

Лекарственно-индуцированная эозинофилия

*О. Д. Остроумова^{1,2}, Е. Ю. Шахова², А. И. Кочетков¹

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, обособленное структурное подразделение
«Российский геронтологический научно-клинический центр»,
ул. 1-я Леонова, д. 16, Москва, 129226, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. Делегатская, д. 20/1, Москва, 127423, Российская Федерация

Резюме. Эозинофилия может быть вызвана разными причинами, в том числе приемом лекарственных средств. Актуальность изучения проблемы лекарственно-индуцированной эозинофилии обусловлена тяжелыми последствиями, ассоциированными с данным состоянием, в частности эозинофилией-миалгией, DRESS-синдромом, поражением сердца и мультисистемными проявлениями, которые могут привести к летальному исходу. Цель работы: анализ и систематизация данных о факторах риска развития лекарственно-индуцированной эозинофилии и ее распространенности при применении различных групп лекарственных средств, а также обобщение информации о существующих способах профилактики и коррекции данного состояния. Установлено, что наиболее часто лекарственно-индуцированная эозинофилия развивается на фоне приема антибиотиков групп пенициллинов, цефалоспоринов, тетрациклинов, а также сульфаниламидов, противомаларийных, противолепрозных, противосудорожных и нестероидных противовоспалительных препаратов. Систематизированы данные о распространенности лекарственно-индуцированной эозинофилии при использовании лекарственных средств различных групп с указанием типа реакции и тяжести состояния. Данное патологическое состояние встречается у пациентов всех возрастных категорий, с одинаковой частотой как у мужчин, так и у женщин. К факторам риска возникновения лекарственно-индуцированной эозинофилии относят наличие ряда клональных заболеваний крови, некоторых других заболеваний (аллергических и атопических), инфекций (особенно паразитарных), опухолей, а также одновременный прием двух или более лекарственных средств из указанных выше групп. Бессимптомная эозинофилия не требует прекращения проводимой медикаментозной терапии. При наличии клинической симптоматики, связанной с эозинофилией, препарат целесообразно отменить или заменить, а при невозможности этого лечение продолжают на фоне обязательного мониторинга клинической картины и гематологических показателей. Для обеспечения адекватной профилактики и ранней диагностики лекарственно-индуцированной эозинофилии необходимо повышать информированность практикующих врачей разных специальностей о возможности развития такой нежелательной реакции на фоне фармакотерапии.

Ключевые слова: эозинофилия; лекарственно-индуцированная эозинофилия; нежелательные побочные реакции; антибиотики; сульфаниламиды; противомаларийные препараты; противосудорожные препараты; нестероидные противовоспалительные препараты

Для цитирования: Остроумова ОД, Шахова ЕЮ, Кочетков АИ. Лекарственно-индуцированная эозинофилия. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2019;7(4):176–189. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-4-176-189>

***Контактное лицо:** Остроумова Ольга Дмитриевна; ostroumova.olga@mail.ru

Drug-Induced Eosinophilia

*O. D. Ostroumova^{1,2}, E. Yu. Shakhova², A. I. Kochetkov¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University
of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Russian Clinical and Research Center of Gerontology,
16, 1st Leonova St., Moscow 129226, Russian Federation

²A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
of the Ministry of Health of the Russian Federation,
20/1 Delegatskaya St., Moscow 127423, Russian Federation

Abstract. Eosinophilia can be caused by various reasons, including taking certain medications, in which case it is called drug-induced. The relevance of drug-induced eosinophilia issue is due to the serious consequences associated with this condition, in particular eosinophilia-myalgia, DRESS-syndrome (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms), heart damage and

multisystem manifestations which can be fatal. Objective of this review is data analysis and systematization on the prevalence and risk factors for the drug-induced eosinophilia development, as well as a synthesis of existing methods for the prevention and treatment of this condition. Most often, drug-induced eosinophilia develops while taking certain antibiotics, sulfonamides, anti-malarial, anti-leprosy, anticonvulsant, non-steroidal anti-inflammatory drugs. The prevalence of drug-induced eosinophilia varies with the use of different drugs. This pathological condition occurs with the same frequency in both men and women of any age. Risk factors include the presence of several clonal hematological pathologies, non-hematological disorders (allergic and atopic diseases), infections (especially parasitic), tumors, as well as concomitant use of ≥ 2 of the above-mentioned drugs. The main way to prevent drug-induced eosinophilia is to refuse to use and/or replace the drug with another drug that does not have this side effect, provided the patient has clinical symptoms associated with eosinophilia. A symptomatic eosinophilia does not require the discontinuation of ongoing drug therapy. The presence of clinical symptoms associated with eosinophilia dictates the need for discontinuation of the drug, but if this is not possible, the treatment is continued with careful monitoring of the clinical picture and hematological parameters.

Key words: blood eosinophilia; drug-induced eosinophilia; adverse drug reaction; antibiotics; sulfonamides; antimalarial drugs; anti-seizure medications; nonsteroidal anti-inflammatory drugs

For citation: Ostroumova OD, Shakhova EYu, Kochetkov AI. Drug-induced eosinophilia. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2019;7(4):176–189. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-4-176-189>

*Corresponding author: Olga D. Ostroumova; ostroumova.olga@mail.ru

Эозинофилы — тип лейкоцитов (гранулоцитов), образующихся в костном мозге из стволовых клеток. Обычный уровень эозинофилов в крови составляет 1–5 % от общего количества всех лейкоцитов с суточными колебаниями (пик имеет место ночью, а спад — утром). Период полураспада циркулирующих эозинофилов составляет от 6 до 12 часов, при этом большинство эозинофилов находится в тканях (например, в верхних дыхательных путях и желудочно-кишечном тракте) [1].

Эозинофилия — это состояние, при котором количество эозинофилов в периферической крови превышает 1–5 % от общего количества всех лейкоцитов (больше $5 \cdot 10^9/\text{л}$) [1]. Эозинофилия может быть первичной (клональная пролиферация эозинофилов на фоне гематологических заболеваний) и вторичной, вызванной негематологическими расстройствами или связанной с ними¹. Наиболее частыми причинами эозинофилии являются аллергические и атопические болезни (обычно респираторные и кожные), среди других распространенных причин выделяют инфекции (особенно паразитарные, а также грибковые) и опухоли (гематологические или солидные, доброкачественные или злокачественные) [1, 2]. Почти все паразитарные инвазии тканей могут вызывать эозинофилию, но поражение простейшими и неинвазивными многоклеточными, как правило, эозинофилию не провоцирует². В гематологической практике эозинофилия встречается при лимфомах (Ходжкина и ряде других), хроническом миелолейкозе, хроническом эозинофильном лейкозе, идиопатическом гиперэозинофильном синдроме, миелодиспластическом синдроме, ряде острых лейкозов³. С эозинофилией

также достаточно часто ассоциированы заболевания соединительной ткани и некоторые кожные заболевания (например, пузырчатка) [3].

В регионах с низкой распространенностью паразитарных инвазий основной причиной эозинофилии является применение лекарственных средств (ЛС) [4, 5]; в таком случае ее называют лекарственно-индуцированной. Эта нежелательная реакция (НР) может быть вызвана приемом препаратов, отпускаемых по рецепту и без рецепта, а также биологически активных добавок к пище. В большинстве случаев уровень эозинофилов в крови нормализуется после прекращения приема провоцирующего препарата. Тяжесть лекарственно-индуцированной эозинофилии связана с выраженностью аллергических реакций, которые ее сопровождают. Чаще всего клинические проявления эозинофилии затрагивают сердце, легкие, кожу, суставы, кишечник и центральную нервную систему.

Цель работы — анализ и систематизация данных о факторах риска развития лекарственно-индуцированной эозинофилии и ее распространенности при применении различных групп лекарственных средств, а также обобщение существующих способов профилактики и коррекции данного состояния.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННОЙ ЭОЗИНОФИЛИИ

В географических регионах, где глистные инвазии встречается редко, использование ЛС считают наиболее частой причиной эозинофилии [4–6].

¹ Liesveld J, Reagan P. Эозинофилия. Справочник MSD. Профессиональная версия.

<https://www.msdmanuals.com/ru-ru/профессиональный/гематология-и-онкология/эозинофильные-нарушения/эозинофилия>

² Там же.

³ Там же.

Чаще всего эозинофилия развивается на фоне приема антибиотиков из группы пенициллинов, а также сульфаниламидов. Истинную распространенность лекарственно-индуцированной эозинофилии оценить очень трудно, поскольку пациенты могут не знать об эозинофилии, если отсутствуют сопутствующие поражения органов и/или если не был проведен анализ количества эозинофилов в крови в динамике (до, на фоне и после назначения ЛС). Тем не менее в одном из проспективных исследований было показано, что при парентеральном амбулаторном применении антибиотиков эозинофилия развивалась в 25 % случаев [7].

Группы ЛС и конкретные препараты, на фоне приема которых наиболее часто возникает эозинофилия, представлены в таблице 1. Тем не менее эозинофилия может быть вызвана практически любым ЛС, и в большинстве случаев лекарственно-индуцированная эозинофилия не имеет клинических проявлений [8].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННОЙ ЭОЗИНОФИЛИИ

Спектр клинических проявлений лекарственно-индуцированной эозинофилии очень разнообразен: от бессимптомной эозинофилии, являющейся случайной находкой при проведении общего анализа крови, до такой серьезной нежелательной реакции, как лекарственно-индуцированный синдром гиперчувствительности (Drug Induced Hypersensitivity Syndrome, DIHS), называемый также синдромом лекарственной гиперчувствительности (Drug Hypersensitivity Syndrome) или лекарственно-индуцированной реакцией с эозинофилией и системными симптомами (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS) [4, 5]. На фоне эозинофилии могут развиваться поражения конкретных органов и систем [4, 5, 8, 12, 13, 16, 17]:

- эозинофильные легочные инфильтраты; эозинофильный плевральный выпот;
- острый интерстициальный нефрит с эозинофилией;
- синдром эозинофилии-миалгии, который проявляется повышенным количеством эозинофилов в сочетании с тяжелой миалгией, нейропатией, кожной сыпью и мультисистемными проявлениями;
- атопический дерматит, буллезный пемфигид, крапивница, эозинофильный целлюлит, синдром Шулмана, эпизодический ангионевротический отек с эозинофилией;
- эозинофильные гастроэнтероколиты, редко — эозинофильный эзофагит, эозинофильный холецистит;
- васкулит;

- эозинофильный миокардит, эозинофильный перикардит, эозинофильный эндокардит;
- поражение нервной системы, редко — эозинофильный менингит, восходящая полинейропатия;

- DRESS-синдром. Представляет собой форму отсроченной реакции гиперчувствительности к ЛС, которая проявляется лихорадкой, лимфаденопатией и множественным поражением различных органов и систем (гепатит, интерстициальный нефрит, пневмонит, кардит и др.).

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ЛЕКАРСТВЕННО- ИНДУЦИРОВАННОЙ ЭОЗИНОФИЛИИ

Точный механизм лекарственно-индуцированной эозинофилии неизвестен. Эозинофилопоэз в костном мозге стимулируют три цитокина: гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, интерлейкины IL-3 и IL-5, причем IL-5 является основным цитокином, ответственным за эозинофилопоэз [6, 19]. ЛС могут вызвать эозинофилию путем увеличения синтеза этих цитокинов. Эозинофилия может также возникать после введения IL-2, который, как считается, стимулирует выработку IL-5 [19]. ЛС могут вызывать эозинофилию косвенным путем через аллергическую реакцию IVb типа вследствие иммунного ответа, опосредованного Т-хелперами II типа, которые секретируют IL-4, IL-13 и IL-5 и стимулируют производство В-клетками иммуноглобулина E [20].

В проспективном исследовании [7], целью которого было изучение частоты возникновения эозинофилии и реакции гиперчувствительности при парентеральном применении антибиотиков в амбулаторных условиях, было установлено, что у 30 % пациентов с эозинофилией одновременно имелись признаки реакции гиперчувствительности. При применении антибиотиков вероятность развития кожных реакций и повреждения почек у таких пациентов была значительно выше, чем у больных с нормальным количеством эозинофилов в крови. У пациентов с лекарственно-индуцированной эозинофилией реакция гиперчувствительности, как правило, отмечалась в более ранние сроки после начала приема препарата по сравнению с пациентами без эозинофилии (в среднем через 11 суток против 17 суток терапии до дебюта эозинофилии соответственно; уровень значимости $p = 0,0002$) или имели более высокий пик абсолютного количества эозинофилов в крови (в среднем 857 против 699 клеток/мл соответственно; $p = 0,001$) [7]. К сожалению, имеющихся данных научной литературы недостаточно, чтобы подтвердить или опровергнуть эти выводы. Однако из других источников литературы известно,

Таблица 1. Лекарственные средства, применение которых ассоциировано с лекарственно-индуцированной эозинофилией [3–5, 8–18]

Table 1. Drugs associated with drug-induced eosinophilia [3–5, 8–18]

Группа лекарственных средств	Препарат	Тяжесть проявлений эозинофилии	Тип реакции
Цефалоспорины	Цефалексин	Обычно легкие и самоограничивающиеся проявления	Кожные реакции; поражение легких; поражение сердца
Фторхинолоны	Ципрофлоксацин	Нет данных	Поражение центральной нервной системы
Пенициллины	Амоксициллин	Обычно легкие и самоограничивающиеся проявления	Кожные реакции; поражение почек
Тетрациклины	Миноциклин	Тяжелых реакций обычно не бывает	Поражение легких
	Доксициклин		Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы
Антибиотики оксазолидиноновой группы	Линезолид	Нет данных	Нет данных
Противопаразитарные лекарственные средства	Метронидазол	Нет данных	Нет данных
Полиеновые антибиотики	Амфотерицин В	Обычно легкие и самоограничивающиеся проявления	Кожные реакции
Гликопептиды	Ванкомицин Тейкопланин	Нет данных	Кожные реакции; поражение почек
Сульфаниламиды	Триметоприм+сульфаметоксазол Сульфасалазин	Тяжелых реакций обычно не бывает	Поражение легких; поражение сердца
Нитрофураны	Нитрофурантоин	Может вызвать как острые, так и хронические проявления	Поражение легких
Противотуберкулезные лекарственные средства	Этамбутол Рифампицин	Нет данных	Кожные реакции; поражение легких; поражение кишечника
Противомаларийные препараты	Пириметамин	Реакция может быть тяжелой	Поражение легких
Сульфоны	Дапсон	Нет данных	Нет данных
Противовирусные лекарственные средства	Абакавир Невирапин	Нет данных	DRESS-синдром
Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента	Каптоприл Эналаприл Периндоприл	Тяжелых реакций обычно не бывает	Кожные реакции; поражение легких
Диуретики	Спиронолактон	Тяжелая реакция	Кожные реакции
	Гидрохлортиазид	Нет данных	DRESS-синдром
Блокаторы кальциевых каналов	Дилтиазем	Нет данных	Кожные реакции
Антиаритмические препараты	Хинидин	Нет данных	Редкие кожные реакции
Антикоагулянты прямого действия	Гепарин Эноксапарин	Тяжелых реакций обычно не бывает	Нет данных
Альфа-адреномиметики	Метилдопа	Возможны тяжелые, опасные для жизни реакции	Реакции со стороны сердечно-сосудистой системы
Антипсихотические лекарственные средства	Хлорпромазин	Тяжелых реакций обычно не бывает	Обычно поражение легких

Продолжение таблицы 1

Группа лекарственных средств	Препарат	Тяжесть проявлений эозинофилии	Тип реакции
Антидепрессанты	Дезипрамин Имипрамин	Обычно легкие реакции	Кожные реакции
	Тразодон	Обычно легкие реакции	Поражение легких
	Амитриптилин Флуоксетин	Нет данных	Нет данных
	Триптофан	Возможны тяжелые реакции; были зарегистрированы случаи с летальным исходом	Мультисистемные; поражение опорно-двигательного аппарата; кожные реакции
Противосудорожные лекарственные средства	Фенитоин Карбамазепин Фенобарбитон Вальпроевая кислота Ламотриджин	Возможны тяжелые, опасные для жизни реакции	Мультисистемные; кожные реакции; поражение печени; поражение сердца; поражение легких
Нестероидные противовоспалительные препараты	Напроксен Фенопрофен Сулиндак Диклофенак Пироксикам Азапропазон Дифлунизал	Реакция может быть тяжелой	Обычно поражение легких
	Индометацин		Поражение почек
	Ибупрофен		Осложнения со стороны центральной нервной системы
Нестероидный противовоспалительный препарат с антиагрегантной активностью	Ацетилсалициловая кислота	Нет данных	Васкулит
Препараты золота	Миокризин Ауротиомалат натрия (золото-натрий тиомалат) Ауранофин	Обычно легкие и самоограничивающиеся проявления	Обычно кожные реакции
Антагонисты H ₂ -рецепторов	Ранитидин Циметидин	Нет данных	Поражение легких
Ингибиторы протонной помпы	Лансопразол Омепразол	Тяжелых реакций обычно не бывает	Поражение почек; поражение опорно-двигательного аппарата
Аминосалицилаты	Сульфасалазин Месалазин	Нет данных	DRESS-синдром; поражение легких; кожные реакции
Производные сульфонилмочевины I поколения	Хлорпропамид	Тяжелых реакций обычно не бывает	Обычно поражение легких
Секвестранты желчных кислот	Холестирамин	Тяжелых реакций обычно не бывает	Нет данных
Противоподагрические препараты	Аллопуринол	Нет данных	Поражение печени; DRESS-синдром
Иммунодепрессанты	Циклоспорин	Нет данных	DRESS-синдром

Примечание. DRESS-синдром — лекарственно-индуцированная реакция с эозинофилией и системными симптомами.

Note. DRESS-syndrome — Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms.

что, например, кожная сыпь появлялась не у всех пациентов с лекарственно-индуцированной эозинофилией [8].

В настоящем обзоре рассмотрены ЛС, терапия которыми, согласно сообщениям в научной литературе, может стать причиной поражения внутренних органов и/или серьезных НР на фоне эозинофилии.

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ И ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ СРЕДСТВА

Антибиотики группы пенициллинов. В научной литературе имеется несколько сообщений о развитии эозинофилии, связанной с терапией пенициллинами [9, 21, 22], при этом эозинофилия, как правило, была легкой и преходящей. Однако увеличение количества эозинофилов может сопровождаться поражением почек (интерстициальный нефрит) [4, 5], лихорадкой и макулопапулезной сыпью [23]. Имеются отдельные сообщения и о состояниях с высоким риском летального исхода, ассоциированных с эозинофилией на фоне применения пенициллинов, — токсическом эпидермальном некролизе [24] и эозинофильном миокардите [25].

Цефалоспорины. Эозинофильные реакции у пациентов, получающих терапию цефалоспорином, отмечают в 8 % случаев [26]. Цефалоспорин-индуцированная эозинофилия, так же как эозинофилия, вызванная пенициллином, обычно является легкой и преходящей [4, 5]. Однако в научной литературе имеются описания случаев, когда эозинофилия на фоне лечения высокими дозами цефалоспоринов сопровождалась гематурией, макулопапулезной сыпью, зудом и генерализованной лимфаденопатией [27, 28], перикардитом, эозинофильным холециститом [26]. В подавляющем большинстве случаев симптомы исчезали после прекращения приема цефалоспоринов [26, 27], иногда требовалась терапия преднизолоном [28].

Антибиотики группы гликопептидов. При применении ванкомицина может возникать эозинофилия в сочетании с такими симптомами, как лихорадка, кожная сыпь, интерстициальный нефрит [29, 30]. Ранее сообщалось, что эозинофилия, сопровождающаяся интерстициальным нефритом, была вызвана тейкопланином. Причем в описанном случае, несмотря на прекращение терапии тейкопланином, симптомы нефрита не разрешились [31]. Во всех перечисленных случаях развитие эозинофилии было отсроченным (до 40 суток после терапии гликопептидами) [29–31].

Антибиотики группы тетрациклина. Развитие эозинофилии и ассоциированных с ней эозинофильных инфильтратов в легких при приеме препаратов данной группы чаще всего связывают с приемом миноциклина, в литературе даже имеется специ-

альный термин — синдром миноциклина [4, 5, 32]. Синдром характеризуется одышкой, наличием легочных инфильтратов на рентгенограмме грудной клетки, повышением уровней эозинофилов в крови и в бронхоальвеолярной жидкости [33]. Эти нарушения могут привести к преходящей дыхательной недостаточности, что требует назначения глюкокортикостероидов (ГКС). В научной литературе представлена информация как минимум о двух клинических случаях со смертельным исходом на фоне эозинофилии, индуцированной миноциклином [34, 35]. Развитие эозинофилии и легочных эозинофильных инфильтратов наблюдалось и при терапии тетрациклином [36].

Описан случай развития эозинофилии с генерализованной макулопапулезной сыпью при применении **противогрибкового антибиотика** амфотерицина В [37]. В научной литературе имеется сообщение о развитии эозинофильного менингита, ассоциированного с эозинофилией, на фоне применения антибактериального препарата из **группы фторхинолонов** ципрофлоксацина (в дозе 500 мг 2 раза/сут) [38].

Сульфаниламиды. Сульфаниламиды являются одними из самых известных ЛС, вызывающих развитие легочных эозинофильных инфильтратов, что было впервые описано еще в 1940-х годах [4, 5]. НР, как правило, развивалась через 10–14 суток после начала приема этих ЛС, симптомы включали лихорадку, эозинофилию и появление легочных инфильтратов и быстро исчезали после отмены сульфаниламидов [39]. Прием сульфаниламидов также ассоциировался с развитием эозинофильного миокардита [25].

Имеется несколько сообщений о развитии эозинофилии в сочетании с эозинофильными легочными инфильтратами на фоне приема нитрофурантоина — противомикробного средства широкого спектра действия, **производного нитрофурана** [19, 40]. Особый интерес представляет тот факт, что, в отличие от других ЛС, провоцирующих развитие эозинофильных легочных инфильтратов, нитрофурантоин может вызывать острую и хроническую формы данной НР [9]. Острый эпизод возникает, как правило, в течение одного месяца после начала терапии нитрофурантоином и проявляется лихорадкой, кашлем, легочными инфильтратами, часто наблюдается выраженная эозинофилия [9]. Если прием нитрофурантоина прекращается, то в течение 15 суток обычно происходит обратное развитие симптоматики [40]. Продолжение терапии нитрофурантоином может привести к возникновению хронического заболевания, характеризующегося легочным фиброзом [22]. Реже встречается другое хроническое заболевание, симптомы которого появляются, как правило, в промежутке от 2 месяцев до 5 лет

после начала терапии нитрофурантоином и включают одышку при физической нагрузке, непродуктивный кашель [9].

Противомаларийные и противолепрозные препараты. Имеются сообщения о случаях легочной эозинофилии у пациентов, принимавших пириметамин (синтетическое антибактериальное средство) в комбинации с дапсоном (противолепрозный препарат группы сульфонов) или хлорохином (противомаларийное средство) [41]. Также в научной литературе сообщалось о развитии синдрома Леффлера, ассоциированного с применением дапсона [42].

Имеется ряд сообщений о развитии эозинофилии на фоне терапии **противотуберкулезными ЛС** [43–46]: этамбутолом (эозинофильный легочный инфильтрат, эозинофилия, кожная сыпь [43]), рифампицином (эозинофилия в сочетании с легочными и/или кишечными симптомами [44, 45]).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента. Эозинофилия является достаточно частым побочным эффектом приема каптоприла, но редко требует прекращения терапии [4, 5, 47]. По данным одного сообщения, на фоне применения каптоприла наблюдалась эозинофилия, сопровождающаяся легочными инфильтратами, симптомы исчезли после прекращения приема препарата [48]. Эналаприл одновременно с эозинофилией вызывал зудящую кожную сыпь, которая исчезла через 7 суток после прекращения приема препарата [49]. Описан также случай развития пневмонита с эозинофильной инфильтрацией бронхиальной стенки через 6 месяцев после начала приема периндоприла [50].

Описаны редкие случаи развития эозинофилии с эритематозной макулярной сыпью в течение первых 12 часов после приема **диуретика** спиронолактона, симптомы разрешились после отмены препарата [51]. Имеется сообщение о развитии эозинофилии, лихорадки и зудящей макулопапулезной сыпи на фоне лечения **антагонистом кальция** дилтиаземом. Прекращение приема данного ЛС привело к исчезновению симптомов [52]. Среди **антиаритмических препаратов** эозинофилия ассоциируется с приемом хинидина [53] и сердечных гликозидов [4, 5]. В научной литературе сообщалось о редких случаях эозинофилии, связанных с применением **антикоагулянтов прямого действия** — гепарина [53] и эноксапарина [54].

Особого внимания среди ЛС для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы в аспекте рассматриваемой проблемы требует **альфа-адреномиметик** метилдопа, на фоне применения которого

возможно развитие потенциально фатального состояния — эозинофильного миокардита [55].

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВОЗДЕЙСТВУЮЩИЕ НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

Антипсихотические ЛС. Эозинофилия, ассоциированная с приемом хлорпромазина, часто протекает бессимптомно и исчезает, даже если терапия хлорпромазином продолжается. Однако при лечении данным препаратом были отмечены случаи развития эозинофильных легочных инфильтратов [4, 5, 56, 57].

Антидепрессанты. Применение антидепрессантов обычно не вызывает развития эозинофилии. Очень редко преходящая эозинофилия отмечалась на фоне терапии трициклическими антидепрессантами в течение первых нескольких недель после начала их приема, эти изменения не считались клинически значимыми [58]. Кроме того, в научной литературе имеются сообщения об эозинофилии на фоне приема дезипрамина и имипрамина [59, 60], сообщение о развитии эозинофилии и желтухи у пациента, получавшего лечение амитриптилином [61], а также описаны случаи эозинофильной пневмонии с дыхательной недостаточностью, ассоциированной с передозировкой тразодона [60].

Отдельно необходимо отметить аминокислоту триптофан, которую используют в качестве антидепрессанта и биологически активной добавки к пище. Применение триптофана может вызывать развитие потенциально фатального синдрома эозинофилии-миалгии (Eosinophilia-Myalgia Syndrome, EMS) [62], сопровождающегося эозинофилией, тяжелой миалгией, отеком и кожной сыпью. Также могут поражаться другие органы, чаще всего печень и центральная нервная система [63]. При развитии данного синдрома описано несколько случаев с летальным исходом [64, 65], среди основных причин которого были названы восходящая полинейропатия, паралич и дыхательная недостаточность.

Противосудорожные препараты. Описаны случаи развития тяжелых мультисистемных потенциально опасных для жизни эозинофильных реакций на фоне приема фенобарбитала, карбамазепина и фенитоина, частота случаев составляла от 1:1000 до 1:10 000 [66–69]. Симптомы включали кожную сыпь, лихорадку, гематологические нарушения (в том числе эозинофилию), пневмонит [66, 68], а также развитие эозинофильного миокардита с нарушениями ритма сердца [55, 67].

При назначении вальпроевой кислоты развивался плеврит с эозинофильным плевральным выпотом [70].

ПРОТИВОРЕВМАТИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Ряд различных НПВП (напроксен, фенпрофен, сулиндак, диклофенак, пироксикам, азапропазон и дифлунизал) могут вызвать поражение легких, ассоциированное с эозинофилией [71–73], поэтому некоторые авторы считают, что эозинофилия является класс-эффектом НПВП [4, 5]. Наиболее распространенные симптомы включают лихорадку, одышку, кашель, инфильтраты в легких (на рентгенограмме грудной клетки), а также генерализованные кожные высыпания, увеличение абсолютного количества эозинофилов в периферической крови, появление эозинофилов в мокроте, лейкоцитоз и повышенную скорость оседания эритроцитов [71, 72].

В случае развития эозинофильной пневмонии при применении НПВП препарат следует отменить. После отмены ЛС большинство пациентов выздоравливают в течение 2 недель [73]. Прогноз в большинстве случаев благоприятный, однако имеются сообщения о развитии легочного фиброза и о летальных исходах [71].

Описан случай эозинофильного менингита при терапии ибупрофеном [74]. Также сообщалось, что на фоне лечения индометацином развилась острая почечная недостаточность, ассоциированная с эозинофилией [53].

Препараты золота часто вызывают развитие эозинофилии. По данным нескольких исследований, у пациентов с ревматоидным артритом, получавших препараты золота, частота возникновения эозинофилии колебалась от 14 до 47 % [10, 11, 75]. Наиболее распространенным клиническим проявлением были кожные реакции [10]. Лечение препаратами золота также ассоциируется с развитием эозинофильных легочных инфильтратов и с эозинофильным колитом [10, 76].

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕЛУДОЧНО- КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов. В литературе имеются сообщения о развитии эозинофилии на фоне приема ранитидина [77, 78] (в одном случае она сопровождалась появлением эозинофильных легочных инфильтратов [77]), а также циметидина [79].

Ингибиторы протонной помпы. Описаны случаи развития эозинофилии на фоне приема лансопразола и омепразола [80, 81]. На фоне приема лансопразола описан случай эозинофилии в сочетании

с миалгией: симптомы появились через 7 суток приема препарата и исчезли через 40 суток после его отмены и назначения преднизолона [80]. В другом случае у пациента после одного месяца приема омепразола наблюдались как эозинофилия, так и эозинофилурия, был диагностирован острый интерстициальный нефрит, вызванный лекарственным средством. После отмены омепразола наблюдалось обратное развитие симптомов острой почечной недостаточности без специального лечения [81].

Аминосалицилаты. Сообщалось, что сульфасалазин [39, 82] и месалазин [83] вызывали эозинофилию, сопровождающуюся эозинофильными легочными инфильтратами, лихорадкой и кожной сыпью.

Среди других препаратов, прием которых ассоциируется с развитием эозинофилии, следует отметить сахароснижающий препарат хлорпропамид — **производное сульфонилмочевины**. На фоне приема хлорпропамида описаны случаи развития эозинофильных легочных инфильтратов [53, 84, 85], а в одном случае симптомы дыхательной недостаточности были несколько тяжелыми, что потребовалась искусственная вентиляция легких [85]. При приеме холестирамина, препарата, **препятствующего всасыванию желчных кислот и холестерина** в кишечнике, наблюдался случай развития эозинофилии в сочетании с диареей [86].

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЛЕКАРСТВЕННО- ИНДУЦИРОВАННОЙ ЭОЗИНОФИЛИИ

Лекарственно-индуцированная эозинофилия — это так называемый диагноз исключения [3–5]. Не существует специальных клинических, лабораторных и инструментальных методов для диагностики эозинофилии, вызванной ЛС, поэтому обследование пациента должно быть прежде всего направлено на исключение других причин эозинофилии [19, 87].

При сборе анамнеза необходимо задать пациенту вопросы, касающиеся его поездок и путешествий, чтобы выявить возможность заражения паразитарными инфекциями. Очень важно подробно собрать аллергологический анамнез, расспросить пациента о других симптомах, свидетельствующих о системных проявлениях (например, температура, потеря веса, миалгия, артралгия, сыпь и др.). Необходимо также получить полную информацию о применении лекарственных препаратов и пищевых добавок, в том числе имеющих в составе L-триптофан⁴.

⁴ Liesveld J, Reagan P. Эозинофилия. Справочник MSD. Профессиональная версия.

<https://www.msdmanuals.com/ru-ru/профессиональный/гематология-и-онкология/эозинофильные-нарушения/эозинофилия>

Наличие системных проявлений указывает на то, что причиной возникновения симптомов с большей вероятностью являются не аллергические реакции или применение ЛС, а инфекционные заболевания, новообразования, системные заболевания соединительной ткани⁵.

Еще одной важной составляющей истории болезни, особенно при дискразиях крови, является семейный анамнез⁶.

При **объективном обследовании** следует особенно тщательно провести исследование кожных покровов, лимфатических узлов, органов дыхания, сердца, а также неврологического статуса. Выявленные специфические патологические симптомы и синдромы будут указывать на возможные причины эозинофилии или связанные с ней поражения органов и систем органов. Так, например, кожные высыпания будут свидетельствовать в пользу аллергических, дерматологических заболеваний или васкулитов, изменения, обнаруженные при исследовании органов дыхания, — в пользу заболеваний легких (бронхиальная астма, легочные инфекции или синдромы легочной инфильтрации с эозинофилией), генерализованная лимфаденопатия и/или спленомегалия — в пользу гемобластозов⁷.

Лабораторные и инструментальные методы обследования. Эозинофилия выявляется при проведении общего анализа крови. Как уже было упомянуто выше, не существует специальных лабораторных или инструментальных методов для диагностики лекарственно-индуцированной эозинофилии, поэтому при обследовании пациента прежде всего необходимо исключить другие причины эозинофилии. Дополнительные исследования при подозрении на лекарственно-индуцированную эозинофилию обычно включают исследование кала на яйца гельминтов и наличие паразитов⁸, а также, основываясь на уже имеющихся клинических данных, некоторые другие методы для обнаружения повреждения органов или систем органов и уточнения конкретных причин эозинофилии.

В целом, если на основании данных клинических исследований нет конкретных предположений о возможной причине эозинофилии, рекомендуется трехкратно провести анализ кала на яйца гельминтов, однако даже в случае отрицательного результата всех трех исследований полностью ис-

ключить наличие паразитарной инвазии невозможно⁹. Так, например, при трихинеллезе требуется проведение биопсии мышц, при висцеральной форме *larva migrans* и филяриатозах — проведение биопсии других тканей. Для исключения наличия в организме специфических паразитов, например *Strongyloides stercoralis*, может потребоваться аспирация содержимого двенадцатиперстной кишки¹⁰.

Другие специфические методы исследования определяются по результатам первичного клинического обследования (особенно при выявлении в анамнезе поездок в эндемичные районы) и могут включать рентгенологическое исследование грудной клетки, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (функция печени и почек), серологические анализы на паразитарные заболевания и заболевания соединительной ткани¹¹. При наличии у пациентов генерализованной лимфаденопатии, спленомегалии или системных проявлений, либо определенных патологических изменений при исследовании мазка периферической крови имеются основания предполагать наличие основного лимфо- или миелопролиферативного заболевания. При этом необходимо выполнить по показаниям пункцию костного мозга и/или трепанобиопсию подвздошной кости, биопсию лимфатического узла с проведением иммуногистохимического исследования, цитогенетические и молекулярные исследования¹². Кроме того, если обычное клиническое обследование не позволяет установить причину развития болезни, проводят определенный комплекс исследований, чтобы диагностировать повреждение органов или систем органов, например биохимический анализ крови (функция печени и почек), эхокардиографию, исследование функции легких. Если конкретная причина эозинофилии найдена, могут потребоваться дополнительные методы исследования.

При обследовании пациентов с эозинофилией всегда необходима онконастороженность. Некоторые опухолевые клетки, такие как клетки Рид—Штернберга при лимфоме Ходжкина, могут выделять IL-5, вызывая реактивную эозинофилию [6, 8, 88]. Спектр злокачественных новообразований, сопровождающихся эозинофилией, включает лимфоидные новообразования (лимфома Ходжкина, кожные Т-клеточные лимфомы и ряд других лимфом), солидные опухоли,

⁵ Там же.

⁶ Там же.

⁷ Там же.

⁸ Там же.

⁹ Там же.

¹⁰ Там же.

¹¹ Там же.

¹² Там же.

крупноклеточные некератинизирующие опухоли шейки матки, крупноклеточные недифференцированные карциномы легких, плоскоклеточные опухоли легкого, влагалища, полового члена, кожи и носоглотки, аденокарциномы желудка, толстой кишки и тела матки, переходно-клеточную карциному мочевого пузыря [6, 8].

ПРОГНОЗ

При наличии НР с синдромом эозинофилии и системными симптомами прогноз сомнительный, поскольку уровень смертности оценивается в 5–10 %. В остальных случаях прогноз благоприятный [8].

ВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННОЙ ЭОЗИНОФИЛИЕЙ

Бессимптомная эозинофилия не требует прекращения проводимой медикаментозной терапии. При наличии у пациента клинической симптоматики, ассоциированной с эозинофилией, препарат следует отменить, а если доступны другие схемы лечения, столь же эффективные, но не вызывающие развития лекарственно-индуцированной эозинофилии, — заменить [3–5]. Если отменить препарат невозможно в силу каких-либо причин, лечение данным ЛС может быть продолжено при тщательном контроле за симптомами, связанными с эозинофилией.

Эозинофилия обычно возникает в течение восьми недель после начала приема любых ЛС, поэтому следует прекратить лечение препаратами, начатое в этот период времени [9]. После отмены ЛС, как правило, количество эозинофилов возвращается к норме в течение довольно широкого временного диапазона [8]. Тем не менее считается, что количество эозинофилов должно уменьшаться в геометрической прогрессии в первые несколько недель после прекращения приема ЛС, которое вызвало развитие данного состояния [89]. Однако описаны случаи, когда нормализации количества эозинофилов предшествовал латентный период от 40 до 60 суток [8].

Для коррекции осложнений эозинофилии со стороны почек, печени, легких и центральной нервной системы важно своевременно назначить лечение [4, 5]. В клинической практике часто используются ГКС. Но в научной литературе не удалось обнаружить результаты плацебо-контролируемых испытаний, позволяющие оценить их эффективность, поэтому роль ГКС в терапии осложнений эозинофилии не ясна. Результаты нескольких исследований позволяют предположить, что ГКС способствуют улучшению общего состояния пациента, хотя и не влияют на исход заболевания [72, 83], либо ускоряют обратное

развитие симптоматики [66, 71]. Было высказано предположение, что ГКС следует назначать для профилактики серьезных НР [71].

Также во врачебной среде отсутствует единое мнение о требуемой дозе ГКС. Доза преднизолона, назначаемого в данных клинических ситуациях, колеблется от 10 до 100 мг/сут, но, как правило, используются высокие дозы [4, 5, 58, 71, 90]. Имеются сообщения об эффективности преднизолона в дозе 30–40 мг/сут при лечении нарушений со стороны легких на фоне миноциклин- или тетрациклин-индуцированной эозинофилии [36, 91]. Нет единого мнения и о продолжительности терапии ГКС. Согласно данным литературы, большинство пациентов получали лечение ГКС продолжительностью от 2 до 6 недель, хотя также рекомендовались и более длительные курсы [4, 5]. Сообщалось, что прекращение терапии ГКС, особенно у пациентов с длительно существующей эозинофилией, может привести к рецидиву [92], поэтому пациенты иногда нуждались в длительном применении ГКС [9].

Имеются сообщения об использовании метилпреднизолона при клинических симптомах, ассоциированных с эозинофилией, как в дозе 50 мг/сут внутривенно [29], так и в более высокой — 125 мг каждые четыре часа внутривенно [68]. Однако доказательства большей эффективности инъекционной терапии метилпреднизолоном по сравнению с пероральным приемом ГКС отсутствуют [4, 5]. Также ретроспективно сообщается о применении при лекарственно-индуцированной эозинофилии иммунодепрессивной терапии (азатиоприн, гидроксимочевина, циклофосфамид) [55, 93], антигистаминных препаратов [23], кромогликата натрия (перорально) [94], однако в других источниках польза таких схем лечения ставится под сомнение [4, 5, 58].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ показал, что данные научной литературы, касающиеся лекарственно-индуцированной эозинофилии, немногочисленны и в основном представлены описанием отдельных случаев ее возникновения. Часто невозможно убедительно подтвердить, что эозинофилия вызвана каким-либо конкретным ЛС, поскольку этические и практические соображения делают его повторное назначение необоснованным. В некоторых случаях, по мнению ряда исследователей, лекарственно-индуцированная эозинофилия может считаться класс-эффектом, например для НПВП, антибиотиков, противомаларийных, противоэпилептических и противотуберкулезных ЛС.

Выделяют ряд факторов риска возникновения лекарственно-индуцированной эозинофилии:

наличие болезней крови (лейкозы и миелопролиферативные заболевания), некоторых других заболеваний (аллергические и атопические), инфекций (особенно паразитарных), опухолей, а также одновременный прием двух или более лекарственных средств, наиболее часто вызывающих развитие эозинофилии.

В большинстве случаев лекарственно-индуцированная эозинофилия протекает бессимптомно и не требует прекращения проводимой медикаментозной терапии. Однако имеются случаи развития серьезных НР на фоне эозинофилии, в том числе с летальным исходом. При наличии клинической симптоматики, ассоциированной с эозинофилией, необходимо отменить или заменить препарат, а при невозможности этого лечение продолжают на фоне обязательного монито-

ринга клинической картины и гематологических показателей.

Для обеспечения адекватной профилактики и ранней диагностики лекарственно-индуцированной эозинофилии необходимо повышать информированность практикующих врачей разных специальностей о возможности развития такой нежелательной реакции на фоне фармакотерапии.

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Berkow R, Fletcher AJ, eds. *The Merck manual of diagnosis and therapy*. 16th ed. Rahway: Merck Research Laboratories; 1992.
2. Weatherall DJ, Ledingham JGG, Warrell DA, eds. *Oxford textbook of medicine*. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 1995.
3. Maidment I, Williams C. Drug-induced eosinophilia. *Pharm J*. 2000;264(7078):71–6.
4. Shiohara T, Mizukawa Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DiHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): An update in 2019. *Allergol Int*. 2019;68(3):301–8. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2019.03.006>
5. Watanabe H. Recent advances in drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *J Immunol Res*. 2018;2018:5163129. <https://doi.org/10.1155/2018/5163129>
6. Mejia R, Nutman TB. Evaluation and differential diagnosis of marked, persistent eosinophilia. *Semin Hematol*. 2012;49(2):149–59. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2012.01.006>
7. Blumenthal KG, Youngster I, Rabideau DJ, Parker RA, Manning KS, Walensky RP, Nelson SB. Peripheral blood eosinophilia and hypersensitivity reactions among patients receiving outpatient parenteral antibiotics. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(5):1288–94.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.04.005>
8. Rauscher C, Freeman A. Drug-induced eosinophilia. *Allergy Asthma Proc*. 2018;39(3):252–6. <https://doi.org/10.2500/aap.2018.39.4120>
9. Lopez M, Salvaggio JE. Eosinophilic pneumonias. *Immunol Allergy Clin North Am*. 1992;12(2):349–63.
10. Jessop JD, Dippy J, Turnbull A, Bright M. Eosinophilia during gold therapy. *Rheumatology*. 1974;13(2):75–80. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/13.2.75>
11. Edelman J, Davis P, Owen ET. Prevalence of eosinophilia during gold therapy for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1983;10(1):121–3.
12. Савочкина ДИ. DRESS-синдром (DIHS-синдром): этиология, патогенез, симптомы. *Международный студенческий научный вестник*. 2018;(4):298–300. [Savochkina DI. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms or drug-induced hypersensitivity syndrome. *Mezhdunarodnyy studentcheskiy nauchnyy vestnik = International Student Research Bulletin*. 2018;(4):298–300 (In Russ.)]
13. Воржева ИИ, Черняк БА. Поражения легких при системной реакции лекарственной гиперчувствительности с эозинофилией: обзор литературы и клинические наблюдения. *Практическая пульмонология*. 2018;(2):59–68. [Vorzhheva II, Chernyak BA. Lung lesions in patients with drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: literature review and clinical cases. *Prakticheskaya pulmonologiya = Practical Pulmonology*. 2018;(2):59–68 (In Russ.)]
14. Moshari J, Niazkar HR, Shahri MK, Ghorbani M, Darafshi R. Drug-induced eosinophilia secondary to the cotrimoxazole administration in acute brucellosis. *Asian J Pharm Clin Res*. 2018;11(9):3–4. <http://dx.doi.org/10.22159/ajpcr.2018.v11i9.25610>
15. Morrisroe K, Wong M. Drug-induced hypereosinophilia related to tocilizumab therapy for rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2015;54(11):2113–4. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev275>
16. Broccolo F, Ciccacese G, Picciotto A, Drago F. A case of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) induced by telaprevir associated with HHV-6 active infection. *J Hepatol*. 2015;62(1):248–9. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.09.014>
17. Демко ИВ, Собко ЕА, Ищенко ОП, Соловьева ИА, Крапошина АЮ, Аристархова ЛВ и др. DIHS/DRESS синдром, вызванный карбамазепином. *Лечение и профилактика*. 2016;3(19):56–9. [Demko IV, Sobko EA, Ishchenko OP, Solov'yeva IA, Kraposhina AYU, Aristarkhova LV et al. The case of development of DIHS/DRESS syndrome induced by Carbamazepine. *Lechenie i profilaktika = Disease Treatment and Prevention*. 2016;3(19):56–9 (In Russ.)]

18. Шаленкова МА, Михайлова ЗД. Эозинофилия как осложнение длительного приема кордарона. *Медицинский альманах*. 2009;(1):215–8. [Shalenkova MA, Mihajlova ZD. Aeozinophilia as complication of long reception cordarone. *Meditsinskiy almanakh* = *Medical Almanac*. 2009;(1):215–8 (In Russ.)]
19. Kowalszki A, Sheikh J, Weller PF. Eosinophils and eosinophilia. In: Rich RR, ed. *Clinical immunology: principles and practice*. 4th ed. London: Elsevier Saunders; 2013. P. 298–309.
20. Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med*. 2003;139(8):683–93. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-139-8-200310210-00012>
21. Wykoff R. Eosinophilia. *Southern Med J*. 1986;79(5):608–12. <https://doi.org/10.1097/00007611-198605000-00021>
22. Spry CJF. Eosinophilia and allergic reactions to drugs. *Clin Haematol*. 1980;9(3):521–34.
23. Girard JP, Kunz ML, Kobayashi S, Rose NR, Arbesman CE. Penicillin hypersensitivity with eosinophilia: a case report with immunologic studies. *Am J Med*. 1967;42(3):441–8. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(67\)90272-0](https://doi.org/10.1016/0002-9343(67)90272-0)
24. Romano A, Di Fonso M, Pocobelli D, Giannarini L, Venuti A, Garcovich A. Two cases of toxic epidermal necrolysis caused by delayed hypersensitivity to beta-lactam antibiotics. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 1993;3(1):53–5.
25. Fenoglio JJ Jr, McAllister HA Jr, Mullick FG. Drug related myocarditis: I. Hypersensitivity myocarditis. *Hum Pathol*. 1981;12(10):900–7. [https://doi.org/10.1016/s0046-8177\(81\)80195-5](https://doi.org/10.1016/s0046-8177(81)80195-5)
26. Felman RH, Sutherland DB, Conklin JL, Mitros FA. Eosinophilic cholecystitis, appendiceal inflammation, pericarditis, and cephalosporin-associated eosinophilia. *Dig Dis Sci*. 1994;39(2):418–22. <https://doi.org/10.1007/bf02090217>
27. Verma S, Kieff E. Cephalixin-related nephropathy. *JAMA*. 1975;234(6):618–9. <https://doi.org/10.1001/jama.1975.03260190046023>
28. Smith JH, Weinstein VF. Cephalixin associated pulmonary infiltration with circulating eosinophilia. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987;294(6574):776. <https://doi.org/10.1136/bmj.294.6574.776-d>
29. Marik PE, Ferris N. Delayed hypersensitivity reaction to vancomycin. *Pharmacotherapy*. 1997;17(6):1341–4.
30. Hannah B, Kimmel P, Dosa S, Turner M. Vancomycin-induced toxic epidermal necrolysis. *South Med J*. 1990;83(6):720–2. <https://doi.org/10.1097/00007611-199006000-00035>
31. Frye RF, Job ML, Dretler RH, Rosenbaum BJ. Teicoplanin nephrotoxicity: first case report. *Pharmacotherapy*. 1992;12(3):240–2.
32. Shaughnessy KK, Bouchard SM, Mohr MR, Herre JM, Salkey KS. Minocycline-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome with persistent myocarditis. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(2):315–8. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.05.046>
33. Sitbon O, Bidet N, Dussot C, Azarian R, Braud ML, Lebagy F et al. Minocycline pneumonitis and eosinophilia. A report on eight patients. *Arch Intern Med*. 1994;154(14):1633–40. <https://doi.org/10.1001/archinte.1994.00420140105013>
34. Parneix-Spake A, Bastuji-Garin S, Lobut JB, Erner J, Guyet-Rousset P, Revuz J, Roujeau JC. Minocycline as possible cause of severe and protracted hypersensitivity drug reaction. *Arch Dermatol*. 1995;131(4):490–1. <https://doi.org/10.1001/archderm.1995.01690160120024>
35. Maubec E, Wolkenstein P, Lorient MA, Wechsler J, Mulot C, Beaune P et al. Minocycline-induced DRESS: evidence for accumulation of the culprit drug. *Dermatology*. 2008;216(3):200–4. <https://doi.org/10.1159/000112926>
36. Ho D, Tashkin DP, Bein ME, Sharma O. Pulmonary infiltrates with eosinophilia associated with tetracycline. *Chest*. 1979;76(1):33–6. <https://doi.org/10.1378/chest.76.1.33>
37. Lorber B, Cutler C, Barry WE. Allergic rash due to amphotericin B. *Ann Intern Med*. 1976;84(1):54. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-84-1-54>
38. Asperilla MO, Smego RA Jr. Eosinophilic meningitis associated with ciprofloxacin. *Am J Med*. 1989;87(5):589–90. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(89\)80620-5](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(89)80620-5)
39. Feinmann L. Drug-induced lung disease: pulmonary eosinophilia and sulphonamides. *Proc R Soc Med*. 1975;68(7):440–1.
40. Sovijärvi ARA, Lemola M, Stenius B, Idänpää-Heikkilä J. Nitrofurantoin induced acute, subacute and chronic pulmonary reactions. A report of 66 cases. *Scand J Resp Dis*. 1977;58(1):41–50.
41. Davidson AC, Bateman C, Shovlin C, Marrinan M, Burton GH, Cameron IR. Pulmonary toxicity of malaria prophylaxis. *BMJ*. 1989;297(6658):1240–1. <https://doi.org/10.1136/bmj.297.6658.1240>
42. Janier M, Guillemin L, Badillet G. Pulmonary eosinophilia associated with dapsone. *Lancet*. 1994;343(8901):860–1. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(94\)92066-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(94)92066-4)
43. Wong PC, Yew WW, Wong CF, Choi HY. Ethambutol-induced pulmonary infiltrates with eosinophilia and skin involvement. *Eur Respir J*. 1995;8(5):866–8.
44. Lee M, Berger HW. Eosinophilia caused by rifampin. *Chest*. 1980;77(4):579. <https://doi.org/10.1378/chest.77.4.579b>
45. Lange P, Oun H, Fuller S, Turney JH. Eosinophilic colitis due to rifampicin. *Lancet*. 1994;344(8932):1296–7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(94\)90782-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(94)90782-X)
46. Zhang SN, He QX, Yang NB, Ni SL, Lu MQ. Isoniazid-induced Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) syndrome presenting as acute eosinophilic myocarditis. *Intern Med*. 2015;54(10):1227–30. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.54.3511>
47. Kavanakis JG, Giraud P, Fauvel JM, Bounhoure JP. Eosinophilia during captopril treatment. *Lancet*. 1980;316(8200):923. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(80\)92085-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(80)92085-1)
48. Watanabe K, Nishimura K, Shiode M, Sekiya M, Ikeda S, Inoue Y, Iwanaga C. Captopril, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, induced

- pulmonary infiltration with eosinophilia. *Intern Med.* 1996;35(2):142–5. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.35.142>
49. Barnes JN, Davies ES, Gent CB. Rash, eosinophilia and hyperkalaemia associated with enalapril. *Lancet.* 1983;322(8340):41–2. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(83\)90020-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(83)90020-X)
50. Benard A, Melloni B, Gosselin B, Bonnaud F, Wal-laert B. Perindopril-associated pneumonitis. *Eur Respir J.* 1996;9(6):1314–6. <https://doi.org/10.1183/09031936.96.09061314>
51. Wathen CG, MacDonald T, Wise LA, Boyd SM. Eosinophilia associated with spironolactone. *Lancet.* 1986;1(8486):919–20. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(86\)91026-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(86)91026-3)
52. Dominguez EA, Hamill RJ. Drug-induced fever due to diltiazem. *Arch Intern Med.* 1991;151(9):1869–70. <https://doi.org/10.1001/archinte.1991.00400090141026>
53. Dukes MNG. *Meylers side effects of drugs*. 13th ed. Oxford: Elsevier Press; 1996.
54. Marcos Sánchez F, Aparicio Martínez JC, Durán Pérez-Navarro A. Eosinophilia caused by low-molecular-weight heparin. *An Med Interna.* 1992;9(5):256.
55. Talierecio CP, Olney BA, Lie JT. Myocarditis related to drug hypersensitivity. *Mayo Clin Proc.* 1985;60(7):463–8. [https://doi.org/10.1016/S0025-6196\(12\)60870-2](https://doi.org/10.1016/S0025-6196(12)60870-2)
56. Bacon HM. Eosinophilia associated with chlorpromazine therapy. *Am J Psychiatry.* 1964;120(9):915–6. <https://doi.org/10.1176/ajp.120.9.915>
57. Shear MK. Chlorpromazine-induced PIE syndrome. *Am J Psychiatry.* 1978;135(4):492–3. <https://doi.org/10.1176/ajp.135.4.492>
58. Keshaven MS, Kennedy JS, eds. *Adverse hematological effects in drug-induced dysfunction in psychiatry*. New York: Hemisphere Publishing Corporation; 1992.
59. Amsterdam JD. Loeffler's syndrome: an uncommon adverse reaction to imipramine. *Int Clin Psychopharmacol.* 1986;1(3):260–2.
60. Salerno SM, Strong JS, Roth BJ, Sakata V. Eosinophilic pneumonia and respiratory failure associated with a trazodone overdose. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152(6 Pt 1):2170–2. <https://doi.org/10.1164/ajrcm.152.6.8520792>
61. Anderson BN, Henrikson IR. Jaundice and eosinophilia associated with amitriptyline. *J Clin Psychiatry.* 1978;39(9):730–1.
62. Hartzema AG, Porta MS, Tilson HH, Milburn DS, Myers CW. Tryptophan toxicity: a pharmacoepidemiologic review of eosinophilia-myalgia syndrome. *DICP.* 1991;25(11):1259–62. <https://doi.org/10.1177%2F106002809102501116>
63. CSM/MCA. L-Tryptophan (Optimax): limited availability for resistant depression. *Current Problems in Pharmacovigilance.* 1994;20:2.
64. Kaufman LD, Gruber BL, Gregersen PK. Clinical follow-up and immunogenetic studies of 32 patients with eosinophilia-myalgia syndrome. *Lancet.* 1991;337(8749):1071–4. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)91717-9](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)91717-9)
65. Swygert LA, Maes EF, Sewell LE, Miller L, Falk H, Kilbourne EM. Eosinophilia-myalgia syndrome: results of national surveillance. *JAMA.* 1990;264(13):1698–703. <https://doi.org/10.1001/jama.1990.03450130070029>
66. Weber RW. Adverse drug effects and the spectrum of eosinophilic pulmonary disorders. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1995;74(6):451–3.
67. Salzman MB, Valderrama E, Sood SK. Carbamazepine and fatal eosinophilic myocarditis. *N Engl J Med.* 1997;336(12):878–9. <https://doi.org/10.1056/NEJM199703203361216>
68. Mahatma M, Haponik EF, Nelson S, Lopez A, Summer WR. Phenytoin-induced acute respiratory failure with pulmonary eosinophilia. *Am J Med.* 1989;87(1):93–4. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(89\)80490-5](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(89)80490-5)
69. Lazoglu AH, Boglioli LR, Dorsett B, Macris NT. Phenytoin-related immunodeficiency associated with Loeffler's syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1995;74(6):479–82.
70. Kaufman J, O'Shaughnessy I. Eosinophilic pleural effusion associated with valproic acid administration. *South Med J.* 1995;88(8):881–2. <http://dx.doi.org/10.1097/00007611-199508000-00023>
71. Rich MW, Thomas RA. A case of eosinophilic pneumonia and vasculitis induced by diflunisal. *Chest.* 1997;111(6):1767–9. <https://doi.org/10.1378/chest.111.6.1767>
72. Goodwin SD, Glenn RW. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated pulmonary infiltrates with eosinophilia: review of the literature and Food and Drug Administration Adverse Drug Reaction reports. *Arch Intern Med.* 1992;152(7):1521–4. <https://doi.org/10.1001/archinte.1992.00400190139026>
73. Khalil H, Molinary E, Stoller JK. Diclofenac (Voltaren)-induced eosinophilic pneumonitis: case report and review of the literature. *Arch Intern Med.* 1993;153(14):1649–52. <https://doi.org/10.1001/archinte.1993.00410140031004>
74. Quinn JP, Weinstein RA, Caplan LR. Eosinophilic meningitis and ibuprofen therapy. *Neurology.* 1984;34(1):108. <https://doi.org/10.1212/WNL.34.1.108>
75. Edelman J, Mastaglia GL, Owen ET. The clinical significance of eosinophilia during gold salt therapy in rheumatoid arthritis. *Aust N Z J Med.* 1981;11:723.
76. Cooke N, Bamji A. Gold lung. *Rheumatology.* 1981;20(3):129–35. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/20.3.129>
77. Andreu V, Bataller R, Caballeria J, Rodés J. Acute eosinophilic pneumonia associated with ranitidine. *J Clin Gastroenterol.* 1996;23(2):160–2. <https://doi.org/10.1097/00004836-199609000-00023>
78. Gafter U, Komlos L, Weinstein T, Zevin D, Levi J. Thrombocytopenia, eosinophilia, and ranitidine. *Ann Intern Med.* 1987;106(3):477. https://doi.org/10.7326/0003-4819-106-3-477_1
79. Tishler M, Abramov AL. Cimetidine-induced eosinophilia. *Drug Intell Clin Pharm.* 1985;19(5):377–8. <https://doi.org/10.1177%2F106002808501900510>

80. Smith JD, Chang KL, Gums JG. Possible lansoprazole-induced eosinophilic syndrome. *Ann Pharmacother.* 1998;32(2):196–200. <https://doi.org/10.1345/aph.17190>
81. D'adamo G, Spinelli C, Forte F, Gan-geri F. Omeprazole-induced acute interstitial nephritis. *Ren Fail.* 1997;19(1):171–5. <https://doi.org/10.3109/08860229709026272>
82. Timmer R, Duurkens VA, Van Hees PA. Sulphasalazine-induced eosinophilic pneumonia. *Neth J Med.* 1992;41(3–4):153–7.
83. Bitton A, Peppercorn MA, Hanrahan JP, Up-ton MP. Mesalamine-induced lung toxicity. *Am J Gastroenterol.* 1996;91(5):1039–40.
84. Bell RJM. Pulmonary infiltration with eosinophils caused by chlorpropamide. *Lancet.* 1964;283(7345):1249–50. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(64\)91872-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(64)91872-0)
85. Diffie JJ 3rd, Hayes JM, Montesi SA, Greene WL, Milnor PJr. Chlorpropamide-induced pulmonary infiltration and eosinophilia with multisystem toxicity. *J Tenn Med Assoc.* 1986;79(2):82–4.
86. Parker PH, Ghishan FK, Shanks D, Greene HL. Eosinophilia associated with cholestyramine. *Clin Pediatr (Phila).* 1981;20(10):675–6.
87. Weller PF. Eosinophilia and eosinophil-related disorders. In: Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FE, eds. *Middleton's Allergy: Principles and Practice*. 6th ed. Philadelphia: Mosby; 2003. P. 1105–26.
88. Falchi L, Verstovsek S. Eosinophilia in hematologic disorders. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015;35(3):439–52. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2015.04.004>
89. Teragaki M, Kawano H, Makino R, Inoue K, Sai Y, Hosono M et al. A case of warfarin-induced eosinophilia. *Intern Med.* 2012;51(12):1627–9. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.51.7138>
90. Pfitzenmeyer P, Meier M, Zuck P, Peiffer G, Mas-son P, Turcu A et al. Piroxicam induced pulmo-nary infiltrates and eosinophilia. *J Rheumatol.* 1994;21(8):1573–7.
91. Bando T, Fujimura M, Noda Y, Hirose J, Ohta G, Matsuda T. Minocycline-induced pneumonitis with bilateral hilar lymphadenopathy and pleu-ral effusion. *Intern Med.* 1994;33(3):177–9. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.33.177>
92. Umeki S. Reevaluation of eosinophilic pneumo-nia and its diagnostic criteria. *Arch Intern Med.* 1992;152(9):1913–9. <https://doi.org/10.1001/archinte.1992.00400210133023>
93. Bain GA, Flower CD. Pulmonary eosino-philia. *Eur J Radiol.* 1996;23(1):3–8. [https://doi.org/10.1016/0720-048X\(96\)01029-7](https://doi.org/10.1016/0720-048X(96)01029-7)
94. Martin DM, Goldman JA, Gilliam J, Nas-rallah SM. Gold-induced eosinophilic en-terocolitis: response to oral cromolyn sodi-um. *Gastroenterology.* 1981;80(6):1567–70. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(81\)90274-2](https://doi.org/10.1016/0016-5085(81)90274-2)

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Остроумова Ольга Дмитриевна, д-р мед. наук, профессор. *Olga D. Ostroumova*, Dr. Sci. (Med.), Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Шахова Екатерина Юрьевна. *Ekaterina Yu. Shakhova*. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-2289-1855>

Кочетков Алексей Иванович, канд. мед. наук. *Aleksey I. Kochetkov*, Cand. Sci. (Med.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-5801-3742>

Статья поступила 13.08.2019
После доработки 17.09.2019
Принята к печати 29.11.2019

Article was received 13 August 2019
Revised 17 September 2019
Accepted for publication 29 November 2019