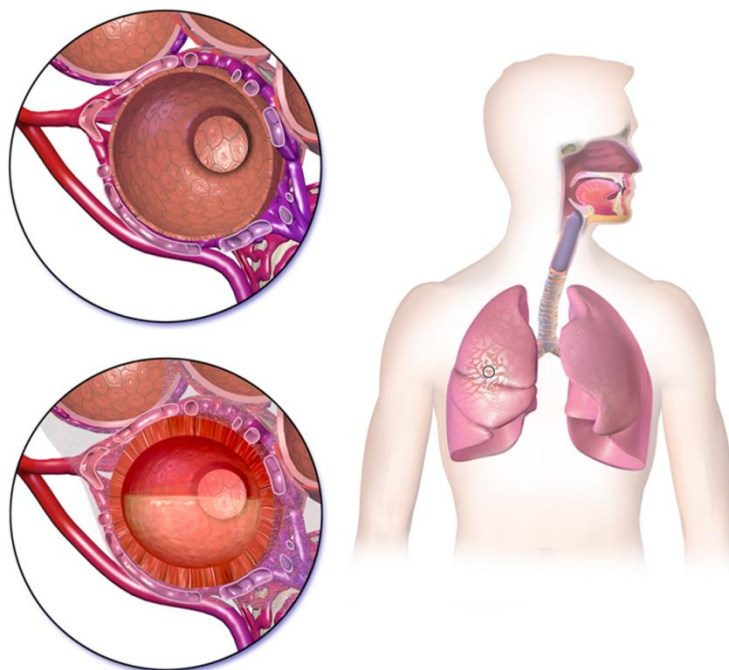


**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Московский государственный медико-стоматологический университет
имени А.И. Евдокимова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России)**

Кафедра: Факультетской терапии и профболезней

**Гиперчувствительный пневмонит:
Современные вопросы классификации, клинико-инструментальной и
дифференциальной диагностики**



Учебно-методическое пособие

К.А. Зыков, А.М. Попкова, Н.В. Самойлова, Н.П. Игонина, Н.С. Крылова, А.С. Паневина, И.В. Голобородова, Т.С. Паневин, И.И. Копченев, О.В. Бондарец, И.А. Келехсаев

Москва, 2023 г.

ББК 54.123я73+54.123,7+53.11
УДК 616.24-002-079.4(075.8)+613.6
Г 50

Рецензенты:

Т.И. Гришина – д.м.н., профессор кафедры клинической аллергологии и иммунологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова;

О.В. Капто - к.м.н., заместитель главного врача по амбулаторно-поликлинической помощи ГКБ им. Е.О. Мухина ДЗМ г. Москвы

Составители:

К.А. Зыков, член-корр. РАН, профессор РАН, д.м.н., заведующий кафедрой факультетской терапии и профболезней МГМСУ им. А.И. Евдокимова,

А.М. Попкова, к.м.н., профессор кафедры факультетской терапии и профболезней МГМСУ им. А.И. Евдокимова,

Н.В. Самойлова, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и профболезней МГМСУ им. А.И. Евдокимова,

Н.П. Игонина, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и профболезней МГМСУ им. А.И. Евдокимова,

Н.С. Крылова, к.м.н., доцент кафедры клинической функциональной диагностики МГМСУ им. А.И. Евдокимова,

А.С. Паневина, к.м.н., врач-эндокринолог ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»,

И.В. Голобородова, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и профболезней МГМСУ им. А.И. Евдокимова,

Т.С. Паневин, к.м.н., научный сотрудник ФГБНУ НИИР имени В.А. Насоновой,

И.И. Копченков, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и профболезней МГМСУ им. А.И. Евдокимова,

О.В. Бондарец, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и профболезней МГМСУ им. А.И. Евдокимова,

И.А. Келехсаев, старший лаборант кафедры факультетской терапии и профболезней МГМСУ им. А.И. Евдокимова, аспирант ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России.

Гиперчувствительный пневмонит: современные вопросы классификации, клинико-инструментальной и дифференциальной диагностики / К.А. Зыков, А.М. Попкова, Н.В. Самойлова, Н.П. Игонина, Н.С. Крылова, А.С. Паневина, И.В. Голобородова, Т.С. Паневин, И.И. Копченков, О.В. Бондарец, И.А. Келехсаев; МГМСУ. – М.: РИО МГМСУ, 2023. – 45 с.

В учебно-методическом пособии изложена актуальная информация о гиперчувствительном пневмоните.

Описаны современные определения заболевания, особенности развития, факторы риска и принципы лечения заболевания. Методическое пособие содержит тесты, ситуационные задачи.

Учебно-методическое пособие составлено в соответствии с рабочей программой дисциплины «Профессиональные болезни» и предназначено для обучающихся, осваивающих основную профессиональную образовательную программу по специальности 31.05.01 Лечебное дело.

Рекомендовано к изданию Учебно-методическим Советом МГМСУ (протокол № 10 от 25.10.2023 г.).

© МГМСУ, 2023

© К.А. Зыков, А.М. Попкова, Н.В. Самойлова, Н.П. Игонина, Н.С. Крылова, А.С. Паневина, И.В. Голобородова, Т.С. Паневин, И.И. Копченков, О.В. Бондарец, И.А. Келехсаев

Содержание

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ	4
АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ.....	5
ЦЕЛЬ ЗАНЯТИЯ	5
ЗАДАЧИ ЗАНЯТИЯ	5
ЭТИОЛОГИЯ	8
ПАТОГЕНЕЗ.....	10
Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	13
КЛАССИФИКАЦИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ	14
Примеры формулировки диагноза	15
КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА	16
Клиническая картина заболевания	17
Лабораторные данные.....	18
ИССЛЕДОВАНИЕ БРОНХОАЛЬВЕОЛЯРНОГО ЛАВАЖА	19
МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА.....	21
РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА.....	23
ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА	28
Пульсоксиметрия	28
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА.....	29
ЛЕЧЕНИЕ	33
Медикаментозное лечение	33
Немедикаментозное лечение.....	34
Хирургическое лечение	35
Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов	36
Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	37
КОНТРОЛЬНЫЕ ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ ПО ТЕМЕ: «ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНЫЙ ПНЕВМОНИТ»	38
КЛИНИЧЕСКИЕ ЗАДАЧИ ПО ТЕМЕ: «ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНЫЙ ПНЕВМОНИТ»	41
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	44

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ

АЦЩП	Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду
БАЛ	Бронхоальвеолярный лаваж
ВРКТ	Высокоразрешающая компьютерная томография
ГП	Гиперчувствительный пневмонит
ДАП	Диффузное альвеолярное повреждение
ДКТ	Длительная кислородотерапия
ИВЛ	Инвазивная вентиляция легких
ИЗЛ	Интерстициальные заболевания легких
ИК	Иммунный комплекс
ИЛФ	Идиопатический легочный фиброз
ИПЛ	Интерстициальное поражение легких
КЩС	Кислотно-щелочное состояние
ЛАГ	Легочная артериальная гипертензия
ЛДГ	Лактатдегидрогеназа
ЛФТ	Легочные функциональные тесты
МСКТ	Мультиспиральная компьютерная томография
НИВЛ	Неинвазивная вентиляция легких
НСИП	Неспецифическая интерстициальная пневмония
ОИП	Обычная интерстициальная пневмония
РУ	Ревматоидные узелки
РФ	Ревматоидный фактор
ССД	Системная склеродермия
ФЖЕЛ	Форсирование жизненной емкости легких
ХОБЛ	Хроническая обструктивная болезнь легких
ЦИК	Циркулирующие иммунные комплексы
ЭАА	Экзогенный аллергический альвеолит
6-МТ	Тест с 6-минутной ходьбой
DLCO	Диффузионная способность легких по монооксиду углерода (Diffusing Capacity Of the Lungs For Carbon Monooxide)
IgG	Иммуноглобулины класса G
SpO₂	Уровень насыщения крови кислородом (Saturation of Peripheral Oxygen)

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Пациенты с гиперчувствительным пневмонитом (ГП) представляют собой сложную категорию больных в плане диагностики, лечения и прогноза. Сложность часто бывает обусловлена поздней диагностикой заболевания, не распознанного на ранних стадиях, когда патологический процесс в легких еще может быть обратимым в результате соответствующей терапии. Поздняя стадия ведет к неправильной лечебной тактике, что обуславливает прогрессирование заболевания и усугубляет прогноз. ГП протекает с многочисленными осложнениями, характеризуется высокими показателями инвалидизации пациентов.

ЦЕЛЬ ЗАНЯТИЯ

Диагностика и лечение гиперчувствительного пневмонита.

ЗАДАЧИ ЗАНЯТИЯ

1. При расспросе и осмотре больного выявить симптомы, заставляющие предположить ГП.
2. Научиться правильно собирать данные анамнеза, анализировать профессиональный маршрут.
3. Назначить обследование, необходимое для уточнения диагноза.
4. Выявить имеющиеся осложнения.
5. Сформулировать и обосновать развернутый диагноз.
6. Провести дифференциальный диагноз с другими синдромно сложными заболеваниями.
7. Назначить адекватное лечение с учетом клиники и осложнений.

Гиперчувствительный (гиперсенситивный) пневмонит (ГП) – это иммунологически опосредованный ответ альвеол и периферических бронхиол на чужеродные частицы, вдыхаемые с воздухом. Включает группу близких интерстициальных заболеваний легких, характеризующихся диффузными воспалительными заболеваниями легочной паренхимы и мелких дыхательных путей, развивающимися в ответ на повторную ингаляцию различных антигенов, являющимися продуктами бактерий, грибов, животных белков, некоторых низкомолекулярных химических соединений.

Ранее это заболевание называлось экзогенным аллергическим альвеолитом. Если антиген, вызвавший заболевание, не удастся установить, использовался термин «криптогенный альвеолит» или «альвеолит с неустановленной причиной».

Заболевание было впервые описано в 1932 г. J. Campbell у пяти фермеров, у которых наблюдалось развитие острых респираторных симптомов после работы с влажным заплесневелым сеном. Эта форма заболевания получила название "легкое фермера". Затем были описаны варианты ЭАА, связанные с другими причинами. Так, вторая по значению форма ЭАА – "легкое голубевода" – была описана в 1965 г. С. Reed и соавт. у трех больных, занимавшихся разведением голубей. В эти годы в литературе участились описания случаев аллергического альвеолита у любителей декоративных птиц - канареек, попугаев, участились случаи альвеолита у детей от контакта с различными видами домашних птиц. И только в 1967 году Перус впервые предложил термин «экзогенный аллергический альвеолит».

Заболевание полностью обратимо, но может приводить к необратимым повреждениям легочной паренхимы, что зависит от многих факторов: характер экспозиции антигена, природа ингалируемой пыли и иммунный ответ.

В настоящее время согласно клиническим рекомендациям 2022 г. это заболевание называется гиперчувствительный пневмонит (ГП) или гиперсенситивный пневмонит. ГП чаще встречается в возрасте 50-60 лет, хотя

также могут болеть молодые люди и дети. Распространенность ГП варьирует в разных регионах земного шара от 0,3 до 0,9 случаев на 100 000 населения и достигая 54,6 на 100 000 в группах риска. Описаны спорадические вспышки ГП в различных группах риска, например, среди работников бассейнов, ремонтников автомобилей, контактирующих с полиуретаном, офисных сотрудников, подвергшихся воздействию грибов и других микроорганизмов, заселяющих кондиционеры и системы увлажнения воздуха.

ЭТИОЛОГИЯ

Развитие ГП связано с профессиональными факторами, хобби, а также является результатом воздействия окружающей среды. По данным литературы этиологическими факторами являются мелкие частицы органической пыли животного происхождения (пыль от помета и перьев птиц), белки сыворотки крови птиц, белки слизистой кишечника птиц, рыбная мука, сыворотка крови и моча крыс, пыль растительного происхождения – древесная пыль, экстракты кофейных зерен, мучная пыль, бактерии – термофильные, актиномицеты и многие другие антигены.

Причины ГП значительно различаются в разных странах и регионах. Согласно литературным обзорам в Великобритании среди форм ГП преобладает "легкое любителей волнистых попугаев", в США - "легкое пользующихся кондиционерами и увлажнителями" (15-70% всех вариантов), в Японии - "летний тип" ГП, этиологически связанный с сезонным ростом грибов вида *Trichosporoncutaneum* (75% всех вариантов). По данным С.В. Авдеева и др. в крупных промышленных центрах (в Москве), в настоящее время ведущими причинами являются птичьи и грибковые (*Aspergillus spp.*) антигены.

Причинные факторы ГП представлены в таблице 1:

Таблица 1. Причинные факторы ГП (Источник: Экзогенный аллергический альвеолит. Учебное пособие для студентов МГМСУ. Москва, 2006)

№	Синдром	Источник антигена	Антиген
1.	Легкое фермера	заплесневелое сено, зерно	Thermophilic Actinomycetes <i>Mycropolyspora faeni</i> <i>Thermoactinomyces</i> <i>Aspergillus spp.</i>
2.	Багассоз	микроволокна сахарного тростника	<i>Mycropolyspora faeni</i> <i>Thermoactinomyces sacchari</i>
3.	Грибное легкое	компост	<i>Thermoactinomyces vulgaris</i> <i>Mycropolyspora faeni</i>
4.	Легкое Кондиционированного воздуха	кондиционеры, увлажнители, обогреватели	<i>Thermoactinomyces vulgaris</i> <i>Thermoactinomyces viridis</i> Ameba
5.	Субероз	кора пробкового дерева	<i>Penicillium frequentans</i>

№	Синдром	Источник антигена	Антиген
6.	Солодовое легкое	заплесневелый ячмень	<i>Aspergillus clavatus</i>
7.	Легкое сыровара	частицы сыра, плесень	<i>Penicillium caseii</i>
8.	Секвойоз	древесная пыль секвойи	<i>Ggaphium spp.</i> <i>Pupullaria spp.</i> <i>Altemaria spp.</i>
9.	Легкое производящих детергенты	детергенты, ферменты	<i>Bacillus subtilis</i>
10.	Легкое любителей птиц	экскременты, пушок попугайчиков, голубей	сывороточные белки птиц
11.	Легкое лабораторных работников	экскременты, шерсть грызунов	протеины мочи
12.	Легкое нюхающих порошок гипофиза	порошок гипофиза	свиные и бычий протеины
13.	Легкое производящих пластмассы	диизоцианаты	<i>Toluene diisocyanate</i> <i>Diphenylmethane diisocyanate</i>
14.	«Летний» пневмонит	пыль влажных жилых помещений (Япония)	<i>Trichosporon cutaneum</i>

ГП часто связан с химическими соединениями у лиц, занятых в производстве пластмасс, полиуретана, красителей. Описаны случаи профессионального генеза ГП у врачей стоматологов, фармацевтов. Особую группу составляют лекарственные альвеолиты, к которым относится альвеолит у больных, длительно принимающих амиодарон.

Следовательно, на основании вышеизложенного можно выделить три основные группы этиологических факторов: микроорганизмы, биологически активные субстанции, низкомолекулярные соединения.

ПАТОГЕНЕЗ

Условием для развития ГП является ингаляция антигенного материала определенных размеров в достаточной дозе и в течение определенного времени. Для того чтобы произошла депозиция антигена в альвеолах, антиген должен иметь размеры не более 5 мкм. По данным Хоменко А.Г., *пыль, способная вызывать ГП, должна обладать рядом свойств:*

1. корпускулярной природой с определенным размером частиц (менее 5 мкм);
2. устойчивостью к перевариванию лизосомальными ферментами фагоцитов;
3. чужеродностью, необходимым количеством и конфигурацией детерминантных групп (в нативном виде, как, например, у М. Faeni или после компенсирования с белками в случае низкомолекулярных соединений);
4. способностью непосредственно, без вовлечения антител, активировать комплемент по альтернативному пути, вызывая высвобождение его биологически активных фрагментов;
5. способностью активировать макрофаги по крайней мере двумя путями:
 - 1) за счет активации комплемента и прямым альтернирующим действием;
 - 2) сильными протеолитическими ферментами (например, у термофильных актиномицетов, птичьих антигенов) адьювантным эффектом (способностью неспецифически усиливать иммунный ответ), выраженным для Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов, осуществляемым предположительно через пептидогликаны.

Большинство людей, подвергшихся экспозиции антигенного материала, не заболевают, что предполагает участие эндогенных факторов (генетических, индивидуальной реактивности человека) в развитии заболевания. Но они пока изучены недостаточно. Наши клинические наблюдения свидетельствуют о том, что нередко разрешающими факторами в развитии заболевания являются респираторные инфекции, стресс и различные химические вещества. В

настоящее время установлено, что в патогенезе ГП участвуют по крайней мере 3 типа иммунных механизмов:

1. механизм продукции антител с образованием иммунных комплексов и всеми характерными феноменологическими особенностями;
2. клеточно-опосредованный ответ с активацией Т- лимфоцитов;
3. локальный механизм иммунного ответа, отличающийся значительной автономией, и, по-видимому, первым вступающим в патогенез, так как бронхиальные пути являются местом вхождения антигена, а легкие - первым очагом-мишенью.

Рассматривают два ведущих типа иммунных реакций – 3-й и 4-й. Иммунные реакции 3 типа опосредованы IgG и IgM – антителами, способными к образованию иммунных комплексов с антигеном. Отмечается также немалая патогенетическая значимость опосредованных лимфоцитами клеточных иммунных реакций – 4 тип.

Третий тип иммунокомплексных реакций имеет значение на ранних этапах развития ГП. Образование иммунных комплексов (ИК) происходит в интерстиции при взаимодействии ингалируемого антигена и IgG.

Локальная депозиция ИК вызывает острое повреждение интерстиция и альвеол, характеризующееся нейтрофильным альвеолитом и повышением сосудистой проницаемости. ИК ведут к активации системы комплемента и альвеолярных макрофагов. Активные компоненты комплемента повышают проницаемость сосудов (C3a) и оказывают хемотаксическое действие на нейтрофилы и макрофаги (C5a), которые вырабатывают и освобождают провоспалительные и токсичные продукты, такие как кислородные радикалы, гидролитические ферменты, продукты арахидоновой кислоты, цитокины (интерлекин-1-IL-1, фактор некроза опухоли α -TNF- α). Эти медиаторы приводят к повреждению и некрозу клеток и матричных компонентов интерстиция, усиливают острый воспалительный ответ организма и вызывают приток лимфоцитов и моноцитов, которые в дальнейшем поддерживают реакции гиперчувствительности замедленного типа.

Доказательствами развития иммунокомплексных реакций при ГП является:

- воспалительный ответ после контакта с антигеном через 4-8 часов;
- обнаружение высоких концентраций преципитирующих антител IgG в сыворотке и бронхоальвеолярной жидкости (БАЛ) больных;
- обнаружение в гистологическом материале легочной ткани иммуноглобулина, компонентов комплемента и антигенов (всех составляющих ГП);
- классические кожные реакции Артюса, вызываемые высокоочищенными препаратами антигенов;
- повышение числа нейтрофильных лейкоцитов в БАЛ после провокационных ингаляционных тестов.

Четвертый тип иммунных реакций, опосредованный Т-лимфоцитами, включают $CD4^+$ Т-клеточную гиперчувствительность замедленного типа и $CD8^+$ Т-клеточную цитотоксичность (рис. 1).

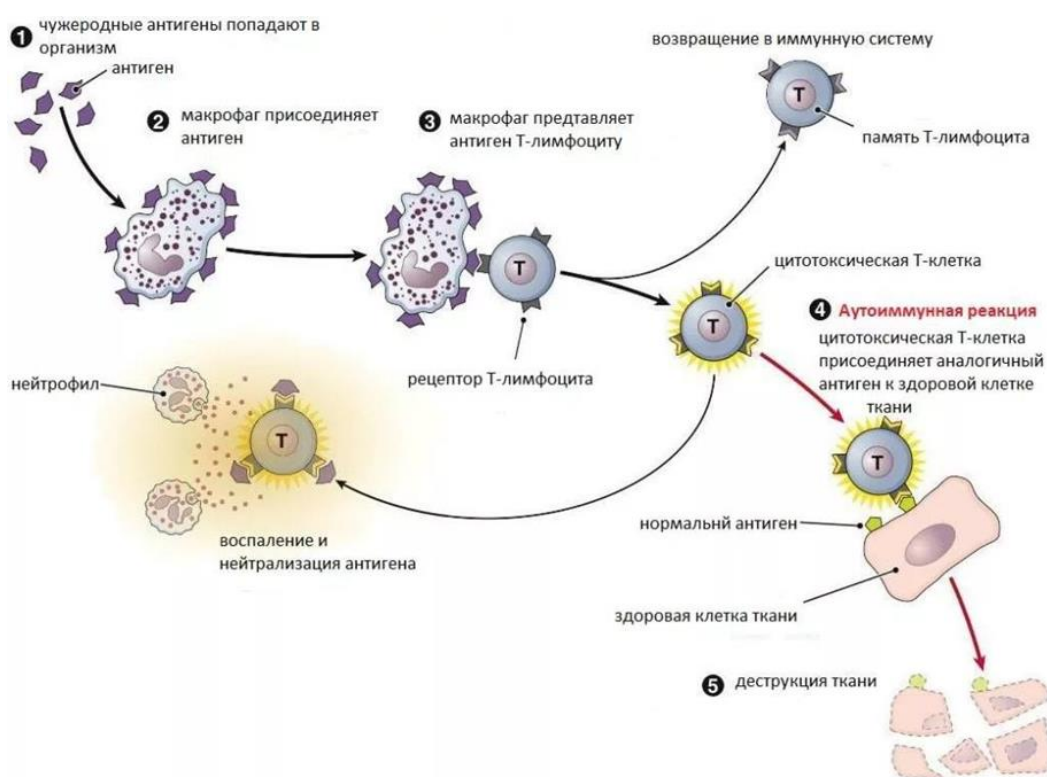


Рисунок 1. Схема реакции 4-го типа гиперчувствительности.

Источник: <https://wordpress.com/ru/>

Реакции замедленного типа развиваются через 24-48 часов после

экспозиции антигена. Цитокины, высвободившиеся в результате иммунокомплексного повреждения, индуцируют экспрессию адгезивных молекул на клеточных мембранах лейкоцитов и эндотелиальных клеток, что увеличивает последующую миграцию лимфоцитов и моноцитов в очаг воспаления. Особенностью реакции замедленного типа является активация макрофагов гамма-интерфероном, секретлируемый активированными лимфоцитами CD4⁺. Антигенная стимуляция поддерживает развитие реакций замедленного типа и ведет к формированию гранулем и активации фибробластов ростовыми факторами, а также к избыточному синтезу коллагена и интерстициальному фиброзу.

Доказательствами реакции 4-го типа являются:

- наличие Т-лимфоцитов памяти в крови и в легких больных;
- гистологическое подтверждение при остром и хроническом течении ГП в виде гранулем, лимфоцитарных инфильтратов и интерстициального фиброза;
- для индукции заболевания необходимо присутствие Т-лимфоцитов CD4⁺.

Важную роль в развитии иммуноопосредованной реакции на внешнее воздействие играют генотипические особенности пациента, в частности, полиморфизм генов класса II антигенов гистосовместимости HLA (Human Leukocyte antigens), протеосом, транспортеров белков, тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ, которые ассоциируются с патологической активностью фибробластов и развитием фибротического фенотипа ГП.

Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

- Гиперсенситивный пневмонит, вызванный органической пылью (J67);
- Другие интерстициальные легочные болезни с упоминанием о фиброзе (J84.1).

КЛАССИФИКАЦИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ГП по течению разделяют на острый (длительность заболевания менее 6 мес.) и хронический (длительность заболевания более 6 мес.). Острый и хронический ГП различаются между собой по клинико-рентгенологическим морфологическим проявлениям и отражают особенности течения заболевания. В настоящее время не рекомендуется пользоваться термином «подострый ГП», поскольку это состояние не имеет четких диагностических критериев.

Хронический ГП подразделяется на фибротический и нефибротический в зависимости от преобладающих патологических изменений на высокоразрешающей компьютерной томографии (ВРКТ) легких и/или при гистологическом исследовании биоптатов легочной ткани, так как такая классификация имеет прямую корреляцию с прогнозом (Рис.2). Для фибротического ГП рекомендуется указывать наличие или отсутствие прогрессирования, поскольку от этого зависит тактика лечения.

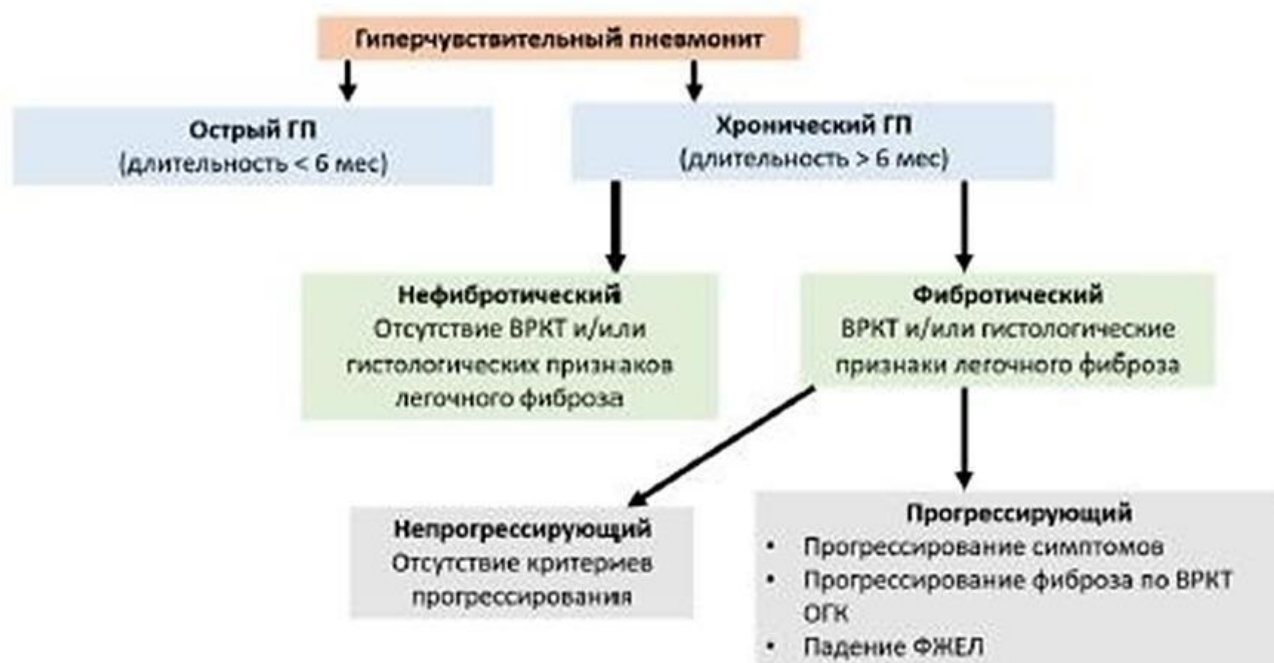


Рисунок 2. Классификация ГП

Источник: Авдеев С.Н. Гиперчувствительный пневмонит. Пульмонология. 2021

Прогрессирование определяется по скорости нарастания клинических симптомов, снижения легочной функции и усиления фиброзных изменений на ВРКТ легких в течение 1 года на основании следующих критериев:

- относительное снижение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) более 10% от должного;
- относительное снижение 5% <ФЖЕЛ <10% от должного и ухудшение респираторных симптомов;
- относительное снижение 5% <ФЖЕЛ <10% от должного и увеличение распространенности фиброза по данным ВРКТ;
- ухудшение респираторных симптомов и увеличению распространенности фиброза по данным ВРКТ

Примеры формулировки диагноза

- Острый гиперчувствительный пневмонит.
- Хронический гиперчувствительный пневмонит, фибротический прогрессирующий фенотип.
- Хронический гиперчувствительный пневмонит, нефибротический фенотип.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинические проявления ГП, несмотря на большое разнообразие этиологических факторов, имеют общие свойства, обусловленные единым механизмом патогенеза, основу которого составляют реакция образования специфических иммунных комплексов (антиген-антитело) и вызванные ею эффекты. Вследствие развивающихся иммунологических реакций возникает острый воспалительный процесс в легких, который на ранних стадиях характеризуется нейтрофильной и мононуклеарной периваскулярной инфильтрацией, внутриклеточным и внеклеточным обнаружением фрагментов комплемента С3 и иммуноглобулинов. Выделяют 2 типа течения ГП:

1. острое;
2. хроническое.

Острое течение развивается после массивной экспозиции антигена в домашних, производственных или других условиях. Острый ГП проявляется через 4-12 часов гриппоподобным состоянием: лихорадкой, ознобом, слабостью, тяжестью в грудной клетке, кашлем, одышкой, болями в мышцах и суставах. Мокрота бывает редко, а если и присутствует, то скудная, слизистая. Частым симптомом являются головные боли. При осмотре выявляется цианоз, тахикардия, при аускультации легких – крепитация, более выраженная в базальных отделах, свистящие хрипы. Эти симптомы разрешаются через 24-72 часа, но часто появляются вновь после нового контакта с антигеном. Одышка при физической нагрузке, слабость сохраняются несколько недель. Острый альвеолит не всегда переходит в хронический.

Типичным примером острого течения является «легкое фермера», когда симптомы появляются через несколько часов после контакта с заплесневевшим сеном. Но диагностируется редко, часто предполагаемая пневмония вирусной или микоплазменной природы.

Хроническая форма развивается при длительной ингаляции антигена и доза этого антигена невысока. Хронический ГП может развиваться без предшествующего острого течения и может прогрессировать после прекращения контакта с вызвавшим его антигеном. Нераспознанный или не леченный острый ГП также может перейти в хроническую форму.

Характерным симптомом является прогрессирующая одышка при физическом напряжении, временами сопровождающаяся анорексией и выраженным снижением массы тела. Вследствие у пациентов развивается интерстициальный фиброз, легочное сердце, дыхательная и сердечная недостаточность. Также наблюдается тахипноэ и крепитация. Свистящие хрипы наблюдаются при обструкции дыхательных путей. При хроническом течении наблюдаются изменение концевых фаланг пальцев рук в виде «часовых стекол» и «барабанных палочек». В исследовании симптом «барабанных палочек» был обнаружен у 51% из 82 больных «легкого любителей птиц». Прогрессирование заболевания наблюдалось у 35% пациентов с симптомом «барабанных палочек» и у 13% без него.

Клиническая картина заболевания

В зависимости от морфологической картины основными симптомами как нефибротического, так и фибротического ГП являются: одышка, непродуктивный кашель, потеря веса, слабость, субфебрильная температура. Заболевание может начинаться остро в течение нескольких дней или недель (более характерно для нефибротического ГП) либо постепенно, в течение месяцев или лет (более характерно для хронического ГП), однако продолжительность симптомов не имеет четкой корреляции с фибротическим или нефибротическим фенотипом. Течение ГП может быть рецидивирующим. При устранении контакта с этиотропным антигеном возможны стабилизация состояния или полный регресс симптомов; при прогрессирующем фибротическом фенотипе прогноз неблагоприятный, с развитием дыхательной недостаточности и летальным исходом.

Лабораторные данные

Во время острых атак ГП в лабораторных анализах крови выявляется умеренный лейкоцитоз, в среднем до $12-15 \cdot 10^3$ на 1 мл. Иногда лейкоцитоз может достигать $20-30 \cdot 10^3$ на 1 мл (D. Emanuel и соавт., 1964). Часто отмечается сдвиг лейкоцитарной формулы влево. Эозинофилия выявляется редко и если имеется, то часто незначительная. У большинства пациентов отмечаются нормальные значения СОЭ, однако в 31% случаев этот показатель достигает 20-40 мм/ч и в 8% – более 40 мм/ч (S. Moncare, 1984). Часто выявляют повышенные уровни общих IgG и IgM, иногда также повышен уровень общего IgA (C. Aznar и соавт., 1988). У некоторых больных также обнаруживают умеренное повышение активности ревматоидного фактора. Довольно часто отмечают повышение уровня общей ЛДГ, что может отражать активность воспалительного процесса в паренхиме легких (S. Matusiewicz и соавт., 1993).

Особое значение при ГП имеет обнаружение специфических преципитирующих антител к "виновному" антигену. Чаще всего используют методы двойной диффузии по Оухтерлони, микро-Оухтерлони, встречного иммуноэлектрофореза и иммуноферментные методы (ELISA, ELIEDA). Преципитирующие антитела обнаруживаются у большинства пациентов, особенно при остром течении заболевания. После прекращения контакта с антигеном антитела обнаруживаются в сыворотке в течение 1-3 лет (Y. Cormier и соавт., 1985). При хроническом же течении преципитирующие антитела часто не выявляются. Возможны и ложноположительные результаты; так, у фермеров, не имеющих симптомов ЭАА, антитела обнаруживают в 9-22% случаев (Y. Cormier и соавт., 1989; E. Tercho и соавт., 1987), а среди "любителей птиц" – в 51% (C. McSharry и соавт., 1984). У пациентов с ГП уровень преципитирующих антител не коррелирует с активностью заболевания и может зависеть от многих факторов, например у курильщиков он существенно ниже (K. Anderson и соавт., 1988). Таким образом, присутствие специфических антител не всегда подтверждает диагноз

ГП, а их отсутствие не исключает наличие заболевания. Однако *обнаружение преципитирующих антител может помочь в диагностике ГП*, когда имеется предположение о наличии ГП, построенное на клинических данных, а природа "виновного" агента неясна.

В настоящее время отсутствует стандартизация измерения сывороточных IgG к потенциальным антигенам, связанным с развитием ГП. Разные методики, используемые для определения специфических IgG, имеют разные чувствительность и специфичность, что затрудняет интерпретацию результатов. У трети пациентов с ГП этиотропный антиген не удается установить.

ИССЛЕДОВАНИЕ БРОНХОАЛЬВЕОЛЯРНОГО ЛАВАЖА

Бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) отражает клеточный состав дистальных отделов дыхательных путей и альвеол. Наиболее характерными находками БАЛ являются увеличение *числа клеточных элементов (примерно в 5 раз) с преобладанием лимфоцитов, которые могут составлять до 80% от общего числа всех клеток БАЛ.*

Лимфоциты представлены в основном Т-клетками, большинство из которых в свою очередь являются лимфоцитами CD8⁺ (цитологические и супрессорные Т-лимфоциты). Отношение CD8⁺/CD4⁺ меньше единицы, в то время как при саркоидозе составляет 4,0-5,0. Чаще всего подобная картина БАЛ характерна хронического течения ГП. Если лаваж проведен в период до 3 суток после контакта с "виновным" антигеном, то состав БАЛ может выглядеть совсем иначе - выявляют повышение числа нейтрофилов без сопутствующего лимфоцитоза. Часто в БАЛ при ГП также отмечается повышенное содержание тучных клеток. Их число может превышать нормальный уровень в десятки раз. Как правило, тучные клетки выявляются при недавней экспозиции с антигеном (не позже 3 мес.). Считается, что именно число тучных клеток наиболее точно отражает активность заболевания и степень активации процессов фиброгенеза (L. Vjermer и соавт., 1988). При остром течении ГП в БАЛ могут

присутствовать плазматические клетки.

Большое значение для определения активности заболевания имеет содержание неклеточных компонентов БАЛ, таких как иммуноглобулины, альбумин, проколаген-3-пептид, фибронектин, витронектин, муцин- антигены (KL-6), протеины сурфактанта SP-A, SP-D. (Milman N., 1995). Следовательно, наиболее типичным результатом цитологического исследования БАЛ при ГП является выраженный лимфоцитоз. В качестве диагностического критерия рассматривается пороговый уровень более 30% лимфоцитов от общего количества клеток БАЛ [51, 53-55]. При этом при нефибротическом ГП доля лимфоцитов в БАЛ в среднем выше (более 30- 40%), нежели при фибротическом ГП (около 20%).

Определение показателя соотношения CD4+/CD8+ может быть полезно при дифференциальной диагностике ГП и саркоидоза. При ГП отношение CD4+/CD8+ составляет менее 1, тогда как при саркоидозе - более 2.

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

Морфологическая картина ГП, вызванного разными антигенами, одинакова. Исключение составляют случаи заболевания, вызванные грибами и пробковой пылью. На ранней стадии в легких откладываются иммунные комплексы и активируется комплемент. Это проявляется васкулитом мелких сосудов легких с выпадением фибрина и инфильтрацией стенок альвеол нейтрофилами, эозинофилами, лимфоцитами и моноцитами. У 25-100% больных наблюдается острый бронхолит. На поздних стадиях заболевания формируются гранулемы без казеозного некроза (как при саркоидозе); и развивается картина интерстициальной пневмонии с инфильтрацией ткани легких лимфоцитами и моноцитами. Спустя несколько месяцев гранулемы исчезают, на первый план выходят пневмосклероз и облитерирующий бронхолит, эмфизема. У части больных в ткани легких можно обнаружить антиген, послуживший причиной заболевания, IgG, IgA и IgM, направленные против этого антигена, и СЗ.

Биопсия легких часто играет ключевую роль в установлении диагноза ГП. Морфологический диагноз ГП рекомендуется выставлять пациентам с клиническим подозрением на ГП при выявлении в любых биоптатах легочной ткани специфических признаков. Для нефибротического ГП характерно выявление в биоптатах легочной ткани (рис. 3):

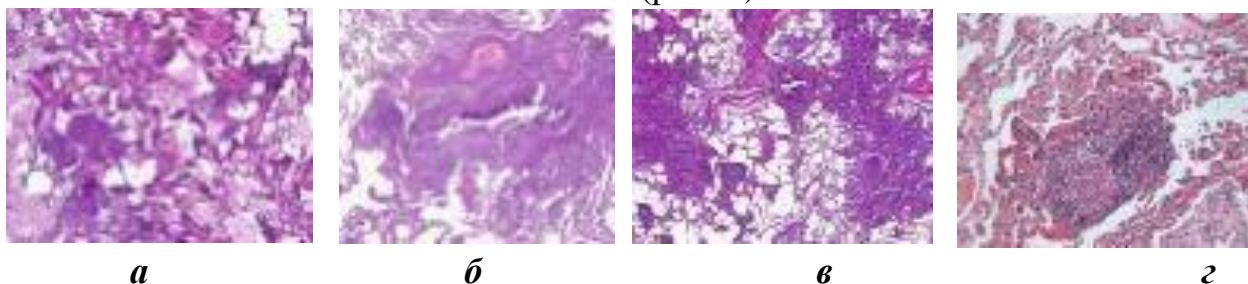


Рисунок 3. Гистологические признаки нефибротического ГП

Источник: Клинические рекомендации: Гиперчувствительный пневмонит, 2022

- а) клеточная интерстициальная пневмония, перибронхиолярная инфильтрация и гранулемы с гигантскими многоядерными клетками
- б) перибронхиолярное интерстициальное воспаление, фибропластические фокусы в стенке терминальной бронхиолы
- в) перибронхиолярная инфильтрация, организующаяся пневмония

г) гранулема в стенке терминальной бронхиолы, состоящая из гистиоцитов и лимфоцитов

Клеточная интерстициальная пневмония представлена инфильтрацией преимущественно малыми лимфоцитами, но также имеет место небольшое число плазмоцитов, изредка – эозинофилов. Могут быть фокусы организуемой пневмонии, локализующиеся исключительно перибронхиолярно.

Гранулемы при ГП, как правило, небольших размеров, рыхлые (плохо сформированные), включающие гистиоциты и гигантские многоядерные клетки, локализующиеся преимущественно в перибронхиолярном интерстиции. Разрозненно лежащие многоядерные гигантские клетки встречаются часто и могут содержать в цитоплазме различные включения, такие как тельца Шауманна, астероидные тела или игольчатые холестериновые структуры.

Критерии диагностики для ГП применимы к нефибротическому и фибротическому вариантам, разница заключается в отсутствии или наличии фиброзных изменений. Фибротический ГП характеризуется наличием хронической интерстициальной пневмонии и/или бронхолита в сочетании с фиброзом при наличии признаков гранулематозного воспаления (рис. 4).

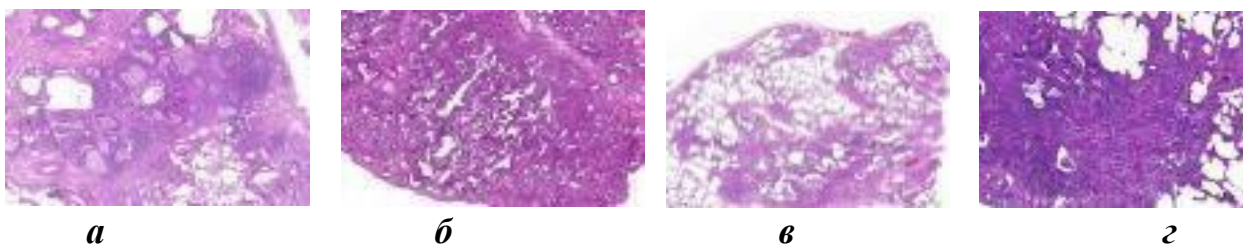


Рисунок 4. Гистологические признаки фибротического ГП

Источник: Клинические рекомендации: Гиперчувствительный пневмонит, 2022

- а) хроническая интерстициальная пневмония, картина ОИП с микросотами
- б) хроническая интерстициальная пневмония, картина НСИП
- в) «мостовидный» фиброз
- г) перибронхиолярная метаплазия с пролиферацией гладких мышц, облитерирующий «кисетный» бронхолит, гигантские многоядерные клетки и холестероловые структуры в просветах микросот

РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

Изменения на рентгенограммах легких могут варьировать от нормальной картины в случае острых клинических форм до картины выраженного пневмосклероза и "сотового легкого". Рентгенологическая картина может быть нормальной даже при наличии гипоксемии, выраженных изменений функциональных тестов и гранулематозных изменений в гистологическом материале (M. Arshad и соавт.). В одном из исследований, посвященном анализу 93 случаев ГП, S. Monkare и соавт. обнаружили, что рентгенологическая картина была неизменной в 4 % случаев и минимально измененной в 25,8 %. Эти минимальные изменения включали в себя некоторое снижение прозрачности легочных полей – картина "матового стекла", которая легко "просматривается" при первичном обследовании.

Рентгенологическая картина существенно различается при разных вариантах течения и стадиях заболевания. При острых формах наиболее частыми находками являются изменения в виде снижения прозрачности легочных полей по типу "матового стекла", распространенных узелково-сетчатых затемнений. Размеры узелков обычно не превышают 3 мм и могут вовлекать все зоны легких. Часто свободными от узелковых поражений остаются верхушки легких и базальные отделы (P. Cook и соавт.).

Рентгенологические изменения при остром течении ГП обычно разрешаются в течение 4-6 недель при отсутствии повторного контакта с "виновным" аллергеном. Как правило, улучшение рентгенологической картины предшествует нормализации функциональных тестов, такого, в частности, как диффузионная способность легких. При хроническом альвеолите чаще выявляют хорошо очерченные линейные тени, выраженные интерстициальные изменения, узелковые затемнения, уменьшение размеров легочных полей, при далеко зашедших стадиях – картину "сотового легкого".

Пациентам с подозрением на ГП для верификации диагноза не рекомендуется выполнение обзорной рентгенографии органов грудной клетки в связи с ее низкой информативностью. Обзорная рентгенография уступает

ВРКТ в чувствительности и специфичности при выявлении патологических изменений в легких у пациентов с предполагаемым ГП. Однако рентгенография позволяет выявить пациентов, у которых изменения в легких имеют сходство с картиной ГП, и обосновать направление этих пациентов на ВРКТ. Следует помнить, что рентгенография легких является наиболее частым видом диагностических рентгенологических исследований, а также часто используется для скрининга скрыто протекающих заболеваний. Поэтому выявление признаков, сопоставимых с ГП имеет важное значение в современной диагностике заболевания.

Высокоразрешающая компьютерная томография (ВКТ) является более чувствительным методом визуализации ГП. КТ позволяет выявлять невидимые при обычной рентгенографии узелковые затемнения, зоны "матового стекла", "сотовые изменения" (рис. 5). В исследовании D. Hanselli соавт. была показана достоверная корреляционная связь между выраженностью снижения прозрачности легочных полей по данным КТ и функциональными показателями – остаточным объемом и его отношением к общей емкости легких.



Рис.а

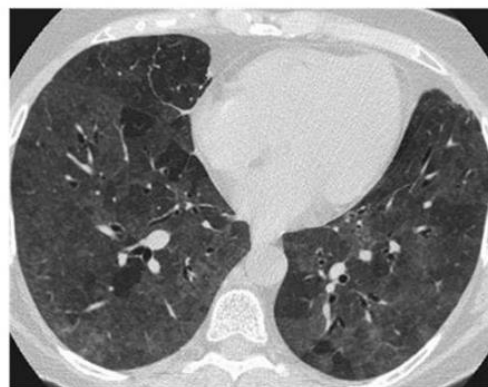


Рис. б

Рис. а) На рентгенограмме ОГК в прямой проекции снижена прозрачность в средних и нижних легочных полях, усилен легочный рисунок

Рис. б) На аксиальной томограмме определяется уплотнение веутридолевого интерстиция по типу «матового стекла», расположенные хаотично.

Рисунок 5. Рентгенограмма (а) и компьютерная томография, аксиальный срез (б) органов грудной клетки при гиперчувствительном пневмоните.

Источник: личный архив кафедры рентгенологии МГМСУ

Различные комбинации рентгенологических признаков формирует ВРКТ картину (паттерн) ГП. В настоящее время принято выделять три основных ВРКТ картины ГП – типичная, вероятная, неопределенная, которые различаются при нефибротическом и фибротическом фенотипах.

Типичная картина ГП включает как минимум один признак патологии легочной паренхимы и один признаки патологии мелких дыхательных путей (рис.6):

- паренхима: матовое стекло, мозаичная плотность легочной ткани;
- мелкие дыхательные пути: плохо очерченные центрилобулярные очаги, воздушные ловушки (рис.7);
- распределение: диффузное +/- менее выраженные в базальных сегментах.

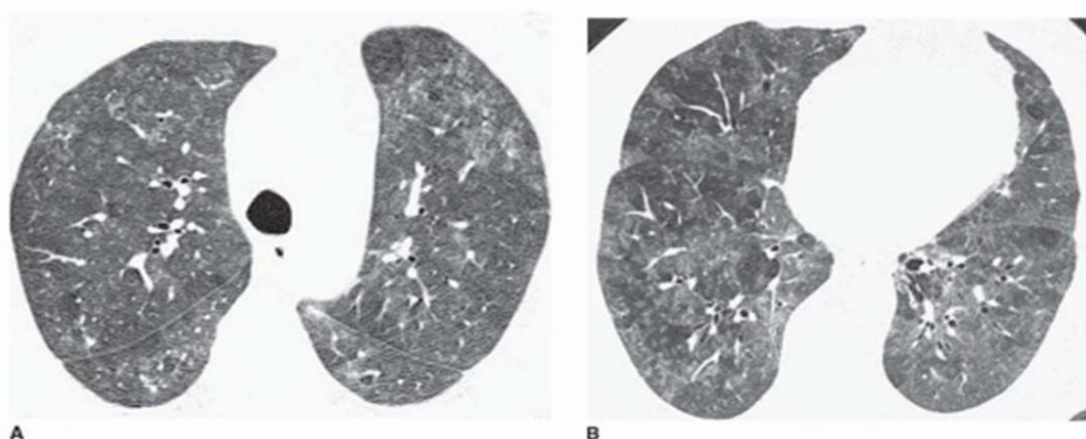


Рисунок 6. Гиперчувствительный пневмонит (ГП) у птицевода.

Источник: личный архив кафедры рентгенологии МГМСУ

А: ВКТ в верхних долях показывает неоднородные участки матового стекла и нечеткие узелковые помутнения с преобладанием центрилобулярных участков. **В:** ВКТ у основания легкого показывает пятнистую помутнение матового стекла. Относительно прозрачные фокальные области представляют собой мозаичную перфузию. Комбинация пятнистой непрозрачности матового стекла и областей прозрачности называется признаком головного мозга и типична для НР.

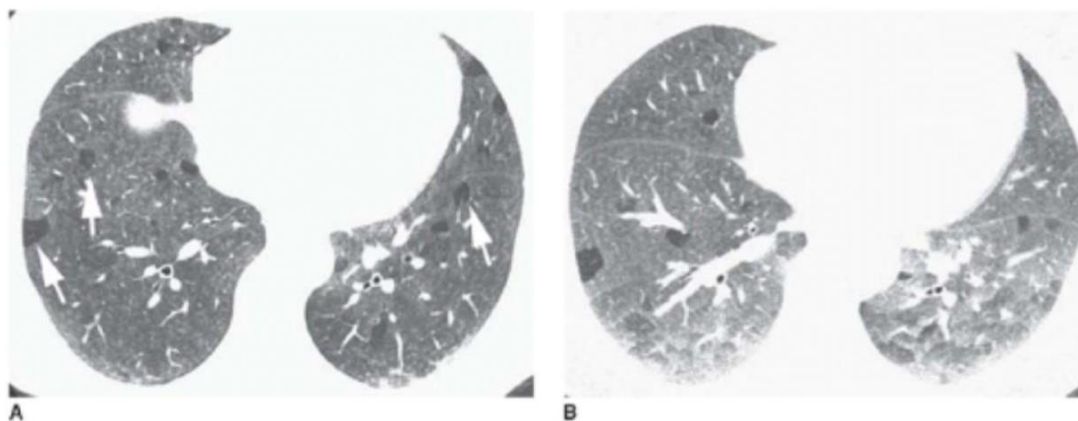


Рисунок 7. Синдром воздушных ловушек при подостром ГП

Источник: личный архив кафедры рентгенологии МГМСУ

А: Сканирование на вдохе показывает диффузную непрозрачность матового стекла и центрилобулярные узелки с многочисленными фокальными дольчатыми областями прозрачности (стрелки) из-за мозаичной перфузии. Сочетание матового стекла и мозаичной перфузии составляет симптом «головки сыра». *В:* Сканирование выдоха на том же уровне показывает задержку воздуха в прозрачных областях легких.

Вероятная картина ГП включает менее характерные признаки, описанные при ГП:

- паренхима: неравномерное или слабо выраженное матовое стекло, консолидация, воздушные кисты;
- диффузное распределение, в том числе с преобладанием в базальных отделах и перибронховаскулярных.

Типичная картина фибротического ГП включает характерные признаки ГП и признаки фиброза легочной ткани: ретикулярные изменения, нарушающие легочную архитектонику (нормальное расположение сосудов и видимых бронхов) и/или тракционные бронхоэктазы; +/- – сотовое легкое; хаотичное распределение фиброзных изменений (без отчетливого преобладания) или преобладание в средней легочной зоне (на уровне корней), характерна большая воздушность нижних легочных зон (рис. 8). Вероятная картина фибротического ГП включает отдельные признаки фиброза и

воспаления, которые могут наблюдаться при ГП.

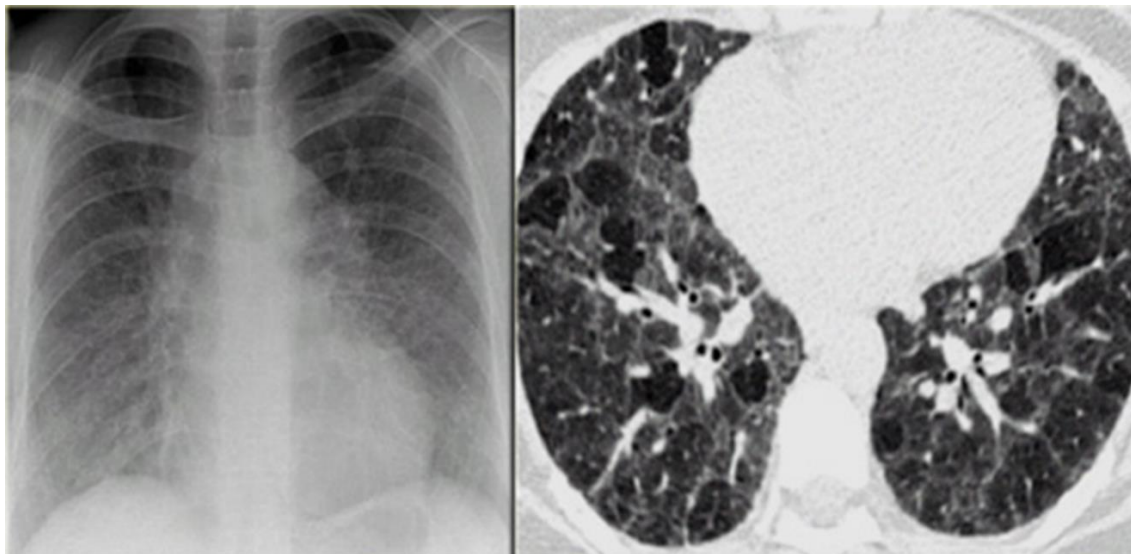


Рисунок 8. Фибротический ГП

Источник: личный архив кафедры рентгенологии МГМСУ

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Легочные функциональные тесты (ЛФТ) у пациентов с *нефибротическим ГП* могут выявлять обструктивные вентиляционные нарушения или не иметь отклонений от нормальных значений; тем не менее, диффузионная способность легких (*DLSO*) может быть единственным сниженным легочным функциональным показателем. При *фибротическом ГП* развиваются *рестриктивные нарушения легочной вентиляции с уменьшением легочных объемов и снижением DLSO*. Всем пациентам с ГП рекомендуется выполнять исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков для уточнения характера и выраженности нарушений легочной вентиляции, а также мониторингования скорости прогрессирования ИЛФ:

- всем пациентам с *фибротическим ГП* рекомендуется выполнять тестс 6-минутной ходьбой (6-МТ) для объективной оценки их функционального состояния, потребности в кислородотерапии, определения прогноза, а также оценки эффективности легочной реабилитации.

В исследованиях с участием пациентов с различными *фибротическими ИЗЛ*, включая ГП, показано, что *уменьшение расстояния, пройденного в 6-МТ, до <300 м*, а также *снижение сатурации кислорода ниже 85% к концу 6-МТ* являются *прогностическими факторами летального исхода*. 6-МТ может использоваться для оценки эффективности легочной реабилитации у пациентов с *фибротическими ИЗЛ*, включая ГП.

Пульсоксиметрия

Всем пациентам с ГП рекомендуется регулярно выполнять пульсоксиметрию для измерения насыщения крови кислородом (SpO_2) и определения выраженности дыхательной недостаточности. Выявление *десатурации ниже 88 %* при физической активности является неблагоприятным прогностическим признаком и показанием к назначению кислородотерапии.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальный диагноз зависит от формы течения: острая, хроническая. При остром варианте течения дифференцируют с: острым и хроническим бронхитом, бронхопневмонией, гриппом, острыми респираторными заболеваниями, при хронической – с ХОБЛ, саркоидозом, миллиарным туберкулезом, аллергическим бронхолегочным микозом, идиопатическим фиброзом, канцероматозом, а также с поражением лёгких при системной склеродермии и ревматоидном артрите.

Раковое поражение легких отличается от экзогенного ГП отсутствием связи заболевания с воздействием экзогенного аллергена, неуклонным прогрессированием и большей тяжестью течения заболевания, особенностями рентгенологических признаков поражения легких, отсутствием в сыворотке крови преципитирующих антител к какому-либо антигену.

Миллиарный туберкулез легких отличается от ГП анамнестически – отсутствием связи с внешними антигенами, клинически – особенностями интоксикационного синдрома, более выраженной тяжестью и длительностью течения заболевания, особенностью рентгенологических проявлений, положительными серологическими и кожными реакциями с туберкулезным антигеном, отсутствием в сыворотке крови повышенных титров преципитирующих антител к какому-либо экзо аллергену.

При системных поражениях соединительной ткани отличительной особенностью фиброзирующих альвеолитов является сопутствующий васкулит и многоорганность поражения. В случаях, когда дифференциальный диагноз особенно труден, например при хроническом течении ГП, производят биопсию легочной ткани с гистологическим исследованием биоптата.

Саркоидоз отличается отсутствием связи с профессией, поражаются не только легкие, но и другие органы, развивается гиперкальциурия, гиперкальциемия, рентгенологически в грудной клетке часто выявляется увеличение прикорневых лимфоузлов, положительная реакция Квейма,

имеется гистологическое подтверждение саркоидозного процесса, а также повышение активности ангиотензин-превращающего фермента в крови.

ГП следует так же дифференцировать от *легочного аспергиллеза*, который обычно сочетается с бронхиальной астмой; тогда при рентгенологическом обследовании в легких обнаруживаются преходящие несегментарные тени.

Повторные обострения заболевания приводят к образованию проксимальных бронхоэктазов; иногда происходит закупорка бронха слизью, содержащей мицелий грибка в анализе крови и мокроты – эозинофилия; кожные пробы и провокационные тесты с аспергиллезными аллергенами положительные.

При дифференциальной диагностике ГП с *пневмонией инфекционного происхождения*, необходимо учитывать связь с простудой; рентгенологически-сегментарное или долевое затемнение при крупозной и дольковая инфильтрация при очаговой пневмонии, особенности лабораторных исследований – анализ крови, мокроты.

Ревматоидный артрит (РА). Поражение лёгких при РА характеризуется возможностью вовлечения любого из отделов респираторной системы: плеврит, бронхоэктатическая болезнь, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), легочные ревматоидные узелки, а также патология, связанная с инфекциями и лекарственной токсичностью. Особенно важное место среди них занимают интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) наиболее тяжелая форма легочной патологии при РА.

В соответствии с классификацией интерстициального поражения лёгких при РА выделяют обычную интерстициальную пневмонию (ОИП), неспецифическую интерстициальную пневмонию (НСИП), криптогенную организующуюся пневмонию (ОП), лимфоцитарную и десквамативную пневмонии, а также диффузные альвеолярные повреждения (ДАП) или геморрагии.

Ревматоидные узелки (РУ) в легких, как правило, не сочетаются с

другими проявлениями легочной патологии. Единичные или множественные узелки могут образовываться в паренхиме легких или плевре. Размеры РУ варьируют от 0,5 мм до 7 см, форма их обычно круглая с ровными четкими контурами. Наиболее типичное расположение – субплевральное, нередко в верхних отделах. Как правило, ревматоидные узелки в легких ассоциируются с подкожными РУ и высоким уровнем РФ и АЦЦП, но могут встречаться и у серонегативных по ревматоидному фактору (РФ) больных.

В большинстве случаев поражение лёгких при РА сопровождается выраженной клинической симптоматикой РА – болями и припуханием суставов воспалительного ритма (преимущественно в утреннее время суток), сопровождающиеся повышением островоспалительных показателей, ревматоидного фактора, антител к циклическому цитруллинированному пептиду и модифицированному цитруллинированному виментину.

Системная склеродермия (ССД). Частота легочной патологии при ССД высока. Так, отклонения от нормы при проведении ЛФТ отмечаются у 25–43% больных, изменения на рентгенограммах грудной клетки – у 45–56%. С наибольшей частотой легочные нарушения выявляются при мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) грудной клетки – в 70–85% случаев. Самые частые проявления вовлечения в патологический процесс респираторного тракта – интерстициальное поражение легких (ИПЛ) и ЛАГ. Часть пациентов с тяжелым легочным фиброзом также могут иметь повышенное давление в легочной артерии, однако в этих случаях легочная гипертензия в основном носит вторичный характер и развивается вследствие хронической гипоксии.

Кроме легочной гипертензии, ИПЛ при ССД может сочетаться с адгезивным плевритом (фиброз плевры, спайки) или признаками обструктивного бронхоолита. Изредка развиваются эмфизема, бронхоэктазы, более редко – разрыв субплевральных кист и пневмоторакс. ИПЛ при ССД представлено практически всем известным спектром гистологических вариантов ИПЛ: неспецифической интерстициальной пневмонией (НСИП),

обычной интерстициальной пневмонией (ОИП), облитерирующим бронхиолитом и/или организуемой пневмонией, лимфоцитарной пневмонией, диффузными альвеолярными геморрагиями.

Поражение лёгких сочетается с типичной клинической картиной системной склеродермией: у 99% пациентов отмечается синдром Рейно, часто отмечается плотный отёк пальцев, маскообразность и амимичность лица, затруднение открывания рта. В более тяжёлых случаях поражение затрагивает шею и верхние конечности, а сосудистые нарушения приводят к формированию трофических дефектов кожи кистей с развитием некрозов.

Иммунологическая картина характеризуется наличием антинуклеарных антител (повышение титра антинуклеарного фактора, выявление антицентромерных антител, антиSc170, антиRNP3), а также капилляроскопическими нарушениями.

ЛЕЧЕНИЕ

Всем пациентам с ГП рекомендуется устранить контакт с предполагаемым или подтвержденным этиотропным антигеном для снижения риска прогрессирующего течения и неблагоприятного исхода ГП. Устранение контакта с предполагаемым или подтвержденным антигеном является ключевым моментом в лечении ГП, хотя описано немало случаев спонтанного регресса или отсутствия прогрессирования ГП при продолжении контакта с этиотропным антигеном и, наоборот, прогрессирующего течения ГП при устранении контакта с антигеном. Вероятно, в развитии конкретного фенотипа ГП играют роль более сложные взаимосвязи организма человека и внешне-средового фактора.

Медикаментозное лечение

Пациентам с *острым и хроническим нефибротическим ГП* рекомендуется назначение системных глюкокортикостероидов для снижения риска прогрессирующего течения ГП и улучшения прогноза выживаемости. Терапия системными глюкокортикостероидами может уменьшить выраженность симптомов, улучшить легочную функцию и замедлить прогрессирование нефибротического ГП.

В отношении *фибротического ГП* нет единого мнения о влиянии системных глюкокортикостероидов на исходы заболевания. В связи с этим, в период обострения фибротического ГП следует рассмотреть возможность применения глюкокортикостероидных препаратов.

При неэффективности или выраженных побочных эффектах системных глюкокортикостероидов у пациентов с ГП возможно применение *иммунодепрессанта микофенолата мофетила* (код АТХ: L04AA06), *иммунодепрессанта азатиоприна* (код АТХ: L04AX01) или ритуксимаба (моноклональные антитела) (код АТХ: L01XC02). Однако в настоящее время отсутствуют данные, позволяющие разработать рекомендации за или против

использования этих лекарственных средств при ГП; опубликованы единичные исследования с противоречивыми результатами.

Пациентам с прогрессирующим течением фибротического ГП рекомендуется назначение нинтеданиба (ингибитор протеинкиназ) для замедления прогрессирующего снижения легочной функции.

В настоящее время показано, что при ИЗЛ с прогрессирующим фибротическим течением, включая фибротический ГП, нинтеданиб позволяет достоверно замедлить скорость снижения легочной функции (ФЖЕЛ, DLCO) вне зависимости от наличия или отсутствия ВРКТ- паттерна ОИП. Имеются данные о возможном увеличении продолжительности жизни пациентов с прогрессирующим фиброзирующим течением ИЗЛ, включая фибротический ГП, на фонотерапии нинтеданибом до 3,5 лет по сравнению с плацебо.

Немедикаментозное лечение

Длительная кислородотерапия (ДКТ).

Пациентам с фибротическим ГП и клинически значимой гипоксемией в покое (при SpO_2 менее 88% в покое при дыхании комнатным воздухом) рекомендуется проведение ДКТ. Косвенные доказательства о пользе ДКТ при ГП основаны на данных, полученных для пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Аналогично пациентам с ХОБЛ, при назначении ДКТ пациентам с фибротическим ГП с хронической дыхательной недостаточностью ее длительность должна составлять не менее 15- 17 часов в сутки, включая период ночного сна.

Неинвазивная вентиляция легких

Применение неинвазивной вентиляции легких (НВЛ) с положительным давлением на вдохе рекомендуется пациентам с фибротическим ГП, хронической дыхательной недостаточностью при недостаточном эффекте от проводимой ДКТ. НВЛ сположительным давлением на вдохе и выдохе на фоне повседневной физической активности у пациентов с фибротическими ИЗЛ, включая фибротический ГП, улучшала сатурацию в большей степени, чем

оксигенотерапия.

Искусственная вентиляция легких (ИВЛ)

В настоящее время недостаточно данных для выработки рекомендаций за или против использования ИВЛ при развитии острой дыхательной недостаточности у пациентов с фибротическим ГП. Опубликованные исследования включали пациентов с различными фиброзирующими ИЗЛ, в том числе с фибротическим ГП, с развившейся острой дыхательной недостаточностью. В систематическом анализе J.A. Нуарауа и соавт. летальность пациентов с фибротическими ИЗЛ, находящихся на ИВЛ, составила 27-100%. Более того, ИВЛ при фибротических ИЗЛ связана с повышением летальности в течение последующего года (отношение шансов 5,18; 95%ДИ 1,18 – 22,75). В то же время использование определенных режимов ИВЛ, в частности, достижение целевого давления плато в первые 3 часа от начала ИВЛ (отношение шансов 0,23; 95%ДИ 0,07 – 0,7; $p = 0,016$), более высокое соотношение PaO_2/FiO_2 в первые 3 и 48 часов от начала ИВЛ (отношение шансов 0,98; 95%ДИ 0,96 – 0,99; $p = 0,002$ и 0,98; 0,97 – 0,99; $p = 0,018$, соответственно) может уменьшить летальность среди этой категории пациентов.

Хирургическое лечение

Трансплантация легких:

Пациентам с фибротическим ГП при наличии соответствующих показаний рекомендуется проведение трансплантации легких.

Трансплантация легких является жизнесберегающей процедурой, хотя и с высоким риском летального исхода. Тем не менее, выживаемость пациентов с ГП после трансплантации легких составляет 96% через 1 год и 89% через 5 лет, что достоверно выше, чем у пациентов с ИЛФ; средняя продолжительность жизни после трансплантации легких составляет 3,6 лет.

Показания для трансплантации легких при ГП не разработаны, поэтому эксперты Российского респираторного общества рекомендуют пользоваться

показаниями, разработанными для пациентов с ИЛФ в соответствии с клиническими рекомендациями Российского трансплантологического общества:

- снижение ФЖЕЛ на 10% и более в течение 6 мес. наблюдения;
- снижение DLCO на 15% и более в течение 6 мес. наблюдения;
- снижение SpO₂ менее 88% или дистанция менее 250 метров в 6- МТ или отрицательная динамика по дистанции 6-МТ более 50 метров в течение 6 мес. наблюдения;
- наличие легочной гипертензии по данным катетеризации правых отделов сердца или по данным эхокардиографического исследования;
- повторные госпитализации по поводу дыхательной недостаточности.

Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

Всем пациентам с фибротическим ГП рекомендуется проводить легочную реабилитацию, объем которой определяется тяжестью состояния пациента. Легочная реабилитация пациентов с фибротическим ГП должна включать.

Аэробные тренировки скелетной и дыхательной мускулатуры, образовательные программы для пациентов, коррекцию нутритивного статуса и психологическую помощь. Эти меры могут уменьшить одышку, улучшить переносимость повседневных физических нагрузок и качество жизни независимо от тяжести функциональных нарушений.

Для оценки эффективности легочной реабилитации и переносимости физической нагрузки у пациентов с фибротическим ГП рекомендуется использовать шкалу MRC (предназначена для количественной оценки мышечной силы). По данным нескольких авторов, шкала MRC надежно отражает динамику одышки при повседневной физической активности у

пациентов с различными ИЗЛ на фоне легочной реабилитации.

Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Наблюдение за пациентами с ГП необходимо для активного выявления случаев прогрессирующего течения заболевания, оценки динамики симптомов и выявления осложнений терапии.

Всем пациентам с ГП рекомендуется измерять ФЖЕЛ и DLCO для мониторинга течения заболевания в повседневной врачебной практике с интервалом в 3-6 мес. В отдельных клинических исследованиях подтверждено, что снижение абсолютных значений ФЖЕЛ на 10% является маркером прогрессирующего течения ГП, что требует назначения антифибротической терапии.

При каждом плановом посещении пациента с ГП рекомендуется оценивать SpO₂ в покое с помощью пульсоксиметра. SpO₂ с помощью пульсоксиметра должна оцениваться в покое и при физической нагрузке у всех пациентов вне зависимости от симптомов, для выявления потребности в кислородотерапии. Такие измерения следует выполнять исходно и через каждые 3-6 мес. наблюдения.

При быстром ухудшении респираторных симптомов следует исключить обострение ГП и другие возможные причины, например, тромбоэмболию легочной артерии, пневмоторакс, респираторную инфекцию, аспирацию. У пациентов с ГП могут развиваться такие сопутствующие состояния, как легочная гипертензия, тромбоэмболия легочной артерии, рак легкого, ишемическая болезнь сердца, которые влияют на выживаемость.

**КОНТРОЛЬНЫЕ ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ
ПО ТЕМЕ: «ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНЫЙ ПНЕВМОНИТ»**

Выберите правильные ответы из предложенных вариантов (возможен множественный выбор):

1. Укажите патогенетически значимые реакции в развитии ГП:

А. 1-й тип

Б. 2-й тип

В. 3-й тип

Г. 4-й тип

2. Укажите форму заболевания, не относящуюся к ГП:

А. лёгкое шахтёра

Б. лёгкое голубевода

В. лёгкое рыболова

Г. лёгкое нюхающего порошок гипофиза

3. Укажите формы течения ГП:

А. острая

Б. рецидивирующая

В. хроническая

Г. подострая

4. Дифференциальную диагностику ГП проводят с заболеваниями:

А. саркоидоз

Б. пневмония

В. туберкулёз

Г. все перечисленные

5. Укажите группы препаратов, используемые в качестве базисной терапии ГП:

- А. ГКС
- Б. антагонисты Са
- В. антибиотики
- Г. антикоагулянты
- Д. антидепрессанты

6. Укажите диагностически значимые критерии ГП:

- А. «сотовое лёгкое», эффект «матового стекла»
- Б. увеличение СОЭ, умеренный лейкоцитоз
- В. выраженный лейкоцитоз со сдвигом влево
- Г. снижение диффузионной способности легких
- Д. специфические преципитирующие антитела

7. Перечислите эффективные методы профилактики ГП на производстве:

- А. использование масок, респираторов
- Б. вакцинация
- В. использование смазок, защитных масел
- Г. отказ в трудоустройстве на «опасное» производство лицам с отягощённым пульмонологическим анамнезом

8. Причинные факторы, не относящиеся к значимым в развитии ГП:

- А. термоактиномицеты
- Б. амёбы
- В. сывороточные белки птиц
- Г. хламидии

Ответы:

№ вопроса	Ответ
1	В, Г
2	А
3	А, В
4	Г

№ вопроса	Ответ
5	А, Д
6	А, Г, Д
7	А, Г
8	Б, Г

КЛИНИЧЕСКИЕ ЗАДАЧИ

ПО ТЕМЕ: «ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНЫЙ ПНЕВМОНИТ»

Задача 1.

В пульмонологическое отделение поступил больной 40 лет, водитель на ферме, с жалобами на одышку и кашель. Из анамнеза известно, что имеет контакт с домашними птицами, сеном. Пять лет назад появилась одышка при физической нагрузке, слабость. Неоднократно лечился в стационаре с диагнозом «пневмония». Отмечает нарастание одышки с каждым годом. Состояние тяжёлое. Одышка в покое 34-36 в мин. Цианоз губ, щёк, мочек ушей, ногтей. Ониходистрофия по типу «часовых стёкол». В нижних отделах лёгких на фоне ослабленного дыхания прослушивается крепитация и единичные сухие хрипы. Тоны сердца глухие, акцент II тона над легочной артерией. ЧСС 100-100 в мин. Общий и биохимический анализ крови без особенностей. На рентгенограмме лёгких – двусторонняя деформация лёгочного рисунка по типу сетчатого. Нежные мелкие очаго-подобные тени, преимущественно в средних и верхних отделах. Корни малоструктурны. ADL – смешанный тип вентиляционной недостаточности. ОФВ1 75%, ЖЕЛ 70%. Диффузионная способность лёгких 67%.

1. Наиболее вероятный предварительный диагноз
2. На основании каких данных установлен диагноз?
3. Какой из функциональных методов подтверждают диагноз?
4. План лечения.

Задача 2.

Больная 30 лет поступила в клинику с жалобами на одышку, общую слабость. В течение 5 лет работала на химическом предприятии по производству щелочей. Последние 4 года не работает. Дважды перенесла пневмонию. За 2 года до поступления в стационар отметила появление одышки при физической нагрузке, затем – в покое. В дальнейшем присоединилась слабость, снижением веса, плохой аппетит. Состояние при поступлении тяжёлое. Кожные покровы бледные, цианоз губ, кончиков пальцев рук. Ногти в виде «часовых стёкол». Одышка в покое 36-38 в минуту. Втяжение межрёберных промежутков, экскурсия грудной клетки ограничена. При минимальной физической нагрузке одышка и цианоз усиливаются. Над лёгкими – перкуторно лёгочный звук с коробочным оттенком, аускультативно – в средних и нижних отделах лёгочных полей на фоне ослабленного дыхания крепитирующие хрипы. ЧСС 110 в минуту. Общий, биохимический анализ крови, аллергологический анализ крови в норме. ЭКГ – в грудных отведениях – диффузные изменения в миокарде левого желудочка. ФВД – смешанный тип дыхательной недостаточности с преобладанием рестрикции. Газы крови – умеренная гипоксемия. КЩС – метаболический ацидоз. Рентгенограмма грудной клетки – объём лёгких увеличен. Лёгочный рисунок нечёткий. Очаговая диссеминация в средних отделах лёгких с размером теней 2-3 мм. Иммунологическое исследование: повышение IgG и ЦИК.

1. Наиболее вероятный предварительный диагноз.
2. На основании каких данных установлен диагноз?
3. Какие лабораторные данные подтверждают диагноз?
4. План лечения больного.

Ответы к задаче №1

1. Гиперчувствительный пневмонит.
2. Данные трудового маршрута, клиники, рентгенологических и функциональных исследований.
3. Преобладание нарушений диффузионной способности легких.
4. Устранение контакта с предполагаемым или подтвержденным этиотропным антигеном.
 - В зависимости от морфологической картины ГП: системные глюкокортикостероиды или нинтеданиб.
 - При развитии гипоксемии в покое (при SpO₂ менее 88%) рекомендована длительная кислородотерапия или неинвазивная вентиляция легких с положительным давлением на вдохе и выдохе.
 - При показаниях: искусственная вентиляция легких или трансплантация легких.

Ответы к задаче №2

1. Гиперчувствительный пневмонит.
2. Данные трудового маршрута, клиники, физикальных, инструментальных и лабораторных исследований.
3. Иммунологические исследования: повышение IgG и ЦИК.
4. Учитывая развитие тяжелой степени дыхательной недостаточности с изменением газов крови и КЩС, рассмотреть возможность применения системных глюкокортикостероидов, нинтеданиба, немедикаментозных методов длительной кислородотерапии, неинвазивной вентиляции легких/искусственной вентиляции легких, хирургических методов лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гиперчувствительный пневмонит. Пульмонология. Авдеев С.Н. 2021; 31(1): 88-99.
2. Хронические фиброзирующие интерстициальные заболевания легких с прогрессирующим фиброзным фенотипом: резолюция Междисциплинарного Совета экспертов. Пульмонология. Авдеев С.Н., Чикина С.Ю., Тюрин И.Е. и др. 2021; 31(4): 505-510.
3. Профессиональная патология: национальное руководство/под ред. акад. РАН Н.Ф. Измерова. –М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.–784с.
4. Профессиональные болезни: Учебник. Мухин Н.А., Косарев В.В., Бабанов С.А., Фомин В.В. –М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. –512с (электронный ресурс).
5. Сравнительная патоморфологическая характеристика идиопатического легочного фиброза и фиброзного гиперчувствительного пневмонита. Самсонова М.В., Черняев А.Л., Двораковская И.В., Кусраева Э.В. Арх. патол. 2022; 84(1): 59-66.
6. Клинические рекомендации: Гиперчувствительный пневмонит, 2022. Российское респираторное общество.