

ОБЗОРЫ

УДК 616.24-002:612.017.3

ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНЫЙ ПНЕВМОНИТ

И.В.Демко¹, Н.В.Гордеева^{1,2}, А.Ю.Крапошина¹, Е.А.Собко^{1,2},
И.А.Соловьева¹, М.Г.Мамаева^{1,2}, Т.В.Гайгольник¹

¹Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

²Красноярская краевая клиническая больница, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3а

РЕЗЮМЕ

Гиперчувствительный пневмонит может иметь различное течение и прогноз: заболевание может быть полностью обратимым или приводить к необратимым повреждениям легочной архитектуры, что зависит от многих факторов, включая характер экспозиции антигена, природу ингалируемой пыли и иммунный ответ пациента. В данном обзоре рассмотрены вопросы патогенеза, диагностики, особенностей клинического течения и основные принципы адекватной терапии гиперчувствительного пневмонита.

Ключевые слова: гиперчувствительный пневмонит, экзогенный аллергический альвеолит, гранулематоз.

SUMMARY

HYPERSENSITIVITY PNEUMONITIS

I.V.Demko^{1,2}, N.V.Gordeeva^{1,2}, A.Yu.Kraposhina¹,
E.A.Sobko^{1,2}, I.A.Solov'eva¹, M.G.Mamaeva^{1,2},
T.V.Gaygol'nik¹

¹Krasnoyarsk State Medical University, 1 Partizana Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

²Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital, 3a Partizana Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

Hypersensitive pneumonitis can have different clinical course and outcome: the disease can be completely reversible or lead to irreversible damages of pulmonary structure, which depends on many factors: character of an exposition of an antigen, the nature of the inhaled dust and the immune answer of the patient. In this review the questions of pathogenesis, diagnostics, features of a clinical course of this disease and the basic principles of adequate therapy are considered.

Key words: hypersensitivity pneumonitis, exogenous allergic alveolitis, granulomatosis.

Гиперчувствительный пневмонит (ГП) – редкое, не-IgE-опосредованное воспалительное заболевание легких, вызванное ингаляционным воздействием различных антигенов, встречающихся как в профессиональных, так и в домашних условиях [8]. Заболевание представляет собой диффузный гранулематозный воспалительный процесс альвеол и интерстициальной ткани легких, развивающийся под влиянием интенсивной и продолжительной ингаляции органических и неорганических антигенов [1, 3, 4, 7]. Термин «гиперчувствительный пневмонит» в настоящее время используется для описания заболевания, которое ранее называли экзогенным аллергическим альвеолитом [8]. Заболевание (под названием «легкое фермера») впервые было описано J.Campbell в 1932 г. в результате наблюдения за пятью фермерами, у которых развились острые респираторные симптомы после работы с влажным заплесневелым сеном [4].

Нет точных данных о распространенности ГП. Трудности возникают из-за неоднозначности полученных данных при обследовании и ошибочного диагноза. Все это усугубляется отсутствием стандартизированных эпидемиологических критериев диагностики. Известно, что распространенность варьирует в зависимости от региона, климата и сельскохозяйственной деятельности. Исследователями в Нью-Мексико рассчитана ежегодная заболеваемость интерстициальными поражениями легких, которая составляет 30 на 100 тыс. населения. ГП составлял менее 2% населения. В других исследованиях показано, что ГП страдают 0,5-19% обследуемых фермеров. Опять же, эти цифры, скорее всего, основывались на разнице в методах ведения сельского хозяйства и диагностических критериев [13].

Длительное время ГП считался редким заболеванием, но в результате усовершенствования диагностических технологий и эпидемиологических исследований оказалось, что ГП является одним из наиболее частых интерстициальных легочных заболеваний после саркоидоза и идиопатического легочного фиброза [2].

Развитие ГП определяется следующими факторами: природой вдыхаемого антигена (АГ), условиями экспозиции и иммунной реакции организма. Заболевание характеризуется лимфоцитарным альвеолитом и гранулематозным пневмонитом, которые, как правило, быстро разрешаются при устранении этиологического фактора. Продолжение экспозиции АГ обычно приводит к развитию и дальнейшему прогрессированию интерстициального фиброза [2]. Перечень специфических агентов, способных вызвать ГП, довольно широк и разнообразен. Известны три основные группы причинных АГ: 1) микроорганизмы (бактерии, термофильные актиномицеты, грибы, простейшие) и продукты их жизнедеятельности (эндотоксины, белки, глико- и липопротеиды, полисахариды, ферменты); 2) биологически активные субстанции животного (сывороточные белки, шерсть животных и др.) и растительного происхождения (опилки деревьев, заплесневелая солома, экстракты кофейных зерен); 3) низкомолекулярные соединения (тяжелые металлы и их соли, диизоцианат толуола, тримелитиловый ангидрид и др.), а также многие лекарственные препараты (антибиотики, нитрофураны, антиметаболиты, ферменты, гормоны и др.) [2, 4, 13, 14].

Новейшие исследования свидетельствуют о том, что ГП может вызываться не одним АГ, а несколькими компонентами, содержащимися в окружающем воздухе [2].

ГП представляет собой спектр аутоиммунных нарушений, характеризующихся диффузным воспалением интерстициальной ткани легкого, терминальных бронхиол и альвеол. Воспаление обычно развивается в результате длительного или частого воздействия вдыхаемых антигенов размером менее 5 мкм. Хотя антигены встречаются повсеместно, заболеваемость остается низкой. Таким образом, заболевание развивается в два этапа: генетическая предрасположенность или экологическое воздействие (первый механизм) способствуют прогрессированию ГП после воздействия антигена (второй механизм). Развиваются аллергические реакции гиперчувствительности по III и IV типу [13, 16].

Органические вещества, ответственные за развитие ГП, включают пыль от молочных и зерновых продуктов, перхоть и белки животных, деревянную кору и испарения от водохранилищ (джакузи, кондиционеры), АГ, состоящие из спор актиномицет (*Saccharopolyspora rectivirgula*) или грибов (разновидности *Aspergillus*). Высоко- и низкомолекулярные белки животных, фекалии или перья птиц также являются АГ, при этом, прямой контакт с птицами не обязателен, поскольку были случаи развития ГП после использования пера птицы

в качестве наполнителя [13, 16, 18, 19]. Наконец, молекулы низкомолекулярной массы и неорганические материалы (цинк и никель) являются гаптенами, формируя антигенные комплексы, объединяясь с белками человеческого организма. Большинство людей не реагируют на эти АГ, что, вероятно, связано с развитием иммунной толерантности. Толерантность развивается за счет регуляторных Т-лимфоцитов, которые подавляют Th1 и Th2 иммунные ответы.

В зависимости от времени необходимого для развития симптомов, ГП делится на острый, подострый или хронический [13, 16]. Характер течения ГП определяется длительностью контакта с АГ: интермиттирующий контакт ведет к острым реакциям, длительный – к хроническому прогрессирующему процессу, когда чрезвычайно трудно заподозрить его аллергический генез [4].

Механизмы формирования данного заболевания не полностью изучены. Однако показано, что острый ГП развивается по III типу аллергических реакций. У большинства пациентов обнаруживаются специфические антитела (АГ) в сыворотке крови и высокий уровень провоспалительных хемокинов в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) [13, 16]. Острая форма заболевания развивается спустя 4–12 ч после экспозиции АГ с появлением гриппоподобного синдрома, включающего лихорадку, озноб, недомогание, кашель, стеснение в груди, одышку и головную боль. Симптомы могут сопровождаться тахипноэ, тахикардией и хрипами на вдохе. В периферической крови возможен лейкоцитоз с нейтрофилией и лимфопенией. Эозинофилия не характерна. Симптомы острого ГП неспецифичны и часто принимаются за инфекционные респираторные заболевания [2, 10, 13]. Возможен также астмоидный вариант заболевания, при котором через 15–20 мин после контакта с соответствующим аллергеном наблюдается клиническая картина, весьма сходная с таковой при приступе бронхиальной астмы: явления удушья, в легких выслушиваются свистящие хрипы, после разрешения приступа выделяется серозная мокрота [4]. При элиминации АГ в течение нескольких дней больные выздоравливают. Процесс может рецидивировать после повторного воздействия АГ. При любых вариантах острого течения ГП является так называемый «симптом понедельника» (эффект элиминации): за выходные дни (если АГ связан с профессиональной деятельностью) состояние больного улучшается, практически исчезают жалобы и клинические проявления заболевания, а в первый же день выхода на работу все возобновляется [1, 4, 13].

Подострые и хронические формы ГП развиваются по IV типу аллергических реакций. Антигенпрезентирующие клетки (дендритные клетки и альвеолярные макрофаги) представляют АГ CD4+ Th1 и Th17 клеткам. Это запускает воспалительный каскад с высвобождением многих факторов, включая INF- γ , TNF, IL-17, IL-22, что способствует длительной инфильтрации мононуклеарами, макрофагами и фибробластами легочной ткани. Кроме того, показано подавление ИЛ-

17 апоптоза лимфоцитов и их накопление в легочной ткани, что приводит к образованию неказеозной гранулемы, бронхиолита [9, 11, 13].

Подострая форма протекает скрыто в течение нескольких недель после воздействия АГ, проявляясь кашлем и одышкой, снижением аппетита и потерей веса. Может прогрессировать до появления цианоза и нарушения дыхания, когда требуется госпитализация больного. Иногда подострая форма может развиваться после острой, особенно при продолжающемся воздействии АГ. У многих больных с острой и подострой формами субъективные и объективные признаки болезни исчезают через несколько дней, недель или месяцев после прекращения воздействия вредного фактора. В противном случае болезнь может перейти в хроническую форму, но частота подобной трансформации неизвестна [4, 13].

Хроническая форма заболевания может быть представлена постепенно прогрессирующей интерстициальной болезнью легких, сопровождающейся продуктивным кашлем и одышкой при физической нагрузке, нарастающей слабостью, похудением и атрофией мышц без предшествующих проявлений острой или подострой формы. Постепенное начало заболевания происходит при воздействии низких доз АГ. При аускультации в легких выслушиваются мелко- и среднепузырчатые влажные хрипы, ослабленное дыхание, при перкуссии определяется коробочный оттенок звука. Развивается булавовидная деформация концевых фаланг пальцев по типу «барабанных палочек» (Finger clubbing), так называемые пальцы Гиппократы (digiti Hippocratici), что связано с нарушением трофики надкостницы и вегетативной иннервации на фоне длительной эндогенной интоксикации и гипоксемии. В дальнейшем у больных развивается хроническое легочное сердце с прогрессирующей недостаточностью кровообращения [1, 4, 13].

Различные диагностические критерии были предложены для установления диагноза ГП, однако крупнейшие торакальные или иммунологические общества окончательного варианта рекомендаций еще не разработали. Таким образом, диагностика ГП по-прежнему зависит от клинического заключения врача [12, 13]. Диагноз устанавливают на основании: анамнестических признаков, клинической картины, лабораторных и специальных методов исследования [13]. Детальное изучение анамнеза – основа для постановки диагноза ГП и оценки вредных воздействий. Клинические данные, выявляющие временные связи между симптомами и антигенными воздействиями – первый ключ к диагнозу ГП, хотя таких связей может не быть при подострых или хронических формах болезни. Профессиональный анамнез должен включать хронологию настоящей и предыдущих профессий с описанием специфических процессов работы и вредностей. Экспозиция АГ, способная вызывать ГП, может произойти в любых условиях, в том числе и профессиональных. Очень важен и экологический анамнез, в котором особое внимание обращают на факторы риска развития ГП [13]. Специ-

фических симптомов для ГП не существует: обычно в клинической картине на первый план выходят наличие эпизодов одышки, сопровождающейся сухим кашлем, лихорадкой и недомоганием, развивающейся через несколько часов после ингаляции соответствующего АГ, и исчезновение респираторных симптомов заболевания после прекращения контакта с АГ [2, 13].

Лабораторные методы исследования: наличие преципитирующих АГ, хотя и является характерным признаком ГП, к сожалению, не обладает достаточной чувствительностью и специфичностью. Тем не менее, обнаружение специфических IgG в сыворотке пациента с подозрением на ГП указывает на антигенную экспозицию, достаточную для запуска гуморального иммунного ответа. Однако сывороточные преципитины в отсутствие симптомов ГП были найдены у 3-30% фермеров и у 50% птицеводов; частота положительных тестов у работников колебалась в разные сезоны года и периоды работы, возможно, отражая вариабельность экспозиции [2]. Специфические преципитирующие АГ не всегда выявляются у пациентов с ГП: от 30 до 40% больных с «легким фермера» не имели преципитирующих АГ к обычным АГ (*S. rectivirgula*, разновидностям *Aspergillus* и *T. vulgaris*) [2, 13]. Умеренное повышение уровней С-реактивного белка и иммуноглобулинов классов G, M или A отражает острое или хроническое воспаление. У пациентов с острыми симптомами может быть увеличена концентрация ангиотензинпревращающего фермента в сыворотке крови. Антиядерные и другие аутоантитела выявляются редко. Кожные тесты на определение типа реакций гиперчувствительности не являются информативными [2, 4].

При исследовании функции внешнего дыхания включая, легочные объемы, спирометрию и диффузионную способность, можно выявить классический для ГП рестриктивный тип вентиляционных нарушений со снижением ФЖЕЛ, ОЕЛ, DL_{CO}. Часто обнаруживается гипоксемия – ранний признак ухудшения функции легких. Может потребоваться от 4 до 6 недель для полного восстановления этих показателей. Возможны обструктивные изменения со снижением скоростных показателей форсированного выдоха [2, 4]. Нарушение диффузионной способности легких так же типично, как и снижение легочных объемов. Могут иметь место и нарушения газообменной функции. Неспецифическая бронхиальная гиперреактивность, оцененная с помощью метахолинового теста, была описана у пациентов с ГП в 22-60% случаев. Хотя исследование ФВД – важный диагностический тест при ГП, результаты его малочувствительны и неспецифичны. Нормальные показатели спирометрии не исключают наличия заболевания [2, 4, 13].

Использование лабораторного ингаляционного провокационного теста в диагностике ГП ограничено из-за недостатка стандартизированных АГ. Ингаляция предполагаемого аэрозольного АГ наиболее информативна, когда острые симптомы и клинические проявления возникают в течение нескольких часов после

экспозиции. В опытных лабораториях при наличии обученного персонала провокационный тест может быть целесообразен для дифференциации хронического ГП от других интерстициальных легочных заболеваний [2, 13].

На рентгенограмме грудной клетки при остром ГП заметны типичные микроузелковые образования. Они, как правило, диссеминированные и неоднородные. Лимфоаденопатия средостения на обычной рентгенограмме может быть незаметной. Легочный рисунок в ранних стадиях заболевания нормальный. Степень рентгенологических изменений плохо коррелирует с выраженностью симптомов или ухудшением функциональных показателей.

Компьютерная томография (КТ) в диагностике ГП более чувствительна, чем рентгенография грудной клетки. При высокоразрешающей КТ выявляют распространенные зоны уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» и немногочисленные центрилобулярные очаги. Эти изменения соответствуют интерстициальному альвеолиту и клеточному бронхиолиту. Диффузные изменения по типу «матового стекла» могут захватывать весь объем легких, но чаще более выражены в средних и нижних отделах легких. Локальные участки пониженной плотности обычно сочетаются с изменениями по типу «матового стекла» и имеют локальный характер. В этих участках отмечается уменьшение калибра сосудов и их количества, что типично для картины мозаичной плотности. Реже изменения представлены множественными центрилобулярными очагами низкой плотности, по типу «матового стекла», с нечеткими расплывчатыми контурами. В ранних стадиях данные КТ могут быть нормальными. Хроническая форма ГП отличается наличием фиброза. При высокоразрешающей КТ эти изменения характеризуются появлением тонких линейных структур, морфологической основой которых является утолщение внутривдолькового интерстиция. В результате формируется картина нежных ретикулярных изменений, которая дополняется участками сотового легкого в кортикальных отделах, нарушением архитектоники легочной ткани. [2, 13, 17].

Чувствительным методом, подтверждающим наличие альвеолита у пациентов с ГП, является БАЛ. Как правило, в БАЛ выявляют лаважный лимфоцитоз (30-70%) без эозинофилии или нейтрофилии, часто с преобладанием CD8⁺ лимфоцитов. Абсолютное число макрофагов в пределах нормы, хотя процент их в БАЛ снижен из-за высокого количества лимфоцитов. Концентрация IgM, IgG и IgA, как и общего белка и альбуминов, обычно повышена в БАЛ (хотя курение может снизить этот эффект). Клеточный состав БАЛ подвержен значительным изменениям в зависимости от стадии заболевания и сроков, прошедших с момента последней экспозиции АГ. Лимфоцитоз БАЛ может сохраняться в течение многих лет после прекращения контакта с АГ, несмотря на улучшение других клинических параметров. Это ограничивает информативность исследования в динамике болезни, особенно при

устранении воздействия АГ [2, 15].

Биопсия легкого обычно показана пациентам, у которых нет полных клинических данных, необходимых для постановки диагноза ГП или исключения других заболеваний, которые требуют иного подхода к лечению. Трансбронхиальной биопсии бывает достаточно, если она дополнена результатами КТ. Диагностически значимым считается увеличение содержания клеток воспаления в 6-10 раз в полученных образцах. При трансбронхиальной биопсии можно обнаружить интерстициальное лимфоцитарное воспаление, гранулемы, явления бронхиолита. Однако оценка воспалительной реакции при ГП часто требует трансторакальной биопсии легких [2]. При гистологическом исследовании ГП характеризуется однотипными изменениями по типу неспецифической интерстициальной пневмонии с наличием гигантских многоядерных клеток. На ранней стадии заболевания процесс локализуется вблизи респираторных бронхиол, окружающие альвеолы остаются неизменными, в более позднюю фазу болезни процесс становится диффузным. Клеточный инфильтрат состоит преимущественно из лимфоцитов, в меньшей степени – из плазматических и эпителиоидных клеток; последние часто располагаются в виде мелких скоплений вокруг бронхиол. Как правило, эозинофилы и лейкоциты встречаются в небольшом количестве, фиброз не выражен. Мелкие, некротизирующие гранулемы, встречаются приблизительно в 75% наблюдений, располагаются в перибронхиальном интерстиции. Эти гранулемы, как правило, нечетко очерчены и состоят из эпителиоидных клеток, гистиоцитов, многоядерных гигантских клеток и лимфоцитов. В ряде наблюдений гранулемы состоят одних гигантских клеток, в цитоплазме которых можно обнаружить двоякопреломляющие кристаллоидные включения игольчатой формы. На поздней стадии заболевания характерен выраженный очаговый и диффузный фиброз межалвеолярных перегородок, иногда с наличием лимфоцитарных инфильтратов, отдельных гигантских клеток, характерно наличие «сот». Гранулем на этой стадии можно не обнаружить. Для хронической формы ГП характерно наличие телец Шауманна с отложением кальция и железа, иногда такие тельца могут быть значительных размеров [6].

Эффективность лечения зависит главным образом от прекращения воздействия АГ, большое значение имеют его идентификация и устранение контакта [4]. При элиминации АГ специфической терапии не требуется [13]. Полностью устранить АГ бывает очень сложно. Существует много способов устранения АГ. Одним из них является технический – замена ручного труда механизированным, изменение технологии самого трудового процесса, что позволяет предотвратить непосредственный контакт с АГ. Чрезвычайно важно исключить возможность роста микробной флоры во влажной среде: патогенных грибов и бактерий, служащих основной причиной ГП. Это возможно при помощи интенсивной очистки и дезинфекции вентиляционных устройств, фильтров, а также замены

водяных разбрызгивателей и охладителей на системах закрытого типа. Необходимо контролировать присутствие спор плесневых грибов не только в помещении, но и на одежде, предметах обихода; своевременно их устранять как источники заражения [2, 13].

В тех случаях, когда устранение воздействия АГ не приводит к полной регрессии заболевания, лечение кортикостероидами является единственным эффективным средством [4]. Выбор схемы лечения ГП зависит от течения заболевания. Острую форму ГП следует лечить преднизолоном, начиная с 0,5-1 мг/кг/сут, в среднем 60 мг в день на фоне постельного режима, обеспечения кислородом и другой поддерживающей терапии [2, 13]. Продолжительность терапии определяется клиническим течением, легочной функцией и положительной динамикой рентгенологической картины. Длительность лечения преднизолоном в среднем составляет 1-2 недели при остром течении ГП и 4-8 недель при подостром/хроническом течении ГП, с постепенным снижением дозы до полной отмены или сохранением поддерживающей дозы 10 мг/день [13]. Имеются немногочисленные литературные данные об использовании ингаляционных кортикостероидов в лечении ГП. Ингаляционные кортикостероиды, бронходилататоры и антигистаминные препараты могут быть использованы при наличии бронхообструктивного синдрома. При хроническом течении ГП возможно применение флуимуцила, что связано с его способностью снижать интенсивность процессов повреждения в интерстиции легких, замедляя темпы прогрессирования легочного фиброза [5]. В ряде исследований изучалось использование низких доз макролидов с противовоспалительной целью, однако доказательная база по использованию макролидов в лечении ГП отсутствует [13]. В отдельных случаях, при неуклонном прогрессировании течения ГП, недостаточном эффекте от приема системных глюкокортикостероидов, применяют цитостатические препараты, такие, как циклоспорин, азатиоприн и циклофосфамид. Тяжелые формы ГП с развитием «сотового легкого» являются показанием к трансплантации легкого [2, 13].

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н., Авдеева О.Е., Чучалин А.Г. Экзогенный аллергический альвеолит // Рус. мед. журн. 2007. №6. С.20–32.
2. Васильева О.С. Гиперчувствительный пневмонит // Респираторная медицина: руководство / под ред. А.Г.Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. Т.2. С.351–366.
3. Демко И.В. Лекарственная аллергия // Сиб. мед. обозрение. 2013. №4. С.83–88.
4. Косарев В.В., Бабанов С.А. Экзогенный аллергический альвеолит: проблемы диагностики // Рус. мед. журн. 2013. №7. С.388–393.
5. Попова Е.Н., Болевич С.Б. Флуимуцил при идиопатических интерстициальных пневмониях: эффективны ли высокие дозы? // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2006. №3. С.23–26.

6. Черняев А.Л., Самсонова М.В. Патологическая анатомия легких: атлас. 2-е изд. М.: Атмосфера, 2011. 112 с.

7. Granulomas and giant cells in hypersensitivity pneumonitis / M.C.Castonguay [et al.] // Hum. Pathol. 2015. Vol.46, №4. P.607–613.

8. Dickson S.D., Tankersley M.S. Fatal Hypersensitivity Pneumonitis from Exposure to *Fusarium vasinfectum* in a Home Environment: A Case Report // Int. Arch. Allergy Immunol. 2015. Vol.166. №2. P.150–153.

9. Hypersensitivity Pneumonitis / N.A.Franklin [et al.] // Middleton's Allergy: Principles and Practice. USA: Elsevier Saunders, 2013. Vol.8. 1900 p.

10. Girard M., Lacasse Y., Cormier Y. Hypersensitivity pneumonitis // Allergy. 2009. Vol.64, №3. P.322–334.

11. Husain A.N. The lung // Robbins and Cotran Pathologic basis of disease, 8th edition / Kumar V., Abbas A.K., Fausto N., Aster J., editors. USA: Elsevier Saunders, 2010. 1235 p.

12. Validation of Inhalation Provocation Test in Chronic Bird-Related Hypersensitivity Pneumonitis and New Prediction Score / M.Ishizuka [et al.] // Ann. Am. Thorac. Soc. 2015. Vol.12, №2. P.167–173.

13. Kamangar N., Mosenifar Z. Hypersensitivity Pneumonitis // eMedicine. 2013. Update: Medscape 2013; available at: <http://emedicine.medscape.com/article/299174-overview>.

14. Kurup V.P., Zacharisen M.C., Fink J.N. Hypersensitivity Pneumonitis // Indian J. Chest Dis. Allied Sci. 2006. Vol.48, №2. P.115–128.

15. Laflamme C., Israel-Assayag E., Cormier Y. Apoptosis of bronchoalveolar lavage lymphocytes in hypersensitivity pneumonitis // Eur. Respir. J. 2003. Vol.21, №2. P.225–231.

16. Selman M., Pardo A., King T.E. Hypersensitivity pneumonitis: insights in diagnosis and pathobiology // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2012. Vol.186(4). P.314–324.

17. Silva I.S., Churg A., Müller N.L. Hypersensitivity Pneumonitis: Spectrum of High-Resolution CT and Pathologic Findings // Am. J. Roentgenol. 2007. Vol.188, №2. P.334–344.

18. Utility of immunological tests for bird-related hypersensitivity pneumonitis / K.Suhara [et al.] // Respir. investig. 2015. Vol.53, №1. P.13–21.

19. Wells A.U. Chronic hypersensitivity pneumonitis in the setting of definite IPF: does the current study undermine IPF guideline recommendations? // Lancet Respir. Med. 2013. Vol.1, №9. P.664–665.

REFERENCES

1. Avdeev S.N., Avdeeva O.E., Chuchalin A.G. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* 2007; 6:20–32 (in russian).
2. Vasil'eva O.S. Hypersensitivity Pneumonitis. In: Chuchalin A.G., editor. Respiratory medicine: guideline. Moscow: GEOTAR-Media; 2007(Vol.2):351–366 (in russian).
3. Demko I.V. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie* 2013; 4:83–88 (in russian).
4. Kosarev V.V., Babanov S.A. *Russkiy meditsinskiy*

zhurnal 2013; 7:388–393 (in russian).

5. Popova E.N., Bolevich S.B. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya* 2006; 3:23–26 (in russian).

6. Chernyaev A.L., Samsonova M.V. Pathologic anatomy of the lungs: atlas. Moscow: Atmosfera; 2011 (in russian).

7. Castonguay M.C., Ryu J.H., Yi E.S., Tazelaar H.D. Granulomas and giant cells in hypersensitivity pneumonitis. *Hum. Pathol.* 2015; 46(4): 607–613.

8. Dickson S.D., Tankersley M.S. Fatal Hypersensitivity Pneumonitis from Exposure to *Fusarium vasinfectum* in a Home Environment: A Case Report. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2015; 166(2):150–153.

9. Franklin N. A., Bochner B.S., Burks A.W., Busse W.W., Holgate S.T., Lemanske R.F.Jr., O'Hehir R.E. Hypersensitivity Pneumonitis. In: Middleton's Allergy: Principles and Practice. USA: Elsevier Saunders; 2013.

10. Girard M., Lacasse Y., Cormier Y. Hypersensitivity pneumonitis. *Allergy* 2009; 64(3):322–334.

11. Husain A.N. The lung. In: Kumar V., Abbas A.K., Fausto N., Aster J.C., editors. Robbins and Cotran Pathologic basis of disease, 8th edition. USA: Elsevier Saunders; 2010.

12. Ishizuka M., Miyazaki Y., Tateishi T., Tsutsui T., Tsuchiya K., Inase N. Validation of Inhalation Provocation Test in Chronic Bird-Related Hypersensitivity Pneumonitis

and New Prediction Score. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2015; 12(2):167–173.

13. Kamangar N., Mosenifar Z. Hypersensitivity Pneumonitis. *eMedicine* 2013; Update: Medscape 2013: available at: www.emedicine.medscape.com/article/299174-overview.

14. Kurup V.P., Zacharisen M.C., Fink J.N. Hypersensitivity Pneumonitis. *Indian J. Chest Dis. Allied Sci.* 2006; 48(2):115–128.

15. Laflamme C., Israel-Assayag E., Cormier Y. Apoptosis of bronchoalveolar lavage lymphocytes in hypersensitivity pneumonitis. *Eur. Respir. J.* 2003; 21(2):225–231.

16. Selman M., Pardo A., King T.E. Hypersensitivity pneumonitis: insights in diagnosis and pathobiology. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186(4):314–324.

17. Silva I.S., Churg A., Müller N.L. Hypersensitivity Pneumonitis: Spectrum of High-Resolution CT and Pathologic Findings. *Am. J. Roentgenol.* 2007; 188(2):334–344.

18. Suhara K., Miyazaki Y., Okamoto T., Yasui M., Tsuchiya K., Inas N. Utility of immunological tests for bird-related hypersensitivity pneumonitis. *Respir. Investig.* 2015; 53(1):13–21.

19. Wells A.U. Chronic hypersensitivity pneumonitis in the setting of definite IPF: does the current study undermine IPF guideline recommendations? *Lancet Respir. Med.* 2013; 1(9):664–665.

Поступила 21.10.2015

Контактная информация

Ирина Владимировна Демко,

доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней №2,

Красноярский государственный медицинский университет,

660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1.

E-mail: demko64@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Irina V. Demko,

MD, PhD, Professor, Head of Department of Internal Medicine №2,

Krasnoyarsk State Medical University,

1 Partizana Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation.

E-mail: demko64@mail.ru