

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

EDN: <https://elibrary.ru/qyrhkt>DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2023-63-3-171-178>

УДК 616-057:616.2

© Коллектив авторов, 2023

Горблянский Ю.Ю., Рамазанова Э.Р., Конторович Е.П., Понамарева О.П.

Современные представления о диагностике, лечении и профилактике профессионального гиперчувствительного пневмонита

ФГБУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, пер. Нахичеванский, 29, Ростов-на-Дону, 344022

В структуре интерстициальных заболеваний лёгких (ИЗЛ) гиперчувствительный пневмонит (ГП) является достаточно распространённым в мире. Однако до настоящего времени заболевание нередко диагностируется на поздней стадии (фиброзирования), что требует совершенствования методов ранней диагностики заболевания и своевременного проведения экспертизы связи заболевания с профессией. Приведён анализ отечественной и зарубежной литературы, посвящённой особенностям формирования профессионального ГП в современных социально-экономических условиях. Представлены эволюция представлений о заболевании, современная классификация, факторы профессионального риска и методы диагностики ГП. В связи со сложностью этиологии и патогенеза заболевания обращено внимание на необходимость междисциплинарного комплексного подхода к диагностике профессионального ГП. Рассмотрены современные методы лечения заболевания. С позиции медицины труда рассмотрены перспективы совершенствования диагностики, лечения и профилактики профессионального ГП.

Ключевые слова: гиперчувствительный пневмонит; профессиональные риски; методы диагностики; профилактика; лечение

Для цитирования: Горблянский Ю.Ю., Рамазанова Э.Р., Конторович Е.П., Понамарева О.П. Современные представления о диагностике, лечении и профилактике профессионального гиперчувствительного пневмонита. *Мед. труда и пром. экол.* 2023; 63(3): 171–178. <https://elibrary.ru/qyrhkt> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2023-63-3-171-178>

Для корреспонденции: Конторович Елена Павловна, доцент кафедры профпатологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Ростов-на-Дону, канд. мед. наук. E-mail: kontorovichep@yandex.ru

Участие авторов:

Горблянский Ю.Ю. — концепция и дизайн исследования, написание текста;

Рамазанова Э.Р. — написание текста;

Конторович Е.П. — написание текста, редактирование;

Понамарева О.П. — написание текста, оформление библиографии.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дата поступления: 17.11.2022 / **Дата принятия к печати:** 26.01.2023 / **Дата публикации:** 20.03.2023

Yuriy Yu. Gorblyansky, Elmira R. Ramazanova, Elena P. Kontorovich, Oksana P. Ponomareva

Current views on diagnosis, treatment and prevention of occupational hypersensitivity pneumonitis

Rostov State Medical University, 29, Nakhichevanskiy lane, Rostov-on-Don, Russia, 344022

In the structure of interstitial lung diseases (ILD), hypersensitive pneumonitis (HP) is quite common in the world. However, to date, the disease is often diagnosed at a late stage (fibrosis), which requires improving the methods of early diagnosis of the disease and timely examination of the connection of the disease with the profession. The analysis of domestic and foreign literature devoted to the peculiarities of the formation of a professional GP in modern socio-economic conditions is given. The authors have described the evolution of ideas about the disease, modern classification, occupational risk factors and methods of diagnosis of HP. Due to the complexity of the etiology and pathogenesis of the disease, we have drawn the attention to the need for an interdisciplinary integrated approach to the diagnosis of professional HP. The scientists have considered modern methods of treatment of the diseases from the standpoint of occupational health, the prospects for improving the diagnosis, treatment and prevention of occupational HP.

Keywords: hypersensitive pneumonitis; occupational risks; diagnostic methods; prevention; treatment

For citation: Gorblyansky Yu.Yu., Ramazanova E.R., Kontorovich E.P., Ponomareva O.P. Current views on diagnosis, treatment and prevention of occupational hypersensitivity pneumonitis. *Med. truda i prom. ecol.* 2023; 63(3): 171–178. <https://elibrary.ru/qyrhkt> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2023-63-3-171-178>

For correspondence: Elena P. Kontorovich, Associate Professor of the Department of Occupational Pathology, Rostov State Medical University of Ministry of Health, Russian Federation, Rostov-on-Don, Cand. of Sci. (Med.). E-mail: kontorovichep@yandex.ru

Information about the authors: Gorblyansky Y.Y. <https://orcid.org/0000-0002-9107-7964>

Ramazanova E.R. <https://orcid.org/0000-0003-0961-9603>

Kontorovich E.P. <https://orcid.org/0000-0002-0050-5645>

Ponomareva O.P. <https://orcid.org/0000-0002-0149-1281>

Contribution:

Gorblyansky Yu.Yu. — concept and design of the study, writing the text;

Ramazanova E.R. — writing the text;

Kontorovich E.P. — writing text, editing;
Ponamareva O.P. — writing the text, bibliography design.

Funding. The study had no funding.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Received: 17.11.2022 / Accepted: 26.01.2023 / Published: 20.03.2023

Гиперчувствительный пневмонит (ГП), или экзогенный аллергический альвеолит (ЭАА) — воспалительное и/или фиброзирующее заболевание лёгочной паренхимы и мелких дыхательных путей, возникающее у предрасположенных лиц в результате иммуноопосредованной реакции на ингаляционные антигены¹.

Рост промышленности, создание качественно новых материалов, изменение технологических процессов, изменение социально-экономических условий работающего населения приводит к возникновению новых рисков ИЗА², в том числе и ГП [1, 2].

В период пандемии новой коронавирусной инфекции при компьютерной томографии выявляются диссеминированные изменения в лёгких, которые требуют дифференциальной диагностики инфекционного поражения лёгких с такой гетерогенной группой заболеваний, как ИЗА [3].

За последние годы зарубежными пульмонологическими и аллергологическими сообществами разработан ряд согласительных документов, международных консенсусов по ГП [4–6]. Российское респираторное общество в 2022 г. выпустило клинические рекомендации по гиперчувствительному пневмониту³. Ассоциация специалистов медицины труда Российской Федерации также разработала клинические рекомендации по профессиональному ЭАА (ПЭАА) в 2019 году. В национальном перечне профессиональных заболеваний (2012) используются оба термина: как ГП, так и ЭАА. Актуальность данного заболевания подтверждается включением пациентов с ГП в крупные клинические исследования, например, *INBUILD* (2020), посвящённое изучению эффективности антифибротической терапии при ИЗА [7].

Профессиональный ГП (ЭАА) характеризуется вариabельными клиническими проявлениями вследствие лимфоцитарного и, часто, гранулематозного воспаления периферических дыхательных путей, альвеол и окружающей интерстициальной ткани. Заболевание развивается в результате аллергической реакции на различные органические или низкомолекулярные агенты, присутствующие в производственной среде [6].

Гистопатологические изменения при любой форме ГП отличаются полиморфизмом и проявляются в виде гранулематозного, интерстициального бронхолюцентрического пневмонита, сопровождаются выраженной интерстициальной мононуклеарной инфильтрацией с наличием некротических нечётко очерченных гранулём⁴.

Заболевание известно с давних времён. Первое упоминание об опасности вдыхания мучной пыли было сделано

О. Magnus в 1555 г. В 1713 г. отчётливую связь между ингаляцией органической пыли и заболеваниями человека установил В. Ramazzini — основатель профессиональной медицины. J.F. Campbell в 1932 г. описал клиническую картину заболевания у пяти фермеров, у которых после работы с влажным заплесневелым сеном появлялись острые респираторные симптомы; заболевание получило название «лёгкое фермера» [8]. В 1965 г. С. Reed описал у трёх больных, занимавшихся разведением голубей, заболевание, названное как «лёгкое любителей птиц» [9]. Сейчас появляются всё больше новых наименований патологии: «лёгкое работающего с цикорием» [10], «лёгкое работающего с эпоксидной смолой» [11], «лёгкое любителей джакузи» [12], «лёгкое выращивающих грибы», «лёгкое скорняка», «лёгкое лабораторных работников» и др.⁵.

Термин «экзогенный аллергический альвеолит», предложенный J. Pepys в 1967 г., впоследствии был принят во всех европейских странах. Этот термин отражает роль антигенов внешней среды, характеристику аллергического (иммунологического) механизма заболевания, а также преимущественную анатомическую локализацию патологического процесса [13]. В известной степени это объясняет использование данного термина российскими врачами-профпатологами в своей практической деятельности.

В то же время, в международном перечне профессиональных заболеваний (2010) в разделе 2.1 Профессиональные заболевания органов дыхания, в подпункте 2.1.8 указаны «Экзогенные аллергические альвеолиты, вызванные вдыханием органической пыли или микробиологически загрязнённых аэрозолей в ходе производственной деятельности».

Национальный российский перечень профессиональных заболеваний⁶ (2012) использует термины ГП и ЭАА: в п. 1.67 указано, что заболевание развивается в результате действия неорганических, токсико-аллергических аэрозолей и аэрозолей сложного состава (ГП) и органической пыли (ГП, или ЭАА), а в п. 3.8. — от воздействия биологических факторов (ГП).

Распространённость ГП зависит от различных детерминант, связанных с профессией, бытовыми условиями, географическими особенностями региона, экологической обстановкой. В качестве потенциальных рисков ГП описано большое количество профессиональных факторов / антигенов в самых разных профессиях, которые включают бактерии, грибы, животные и растительные белки, химические вещества с низкой молекулярной массой и металлы [6].

Несмотря на давнюю известность заболевания, в структуре общих и профессиональных ИЗА в России и большинстве стран мира ГП занимает скромное место и чаще диагностируется уже на этапе фиброзирующего варианта [14]. По данным зарубежных и отечественных

¹ Российское Респираторное Общество. Клинические рекомендации «Гиперчувствительный пневмонит»; 2022 г.

² Профессиональные интерстициальные заболевания лёгких: учебное пособие. Ю.Ю. Горблянский, И.И. Ануфриев, Е.П. Конторович и др.: под ред. Ю.Ю. Горблянского; ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. Ростов-на-Дону: Изд-во Фонда науки и образования, 2021. ISBN 978-5-907361-56-0

³ Российское Респираторное Общество. Клинические рекомендации «Гиперчувствительный пневмонит»; 2022 г.

⁴ Авдеева Н.В. Экзогенный аллергический альвеолит, дифференциальная диагностика: методическое пособие [для слушателей ФПДО]. Н.В. Авдеева, В.П. Колосов. Благовещенск; 2013.

⁵ Профессиональная патология: национальное руководство. Под ред. Н.Ф. Измерова. М.: ГЭОТАР-Медиа.; 2011: 395–404.

⁶ Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 27 апреля 2012 г. № 417-н «Об утверждении перечня профессиональных заболеваний»

авторов ГП встречается у 4–47% пациентов с ИЗА. Доля ГП в структуре ИЗА в России может достигать 10–12,5% [1, 15–22]. ГП является третьим по распространённости ИЗА после идиопатического лёгочного фиброза и ИЗА, ассоциированных с заболеваниями соединительной ткани. По некоторым данным, распространённость ГП выше в группах риска: у фермеров составляет 1,3–12,9%, у птицеводов — 3,7–10,4%, а у грибников — 3,5–29% [23].

В настоящее время любая форма ГП рассматривается как иммунологически опосредованная форма заболевания лёгких, возникающая в результате ингаляционного воздействия большого количества разнообразных экологических и/или профессиональных органических (обычно грибковых, бактериальных и птичьих) и, реже, неорганических антигенов [4]. В отечественных клинических рекомендациях (2019) подчёркивается, что воспаление при ГП является лимфоцитарным и не опосредовано иммуноглобулином E⁷. В патогенезе заболевания играет роль взаимодействие между белковыми факторами клеток бронхиального эпителия, сигнальными молекулами и воспалительными клетками (фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α), интерлейкин-4 (ИЛ-4), матриксная металлопротеиназа-7 (ММП-7), протеиназа-активируемый рецептор-2 (PAR-2)). Изучается роль альфа-субъединицы рецептора интерлейкина 4 (IL-4Rα) в фиброгенезе у пациентов с ГП и ассоциация между её количеством в жидкости бронхоальвеолярного лаважа и степенью фиброза лёгких [24].

Факторами риска развития ГП являются: мелкий размер частиц (менее 2 мкм), генетическая предрасположенность, ассоциированная с генами МНС (главного комплекса гистосовместимости, *Major Histocompatibility Complex*, контролирующего синтез антигенов), частые ОРВИ, отсутствие средств индивидуальной защиты (респиратора), выполнение технических операций вручную [4, 17]. По мнению некоторых авторов, табакокурение повышает риск развития ГП и ухудшает прогноз [23, 25], что объясняется изменением иммунного ответа на антигены, увеличивая риск развития фибротической формы [23, 33].

По сравнению с факторами окружающей среды профессиональные воздействия в их различных вариациях более чем в 2 раза увеличивают вероятность развития ГП, поэтому его профессиональное бремя является высоким [25]. Необходимым условием развития заболевания является сенсibilизация организма, которая может произойти на рабочем месте при вдыхании пыли, содержащей аллергены: бактериальные и грибковые факторы, белковые антигены животного происхождения, антигены растительного происхождения, медикаментозные антигены, вещества неорганической природы, образующие гаптены при связывании с белками [1, 2, 26, 33].

В настоящее время этиологическими факторами формирования профессионального ГП часто являются промышленные аэрозоли сложного состава, среди которых выделяют 6 групп [1, 2, 25, 26, 27]:

- бактериальные факторы (термофильные актиномицеты, *Bacillus subtilis*, *Micropolispora faeni* и др.);
- грибковые факторы (*Aspergillus fumigatus*, *Alternaria*, *Penicillium casei*, *Penicillium glaucum*, *Cravium aureobasidium pullans*, *Coniosporium corticale*, *Cryptostroma corticale*, различные плесневые грибы);

- белковые антигены животного происхождения (сывороточные белки и экскременты кур, голубей, пугав и других птиц, крупного рогатого скота, свиней, антигены пшеничного долгоносика, пыль рыбной муки, пыль пшеничной муки; пыль, содержащая частицы шерсти животных, экстракт задней доли гипофиза крупного рогатого скота (лекарственный препарат адюректин), клещи (*Sitophilus granarius*, *Dermatophagoides pteronissimus*, *Euroglyphus maynei*, *Europhagus putrescentiae*);
- антигены растительного происхождения (опилки дуба, кедра, коры клёна, красного дерева, заплесневелая солома, экстракты кофейных зёрен; пыль, содержащая частицы хлопка, льна, конопли и др.);
- медикаментозные антигены (противомикробные, противовоспалительные, противопаразитарные препараты, ферменты и другие лекарственные средства белкового происхождения, контрастные вещества и др.);
- вещества неорганической природы (аэрозоли металлов-аллергенов — никеля, хрома, кобальта, бериллия, цинка, молибдена и их соединений; сплавы тугоплавких металлов и их соединений титана, циркония, вольфрама, ванадия и других; платиновые металлы и их соединения — рутений, родий, палладий, осмий, платина и др.; соединения марганца; сплавы меди — бронза, латунь; полимерные материалы, лаки, краски, смазочно-охлаждающие жидкости, и др.).

Kongsuon N. и соавторы [28] на основе систематического обзора литературы более чем за 80 лет выделили 14 ведущих профессиональных групп, в которых встречается ГП: сельское хозяйство, переработка растительного сырья, получение изделий из дерева, работа с животными, пищевыми продуктами, работа в пищевой, аэрокосмической, автомобильной промышленности, контакт с металлами и металлическими изделиями, работа с полимерами, пластмассами и волокнами, различными химическими и синтетическими веществами, работа с аэрозольной водой, сервисные работы, контакт с отходами и сточными водами, игра на духовых инструментах. Авторы объединили все известные антигены и их профессиональные источники в один справочник, который может использоваться врачами для идентификации антигена.

В современных условиях увеличивается количество случаев ГП от жидкостей для металлообработки (смазочно-охлаждающих жидкостей, СОЖ) на водной основе у операторов станков. При этом, зачастую, имеет место воздействие нетуберкулезных микобактерий. В большинстве случаев возбудитель не определяется, но если это удаётся сделать, то чаще выделяют *Mycobacterium immunogenum* и *Mycobacterium chelonae*. В Великобритании в последние годы это наиболее частая причина ГП [6,29]. Причиной такого роста могут быть особенности состава СОЖ. Эти сложные водно-масляные смеси легко превращаются в аэрозоль, особенно при работе на высокоскоростных станках. При этом СОЖ, используемые для металлообработки, являются благоприятной почвой для размножения микроорганизмов. Несоблюдение правил эксплуатации СОЖ и их длительное скопление в отстойниках, а также повторное использование в производственном процессе значительно повышает риск контаминации [30, 31]. В анамнезе пациентов с ГП нередко выявляется профессиональный контакт с водой. Работники гостиниц, спа-центров, обще-

⁷ Клинические рекомендации. Профессиональный экзогенный аллергический альвеолит. Минздрав России, Ассоциация врачей и специалистов медицины труда. 2019. 59с

ственных бассейнов, бань подвержены риску развития так называемого «лёгкого любителей джакузи», в большинстве случаев обусловленного *Mycobacterium avium* [32]. Современная классификация ГП основана на клинической и прогностической ценности того или иного диагностического признака. В частности, наличие фиброза является прогностически неблагоприятным признаком. ГП классифицируют на острый (длительность заболевания менее 6 мес.) и хронический (длительность заболевания более 6 мес.), при этом термин «подострый ГП» использовать не рекомендуется⁸. В некоторых публикациях ГП разделяется на нефибротический (чисто воспалительный) и фибротический (с элементами фиброза или тотальным фиброзом) [4, 5, 33]. Важной задачей в ведении пациентов является своевременная диагностика прогрессирующей формы фиброзирующего гиперчувствительного пневмонита, определяющей дальнейшую тактику врача [33]. В настоящее время определены следующие критерии прогрессирующего фенотипа: относительное снижение форсированной жизненной ёмкости лёгких (ФЖЕЛ) на $\geq 10\%$ от должного; относительное снижение $5\% \leq \text{ФЖЕЛ} < 10\%$ от должного и ухудшение респираторных симптомов; относительное снижение $5\% \leq \text{ФЖЕЛ} < 10\%$ от должного и увеличение распространённости фиброза по данным компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР); ухудшение респираторных симптомов и увеличение распространённости фиброза по данным КТВР⁹ [8]. Прогрессирующий фенотип фиброзирующего ГП ассоциируется с прогрессированием симптомов, исходной тяжестью нарушения функции лёгких, возрастом, наличием «сотового» лёгкого, лёгочной гипертензией, уровнем лимфоцитов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), повышенным риском венозной тромбоэмболии [34–39].

В диагностике фиброзирующего ГП основную роль играет КТВР [40]. Известны КТ-признаки, характерные для этой формы заболевания: центрилобулярные узелки, «матовое стекло», мозаичная воздушность лёгочной ткани, паттерн «трёх плотностей», «воздушные ловушки»¹⁰. При этом, по данным *Dias O.M.* и соавторов [41], мозаичная воздушность более характерна для ГП, чем наличие воздушных ловушек. Тем не менее, данный КТ-паттерн не является специфичным и может наблюдаться, например, при идиопатическом лёгочном фиброзе, что создаёт сложность для дифференциальной диагностики [40]. Возможным дополнительным признаком может быть так называемый «шестиугольный паттерн», который представляет собой утолщение междольковых перегородок, распространяющееся от субплевральной области до двух или более внутренних слоёв вторичных лёгочных долек и напоминает панцирь черепахи [42]. Показатель лимфоцитоза жидкости БАЛ ($\geq 30\%$) может быть дополнительным диагностическим признаком, при наличии признаков фиброза на КТВР [37].

Идентификация антигена является одним из ключевых звеньев в ведении пациентов с ГП [25] даже в постконтактном периоде. Нередко установление связи между профессиональным воздействием и развитием симптомов не осуществляется на ранних стадиях заболевания. Повторяющееся и низкодозовое воздействие антигена является наиболее частой причиной возникновения фиброти-

ческого ГП [40]. При развитии этой формы установить причинный антиген крайне затруднительно. Антиген не идентифицируется у 30–50% пациентов с фиброзирующим гиперчувствительным пневмонитом [43], что является неблагоприятным прогностическим признаком. Некоторые авторы даже предложили использовать для таких пациентов термин «криптогенный ГП» [39]. На этапах диагностики ГП может быть проведено определение биомаркеров клеточного и гуморального иммунного ответа на антигены. Определение сывороточных специфических иммуноглобулинов (ssIgG) может помочь распознать провоцирующий антиген. Тест на пролиферацию лимфоцитов может стать перспективным диагностическим инструментом, в основном у пациентов с фиброзирующим ГП, у которых не выявляются антитела к антигенам [44]. Рекомендуется прекращение контакта с аллергеном на любой стадии заболевания. Хотя получены данные как об улучшении прогноза пациентов с фиброзирующим фенотипом ГП после прекращения контакта с антигеном [45], так и о прогрессировании заболевания [40]. Тем не менее, тщательное изучение анамнеза всегда необходимо при обследовании любого пациента с ИЗЛ. Для более эффективного получения сведений о развитии заболевания предлагаются специальные адаптированные анкеты, например, клинический скрининг-опросник, когда тестирование на антиген или рентгенологические данные не являются убедительными [46].

Диагностика профессионального ГП сложна и также требует междисциплинарного подхода с участием пульмонолога, профпатолога, радиолога, патоморфолога и др. Однако выработка единого мнения в междисциплинарной команде о вероятности диагноза реже всего достигается именно относительно ГП, в сравнении с другими ИЗЛ [47]. Наиболее сложным до сих пор является дифференциальная диагностика прогрессирующего фенотипа фиброзирующего ГП и идиопатического лёгочного фиброза и экспертиза связи заболевания с профессией. Установление профессионального генеза ГП основано на общих принципах экспертизы связи заболевания с профессией, которая проводится с учётом действующих нормативно-правовых документов¹¹.

При ранней диагностике профессионального ГП эффективно прекращение контакта работника с антигеном [1] и рациональное трудоустройство¹².

¹¹ Федеральный закон №323-ФЗ от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 08.06.2020) «Об охране здоровья граждан в Российской Федерации», Статья 63;

Федеральный закон от 24.07.1998 № 125-ФЗ «Об обязательном социальном страховании от несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний»;

Приказ Минздрава России от 31.01.2019г. № 36н «Об утверждении порядка проведения экспертизы связи заболевания с профессией и формы медицинского заключения о наличии или об отсутствии профессионального заболевания»;

Постановление Правительства РФ от 15.12.2000 № 967 (ред. от 24.12.2014) «Об утверждении положения о расследовании и учёте профессиональных заболеваний».

Приказ Минздрава РФ от 28.05.2001 № 176 (ред. от 15.08.2011) «О совершенствовании системы расследования и учёта профессиональных заболеваний в Российской Федерации»

¹² Профессиональные интерстициальные заболевания легких: учебное пособие. Ю.Ю. Горблянский, И.И. Ануфриев, Е.П. Контарович и др.: под ред. Ю.Ю. Горблянского; ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. Ростов-на-Дону: Изд-во Фонда науки и образования, 2021.

⁸ Российское Респираторное Общество. Клинические рекомендации «Гиперчувствительный пневмонит», 2022 г., 56 с.

⁹ Там же.

¹⁰ Там же.

Пациенты с ГП ранее получали иммунодепрессанты, но доказательная база, обосновывающая их применение, недостаточна. Ряд исследований продемонстрировал возникновение нежелательных явлений, связанных с таким лечением [23, 25].

Для проведения патогенетической терапии, прежде всего, необходимо устранить аллергические факторы. Основным медикаментозным лечением острого ГП является применение системных кортикостероидов. При хроническом течении, особенно при прогрессировании заболевания, могут применяться вспомогательные иммуносупрессивные медицинские препараты (азатиоприн и микофенолата мофетил); при неэффективности азатиоприна применяют ритуксимаб и лефлуномид [48]. При прогрессирующем течении ГП наиболее эффективны такие антифибротические препараты, как нинтеданиб и пирфенидон. Антифибротический препарат нинтеданиб показал свою эффективность в исследовании *INBUILD* у пациентов с прогрессирующими фиброзирующими ИЗЛ, в том числе ГП [7].

При терминальной стадии ГП лучшим вариантом лечения остаётся трансплантация лёгких. Именно ранняя диагностика заболевания может обеспечить полное выздоровление, в то время как поздняя диагностика ограничивает эффективность лечебных мероприятий и приводит к развитию лёгочно-сердечной недостаточности [49].

Установление прогрессирующего фенотипа ГП является основанием для начала антифибротической терапии. Однако до сих пор нет единого мнения о том, когда следует начинать антифибротическую терапию у пациентов с хронической формой ГП [25]. Необходимы дальнейшие исследования для определения эффективности терапии и поиска новых методов лечения.

С позиции медицины труда профилактика профессионального ГП предполагает исключение факторов риска заболевания на рабочем месте, раннюю диагностику ГП у работников групп риска, совершенствование экспертизы связи заболевания с профессией.

Современная производственная среда характеризуется комбинированным и комплексным воздействием на работников факторов фиброгенного, раздражающего, сенситизирующего действия, что повышает риск возникновения профессионального ГП [50].

Значимый вклад биологических факторов производственной и окружающей среды в развитие ГП, а также поздняя диагностика заболевания требуют дальнейшего изучения иммунологических механизмов заболевания [51].

В связи с многообразием клинических проявлений ГП диагностика заболевания остаётся сложной. Основными методами диагностики являются рентгенологическая диагностика, в том числе КТВР, и гистоморфологические исследования бронхолёгочных биоптатов [50, 52].

Использование в диагностике гиперчувствительного пневмонита КТВР, лабораторных методов идентификации антигена, бронхоскопии с бронхоальвеолярным лаважем и биопсии диктует необходимость междисциплинарного подхода, организации многопрофильной комиссии [53].

Вопросы ранней диагностики профессионального ГП, предупреждения развития заболевания и формирования фиброзирующего фенотипа — перспективное направление в медицине труда. Рекомендуется комплексный подход к диагностике профессионального ГП в рамках междисциплинарного обсуждения (консилиума) с привлечением пульмонологов, профпатологов, рентгенологов, морфологов и др. специалистов [54–56].

Список литературы

- Илькович М.М., Орлова Г.П. *Интерстициальные и орфанные заболевания лёгких*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016.
- James P.L., Cannon J., Christopher M., Barber C.M., Crawford L. et al. Metal worker's lung: spatial association with *Mycobacterium avium*. *Thorax*. 2018; 73(2): 151–156. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210226>
- McCarthy C., Keane M.P. Contemporary Concise Review 2021: Interstitial Lung disease. *Respirology*. 2022; 27(7): 539–48. <https://doi.org/10.1111/resp.14278>
- Fernández Pérez E.R., Travis W.D., Lynch D.A., Brown K.K., Johansson K.A. et al. Diagnosis and Evaluation of Hypersensitivity Pneumonitis: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2021; 160(2): e97–e156. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.03.066>
- Raghu G., Remy-Jardin M., Ryerson C.J., Myers J.L., Kreuter M. et al. Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 202(3): e36–e69. <https://doi.org/10.1164/rccm.202005-2032ST>
- Quirce S., Vandenplas O., Campo P., Cruz M.J., de Blay F. et al. Occupational hypersensitivity pneumonitis: an EAACI position paper. *Allergy*. 2016; 71(6): 765–79. <https://doi.org/10.1111/all.12866>
- Shumar J.N., Chandel A., King C.S. Antifibrotic Therapies and Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (PF-ILD): Building on *INBUILD*. *J Clin Med*. 2021; 10(11): 2285. <https://doi.org/10.3390/jcm10112285>
- Riario Sforza G.G., Marinou A. Hypersensitivity pneumonitis: a complex lung disease. *Clin Mol Allergy*. 2017; 15: 6. <https://doi.org/10.1186/s12948-017-0062-7>
- Hsieh C., Kamangar H. *Hypersensitivity Pneumonitis*. Chief Editor: Byrd R.P. Updated: Jan 21, 2015. <http://emedicine.medscape.com/article/299174-overview>
- Colin G., Lelong J., Tillie-Leblond I., Tonnel A.B. Pneumopathie d'hypersensibilité chez une endivière [Hypersensitivity pneumonitis in a chicory worker]. *Rev Mal Respir*. 2007; 24(9): 1139–42. [https://doi.org/10.1016/s0761-8425\(07\)74265-1](https://doi.org/10.1016/s0761-8425(07)74265-1)
- Hines S.E., Barker E.A., Robinson M., Knight V., J. Gaitens J. et al. Cross-Sectional Study of Respiratory Symptoms, Spirometry, and Immunologic Sensitivity in Epoxy Resin Workers. *Clin Transl Sci*. 2015; 8(6): 722–8. <https://doi.org/10.1111/cts.12341>
- Авдеев С.Н. Гиперчувствительный пневмонит. *Пульмонология*. 2021; 31(1): 88–99. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-1-88-99>
- Шмелев Е.И. Экзогенные аллергические альвеолиты. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2003; 4: 3–9.
- Brown K.K., Martinez F.J., Walsh S.L.F., Thannickal V.J., Prasse A. et al. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir J*. 2020; 55(6): 2000085. <https://doi.org/10.1183/13993003.00085-2020>
- Нашатырева М.С., Трофименко И.Н., Черняк Б.С. Структура и клиническая характеристика интерстициальных заболеваний лёгких по данным регистра (Иркутск). *Пульмонология*. 2017; 27(6): 740–7. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-6-740-747>
- Болотова Е.В., Шульженко Л.В., Порханов В.А. Ошибки в диагностике интерстициальных заболеваний лёгких на догоспитальном этапе. *Пульмонология*. 2015; 25(1): 41–44. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-1-41-44>

17. Vasakova M., Morell F., Walsh S., Leslie K., Raghu G. Hypersensitivity pneumonitis: perspectives in diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017; 196(6): 680–689. <https://doi.org/10.1164/rccm.201611-2201PP>
18. Hyltdgaard C., Hilberg O., Muller A., Bendstrup E. A cohort study of interstitial lung diseases in central Denmark. *Respir Med.* 2014; 108: 793–9. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.09.002>
19. Wang P., Jones K.D., Urisman A., Elicker B.M., Urbania T. et al. Pathologic findings and prognosis in a large prospective cohort of chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest.* 2017; 152(3): 502–9. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.02.011>
20. Singh S., Collins B.F., Sharma B.B., Joshi J.M., Talwar D. et al. Interstitial lung disease (ILD) in India: results of a prospective registry. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017; 195(6): 801–13. <https://doi.org/10.1164/rccm.201607-1484OC>
21. Fernandez Perez E.R., Kong A.M., Raimundo K., Koelsch T.L., Kulkarni R., Cole A.L. Epidemiology of hypersensitivity pneumonitis among an insured population in the United States: a claims-based cohort analysis. *Ann Am Thorac Soc.* 2018; 15(4): 460–9. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201704-288OC>
22. Fernandez Perez E.R., Koelsch T.L., Leone P.M., Groshong S.D., Lynch D.A., Brown K.K. Clinical decision-making in hypersensitivity pneumonitis: diagnosis and management. *Semin Respir Crit Care Med.* 2020; 41(2): 214–28. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1701250>
23. Barnes H., Troy L., Lee C.T., Sperling A., Strek M., Glaspole I. Hypersensitivity pneumonitis: Current concepts in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Allergy.* 2022; 77(2): 442–53. <https://doi.org/10.1111/all.15017>
24. Sterclova M., Smetakova M., Stehlik L., Skibova J., Vasakova M. Bronchoalveolar lavage cell profiles and proteins concentrations can be used to phenotype extrinsic allergic alveolitis patients. *Multidiscip Respir Med.* 2019; 14: 13. <https://doi.org/10.1186/s40248-019-0175-6>
25. Leone P.M., Richeldi L. Current Diagnosis and Management of Hypersensitivity Pneumonitis. *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 2020; 83(2): 122–31. <https://doi.org/10.4046/trd.2020.0012>
26. Barnes H., Olin A.C., Torén K., McSharry C., Donnelly I. et al. Occupation versus environmental factors in hypersensitivity pneumonitis: population attributable fraction. *ERJ Open Res.* 2020; 6(4): 00374–2020. <https://doi.org/10.1183/23120541.00374-2020>
27. Agache I.O., Rogoza L. Management of hypersensitivity pneumonitis. *Clin Transl Allergy.* 2013; 3(1): 5. <https://doi.org/10.1186/2045-7022-3-5>
28. Kongsupon N., Walters G.I., Sadhra S.S. Occupational causes of hypersensitivity pneumonitis: a systematic review and compendium. *Occup Med (Lond).* 2021; 71(6–7): 255–9. <https://doi.org/10.1093/occmed/kqab082>
29. Spagnolo P., Rossi G., Cavazza A., Bonifazi M., Paladini I. et al. Hypersensitivity Pneumonitis: A Comprehensive Review. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2015; 25(4): 237–50.
30. Barber C.M., Burton C.M., Hendrick D.J., Pickering C.A.C., Robertson A.S. et al. Hypersensitivity Pneumonitis in Workers Exposed to Metalworking Fluids. *Am J Ind Med.* 2014; 57(8): 872–80. <https://doi.org/10.1002/ajim.22337>
31. Rosenman K.D. Asthma, hypersensitivity pneumonitis and other respiratory diseases caused by metalworking fluids. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2009; 9(2): 97–102. <https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e3283229f96>
32. Nogueira R., Melo N., Bastos H.N.E., Martins N., Delgado L. et al. Hypersensitivity pneumonitis: Antigen diversity and disease implications. *Pulmonology.* 2019; 25(2): 97–108. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2018.07.003>
33. Hamblin M., Prosch H., Vašáková M. Diagnosis, course and management of hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir Rev.* 2022; 31(163): 210169. <https://doi.org/10.1183/16000617.0169-2021>
34. Wijsenbeek M., Kreuter M., Fischer A., Mounir B., Zouad-Lejour L. et al. Non-IPF progressive fibrosing interstitial lung disease (PF-ILD): the patient journey. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018; 197: A1678. <https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2018.197.1.MeetingAbstracts.A1678>
35. Barnes H., Glaspole I.N. Progressive fibrosing hypersensitivity pneumonitis: Why wait? *Respirology.* 2022; 27(3): 192–3. <https://doi.org/10.1111/resp.14225>
36. Macaluso C., Boccabella C., Kokosi M., Sivarasan N., Kouranos V. et al. Short-term lung function changes predict mortality in patients with fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Respirology.* 2022; 27(3): 202–8. <https://doi.org/10.1111/resp.14204>
37. George P.M., Spagnolo P., Kreuter M., Altinisk G., Bonifazi M. et al. Progressive fibrosing interstitial lung disease: clinical uncertainties, consensus recommendations, and research priorities. *Lancet Respir Med.* 2020; 8: 925–34. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30355-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30355-6)
38. Hill M., Petnak T., Moua T. Bronchoalveolar lavage lymphocytosis in hypersensitivity pneumonitis: a retrospective cohort analysis with elimination of incorporation bias. *BMC Pulm Med.* 2022; 22(1): 49. <https://doi.org/10.1186/s12890-022-01844-z>
39. Sobiecka M., Szturmowicz M., Lewandowska K., Kowalik A., Łyżwa E. et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis is associated with an increased risk of venous thromboembolism: a retrospective cohort study. *BMC Pulm Med.* 2021; 21(1): 416. <https://doi.org/10.1186/s12890-021-01794-y>
40. Kouranos V., Jacob J., Nicholson A., Renzoni E. Fibrotic Hypersensitivity Pneumonitis: Key Issues in Diagnosis and Management. *J Clin Med.* 2017; 6(6): 62. <https://doi.org/10.3390/jcm6060062>
41. Dias O.M., Baldi B.G., Pennati F., Aliverti A., Chate R.C. et al. Computed tomography in hypersensitivity pneumonitis: main findings, differential diagnosis and pitfalls. *Expert Rev Respir Med.* 2018; 12(1): 5–13. <https://doi.org/10.1080/17476348.2018.1395282>
42. Okabayashi H., Fukuda T., Iwasawa T., Oda T., Kitamura H. et al. The new useful high-resolution computed tomography finding for diagnosing fibrotic hypersensitivity pneumonitis: "hexagonal pattern": a single-center retrospective study. *BMC Pulm Med.* 2022; 22(1): 76. <https://doi.org/10.1186/s12890-022-01869-4>
43. Petnak T., Thongprayoon C., Baqir M., Ryu J.H., Moua T. Antigen identification and avoidance on outcomes in fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J.* 2022; 60(4): 2101336. <https://doi.org/10.1183/13993003.01336-2021>
44. Alberti M.L., Rincon-Alvarez E., Buendia-Roldan I., Selman M. Hypersensitivity Pneumonitis: Diagnostic and Therapeutic Challenges. *Front Med (Lausanne).* 2021; 8: 718299. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.718299>
45. Nishida T., Kawate E., Ishiguro T., Kanauchi T., Shimizu Y., Takayanagi N. Antigen avoidance and outcome of nonfibrotic and fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *ERJ Open Res.* 2021; 8(1): 00474–2021. <https://doi.org/10.1183/23120541.00474-2021>
46. Petnak T., Moua T. Exposure assessment in hypersensitivity pneumonitis: a comprehensive review and proposed screening questionnaire. *ERJ Open Res.* 2020; 6(3): 00230–2020. <https://doi.org/10.1183/23120541.00230-2020>
47. Walsh S.L.F., Wells A.U., Desai S.R., Poletti V., Piciocchi S. 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): 557–65. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30033-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30033-9)
48. Маркарьянц Н.Н., Шмелев Е.И., Лепеха Л.Н. Применение новых схем в лечении больных экзогенного аллергического альвеолита. *Медицинский совет.* 2013; (1–2): 8–14. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2013-1-2-8-14>
49. Одинаев Ш.Ф. Профессиональный экзогенный аллергический альвеолит (распространенность, факторы риска,

- особенности течения, принципы диагностики и терапия). *Вестник Академии медицинских наук Таджикистана*. 2019; 3(31): 314–9. <https://doi.org/10.31712/2221-7355-2019-9-3-314-320>
50. Кизименко Н.Н., Литвиненко Е.А., Пигарев В.Н., Воропаева Ю.А., Якуба В.В. Повышение дифференциально-диагностических возможностей компьютерной томографии при диссеминированных процессах лёгких. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2012; 3(132): 77–81.
 51. Tsutsui T., Miyazaki Y., Kuramochi J., Uchida K., Eishi Y., Inase N. The amount of avian antigen in household dust predicts the prognosis of chronic bird-related hypersensitivity pneumonitis. *Ann Am Thorac Soc*. 2015; 12(7): 1013–21. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201412-569OC>
 52. Кизименко Н.Н., Болотова Е.В., Литвиненко Е.А. Сравнительная эффективность лучевых методов в дифференциальной диагностике интерстициальных заболеваний лёгких. *Фундаментальные исследования*. 2014; 10(5): 893–6.
 53. Schreiber T., Hadmeyer L., Randerath W. Hypersensitivity Pneumonitis — an important differential diagnosis of infiltrative lung diseases. *Dtsch Med Wochenschr*. 2021; 146(21): 1392–8. <https://doi.org/10.1055/a-1275-6734>
 54. Churg A., Sin D.D., Everett D., Brown K., Cool C. Pathologic patterns and survival in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am J Surg Pathol*. 2009; 33(12): 1765–70. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181bb2538>
 55. Travis W.D., Costabel U., Hansell D.M., King Jr T.E., Lynch D.A. 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): 733–48. <https://doi.org/10.1164/rccm.201308-1483ST>
 56. Bacchus L., Shah R.D., Chung J.H., Crabtree T.P., Heitkamp D.E. et al. ACR Appropriateness Criteria® Occupational Lung Diseases. *J Thorac Imaging*. 2016; 31(1): W1–3. <https://doi.org/10.1097/RTI.000000000000194>

References

1. П'кович М.М., Орлова Г.П. *Interstitial and orphan lung diseases*. М.: GEOTAR-Media; 2016 (in Russian).
2. James P.L., Cannon J., Christopher M., Barber C.M., Crawford L. et al. Metal worker's lung: spatial association with Mycobacterium avium. *Thorax*. 2018; 73(2): 151–156. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210226>
3. McCarthy C., Keane M.P. Contemporary Concise Review 2021: Interstitial Lung disease. *Respirology*. 2022; 27(7): 539–48. <https://doi.org/10.1111/resp.14278>
4. Fernández Pérez E.R., Travis W.D., Lynch D.A., Brown K.K., Johannson K.A. et al. Diagnosis and Evaluation of Hypersensitivity Pneumonitis: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2021; 160(2): e97–e156. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.03.066>
5. Raghu G., Remy-Jardin M., Ryerson C.J., Myers J.L., Kreuter M. et al. Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 202(3): e36–e69. <https://doi.org/10.1164/rccm.202005-2032ST>
6. Quirce S., Vandenplas O., Campo P., Cruz M.J., de Blay F. et al. Occupational hypersensitivity pneumonitis: an EAACI position paper. *Allergy*. 2016; 71(6): 765–79. <https://doi.org/10.1111/all.12866>
7. Shumar J.N., Chandel A., King C.S. Antifibrotic Therapies and Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (PF-ILD): Building on INBUILD. *J Clin Med*. 2021; 10(11): 2285. <https://doi.org/10.3390/jcm10112285>
8. Riario Sforza G.G., Marinou A. Hypersensitivity pneumonitis: a complex lung disease. *Clin Mol Allergy*. 2017; 15: 6. <https://doi.org/10.1186/s12948-017-0062-7>
9. Hsieh C., Kamangar H. *Hypersensitivity Pneumonitis*. Chief Editor: Byrd R.P. Updated: Jan 21, 2015. <http://emedicine.medscape.com/article/299174-overview>
10. Colin G., Lelong J., Tillie-Leblond I., Tonnel A.B. Pneumopathie d'hypersensibilité chez une endivière [Hypersensitivity pneumonitis in a chicory worker]. *Rev Mal Respir*. 2007; 24(9): 1139–42. [https://doi.org/10.1016/s0761-8425\(07\)74265-1](https://doi.org/10.1016/s0761-8425(07)74265-1)
11. Hines S.E., Barker E.A., Robinson M., Knight V., Gaitens J. et al. Cross-Sectional Study of Respiratory Symptoms, Spirometry, and Immunologic Sensitivity in Epoxy Resin Workers. *Clin Transl Sci*. 2015; 8(6): 722–8. <https://doi.org/10.1111/cts.12341>
12. Avdeev S.N. Hypersensitivity pneumonitis. *Pulmonologiya*. 2021; 31(1): 88–99 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-1-88-99>
13. Shmelev E.I. Exogenous allergic alveolitis. Atmosphere. *Pulmonologiya i allergologiya*. 2003; 4: 3–9 (in Russ.)
14. Brown K.K., Martinez F.J., Walsh S.L.F., Thannickal V.J., Prasse A. et al. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir J*. 2020; 55(6): 2000085. <https://doi.org/10.1183/13993003.00085-2020>
15. Nashatyreva M.C., Trofimenko I.N., Chernyak B.A. Clinical features of interstitial lung diseases according to data from the Irkutsk Register. *Pulmonologiya*. 2017; 27(6): 740–7 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-6-740-747>
16. Bolotova E.V., Shul'zhenko L.V., Porkhanov V.A. Pre-hospital misdiagnosis of interstitial lung disease. *Pulmonologiya*. 2015; 25(1): 41–4 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-1-41-44>
17. Vasakova M., Morell F., Walsh S., Leslie K., Raghu G. Hypersensitivity pneumonitis: perspectives in diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017; 196(6): 680–9. <https://doi.org/10.1164/rccm.201611-2201PP>
18. Hyldgaard C., Hilberg O., Muller A., Bendstrup E. A cohort study of interstitial lung diseases in central Denmark. *Respir Med*. 2014; 108: 793–9. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.09.002>
19. Wang P., Jones K.D., Urisman A., Elicker B.M., Urbania T. et al. Pathologic findings and prognosis in a large prospective cohort of chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest*. 2017; 152(3): 502–9. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.02.011>
20. Singh S., Collins B.F., Sharma B.B., Joshi J.M., Talwar D. et al. Interstitial lung disease (ILD) in India: results of a prospective registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017; 195(6): 801–13. <https://doi.org/10.1164/rccm.201607-1484OC>
21. Fernandez Perez E.R., Kong A.M., Raimundo K., Koelsch T.L., Kulkarni R., Cole A.L. Epidemiology of hypersensitivity pneumonitis among an insured population in the United States: a claims-based cohort analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2018; 15(4): 460–9. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201704-288OC>
22. Fernandez Perez E.R., Koelsch T.L., Leone P.M., Groshong S.D., Lynch D.A., Brown K.K. Clinical decision-making in hypersensitivity pneumonitis: diagnosis and management. *Semin Respir Crit Care Med*. 2020; 41(2): 214–28. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1701250>
23. Barnes H., Troy L., Lee C.T., Sperling A., Strek M., Glaspole I. Hypersensitivity pneumonitis: Current concepts in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Allergy*. 2022; 77(2): 442–53. <https://doi.org/10.1111/all.15017>
24. Sterclova, M., Smetakova, M., Stehlik, L., Skibova J., Vasakova M. Bronchoalveolar lavage cell profiles and proteins concentrations can be used to phenotype extrinsic allergic alveolitis patients. *Multidiscip Respir Med*. 2019; 14: 13. <https://doi.org/10.1186/s40248-019-0175-6>
25. Leone P.M., Richeldi L. Current Diagnosis and Management of Hypersensitivity Pneumonitis. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2020; 83(2): 122–31. <https://doi.org/10.4046/trd.2020.0012>

26. Barnes H., Olin A.C., Torén K., McSharry C., Donnelly I. et al. Occupation versus environmental factors in hypersensitivity pneumonitis: population attributable fraction. *ERJ Open Res.* 2020; 6(4): 00374–2020. <https://doi.org/10.1183/23120541.00374-2020>
27. Agache I.O., Rogozea L. Management of hypersensitivity pneumonitis. *Clin Transl Allergy.* 2013; 3(1): 5. <https://doi.org/10.1186/2045-7022-3-5>
28. Kongsupon N., Walters G.I., Sathra S.S. Occupational causes of hypersensitivity pneumonitis: a systematic review and compendium. *Occup Med (Lond).* 2021; 71(6–7): 255–9. <https://doi.org/10.1093/occmed/kqab082>
29. Spagnolo P., Rossi G., Cavazza A., Bonifazi M., Paladini I. et al. Hypersensitivity Pneumonitis: A Comprehensive Review. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2015; 25(4): 237–50.
30. Barber C.M., Burton C.M., Hendrick D.J., Pickering C.A.C., Robertson A.S. et al. Hypersensitivity Pneumonitis in Workers Exposed to Metalworking Fluids. *Am J Ind Med.* 2014; 57(8): 872–80. <https://doi.org/10.1002/ajim.22337>
31. Rosenman K.D. Asthma, hypersensitivity pneumonitis and other respiratory diseases caused by metalworking fluids. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2009; 9(2): 97–102. <https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e3283229f96>
32. Nogueira R., Melo N., Bastos H.N.E., Martins N., Delgado L. et al. Hypersensitivity pneumonitis: Antigen diversity and disease implications. *Pulmonology.* 2019; 25(2): 97–108. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2018.07.003>
33. Hamblin M., Prosch H., Vašáková M. Diagnosis, course and management of hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir Rev.* 2022; 31(163): 210169. <https://doi.org/10.1183/16000617.0169-2021>
34. Wijsenbeek M., Kreuter M., Fischer A., Mounir B., Zouad-Lejour L. et al. Non-IPF progressive fibrosing interstitial lung disease (PF-ILD): the patient journey. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018; 197: A1678. https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2018.197.1_MeetingAbstracts.A1678
35. Barnes H., Glaspole I.N. Progressive fibrosing hypersensitivity pneumonitis: Why wait? *Respirology.* 2022; 27(3): 192–3. <https://doi.org/10.1111/resp.14225>
36. Macaluso C., Boccabella C., Kokosi M., Sivarasan N., Kouranos V. et al. Short-term lung function changes predict mortality in patients with fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Respirology.* 2022; 27(3): 202–8. <https://doi.org/10.1111/resp.14204>
37. George P.M., Spagnolo P., Kreuter M., Altinisi G., Bonifazi M. et al. Progressive fibrosing interstitial lung disease: clinical uncertainties, consensus recommendations, and research priorities. *Lancet Respir Med.* 2020; 8: 925–34. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30355-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30355-6)
38. Hill M., Petnak T., Moua T. Bronchoalveolar lavage lymphocytosis in hypersensitivity pneumonitis: a retrospective cohort analysis with elimination of incorporation bias. *BMC Pulm Med.* 2022; 22(1): 49. <https://doi.org/10.1186/s12890-022-01844-z>
39. Sobiecka M., Szturmowicz M., Lewandowska K., Kowalik A., Łyżwa E. et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis is associated with an increased risk of venous thromboembolism: a retrospective cohort study. *BMC Pulm Med.* 2021; 21(1): 416. <https://doi.org/10.1186/s12890-021-01794-y>
40. Kouranos V., Jacob J., Nicholson A., Renzoni E. Fibrotic Hypersensitivity Pneumonitis: Key Issues in Diagnosis and Management. *J Clin Med.* 2017; 6(6): 62. <https://doi.org/10.3390/jcm6060062>
41. Dias O.M., Baldi B.G., Pennati F., Aliverti A., Chate R.C. et al. Computed tomography in hypersensitivity pneumonitis: main findings, differential diagnosis and pitfalls. *Expert Rev Respir Med.* 2018; 12(1): 5–13. <https://doi.org/10.1080/17476348.2018.1395282>
42. Okabayashi H., Fukuda T., Iwasawa T., Oda T., Kitamura H. et al. The new useful high-resolution computed tomography finding for diagnosing fibrotic hypersensitivity pneumonitis: "hexagonal pattern": a single-center retrospective study. *BMC Pulm Med.* 2022; 22(1): 76. <https://doi.org/10.1186/s12890-022-01869-4>
43. Petnak T., Thongprayoon C., Baqir M., Ryu J.H., Moua T. Antigen identification and avoidance on outcomes in fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J.* 2022; 60(4): 2101336. <https://doi.org/10.1183/13993003.01336-2021>
44. Alberti M.L., Rincon-Alvarez E., Buendia-Roldan I., Selman M. Hypersensitivity Pneumonitis: Diagnostic and Therapeutic Challenges. *Front Med (Lausanne).* 2021; 8: 718299. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.718299>
45. Nishida T., Kawate E., Ishiguro T., Kanauchi T., Shimizu Y., Takayanagi N. Antigen avoidance and outcome of nonfibrotic and fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *ERJ Open Res.* 2021; 8(1): 00474–2021. <https://doi.org/10.1183/23120541.00474-2021>
46. Petnak T., Moua T. Exposure assessment in hypersensitivity pneumonitis: a comprehensive review and proposed screening questionnaire. *ERJ Open Res.* 2020; 6(3): 00230–2020. <https://doi.org/10.1183/23120541.00230-2020>
47. Walsh S.L.F., Wells A.U., Desai S.R., Poletti V., Piciocchi S. 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): 557–65. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30033-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30033-9)
48. Makaryants N.N., Shmelev E.I., Lepekha L.N. New schemes in the treatment of extrinsic allergic alveolitis. *Meditinskij sovet.* 2013; (1–2): 8–14 (in Russian). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2013-1-2-8-14>
49. Odinaev S.H.F. Professional exogenous allergic alveolitis (prevalence, features of the current, diagnostic and therapy principles). *Vestnik Akademii meditsinskikh nauk Tadjikistana.* 2019; 3(31): 314–9 (in Russian). <https://doi.org/10.31712/2221-7355-2019-9-3-314-320>
50. Kizimenko N.N., Litvinenko E.A., Pigarev V.N., Voropaeva Yu.A., Yakuba V.V. The increase of differentially diagnostic opportunities of computer tomography when disseminated processes in lungs. *Kubanskij nauchnyj meditsinskij vestnik.* 2012; 3(132): 77–81 (in Russian).
51. Tsutsui T., Miyazaki Y., Kuramochi J., Uchida K., Eishi Y., Inase N. The amount of avian antigen in household dust predicts the prognosis of chronic bird-related hypersensitivity pneumonitis. *Ann Am Thorac Soc.* 2015; 12(7): 1013–21. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201412-569OC>
52. Kizimenko N.N., Bolotova E.V., Litvinenko E.A. Comparative efficacy of radiological methods used for differential diagnostics of interstitial lung disease. *Fundamentalnye issledovaniya.* 2014; 10(5): 893–6 (in Russian).
53. Schreiber T., Hadmeyer L., Randerath W. Hypersensitivity pneumonitis – an important differential diagnosis of infiltrative lung diseases. *Dtsch Med Wochenschr.* 2021; 146(21): 1392–8. <https://doi.org/10.1055/a-1275-6734>
54. Churg A., Sin D.D., Everett D., Brown K., Cool C. Pathologic patterns and survival in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am J Surg Pathol.* 2009; 33(12): 1765–70. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181bb2538>
55. Travis W.D., Costabel U., Hansell D.M. King Jr T.E., Lynch D.A. et al. An Official American Thoracic Society/ European Respiratory Society Statement: Update of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 188(6): 733–48. <https://doi.org/10.1164/rccm.201308-1483ST>
56. Bacchus L., Shah R.D., Chung J.H., Crabtree T.P., Heitkamp D.E. et al. ACR Appropriateness Criteria® Occupational Lung Diseases. *J Thorac Imaging.* 2016; 31(1): W1–3. <https://doi.org/10.1097/RTI.0000000000000194>