

Гиперчувствительный пневмонит

С.Н.Авдеев^{1, 2}✉

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28

Резюме

Гиперчувствительный пневмонит (ГП) является воспалительным заболеванием легких и дыхательных путей, которое развивается в ответ на повторные ингаляции аэрозольных антигенов широкого спектра. Клиническая картина и течение очень вариабельны и зависят от таких факторов, как природа «виновного» антигена, интенсивность и длительность экспозиции с антигеном, а также от особенностей иммунного ответа пациента. Заболеваемость ГП составляет 1,28–1,94 случая на 100 тыс. населения в год. В настоящее время диагноз ГП обычно основан на наличии характерной клинической картины, данных компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР), бронхоскопии, биопсии легких и данных о возможном «виновном» антигене. КТВР играет центральную роль в диагностике ГП. Наиболее частой находкой по данным КТВР при ГП является признак «матового стекла», который может сочетаться с центрилобулярными узелками и воздушными ловушками. В некоторых случаях картина при фибротическом ГП очень сильно схожа с таковой при идиопатическом легочном фиброзе — изменения преобладают в нижних отделах и субплеврально. Терапия ГП обычно включает в себя исключение контакта с «виновным» антигеном, рассмотрение назначения глюкокортикостероидов и / или иммуносупрессантов, направленного на подавление активного воспалительного / иммунного ответа и лечение сопутствующих заболеваний. Терапия нинтеданибом у пациентов с прогрессирующими фиброзными интерстициальными заболеваниями легких приводит к замедлению скорости снижения легочной функции по сравнению с плацебо.

Ключевые слова: гиперчувствительный пневмонит, интерстициальные заболевания легких, легочный фиброз.

Благодарности: Статья опубликована при финансовой поддержке ООО Берингер Ингельхайм. ООО Берингер Ингельхайм не несет ответственности за содержание статьи. Мнение ООО Берингер Ингельхайм может отличаться от мнения авторов статьи и редакции.

Для цитирования: Авдеев С.Н. Гиперчувствительный пневмонит. *Пульмонология*. 2021; 31 (1): 88–99. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-88-99

Hypersensitivity pneumonitis

Sergey N. Avdeev^{1, 2}✉

¹ I.M.Sechenov Federal First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

² Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

Abstract

Hypersensitivity pneumonitis (HP) is an inflammatory disease of the lungs and airways that develops in response to repeated inhalation of a wide range of aerosol antigens. The clinical picture and course of HP are highly variable and depend on such factors as the nature of the antigen, the intensity and duration of exposure to the antigen, as well as on the characteristics of the patient's immune response. The annual incidence of HAP is 1.28 – 1.94 cases per 100 000. Currently, the diagnosis of HP is usually based on the characteristic clinical picture, high-resolution computed tomography (HRCT) data, bronchoscopy, lung biopsy, and evidence on the antigen. HRCT plays a central role in the diagnosis of HP. The most common finding on HRCT in HP is ground-glass opacities, which can be associated with centrilobular nodules and air trapping. In some cases, the fibrotic HP signs are very similar to those of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), and most changes are found in the lower regions and subpleurally. Therapy for HP usually includes avoiding exposure to the antigen, considering corticosteroids (CS) and/or immunosuppressive therapy to suppress the active inflammatory/immune response, and treating comorbidities. Nintedanib therapy in patients with progressive fibrotic HP results in a slower decline of lung function compared to placebo.

Key words: hypersensitivity pneumonitis, interstitial lung diseases, pulmonary fibrosis.

Acknowledgments: This publication is supported by Boehringer Ingelheim LLC company. The company is not responsible for the content of this article. The author's and the editorial's opinions could differ from the position of the Boehringer Ingelheim LLC company.

For citation: Avdeev S.N. Hypersensitivity pneumonitis. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (1): 88–99 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-88-99

Гиперчувствительный пневмонит (ГП) (синоним — экзогенный аллергический альвеолит) — воспалительное заболевание легких и дыхательных путей, которое развивается в ответ на повторные ингаляции широкого спектра аэрозольных антигенов [1]. Клиническая картина и течение ГП весьма вариабельны и зависят от таких факторов, как природа «виновного» антигена, интенсивность и длитель-

ность экспозиции с антигеном, а также особенностей иммунного ответа пациента [2]. Иммунопатогенез ГП изучен недостаточно, хотя известно, что большое значение имеют Т-клеточная гиперреактивность, формирование и депозиция иммунных комплексов [3]. ГП развивается лишь у небольшой доли индивидуумов, у которых выявлены контакты с потенциальными «виновными» антигенами (т. е.

у большинства лиц с той же экспозицией заболевание не развивается), что отражает наличие генетической предрасположенности к ГП [3].

Согласно данным регистров интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) 3 европейских стран, доля ГП среди всех ИЗЛ составляет 4–15 % [4], а по данным популяционного исследования в Новой Мексике — таковая еще ниже (около 2 %) [5]. Заболеваемость ГП в Великобритании составляет 0,9 случая на 100 тыс. в год [6], а в Дании — 1,16 случая на 100 тыс. в год [7]. По данным эпидемиологического исследования, проведенного в США, распространенность ГП составляет 1,67–2,71 случая на 100 тыс., а заболеваемость — 1,28–1,94 случая на 100 тыс. в год [8]. Распространенность ГП увеличивается с возрастом. Так, среди лиц в возрасте 0–9 лет данный показатель составляет 0,95 случая на 100 тыс., а среди лиц в возрасте старше 65 лет — 11,2 случая на 100 тыс. [8].

Однако распространенность и заболеваемость ГП очень сложно оценить с достаточной точностью, т. к. в большинстве случаев заболевание не диагностируется или диагностируется неправильно, а общепринятые критерии по диагностике ГП все еще отсутствуют. Кроме того, распространенность заболевания сильно различается в зависимости от страны и региона проживания, что связано с географическими, климатическими и сезонными факторами. Например, «легкое фермера» — одна из наиболее частых форм ГП с выраженными сезонными и географическими вариациями — чаще всего регистрируется в конце зимы (когда для корма скота используется заготовленное сено) в регионах с обильными дождями в осеннее время и суровой зимой. По предварительным оценкам, «легкое фермера» развивается у 1–19 % фермеров, имеющих контакт с заплесневелым сеном [9], а «легкое любителей птиц» — у 6–20 % лиц, контактирующих с птицами [10]. Оба заболевания являются наиболее частыми формами ГП и могут встречаться в любом возрасте, в т. ч. у детей.

В настоящее время не существует общепринятого определения ГП [11]. Однако большинство экспертов в области ИЗЛ считают, что ключевыми положениями при ГП являются:

- ГП — заболевание дистальных отделов дыхательных путей и альвеол, при котором могут также выявляться системные проявления (например, лихорадка или потеря массы тела);
- причиной ГП являются повторные ингаляции антигенов, к которым индивидуум имеет сенсибилизацию;
- заболевание связано с экспозицией к «виновному» антигену, чувствительностью к антигену и наличием клинических симптомов. У многих лиц, имеющих контакты с потенциальными антигенами, развивается антиген-специфичный иммунный ответ, связанный с наличием сывороточных антител к иммуноглобулину (Ig) G и повышенным числом лимфоцитов в ткани легких, но не развивается сам ГП [12].

Причины

К настоящему времени описано > 200 антигенов, способных быть причиной развития ГП [13]. К подавляющему большинству случаев к числу «виновных» антигенов относятся грибковые, бактериальные, животные, либо они являются низкомолекулярными химическими соединениями. Существенная доля ГП принадлежит к профессиональным заболеваниям, т. к. источником антигенов являются факторы внешней среды на рабочем месте («легкое фермера», субероз, «легкое работников саун», «легкое краснодеревщиков» и др.). Другой важной составляющей всех причин ГП является домашняя среда пациентов, т. е. источником «виновных» антигенов являются жилые помещения.

Очень частой формой ГП является «легкое любителей птиц». Среди голубеводов распространенность ГП колеблется от 0,5–22 % [14]. К развитию «легкого любителей птиц» может привести контакт практически с любым видом птиц, чаще всего данная форма ГП отмечается при контакте с попугаями, голубями, канарейками. Нередко развитие ГП связано с контактом с домашней птицей (куры, гуси, утки, индюки и др.). Наиболее антигенными выделениями птиц являются интестинальный муцин и IgA и -G из птичьих экскрементов и воскообразного покрытия перьев птиц. Наибольшим источником интестинального муцина голубей являются их экскременты и подперьевой пушок. Интенсивность экспозиции к птичьему биоаэрозолю также является очень важным фактором, например, чистка птичьих клеток и даже прохождение через закрытые помещения, где содержатся птицы (например, голубятни), ассоциированы с интенсивной экспозицией к антигену и являются фактором высокого риска развития ГП у чувствительных индивидуумов. Даже после удаления птиц из помещения их антигены могут определяться в течение нескольких месяцев. Перьевые подушки и перины также могут быть причиной острого и хронического ГП [15].

Скрытая экспозиция к птичьим антигенам может привести к развитию хронического фибротического ГП, который довольно сложно отличить от идиопатического легочного фиброза (ИЛФ) [16]. В исследование *F. Morell et al.* включены пациенты ($n = 60$) с первоначальным диагнозом ИЛФ, которые затем наблюдались в течение 6 лет; за это время почти у 50 % пациентов диагноз был изменен на хронический ГП и в большинстве случаев причиной ГП являлась скрытая экспозиция к птичьим антигенам, в основном с пером, которым набиваются подушки [17].

Важной причиной ГП являются плесневые грибы, природа которых значительно различается в зависимости от климата региона, сезонных факторов, стиля жизни, помещений дома и на производстве. Раньше считалось, что плесневые грибы чаще вызывают профессиональный ГП, однако в последнее время они часто являются причиной развития ГП, связанного с домашней средой [18]. В поисках

антигенов в домашних условиях особое внимание необходимо уделять видимому росту плесени на стенах, мебели, кондиционерах или фильтрах, наличию затхлого запаха. Источники влаги, включая увлажнители, испарители, джакузи, бассейны, сауны, являются потенциальными резервуарами роста плесневых грибов и других микроорганизмов [18]. Не так давно описанный ГП — «легкое джакузи» (*hot-tub lung*) связано с ингаляцией *Mycobacterium avium*. Этот микроорганизм также может быть выделен из холодной и горячей воды в душевых и саунах [19].

Другой причиной профессионального ГП является заболевание, связанное с экспозицией к жидкости на металлических поверхностях, в которой могут присутствовать *Mycobacterium chelonae* или *Mycobacterium immunogenum* [18].

«Легкое фермера» является классической формой ГП, связанного с повторными контактами с ингаляционными антигенами из заплесневелого сена или соломы. Источниками антигенов в данном случае чаще всего являются термофильные актиномицеты, такие как *Saccharopolyspora rectivirgula* (*Micropolyspora faeni*), *Thermoactinomyces vulgaris*, *Thermoactinomyces viridis* и *Thermoactinomyces sacchari*. Данные микроорганизмы развиваются в условиях высокой влажности при температуре 40–60 °С. Заболеваемость «легким фермера» среди работников сельского хозяйства по данным разных исследований очень сильно различается — 8–540 случаев на 100 тыс. [18]. Относительно часто данная форма ГП репортируется в США, Великобритании, Франции и Швеции [18].

Синтетические низкомолекулярные соединения, такие как изоцианаты, инсектициды и эпоксидные смолы, могут связываться с белковыми молекулами и инициировать иммунологический ответ, приводящий к развитию ГП. Среди причин ГП чаще всего выступают диизоцианат толуена и диизоцианат

дифенилметана, которые присутствуют в красителях, пенах и герметиках [20].

Хорошо описаны случаи ГП у музыкантов, играющих на духовых инструментах, что связано с контаминацией внутренней поверхности инструментов бактериями и плесневыми грибами [21]. Также среди известных причин ГП числятся такие профессии, как пекарь (причина — контаминированная мука) [22] и работники колбасных предприятий (основная причина — плесневые грибы) (табл. 1) [23].

Патогенез

ГП является иммунопатологическим заболеванием, развивающимся у предрасположенных индивидуумов, в котором принимают участие гуморальные и клеточные механизмы [24, 25]. Однако генетическая основа заболевания пока изучена недостаточно. Описаны семейные случаи ГП (до 17,5 % в исследованиях, проведенных в Японии) [26].

При воздействии агентов, способных индуцировать развитие ГП, у большинства людей развивается иммунологическая толерантность, при этом ингаляции антигенов могут привести к умеренному увеличению лимфоцитов в ткани легких, но без развития каких-либо клинических проявлений [3]. Регуляторные Т-клетки могут участвовать в развитии антигенной толерантности у пациентов с бессимптомным течением заболевания. Нарушение регуляторной функции Т-лимфоцитов, потенциально вызванное увеличением выработки интерлейкина (IL)-17, может привести к усиленному иммунному ответу, характерному для ГП [24]. У пациентов с ГП, в отличие от лиц без такового и бессимптомной формой ГП, наблюдаются повышенные уровни IL-17 в сыворотке и бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ). Однако согласно гипотезе «двух попа-

Таблица 1
Table 1
The most common types of hypersensitive pneumonitis according to antigens of the main classes

Класс антигенов	«Винный» антиген	Источник	Вид заболевания
Бактерии	<i>Saccharopolyspora rectivirgula</i> <i>Thermoactinomyces vulgaris</i>	Заплесневевшее сено, зерно	«Легкое фермера»
Грибы	<i>Aspergillus spp.</i>	То же	То же
	То же	Заплесневевший компост и грибы	«Легкое грибников»
	<i>Trichosporon cutaneum</i>	Плесень в помещениях	«Японский летний ГП»
	<i>Penicillium spp.</i>	Заплесневевшее пробковое дерево	Субероз
	<i>Penicillium casei</i>	Сыр с плесенью и сырные оболочки	«Легкое сыроваров»
Микобактерии	<i>Alternaria spp.</i>	Контаминированная древесина или опилки	«Легкое краснодеревщиков»
	<i>Mycobacterium avium-intracellulare</i> <i>Mycobacterium avium-intracellulare</i>	Плесень на потолках, джакузи Бассейны, сауна, фонтаны	«Легкое джакузи» «Легкое работников сауны»
Протеины животных	Протеины в помете и сыворотке и на перьях птиц	Попугаи, голуби, канарейки, утки, куры	«Легкое любителей попугаев» «Легкое любителей птиц»
	Протеины птиц	Перьевые подушки и перины	«Легкое пользователей перьевых подушек»
	Протеины шелкопряда	Пыль от коконов шелкопрядов	«Легкое производителей шелка»
Химические вещества	Диизоцианаты, тримеллитиковый ангидрид	Полиуретановая пена, герметики, красители, клеи	«Легкое работников химической промышленности»

Примечание: ГП — гиперчувствительный пневмонит.

даний», сосуществование индуцирующих факторов (например, антигенов) и факторов стимулирования (например, генетические аномалии или дополнительные воздействия окружающей среды) может привести к развитию усиленного иммунного ответа, который приводит к развитию выраженного воспаления в паренхиме легких.

После воздействия антигена происходит увеличение числа нейтрофилов в БАЛЖ, которое достигает пика через 48 ч. Затем следует повышение содержания лимфоцитов. В развитии ГП участвуют и CD4-, и CD8-лимфоциты [27]. Реакции Т-клеток контролируются молекулярным взаимодействием между клонотипически выраженным $\alpha\beta$ -рецептором Т-клеток и родственными пептидами главного комплекса гистосовместимости [24].

Натуральные киллеры (НК-клетки) — гетерогенная популяция клеток, относящихся одновременно к системам врожденного и адаптивного иммунного ответа, способных к быстрому реагированию на антиген с активацией цитотоксичных НК-клеток и продукцией цитокинов 1-го и 2-го типов. У пациентов с ГП в БАЛЖ наблюдается повышенное содержание НК-клеток [27].

У пациентов с хроническим ГП нередко встречается фенотип с прогрессирующим фиброзом легких, сходным по течению с ИЛФ [24, 25]. Точный механизм такого фибропролиферативного ответа пока изучен недостаточно, известно, что он может включать пути преждевременного старения (*premature senescence*), в результате происходит рекрутирование фиброцитов и активация фибробластов, которые неуправляемо продуцируют экстрацеллюлярный матрикс, и дисбаланс в системе регуляторных цитокинов [28]. Одним из возможных механизмов фиброза при хроническом ГП является увеличение CD4⁺-клеток, изменение соотношения CD4⁺ / CD8⁺ за счет повышения CD4⁺, меняется дифференциация Т-клеток и профиля цитокинов, а также происходит истощение пула CD8⁺-лимфоцитов [25]. Нейтрофилы и фиброциты вносят свой вклад в фибропролиферативный ответ посредством гуморального паракринного эффекта [29]. Универсальным маркером преждевременного старения является укорочение теломер, которое может быть обнаружено как при ИЛФ, так и при ГП с прогрессирующим фибротическим фенотипом [30]. Можно предположить, что у пациентов с ГП и укороченными теломерами присутствует иммунодефицит Т-клеточного звена, поэтому у них очень высока вероятность развития нежелательных эффектов при использовании иммуносупрессорных препаратов [30].

Диагностика

В течение последних 20 лет произошла существенная модификация классификации идиопатических интерстициальных пневмоний, при этом ГП включен в списки дифференциальной диагностики почти всех их форм [31]. При подозрении на ИЗЛ одним из первых диагностических шагов является тщатель-

ный сбор анамнеза для выявления потенциальных причин заболевания, таких как системные заболевания соединительной ткани (СЗСТ), профессиональные факторы, экспозиция к антигенам внешней среды, лекарственная токсичность. При различных ИЗЛ сегодня в качестве наиболее важного метода диагностики рекомендовано проведение мультидисциплинарных обсуждений (консилиумов) с участием пульмонолога, рентгенолога и морфолога, а при отсутствии такой возможности — направление пациентов в экспертный центр, обладающий такими возможностями [32]. К сожалению, ситуация по достижению консенсуса по диагнозу ГП пока далека от желаемой. В недавнем мультицентровом глобальном исследовании показано, что согласованность мультидисциплинарных команд по диагностике ГП очень низкая (κ — 0,24), в то время как ИЛФ (κ — 0,60) или ИЗЛ, ассоциированных с СЗСТ (κ — 0,64), согласованность намного выше [32]. Такая ситуация отражает различия практик в разных центрах и отсутствие принятых рекомендаций по диагностике ГП. В настоящее время диагноз ГП обычно основывается на наличии характерной клинической картины, данных компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР), бронхоскопии, биопсии легких и данных о возможном «виновном» антигене [33].

В настоящее время «золотой стандарт» диагностики ГП все еще отсутствует. По данным исследования *Y.Lacasse et al.*, к наиболее значимым признакам ГП относятся экспозиция к «виновному» антигену, положительный тест на преципитины, рецидивирующий характер симптомов, инспираторная крепитация, появление симптомов через 4–8 ч после экспозиции и потеря массы тела (табл. 2) [11].

По данным логистической регрессии, наибольшее значение придавалось экспозиции к известному «виновному» антигену и (отношение шансов — 38,8). В отсутствие единого «золотого стандарта», определяющего наличие или отсутствие ГП, финальный диагноз ГП основывается на данных КТВР, цитологического анализа бронхоальвеолярного лаважа (БАЛЖ), при необходимости — других диагностических процедур. Лимфоцитарный профиль БАЛЖ

Таблица 2
Клинические предикторы диагноза гиперчувствительный пневмонит
Table 2
Clinical predictors of the diagnosis of hypersensitivity pneumonitis

Параметр	ОР	95%-ный ДИ
Экспозиция к известному «виновному» антигену	38,8	11,6–129,6
Наличие преципитирующих антител	5,3	2,7–10,4
Рецидивирующие симптомы	3,3	1,5–7,5
Инспираторная крепитация	4,5	1,8–11,7
Появление симптомов через 4–8 ч после экспозиции	7,2	1,8–28,6
Снижение массы тела	2,0	1,8–28,6

Примечание: ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал.

Таблица 3

Консенсус по гиперчувствительному пневмониту (диагностические элементы гиперчувствительного пневмонита, ранжированные по важности) (результаты анализа Delphi)

Table 3

Hypersensitive pneumonitis consensus (diagnostic elements of hypersensitive pneumonitis, ranked by importance) (Delphi analysis results)

Диагностические элементы	Средний ранг (СО)*
История экспозиции с внешними факторами, способными вызвать ГП	3,01 (3,11)
Мозаичное уплотнение и воздушные ловушки по данным КТВР	4,80 (2,38)
Временные отношения с экспозицией (между экспозицией и проявлениями заболевания)	6,28 (4,10)
Плохо оформленные ненекротизирующие гранулемы по данным морфологии	6,30 (3,18)
Клиническое улучшение при отсутствии контакта с антигеном	6,95 (4,60)
Центролобулярные узелки по данным КТВР	7,53 (4,01)
Хроническое бронхиолоцентричное воспаление по данным морфологии	8,55 (3,78)
Обсуждение случая на мультидисциплинарном консилиуме	8,68 (5,68)
Совместимые клинические признаки (одышка, кашель)	9,95 (5,53)
Бронхиолоцентричное распределение по данным КТВР	9,97 (3,94)
Синдром матового стекла по данным КТВР	10,00 (3,43)
Лимфоциты в БАЛЖ, %:	
> 50	10,03 (3,93)
> 40	10,13 (3,96)
Отрицательная серология СЗСТ и отсутствие признаков / симптомов СЗСТ	10,35 (4,67)
Бронхиолоцентричный интерстициальный фиброз по данным морфологии	10,78 (4,22)
Гигантские клетки по данным морфологического исследования	11,83 (3,77)
Отсутствие альтернативного диагноза, который мог бы объяснить патологические находки	13,83 (3,79)
Снижение DL _{CO}	14,35 (3,51)

Примечание: ГП – гиперчувствительный пневмонит; СЗСТ – системные заболевания соединительной ткани; КТВР – компьютерная томография высокого разрешения; БАЛЖ – бронхоальвеолярная лаважная жидкость; DL_{CO} – диффузионная способность легких по окиси углерода; * – потенциальный диапазон – от 1 (наиболее важный) до 18 (наименее важный).

Note: *, potential range is 1 (most important) to 18 (least important).

и изменения на КТВР в виде признака «матового стекла» и центролобулярных узелковых изменений в большинстве случаев достаточны для постановки диагноза ГП [11]. В некоторых экспертных центрах проводится ингаляционный провокационный тест.

Настоящие критерии лучше подходят для диагностики классического острого ГП, но имеют ограниченное значение при хронических формах ГП. Наличие и выраженность фиброза по данным биопсии легких и КТВР является важнейшим фактором прогноза при ГП. В табл. 3 представлены диагностические элементы диагноза ГП, предложенные ведущими экспертами в области ГП на основе результатов анализа DELPHI (все элементы ранжированы по важности) [34].

Классификация

После контакта с «виновным» антигеном у некоторых больных могут наблюдаться респираторные симптомы в виде эпизодической одышки, кашля и системные симптомы в виде лихорадки и слабости, которые продолжаются от нескольких часов до нескольких недель. Подобный синдром относится к «острой» форме ГП (табл. 4) [11], особенно когда наблюдается полное разрешение описанных симптомов. У других пациентов респираторные симптомы развиваются постепенно, в течение месяцев или лет, системные симптомы могут отсутствовать, а заболеление связано с постоянными или повторными контактами с антигеном в низких дозах. Усиление симптомов по времени может быть обусловлено с повышением экспозиции с «виновным» фактором. Такую форму ГП принято обозначать как хронический ГП (см. табл. 4) [25].

Несмотря на то, что подобная классификация ГП, где принято выделять хронические формы ГП, общепринята, она не связана с важнейшими исходами заболевания, такими как выживаемость или ответ на терапию [35]. Возможно, что более рациональным подходом к классификации ГП является разделение пациентов по признаку наличия или отсутствия легочного фиброза [33]. Наличие и распространенность легочного фиброза по данным гистологического исследования ассоциировано с повышенной летальностью при ГП [36]. Выраженность фиброза по данным КТВР также является доказанным фактором неблагоприятного прогноза [37]. Таким образом, выделение фибротического ГП имеет основания с точки зрения подходов к диагностике и терапии ГП.

Клиническая картина

ГП относится к разряду заболеваний, которые либо не диагностируются, либо диагностируются неправильно. Экспозиция к «виновному» антигену является ключевым компонентом клинического обследования. По данным некоторых работ показано, что довольно часто не удается выявить источник экспозиции [18]. Предполагается, что очень часто не удается распознать экспозицию к плесневым грибам в домашних условиях [18]. Невозможность выявления «виновного» антигена может быть связана с худшим прогнозом у таких пациентов [18].

Курение сигарет, возможно, оказывает протективный эффект против развития ГП, однако это не относится к экс-курильщикам. Никотин ингибирует активацию макрофагов и пролиферацию лимфоцитов [38]. С другой стороны, при развитии ГП у курильщиков чаще всего встречается фибротический тип ГП, ассоциированный с худшим прогнозом [39].

ГП чаще встречается у женщин, что, возможно, связано с более высокой экспозицией в домашних условиях. По сравнению с пациентами с ИЛФ, больные ГП обычно моложе. Наиболее частыми симпто-

Таблица 4
Новая классификация гиперчувствительного пневмонита [25]
Table 4
The new classification of hypersensitivity pneumonitis [25]

	Клиническое течение	Изменения КТВР	Морфологические изменения
Острый ГП (длительность симптомов обычно < 6 мес.)	Полностью обратимый	«Матовое стекло» в верхних и средних отделах, нечетко ограниченные центрилобулярные узелки; мозаичное уплотнение, воздушные ловушки, реже – консолидаты	Воспалительный (клеточный) ГП
	Возможно полное разрешение		Лимфоплазмочитарные / мононуклеарные (макрофагальные) инфильтраты Бронхоцентричные лимфоцитарные инфильтраты / перибронхиоларные
	Симптомы связаны с экспозицией, могут разрешиться полностью после элиминации антигена (обычно при профессиональном ГП)		Плохоограниченные гранулемы
Хронический ГП (длительность симптомов обычно > 6 мес.)	Потенциально обратимый (неполностью)	Фиброз в верхних и средних отделах, перибронховаскулярный фиброз, «сотовое» легкое, мозаичное уплотнение, воздушные ловушки, центрилобулярные узелки, относительная сохранность нижних отделов	Фибротический ГП
	Риск прогрессирования		ОИП-подобный НСИП-фибротический Бронхоцентрический фиброз Неклассифицируемый тип На фоне фиброза могут быть признаки воспалительного ГП

Примечание: КТВР – компьютерная томография высокого разрешения; ГП – гиперчувствительный пневмонит; ОИП – обычная интерстициальная пневмония; НСИП – неспецифическая интерстициальная пневмония.

мами являются одышка и кашель, оба симптома могут улучшаться в период отсутствия экспозиции с антигеном. Относительно часто при ГП обнаруживаются свистящие хрипы – до 33 % (при других ИЗЛ – около 11 %; $p = 0,001$) [11]. При ГП (как и при саркоидозе) достаточно часто при проведении функционального обследования выявляется гиперреактивность дыхательных путей, что может быть связано с повреждением бронхиального эпителия. Некоторые антигены, например, диизоцианаты и споры грибов, способны вызывать развитие профессиональной бронхиальной астмы и профессионального ГП.

У пациентов с хроническим ГП благодаря усилению признаков и симптомов заболевания нередко ошибочно диагностируется внебольничная пневмония. Кроме того, другим частым неправильным диагнозом является ИЛФ (сходные признаки – крепитация в базальных отделах и изменения концевых фаланг пальцев по типу «барабанных палочек»). Однако иногда при аускультации легких у пациентов с хроническим ГП, кроме аускультации, выслушиваются также короткие инспираторные свистящие хрипы (*squeaks*), что является отражением сосуществующего бронхиолита [1]. При легочных фиброзах, ассоциированных с микроаспирацией и ревматоидным артритом, также могут одновременно присутствовать альвеолит и бронхиолит, а также могут выслушиваться инспираторные свистящие хрипы. Снижение массы тела также нередко встречается при хроническом ГП.

Как и при других ИЗЛ, наиболее частыми функциональными нарушениями при ГП являются рестриктивные изменения, снижение диффузион-

ной способности легких и нарушение газообмена (усиление гипоксемии во время физической нагрузки). У некоторых пациентов также выявляются обструктивные изменения периферических дыхательных путей.

Имидж-диагностика

При ГП могут отсутствовать изменения на рентгенограмме грудной клетки и даже КТВР [40]. В редких случаях ГП может быть представлен в виде изолированного бронхиолита, в данной ситуации по данным КТВР выявляются признаки гиперинфляции и воздушных ловушек. КТВР играет центральную роль в диагностике ГП. Наиболее частой находкой при КТВР в случае ГП является признак «матового стекла», который может сочетаться с центрилобулярными узелками и воздушными ловушками (рис. 1А).

Симптом «матового стекла» преобладает при острых и подострых формах ГП [41] либо самостоятельно или в сочетании с другими признаками. С точки зрения морфологии, компьютерно-томографический признак «матового стекла» является проявлением либо активного интерстициального воспаления, либо умеренного фиброза, поэтому данный признак может быть как обратимым, так и необратимым [41].

ГП является одним из основных заболеваний, при которых формируются диффузные симметричные центрилобулярные узелки, в основном в сочетании с симптомом «матового стекла» (см. рис. 1В). Это чаще всего встречается при подострой форме, но также может быть связано с фибротическим вариантом хронического ГП [42]. Центрилобулярные узелки и «воздушные ловушки» являются признаками

перибронхиальной инфильтрации и бронхиолита. В этих случаях дифференциальный диагноз проводится с респираторным бронхиолитом, фолликулярным бронхиолитом, острой вирусной инфекцией, иногда — с пневмокониозом (сидерозом) [43].

Для описания зон мозаичного уплотнения при хроническом ГП, причиной формирования которых является сочетание зон легочной паренхимы с низкой, нормальной или высокой плотностью, используется признак «головка сыра» (*headcheese sign*) [44]. Данный признак включает области воздушных ловушек (низкая плотность), нормальной легочной паренхимы (нормальная плотность) и зоны «матового стекла» (повышенная плотность) (см. рис. 1С). Это приводит к тому, что 3 различных плотности легких с достаточно четкими границами между ними создают особый паттерн, похожий на головку сыра [44]. Признак «головка сыра» отражает неоднородность патологического процесса в легких, который является либо инфильтративным (из-за компонента интерстициального воспаления), либо обструктивным (обструкция малых дыхательных путей) [44]. При ГП лобулярные изменения со снижением легочной плотности должны быть двусторонними и присутствовать в ≥ 3 долях легких.

Иррегулярные линейные тени, нарушение легочной архитектоники с тракционными бронхоэктаза-

ми и бронхиолоэктазами, уменьшение объема долей легких и «сотовое» легкое указывают на развитие легочного фиброза (см. рис. 1D). «Сотовое» легкое и другие признаки легочного фиброза являются независимыми предикторами летальности [45].

Признаком фибротического ГП являются наибольшие изменения в верхних отделах легких, перибронховаскулярное распределение и относительное сохранение субплевральных зон в дорсальных или нижних отделах [45]. Несмотря на то, что преобладание фиброза в верхних долях предполагает наличие ГП [46], данный признак обнаруживается лишь в 25 % случаев фибротического ГП. В остальных случаях обнаруживаются диффузные фибротические изменения или даже их преобладание в нижних долях. В некоторых случаях картина при фибротическом ГП очень сильно похожа на ИЛФ — изменения преобладают в нижних отделах, «сотовое» легкое расположено субплеврально [46].

У пациентов с ГП иногда на КТБВ могут быть выявлены очаговые, двусторонние, периферические или перибронховаскулярные зоны консолидации, которые с точки зрения морфологии соответствуют областям организующейся пневмонии или, возможно, легочной инфекции или обострению. Однако данные изменения не являются типичными для ГП [47].

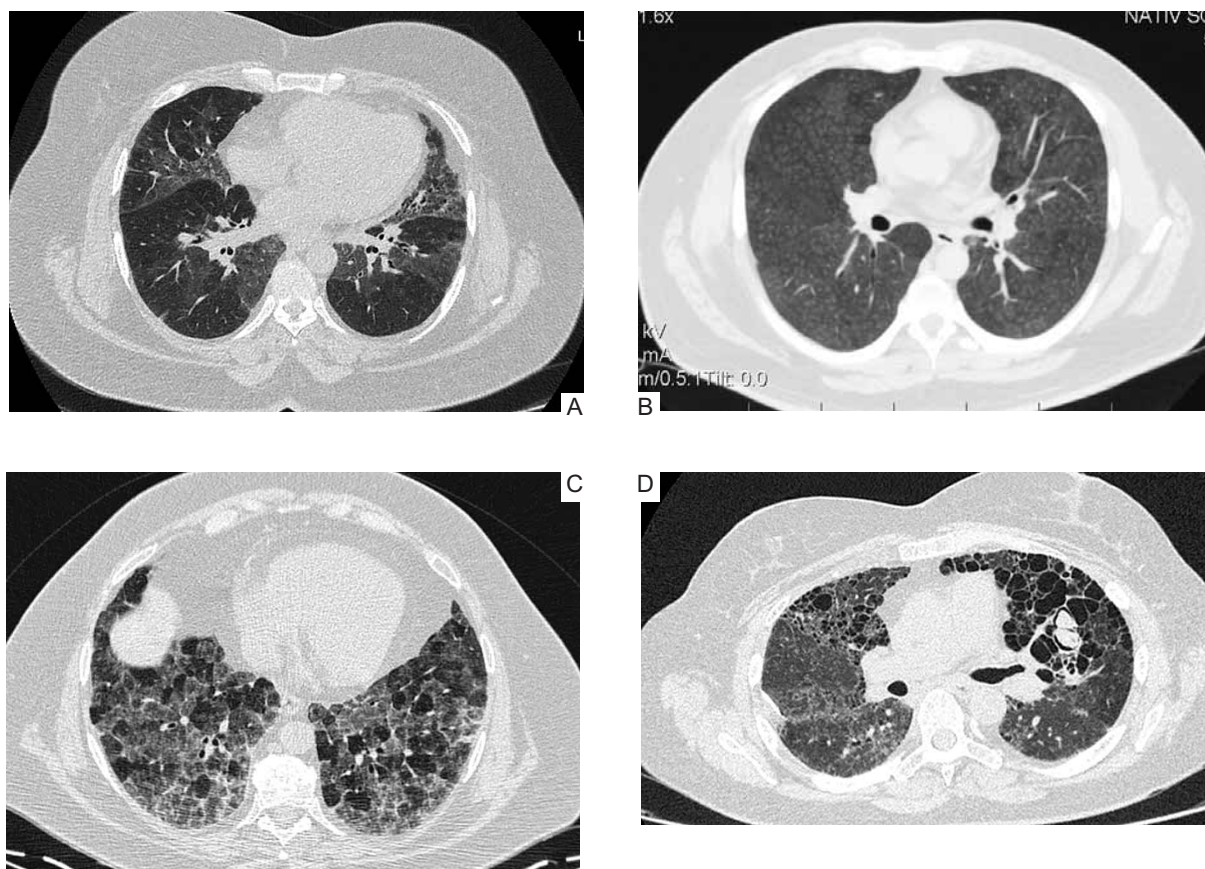


Рис. 1. Компьютерная томограмма высокого разрешения легких: А — пациентка И. 1958 года рождения (зоны «матового стекла»); В — пациент Д. 1970 года рождения (центролобулярные узелки во всех отделах легких); С — пациентка М. 1958 года рождения (признак «головки сыра»); D — пациентка П. 1972 года рождения (кистозные изменения («сотовое легкое») в верхних отделах легких)
Figure 1. High resolution computed tomography of the lungs: A, Patient Y., female, born in 1958 (ground-glass opacities); B, patient D., male, born in 1970 (centrilobular nodules in all lung fields); C, patient M., female, born in 1958 (“head cheese” sign); D, patient P, female, born in 1972 (cystic changes (“honeycomb lung”) in the upper lung fields)

Одновременное развитие эмфиземы и фиброза ранее описаны при хроническом ГП, особенно у пациентов, контактирующих с птицами. Комбинация эмфизема / фиброз может встречаться у некурящих пациентов, но патофизиология этого процесса пока неясна.

Тонкостенные кисты также иногда обнаруживаются при ГП и могут быть связаны с частичной обструкцией малых дыхательных путей из-за перибронхиолярного лимфоцитарного инфильтрата. В исследовании, проведенном *C.I.Silva et al.* [42], у 50 % пациентов с хроническим ГП обнаружены от 1 до 3 кист [42]. Кисты могут сочетаться с участками «матового стекла».

Преципитины сыворотки крови

Наличие специфических IgG сыворотки крови (преципитинов) отражает иммунный ответ на экспозицию с «виновным» антигеном и при наличии характерной клинической картины является методом, с помощью которого подтверждается диагноз ГП, однако отсутствие сывороточных преципитинов не позволяет этот диагноз отвергнуть [3].

Преципитирующие антитела против потенциальных антигенов могут присутствовать в сыворотке и БАЛЖ у пациентов с ГП и субъектов без симптомов заболевания, но при экспозиции к антигену. В исследовании [12] показано, что у 43 фермеров с положительными сывороточными преципитинами к антигенам, способным вызывать «легкое фермера», но без клинических симптомов заболевания, в течение последующих 20 лет наблюдения развития клинического ГП не выявлено.

Разнообразие антигенов и иммунологических тестов, а также время, прошедшее после последнего контакта с «виновным» антигеном, могут объяснить относительно низкую чувствительность и специфичность сывороточных преципитинов [2]. Кроме того, чувствительность специфических IgG значительно снижается при развитии фибротического ГП [2].

В недавно проведенном исследовании изучалось наличие антител к антигенам, полученным из окружающей среды у пациентов с ГП и здоровых лиц [48]. В исследовании приняли участие пациенты с ГП ($n = 19$; 15 из них – с фибротическим ГП). У 7 пациентов выявлены сывороточные преципитины, у 3 – положительный ответ на ≥ 2 антигена из окружающей среды. Выявлена значительная ассоциация между результатами обследования среды пациента и способностью изолировать антигены, вызывающие положительный ответ ($p = 0,001$).

Бронхоальвеолярный лаваж

Для ГП характерно значительное повышение общего числа клеток в БАЛЖ, особенно лимфоцитов [49]. Кроме того, типичными находками в БАЛЖ при ГП являются плазматические, тучные клетки и макрофаги с пенистой цитоплазмой. Лимфоцитарный профиль БАЛЖ является признаком лимфоцитарного

альвеолита – это важнейший диагностический критерий ГП при отсутствии гистологического подтверждения. Критериями лимфоцитоза БАЛЖ является повышение доли лимфоцитов до ≥ 30 % от общего числа клеток у некурящих и до ≥ 20 % – у курящих [50].

При фибротическом ГП достаточно часто не удается найти лимфоцитоза БАЛЖ. Например, в исследованиях, посвященных фибротическому ГП, повышение лимфоцитов в БАЛЖ выявлено лишь в 43 % случаев [51]. В крупном исследовании, проведенном в Японии, лимфоцитарный профиль БАЛЖ также установлен менее чем в 50 % случаев у пациентов с хроническим ГП, связанным с птичьими и домашними антигенами [26]. При наличии морфологического паттерна «обычная интерстициальная пневмония» (ОИП) можно ожидать наличие не лимфоцитарного, а нейтрофильного профиля БАЛЖ [2].

Обычно среди лимфоцитов БАЛЖ преобладают активированные CD8⁺-супрессорные / цитотоксические лимфоциты, а соотношение CD4 / CD8 составляет $< 1,0$. Однако далеко не у всех пациентов ГП удается выявить CD8-альвеолит [50]. Причиной данного факта являются разнообразие типов и доз ингалируемых антигенов, время, прошедшее после последнего контакта с антигеном, статус курения и форма ГП. При фиброзирующем ГП чаще всего отмечается повышенное соотношение CD4 / CD8 [50]. Однако в современных рекомендациях по цитологическому исследованию БАЛЖ подчеркивается, что типирование лимфоцитов не является обязательным (рутинным) видом анализа БАЛЖ.

Морфология

Если после анализа клинической картины и КТВР не удастся подтвердить диагноз ГП, необходимо рассмотреть возможность проведения инвазивных исследований, которые включают в себя стандартную трансбронхиальную биопсию (ТББ), трансбронхиальную криобиопсию (ТБКБ) и хирургическую биопсию легких (ХБЛ).

Для подтверждения диагноза ГП значение ТББ ограничено. По данным ретроспективного анализа, проведенного у пациентов с острой формой ГП («легкое фермеров»), продемонстрирована невысокая специфичность данных ТББ, характерные признаки ГП выявлены лишь в 11 % случаев [52]. По данным исследования [53] изучалась согласованность данных ТББ и ХБЛ у пациентов ИЗЛ. Показано, что по результатам анализа клинической картины и КТВР данные, полученные при ТББ, хорошо согласуются с таковыми при ХБЛ. К сожалению, в указанном исследовании достоверный диагноз после ТББ подтвержден менее чем у 25 % пациентов.

ТБКБ является относительно новым методом диагностики, который, будучи более безопасной процедурой, по своей значимости сегодня приближается к ХБЛ, однако необходимы дальнейшие исследования по изучению места ТБКБ в диагностике ГП.

При ХБЛ может быть выявлена классическая триада, характерная для ГП, — клеточный бронхолит, клеточная (состоящая из лимфоцитов и плазмочитов) неспецифическая интерстициальная (НСИП)-подобная хроническая интерстициальная пневмония с бронхиолоцентрическим распределением и нечетко оформленными ненекротизирующими гранулемами и / или гигантскими клетками, расположенными в перибронхиолярном интерстиции (рис. 2А) [54]. В крупном исследовании, посвященном изучению ХБЛ у пациентов с активным «легким фермера», лимфоцитарный / плазмочитарный клеточный инфильтрат в интерстиции легких выявлен у всех больных, интерстициальный фиброз — у 65 %, гранулемы и / или гигантские клетки — у 70 % пациентов [54].

При фибротическом ГП морфологическая картина может быть представлена в виде нескольких паттернов — ОИП, фибротическая НСИП или бронхиолоцентрический фиброз, при этом компоненты классической триады ГП могут как присутствовать, так и отсутствовать (см. рис. 2В) [36]. Резидуальные гигантские клетки и кристаллы холестерина могут

быть выявлены даже при терминальных стадиях фибротического ГП, в т. ч. на фоне паттернов ОИП, фибротической НСИП или «сотового» легкого [36]. При ГП также могут быть обнаружены другие морфологические паттерны, такие как клеточный НСИП или организуемая пневмония, однако они реже ассоциируются с фибротическими изменениями [36]. Бронхиолоцентрические воспалительные или фибротические (т. е. перибронхиолярная метаплазия) изменения также могут быть обнаружены при фибротическом ГП, и, хотя данные изменения не являются специфическими, они также в ряде случаев могут быть «ключом» к установлению диагноза ГП [36].

Лечение

Терапия ГП, направленная на подавление активного воспалительного / иммунного ответа, обычно состоит в исключении контакта с «виновным» антигеном, включении глюкокортикостероидов (ГКС) и / или иммуносупрессантов и лечении сопутствующих заболеваний.

У пациента с возможным или подтвержденным ГП необходимы поиск «виновного» антигена и при его выявлении — принятие мер по его элиминации. У пациентов с выявленным ГП, возможно, прогноз лучше такового у больных ГП без установленной причины [8], а более длительный контакт с антигеном ассоциирован со сниженной способностью восстановления легочной функции после элиминации антигена. Высокая концентрация птичьих антигенов в домашних условиях ассоциирована с быстрым снижением форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и выживаемости пациентов с хроническим ГП. К сожалению, эффективные мероприятия по удалению антигенов разработаны недостаточно. Сохранение птичьих антигенов в домашних условиях документировано в течение многих месяцев после удаления птицы и профессиональной обработки жилья. Даже в случае, когда «виновный» антиген не выявлен, необходимо избегать наиболее частых причин ГП, включая контакт с птицами, перьевыми подушками, а также помещений с потенциальными источниками плесени, вплоть до смены жилья [48].

Рекомендации по лекарственной терапии ГП пока не имеют значительной доказательной базы, все данные основаны на результатах открытых исследований и мнении экспертов. В рамках единственного на сегодня рандомизированного контролируемого 8-недельного исследования проводилось сравнение уменьшающихся доз преднизолона и плацебо при остром «легком фермера» [18]. Функция легких улучшилась в обеих группах, а через 12 мес. между группами пациентов никаких отличий не выявлено.

Несмотря на отсутствие рандомизированных контролируемых исследований, достаточно часто при фибротическом ГП назначаются ГКС в сочетании с иммуносупрессантами (азатиоприн или микофенолата мофетил) [37]. По данным ретроспектив-

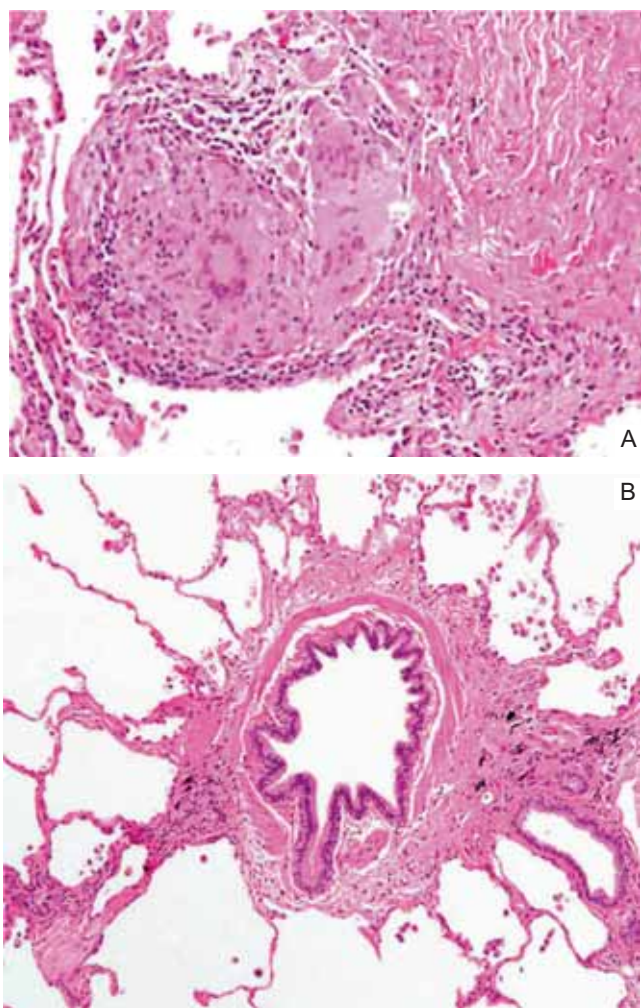


Рис. 2. Гранулема без некроза с плохо очерченными границами (А); перибронхиолярный фиброз вокруг мембранозной бронхиолы (В)
Figure 2. Granuloma with unclear boundaries and without necrosis (A); peribronchial fibrosis around a membranous bronchiole (B)

ного исследования [55] показано, что терапия азатиоприном или микофенолатом в течение 1 года у пациентов с фибротическим ГП приводит к стабилизации ФЖЕЛ и значительному улучшению диффузионной способности легких (ДСЛ). По результатам ретроспективного исследования [56] показано, что при терапии азатиоприном или микофенолатом улучшилась ДСЛ, что позволило уменьшить дозу системных ГКС приблизительно в 2 раза. Кроме того, при терапии ГКС в сочетании с иммуносупрессантами снижается число значимых побочных эффектов по сравнению с высокими дозами ГКС [57]. По данным небольшого исследования [58] показана возможность использования ритуксимаба при ГП, рефрактерном к иммуносупрессантам, однако результаты данной терапии не всегда положительные.

При решении вопроса о необходимости терапии важно обсудить проблему активного воспаления, свидетельствами которого могут быть такие КТВР-признаки, как синдром «матового стекла», центроlobулярные узелки, лимфоцитарная картина БАЛЖ, морфологическая картина клеточной интерстициальной пневмонии или гранулематозного воспаления. Пациентам с активным воспалением может быть назначен пробный курс терапии ГКС в сочетании с иммуносупрессантами, критериями эффективности данной терапии являются положительные изменения легочной функции или картины КТВР. Учитывая отсутствие эффективности и потенциальные повреждающие эффекты комбинированной терапии ГКС в сочетании с иммуносупрессантами у пациентов с ИЛФ, уже сегодня эксперты высказываются против назначения такой терапии у пациентов с фибротическим ГП с минимальным воспалением или отсутствием эффекта на начальную терапию ГКС [33]. По-прежнему недостаточно разработаны критерии ответа на терапию при фибротических ИЗЛ. Улучшение легочной функции, безусловно, трактуется как положительный ответ на терапию. Однако пока неясно, является ли стабильность заболевания во время иммуносупрессивной терапии положительным или отрицательным ответом на терапию [33].

Прогрессирование фибротического ГП, несмотря на иммуносупрессивную терапию, означает отсутствие ответа на терапию, в данной ситуации предлагается ее отмена. Пока нет четкого ответа на вопрос о том, являются ли воспалительные черты заболевания предиктором ответа на иммуносупрессивную терапию. У пациентов, получающих комбинированную иммуносупрессивную терапию (ГКС + микофенолат или азатиоприн) или ГКС в дозе > 20 мг (в перерасчете на преднизолон), необходимо проводить профилактическую терапию против *Pneumocystis* [33].

Интригующим вопросом является возможность использования антифибротических препаратов, при использовании которых доказана способность замедления прогрессирования ИЛФ, при фибротическом ГП, особенно с учетом некоторых сходных механизмов патогенеза легочного фиброза при данных заболеваниях.

В пилотном исследовании *H. Mateos-Toledo et al.* проводилась оценка эффективности безопасности антифибротического препарата пирфенидона, добавленного к ГКС и иммуносупрессивным препаратам у 22 пациентов с хроническим ГП [59]. При дополнительной терапии пирфенидоном в течение 1 года не отмечено влияния на ФЖЕЛ, однако установлено улучшение ДСЛ ($p = 0,06$) и качества жизни пациентов ($p = 0,02$), оцененного с помощью опросника для больных респираторными заболеваниями госпиталя Святого Георгия (*St. George's Respiratory Questionnaire* – SGRQ).

Относительно недавно опубликованы результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования III фазы INBIULD, по данным которого изучалась эффективность антифибротического препарата нинтеданиб у пациентов ($n = 663$) с прогрессирующими фиброзирующими ИЗЛ (примерно у 25 % пациентов установлен фибротический ГП: у 25,3 % – в группе нинтеданиба, у 26,9 % – в группе плацебо) [60]. Основной конечной точкой исследования явился ежегодный темп снижения ФЖЕЛ. На фоне терапии нинтеданибом отмечено существенное замедление скорости снижения ФЖЕЛ (разница между группами – 107,0 мл в год (95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 65,4–148,5 мл; $p = 0,001$), причем у лиц с КТВР-паттерном ОИП эффект был еще более выраженным (разница между группами – 128,2 мл в год (95%-ный ДИ – 70,8–185,6 мл; $p = 0,001$). Наиболее частым неблагоприятным явлением являлась диарея – 66,9 % vs 23,9 % у пациентов, получавших нинтеданиб и плацебо соответственно. Таким образом, при терапии нинтеданибом у пациентов с прогрессирующими фиброзными ИЗЛ замедляется скорость снижения ФЖЕЛ по сравнению с плацебо.

Заключение

Таким образом, обострения заболевания, не связанные с инфекционными факторами, сердечными заболеваниями или тромбоэмболией легочной артерии, также описаны у пациентов с фибротическим ГП и так же, как и при обострении ИЛФ, обострения ГП ассоциированы с очень высокой летальностью. По результатам экспериментальных исследований показано, что при легочном фиброзе инфекции *Streptococcus pneumoniae* могут быть триггером прогрессирования фиброза, имитируя обострение заболевания, при этом уменьшить данный эффект инфекционного фактора возможно с помощью антибактериальной терапии или вакцинации. У пациентов с фибротическим ГП при остром ухудшении состояния необходимо рассмотреть вопрос о возможности инфекции и назначении антибактериальной терапии.

Литература / References

1. Costabel U., Bonella F., Guzman J. Chronic hypersensitivity pneumonitis. *Clin. Chest Med.* 2012; 33 (1): 151–163. DOI: 10.1016/j.ccm.2011.12.004.

2. Selman M., Pardo A., King T.E. Jr. Hypersensitivity pneumonitis: insights in diagnosis and pathobiology. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186 (4): 314–324. DOI: 10.1164/rccm.201203-0513CI.
3. Spagnolo P., Rossi G., Cavazza A. et al. Hypersensitivity pneumonitis: a comprehensive review. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2015; 25 (4): 237–250.
4. Thomeer M.J., Costabe U., Rizzato G. et al. Comparison of registries of interstitial lung diseases in three European countries. *Eur. Respir. J. Suppl.* 2001; 32: 114s–118s.
5. Coultas D.B., Zumwalt R.E., Black W.C., Sobonya R.E. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150 (4): 967–972. DOI: 10.1164/ajrcm.150.4.7921471.
6. Bang K.M., Weissman D.N., Pinheiro G.A. et al. Twenty-three years of hypersensitivity pneumonitis mortality surveillance in the United States. *Am. J. Ind. Med.* 2006; 49 (12): 997–1004. DOI: 10.1002/ajim.20405.
7. Rittig A.H., Hilberg O., Ibsen R., Løkke A. Incidence, comorbidity and survival rate of hypersensitivity pneumonitis: a national population-based study. *ERJ Open. Res.* 2019; 5 (4): 00259–2018. DOI: 10.1183/23120541.00259-2018.
8. Fernández Pérez E.R., Kong A.M., Raimundo K. et al. Epidemiology of hypersensitivity pneumonitis among an insured population in the United States: a claims-based cohort analysis. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2018; 15 (4): 460–469. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201704-288OC.
9. Depierre A., Dalphin J.C., Pernet D. et al. Epidemiological study of farmer's lung in five districts of the French Doubs province. *Thorax.* 1988; 43 (6): 429–435. DOI: 10.1136/thx.43.6.429.
10. Rodríguez de Castro F., Carrillo T., Castillo R. et al. Relationships between characteristics of exposure to pigeon antigens: clinical manifestations and humoral immune response. *Chest.* 1993; 103 (4): 1059–1063. DOI: 10.1378/chest.103.4.1059.
11. Lacasse Y., Selman M., Costabel U. et al. Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168 (8): 952–958. DOI: 10.1164/rccm.200301-137OC.
12. Cormier Y., Letourneau L., Racine G. Significance of precipitins and asymptomatic lymphocytic alveolitis: a 20-yr follow-up. *Eur. Respir. J.* 2004; 23 (4): 523–525. DOI: 10.1183/09031936.04.00021104.
13. Mohr L.C. Hypersensitivity pneumonitis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2004; 10 (5): 401–411. DOI: 10.1097/01.mcp.0000135675.95674.29.
14. Cooper C.J., Teleb M., Elhanafi S. et al. Bird fanciers' lung induced by exposure to duck and goose feathers. *Am. J. Case Rep.* 2014; 15: 155–158. DOI: 10.12659/AJCR.890184.
15. Chan A.L., Juarez M.M., Leslie K.O. et al. Bird fancier's lung: a state-of-the-art review. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2012; 43 (1–2): 69–83. DOI: 10.1007/s12016-011-8282-y.
16. Morell F., Villar A., Ojanguren I. et al. Hypersensitivity pneumonitis and (idiopathic) pulmonary fibrosis due to feather duvets and pillows. *Arch. Bronconeumol.* [Preprint. Posted: Feb. 11, 2020]. DOI: 10.1016/j.arbres.2019.12.003.
17. Morell F., Villar A., Montero M.Á. et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis in patients diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective case-cohort study. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (9): 685–694. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70191-7.
18. Pereira C.A., Gimenez A., Kuranishi L., Storrer K. Chronic hypersensitivity pneumonitis. *J. Asthma Allergy.* 2016; 9: 171–181. DOI: 10.2147/JAA.S81540.
19. Hankwitz P.E., Cervia J.S., Thomas C.F. et al. Non-tuberculous mycobacterial hypersensitivity pneumonitis related to a home shower: treatment and secondary prevention. *BMJ Case Rep.* 2011; 2011: bcr0620114360. DOI: 10.1136/bcr.06.2011.4360.
20. Dhar S., Daroowalla F. Hypersensitivity pneumonitis. *Clin. Pulm. Med.* 2011; 18 (4): 169–174. DOI: 10.1097/CPM.0b013e3182217bbd.
21. Metersky M.L., Bean S.B., Meyer J.D. et al. Trombone player's lung: a probable new cause of hypersensitivity pneumonitis. *Chest.* 2010; 138 (3): 754–756. DOI: 10.1378/chest.10-0374.
22. Gerfaud-Valentin M., Reboux G., Traclet J. et al. Occupational hypersensitivity pneumonitis in a baker: a new cause. *Chest.* 2014; 145 (4): 856–858. DOI: 10.1378/chest.13-1734.
23. Morell F., Cruz M.J., Gómez F.P. et al. Chacinero's lung – hypersensitivity pneumonitis due to dry sausage dust. *Scand. J. Work Environ. Health.* 2011; 37 (4): 349–356. DOI: 10.5271/sjweh.3151.
24. Vasakova M., Selman M., Morell F. et al. Hypersensitivity pneumonitis: current concepts of pathogenesis and potential targets for treatment. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 200 (3): 301–308. DOI: 10.1164/rccm.201903-0541PP.
25. Vasakova M., Morell F., Walsh S. et al. Hypersensitivity pneumonitis: perspectives in diagnosis and management. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 196 (6): 680–689. DOI: 10.1164/rccm.201611-2201PP.
26. Okamoto T., Miyazaki Y., Tomita M. et al. A familial history of pulmonary fibrosis in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis. *Respiration.* 2013; 85 (5): 384–390. DOI: 10.1159/000338123.
27. Rijavec M., Volarevic S., Osolnik K. et al. Natural killer T-cells in pulmonary disorders. *Respir. Med.* 2011; 105 (Suppl. 1): S20–25. DOI: 10.1016/S0954-6111(11)70006-3.
28. Jinta T., Miyazaki Y., Kishi M. et al. The pathogenesis of chronic hypersensitivity pneumonitis in common with idiopathic pulmonary fibrosis: expression of apoptotic markers. *Am. J. Clin. Pathol.* 2010; 134 (4): 613–620. DOI: 10.1309/AJCPK8RPQX7TQRQC.
29. Hasan S.A., Eksteen B., Reid D. et al. Role of IL-17A and neutrophils in fibrosis in experimental hypersensitivity pneumonitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 131 (6): 1663–1673.
30. Newton C.A., Batra K., Torrealba J. et al. Telomere-related lung fibrosis is diagnostically heterogeneous but uniformly progressive. *Eur. Respir. J.* 2016; 48 (6): 1710–1720. DOI: 10.1183/13993003.00308-2016.
31. Travis W.D., Costabel U., Hansell D.M. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (6): 733–748. DOI: 10.1164/rccm.201308-1483ST.
32. Walsh S.L.F., Wells A.U., Desai S.R. et al. Multicentre evaluation of multidisciplinary team meeting agreement on diagnosis in diffuse parenchymal lung disease: a case cohort study. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (7): 557–565. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30033-9.
33. Salisbury M.L., Myers J.L., Belloli E.A. et al. Diagnosis and treatment of fibrotic hypersensitivity pneumonia. Where we stand and where we need to go. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 196 (6): 690–699. DOI: 10.1164/rccm.201608-1675PP.
34. Morisset J., Johansson K.A., Jones K.D. et al. Identification of diagnostic criteria for chronic hypersensitivity pneumonitis: An international modified Delphi survey. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 197 (8): 1036–1044. DOI: 10.1164/rccm.201710-1986OC.

35. Lacasse Y., Selman M., Costabel U. et al. Classification of hypersensitivity pneumonitis: a hypothesis. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2009; 149 (2): 161–166. DOI: 10.1159/000189200.
36. Churg A., Sin D.D., Everett D. et al. Pathologic patterns and survival in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am. J. Surg. Pathol.* 2009; 33 (12): 1765–1770. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181bb2538.
37. Mooney J.J., Elicker B.M., Urbania T.H. et al. Radiographic fibrosis score predicts survival in hypersensitivity pneumonitis. *Chest.* 2013; 144 (2): 586–592. DOI: 10.1378/chest.12-2623.
38. Blanchet M.R., Israël-Assayag E., Cormier Y. Inhibitory effect of nicotine on experimental hypersensitivity pneumonitis in vivo and in vitro. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169 (8): 903–909. DOI: 10.1164/rccm.200210-1154OC.
39. Ohtsuka Y., Munakata M., Tanimura K. et al. Smoking promotes insidious and chronic farmer's lung disease, and deteriorates the clinical outcome. *Intern. Med.* 1995; 34 (10): 966–971. DOI: 10.2169/internalmedicine.34.966.
40. Lynch D.A., Newell J.D., Logan P.M. et al. Can CT distinguish hypersensitivity pneumonitis from idiopathic pulmonary fibrosis? *AJR Am. J. Roentgenol.* 1995; 165 (4): 807–811. DOI: 10.2214/ajr.165.4.7676971.
41. Tateishi T., Ohtani Y., Takemura T. et al. Serial high-resolution computed tomography findings of acute and chronic hypersensitivity pneumonitis induced by avian antigen. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2011; 35 (2): 272–279. DOI: 10.1097/RCT.0b013e318209c5a6.
42. Silva C.I., Churg A., Müller N.L. Hypersensitivity pneumonitis: spectrum of high-resolution CT and pathologic findings. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2007; 188 (2): 334–344. DOI: 10.2214/AJR.05.1826.
43. Dias O.M., Baldi B.G., Pennati F. et al. Computed tomography in hypersensitivity pneumonitis: main findings, differential diagnosis and pitfalls. *Expert Rev. Respir. Med.* 2018; 12 (1): 5–13. DOI: 10.1080/17476348.2018.1395282.
44. Chong B.J., Kanne J.P., Chung J.H. Headcheese sign. *J. Thorac. Imaging.* 2014; 29 (1): W13. DOI: 10.1097/RTI.0000000000000067.
45. Walsh S.L., Sverzellati N., Devaraj A. et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis: high resolution computed tomography patterns and pulmonary function indices as prognostic determinants. *Eur. Radiol.* 2012; 22 (8): 1672–1679. DOI: 10.1007/s00330-012-2427-0.
46. Tateishi T., Johkoh T., Sakai F. et al. High-resolution CT features distinguishing usual interstitial pneumonia pattern in chronic hypersensitivity pneumonitis from those with idiopathic pulmonary fibrosis. *Jpn. J. Radiol.* 2020; 38: 524–532. DOI: 10.1007/s11604-020-00932-6.
47. Adler B.D., Padley S.P., Müller N.L. et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis: high-resolution CT and radiographic features in 16 patients. *Radiology.* 1992; 185 (1): 91–95. DOI: 10.1148/radiology.185.1.1523340.
48. Millerick-May M.L., Mulks M.H., Gerlach J. et al. Hypersensitivity pneumonitis and antigen identification – An alternate approach. *Respir. Med.* 2016; 112: 97–105. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.09.001.
49. Meyer K.C., Raghu G., Baughman R.P. et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185 (9): 1004–1014. DOI: 10.1164/rccm.201202-0320ST.
50. The BAL Cooperative Group Steering Committee. Bronchoalveolar lavage constituents in healthy individuals, idiopathic pulmonary fibrosis, and selected comparison groups. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 141 (5, Pt 2): S169–202. DOI: 10.1164/ajrccm/141.5_Pt_2.S169.
51. Mooney J.J., Koth L.L. Surgical lung biopsy over bronchoalveolar lavage in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 189 (3): 371–372. DOI: 10.1164/rccm.201309-1736LE.
52. Morell F., Roger A., Reyes L. et al. Bird fancier's lung: a series of 86 patients. *Medicine (Baltimore)* 2008; 87 (2): 110–130. DOI: 10.1097/MD.0b013e31816d1dda.
53. Sheth J.S., Belperio J.A., Fishbein M.C. et al. Utility of transbronchial vs surgical lung biopsy in the diagnosis of suspected fibrotic interstitial lung disease. *Chest.* 2017; 151 (2): 389–399. DOI: 10.1016/j.chest.2016.09.028.
54. Sahin H., Brown K.K., Curran-Everett D. et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis: CT features comparison with pathologic evidence of fibrosis and survival. *Radiology.* 2007; 244 (2): 591–598. DOI: 10.1148/radiol.2442060640.
55. Morisset J., Johansson K.A., Vittinghoff E. et al. Use of mycophenolate mofetil or azathioprine for the management of chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest.* 2017; 151 (3): 619–625. DOI: 10.1016/j.chest.2016.10.029.
56. Fiddler C.A., Simler N., Thillai M., Parfrey H. Use of mycophenolate mofetil and azathioprine for the treatment of chronic hypersensitivity pneumonitis – A single-centre experience. *Clin. Respir. J.* 2019; 13 (12): 791–794. DOI: 10.1111/crj.13086.
57. Adegunsaye A., Oldham J.M., Fernández Pérez E.R. et al. Outcomes of immunosuppressive therapy in chronic hypersensitivity pneumonitis. *ERJ Open Res.* 2017; 3 (3): 00016–2017. DOI: 10.1183/23120541.00016-2017.
58. Keir G.J., Maher T.M., Ming D. et al. Rituximab in severe, treatment-refractory interstitial lung disease. *Respirology.* 2014; 19 (3): 353–359. DOI: 10.1111/resp.12214.
59. Mateos-Toledo H., Mejía-Ávila M., Rodríguez-Barreto Ó. et al. An open-label study with pirfenidone on chronic hypersensitivity pneumonitis. *Arch. Bronconeumol.* 2020; 56 (3): 163–169. DOI: 10.1016/j.arbres.2019.08.0199 (in English, Spanish).
60. Flaherty K.R., Wells A.U., Cottin V. et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381 (18): 1718–1727. DOI: 10.1056/NEJMoa1908681.

Поступила 12.07.20
Received: July 12, 2020

Информация об авторе / Author information

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., член-корр. Российской академии наук, профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), руководитель клинического отдела Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Pulmonology, I.M.Sechenov Federal First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia, Deputy Director for Science, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Chief Pulmonologist, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)