

Aneta Kleniewska
Marta Wiszniewska
Jolanta Walusiak-Skorupa

CZY EOZYNOFILOWE ZAPALENIE OSKRZELI MOŻNA ZAKWALIFIKOWAĆ DO GRUPY CHOROÓB ZAWODOWYCH? ASPEKTY ORZECZNICTWA LEKARSKIEGO

CAN EOSINOPHILIC BRONCHITIS BE CONSIDERED AS AN OCCUPATIONAL DISEASE?
MEDICAL CERTIFICATION ASPECTS

Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera / Nofer Institute of Occupational Medicine, Łódź, Poland
Klinika Chorób Zawodowych i Toksykologii, Oddział Chorób Zawodowych / Department of Occupational Diseases and Toxicology

STRESZCZENIE

Eozynofilowe zapalenie oskrzeli (EZO) jest schorzeniem, które może być związane z zawodowym narażeniem na alergeny zarówno o dużej, jak i małej masie cząsteczkowej. Nie ma danych epidemiologicznych na temat częstości występowania EZO spowodowanego ekspozycją zawodową, a dostępne informacje o zawodowej etiologii choroby pochodzą z opisów przypadków klinicznych. Istnieje jednak konieczność opracowania zasad dotyczących orzecznictwa i profilaktyki EZO wśród pracowników zawodowo narażonych na czynniki o działaniu alergizującym. W pracy przedstawiono etiologię, obraz kliniczny oraz metody diagnostyczne eozynofilowego zapalenia oskrzeli. Omówiono również znaczenie tego schorzenia w medycynie pracy, szczególnie w aspekcie opieki profilaktycznej nad pracownikiem, oraz zasady orzecznictwa w przypadku podejrzenia zawodowej etiologii schorzenia. Med. Pr. 2013;64(4):569–578

Słowa kluczowe: eozynofilowe zapalenie oskrzeli, choroba zawodowa, opieka profilaktyczna, orzecznictwo

ABSTRACT

Eosinophilic bronchitis (EB) is a condition which can be associated with occupational exposure to low, as well as to high molecular weight allergens. The prevalence of occupational eosinophilic bronchitis is unknown and the data concerning its work-related etiology are available only from the case reports. However, there is a need to establish the principles, especially in the context of medical certification among workers occupationally exposed to allergens. This paper reviews current knowledge on the etiology, clinical features, and diagnostic procedures in the eosinophilic bronchitis. The importance of EB, especially in view of the problems emerging in the prophylactic care taken by occupational health services and the principles of medical certification when occupational etiology is suspected are also presented. Med Pr 2013;64(4):569–578

Key words: eosinophilic bronchitis, occupational disease, prophylactic care, certification

Autorka do korespondencji / Corresponding author: Aneta Kleniewska, Klinika Chorób Zawodowych i Toksykologii, Oddział Chorób Zawodowych, Instytut Medycyny Pracy w Łodzi im. prof. J. Nofera, ul. św. Teresy 8, 91-348 Łódź, e-mail: klen.an@interia.pl
Nadesłano: 11 kwietnia 2013, zatwierdzono: 5 września 2013

WSTĘP

Gibson i wsp. w artykule opublikowanym w 1989 r. po raz pierwszy opisali eozynofilowe zapalenie oskrzeli (eosinophilic bronchitis – EB) jako przyczynę przewlekłego kaszlu (1). Autorzy badania wytypowali grupę niepalących pacjentów z kaszlem odpowiadającym na leczenie glikokortykosteroidami, u których podobnie jak u osób z astmą oskrzelową stwierdzono eozynofilię w płwocinie indukowanej przy braku innych charakterystycznych dla astmy nieprawidłowości (nadreaktywności oskrzeli czy zaburzeń wentylacji płuc o typie obstrukcji) (1).

Według aktualnej definicji eozynofilowe zapalenie oskrzeli (EZO) można rozpoznać u pacjentów z przewlekłym kaszlem, u których w badaniach spirometrycznych nie wykazano zaburzeń wentylacji oraz nadreaktywności oskrzeli (provocation concentration – PC₂₀ histaminy lub metacholiny > 16 mg/ml), występuje brak poprawy parametrów wentylacyjnych płuc po lekach rozszerzających oskrzela, a stwierdzony odsetek eozynofilów w indukowanej lub spontanicznej płwocinie wynosi więcej niż 3% (2).

Do tej pory nie rozstrzygnięto, czy stan kliniczny obserwowany w przebiegu EZO bezpośrednio poprzedza wystąpienie astmy oskrzelowej, czy jest to niezależnie występująca jednostka chorobowa. W literaturze opisano wiele

przypadków EZO wywołanych narażeniem na alergen środowiska pracy (3–10). Rozpoznanie EZO jako choroby zawodowej w świetle obowiązujących w Polsce przepisów pozostaje kwestią sporną. Schorzenie bowiem nie figuruje w wykazie chorób zawodowych (11), a kwalifikowanie EZO jako wariantu astmy oskrzelowej – przy braku charakterystycznych dla astmy objawów klinicznych – jest postępowaniem kwestionowanym. Istnieje więc konieczność opracowania zasad związanych z orzekaniem o chorobach zawodowych w przypadku podejrzenia zawodowej etiologii eozynofilowego zapalenia oskrzeli.

DIAGNOSTYKA

Diagnostyka eozynofilowego zapalenia oskrzeli opiera się na badaniu podmiotowym i przedmiotowym oraz badaniach dodatkowych. Głównym objawem podmiotowym w EZO jest przewlekły kaszel, który według wytycznych Amerykańskiego Kolegium Chorób Klatki Piersiowej (American College of Chest Physicians – ACCP) i Europejskiego Towarzystwa Chorób Płuc (European Respiratory Society – ERS) definiowany jest jako kaszel trwający powyżej 8 tygodni (12,13). Szacuje się, że przewlekły kaszel jako izolowany objaw dotyczyć może nawet 1/3 pacjentów zgłaszających się po poradę do specjalistów chorób płuc, a nieastmatyczne eozynofilowe zapalenie oskrzeli może być jego przyczyną u ok. 10–30% chorych (14).

Przed postawieniem rozpoznania EZO należy wykluczyć inne schorzenia, które mogą być przyczyną przewlekłego kaszlu. U osób dorosłych najczęstsze w tym przypadku są: astma oskrzelowa, choroba refluksowa żołądkowo-przełykowa (gastroesophageal reflux disease – GERD) i zespół ściekania wydzieliny po tylnej ścianie gardła (post nasal drip syndrom – PNDS). Kaszel może wystąpić również jako efekt uboczny stosowanej farmakoterapii – np. inhibitorami konwertazy angiotensyny, powszechnie obecnie stosowanymi w leczeniu nadciśnienia tętniczego (14). W związku z powyższym u pacjenta z podejrzeniem EZO konieczne jest przeprowadzenie diagnostyki różnicowej przewlekłego kaszlu oraz wykonanie zdjęcia radiologicznego klatki piersiowej i innych niezbędnych badań dodatkowych (2).

Kolejnym etapem diagnostyki w kierunku EZO pochodzenia zawodowego jest przeprowadzenie testów alergologicznych z potencjalnymi alergenami zawodowymi (punktowe testy skórne oraz oznaczanie w surowicy swoistych przeciwciał IgE). Diagnostyka eozynofilowego zapalenia oskrzeli (podobnie jak astmy oskrzelowej pochodzenia zawodowego) obejmuje wykonanie

spirometrii spoczynkowej, a następnie w przypadku braku przeciwwskazań – ocenę stopnia nadreaktywności oskrzeli (test metacholinowy). Ponieważ podstawowym kryterium różniącym astmę oskrzelową od EZO jest brak nadreaktywności oskrzeli, test ten jest niezbędnym elementem diagnostyki.

Należy podkreślić, że brak nadreaktywności oskrzelowej podczas trwania ekspozycji zawodowej wyklucza istnienie zawodowej astmy oskrzelowej, natomiast ujemny wynik testu metacholinowego wykonanego po dłuższej przerwie od zaprzestania pracy w narażeniu na alergen zawodowy nie wyklucza istnienia astmy związanej z pracą. Co więcej, już po 2 tygodniach od zaprzestania ekspozycji na alergen zawodowy może dojść do wygaszenia nadreaktywności oskrzeli (15).

Istotny problem orzeczniczy mogą stanowić fałszywie ujemne wyniki badań u osób diagnozowanych po długiej przerwie od ustania narażenia zawodowego, co skutkuje błędnym rozpoznaniem EZO u pacjentów chorujących w rzeczywistości na astmę oskrzelową w okresie remisji. W celu uniknięcia takich sytuacji, zwłaszcza w kontekście orzecznictwa o chorobach zawodowych, należy w przypadku istniejących wątpliwości powtórzyć badania diagnostyczne. W niektórych przypadkach zachodzi nawet konieczność przywrócenia pacjenta do pracy w narażeniu na substancje alergizujące, żeby udokumentować znamienne spadki wskaźnika natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (forced expiratory volume during the 1st second of expiration – FEV₁) lub wzrost nadreaktywności oskrzeli.

Zapalenie stanowi kluczowy element w patogenezie EZO, dlatego stwierdzenie jego obecności w drogach oddechowych i zależności występowania od ekspozycji na alergen środowiska pracy stanowi podstawę w procesie diagnostycznym w przypadku podejrzenia zawodowej etiologii tego schorzenia. Bezpośrednia ocena procesów zapalnych w błonie śluzowej oskrzeli jest możliwa za pomocą analizy składu morfologicznego i biochemicznego popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych (bronchoalveolar lavage – BAL). Z uwagi jednak na inwazyjny charakter tej metody diagnostycznej nie znajduje ona już zastosowania w rutynowej diagnostyce chorób zawodowych. Badanie BAL w ostatnich latach zostało zastąpione nieinwazyjną metodą cytologicznej oceny płwociny indukowanej, która obecnie jest podstawowym badaniem w diagnostyce EZO.

Płwocina indukowana jest cennym i łatwym do uzyskania materiałem biologicznym, którego badanie może dostarczyć wielu informacji na temat chorób toczących się w drogach oddechowych. Indukcja płwociny polega

na prowokacji odrzuczenia wydzieliny za pomocą inhalacji hiperosmotycznych roztworów chlorku sodu (natrii chloridi – NaCl). Stanowi bezpieczną i skuteczną metodę diagnostyczną, szczególnie u chorych z suchym kaszlem. Do składników komórkowych płwociny indukowanej zaliczamy komórki nabłonka płaskiego, makrofagi, limfocyty oraz neutrofile i eozynofile (16).

Badanie wydzieliny oskrzelowej, które od lat znajduje zastosowanie w diagnostyce bakteriologicznej i onkologicznej, dzięki metodzie indukcji stało się w ostatnich latach pomocne w ocenie stanu zapalnego dróg oddechowych u pacjentów z astmą oskrzelową, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) oraz EZO. Indukcja płwociny umożliwia uzyskanie materiału biologicznego zbliżonego w składzie do płwociny odrzuczonej spontanicznie – zarówno pod względem komórkowym, jak i w zakresie składników pozakomórkowych. W porównaniu jednak z płwociną otrzymaną spontanicznie badanie indukowanej płwociny dzięki wprowadzeniu standardów pozwala na powtarzalną i wiarygodną ocenę składu odsetkowego komórek zapalnych oraz stężeń mediatorów zapalenia i innych zawartych w niej substancji.

W płwocinie indukowanej stwierdza się dużą żywotność komórek, co pozwala na „badania przyżyciowe” (np. stymulację komórek, badanie ich aktywności wydzielniczej, hodowle komórkowe) (17,18). Indukowana płwocina pochodzi z centralnych części drzewa oskrzelowego, dlatego w przeciwieństwie do płynu z BAL ma ograniczoną przydatność w ocenie chorób toczących się na poziomie pęcherzyków płucnych (19,20). Łatwość wykonania oraz stosunkowo duża powtarzalność i wiarygodność wyników stanowią o szczególnej przydatności tej metody diagnostycznej w diagnostyce EZO (16).

Generalnie wzrost liczby i odsetka eozynofiliów w płwocinie indukowanej informuje o nasileniu procesu alergiczno-zapalnego (21). Zgodnie z definicją odsetek eozynofiliów w indukowanej lub spontanicznej płwocinie konieczny do rozpoznania eozynofilowego zapalenia oskrzeli wynosi powyżej 3% (2).

Istotny problem diagnostyczno-orzeczniczy stanowią przypadki pacjentów, u których nie udało się uzyskać płwociny metodą indukcji. Pała i wsp. opisali przypadek 25-letniej fryzjerki diagnozowanej z powodu przewlekłego kaszlu i objawów nieżyty nosa (22). Podczas wziewnej próby prowokacyjnej z nadsiarczanem amonu zaobserwowano wystąpienie u pacjentki suchego kaszlu, bez istotnych zmian spirometrycznych. Mimo podjętej próby indukcji płwociny nie udało się uzyskać materiału do badań. Po swoistej wziewnej próbie prowokacyjnej zaobserwowano natomiast zwiększone (w po-

równaniu z badaniem przeprowadzonym przed próbą prowokacyjną) stężenie wydychanego tlenu azotu (fractional exhaled nitric oxide – FeNO), które potwierdziło zawodową etiologię schorzenia. Autorzy doniesienia zwrócili uwagę na znaczenie oceny stężenia tlenu azotu (NO) w wydychanym powietrzu w diagnostyce EZO, zwłaszcza w przypadku pacjentów, u których próba indukcji płwociny zakończyła się niepowodzeniem (22).

Pomiar zawartości NO w wydychanym powietrzu należy do nieinwazyjnych metod diagnostycznych, które pozwalają na ocenę procesu zapalnego toczącego się w drogach oddechowych. Wykazano, że zwiększone stężenie NO w wydychanym powietrzu może korelować z nasileniem stanu zapalnego w drogach oddechowych u chorych na astmę oskrzelową (23). Zaobserwowano także korelację między liczbą eozynofiliów w indukowanej płwocinie a stężeniem NO w powietrzu wydychanym u pacjentów z astmą oskrzelową (24). Oznaczanie stężenia tlenu azotu w powietrzu wydychanym może być więc wykorzystywane do oceny reakcji zapalnej toczącej się w drogach oddechowych po swoistej próbie prowokacyjnej z alergenami, które pochodzą z miejsca pracy – również w przypadku diagnostyki EZO (25).

Kolejną, nieinwazyjną metodą oceny procesu zapalnego w drogach oddechowych, która może być pomocna w diagnostyce EZO, jest badanie kondensatu powietrza wydychanego (exhaled breath condensate – EBC) (26,27). Badanie polega na analizie kondensatu uzyskanego podczas wydychania przez pacjenta powietrza, w którym wykrywalnych jest wiele substancji (m.in. woda, reaktywne formy tlenu, leukotrieny, białka, sole mineralne, cytokiny i ich receptory, prostaglandyny, przeciwciała, hormony tkankowe) uwalnianych z górnych i dolnych dróg oddechowych oraz z pęcherzyków płucnych (28).

Oprócz metod opisanych powyżej w diagnostyce EZO można zastosować również badania komórkowe, które pozwalają na ocenę stopnia aktywacji bazofofilu pod wpływem stymulacji swoistym alergenem. Pała i wsp. opisali przypadek eozynofilowego zapalenia oskrzeli u piekarza, które było spowodowane zawodową ekspozycją na roztocza magazynowe i które zdiagnozowano dzięki testowi aktywacji bazofofilów (basophil activation test – BAT) (29). Mimo wysokich kosztów badania i konieczności posiadania specjalistycznej aparatury testy te w przyszłości mają szansę zastąpić stosowane obecnie klasyczne metody diagnostyczne, również w przypadku diagnostyki EZO.

W tabeli 1. przedstawiono charakterystykę wybranych cech eozynofilowego zapalenia oskrzeli i astmy oskrzelowej (2).

Tabela 1. Porównanie eozynofilowego zapalenia oskrzeli z astmą oskrzelową (2)
Table 1. Comparison of eosinophilic bronchitis and asthma (2)

| Cecha Feature | Asthma oskrzelowa Asthma | | Eozynofilowe zapalenie oskrzeli Eosinophilic bronchitis |
|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | astma klasyczna classic asthma | kaszlowy wariant astmy cough-variant asthma | |
| Objawy / Symptoms | kaszel, duszność / / cough, dyspnoea | kaszel jako jedyny objaw / isolated cough | kaszel, któremu często towarzyszą objawy ze strony górnych dróg oddechowych / cough often associated with upper airway symptoms |
| Atopia / Atopy | powszechna / common | powszechna / common | taka sama jak w populacji ogólnej / same as in the general population |
| Nadreaktywność oskrzeli / Airway hyperresponsiveness | występuje / present | występuje / present | nie występuje / absent |
| Eozynofilia w płwocinie / Sputum eosinophilia | zwykle obecna / / usually present | zwykle obecna / / usually present | zawsze / always |
| Odpowiedź na leki rozszerzające oskrzela / / Response to bronchodilator | dobra / good | dobra / good | nie występuje / absent |
| Odpowiedź na glikokortykosteroidy / / Response to corticosteroids | dobra / good | dobra / good | dobra / good |

PATOMECHANIZM EOZYNOFILOWEGO ZAPALENIA W DRÓGACH ODDECHOWYCH

Granulocyt kwasochłonny (eozynofil) został odkryty i po raz pierwszy opisany przez Paula Ehricha w latach 70. XIX w. Dojrzałe eozynofile są komórkami nieco większymi od neutrofilów, charakteryzują się obecnością dwupłatowego jądra i licznych ziarnistości cytoplazmatycznych. Liczba komórek kwasochłonnych u człowieka jest zależna od wieku, pory dnia oraz od czynników środowiskowych, a zwłaszcza ekspozycji na alergen (30). Eozynofile różnicują się z hematopoetycznej komórki pnia w szpiku kostnym – głównie pod wpływem czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor – GM-CSF), interleukiny 3 (IL-3) i interleukiny 5 (IL-5). Po opuszczeniu szpiku kostnego we krwi obwodowej przebywają zaledwie kilkanaście godzin, a następnie przemieszczają się do tkanek, spełniając tam swoje funkcje (31). Najczęściej lokalizują się w obrębie skóry, układu oddechowego i pokarmowego (32).

Eozynofile wytwarzają liczne białka (m.in. główne białko zasadowe eozynofilów (eosinophil major basic protein – MBP), peroksydazę eozynofilową (eosinophil peroxidase – EPO), eozynofilowe białko kationowe (eosinophil cationic protein – ECP)) oraz inne mediatory prozapalne, leukotrieny i wolne rodniki tlenowe (30–34). Należy podkreślić, że w procesach alergicznych eozynofil pełni funkcję zarówno komórki efektorowej, jak i regulatorowej (35).

Granulocyty kwasochłonne wykazują zdolność do chemokinezy (spontanicznych nieukierunkowanych ruchów) oraz chemotaksji, czyli ukierunkowanego ruchu do wzrastającego stężenia substancji chemotaktycznej. Szczególnie silne działanie na chemotaksję granulocytów kwasochłonnych wykazuje eotaksyna 1 i 2, wytwarzana przez komórki nabłonka oskrzeli, mięśni gładkich, fibroblasty i makrofagi (32). Innymi czynnikami chemotaktycznymi dla eozynofilów są IL-5 i GM-CSF (36).

Liczba eozynofilów krążących we krwi jest kilkanaście razy niższa od liczby eozynofilów tkankowych (37). Eozynofilia – czyli zjawisko podwyższenia liczby eozynofilów we krwi obwodowej powyżej 500 w 1 µl lub powyżej 5% w rozmazie leukocytów – może pojawić się nie tylko w przebiegu chorób alergicznych, ale również w związku z zakażeniem pasożytniczym (np. schistosomatozą, węgorzczyką, toksokarozą, trychinozą, filariozą, bąblowicą czy wągrzycą), niedoborami immunologicznymi (tj. zespołem Joba, przewlekłą chorobą ziarniakową), niektórymi kolagenozami (reumatoidalnym zapaleniem stawów, guzkowym zapaleniem naczyń, eozynofilowym zapaleniem powięzi), w przebiegu nowotworów złośliwych (choroby Hodgkina, przewlekłej białaczki szpikowej), zespołów hipereozynofilowych (zespołu Loefflera, białaczki eozynofilowej) lub jako eozynofilia polekowa (jodki, aspiryna, sulfonamidy, nitrofurantoina, ampicyliny, cefalosporyny) (38).

W warunkach fizjologicznych eozynofil jest komórką obronną organizmu, natomiast w warunkach

patologicznych nadmiernie zaktywowane eozynofile niszczą komórki organizmu, powodując włóknienie i przebudowę substancji międzykomórkowej. Procesy te prowadzą do nieodwracalnego uszkodzenia struktury i funkcji narządów, w tym do zjawiska remodelingu zachodzącego w obrębie oskrzeli u chorych na astmę oskrzelową (33). W przebiegu astmy oskrzelowej może nastąpić wydłużenie życia eozynofila poprzez zahamowanie naturalnego procesu apoptozy. W hamowaniu biorą udział przede wszystkim czynniki wzrostu (IL-3, IL-5 i GM-CSF), które m.in. zwiększają ekspresję genów hamujących apoptozę bcl-2 i bcl-xL (25).

Za obecność eozynofiliów w drogach oddechowych odpowiedzialna jest interleukina 5, która wpływa na wzrost i różnicowanie komórek prekursorowych eozynofiliów, hamuje apoptozę eozynofila oraz aktywuje eozynofile tkankowe (35), uwalniające substancje odpowiedzialne za wywoływanie skurczu oskrzeli. Zapalenie eozynofilowe może lokalizować się zarówno w obrębie górnych, jak i dolnych dróg oddechowych. Ciekawą jednostką chorobową, która wiąże się również z obecnością eozynofilowego zapalenia w drogach oddechowych, jest niealergiczne zapalenie błony śluzowej nosa z eozynofilią (nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome – NARES).

Chorzy na NARES skarżą się na objawy typowe dla alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, tj. kichanie, świąd nosa oraz wyciek wodnistej wydzieliny. Wyniki przeprowadzonych w tej grupie pacjentów badań alergologicznych są jednak ujemne, a podczas badania cytologicznego wydzieliny z nosa stwierdza się ponad 4% eozynofiliów. Objawy choroby ustępują po zastosowaniu donosowych preparatów glikokortykosteroidów (39,40).

PATOMECHANIZM BRAKU NADREAKTYWNOŚCI OSKRZELI W PRZEBIEGU EZO

Badanie Gibsona i wsp. zapoczątkowało nowy rozdział w poszukiwaniach przyczyny występowania nadreaktywności oskrzeli w drogach oddechowych (1). Do niedawna istniało przekonanie, że przyczyną nadreaktywności oskrzeli jest obecność eozynofiliów i toczący się w związku z tym stan zapalny w drogach oddechowych. Odkrycie EZO, w którym – podobnie jak w astmie – obecny jest stan zapalny, jednak bez współistniejącej nadreaktywności oskrzeli, podważyło to stwierdzenie oraz otworzyło nowy etap poszukiwań przyczyny istnienia nadreaktywności oskrzeli i zaburzeń wentylacji o typie obturacji w astmie oskrzelowej.

Nadreaktywnością oskrzeli (bronchial hyperresponsiveness – BHR) określa się ich nadmierną reakcję skurczową na bodźce swoiste i nieswoiste, które u osoby zdrowej nie wywołują takiej odpowiedzi. Mechanizmy nadreaktywności oskrzeli nie są w pełni poznane. Składowymi kształtującymi BHR są: nadmierny skurcz mięśni gładkich oskrzeli, naciek mięśni gładkich oskrzeli komórkami tucznyymi i ich aktywacja, pogrubienie ścian dróg oddechowych wskutek obrzęku i zmian strukturalnych oraz uszkodzenie nabłonka oddechowego (41).

Od czasu odkrycia Gibsona i wsp. wielu badaczy podejmowało próbę wyjaśnienia przyczyny braku nadreaktywności oskrzeli w przebiegu EZO (42). Brighling wysunął podejrzenie, że odpowiadać za nią mogą nacieki z komórek tucznych (mastocytów) w drogach oddechowych, ograniczone wyłącznie do nabłonka w przebiegu EZO, a zlokalizowane w warstwie mięśni gładkich u pacjentów z astmą oskrzelową (2). Komórki tuczne odgrywają kluczową rolę w reakcjach alergicznych oraz uwalniają mediatory odpowiedzialne m.in. za napływ do dróg oddechowych innych komórek, w tym eozynofiliów. Siddiqui i wsp. wykazali, że to właśnie lokalizacja i liczba mastocytów w warstwie mięśniowej błony śluzowej oskrzeli, a nie strukturalny remodeling, są czynnikiem odpowiedzialnym za występowanie nadreaktywności oskrzeli (43).

Również Gonlugur i wsp. (44) stwierdzili, że napływ komórek tucznych do powierzchniowych warstw nabłonka dróg oddechowych oraz ich aktywacja są cechami charakterystycznymi dla EZO. Z kolei infiltracja mięśni gładkich przez mastocyty jest znacząco częstsza u pacjentów z astmą w porównaniu z pacjentami z eozynofilowym zapaleniem oskrzeli i osobami zdrowymi. Autorzy badania zwrócili ponadto uwagę, że za brak nadreaktywności oskrzeli może również odpowiadać brak wysokiej ekspresji IL-13 u pacjentów z EZO (45).

Wang i wsp. zbadali stężenie prostaglandyny E2 (PGE2) w płwocinie indukowanej osób z EZO, kaszlowym wariantem astmy i astmą oskrzelową oraz wykazali istotny wzrost stężenia PGE2 u pacjentów z EZO w porównaniu z pacjentami z astmą oskrzelową (45).

Również według Sastre'a i wsp. za różnicę w występowaniu nadreaktywności oskrzeli u pacjentów z astmą oskrzelową i eozynofilowym zapaleniem oskrzeli może odpowiadać PGE2 (46). Obecna u pacjentów EZO, zmniejsza proliferację komórek mięśni gładkich oskrzeli, prawdopodobnie za pośrednictwem receptorów EP2 i EP4. Przypuszczalnie PGE2 bierze również udział w zamykaniu kanałów potasowych K_{Ca} 3.1, zapobiegając w ten sposób migracji mastocytów do warstwy

mięśniowej dróg oddechowych z udziałem receptora EP2. Opisane przez autorów oba mechanizmy działania PGE2 mogą prawdopodobnie zapobiegać pojawieniu się nadreaktywności oskrzeli w przebiegu EZO (46).

W tabeli 2. przedstawiono analizę porównawczą astmy oskrzelowej i eozynofilowego zapalenia oskrzeli w aspekcie patogenezy tych schorzeń (2,44).

zonidu z 10 mg/dobę montelukastu. Badanie płwociny indukowanej po 4 tygodniach leczenia wykazało jednakową skuteczność obu metod w redukcji eozynofilii w drogach oddechowych. Wykazano, że dodanie montelukastu może być skuteczną i dobrze tolerowaną terapią dla powszechnie stosowanej w leczeniu EZO dawki glikokortykosteroidu, która powoduje zmniejszenie za-

Tabela 2. Porównanie patogenezy astmy oskrzelowej i eozynofilowego zapalenia oskrzeli (2,44)

Table 2. The pathogenetic comparison of asthma and eosinophilic bronchitis (2,44)

| Cecha Feature | Astma oskrzelowa Asthma | Eozynofilowe zapalenie oskrzeli Eosinophilic bronchitis |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------------------------|
| Eozynofilowe zapalenie w drogach oddechowych / Eosinophilic airway inflammation | 66–100% | 100% |
| Poziom ekspresji interleukiny 13 w płwocinie / IL-13 expression in sputum | zwiększony / increased | prawidłowy / normal |
| Grubość błony podstawnej / Basement membrane thickness | zwiększona / increased | zwiększona / increased |
| Mastocyty naciekające warstwę mięśni gładkich oskrzeli / Mast cells within airway smooth muscle bundles | tak / yes | nie / no |
| Poziom cysteininowych leukotrienów w płwocinie / Levels of cysteinyl leukotrienes in sputum | zwiększony / increased | zwiększony / increased |
| Ekspresja genów dla IL-5 i GM-CSF w płynie oskrzelowo-pęcherzykowym / IL-5 and GM-CSF gene expression in bronchoalveolar fluid cells | zwiększona / increased | zwiększona / increased |

LECZENIE

Obecnie podstawą leczenia choroby jest stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów (GKS). Wykazano, że ich stosowanie wywołuje zmniejszenie eozynofilii w drogach oddechowych i redukcję objawów choroby, a zaprzestanie terapii u wielu chorych może powodować nawrót dolegliwości (47). Jeżeli mimo zastosowanego leczenia wysokimi dawkami glikokortykosteroidów wziewnych objawy nie ustępują i obserwowany jest postęp zapalenia, należy (zgodnie z zaleceniami) włączyć do leczenia glikokortykosteroidoterapię systemową (2). Z kolei u chorych z przewlekłym kaszlem w przebiegu nieastmatycznego eozynofilowego zapalenia oskrzeli, indukowanym ekspozycją zawodową, najlepszym sposobem leczenia jest odsunięcie chorego od pracy w narażeniu na alergen, który wywołuje objawy choroby (2).

Niedostateczna wiedza na temat EZO skłania badaczy do prowadzenia badań naukowych, których celem jest opracowanie alternatywnych i skutecznych metod terapii. W opublikowanym w 2012 r. badaniu pilotażowym porównano skuteczność leczenia dwiema metodami (48). Przez 4 tygodnie podawano pacjentom 800 µg/dobę budesonidu lub 400 µg/dobę budesonidu z 10 mg/dobę montelukastu.

Badanie płwociny indukowanej po 4 tygodniach leczenia wykazało jednakową skuteczność obu metod w redukcji eozynofilii w drogach oddechowych. Wykazano, że dodanie montelukastu może być skuteczną i dobrze tolerowaną terapią dla powszechnie stosowanej w leczeniu EZO dawki glikokortykosteroidu, która powoduje zmniejszenie za-

palenia eozynofilowego w drogach oddechowych oraz kaszlu (48).
Malerba i wsp. porównali dwie strategie leczenia astmy (49). Celem pracy było sprawdzenie, czy leczenie astmy opierające się na pomiarach NO w wydychanym powietrzu oraz ocenie liczby eozynofilów w płwocinie indukowanej jest równie efektywne jak leczenie dostosowane do wyniku badania spirometrycznego oraz objawów u pacjenta. Wykazano, że nowa strategia leczenia wiązała się ze zmniejszeniem nasilenia objawów astmy i zmniejszeniem liczby zaostrzeń choroby. Stwierdzono również istotne statystycznie zmniejszenie stężenia NO w wydychanym powietrzu oraz liczby eozynofilów w płwocinie u chorych przy zastosowaniu nowej metody leczenia w porównaniu z konwencjonalnymi metodami (49). Ponieważ EZO, podobnie jak astma, wiąże się z eozynofilią w drogach oddechowych, podobne wnioski mogą dotyczyć również leczenia EZO.

PRZEBIEG CHOROBY

Obecnie nie ma przekonujących dowodów, że EZO poprzedza wystąpienie astmy oskrzelowej, ani całkowitej pewności, że nieleczone EZO po wielu latach trwania

choroby nie doprowadzi do nieodwracalnej obturacji w drogach oddechowych.

Według niektórych źródeł EZO może być prekursorem astmy oskrzelowej u dzieci (50), natomiast liczne dane wskazują, że u dorosłych te dwa schorzenia wyraźnie różnią się od siebie obrazem klinicznym, fizjologią i patologią (51).

W 2005 r. opublikowano wyniki prospektywnego badania, w którym przez 7 lat obserwowano 52 pacjentów z rozpoznaniem eozynofilowym zapaleniem oskrzeli. Pacjenci w trakcie obserwacji otrzymywali GKS wziewne. Wystąpienie obturacji dróg oddechowych zaobserwowano jedynie u 3 pacjentów, a u 18% badanych objawy kliniczne i eozynofilia w drogach oddechowych ustąpiły (52). Również Perk i wsp. przeprowadzili próbę oceny przebiegu EZO (47). Autorzy badania przez 48 miesięcy obserwowali 36 pacjentów z rozpoznaniem EZO, którzy otrzymywali wziewne GKS (budezonid w dawce 800 µg/dobę). Badanie wykazało, że u 75% pacjentów po wprowadzeniu leku kaszel ustąpił i nie obserwowano jego nawrotów, a po 48-miesięcznej obserwacji chorych tylko u jednego pacjenta wystąpiły objawy typowe dla astmy (47).

Powyższe przykłady zaprzeczają teorii, że EZO w każdym przypadku poprzedza wystąpienie astmy oskrzelowej, a tym samym sugerują, że są to dwie odrębne jednostki chorobowe. U części pacjentów (47,52) zaobserwowano jednak pojawienie się po pewnym czasie zmian obturacyjnych, dlatego konieczne jest przeprowadzenie dalszych prospektywnych badań nad przebiegiem EZO na większej grupie pacjentów.

EZO JAKO CHOROBA ZAWODOWA

Eozynofilowe zapalenie oskrzeli o podłożu zawodowym, spowodowane ekspozycją na alergeny środowiska pracy, spotyka się obecnie rzadko, jednak – ponieważ w ostatnich latach w literaturze medycznej pojawiają się doniesienia o możliwym związku przyczynowym między ekspozycją na alergeny zawodowe a rozwojem tej choroby – należy opracować standardy dotyczące profilaktyki i orzecznictwa w odniesieniu do EZO. Obecnie nie ma danych epidemiologicznych o EZO pochodzenia zawodowego, a dostępne informacje pochodzą głównie z opisów przypadków klinicznych. Wiadomo natomiast, że częstość występowania atopii u pacjentów z EZO jest podobna jak w populacji ogólnej (2).

Prawdopodobnie rzeczywista częstość występowania tego schorzenia jest większa niż dotychczas ustalono. Przepuszczalnie niektórzy pacjenci z EZO mają

rozpoznawany, bez wykonywania specjalistycznych badań, kaszlowy wariant astmy. Inne osoby bagatelizując przewlekły kaszel, nie zgłaszają się do lekarza. Dodatkowo dostępność badania składu komórkowego płwociny indukowanej oraz próby metacholinowej nie jest wysoka. Należy więc rozważyć dodanie do algorytmu badań profilaktycznych pracowników zawodowo narażonych na czynniki alergizujące badania płwociny indukowanej w przypadku zgłaszania przez nich przewlekłego kaszlu.

Zarówno alergeny o dużej, jak i małej masie cząsteczkowej mogą być przyczyną EZO o etiologii zawodowej. Barranco i wsp. opisali przypadek 51-letniej pacjentki, u której rozpoznano zawodowe eozynofilowe zapalenie oskrzeli z powodu uczulenia na α -amylazę i mąkę pszenną (3). Opisano również przypadek rozwoju EZO u piekarza spowodowany zawodową ekspozycją na roztocza magazynowe, zdiagnozowany dzięki testowi BAT (29), przypadek pielęgniarki z EZO z uczulenia na lateks (4) oraz EZO wywołane zawodową ekspozycją na zarodniki grzybów (5).

Eozynofilowe zapalenie oskrzeli może być także wywoływane przez alergeny drobnocząsteczkowe, tj. akrylany. W 1997 r. opublikowano opis przypadku 50-letniej pracownicy zakładów produkujących paski do samochodów, u której rozpoznano zawodowe EZO z powodu uczulenia na akrylany zawarte w klejach stosowanych w zakładzie. Trzy miesiące po rozpoczęciu pracy z klejami zawierającymi akrylany kobieta zaczęła odczuwać dolegliwości w postaci kaszlu pojawiającego się w pracy, jednak szczegółowa diagnostyka wykazała brak zaburzeń w badaniach spirometrycznych oraz brak nadreaktywności oskrzeli (6).

W literaturze znajdują się również opisy przypadków zawodowego eozynofilowego zapalenia oskrzeli z powodu uczulenia na izocyjaniiny (7), gazy spawalnicze, formaldehyd (8), chloraminę T (9) oraz żywice epoksydowe i bezwodniki ftalowe (10).

ORZECZNICTWO

W praktyce specjalistów medycyny pracy rozpoznanie alergicznych chorób układu oddechowego, w tym EZO, wiąże się z dwoma rodzajami problemów orzeczniczych:

- rozstrzyganie o zawodowym podłożu istniejącej choroby alergicznej,
- podejmowanie decyzji o istnieniu lub braku przeciwwskazań do podjęcia lub kontynuowania pracy w ekspozycji na alergeny przez osobę z chorobą alergiczną dróg oddechowych.

Rozpoznanie EZO lub astmy oskrzelowej ma określone implikacje orzecznicze i kliniczne. Wprawdzie w obu przypadkach pacjent nie może kontynuować pracy w narażeniu i wymaga rozpoczęcia specjalistycznego leczenia, jednak tylko w przypadku rozpoznania astmy zawodowej pacjent otrzymuje rekompensatę finansową w związku z rozpoznaniem choroby zawodowej. Rozpoznanie EZO (które nie zostało umieszczone w aktualnie obowiązującym wykazie chorób zawodowych) nie daje mu tego przywileju.

Zgodnie bowiem z Kodeksem pracy chorobą zawodową jest choroba wymieniona w wykazie chorób zawodowych, jeżeli w wyniku oceny warunków pracy można stwierdzić bezspornie lub z wysokim prawdopodobieństwem, że została spowodowana działaniem czynników szkodliwych dla zdrowia występujących w środowisku pracy.

W pozycji 6. obowiązującego wykazu chorób zawodowych, opublikowanego w załączniku do Rozporządzenia Rady Ministrów z dnia 30 czerwca 2009 r. w sprawie chorób zawodowych (11), figuruje astma oskrzelowa. Ponieważ nierozstrzygniętą do chwili obecnej kwestią pozostaje, czy EZO jest oddzielną jednostką chorobową, czy też wariantem lub początkowym etapem rozwoju astmy oskrzelowej, rozpoznanie EZO jako choroby zawodowej pozostaje kwestią sporną.

Niektórzy badacze podkreślają słuszność uznawania EZO za wariant astmy oskrzelowej, jeśli rozwija się ono w wyniku ekspozycji na alergeny środowiska pracy. Jest to jednak kwestionowane, ponieważ w przebiegu EZO nie występuje typowa dla astmy oskrzelowej nadreaktywność oskrzeli ani zaburzenia wentylacji płuc.

PODSUMOWANIE

U pacjentów z eozynofilowym zapaleniem oskrzeli o etiologii zawodowej obrazowi alergicznego zapalenia błony śluzowej oskrzeli i dodatnim wynikiem badań alergologicznych (punktowych testów skórnych, obecności alergenowo swoistych IgE w surowicy) z alergenami środowiska pracy towarzyszą objawy ze strony układu oddechowego w postaci przewlekłego kaszlu, przy braku typowej dla astmy nadreaktywności oskrzeli. Ponieważ EZO może być etiologicznie związane z narażeniem zawodowym, powinno zostać włączone do grupy chorób zawodowych.

Zgodnie z zaleceniami ACCP w przypadku rozpoznania EZO pochodzenia zawodowego powinno się odsunąć pracownika od pracy w kontakcie z czynnikiem alergizującym, który jest odpowiedzialny za wystąpienie objawów choroby (2).

WNIOSKI

1. W przypadku rozpoznania eozynofilowego zapalenia oskrzeli o podłożu alergicznym należy odsunąć pracownika od pracy w kontakcie z alergenem, który wywołuje objawy choroby.
2. Konieczne jest wprowadzenie zmian w wykazie chorób zawodowych, stanowiącym załącznik do Rozporządzenia Rady Ministrów z dnia 30 czerwca 2009 r. w sprawie chorób zawodowych (11), w celu umieszczenia w nim eozynofilowego zapalenia oskrzeli.
3. Należy rozważyć włączenie badania płwociny indukowanej do algorytmu badań profilaktycznych osób z przewlekłym kaszlem, które są narażone w pracy na działanie czynników alergizujących.

PIŚMIENNICTWO

1. Gibson P.G., Dolovich J., Denburg J., Ramsdale E.H., Hargreave F.E.: Chronic cough: eosinophilic bronchitis without asthma. *Lancet* 1989;1:1346–1348, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(89\)92801-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(89)92801-8)
2. Brightling C.E.: Chronic cough due to nonasthmatic eosinophilic bronchitis: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129, Supl. 1:116–121, http://dx.doi.org/10.1378/chest.129.1_suppl.116S
3. Barranco P., Fernández-Nieto M., del Pozo V., Sastre B., Larco J.I., Quirce S.: Nonasthmatic eosinophilic bronchitis in a baker caused by fungal alpha-amylase and wheat flour. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2008;18(6):494–495
4. Quirce S., Nieto M.F., de Miguel J., Sastre J.: Chronic cough due to latex induced eosinophilic bronchitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001;108(1):143, <http://dx.doi.org/10.1067/mai.2001.116120>
5. Tanaka H., Saikai T., Sugawara H., Takeya I., Tsunematsu K., Matsuura A. i wsp.: Workplace-related chronic cough on a mushroom farm. *Chest* 2002;122(3):1080–1085, <http://dx.doi.org/10.1378/chest.122.3.1080>
6. Lemièrre C., Efthimiadis A., Hargreave F.E.: Occupational eosinophilic bronchitis without asthma: an unknown occupational airway disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1997;100(6):852–853, [http://dx.doi.org/10.1016/S0091-6749\(97\)70286-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0091-6749(97)70286-0)
7. Di Stefano F., Di Giampaolo L., Verna N., Di Giacacchino M.: Occupational eosinophilic bronchitis in a foundry worker exposed to isocyanate and a baker exposed to flour. *Thorax* 2007;62:368–370, <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2005.045666>
8. Yacoub M.R., Malo J.L., Labrecque M., Cartier A., Lemièrre C.: Occupational eosinophilic bronchitis. *Aller-*

- gy 2005;60:1542–1544, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2005.00920.x>
9. Krakowiak A.M., Dudek W., Ruta U., Palczynski C.: Occupational eosinophilic bronchitis without asthma due to chloramine exposure. *Occup. Med. (Lond.)* 2005;55:396–398, <http://dx.doi.org/10.1093/occmed/kqi054>
 10. Kobayashi O.: A case of eosinophilic bronchitis due to epoxy resin system hardener, methle endo methylene tetrahydro phthalic anhydride. *Aerugi* 1994;43(5):660–662
 11. Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 30 czerwca 2009 r. w sprawie chorób zawodowych. *DzU* z 2009 r. nr 105, poz. 869
 12. Morice A.H., Fontana G.A., Belvisi M.G., Birring S.S., Chung K.F., Dicpinigaitis P.V. i wsp.: ERS guidelines on the assessment of cough. *Eur. Respir. J.* 2007;29(6):1256–1276, <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00101006>
 13. Irwin R.S., Baumann M.H., Bolser D.C., Boulet L.P., Braman S.S., Brightling C.E. i wsp.: American College of Chest Physicians (ACCP): Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129, Supl. 1:1–23, http://dx.doi.org/10.1378/chest.129.1_suppl.1S
 14. Barg W., Bielecka T., Grabowski M., Kulus M., Zawadzka-Krajewska A.: *Przewlekły kaszel*. W: Fal M. [red.]. *Alergia, choroby alergiczne, astma*. Medycyna Praktyczna, Kraków 2010, ss. 439–451
 15. Cockcroft D.W.: Airway hyperresponsiveness in asthma: Its measurement and clinical significance. *Chest* 2010;138, Supl. 2:18–24, <http://dx.doi.org/10.1378/chest.10-0088>
 16. Chmielowicz B., Obojski A., Barczyk A., Sozańska E., Kycler Z., Demkow U. i wsp.: Wskazówki metodologiczne Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc odnośnie do wykonywania i oceny płwociny indukowanej. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2008;76:378–395
 17. Bhowmik A., Seemungal T.A., Sapsford R.J., Devalia J.L., Wedzicha J.A.: Comparison of spontaneous and induced sputum for investigation of airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1998;53:953–956, <http://dx.doi.org/10.1136/thx.53.11.953>
 18. Kelly M.M., Keatings V., Leigh R., Peterson C., Shute J., Venge P. i wsp.: Analysis of fluid-phase mediators. *Eur. Respir. J.* 2002;20, Supl. 37:24–39
 19. Pizzichini E., Pizzichini M.M., Efthimiadis A., Evans S., Morris M.M., Squillace D. i wsp.: Indices of airway inflammation in induced sputum: reproducibility and validity of cell and fluid-phase measurements. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996;154:308–317, <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.154.2.8756799>
 20. Pavord I.D., Sterk P.J., Hargreave F.E., Kips J.C., Inman M.D., Louis R. i wsp.: Clinical applications of assessment of airway inflammation using induced sputum. *Eur. Respir. J. Suppl.* 2002;37:40–43
 21. Parameswaran K., Hargreave F.: The use of sputum cell counts to evaluate asthma medications. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2001;52:121–128, <http://dx.doi.org/10.1046/j.0306-5251.2001.01433.x>
 22. Pala G., Pignatti P., Moscato G.: The use of fractional exhaled nitric oxide in investigation of work-related cough in a hairdresser. *Am. J. Ind. Med.* 2011;54(7):565–568, <http://dx.doi.org/10.1002/ajim.20948>
 23. American Thoracic Society: Recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory oxide and nasal nitric oxide. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005;171:912–930, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200406-710ST>
 24. Jatakanon A., Lim S., Kharatinov S.A., Barnes P.J.: Correlation between exhaled nitric oxide, sputum eosinophils, and methacholine responsiveness in patients with mild asthma. *Thorax* 1998;53:91–95, <http://dx.doi.org/10.1136/thx.53.2.91>
 25. Allmers H., Chen Z., Barbinova L., Marczyński B., Kirschmann V., Baur X.: Challenge from methacholine, natural rubber latex, or 4,4-diphenylmethane diisocyanate in workers with suspected sensitization affects exhaled nitric oxide [change in exhaled NO levels after allergen challenges]. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 2000;73:181–186, <http://dx.doi.org/10.1007/s004200050025>
 26. Horvath I., Hunt J., Barnes P.J.: On behalf of the ATS/ERS Task Force on Exhaled Breath Condensate: Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions. *Eur. Respir. J.* 2005;26:523–548, <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.05.00029705>
 27. Kharitonov S.A., Barnes P.J.: Biomarkers of some pulmonary diseases in exhaled breath. *Biomarkers* 2002;7:1–32, <http://dx.doi.org/10.1080/13547500110104233>
 28. Baraldi E., Ghiro L., Piovon V., Carraro S., Zacchello F., Zanconato S.: Safety and success of exhaled breath condensate collection in asthma. *Arch. Dis. Child.* 2003;88:358–360, <http://dx.doi.org/10.1136/ad.88.4.358>
 29. Pala G., Pignatti P., Perfetti L., Caminati M., Gentile E., Moscato G.: Usefulness of basophil activation test in diagnosis of occupational nonasthmatic eosinophilic bronchitis. *Allergy* 2010;65(7):927–929, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.02261.x>
 30. Malkolm L., Brigden M.D.: You can investigate the most likely causes right in your office. A practical workup for eosinophilia. *Postgrad. Med.* 1999;105(3):193–194, 199–202, 207–210
 31. Czarnobilska E., Jakiela B.: Zaburzenia apoptozy eozynofilów w etiopatogenezie astmy oskrzelowej. *Acta Pneumol. Alergol. Pediatr.* 1998;2:21–26

32. Gleich G.J., Adolphson C.R.: The eosinophilic leukocyte: structure and function. *Adv. Immunol.* 1986;39:177–253, [http://dx.doi.org/10.1016/S0065-2776\(08\)60351-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0065-2776(08)60351-X)
33. Garcia G.: Allergy-related hypereosinophilia. *Presse Med.* 2006;35:135–143, [http://dx.doi.org/10.1016/S0755-4982\(06\)74536-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0755-4982(06)74536-5)
34. Anderson G.P.: Resolution of chronic inflammation by therapeutic induction of apoptosis. *Trends Pharmacol. Sci.* 1996;17:438–442, [http://dx.doi.org/10.1016/S0165-6147\(96\)01004-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0165-6147(96)01004-8)
35. Wardlaw A.J., Moqbel R., Kay A.B.: Eosinophils: biology and role in disease. *Adv. Immunol.* 1995;60:151–266, [http://dx.doi.org/10.1016/S0065-2776\(08\)60586-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0065-2776(08)60586-6)
36. Brightling C.E., Ward R., Woltmann G., Bradding P., Sheller J.R., Dworski R. i wsp.: Induced sputum inflammatory mediator concentrations in eosinophilic bronchitis and asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000;162:878–882, <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.162.3.9909064>
37. Gleich G.J.: Mechanisms of eosinophil-associated inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000;105:651–663, <http://dx.doi.org/10.1067/mai.2000.105712>
38. Czarnobilska E., Olejarz P., Obtułowicz K.: Rola eozynofila w chorobach alergicznych i niealergicznych. *Alergol. Immunol.* 2007;4(3–4):53–57
39. Schiavino D., Nucera E., Milani A., Della Corte A.M., D'Ambrosio C., Pagliari G. i wsp.: Nasal lavage cytometry in the diagnosis of nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome (NARES). *Allergy Asthma Proc.* 1997;18(6):363–366, <http://dx.doi.org/10.2500/108854197778558061>
40. Gröger M., Klemens C., Wendt S., Becker S., Canis M., Havel M. i wsp.: Mediators and cytokines in persistent allergic rhinitis and nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2012;159(2):171–178, <http://dx.doi.org/10.1159/000336169>
41. Droszcz W.: Astma u młodzieży i dorosłych. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2010, ss. 113–126
42. Brightling C.E., Symon F.A., Birring S.S., Bradding P., Wardlaw A.J., Pavord I.D.: Comparison of airway immunopathology of eosinophilic bronchitis and asthma. *Thorax* 2003;58(6):528–532, <http://dx.doi.org/10.1136/thorax.58.6.528>
43. Siddiqui S., Mistry V., Doe C., Roach K., Morgan A., Wardlaw A. i wsp.: Airway hyperresponsiveness is dissociated from airway wall structural remodeling. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008;122:335–341, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2008.05.020>
44. Gonlugur U., Gonlugur T.E.: Eosinophilic bronchitis without asthma. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2008;147(1):1–5, <http://dx.doi.org/10.1159/000128580>
45. Wang J.L., Ren Z.Y., Xia J.B., Huang S., Qi M.H., Wang L.M. i wsp.: The mechanism of airway inflammation in eosinophilic bronchitis and cough variant asthma. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2011;34(6):433–437
46. Sastre B., del Pozo V.: Role of PGE2 in asthma and nonasthmatic eosinophilic bronchitis. *Mediators Inflamm.* 2012;2012:645383, <http://dx.doi.org/10.1155/2012/645383>
47. Park S.W., Lee Y.M., Jang A.S., Lee J.H., Hwangbo Y., Kim D.J. i wsp.: Development of chronic airway obstruction in patients with eosinophilic bronchitis. *Chest* 2004;125:1998–2004, <http://dx.doi.org/10.1378/chest.125.6.1998>
48. Cai C., He M.Z., Zhong S.Q., Tang Y., Sun B.Q., Chen Q.L. i wsp.: Add-on montelukast vs double-dose budesonide in nonasthmatic eosinophilic bronchitis: A pilot study. *Respir. Med.* 2012;106(10):1369–1375, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2012.06.009>
49. Malerba M., Ragnoli B., Radaeli A., Tantucci C.: Usefulness of exhaled nitric oxide and sputum eosinophils in the long-term control of eosinophilic asthma. *Chest* 2008;134:733–739, <http://dx.doi.org/10.1378/chest.08-0763>
50. Gibson P.G., Fujimura M., Niimi A.: Eosinophilic bronchitis: Clinical manifestations and implications for treatment. *Thorax* 2002;57(2):178–182, <http://dx.doi.org/10.1136/thorax.57.2.178>
51. Kanazawa H., Nomura S., Yoshikawa J.: Role of microvascular permeability on physiologic differences in asthma and eosinophilic bronchitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004;169(10):1125–3043, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200401-123OC>
52. Berry M.A., Hargadon B., McKenna S.: Observational study of the natural history of eosinophilic bronchitis. *Clin. Exp. Allergy* 2005;35:598–601, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2222.2005.02222.x>