

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

EDN: <https://elibrary.ru/onddwa>DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2024-64-6-408-419>

УДК 613.6

© Коллектив авторов, 2024

Суворова О.А.¹, Трушенко Н.В.^{1,2}, Самсонова М.В.^{2,4}, Черняев А.А.^{2,3,5}, Гордеева А.А.¹, Панина У.В.¹, Бабаян Ф.З.¹, Авдеев С.Н.^{1,2}**Гиперчувствительный пневмонит: современное состояние проблемы**¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, 119991;²ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России, Ореховый б-р, 2, стр. 10, Москва, 115682;³ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, 1, Москва, 117513;⁴ТБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы, шоссе Энтузиастов, 86, Москва, 111123;⁵Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», ул. Цюрупы, 3, Москва, 117418

Гиперчувствительный пневмонит (ГП) является воспалительным интерстициальным заболеванием лёгких (ИЗЛ), которое возникает у предрасположенных лиц в ответ на повторные воздействия различных аэрозольных антигенов. В последних клинических рекомендациях 2020 и 2021 г. внесены изменения в классификацию ГП, выделены фибротический и нефибротический типы ГП, при этом фибротический тип ассоциирован с прогрессированием заболеванием и худшим прогнозом. Диагностика ГП и разделение его на типы основывается на сочетании клинико-анамнестических данных, картине компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР), результатах цитологического исследования бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) и биопсии лёгкого. Используются также функциональные лёгочные тесты для определения прогрессирования заболевания. Ключевым методом диагностики является КТВР, на которой выделяют признаки патологий лёгочной ткани («матовое стекло», мозаичная плотность) и признаки поражения мелких дыхательных путей (центрилобулярные очаги, воздушные ловушки). При фибротическом ГП выявляются признаки фиброза: тракционные бронхоэктазы, ретикулярные изменения, снижение объёма лёгких, возможно формирование «сотового лёгкого». Для БАЛ характерен лимфоцитарный тип цитогаммы (более 30% от общего числа клеток) при нефибротическом типе ГП, в то время как при фибротическом ГП лимфоцитоз встречается реже. Биопсия лёгких часто используется для дифференциальной диагностики с другими ИЗЛ. При нефибротическом ГП оцениваются признаки вовлечения в воспалительный процесс бронхиол и прилежащих альвеол, характер воспалительного инфильтрата, наличие гранулём. При фиброзном ГП определяются бронхиолоцентричный фиброз, хроническая интерстициальная пневмония, перибронхиолярная метаплазия и другие признаки.

Терапия ГП включает в себя устранение контакта с антигеном, назначение глюкокортикостероидов и/или иммуносупрессантов, а также антифибротической терапии при наличии прогрессирующего варианта фибротического ГП.

Ключевые слова: гиперчувствительный пневмонит; фибротический тип; нефибротический тип; интерстициальное заболевание лёгких

Для цитирования: Суворова О.А., Трушенко Н.В., Самсонова М.В., Черняев А.А., Гордеева А.А., Панина У.В., Бабаян Ф.З., Авдеев С.Н. Гиперчувствительный пневмонит: современное состояние проблемы. *Мед. труда и пром. экол.* 2024; 64(6): 408–419. <https://elibrary.ru/onddwa> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2024-64-6-408-419>

Для корреспонденции: Суворова Ольга Александровна, e-mail: Olga.a.suvorova@mail.ru

Участие авторов:

Суворова О.А. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка данных, написание текста, редактирование;

Трушенко Н.В. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка данных, написание текста, редактирование;

Самсонова М.В. — написание текста;

Черняев А.А. — написание текста;

Гордеева А.А. — сбор и обработка данных, написание текста;

Панина У.В. — сбор и обработка данных, написание текста;

Бабаян Ф.З. — сбор и обработка данных, написание текста;

Авдеев С.Н. — концепция и дизайн исследования, редактирование.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Дата поступления: 06.02.2024 / Дата принятия к печати: 09.06.2024 / Дата публикации: 31.07.2024

Olga A. Suvorova¹, Natalia V. Trushenko^{1,2}, Maria V. Samsonova^{2,4}, Andrey L. Cherniaev^{2,3,5}, Anastasia A. Gordeeva¹, Ul'iana V. Panina¹, Fenya Z. Babayan¹, Sergey N. Avdeev^{1,2}

Hypersensitivity pneumonitis: the current state of the problem¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8, Trubetskaya St., Moscow, 119991;²Federal Pulmonology Research Institute of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, 2/10, Orekhoviy Blvd, Moscow, 115682;³Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117513;⁴Loginov Moscow State Clinical and Research Center, 86, Entuziastov Hwy, Moscow, 111123;⁵Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Petrovsky National Research Centre of Surgery, 3, Tsyurupy St., Moscow, 117418

Hypersensitive pneumonitis (HP) is an inflammatory interstitial lung disease (ILD) that occurs in predisposed individuals in response to repeated exposure to various aerosol antigens. In 2020 and 2021, specialists made changes to the latest clinical recommendations, to the classification of HP, allowing to distinguish between fibrous and non-fibrous types of HP. The fibrous type is associated with the progression of the disease and an unfavorable prognosis. The diagnosis of HP and its division into types are based on a combination of clinical and anamnestic data, a high-resolution computed tomography (HRCT) picture, the results of cytological examination of bronchoalveolar lavage (BAL) and lung biopsy. Specialists also use lung function tests to determine the progression of the disease. The key diagnostic method is high-resolution computed tomography, which reveals signs of lung tissue pathology ("frosted glass", mosaic density) and signs of damage to the small respiratory tract (centrilobular foci, air traps). In fibrotic HP, experts have identified signs of fibrosis: traction bronchiectasis, reticular changes, decreased lung volume, and the formation of a "cellular lung" is possible. Non-fibrotic HP is characterized by: lymphocytic cytogram type (more than 30% of the total number of cells), while in fibrotic HP lymphocytosis is less common. Experts often use lung biopsies for differential diagnosis with other diseases. In nonfibrotic HP, scientists evaluate the signs of involvement of bronchioles and adjacent alveoli in the inflammatory process, the nature of inflammatory infiltration and the presence of granulomas. Fibrotic HP has bronchiolocentric fibrosis, chronic interstitial pneumonia, peribronchiolar metaplasia and other signs. HP therapy includes the elimination of contact with the antigen, the administration of glucocorticosteroids and/or immunosuppressants, as well as antifibrotic therapy in the presence of a progressive variant of fibrous HP.

Keywords: hypersensitivity pneumonitis; fibrotic type; non-fibrotic type; interstitial lung disease

For citation: Suvorova O.A., Trushenko N.V., Samsonova M.V., Chernyaev A.L., Gordeeva A.A., Panina U.V., Babayan F.Z., Avdeev S.N. Hypersensitive pneumonitis: the current state of the problem. *Med. truda i prom. ekol.* 2024; 64(6): 408–419. <https://elibrary.ru/onddwa> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2024-64-6-408-419> (in Russian)

For correspondence: Suvorova Olga Alexandrovna, e-mail: Olga.a.suvorova@mail.ru

Contribution:

Suvorova O.A. — research concept and design, data collection and processing, writing the text, editing;

Trushenko N.V. — research concept and design, data collection and processing, writing the text, editing;

Samsonova M.V. — writing the text;

Chernyaev A.L. — writing the text;

Gordeeva A.A. — data collection and processing, writing the text;

Panina U.V. — data collection and processing, writing the text;

Babayan F.Z. — data collection and processing, writing the text;

Avdeev S.N. — research concept and design, editing.

Funding. The study had no funding.

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

Received: 06.02.2024 / Accepted: 09.06.2024 / Published: 31.07.2024

Введение. Гиперчувствительный пневмонит (ГП) представляет собой гетерогенное по своей природе интерстициальное заболевание лёгких (ИЗЛ), которое возникает у предрасположенных лиц в ответ на воздействие различных аэрозольных антигенов [1, 2].

На долю гиперчувствительного пневмонита (ГП) приходится около 4–13% всех ИЗЛ [3]. По результатам недавно опубликованных исследований распространённость ГП составила 1,16 на 100 тыс. человек в Дании, 0,9 на 100 тыс. человек в Великобритании и 1,28–1,94 на 100 тыс. человек в США [4–6]. Важно отметить, что распространённость ГП повышается в группах риска и может достигать 54,6 случаев на 100 тыс. [7]. Исходя из опубликованных данных, ГП чаще встречается среди некурящих лиц женского пола [6].

В исследовании Ojanguren et al. пятилетняя смертность от хронического ГП составила 31,5% [8]. Кроме того, Fernández Pérez et al. показали, что в последние годы (с 1988 по 2016 гг.) наблюдается тенденция роста смертности от ГП — с 0,12 на миллион до 0,68 на миллион [9].

Недавно American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society/Asociación Latinoamericana de Tórax (ATS/JRS/ALAT) [1] и American College of Chest Physicians (CHEST) [2] опубликовали клинические рекомендации по диагностике ГП, в которых были рассмотрены вопросы классификации ГП, критерии постановки диагноза ГП, показания для лабораторных и инструментальных методов обследования. Ключевым положением в указанных документах является разделение ГП на фибротический и нефибротический тип на основании рентгенологических и патогистологических критериев. Фибротический фенотип ГП ассоциирован с прогрессированием клинических симптомов, функциональных нарушений, худшим прогнозом и отличается по терапевтической стратегии. Кроме того, пациенты с фибротическим и нефибротическим

типом ГП существенно отличаются по терапевтической стратегии.

Цель исследования — обзор информации об этиологии, патогенезе, диагностике и лечении ГП на основании данных последних научных исследований и клинических рекомендаций.

Этиология. Описано более 200 антигенов, способных вызвать ГП, это антигены грибов, животных, птиц, растений, микроорганизмов, а также неорганические химические вещества (*таблица*), при этом список постоянно пополняется. Впервые ГП был описан в качестве «лёгкого фермера» в начале XX века. Сейчас список профессий, ассоциированных с развитием ГП расширился, известно, что данное заболевание лёгких встречается среди строителей, фармацевтов, музыкантов, машинистов, рабочих производственных предприятий и фабрик и т. д. [10, 11]. К другим внешним факторам, которые повышают вероятность наличия ГП, относятся: посещение бассейнов, саун, бань или джакузи, содержание определенных домашних животных (птиц), проживание в неблагоприятных жилищных условиях [11]. Поэтому важно проводить тщательный сбор анамнеза, уточнять контакт с возможными антигенами и длительность его воздействия. Для этого рекомендуется использовать соответствующие опросники [12].

Даже при тщательном сборе анамнеза и изучении возможных ингаляционных воздействий, у многих (до 40–60%) пациентов не удаётся идентифицировать конкретный антиген, вызывающий ГП [13, 14]. Кроме того, у небольшого процента людей, подвергшихся воздействию потенциально «виновного антигена», развивается ГП (5–15%) [15].

Интересно влияние курения на развитие и прогрессирование ГП. С одной стороны, есть данные о протективной роли табачного дыма в отношении развития заболевания за счёт способности никотина ингибировать активацию макрофагов и пролиферацию лимфоцитов [16]. В то же время курение

Этиология гиперчувствительного пневмонита
Etiology of hypersensitivity pneumonitis

Категория	Агенты (примеры)	Профессиональные области и/или профессиональное воздействие
Бактерии	<i>Thermophilic actinomyces</i> <i>Saccharopolyspora rectivirgula</i>	Заплесневелый жом сахарного тростника («багассоз»), компост, используемый для выращивания грибов, органические удобрения, системы вентиляции, заплесневевшее сено, зерно («лёгкое фермера»)
	<i>Lichtheimia corymbifera</i>	Сено («лёгкое фермера»)
	<i>Acinetobacter, Ochrobactrum</i>	Жидкости для металлообработки
	<i>Streptomyces albus</i>	Компост
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	Увлажнители
	<i>Bacillus subtilis</i>	Пыль дуба кедра, сосны, ели и др. («лёгкое столяра») Ферменты <i>B. subtilis</i> в моющих средствах
	<i>Mycobacterium avium complex, Mycobacterium avium-intracellulare and other nontuberculous mycobacteria</i>	Спа, бассейны, фонтаны («лёгкое работников сауны», «лёгкое джакузи»)
	<i>Mycobacterium immunogenum</i>	Аэрозоли жидкостей для металлообработки
Грибы	<i>Aspergillus spp.</i>	Табачные растения («лёгкое табачного работника»), заплесневевшее сено, компост, сыр, зерна и грибы («лёгкое фермера», «лёгкое мойщика сыра», «лёгкое солодовника», «лёгкое грибника»), повышенная влажность помещений
	<i>Alternaria alternata</i>	Увлажнители, древесная пыль («лёгкое столяра»), контаминированная древесина или опилки («лёгкое краснодеревщиков», «секвойоз»)
	<i>Botrydis cinerea</i>	Заплесневелый виноград («лёгкое виноградаря»)
	<i>Cladosporium spp.</i>	Спа, бассейны и другие помещения с повышенной влажностью («лёгкое работников сауны», «лёгкое джакузи»)
	<i>Penicillium frequentens</i>	Заплесневевшее пробковое дерево («субероз»)
	<i>P. caseii, P. Roqeforti</i>	Сыр с плесенью и сырные оболочки («лёгкое сыроваров»)
	<i>P. brevicompactum, Fusarium</i>	Заплесневевшее сено, зерно («лёгкое фермера»)
	<i>Pleurotus ostreatus</i>	Работники производств по выращиванию грибов («лёгкое грибников»)
	<i>Trichosporum cutaneum, T. ovoides</i>	Плесень в помещениях
<i>Candida spp.</i>	Плесень в музыкальных инструментах («Лёгкое саксофонистов»)	
Белковые продукты животных и насекомых	Птичья сыворотка и помет, белки перьев	Разводчики птиц, попугаев, голубей, канареек, уток, кур, контакт с перьевыми подушками и перинами («лёгкое любителей птиц», «лёгкое любителей попугаев», «лёгкое пользователей перьевых подушек»)
	Кошачий пух и шерсть животных	«Лёгкие меховщиков»
	Раковина моллюска	Жемчужная промышленность
	Шёлк, протеины шелкопряда	Работники текстильных производств («лёгкое производителей шёлка»)
	Белки сыворотки крови, мочи и шерсти крыс	Лабораторные работники
	Жук <i>Sitophilus granarius</i>	Пшеничная мука, заражённая долгоносиком (<i>Sitophilus granarius</i>) («лёгкое фермера»)
Растительные белки	Кофейная/чайная пыль	Производители пищевых продуктов («лёгкое молольщиков кофе»)
	Бобовые, солод	Производители пищевых продуктов
Низкомолекулярные химические вещества	Диизоцианаты	Химическая и полиуретановая промышленность, монтажная пена, лаки, пластик, герметик, красители, клей («лёгкое работников химической промышленности»)
	Кислотные ангидриды	Работающие с пластиком
	Акриловые соединения	Техники по протезированию зубов
	Фармацевтические агенты: пенициллины, цефалоспорины	Фармацевтическая промышленность

Ферменты	Фитаза, субтилизин, амилаза	Кормление животных
Металлы	Кобальт	Работающие в контакте с твёрдыми металлами
	Цинк	Плавильщики
	Цирконий	Работники предприятий, производящих керамические изделия

в анамнезе увеличивает вероятность формирования лёгочного фиброза и ухудшает прогноз у пациентов с ГП [17].

Патогенез. В основе патогенеза ГП лежат реакции гиперчувствительности 4-го типа (опосредованные *T*-лимфоцитами) и 3-го типа (опосредованные иммунными комплексами), связанные с развитием сенсибилизации в ответ на повторное воздействие антигена [18]. Нарушение регуляторной функции *T*-лимфоцитов может приводить к увеличению выработки интерлейкина (*IL*)-17 [19], также происходит активация натуральных киллеров (*NK*-клеток) с продукцией провоспалительных цитокинов [20].

Если на ранних стадиях воздействия развивается неспецифическое воспаление, то по мере прогрессирования развивается лимфоцитарное воспаление и неказеозные гранулёмы в центре бронхиол, облитерирующий бронхиолит и фиброз [21]. Одним из возможных механизмов фиброза при хроническом ГП является увеличение *CD4*⁺-клеток, изменение соотношения *CD4*⁺/*CD8*⁺, дифференциации *T*-клеток и профиля цитокинов [10]. Переключение воспалительной реакции с *Th1* пути на *Th2* путь приводит к увеличению выработки ИЛ-4, ИЛ-13, что индуцирует деление фибробластов и выработку коллагена [22]. Фибробласты, активированные профибротическими цитокинами, дифференцируются в миофибробласты и мигрируют в альвеолярное пространство, где, вырабатывая внеклеточный матрикс, приводят к ремоделированию лёгочной ткани и формированию фиброза [23].

Классификация. В зависимости от длительности симптомов выделяют острый (длительность менее 6 мес.)

и хронический (длительность более 6 мес.) ГП. В настоящее время не выделяют подострый ГП в связи с отсутствием четких диагностических критериев. Хронический ГП классифицируется на нефибротический и фибротический варианты в зависимости от преобладающих изменений по данным высокоразрешающей компьютерной томографии (ВРКТ) лёгких и/или при гистологическом исследовании биоптатов лёгочной ткани. Фибротический ГП, в свою очередь, классифицируется на прогрессирующий и непровиссирующий вариант [1]. Классификация ГП представлена на **рисунке 1** [12].

Клинические симптомы. Клиническая картина ГП весьма вариабельна, схожесть симптомов с другими ИЗЛ затрудняет постановку диагноза. Основными симптомами ГП являются одышка и кашель. Гриппоподобные симптомы (лихорадка, озноб) чаще встречаются при остром ГП [10]. Симптомы могут наблюдаться на ранних стадиях нефибротического ГП, или вскоре после контакта с «виновным» антигеном, с периодами «просветления», когда контакт с антигеном либо нивелирован, либо снижен [9].

Пациенты с фибротическим вариантом ГП чаще предъявляют жалобы на медленно прогрессирующую одышку при физической нагрузке и непродуктивный хронический кашель, что делает данное заболевание схожим со многими ИЗЛ [24]. Хронический ГП также может сопровождаться снижением веса и общей слабостью [25].

Примерно у 33% пациентов с ГП, что значительно больше, чем при других ИЗЛ (около 11%; $p=0,001$) выслушиваются инспираторные свистящие хрипы (инспираторный



Рис. 1. Классификация гиперчувствительного пневмонита
Fig. 1. Classification of hypersensitivity pneumonitis

писк или «squeakes»), обусловленные поражением малых дыхательных путей [26]. При этом стоит отметить, что данный аускультативный феномен ассоциируется с неблагоприятным прогнозом при ГП [12, 27]. При фибротическом типе ГП могут наблюдаться признаки, сходные с таковыми при идиопатическом лёгочном фиброзе (ИЛФ): двусторонняя крепитация в нижних отделах, изменение концевых фаланг пальцев по типу «бараньих пальочек» и изменение ногтевых пластин по типу «часовых стёкол».

Постановка диагноза ГП на основании клинико-анамнестических данных представляет собой сложную задачу, учитывая отсутствие патогномичных клинических признаков и частое отсутствие данных анамнеза о контакте с «виновным» антигеном.

Тактика обследования. На текущий момент диагностика ГП основывается на сочетании клинико-анамнестических данных, а также цитологического исследования бронхоальвеолярного смыва, ВРКТ органов грудной клетки и, при необходимости, гистологического исследования лёгочной ткани [1, 2].

Кроме того, существуют дополнительные методы обследования для выявления возможного «виновного» антигена — определение уровней специфических антител и ингаляционный провокационный тест.

Преципитины сыворотки крови. Для определения наличия специфических иммуноглобулинов (IgG) сыворотки крови (преципитинов) используется реакция преципитации между сывороткой пациента или бронхоальвеолярным смывом и предположительным «виновным» антигеном [11]. Чувствительность этого метода варьирует от 25% до 96%, специфичность — от 60 до 100% [2]. Разнообразие антигенов, отсутствие иммунологических тестов ко всем возможным антигенам, а также фактор времени, прошедшего с момента последнего контакта с антигеном, не позволяют считать данный метод обследования высоко чувствительным и специфичным. Поэтому отсутствие специфических IgG у пациента с подозрением на ГП не позволяет исключить этот диагноз.

Стоит также учесть, что наличие высокого титра специфических антител не всегда указывает на наличие ГП, поскольку многие индивидуумы с отсутствием какого-либо поражения лёгких демонстрируют схожий уровень специфических IgG антител при длительной экспозиции антигена [28]. Например, в исследовании Y. Cormier почти 40% фермеров демонстрируют наличие сывороточных преципитатов к грибковым антигенам при отсутствии каких-либо признаков ГП [29].

Ингаляционный провокационный тест. Ещё одним из методов установления причинно-следственной связи между воздействием «виновного» антигена и развитием заболевания является проведение специфической ингаляционной пробы (SIC — «specific inhalation challenge»). Суть данного метода заключается в объективной оценке воздействия на пациента потенциально контаминированной среды посредством прямого вдыхания предполагаемых антигенов [30]. В ходе исследования оценивается темп снижения функциональных показателей (ФЖЕЛ) в ответ на воздействие предполагаемого агента окружающей среды.

В исследовании Munoz *et al.* ингаляционный провокационный тест показал достаточно высокую чувствительность и специфичность в диагностике ГП (72,7% и 84%, соответственно), при этом был безопасен и практически не приводил к нежелательным побочным эффектам [31].

Однако тест имеет ряд ограничений: сниженная реакция на ингаляцию антигенов у пациентов с фибротическим типом ГП, ограниченное количество используемых в тесте антигенов, отсутствие клинических исследований по развитию отсроченных эффектов после проведения теста и влияния не прогрессирующее заболевание.

Функциональные лёгочные тесты. Спирометрия, бодиплетизмография и диффузионная способность лёгких по монооксиду углерода (DLco) — методы определения степени тяжести функциональных нарушений, наличия прогрессирования и оценки эффективности проводимой терапии при ГП. При этом показатель DLco менее 50% является предиктором прогрессирования и плохого прогноза среди пациентов с фибротическим ГП [32]. Согласно клиническим рекомендациям ATS/ERS/JRS/ALAT 2022 г. снижение ФЖЕЛ более 5% от должных величин или DLco более 10% от должных величин в течение 1 года является одним из критериев прогрессирующего лёгочного фиброза, что является основанием для назначения антифибротической терапии [33].

Бронхоальвеолярный лаваж. Для ГП характерен цитоз в жидкости БАЛ, особенно возрастает количество лимфоцитов [34]. Критерием лимфоцитоза является повышение доли лимфоцитов $\geq 30\%$ от общего числа клеток у некурящих и $\geq 20\%$ — у курящих пациентов, что является важным диагностическим критерием ГП при отсутствии гистологического подтверждения диагноза [35]. В то же время лимфоцитарный профиль БАЛ может также наблюдаться при таких ИЗЛ, как саркоидоз, организующая пневмония и неспецифическая интерстициальная пневмония [34]. Более высокие показатели лимфоцитоза ($>30\%$ – 40%) ассоциированы с нефибротической формой ГП, в то время как при фибротическом варианте ГП лимфоцитоз встречается реже (менее 50% случаев) и чаще отмечается более низкий ($>20\%$) уровень лимфоцитов [36]. У пациентов с острой формой ГП отмечается более высокий процент CD8⁺ лимфоцитов, содержание которых снижается после прекращения контакта с «виновным» антигеном. У пациентов с фибротическим ГП чаще выявляется повышенное содержание CD4⁺ клеток, и исходя из этого, более высокий показатель CD4/CD8 [37].

Имидж-диагностика. Обзорная рентгенография органов грудной клетки в связи с низкой информативностью не используется в диагностике ГП.

В настоящее время выделяют три основных ВРКТ паттерна при ГП — типичный, вероятный и неопределённый, которые различаются при нефибротическом и фибротическом вариантах. Для типичной КТ-картины характерно наличие как минимум одного признака патологии лёгочной ткани (матовое стекло, мозаичная плотность лёгочной ткани) и одного признака патологии мелких дыхательных путей (плохо очерченные центрилобулярные очаги, воздушные ловушки) с характерным распределением (диффузное, менее выраженное в базальных отделах) [1]. Вероятная картина ГП включает менее характерные для ГП признаки в виде неравномерных или слабо выраженных изменений паренхимы по типу матового стекла, наличие участков консолидации и воздушных кист, имеющие диффузное распределение, в том числе с преобладанием базальных отделов [1]. Если данные ВРКТ не соответствуют ни типичному, ни возможному паттерну, то говорят о паттерне сомнительного ГП.

Для нефибротического ГП характерны мультифокальные, диффузные и центрилобулярные участки уплотнения

по типу матового стекла, «воздушные ловушки» при выполнении экспираторной ВРКТ, участки мозаичной плотности [38] (рис. 2).

Симптом матового стекла является преобладающим при ГП и является следствием интерстициального воспаления или умеренного лёгочного фиброза [39]. При этом наиболее специфичным (специфичность достигает 93%) среди всех КТ-признаков является так называемый синдром трёх плотностей, который сочетает в себе зоны «матового стекла», «воздушные ловушки» и нормальную лёгочную ткань. В основе синдрома трёх плотностей лежит сочетание двух патологических процессов в лёгких при ГП — интерстициального воспаления и обструкции мелких дыхательных путей [40]. Наличие тонкостенных кист может встречаться у 13% пациентов с хроническим ГП [41].

Типичная картина фибротического ГП характеризуется наличием следующих признаков — ретикулярные изменения, тракционные бронхоэктазы хаотичное распределение фиброзных изменений с преобладанием перибронховаскулярного распределения в верхних и средних отделах лёгких, возможно формирование «сотового» лёгкого [42] (рис. 2). При этом наличие паттерна ОИП выступает как независимый предиктор летальности [43].

Морфологическая верификация. При выборе варианта биопсии лёгкого (открытая биопсия лёгкого, трансбронхиальная биопсия) следует руководствоваться соображениями «риск-эффект». При этом следует учитывать,

что трансбронхиальная биопсия, в большинстве случаев малоэффективна, а при выраженном фиброзе следует рекомендовать открытую биопсию.

При нефиброзном варианте ГП имеет место бронхиолоцентричная воспалительная реакция, затрагивающая стенки бронхиол и прилежащих альвеол при отсутствии воспаления в отдалении. Воспалительный инфильтрат представлен преимущественно лимфоцитами и гистиоцитами; плазматические клетки, нейтрофилы и эозинофилы, как правило, немногочисленны, фиброз отсутствует. Перибронхиолярно могут определяться рыхлые, как правило, плохо очерченные гранулёмы, представленные лимфоцитами, гистиоцитами, гигантскими многоядерными клетками. В интерстиции или в просветах альвеол могут встречаться разрозненные гигантские многоядерные клетки, зачастую с игольчатыми кристаллами холестерина в цитоплазме [44] (рис. 3).

К малым, необязательным признакам можно отнести скопление пенистых макрофагов в альвеолах, небольшие фокусы организуемой пневмонии перибронхиолярно. Лимфоидные скопления встречаются редко, лимфоидные фолликулы с центрами размножения нехарактерны.

При фиброзном ГП имеет место бронхиолоцентричный фиброз, который распространяется на соседние бронхиолы и в подплевральные зоны — «мостовидный» (рис. 3). Помимо этого, имеет место хроническая интерстициальная пневмония в виде диффузной фиброзной неспецифической

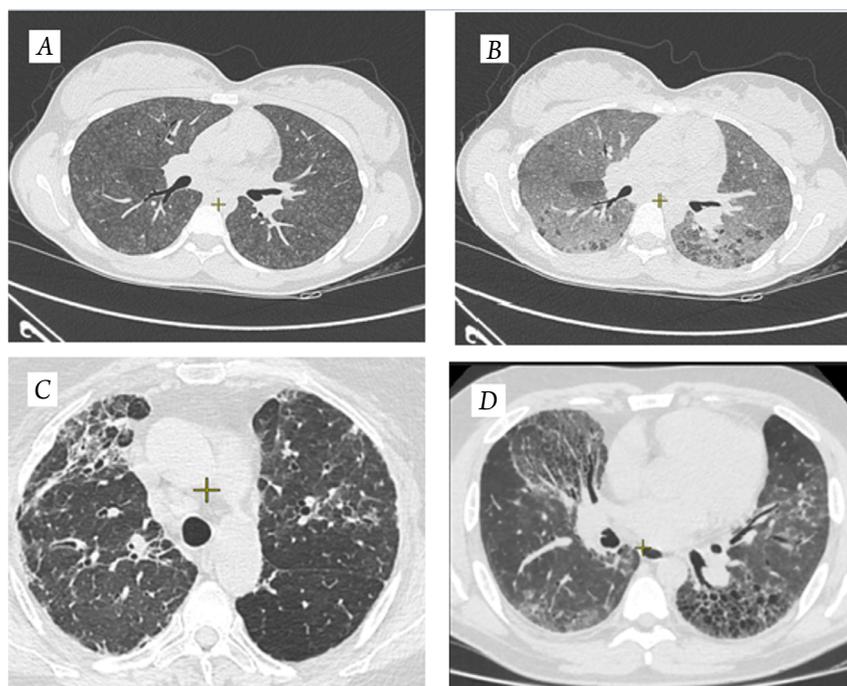


Рис. 2. Компьютерная томография пациентов с ГП

Примечания: А — пациентка К. с острым ГП, КТВР на вдохе (центрилобулярные очаги, «матовое стекло»). В — пациентка К. с острым ГП, КТВР на выдохе (воздушные ловушки, центрилобулярные очаги, «матовое стекло»). С — пациент Д. с фибротическим ГП (участки матового стекла, ретикулярные изменения и тракционными бронхоэктазами). Д — пациент В. с фибротическим ГП (участки матового стекла мозаичной плотности в сочетании с ретикулярными изменениями, тракционными бронхоэктазами и «сотовым лёгким»).

Fig. 2. Computed tomography of patients with hypersensitivity pneumonitis

Notes: A — patient K. with acute HP, inspiratory HRCT (centrilobular nodules, ground-glass opacities). B — patient K. with acute HP, expiratory HRCT (air trapping, centrilobular nodules, ground-glass opacities). C — patient D. with fibrotic HP (ground-glass opacities, reticular changes and traction bronchiectasis). D — patient B. with fibrotic GP (ground-glass opacities, mosaic attenuation in combination with reticular changes, traction bronchiectasis and "honeycomb lung").

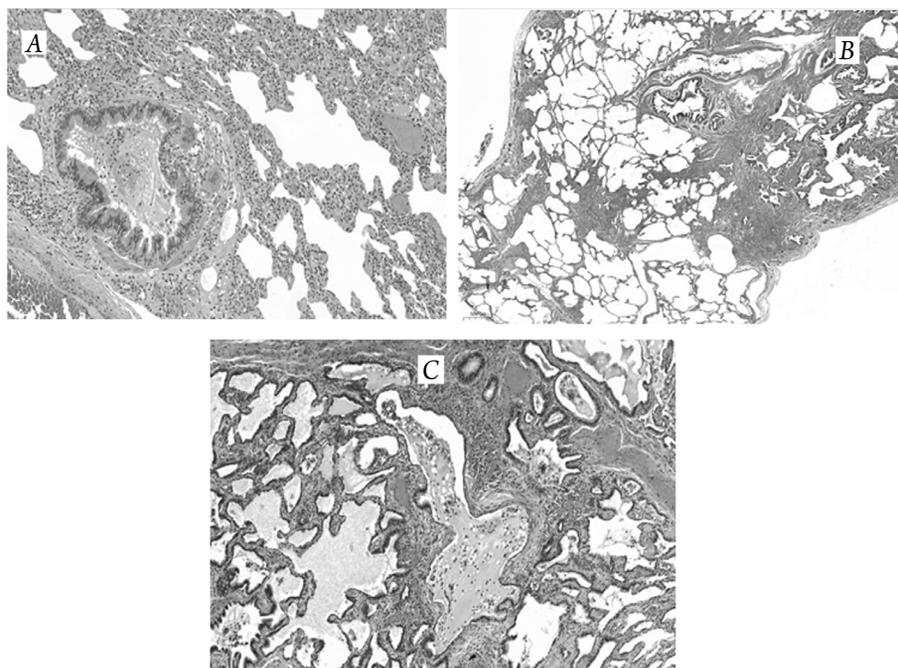


Рис 3. Биопсия лёгких у пациентов с ГП

Примечания: А — нефиброзный ГП: гранулёма с гигантскими многоядерными клетками в стенке терминальной бронхиолы, интерстициальное воспаление в прилежащих межальвеолярных перегородках. Окраска гематокилином и эозином. $\times 200$. В — фиброзный ГП: мостовидный фиброз. Окраска гематокилином и эозином. $\times 50$. С — фиброзный ГП: Перибронхиолярная метаплазия (слева), фибробластический фокус в стенке терминальной бронхиолы, хроническая интерстициальная пневмония. Окраска гематокилином и эозином. $\times 100$.

Fig. 3. Lung biopsy in patients with hypersensitivity pneumonitis

Notes: A — nonfibrotic HP: granuloma with giant multinucleated cells in the wall of the terminal bronchiole, interstitial inflammation in the adjacent interalveolar septa. Hematoxylin and eosin stain. $\times 200$. B — fibrotic HP: bridging fibrosis. Hematoxylin and eosin stain. $\times 50$. C — fibrotic HP: Peribronchiolar metaplasia (left), fibroblastic focus in the wall of the terminal bronchiole, chronic interstitial pneumonia. Hematoxylin and eosin stain. $\times 100$.

интерстициальной пневмонии или же мозаичного фиброза с наличием сотовых структур, схожего с обычной интерстициальной пневмонией [45, 46]. При фиброзном ГП характерным признаком является наличие фибробластических фокусов в стенках бронхиол, имеет место гипертрофия мышечной оболочки и фиброз стенок бронхиол (рис. 3). Эти изменения приводят к сужению бронхиол по типу «кисета», при прогрессировании фиброза — часть бронхиол могут быть полностью облитерированы. В интерстиции часто наблюдают пролиферацию гладких мышц в виде хаотичных пучков. Для фиброзного ГП характерна перибронхиолярная метаплазия — расположенные вокруг поражённых бронхиол альвеолы приобретают выстилку метаплазированным бронхиолярным эпителием. Гранулёмы при фиброзном ГП встречаются редко. Как правило, удаётся обнаружить разрозненные гигантские многоядерные клетки, часто с игольчатыми включениями, как в интерстиции, так и в просветах бронхиол, альвеол и «сотовых» структурах. По мнению А. Churg, наличие гигантских многоядерных клеток в интерстиции или просветах, а также кальцификатов (телец Шауманна), являются признаками, эквивалентными гранулёмам [47].

Постановка диагноза фиброзного ГП — это задача для опытного патолога, ориентированного в патологии лёгких. Выявляемые признаки следует оценивать в совокупности с клинической картиной и рентгенологическими изменениями.

Тактика лечения. Устранение контакта с антигеном является общей рекомендацией для всех пациентов с ГП. Ряд исследований свидетельствуют о снижении общей смертности на фоне элиминации виновного антигена [48]. Однако она может оказаться малоэффективной мерой у пациентов с фибротическим ГП или у пациентов с быстро прогрессирующим ГП [49].

При нефибротическом ГП чаще всего используются глюкокортикостероиды (ГКС), однако прочной доказательной базы у данной терапии нет, основана она на результатах рандомизированного контролируемого клинического исследования среди пациентов с «лёгким фермера», которые получали 8-недельный курс преднизолона со снижением дозировки. На фоне терапии отмечалось улучшение функции лёгких пациентов, однако спустя 12 мес. отличий выявлено не было [50]. В исследовании Sadeleer et al. терапия ГКС приводила к улучшению показателей функции дыхания у пациентов с нефибротическим ГП, но была неэффективна у пациентов с фибротическим ГП [51].

Противоречивые результаты получены в отношении терапии стероидами у пациентов с фибротическим ГП. Ejima et al. показали положительный эффект ГКС на изменение КТ-картины и скорость снижения ФЖЕЛ в течение двух лет в когорте пациентов преимущественно без обширного фиброза. На основании полученных данных исследователи предлагают раннее начало терапии ГКС как способ замедлить прогрессирование заболева-

ния [52]. Некоторые проспективные работы отмечают стабилизацию или улучшение ФЖЕЛ, ОФВ1 и показателей теста с 6-минутной ходьбой (6-МТ) у всех пациентов [53] или улучшение $DLco$ и ЖЕЛ у трети пациентов с ГП [54] после курса терапии в восемь недель и 6 месяцев, соответственно.

Предполагается, что использование ГКС может быть оправдано при фибротическом фенотипе с воспалительным компонентом (матовое стекло по ВРКТ, лимфоцитоз (>20%) БАЛ и/или гистопатологическая картина интерстициальной пневмонии клеточного типа или гранулематозного воспаления) [55], в то время как часть исследований не выявляет терапевтического эффекта у данной группы пациентов [56], что может быть следствием отсутствия чётких диагностических критериев для фибротического ГП.

В случае, если при терапии ГКС не происходит существенного улучшения симптомов, возможно добавление к терапии второго иммуносупрессивного препарата. На фоне дополнительного приёма иммуносупрессивной терапии возможно снижение дозы ГКС, что позволяет уменьшить побочные эффекты от приёма ГКС [57]. Наиболее часто в лечении ГП используют азатиоприн (АЗА) и микофенолата мофетил (ММФ). Однако на текущий момент отсутствуют РКИ по использованию данных препаратов для лечения ГП и их применение основано на данных ретроспективных исследований и мнении экспертов.

Ответ на иммуносупрессивную терапию стоит ожидать у пациентов с нефибротическим ГП и у некоторых пациентов с фибротическим ГП, которые отвечали на терапию ГКС. Исследования показывают, что иммуносупрессивные препараты оказывают положительный эффект в отношении клинических проявлений и функциональных показателей при ГП и характеризуются лучшим профилем безопасности чем монотерапия ГКС, однако сравнительные исследования их эффективности с преднизолоном или друг с другом не проводились [54, 58]. Отдельные исследования свидетельствуют о лучшей переносимости ММФ по сравнению с АЗА [59]. Возможность использования иммуносупрессивного препарата лефлуномид проверялась в ретроспективном исследовании, показавшем улучшение ФЖЕЛ у пациентов с хроническим нефибротическим ГП через 12 мес. после начала терапии [60]. Однако приём препарата сопровождался выраженными побочными эффектами, в результате которых 40% пациентов прекратило терапию, дальнейшие исследования не проводились.

В терапии хронического ГП также обсуждается применение ритуксимаба — моноклональных антител к антигену В-лимфоцитов. Хотя традиционно считается, что воспаление при ГП в основном опосредованно Т-лимфоцитами, в ряде ретроспективных исследований ритуксимаб стабилизировал или даже улучшал состояние пациентов с ГП. Наиболее крупное исследование, включавшее в себя 20 пациентов с хроническим преимущественно фибротическим ГП, выявило значительное замедление снижения ФЖЕЛ через 6 месяцев от начала лечения и улучшение $DLco$ у более чем половины пациентов [61]. В другом исследовании применение ритуксимаба у пациентов с прогрессирующим ИЗЛ, не поддающихся лечению ГКС и другими иммуносупрессивными препаратами, привело к стабилизации или улучшению показателей спирометрии у 3 из 6 пациентов с ГП [62]. Задокументирован случай ис-

пользования препарата в качестве «моста» перед трансплантацией лёгких при ГП, не чувствительном к другим видам терапии [63].

Антифибротические препараты применяются для замедления скорости прогрессирования фибротического ГП. Эффективность нинтеданиба доказана в крупном рандомизированном клиническом исследовании *INBUILD* для прогрессирующих фибротических ИЗЛ кроме ИАФ, включавшем в себя 173 пациента (26,1%) с ГП: препарат достоверно замедлял скорость снижения ФЖЕЛ, особенно у пациентов с ОИП-паттерном по данным ВРКТ, и снижал смертность на 5,5% по сравнению с группой плацебо за период 52 недели наблюдения. Ограничивающим фактором в использовании данного препарата является развитие диареи, встречающейся в 2,7 раза чаще в группе терапии по сравнению с плацебо [64]. В отношении второго антифибротического препарата — пирфенидона доказательная база в отношении его применения у пациентов с ГП более ограничена, но перспективы у терапии данным препаратом тоже есть [65]. Так, по результатам открытого исследования у 22 пациентов с хроническим ГП при сравнении пирфенидона с терапией преднизолоном и АЗА не отмечалось влияния на ФЖЕЛ, однако установлено улучшение $DLco$ и качества жизни [66]. При сравнении пирфенидона с терапией ГКС в проспективном исследовании были показаны более низкие темпы прогрессирования ГП на основании показателей ФЖЕЛ, дистанции в 6-МТ, показателям кислородного статуса за 6 месяцев терапии [67]. По данным рандомизированного исследования с участием 40 пациентов установлено снижение скорости снижения ФЖЕЛ и улучшение выживаемости на фоне терапии пирфенидоном [68].

Трансплантация лёгких является жизнесберегающим вмешательством с хорошими среднесрочными результатами: выживаемость через 1, 3 и 5 лет составляет 96%, 89% и 89% соответственно [69]. К показаниям для внесения в лист ожидания трансплантации лёгких относятся отрицательная динамика за полгода по ФЖЕЛ >10% или $DLco$ >15%, снижение насыщения крови кислородом <88% или дистанция менее 250 м при проведении 6-минутного теста. Однако известны случаи рецидивирования ГП в аллотрансплантате [69].

Важной частью лечения пациентов с ГП остаются нефармакологические вмешательства: психологическая помощь, обучение, лёгочная реабилитация, коррекция нутритивного статуса [70]. Лёгочная реабилитация улучшает переносимость физической нагрузки, одышку и качество жизни в долгосрочной перспективе не зависимо от тяжести функциональных нарушений [71].

Заключение. Таким образом, ГП является распространённым ИЗЛ, особенно среди групп риска. Диагностика ГП должна быть основана на заключении мультидисциплинарного консилиума с учётом клинической картины, цитологического исследования жидкости БАЛ, паттерна по ВРКТ и, при наличии, данных гистологического исследования. Выявление прогрессирующего лёгочного фиброза при ГП играет ключевую роль для прогноза и выбора тактики терапии. Основными видами терапии при ГП являются устранение контакта с аллергеном, иммуносупрессивная (ГКС, азатиоприн, мофетила микофенолат) и, по показаниям, антифибротическая терапия. При прогрессирующем течении ГП, не поддающемся терапии, возможной опцией является трансплантация лёгких.

Список литературы (пп. 1–11, 13–43, 45–71 см. References)

12. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Визель А.А., Демко И.В., Кинякин М.Ф., Лещенко И.В. Федеральные клинические рекомендации: Гиперчувствительный пневмонит, пересмотр 2022. <https://clck.ru/3BfzBY>
44. Авдеев С.Н., Тюрин И.Е., Самсонова М.В. *Гиперчувствительный пневмонит: Рентгеноморфологический атлас (Серия Российского респираторного общества)*. М.: Издательское предприятие «Атмосфера»; 2022.

References

- Raghu G., Remy-Jardin M., Ryerson C.J., Myers J.L., Kreuter M., Vasakova 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: 36–69. <https://doi.org/10.1164/rccm.202005-2032ST>
- Fernández Pérez E.R., Travis W.D., Lynch D.A., Brown K.K., Johansson K.A., Selman M. et al. Executive summary diagnosis and evaluation of hypersensitivity pneumonitis: CHEST guideline and expert panel report. *Chest.* 2021; 160: 595–615. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.03.067>
- Thomeer M.J., Costabel U., Rizzato G., Poletti V., Demedts M. Comparison of registries of interstitial lung diseases in three European countries. *Eur. Respir. J.* 2001; 114–118. <https://doi.org/10.1183/09031936.01.18s320114>
- 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; 21(54): 00259–2018. <https://doi.org/10.1183/23120541.00259-2018>
- Solaymani-Dodaran M., West J., Smith C., Hubbard R. Extrinsic allergic alveolitis: incidence and mortality in the general population. *QJM.* 2007; 100: 233–237. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcm008>
- Fernández Pérez 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: 460–469. <https://doi.org/10.1513/annalsats.201704-288oc>
- Morell F., Villar A., Ojanguren I., Muñoz X., Cruz M.J., Sansano I., et al. Hypersensitivity pneumonitis and (Idiopathic) pulmonary fibrosis due to feather duvets and pillows. *Arch. Bronconeumol.* 2021; 57: 87–93. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2019.12.003>
- Ojanguren I., Morell F., Ramón M.A., Villar A., Romero C., Cruz M.J. et al. Long-term outcomes in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Allergy.* 2019; 74: 944–952. <https://doi.org/10.1111/all.13692>
- Fernández Pérez E.R., Sprunger D.B., Ratanawatkul P., Maier L.A., Huie T.J., Swigris J.J. et al. Increasing hypersensitivity pneumonitis-related mortality in the United States from 1988 to 2016. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 199: 1284–1287. <https://doi.org/10.1164/rccm.201807-1258le>
- 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> PMID: 28598197.
- Barnes H., Lu J., Glaspole I., Collard H.R., Johansson K.A. Exposures and associations with clinical phenotypes in hypersensitivity pneumonitis: A scoping review. *Respir. Med.* 2021; 184: 106444. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106444>
- Avdeev S.N., Aysanov Z.R., Vizel A.A., Demko I.V., Kinyaikin M.F., Leschenko I.V. et al. *Federal clinical guidelines: Hypersensitivity pneumonitis*. 2022. <https://clck.ru/3BfzBY> (in Russian).
- Johansson K.A., Elicker B.M., Vittinghoff E., Assayag D., de Boer K., Golden J.A. et al. A diagnostic model for chronic hypersensitivity pneumonitis. *Thorax.* 2016; 71(10): 951–954. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208286>
- Fernández Pérez E.R., Swigris J.J., Forssén A.V., Tourin O., Solomon J.J., Huie T.J. et al. Identifying an inciting antigen is associated with improved survival in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest.* 2013; 144(5): 1644–1651. <https://doi.org/10.1378/chest.12-2685>
- Prieto Fernandez A., Palomo Antequera B., Del Castillo Arango K., Blanco Guindel M., Nava Tomas M.E., Mesa Alvarez A.M. Inhalational lung diseases. *Radiologia.* 2022; 64(3): 290–300. <https://doi.org/10.1016/j.rxeng.2022.10.007>
- Selman M., Pardo A., King T.E. Hypersensitivity pneumonitis: insights in diagnosis and pathobiology. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2012; 186: 314–324. <https://doi.org/10.1164/rccm.201203-0513CI>
- Ohtsuka Y., Munakata M., Tanimura K., Ukita H., Kusaka H., Masaki Y. et al. Smoking promotes insidious and chronic farmer's lung disease, and deteriorates the clinical outcome. *Internal medicine (Tokyo, Japan).* 1995; 34: 966–971. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.34.966>
- Akkale T., Sari G., Şimşek C. Occupational hypersensitivity pneumonia. *Tuberk Toraks.* 2023; 71: 94–104. <https://doi.org/10.5578/tt.20239911>
- Vasakova M., Selman M., Morell F., Sterclova M., Molina-Molina M., Raghu G. Hypersensitivity pneumonitis: current concepts of pathogenesis and potential targets for treatment. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 200: 301–308. <https://doi.org/10.1164/rccm.201903-0541pp>
- Rijavec M., Volarevic S., Osolnik K., Kosnik M., Korosec P. Natural killer T-cells in pulmonary disorders. *Respir. Med.* 2011; 105: 20–25. [https://doi.org/10.1016/s0954-6111\(11\)70006-3](https://doi.org/10.1016/s0954-6111(11)70006-3)
- Lacasse Y., Cormier Y. Hypersensitivity pneumonitis. *Orphanet J. Rare Dis.* 2006; 1: 25. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-1-25>
- Barrera L., Mendoza F., Zuñiga J., Estrada A., Zamora A.C., Melendro E.I. et al. Functional diversity of T-cell subpopulations in subacute and chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 1; 177: 44–55. <https://doi.org/10.1164/rccm.200701-093oc>
- García de Alba C., Buendía-Roldán I., Salgado A., Becerril C., Ramírez R., González Y. et al. Fibrocytes contribute to inflammation and fibrosis in chronic hypersensitivity pneumonitis through paracrine effects. *Am J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 191: 427–436. <https://doi.org/10.1164/rccm.201407-1334oc>
- Cottin V., Hirani N.A., Hotchkiss D.L., Nambiar A.M., Ogura T., Otaola M. et al. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur. Respir. Rev.* 2018; 27: 180076. <https://doi.org/10.1183/16000617.0076-2018>
- Soumagne T., Dalphin J.C. Current and emerging techniques for the diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Expert review of respiratory medicine.* 2018; 12(6): 493–507. <https://doi.org/10.1080/17476348.2018.1473036>
- Lacasse Y., Selman M., Costabel U., Dalphin J.C., Ando M., Morell F. et al. Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168(8): 952–958. <https://doi.org/10.1164/rccm.200301-137oc>
- Costabel U., Bonella F., Guzman J. Chronic hypersensitivity pneumonitis. *Clin. Chest Med.* 2012; 33(1): 151–163. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2011.12.004>
- Bourke S.J., Dalphin J.C., Boyd G., McSharry C., Baldwin C.I., Calvert J.E. (2001). Hypersensitivity pneumonitis: current concepts. *The European respiratory journal. Supplement.* 2001; 32, 81–92. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2011.12.004>
- Cormier Y., Letourneau L., Racine G. Significance of precipitins and asymptomatic lymphocytic alveolitis: a 20-yr follow-up.

- Eur. Respir. J.* 2004; 23: 523–525. <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00021104>
30. Vandenplas O., Suojalehto H., Aasen T.B., Baur X., Burge P.S., de Blay F. et al.; ERS Task Force on Specific Inhalation Challenges with Occupational Agents. Specific inhalation challenge in the diagnosis of occupational asthma: consensus statement. *Eur Respir J.* 2014; 43(6): 1573–1587. <https://doi.org/10.1183/09031936.00180313>
 31. Munoz X., Morell F., Cruz M.J. The use of specific inhalation challenge in hypersensitivity pneumonitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2013; 13: 151–158. <https://doi.org/10.1097/aci.0b013e32835e033b>
 32. Trushenko N.V., Suvorova O.A., Pershina E.S., Nekludova G.V., Chikina S.Y., Levina I.A. et al. Predictors of Progression and Mortality in Patients with Chronic Hypersensitivity Pneumonitis: Retrospective Analysis of Registry of Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *Life.* 2023; 13: 467. <https://doi.org/10.3390/life13020467>
 33. Raghu G., Remy-Jardin M., Richeldi L., Thomson C.C., Inoue Y., Johkoh T. et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2022; 205: 18–47. <https://doi.org/10.1164/rccm.202202-0399st>
 34. Meyer K.C., Raghu G., Baughman R.P., Brown K.K., Costabel U., du Bois R.M. 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. <https://doi.org/10.1164/rccm.201202-0320st>
 35. 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: 169–202. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/141.5pt2.s169>
 36. Santos V., Martins N., Sousa C., Jacob M., Padrao E., Melo N. et al. Hypersensitivity pneumonitis: main features characterization in a Portuguese cohort. *Pulmonology.* 2019; 29: 130–137. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2019.09.004>
 37. Patolia S., Tamae Kakazu M., Chami H.A., Chua A., Diaz-Mendoza J., Duggal A. et al. Bronchoalveolar Lavage Lymphocytes in the Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis among Patients with Interstitial Lung Disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2020; (1): 1455–1467. <https://doi.org/10.1513/annats.202005-420oc>
 38. Wang L.J., Cai H.R., Xiao Y.L., Wang Y., Cao M.S. Clinical characteristics and outcomes of hypersensitivity pneumonitis: a population-based study in China. *Chin. Med. J.* 2019; 132(11): 1283–1292. <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000000256>
 39. Tateishi T., Ohtani Y., Takemura T., Akashi T., Miyazaki Y., Inase N. et al. Serial high-resolution computed tomography findings of acute and chronic hypersensitivity pneumonitis induced by avian antigen. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2011; 35: 272–279. <https://doi.org/10.1097/rct.0b013e318209c5a6>
 40. Barnett J., Molyneaux P.L., Rawal B., Abdullah R., Hare S.S., Vancheeswaran R. et al. Variable utility of mosaic attenuation to distinguish fibrotic hypersensitivity pneumonitis from idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2019 25; 54: 1900531. <https://doi.org/10.1183/13993003.00531-2019>
 41. Silva C.I., Churg A., Müller N.L. Hypersensitivity pneumonitis: spectrum of high-resolution CT and pathologic findings. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2007; 188: 334–344. <https://doi.org/10.2214/ajr.05.1826>
 42. Dias O.M., Baldi B.G., Pennati F., Aliverti A., Chate R.C., Sawamura M.V.Y. et al. Computed tomography in hypersensitivity pneumonitis: main findings, differential diagnosis and pitfalls. *Expert. Rev. Respir. Med.* 2018; 12: 5–13. <https://doi.org/10.1080/17476348.2018.1395282>
 43. Walsh S.L., Sverzellati N., Devaraj A., Wells A.U., Hansell D.M. Chronic hypersensitivity pneumonitis: high resolution computed tomography patterns and pulmonary function indices as prognostic determinants. *Eur. Radiol.* 2012; 22: 1672–1679. <https://doi.org/10.1007/s00330-012-2427-0>
 44. Avdeev S.N., Tyurin I.E., Samsonova M.V. *Hypersensitivity pneumonitis: X-ray morphological atlas. (Series of the Russian Respiratory Society)*. Publishing company "Atmosfera"; 2022 (in Russian).
 45. 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: 1765–1770. <https://doi.org/10.1097/pas.0b013e3181bb2538>
 46. Sindhvani G., Shirazi N., Sodhi R., Raghuvanshi S., Rawat J. Transbronchial lung biopsy in patients with diffuse parenchymal lung disease without 'idiopathic pulmonary fibrosis pattern' on HRCT scan — Experience from a tertiary care center of North India. *Lung India.* 2015; 3: 453–456. <https://doi.org/10.4103/0970-2113.164148>
 47. Churg A. Hypersensitivity pneumonitis: new concepts and classifications. *Mod. Pathol.* 2022; 35: 15–27. <https://doi.org/10.1038/s41379-021-00866-y>
 48. 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; 6: 60: 2101336. <https://doi.org/10.1183/13993003.01336-2021>
 49. 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; 7: 8: 00474–2021. <https://doi.org/10.1183/23120541.00474-2021>
 50. Cano-Jiménez E., Rubal D., Pérez de Llano L.A., Mengual N., Castro-Añón O., Méndez L. et al. Farmer's lung disease: analysis of 75 cases. *Med. Clin.* 2017; 149: 429–435. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.03.052>
 51. De Sadeleer L., Hermans F., De Dycker E., Yserbyt J., Verschakelen J., Verbeken E. et al. Effects of corticosteroid treatment and antigen avoidance in a large hypersensitivity pneumonitis cohort: a single-centre cohort study. *J. Clin. Med.* 2018; 8:14. <https://doi.org/10.3390/jcm8010014>
 52. Ejima M., Okamoto T., Suzuki T., Anzai T., Takahashi K., Miyazaki Y. Efficacy of treatment with corticosteroids for fibrotic hypersensitivity pneumonitis: a propensity score-matched cohort analysis. *BMC Pulm. Med.* 2021; 19: 21: 243. <https://doi.org/10.1186/s12890-021-01608-1>
 53. Tony F.A., Soliman Y.M.A., Salem H.A. Effect of Oral Methyl Prednisolone on Different Radiological Patterns of Hypersensitivity Pneumonitis. *J. Asthma Allergy.* 2021; 10: 14: 501–511. <https://doi.org/10.2147/jaa.s299939>
 54. Lewandowska K.B., Barańska I., Sobiecka M., Radwan-Rohrenscheff P., Dybowska M., Franczuk M. et al. Factors Predictive for Immunomodulatory Therapy Response and Survival in Patients with Hypersensitivity Pneumonitis-Retrospective Cohort Analysis. *Diagnostics (Basel).* 2022; 12: 2767. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12112767>
 55. Salisbury M.L., Myers J.L., Belloli E.A., Kazerooni E.A., Martinez F.J., Flaherty K.R. Diagnosis and Treatment of Fibrotic Hypersensitivity Pneumonia. Where We Stand and Where We Need to Go. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 196 (15): 690–699. <https://doi.org/10.1164/rccm.201608-1675pp>
 56. De Sadeleer L.J., Hermans F., De Dycker E., Yserbyt J., Verschakelen J.A., Verbeken E.K. et al. Effects of Corticosteroid Treatment and Antigen Avoidance in a Large Hypersensitivity Pneumonitis Cohort: A Single-Centre Cohort Study. *J. Clin. Med.* 2018; 21; 8: 14. <https://doi.org/10.3390/jcm8010014>
 57. 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. <https://doi.org/10.1111/crj.13086>
 58. Morisset J., Johansson K.A., Vittinghoff E., Aravena C., Elicker B.M., Jones K.D. et al. Use of Mycophenolate Mofetil or

- Azathioprine for the Management of Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Chest*. 2017; 151: 619625. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.10.029>
59. Wong A.W., Khor Y.H., Donohoe K., Comes A., Marcoux V., Fisher J.H. et al. Prescribing Patterns and Tolerability of Mycophenolate and Azathioprine in Patients with Nonidiopathic Pulmonary Fibrosis Fibrotic Interstitial Lung Disease. *Ann. Am. Thorac Soc*. 2022; 19: 863–867. <https://doi.org/10.1513/annalsats.202108-954r1>
 60. Noh S., Yadav R., Li M., Wang X., Sahoo D., Culver D.A. et al. Use of leflunomide in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis. *BMC Pulm Med*. 2020; 20(1): 199. <https://doi.org/10.1186/s12890-020-01227-2>
 61. Ferreira M., Borie R., Crestani B., Rigaud P., Wemeau L., Israel-Biet D et al.; of the OrphaLung network. Efficacy and safety of rituximab in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis (cHP): A retrospective, multicentric, observational study. *Respir Med*. 2020; 172: 106146. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106146>
 62. Keir G.J., Maher T.M., Ming D., Abdullah R., de Lauretis A., Wickremasinghe M. et al. Rituximab in severe, treatment-refractory interstitial lung disease. *Respirology*. 2014; 19: 353–9. <https://doi.org/10.1111/resp.12214>
 63. Ceci Bonello E., Gauci J., Bonello S., Fsadni P., Montefort S. Rituximab therapy in a patient with steroid-refractory bird fancier's lung. *BMJ Case Rep*. 2020; 13: 237232. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-237232>
 64. Flaherty K.R., Wells A.U., Cottin V., Devaraj A., Walsh S.L.F., Inoue Y. et al.; INBUILD Trial Investigators. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N. Engl. J. Med*. 2019; 381: 1718–1727. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1908681>
 65. Behr J., Prasse A., Kreuter M., Johow J., Rabe K.F., Bonella F. et al. RELIEF investigators. Pirfenidone in patients with progressive fibrotic interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis (RELIEF): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir. Med*. 2021; 9: 476–486. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(20\)30554-3](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30554-3)
 66. Mateos-Toledo H., Mejía-Ávila M., Rodríguez-Barreto Ó., Mejía-Hurtado J.G., Rojas-Serrano J., Estrada A. et al. An Open-label Study with Pirfenidone on Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Arch. Bronconeumol. (Engl. Ed.)*. 2020; 56: 163–169. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2019.08.019>
 67. Shebl E., Hamdy T. Evaluation of the efficacy of pirfenidone in progressive chronic hypersensitivity pneumonitis. *Egypt J Bronchol*. 2021; 15: 18. <https://doi.org/10.1186/s43168-021-00065-y>
 68. Fernández Pérez E.R., Crooks J.L., Lynch D.A., Humphries S.M., Koelsch T.L., Swigris J.J. et al. Pirfenidone in fibrotic hypersensitivity pneumonitis: a double-blind, randomised clinical trial of efficacy and safety. *Thorax*. 2023; 78: 1097–1104. <https://doi.org/10.1136/thorax-2022-219795>
 69. Kern R.M., Singer J.P., Koth L., Mooney J., Golden J., Hays S. et al. Lung transplantation for hypersensitivity pneumonitis. *Chest*. 2015; 147(6): 1558–1565. <https://doi.org/10.1378/chest.14-1543>
 70. Kozu R., Shingai K., Hanada M., Oikawa M., Nagura H., Ito H. et al. Respiratory Impairment, Limited Activity, and Pulmonary Rehabilitation in Patients with Interstitial Lung Disease. *Phys. Ther. Res*. 2021; 24: 9–16. <https://doi.org/10.1298/ptr.r0012>
 71. Dowman L., Hill C.J., May A., Holland A.E. Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021; 2: CD006322. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd006322.pub4>

Информация об авторах:

- Суворова Ольга Александровна** ассистент кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
E-mail: Olga.a.suvorova@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-9661-7213>
- Трущенко Наталья Владимировна** ассистент кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), научный сотрудник научно-методического центра мониторинга и контроля болезней органов дыхания ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России, канд. мед. наук.
E-mail: trushenko.natalia@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0685-4133>
- Самсонова Мария Викторовна** зав. лабораторией патологической анатомии и иммунологии ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России, ст. науч. сотр. лаборатории инновационной патоморфологии ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы, д-р мед. наук.
E-mail: samary@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-8170-1260>
- Черняев Андрей Львович** зав. отделом фундаментальной пульмонологии ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России; профессор кафедры патологической анатомии и клинической патологической анатомии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; вед. науч. сотр. лаборатории клинической морфологии Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского»; д-р мед. наук, проф.
E-mail: cheral12@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-0973-9250>
- Гордеева Анастасия Алексеевна** студентка VI курса ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
E-mail: gordeeva.anast.aleks@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-4781-4645>
- Панина Ульяна Валерьевна** студентка VI курса ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
E-mail: ulya00panina@mail.ru
<https://orcid.org/0009-0003-0970-7934>

- Бабаян Феня Захаровна* студентка VI курса ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
E-mail: fen0993@icloud.com
<https://orcid.org/0009-0002-4563-4499>
- Авдеев Сергей Николаевич* заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), руководитель клинического отдела ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России; главный внештатный специалист-пульмонолог Минздрава России; директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «Пульмонология»; д-р мед. наук, проф., академик РАН.
E-mail: serg_avdeev@list.ru
<https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>

Information about the authors:

- Olga A. Suvorova* Assistant, Pulmonology Department, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
E-mail: Olga.a.suvorova@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-9661-7213>
- Natal'ya V. Trushenko* Assistant, Department of Pulmonology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Researcher, Scientific and Methodological Center for Monitoring and Control of Respiratory Diseases, Pulmonology Scientific Research Institute, Cand. of Sci. (Med.).
E-mail: trushenko.natalia@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0685-4133>
- Mariya V. Samsonova* Head of Laboratory of Pathological Anatomy and Immunology, Pulmonology Scientific Research Institute, Senior Researcher, Laboratory of Innovative Pathomorphology, Moscow Clinical Scientific Center named after Loginov, Dr. of Sci. (Med.).
E-mail: samary@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-8170-1260>
- Andrey L. Cherniaev* Head of the Department of Fundamental Pulmonology, Pulmonology Scientific Research Institute; Professor of the Department of Pathological Anatomy and Clinical Pathological Anatomy, Faculty of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Leading Researcher, Laboratory of Clinical Morphology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Petrovsky National Research Centre of Surgery, Dr. of Sci. (Med.), Professor.
E-mail: cheral12@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-0973-9250>
- Anastasia A. Gordeeva* 6th year Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
E-mail: gordeeva.anast.aleks@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-4781-4645>
- Ulyana V. Panina* 6th year Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.
E-mail: ulya00panina@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-0970-7934>
- Fenya Z. Babayan* 6th year Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
E-mail: fen0993@icloud.com
<https://orcid.org/0009-0002-4563-4499>
- Sergey N. Avdeev* Head of the Department of Pulmonology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Head of Clinical Department, Federal Pulmonology Research Institute; Chief Freelance Pulmonologist of the Ministry of Health of the Russian Federation; Director of the National Medical Research Center for Pulmonology, Dr. of Sci. (Med.), Professor Academician of RAS.
E-mail: serg_avdeev@list.ru
<https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>