



Эозинофильный бронхит как причина хронического кашля: диагностика и лечение

Б.А. Черняк, И.Н. Трофименко, И.И. Воржева

В ряду причин хронического кашля (ХК) одно из важных мест занимает эозинофильный бронхит (ЭБ) – заболевание нижних дыхательных путей (НДП), обусловленное эозинофильным воспалением Т2-типа. Синдром ХК в сочетании с локальной эозинофилией НДП, определяемой с помощью цитологического анализа мокроты или бронхоальвеолярного лаважа, нередко является причиной ошибочного диагноза “классической” бронхиальной астмы или же ее кашлевого варианта. В обзоре рассматриваются дифференциально-диагностические критерии ЭБ с учетом его патогенетических отличий от “классического” и кашлевого вариантов бронхиальной астмы. Подчеркивается необходимость для постановки обоснованного диагноза ЭБ оценки бронхиальной гиперреактивности и эозинофилии НДП. Приводятся данные литературы об эффективности монотерапии ингаляционными глюкокортикостероидами и целесообразности их сочетания с антилейкотриеновыми препаратами. Обосновывается необходимость ранней диагностики и длительной терапии ЭБ для профилактики его рецидивирующего течения и возможной трансформации в заболевание с необратимой обструкцией.

Ключевые слова: хронический кашель, эозинофильный бронхит, кашлевая бронхиальная астма, ингаляционные глюкокортикостероиды, антилейкотриеновые препараты.

Введение

Хронический кашель (ХК) является одной из наиболее распространенных жалоб у пациентов, обращающихся за амбулаторной помощью: на его долю приходится от 20 до 40% случаев [1, 2]. Однако определить причины кашля в условиях реальной клинической практики удается не во всех случаях даже при тщательном соблюдении рекомендаций по его диагностике. Так, причина ХК может оставаться неуточненной в 33–46% случаев [3–6]. В ряду причин ХК важное место занимают заболевания нижних дыхательных путей (НДП), классифицируемые по характеру воспаления на эозинофильные и неэозинофильные. При этом примерно у 30–50% пациентов с ХК имеет место эозинофильное воспаление НДП, наличие которого подтверждается эозинофилией мокроты или повышенным содержанием оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) [7, 8]. Среди

таких состояний чаще всего обсуждаются “классическая” бронхиальная астма (КБА), кашлевой вариант бронхиальной астмы (КВБА) и эозинофильный бронхит (ЭБ), для обозначения которого часто используют дефиницию “неастматический ЭБ” [8, 9].

Эозинофильный бронхит впервые был описан более 30 лет назад P.G. Gibson et al., которые обнаружили у небольшой группы пациентов с ХК эозинофилию в индуцированной мокроте, при этом у них не определялись обструктивные нарушения по данным спирометрии, отсутствовала бронхиальная гиперреактивность (БГР) и отмечался хороший терапевтический ответ на глюкокортикостероиды (ГКС) [10]. В более поздних исследованиях при анализе структуры причин ХК было выявлено, что ЭБ является одной из лидирующих причин кашля при заболеваниях НДП, уступая по частоте только бронхиальной астме (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [11, 12]. В исследовании по изучению причин эозинофилии мокроты ($\geq 3\%$ эозинофилов в цитограмме) из 398 пациентов 38% вошли в группу ЭБ, представляющего самую частую причину эозинофилии НДП, тогда как на ХОБЛ, БА и их сочетание пришлось 31, 11 и 20% соответственно [12].

Характеризуя пациентов с ЭБ, следует отметить некоторые особенности, такие как гендерные различия – отчетливое преобладание жен-

Кафедра клинической аллергологии и пульмонологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования” Минздрава России.

Борис Анатольевич Черняк – докт. мед. наук, профессор.

Ирина Николаевна Трофименко – докт. мед. наук, доцент, зав. кафедрой.

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

Контактная информация: Трофименко Ирина Николаевна, tin11@mail.ru



щин (71,1–83,3%), значительная продолжительность ХК (в среднем на протяжении 26 мес) и отсутствие курения табака в анамнезе у большинства больных. Что касается выраженности эозинофильного синдрома при ЭБ в приводимых наблюдениях, то надо отметить значимый уровень эозинофилии в мокроте – всегда более 3% (средние значения 8,7–10,8%), тогда как содержание эозинофилов в периферической крови вовсе не обязательно повышено, составляя в среднем 180–187 клеток/мкл [11, 12].

Этиология и патогенетические особенности ЭБ

Этиология ЭБ до настоящего времени остается недостаточно изученной. Среди возможных причин заболевания указываются атопическая аллергия, экологические и профессиональные факторы, иногда лекарственные средства [1]. В литературе представлены наблюдения профессионального ЭБ, обусловленного ингаляционным воздействием акрилатов, латекса, спор грибов, лизоцима, отвердителя эпоксидной смолы, жидкости, используемой при металлообработке, формальдегида, изоцианатов, мучной пыли и газосварочного аэрозоля [7, 13, 14]. Описаны случаи лекарственно-индуцированного ЭБ, ассоциированные с приемом буцилламина при ревматоидном артрите, месалазина по поводу язвенного колита и лефлуномида у пациента с легочным саркоидозом [15–17]. У большинства же больных определить причину ЭБ не удается, что позволяет отнести эти случаи к идиопатической (эндогенной) форме заболевания.

В основе патогенеза ЭБ, по современным представлениям, лежит иммуноопосредованное хроническое эозинофильное воспаление Т2-типа, включающее участие Th2- и Th17-лимфоцитов, а также ILC2 (лимфоидные клетки врожденного иммунитета 2-го типа) [18–21]. Сравнительный клинко-морфологический анализ, основанный на исследовании биопсийного материала бронхов у больных ЭБ и БА, а также результаты лабораторных исследований продемонстрировали ряд общих признаков эозинофильного воспаления при этих заболеваниях. В частности, отмечалось сходство в утолщении базальной мембраны, увеличении количества эозинофилов, Т-лимфоцитов, экспрессирующих интерлейкин-4 (ИЛ-4), ИЛ-5, а также Т-регуляторных клеток (CD4⁺CD25⁺CD127⁻) и Th17, продуцирующих ИЛ-17. Кроме того, было существенно повышено содержание рецепторов хемокинов (CCR3, CCR5, CCR6, CXCR3) и маркера активации CD25, являющегося рецептором для ИЛ-2 [18, 20, 22, 23]. Обе группы пациентов характеризовались

повышенным уровнем цистеиниловых лейкотриенов и эозинофильного катионного белка, а также были сопоставимы по степени экспрессии генов ИЛ-5 и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора в клетках жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) [24, 25].

Помимо отмеченного сходства с БА воспаление при ЭБ имеет и значимые отличия, касающиеся локализации и численности тучных клеток. Их количество в образцах браш-биопсии было увеличено у пациентов с ЭБ по сравнению с больными БА [25]. В то же время инфильтрация тучными клетками гладкомышечной ткани отмечается только при БА, с чем связывают наличие БГР при БА и ее отсутствие у пациентов с ЭБ [26]. Предполагается, что медиаторы, продуцируемые мастоцитами эпителиального слоя, при ЭБ не достигают гладкомышечных клеток бронхов, вследствие чего гиперреактивность НДП не формируется [19].

Приведенные данные свидетельствуют о важной роли эозинофилов и тучных клеток, в частности их локализации, в формировании БГР. По-видимому, с характером ассоциации эозинофилов и мастоцитов в дыхательных путях (ДП) связано отсутствие БГР – ключевого патогенетического и клинического признака ЭБ. В этом контексте интерес представляет недавно проведенное количественное исследование распределения эозинофилов, мастоцитов и лимфоцитов на разных уровнях НДП (карина трахеи и язычковых сегментов, передний базальный сегмент правого нижнедолевого бронха) у больных ЭБ (n = 24), КБА (n = 20) и КВБА (n = 20) [27]. Состав эффекторных клеток воспаления в биоптатах бронхов показал гетерогенный характер патологических изменений при ЭБ. По степени интенсивности клеточной инфильтрации эозинофилов, мастоцитов, лимфоцитов, а также толщине базальной мембраны достоверные различия между ЭБ, КБА и КВБА в *проксимальных отделах ДП* отсутствовали. В то же время медиана количества эозинофилов в подслизистой оболочке *периферических ДП* (базальный сегмент) при ЭБ была значительно ниже (p < 0,05), чем при КБА и КВБА, – 0,0 (0,0–18,1); 16,9 (0,0–136,3) и 24,1 (1,6–78,4) клеток/мм² соответственно, тогда как содержание тучных клеток и лимфоцитов в этой же зоне бронхов (в подслизистой оболочке) между сравниваемыми группами достоверно не различалось. Аналогично с эозинофилами распределялись и тучные клетки в гладкомышечной оболочке периферических отделов ДП, где мастоциты отсутствовали или плотность их была минимальной при ЭБ

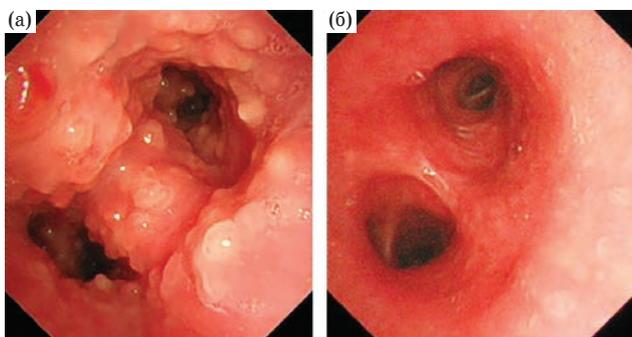


Рис. 1. Эндоскопическая картина бронхиального дерева у 43-летней женщины с ХК (гистологически верифицирован ЭБ): а – до терапии; б – через 1 мес после лечения системными ГКС и ингаляционным будесонидом [34].

в отличие от БА, при которой их количество в гладкомышечной оболочке было значительно выше, – 0,0 (0,0–21,2) и 51,4 (29,3–71,7) клеток/мм² соответственно ($p < 0,05$). Эти данные детализируют и убедительно подтверждают результаты ранее проведенных исследований [26].

Ключевое патогенетическое отличие ЭБ от БА, включая КВБА, обычно ассоциируется с нормальной бронхиальной реактивностью, которая, как правило, объясняется отсутствием или низким количеством мастоцитов в гладкомышечной ткани периферических отделов НДП. Закономерен вопрос: а что тормозит миграцию мастоцитов или их предшественников в гладкомышечную оболочку бронхов? Анализ научной литературы демонстрирует возможную связь с уровнем простагландина E₂ (ПГЕ₂) – бронхотекторного липидного медиатора, обладающего свойствами эндогенного бронходилататора. Так, содержание ПГЕ₂ в индуцированной мокроте у больных ЭБ составляло 839 ± 69 нг/л и многократно превосходило этот показатель у больных КБА (25 ± 6 нг/л), КВБА (33 ± 8 нг/л) и у здоровых лиц (24 ± 8 нг/л) ($p < 0,01$ при сравнении всех групп с ЭБ) [28]. То обстоятельство, что при ЭБ уровень ПГЕ₂ в НДП значительно выше, чем при КБА и КВБА, позволило исследователям высказать гипотезу о роли этого медиатора в торможении миграции мастоцитов в гладкие мышцы бронхов, что предотвращает пролиферацию гладкомышечных клеток, бронхоконстрикцию и БГР [29, 30].

Диагностика

Для преобладающего большинства пациентов с ЭБ характерны отсутствие в анамнезе курения табака и дебют болезни в среднем возрасте, хотя описан и ЭБ у детей [31]. Единственным клиническим проявлением ЭБ служит ХК, который у большинства больных носит непродуктивный или малопродуктивный характер [8, 11]. В связи

с этим диагноз ЭБ является диагнозом исключения и требует дифференциальной диагностики с другими причинами ХК и выявления эозинофилии НДП с помощью клинических, лабораторных, радиологических и спирометрических исследований [1, 8]. При непродуктивном кашле цитологический анализ эозинофилии в НДП проводится с помощью индуцированной мокроты [27].

Эозинофильный характер воспаления НДП, о чем свидетельствует уровень эозинофилов в мокроте $>3\%$, является одной из ключевых диагностических характеристик ЭБ. Другими словами, эозинофилия мокроты должна подтверждать диагноз ЭБ у всех больных. В случае неэффективности индуцирования мокроты возможно проведение анализа жидкости БАЛ или биопсии слизистой проксимальных отделов бронхов [1, 27]. Вместе с тем следует помнить о низкой информативности цитологического исследования БАЛ при ЭБ, поскольку этот диагностический метод отражает содержание эозинофилов главным образом в альвеолярном и интерстициальном пространстве легочной паренхимы, но не бронхов [27]. Говоря о характере воспаления НДП при ЭБ, следует еще раз подчеркнуть отсутствие корреляции между уровнем эозинофилии в мокроте и периферической крови, что важно не только при диагностике заболевания, но и при оценке эффективности проводимой терапии.

Диагностическая ценность измерения уровня FeNO у пациентов с ЭБ, по данным метаанализа W. J. Song et al., недостаточно высока, поскольку в отличие от КБА уровень FeNO у больных ЭБ характеризовался меньшей чувствительностью и непостоянной величиной специфичности [32]. Выявленные различия, по-видимому, обусловлены разными механизмами регуляции уровней FeNO и эозинофилии при этих заболеваниях, что ставит под сомнение дифференциально-диагностическое значение FeNO у пациентов с ХК при эозинофилии НДП [26, 33].

Что касается функциональных исследований, следует отметить исключительно важную роль таких диагностических критериев ЭБ, как отсутствие бронхиальной обструкции и ее вариабельности, что подтверждается “нормальными” спирометрическими показателями, в том числе при их мониторинге в динамике, а также отсутствие БГР по результатам бронхопровокационного теста с метахолином [1, 11, 19]. В частности, стандартизованным показателем отсутствия БГР является $ПК_{20} > 8$ мг/мл ($ПК_{20}$ – провокационная концентрация метахолина, обеспечивающая снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФV₁) $\geq 20\%$ от исходных показателей).



Фибробронхоскопия самостоятельного диагностического значения при ЭБ не имеет, но может быть полезной для дифференциальной диагностики с другими причинами ХК, при необходимости проведения БАЛ или биопсии, особенно при наличии визуальных изменений, в том числе обусловленных выраженной эозинофильной инфильтрацией слизистой бронхов в виде диффузных узелковых образований (рис. 1).

Дифференциальная диагностика ХК у пациентов с эозинофилией НДП в первую очередь проводится между ЭБ, КБА и КВБА, которые, несмотря на сходство клинической картины, существенно различаются по патогенетическим и функциональным признакам (таблица).

Если клиническая характеристика и диагностика КБА широко освещены и хорошо известны, то с КВБА, описанным впервые в 1979 г. W.M. Corrao et al. [36], врачи знакомы гораздо меньше, что приводит к нередким диагностическим ошибкам.

Кашлевой вариант БА проявляется преимущественно непродуктивным кашлем в ответ на такие триггеры, как аллергены, холодный воздух, разговор, смех и др. При этом, как правило, отсутствуют хрипы, одышка, регистрируются нормальные или пограничные значения $ОФВ_1$, но, как и при КБА, определяется БГР при метахолиновом тесте [28, 30]. В отличие от КБА при КВБА отмечается гораздо большее снижение порога кашлевого рефлекса, а также высокая чувствительность слизистой гортани и глотки [37]. При КВБА, как и при КБА, наблюдаются разные фенотипы (аллергический и неаллергический), среди которых по характеру воспаления во многих случаях определяется эозинофильный вариант. В частности, эозинофилия мокроты ($\geq 3\%$) при КВБА выявляется у 32,5–48,0% пациентов [37, 38].

Хотя приведенные выше морфологические данные свидетельствуют о различиях эозинофильного воспаления в НДП при БА и ЭБ, при сравнительном анализе поражения малых ДП в этих же группах больных с помощью компьютерной томографии отмечены сопоставимые признаки патологии дистальных отделов НДП (центрилобулярные узелки и “воздушные ловушки”), что не позволяет использовать лучевые методы для дифференциальной диагностики ЭБ и БА [1, 27, 39].

Завершая раздел по диагностике ЭБ, следует подчеркнуть, что она требует проведения комплексного клинико-функционального обследования больных с подтверждением локальной эозинофилии НДП. На протяжении последнего 10-летия критерии диагноза ЭБ остаются преж-

Дифференциально-диагностические признаки ХК при эозинофильных заболеваниях НДП (адаптировано из [9, 30, 35])

Признак	ЭБ	КВБА	КБА
Симптомы	Кашель ± ± мокрота	Преимущественно изолированный кашель	Одышка, кашель, хрипы
Атопия	Как в общей популяции	Часто	Часто
Вариабельность бронхиальной обструкции	Нет	Возможна	Характерна
Обратимость бронхиальной обструкции	Нет	Возможна	Характерна
БГР	Нет	Да	Да
Кашлевая гиперреактивность в ответ на капсаицин	Да	Возможна	Возможна
Эозинофилия мокроты ($>3\%$)	Всегда	Часто	Часто
Ответ на ГКС	Да	Да	Да
Эозинофилия подслизистого слоя	Всегда	Часто	Часто
Толщина базальной мембраны	Увеличена	Увеличена	Увеличена
Тучные клетки в гладкомышечной ткани бронхов	Нет	Да	Да

ними и включают следующий набор признаков [8, 11]:

- непродуктивный или с небольшим количеством мокроты ХК;
- нормальные спирометрические показатели;
- отсутствие обратимости бронхиальной обструкции;
- отрицательный бронхопровокационный тест с метахолином;
- эозинофилия мокроты ($>3\%$);
- терапевтический ответ на ГКС;
- исключены другие причины ХК.

Лечение

В случаях известного/предполагаемого этиологического триггера ЭБ (профессиональный, аллергенный, лекарственный) необходимы элиминационные мероприятия, направленные на устранение контакта с вероятным причинно-значимым фактором [8, 13]. Вместе с тем, согласно имеющимся рекомендациям по ведению пациентов с ЭБ, в большинстве случаев необходима фармакотерапия, в рамках которой ингаляционные ГКС (ИГКС) рассматриваются в качестве терапии первой линии, а антилейкотриеновые препараты являются препаратами второго ряда [40, 41].

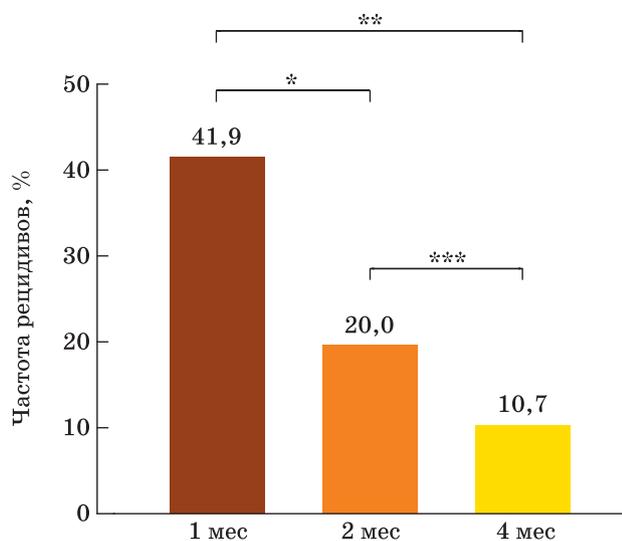


Рис. 2. Риск рецидива ЭБ у пациентов в течение года в зависимости от продолжительности применения ИГКС [43]. * $p = 0,0644$. ** $p = 0,0071$. *** $p = 0,5398$.

У большинства пациентов наблюдается симптоматическое улучшение и значительное снижение количества эозинофилов в мокроте через 1 мес лечения ИГКС [42, 43]. Так, в исследовании, включавшем 101 пациента с ЭБ, уже через 1 мес терапии ИГКС наблюдалось существенное уменьшение выраженности кашля при оценке с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) – с $5,9 \pm 2,0$ до $1,3 \pm 1,7$ балла ($p < 0,0001$), а медиана количества эозинофилов в индуцированной мокроте снизилась с $7,6$ до $1,0\%$ ($p < 0,0001$). При этом исследователи разделили пациентов на 3 группы в зависимости от продолжительности применения ИГКС (будесонид 200 мкг 2 раза в сутки) – 1, 2 и 4 мес, с целью оценки количества рецидивов ЭБ при разной продолжительности лечения [43]. Результаты исследования показали, что, несмотря на раннюю отчетливую положительную динамику, в случае прекращения приема будесонида через 1 мес риск рецидива ЭБ в течение года составлял 41,9% по сравнению с 10,7% у пациентов с продолжительностью терапии 4 мес ($p = 0,0071$) (рис. 2).

Аналогичные данные получены и другими исследователями. Так, при наблюдении 141 пациента с ЭБ более 1 года (медиана 4,1 года) рецидивы после лечения отмечены у 59,6% больных [44].

Монтелукаст можно рассматривать в качестве эффективного дополнения к ИГКС [41, 45, 46]. В частности, при добавлении монтелукаста к ингаляционному будесониду после 2-недельного лечения отмечалось более выраженное снижение интенсивности кашля по сравнению с монотерапией будесонидом при оценке с помощью ВАШ –

$26,06 \pm 13,91$ против $17,19 \pm 17,64$ балла ($p = 0,0210$), что демонстрирует дополнительные преимущества комбинированной терапии ЭБ у пациентов с выраженным кашлем. Аналогичные результаты при динамической оценке кашля наблюдались через 4 нед ($p = 0,0415$). При сравнении количества эозинофилов в зависимости от варианта терапии авторы не отмечали преимуществ комбинированной терапии в первые недели. Однако через 4 нед лечения количество больных с нормальным уровнем эозинофилов в мокроте в группе монтелукаста/будесонида было выше, чем в группе монотерапии будесонидом, – 51,5 против 25,0% ($p = 0,0414$) [46].

Представленные исследования демонстрируют хороший терапевтический ответ у пациентов с ЭБ на терапию ИГКС и комбинацией ИГКС с монтелукастом. Вместе с тем оптимальная продолжительность терапии до настоящего времени не установлена, а ее краткосрочность определяет высокий риск рецидива ЭБ [43]. По результатам недавнего исследования, снижение уровня эозинофилов в мокроте и уменьшение выраженности кашля через 1 мес терапии не сопровождалось снижением уровня клеток-предшественников эозинофилов в мокроте ($p = 0,297$) и, более того, отсутствовала корреляционная зависимость между уровнями клеток-предшественников эозинофилов и эозинофилами мокроты у больных ЭБ [47].

Системная терапия ГКС может потребоваться в случаях кашля, устойчивого к лечению высокими дозами ИГКС, и при персистирующем эозинофильном воспалении [48]. Важно отметить, что у части пациентов эозинофилия мокроты может сохраняться в бессимптомный период [1].

Таким образом, представленные данные убедительно свидетельствуют о необходимости более длительной терапии ЭБ (не менее 4 мес) для предотвращения его рецидивов, а уменьшение выраженности кашля и снижение количества эозинофилов мокроты при краткосрочном лечении не являются надежными показателями эффективности проводимой фармакотерапии.

Эволюция ЭБ

Данные по долгосрочному наблюдению пациентов с ЭБ до настоящего времени ограничены и сводятся к выраженной вариабельности течения ЭБ. Вместе с тем есть предположения о рисках развития хронической обструкции ДП, включая БА, у пациентов с рецидивирующим течением ЭБ. В частности, средние значения ОФВ₁ на 9-м и 12-м месяцах исследования были достоверно ниже в группе рецидивирующего ЭБ, чем в группе пациентов без рецидива ЭБ ($p < 0,01$) [49].



При наблюдении за 32 пациентами с ЭБ на протяжении как минимум 1 года только у 1 пациента было зарегистрировано полное исчезновение симптомов, у большинства больных ЭБ (у 72%) отмечались постоянные симптомы и/или продолжающееся воспаление НДП, у 9% больных развилась БА с типичными симптомами и БГР, а у 16% пациентов сформировалась фиксированная бронхиальная обструкция, определяемая стойким снижением постбронходилатационного отношения $ОФВ_1$ к форсированной жизненной емкости легких <70% [48].

Ряд авторов не исключают верности предположения о том, что именно ЭБ предшествует эозинофильному фенотипу ХОБЛ. В частности, было отмечено, что у 30–40% пациентов с ХОБЛ без БА в анамнезе и обратимости бронхиальной обструкции имеется эозинофилия мокроты. Эти наблюдения предполагают одно из возможных объяснений наличия у некоторых пациентов с ХОБЛ эозинофильного воспаления НДП, связанного с предшествующим ЭБ [50, 51]. Прогрессирующая необратимая обструкция НДП может возникать вследствие их ремоделирования, вторичного по отношению к стойкому эозинофильному воспалению в бронхах на фоне неадекватной терапии ГКС [49]. В случае справедливости этого предположения ранняя диагностика и эффективная терапия ЭБ имеют определяющее прогностическое значение.

Заключение

Эозинофильный бронхит является хроническим воспалительным заболеванием, представляющим одну из самых частых причин ХК у пациентов с отсутствием патологических изменений при рентгенографии легких, без obstructивных вентиляционных нарушений и БГР. Следует также помнить о возможном ЭБ при дифференциальной диагностике с другими заболеваниями, сопровождающимися эозинофилией НДП. Несмотря на клиническое сходство ЭБ и БА, их патогистология существенно различается, что лежит в основе функциональных особенностей этих заболеваний. Применение ИГКС является терапией первой линии, однако вопрос о ее продолжительности остается открытым. У большинства пациентов после непродолжительного применения ИГКС сохраняются симптомы или эозинофильное воспаление НДП, а также риск рецидивов ЭБ. При этом до настоящего времени естественная эволюция ЭБ не имеет строго определенных трендов и характеризуется существенной гетерогенностью. Риск развития хронических obstructивных заболеваний при рецидивирующем течении ЭБ диктует необ-

ходимость его ранней диагностики и длительной терапии ИГКС, а при недостаточном ее эффекте – в сочетании с антилейкотриеновыми препаратами. Представляется перспективным исследование эффективности биологической терапии у больных ЭБ с рецидивирующим течением, при котором возникает потребность в использовании системных ГКС и формируются признаки фиксированной бронхиальной обструкции.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Список литературы

1. Yildiz T, Dülger S. Non-asthmatic eosinophilic bronchitis. *Turkish Thoracic Journal* 2018;19(1):41-5.
2. Finley CR, Chan DS, Garrison S, Korownyk C, Kolber MR, Campbell S, Eurich DT, Lindblad AJ, Vandermeer B, Allan GM. What are the most common conditions in primary care? Systematic review. *Canadian Family Physician* 2018;64(11):832-40.
3. Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC, Boulet LP, Braman SS, Brightling CE, Brown KK, Canning BJ, Chang AB, Dicipinigitis PV, Eccles R, Glomb WB, Goldstein LB, Graham LM, Hargreave FE, Kvale PA, Lewis SZ, McCool FD, McCrory DC, Prakash UBS, Pratter MR, Rosen MJ, Schulman E, Shannon JJ, Hammond CS, Tarlo SM. American College of Chest Physicians (ACCP) diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006 Jan;129(1 Suppl):1S-23S.
4. Morice AH, Fontana GA, Sovijarvi AR, Pistolesi M, Chung KF, Widdicombe J, O'Connell F, Geppetti P, Gronke L, De Jongste J, Belvisi M, Dicipinigitis P, Fischer A, McGarvey L, Fokkens WJ, Kastelik J; ERS Task Force. The diagnosis and management of chronic cough. *The European Respiratory Journal* 2004 Sep;24(3):481-92.
5. Chung KF, Pavord ID. Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough. *The Lancet* 2008 Apr;371(9621):1364-74.
6. Pratter MR. Unexplained (idiopathic) cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006 Jan;129(1 Suppl):220S-1S.
7. Xie J, Chung KF, Lai K. Uncommon causes of chronic cough associated with airway eosinophilia. *Journal of Thoracic Disease* 2021 May;13(5):3191-6.
8. Niimi A. Narrative review: how long should patients with cough variant asthma or non-asthmatic eosinophilic bronchitis be treated? *Journal of Thoracic Disease* 2021 May;13(5):3197-214.
9. Magni C, Chellini E, Zanasi A. Cough variant asthma and atopic cough. *Multidisciplinary Respiratory Medicine* 2010 Apr;5(2):99-103.
10. Gibson PG, Dolovich J, Denburg J, Ramsdale EH, Hargreave FE. Chronic cough: eosinophilic bronchitis without asthma. *The Lancet* 1989 Jan;1(8651):1346-8.
11. Brightling CE, Ward R, Goh KL, Wardlaw AJ, Pavord ID. Eosinophilic bronchitis is an important cause of chronic cough. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1999 Aug;160(2):406-10.
12. Cho J, Choi SM, Lee J, Park YS, Lee SM, Yoo CG, Kim YW, Han SK, Lee CH. Clinical outcome of eosinophilic airway inflammation in chronic airway diseases including nonasthmatic eosinophilic bronchitis. *Scientific Reports* 2018 Jan;8(1):146.
13. Quirce S. Eosinophilic bronchitis in the workplace. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2004 Apr;4(2):87-91.
14. Wiggins RE, Barber CM. Metalworking fluids: a new cause of occupational non-asthmatic eosinophilic bronchitis. *Thorax* 2017 Jun;72(6):579-80.



15. Ogawa H, Fujimura M, Heki U, Kitagawa M, Matsuda T. Eosinophilic bronchitis presenting with only severe dry cough due to buccillamine. *Respiratory Medicine* 1995 Mar;89(3):219-21.
16. Cernomaz AT, Bordeianu G, Terinte C, Gavrilescu C.M. Non-asthmatic eosinophilic bronchitis in an ulcerative colitis patient – a putative adverse reaction to mesalazine: a case report and review of literature. *World Journal of Clinical Cases* 2020 Sep;8(18):4162-8.
17. Butler B, Rubio C, Ie S, Loschner A. Chronic cough and drug-induced eosinophilic bronchitis. *Internal Medicine Journal* 2022 Jan;52(1):150-1.
18. Park SW, Jangm HK, An MH, Min JW, Jang AS, Lee JH, Park CS. Interleukin-13 and interleukin-5 in induced sputum of eosinophilic bronchitis: comparison with asthma. *Chest* 2005 Oct;128(4):1921-7.
19. Gonlugur U, Gonlugur TE. Eosinophilic bronchitis without asthma. *International Archives of Allergy and Immunology* 2008;147(1):1-5.
20. Zhan C, Xu R, Liu J, Zhang S, Luo W, Chen R, Lai K. Increased sputum IL-17A level in non-asthmatic eosinophilic bronchitis. *Lung* 2018 Dec;196(6):699-705.
21. Zhan C, Liu J, Xu R, Liang W, Luo W, Zhong N, Lai K, Sehmi R, Chen R. Increased numbers of group 2 innate lymphoid cells in the airways of patient with eosinophilic bronchitis. *Respirology* 2018;23(Suppl 2):75-6.
22. Huang J, Liu J, Xian Y, Liu B, Wu Y, Zhan C, Liang W, Luo W, Lai K, Chen R. Elevated circulating CD4⁺CD25⁺CD127⁻/low regulatory T cells in patients with non-asthmatic eosinophilic bronchitis. *Lung* 2020 Jun;198(3):491-7.
23. Brightling CE, Symon FA, Birring SS, Bradding P, Wardlaw AJ, Pavord ID. Comparison of airway immunopathology of eosinophilic bronchitis and asthma. *Thorax* 2003 Jun;58(6):528-32.
24. Brightling CE, Ward R, Woltmann G, Bradding P, Sheller JR, Dworski R, Pavord ID. Induced sputum inflammatory mediator concentrations in eosinophilic bronchitis and asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2000 Sep;162(3 Pt 1):878-82.
25. Fujimura M, Ogawa H, Yasui M, Matsuda T. Eosinophilic tracheobronchitis and airway cough hypersensitivity in chronic non-productive cough. *Clinical & Experimental Allergy* 2000 Jan;30(1):41-7.
26. Diver S, Russell RJ, Brightling CE. Cough and eosinophilia. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. In Practice 2019 Jul-Aug;7(6):1740-7.
27. Zhang Q, Luo W, Zhan W, Xie J, Wang H, Chung KF, Lai K. Non-asthmatic eosinophilic bronchitis is characterized by proximal airway eosinophilic inflammation as compared with classic asthma and cough variant asthma. *Clinical & Experimental Allergy* 2021 Dec;51(12):1637-40.
28. Wang JL, Ren ZY, Xia JB, Huang S, Qi MH, Wang LM, Ye J. [The mechanism of airway inflammation in eosinophilic bronchitis and cough variant asthma.] *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2011 Jun;34(6):433-7.
29. Sastre B, del Pozo V. Role of PGE₂ in asthma and nonasthmatic eosinophilic bronchitis. *Mediators of Inflammation* 2012;2012:645383.
30. Rouadi PW, Idriss SA, Bousquet J, Laidlaw TM, Azar CR, Al-Ahmad MS, Yañez A, Al-Nesf MAY, Nsouli TM, Bahna SL, Abou-Jaoude E, Zaitoun FH, Hadi UM, Hellings PW, Scadding GK, Smith PK, Morais-Almeida M, Gómez RM, Gonzalez Diaz SN, Klimek L, Juvelekian GS, Riachy MA, Canonica GW, Peden D, Wong GWK, Sublett J, Bernstein JA, Wang L, Tanno LK, Chikhladze M, Levin M, Chang YS, Martin BL, Caraballo L, Custovic A, Ortega-Martell JA, Jensen-Jarolim E, Ebisawa M, Fiocchi A, Ansotegui IJ. WAO-ARIA consensus on chronic cough – Part II: Phenotypes and mechanisms of abnormal cough presentation – Updates in COVID-19. *The World Allergy Organization Journal* 2021 Nov;14(12):100618.
31. Kim YH, Kim KW, Baek J, Park HB, Kim H, Song KJ, Lee JM, Sohn MH, Kim KE. Usefulness of impulse oscillometry and fractional exhaled nitric oxide in children with eosinophilic bronchitis. *Pediatric Pulmonology* 2013 Mar;48(3):221-8.
32. Song WJ, Kim HJ, Shim JS, Won HK, Kang SY, Sohn KH, Kim BK, Jo EJ, Kim MH, Kim SH, Park HW, Kim SS, Chang YS, Morice AH, Lee BJ, Cho SH. Diagnostic accuracy of fractional exhaled nitric oxide measurement in predicting cough-variant asthma and eosinophilic bronchitis in adults with chronic cough: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2017;140(3):701-9.
33. Alving K, Malinovsky A. Basic aspects of exhaled nitric oxide. *European Respiratory Monograph* 2010;49:1-31.
34. Ren Y, Dai H. Eosinophilic bronchitis. *The New England Journal of Medicine* 2017 Aug;377(9):873.
35. Brightling CE. Chronic cough due to nonasthmatic eosinophilic bronchitis: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006 Jan;129(1 Suppl):116S-21S.
36. Corrao WM, Braman SS, Irwin RS. Chronic cough as the sole presenting manifestation of bronchial asthma. *The New England Journal of Medicine* 1979 Mar;300(12):633-7.
37. Lai K, Zhan W, Wu F, Zhang Y, Lin L, Li W, Yi F, Jiang Z, Dai Y, Li S, Lin J, Yuan Y, Jiang Y, Qiu C, Zhao L, Chen M, Qiu Z, Li H, Chen R, Luo W, Xie J, Guo C, Jiang M, Yang X, Shi G, Sun D, Chen R, Chung KF, Shen H, Zhong N. Clinical and inflammatory characteristics of the Chinese APAC cough variant asthma cohort. *Frontiers in Medicine* 2022 Jan;8:807385.
38. Rybka-Fraczek A, Dabrowska M, Grabczak EM, Bialek-Gosk K, Klimowicz K, Truba O, Nejman-Gryz P, Paplinska-Goryca M, Krenke R. Inflammatory phenotypes of cough variant asthma as response predictors to anti-asthmatic therapy. *Journal of Inflammation Research* 2022 Jan;15:595-602.
39. Park SW, Park JS, Lee YM, Lee JH, Jang AS, Kim DJ, Hwangbo Y, Uh ST, Kim YH, Park CS. Differences in radiological/HRCT findings in eosinophilic bronchitis and asthma: implication for bronchial responsiveness. *Thorax* 2006 Jan;61(1):41-7.
40. Morice AH, Millqvist E, Bieksiene K, Birring SS, Dicipinigitis P, Domingo Ribas C, Hilton Boon M, Kantar A, Lai K, McGarvey L, Rigau D, Satia I, Smith J, Song WJ, Tonia T, van den Berg JWK, van Manen MJG, Zacharasiewicz A. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *The European Respiratory Journal* 2020;55(1):1901136.
41. Côté A, Russell RJ, Boulet LP, Gibson PG, Lai K, Irwin RS, Brightling CE; CHEST Expert Cough Panel. Managing chronic cough due to asthma and NAEB in adults and adolescents: CHEST guideline and Expert Panel report. *Chest* 2020;158(1):68-96.
42. Brightling CE, Ward R, Wardlaw AJ, Pavord ID. Airway inflammation, airway responsiveness and cough before and after inhaled budesonide in patients with eosinophilic bronchitis. *The European Respiratory Journal* 2000 Apr;15(4):682-6.
43. Zhan W, Tang J, Chen X, Yi F, Han L, Liu B, Luo W, Chen Q, Lai K. Duration of treatment with inhaled corticosteroids in nonasthmatic eosinophilic bronchitis: a randomized open label trial. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease* 2019;13:1753466619891520.
44. Lai K, Liu B, Xu D, Han L, Lin L, Xi Y, Wang F, Chen R, Luo W, Chen Q, Zhong N. Will nonasthmatic eosinophilic bronchitis develop into chronic airway obstruction?: a prospective, observational study. *Chest* 2015 Oct;148(4):887-94.
45. Cai C, He MZ, Zhong SQ, Tang Y, Sun BQ, Chen QL, Zhong NS. Add-on montelukast vs double-dose budesonide in nonasthmatic eosinophilic bronchitis: a pilot study. *Respiratory Medicine* 2012 Oct;106(10):1369-75.
46. Bao W, Liu P, Qiu Z, Yu L, Hang J, Gao X, Zhou X. Efficacy of add-on montelukast in nonasthmatic eosinophilic bronchitis: the additive effect on airway inflammation, cough and life quality. *Chinese Medical Journal* 2015 Jan;128(1):39-45.



47. Zhan C, Xu R, Li B, Liu J, Liang W, Zhang S, Fang L, Zhong S, de Silva SDSH, Sivapalan D, Luo W, Li J, Lai K, Zhong N, Sehmi R, O'Byrne PM, Chen R. Eosinophil progenitors in patients with non-asthmatic eosinophilic bronchitis, eosinophilic asthma, and normal controls. *Frontiers in Immunology* 2022 Mar;13:737968.
48. Berry MA, Hargadon B, McKenna S, Shaw D, Green RH, Brightling CE, Wardlaw AJ, Pavord ID. Observational study of the natural history of eosinophilic bronchitis. *Clinical & Experimental Allergy* 2005 May;35(5):598-601.
49. Park SW, Lee YM, Jang AS, Lee JH, Hwangbo Y, Kim DJ, Park CS. Development of chronic airway obstruction in patients with eosinophilic bronchitis: a prospective follow-up study. *Chest* 2004 Jun;125(6):1998-2004.
50. Brightling CE, Monteiro W, Ward R, Parker D, Morgan MD, Wardlaw AJ, Pavord ID. Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *The Lancet* 2000 Oct;356(9240):1480-5.
51. Pizzichini E, Pizzichini MM, Gibson P, Parameswaran K, Gleich GJ, Berman L, Dolovich J, Hargreave FE. Sputum eosinophilia predicts benefit from prednisone in smokers with chronic obstructive bronchitis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1998 Nov;158(5 Pt 1):1511-7.

Eosinophilic Bronchitis as a Cause of Chronic Cough: Diagnosis and Treatment

B.A. Chernyak, I.N. Trofimenko, and I.I. Vorzheva

Eosinophilic bronchitis (EB) is one of the important causes of chronic cough caused by type 2 eosinophilic inflammation of lower respiratory tract. Chronic cough in combination with sputum eosinophilia or bronchoalveolar lavage are often the cause of misdiagnosis of asthma or its cough variant. The review considers the differential diagnostic criteria for EB, concentrating on the pathogenetic differences between the «classic» and cough variants of asthma. Assessment of sputum eosinophilia and airway hyperresponsiveness is important for investigation of the cause of chronic cough. Literature data present the effectiveness of monotherapy with inhaled corticosteroids and the advisability of their combination with antileukotriene drugs. Early diagnosis and long-term therapy of EB are necessary to prevent its recurrent course and possible transformation into a disease with irreversible obstruction.

Key words: chronic cough, eosinophilic bronchitis, cough-variant asthma, inhaled corticosteroids, antileukotriene drugs.

Журналы издательства "Атмосфера"

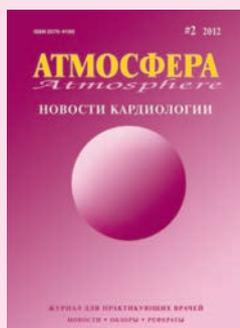


Продолжается подписка на научно-практический журнал "НЕРВНЫЕ БОЛЕЗНИ"

Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук, а также входит в ядро Российского индекса научного цитирования (РИНЦ).

Журнал выходит 4 раза в год.

Подписной индекс в Объединенном каталоге "Пресса России" E38949



Продолжается подписка на научно-практический журнал "АТМОСФЕРА. НОВОСТИ КАРДИОЛОГИИ"

Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Журнал выходит 3 раза в год.

Подписной индекс в Объединенном каталоге "Пресса России" E38946

Подписку на журналы издательства "Атмосфера" можно оформить через подписные агентства "Книга-Сервис" или "Урал-пресс", редакционную подписку на любой журнал издательства можно оформить на сайте <http://atm-press.ru>