

Современные представления о клинических вариантах и особенностях гиперсенситивного пневмонита у детей

Н.С. Лев[✉], <https://orcid.org/0000-0002-8178-4630>, n.lev@mail.ru

Ю.Л. Мизерницкий, <https://orcid.org/0000-0002-0740-1718>, yulmiz@mail.ru

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2

Резюме

Гиперсенситивный пневмонит (J67) – самое частое интерстициальное заболевание легких у детей и подростков. Заболевание иммунологически обусловлено, может развиваться при воздействии различных факторов загрязнения окружающей и домашней среды. Наиболее значимы термофильные актиномицеты, антигены животного и грибкового происхождения. В настоящее время популярна гипотеза о «двух попаданиях», когда наличие генетической предрасположенности в сочетании с воздействием провоцирующего антигена приводят к реализации болезни. Иммунологические исследования при гиперсенситивном пневмоните в основном сосредоточены на выявлении специфических IgG к «виновному» антигену. Компьютерная томография высокого разрешения является наиболее чувствительным методом визуализации гиперсенситивного пневмонита, патологические изменения выявляются более чем у 90% пациентов. По особенностям клинического течения и длительности заболевания выделяют острый (продолжительностью менее 6 мес.) и хронический (более 6 мес.) варианты болезни. Формирование фиброза легочной ткани вплоть до сотового легкого наблюдается примерно в 18% случаев. Выделяют варианты гиперсенситивного пневмонита с фиброзным и нефиброзным (воспалительным) фенотипом. Основой медикаментозной терапии до настоящего времени являются системные и ингаляционные глюкокортикостероиды, применение которых патогенетически обосновано и клинически эффективно. Перспективы терапии также связывают с использованием антифибротических препаратов: пирфенидон и нинтеданиб, которые замедляют снижение функции легких и улучшают выживаемость пациентов. В то же время ключевую роль играет исключение контакта с причинно-значимым аллергеном. Наши собственные наблюдения касаются 280 детей с гиперсенситивным пневмонитом в возрасте от 8 мес. до 16 лет, в т. ч. 70 пациентов первого года жизни. У большинства больных имелась наследственная аллергическая отягощенность (у 74%) и прослеживался причинно-следственный фактор. Прогноз, за редким исключением, был благоприятным. Основными причинами неблагоприятного исхода при гиперсенситивном пневмоните являются продолжавшийся контакт с причинно-значимым аллергеном, поздняя диагностика болезни и неадекватная терапия.

Ключевые слова: дети, подростки, интерстициальные болезни легких, гиперсенситивный пневмонит, легочный фиброз

Для цитирования: Лев Н.С., Мизерницкий Ю.Л. Современные представления о клинических вариантах и особенностях гиперсенситивного пневмонита у детей. *Медицинский совет.* 2023;17(12):182–191. <https://doi.org/10.21518/ms2023-152>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern concepts of clinical variants and features of hypersensitivity pneumonitis in children

Natalia S. Lev[✉], <https://orcid.org/0000-0002-8178-4630>, n.lev@mail.ru

Yury L. Mizernitskiy, <https://orcid.org/0000-0002-0740-1718>, yulmiz@mail.ru

Pirogov Russian National Research Medical University; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia

Abstract

Hypersensitivity pneumonitis (HP) (J67) is the most common interstitial lung disease in children and adolescents. The disease is immunologically determined, it can be a disease when exposed to various factors that cause harmful effects on the environment. The most significant are thermophilic actinomycetes, antigens of animal and fungal origin. Currently, cases of “two cases of infection” have been identified, when a genetic predisposition has been identified in case of detection of cases of antigen results in the implementation of diseases. Immunological studies in GP are mainly focused on identifying specific IgG to the “guilty” antigen. High-resolution computed tomography is the most sensitive method of visualizing the GP, pathological changes are detected in more than 90% of patients. According to the characteristics of the clinical course and duration of the disease, acute (lasting less than 6 months) and chronic (more than 6 months) variants of the disease are distinguished. The formation of fibrosis of the lung tissue up to the honeycomb lung is observed in approximately 18% of cases. There are variants of HP: with fibrous and non-fibrous (inflammatory) phenotype. The basis of drug therapy so far is systemic and inhaled glucocorticosteroids, the use of which is pathogenetically substantiated and clinical-

ly effective. The prospects for therapy are also associated with the use of antifibrotic drugs: pirfenidone and nintedanib, which slow down the decline in lung function and improve patient survival. At the same time, the exclusion of contact with a causally significant allergen plays a key role. Our own observations concern 280 children with GP aged 8 months to 16 years, including 70 patients in the first year of life. Most patients had a hereditary allergic burden (in 74%) and a causal factor was traced. The prognosis, with rare exceptions, was favorable. The main reasons for poor outcomes in GP are continued contact with a causally significant allergen, late diagnosis of the disease, and inadequate therapy.

Keywords: children, adolescents, interstitial lung disease, hypersensitivity pneumonitis, pulmonary fibrosis

For citation: Lev N.S., Mizernitskiy Yu.L. Modern concepts of clinical variants and features of hypersensitivity pneumonitis in children. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(12):182–191. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-152>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Гиперсенситивный пневмонит (гиперчувствительный пневмонит, экзогенный аллергический альвеолит) (ГП) (J67) – интерстициальное заболевание легких, характеризующееся иммунологически-индуцированным воспалением легочной паренхимы, при котором в процесс вовлекаются стенки альвеол и дыхательных путей у восприимчивых индивидуумов вследствие неоднократного вдыхания разнообразной органической пыли и других веществ [1].

Дебют, клиническое течение ГП, рентгенологические и морфологические проявления зависят от типа аллергена, интенсивности и длительности его воздействия, а также индивидуальной генетической предрасположенности к заболеванию и особенностей иммунных реакций пациента [1–4].

В 2009 г. ГП был включен в классификацию клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей в нашей стране.

Эпидемиология ГП в мире остается неуточненной в связи с отсутствием стандартизированных эпидемиологических подходов и трудностями диагностики этого заболевания.

Литературные источники свидетельствуют о широком диапазоне заболеваемости ГП в различных странах, составляющем во взрослой популяции от 0,3–0,9 до 2,7 на 100 000 населения в год [1, 5]. Сведения о заболеваемости и распространенности ГП варьируют в зависимости от климата, региона, особенностей промышленного и сельского хозяйства, экологического окружения. В детском возрасте заболевание фиксируется крайне редко с зарегистрированной заболеваемостью 2 в год и распространенностью 4 на 1 000 000 детей [6]. В зарубежной литературе в последние десятилетия описаны единичные случаи ГП у детей [7, 8]. Вместе с тем следует подчеркнуть, что заболевание не столь редкое, сколь редко диагностируемое. Есть все основания полагать, что ГП у детей встречается гораздо чаще, чем диагностируется. В соглашении 2020 ATS/ERS приводятся данные, что до 50% среди интерстициальных болезней легких у детей приходится именно на гиперсенситивный пневмонит, в то время как у взрослых пациентов на его долю приходится лишь 1,5–12% [1]. В Российской Федерации официальные данные по распространенности и заболеваемости ГП у взрослых, и у детей отсутствуют.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Известно более 300 потенциальных веществ, вызывающих развитие ГП [1, 3]. Большинство форм ГП рассматриваются как профессиональная патология. Об этом свидетельствует тот факт, что основная часть нозологий ГП в МКБ-10 обозначена под кодами J.67–J.67.9, представляющими различные формы профессиональных заболеваний в зависимости от этиологического фактора.

Вместе с тем многочисленные клинические наблюдения последних лет свидетельствуют о возможности заболевания ГП не только под воздействием промышленных факторов, но и в результате загрязнения окружающей среды – воздуха, воды, почвы, а также в связи с факторами домашней экологии. Наиболее значимыми из неблагоприятных факторов домашней среды, вызывающих ГП, являются термофильные актиномицеты, антигены животных, грибковые аллергены [1–3]. Среди грибов важное значение имеют *Aspergillus*, *Candida*, *Cladosporium*, *Alternaria*. Концентрация спор этих грибов повышена в сырых, плохо проветриваемых помещениях. Повышенная влажность и плесень в помещениях также нередко являются причиной ГП у детей, живущих как в сельской местности, так и в городских условиях.

По нашим наблюдениям, у большинства детей ГП возникает именно из-за контакта с различными аллергенами домашнего окружения [9].

Птичьи антигены представлены в основном сывороточными белками – гамма-глобулином и альбумином. Эти белки содержатся в экскрементах, секретах кожных желез различных птиц.

ГП у детей может развиваться после контакта с птицами в результате их содержания в домашнем хозяйстве или в квартире, родительских хобби типа разведения голубей и других птиц. Иногда для заболевания ГП бывает достаточно воздействия птичьих антигенов из пухового одеяла или подушек [8].

Для дебюта болезни достаточно непродолжительного и непостоянного контакта с причинно-значимым аллергеном, например пребывание ребенка на отдыхе в деревне, где содержатся птицы и/или домашние животные, поездки к родственникам, проживающим в сырых квартирах или домах. В нашей клинике имеется наблюдение, когда у годовалой девочки ГП развился после недельного контакта с попугаем.

Иногда ГП возникает в результате воздействия нескольких антигенов, что доказывается одновременным обнаружением у пациентов антител к ним.

Различная по характеру пыль с размером частиц менее 5 мкм, достигающая альвеол, при повторяющихся ингаляциях вызывает сенсibilизацию и последующую диффузную инфильтрацию легочной паренхимы клетками воспаления.

При массивном ингаляционном воздействии аллергена возникает острая реакция с выраженными симптомами интоксикации и поражением респираторной системы в виде пневмонита. При прекращении поступления этиологических агентов в организм эти явления в двухнедельный срок могут подвергнуться регрессии. При ингаляции малых доз происходит удаление этиологических агентов фагоцитами и системой мукоцилиарного клиренса. Повторная или длительная ингаляция ведет к истощению элиминационных механизмов.

В развитии ГП ведущая роль принадлежит аллергическим реакциям 3-го и 4-го типов (по классификации P.E. Gell, R.R. Coombs 1968 г.). Вдыхание провоцирующих антигенов инициирует воспалительный ответ, опосредованный рецепторами распознавания патогенов (РРП), экспрессируемыми на альвеолярных эпителиальных клетках и макрофагах [10]. Активация РРП приводит к секреции ряда провоспалительных цитокинов, включая IL-8, IL-17 и TNF- α , а также к активации комплемента. Альвеолярные макрофаги и зрелые дендритные клетки демонстрируют повышенную способность представлять вдыхаемый антиген CD4⁺ Т-лимфоцитам, что способствует их пролиферации и дифференцировке в различные эффекторные клетки [11]. Иммунный ответ Th1 преобладает благодаря регуляции транскрипционным фактором T-bet, цитокинами IL-12 и гамма-интерфероном (IFN γ) [12]. Это способствует образованию гранулем. В дополнение к ответу Th1-активированные В-лимфоциты секретируют антитела IgG, специфичные к возбудителю. Иммунные комплексы (гиперчувствительность типа III) ведут к активации системы комплемента, альвеолярных макрофагов, реакций воспаления в легких на ранних этапах ГП. Реакция развивается уже через 4–8 ч после экспозиции аллергена. Образование иммунных комплексов (ИК) происходит *in situ* в интерстиции при взаимодействии ингалируемого антигена и IgG. Локальная депозиция ИК вызывает острое повреждение интерстиция и альвеол, характеризующееся нейтрофильным альвеолитом и повышением сосудистой проницаемости. Активные компоненты комплемента повышают проницаемость сосудов и оказывают хемотаксическое действие на нейтрофилы и макрофаги. Активированные нейтрофилы и макрофаги вырабатывают и высвобождают провоспалительные и токсичные продукты, такие как кислородные радикалы, гидролитические ферменты, производные арахидоновой кислоты и другие цитокины. Эти медиаторы приводят к дальнейшему 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. В патогенезе заболевания задействованы практически все типы воспалительных клеток, включая эозинофилы и тучные клетки. Медиаторы, выделяемые этими клетками, в частности интерлейкины и трансформирующий фактор роста β , потенциально поддерживают воспаление и являются инициаторами ремоделирования легочной ткани.

У людей, подвергающихся действию антигена, может развиваться лимфоцитарный альвеолит, но он, как правило, остается бессимптомным [11] и предполагает развитие иммунной толерантности [3]. Частично это опосредуется регуляторными Т-клетками (Tregs), специфическим набором CD4⁺ Т-клеток, которые подавляют активацию иммунной системы и предотвращают повреждение тканей и аутоиммунные реакции [13]. Однако при ГП изолированные регуляторные Т-клетки Tregs неспособны подавить активированную пролиферацию Т-клеток, что может способствовать персистирующей инфильтрации лимфоцитами, часто наблюдаемой при хроническом течении болезни [11]. Другие особенности, связанные с хроническим ГП, включают увеличение CD4⁺ Т-клеток и соотношения CD4⁺/CD8⁺, сдвиг дифференцировки Т2-клеток в сторону Th2 с истощением пула CD8⁺ [12]. Экспериментальные модели ГП продемонстрировали роль клеток Th17 и IL-17 [14], а также фиброцитов в отложении коллагена и развитии легочного фиброза [15].

Иммунные реакции, опосредованные Т-лимфоцитами (4-й тип), включают CD4⁺ Т-клеточную гиперчувствительность замедленного типа и CD8⁺ Т-клеточную цитотоксичность. Реакции замедленного типа развиваются через 24–48 ч после экспозиции антигена. Цитокины, высвободившиеся в результате иммунокомплексного повреждения, особенно TNF- α , индуцируют экспрессию адгезивных молекул на клеточных мембранах лейкоцитов и эндотелиальных клеток, что значительно увеличивает последующую миграцию лимфоцитов и моноцитов в очаг воспаления. Отличительной особенностью реакций замедленного типа является активация макрофагов гамма-интерфероном, секретлируемым активированными лимфоцитами CD4⁺.

Биологическая сущность и направленность иммунного воспаления заключается в разрушении и удалении из организма конкретного аллергена. Одной из форм локализации аллергенов является формирование гранулем. Они состоят из содержащего аллергены метаплазмированного макрофага, который окружен слоем иммунных лимфоцитов и другими клеточными элементами. Исход гранулем зависит от способности макрофага разрушить аллерген. При хроническом течении ГП развивается фиброзирование. При благоприятном течении процесса иммунная реакция имеет черты защиты и по мере выполнения своих основных эффекторных функций, направленных на локализацию, изоляцию и разрушение антигена, супрессорные механизмы тормозят продолжение иммунной реакции, что клинически реализуется выздоровлением или ремиссией. При истощении супрессорных

механизмов формируется затяжной иммунный ответ, приобретающий патологические черты (нередко с включением аутоиммунных механизмов), что клинически проявляется хронически текущим заболеванием с формированием фиброза.

Основным условием развития ГП является ингаляция антигенного материала определенных размеров в достаточной дозе и в течение определенного времени, чтобы произошла фиксация антигена в мелких дыхательных путях и альвеолах [1–3, 16].

Продолжающаяся антигенная стимуляция поддерживает развитие реакций замедленного типа, ведет к формированию гранулем и активации фибробластов ростовыми факторами, а в итоге – к избыточному синтезу коллагена и интерстициальному фиброзу [16].

Судя по последним данным литературы, среди тех, кто подвергается действию антигенной нагрузки, заболевает примерно 5–15% [17]. Тот факт, что большинство людей, подвергшихся воздействию антигена, не болеют ГП, предполагает наличие, кроме внешних факторов генетической предрасположенности, особенностей иммунного ответа. Вместе с тем до настоящего времени однозначных доказательств не получено [3]. Большинство исследований сосредоточено на полиморфизмах молекул главного комплекса гистосовместимости класса II (HLA-DR и DQ3), которые участвуют в презентации антигенов и распознавании соответствующим Т-клеточным рецептором на поверхности CD4⁺ Т-клеток [3, 4]. В пользу положения о роли наследственных факторов свидетельствуют описанные семейные случаи заболевания [17]. Антигены главного комплекса гистосовместимости класса I также возможно участвуют в патогенезе ГП. У пациентов с ГП были выявлены полиморфизмы в генах комплекса гистосовместимости класса I HLA-A2, иммунопротеасомной каталитической субъединице β типа 8 (PSMB8), которая расщепляет белки с образованием антигенных пептидов для презентации цитотоксическим Т-клеткам и транспортным белкам, связанным с антигенпроцессинговыми (TAP) генами, ответственными за загрузку пептидов на главный комплекс гистосовместимости [18]. Эти данные подчеркивают роль наследственности и важность механизмов презентации антигена в патогенезе ГП.

В настоящее время популярна гипотеза о «двух попаданиях», рассматривающая роль генетической предрасположенности (первый удар), который в сочетании с воздействием провоцирующего антигена (второй удар) приводит к развитию болезни [19].

Молекулы МНС класса II, по-видимому, являются первичным локусом восприимчивости к ГП, за ними следуют полиморфизмы генов, потенциально участвующих в изменении гомеостаза легких и заживлении ран, а также генные мутации, связанные с теломерами. Недавно было обнаружено, что полиморфизмы генов сурфактантных белков 1*/78*SFTPA1* и *SFTPA2* увеличивают риск ГП, тогда как гидрофобные белки сурфактантов *SFTPB* и *SFTPC* были связаны со снижением риска заболевания [20].

Как известно, у пациентов с ГП может развиваться прогрессирующий легочный фиброз. Механизмы этого не полностью выяснены, и могут включать среди прочего наличие распространенных и редких вариантов генов, ответственных за рекрутирование фиброцитов, активацию фибробластов, приводящих к неконтролируемой продукции внеклеточного матрикса и дисбалансу регуляторных цитокинов в сторону Th2. При некоторых фиброзных заболеваниях, в т. ч. при хронических формах ГП с формированием фиброза легочной ткани, было обнаружено истощение и аномальное укорочение теломер [4].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

По особенностям клинического течения и длительности заболевания выделяют острый и хронический варианты болезни (Соглашение ATS/ERS, 2020) [1].

Термин «острый» указывает на ГП с продолжительностью менее 6 мес. и относится к клиническим проявлениям болезни с острым началом и бурным течением.

Клинически симптомы острого ГП сходны с «гриппоподобным симптомокомплексом», который включает в себя лихорадку, озноб, слабость, кашель, одышку. Симптомы обычно разрешаются в течение нескольких дней, однако часто повторяются вновь после нового контакта с «виновным» антигеном. Острая форма диагностируется довольно редко, и правильный диагноз во многом зависит от настороженности врача. Большинство больных с острым течением ГП могут полностью выздороветь при условии элиминации аллергена.

Продолжающийся более 6 мес. ГП относят к хронической его форме, развивающейся при длительном воздействии ингалируемого антигена в невысоких дозах. При этом имеется риск прогрессирования болезни и формирования фиброза легочной ткани, вплоть до сотового легкого.

Учитывая, что фиброз легочной ткани наблюдается не у всех пациентов с ГП, а примерно в 18% случаев хронического течения болезни, в последние годы было предложено выделять ГП с фиброзным фенотипом, а также ГП с нефиброзным (или воспалительным) фенотипом [1]. Это важно, т. к. они имеют свои особенности патогенеза, клинического течения и исходов заболевания, определяющих патогенетические подходы к терапии.

Наши собственные наблюдения касаются 280 детей от 8 мес. до 16 лет, больных ГП, в т. ч. 70 пациентов первого года жизни. По нашим наблюдениям, болезнь развивается в различные возрастные периоды, включая период новорожденности. У самого маленького пациента болезнь дебютировала в 2 мес. жизни.

При этом обычно заболевали дети, имеющие предрасположенность к аллергическим реакциям. Отягощенность по аллергическим заболеваниям в семьях детей с ГП мы отметили у 74%. У большинства больных удавалось проследить причинно-следственный фактор, приведший к болезни.

У всех наблюдавшихся нами детей имело место хроническое течение болезни. У большинства из них (76%) в дебюте присутствовали острые эпизоды болезни с высокой температурой, одышкой, кашлем, выделением мокроты. Лишь у 24% детей начало болезни было постепенным, одышка длительное время оставалась незамеченной. При этом эпизоды острых атак или отсутствовали, или возникали через несколько месяцев от дебюта болезни. Истинный характер заболевания у большинства детей устанавливался не сразу, пациенты, как правило, наблюдались по поводу обструктивного бронхита, бронхиальной астмы, пневмонии. От дебюта заболевания до установления правильного диагноза проходило от 2 мес. до 5 лет. Только у 14% больных в течение первых 2 мес. было заподозрено интерстициальное заболевание легких, и больные были направлены в специализированные пульмонологические отделения.

Клиническая картина ГП у детей не имеет специфических признаков. Основным симптомом является одышка в покое, усиливающаяся при физическом и эмоциональном напряжении, плаче или смехе ребенка. Мы наблюдали одышку у большинства наших пациентов. Частым симптомом является кашель, как правило, мучительный, непродуктивный или со скудной слизистой мокротой. Цианоз – менее постоянный и более поздний признак заболевания. Часто он возникает или усиливается при физической нагрузке, а у детей до года при кормлении.

Физикальные изменения со стороны легких при ГП в той или иной степени присутствуют у всех больных. Практически у всех пациентов прослушиваются нежные крепитирующие «целлофановые» хрипы. Этот аускультативный признак отражает наличие альвеолита и обусловлен разлитием альвеол на вдохе. Количество хрипов увеличивается при обострении заболевания. Нередко у детей с ГП выслушиваются разнокалиберные влажные и сухие хрипы, что является свидетельством вовлечения в патологический процесс бронхиального дерева.

Важными внелегочными симптомами болезни являются слабость, утомляемость, плохая переносимость физической нагрузки. Как правило, с первых недель болезни у больных детей отмечается значительная потеря массы тела, в последующем – отставание в физическом развитии. У некоторых детей при ГП быстро, в течение года, формируется деформация пальцев – утолщение концевых фаланг по типу «барабанных палочек», ногти в форме «часовых стекол» («пальцы Гиппократ»). Этот признак при интерстициальных болезнях легких считается прогностически неблагоприятным. Однако в детском возрасте при положительной динамике заболевания может наблюдаться регресс деформации пальцев и ногтевых фаланг.

По нашим наблюдениям, заболевание у детей с ГП может протекать с различной степенью тяжести. У большинства детей периоды относительного благополучия могут чередоваться с обострениями до 4–6 раз в год, которые обычно провоцируются присоединением

респираторной инфекции. При прогрессировании болезни эпизоды обострений становятся более тяжелыми и длительными.

Нельзя не заметить, что у детей раннего возраста ГП имеет клинические особенности. Процесс у большинства детей раннего возраста, как правило, начинается остро, сопровождается выраженной одышкой, кашлем, хрипами в легких, гипертермией, интоксикацией. Тяжесть клинических проявлений в дебюте заболевания настолько выражена, что обычно требуется госпитализация детей в отделения реанимации и неотложной терапии.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

Диагностика ГП представляет определенные сложности, т. к. ГП не имеет специфических и патогномоничных признаков. Ни один из диагностических критериев не является определяющим. Диагностика ГП строится на основании комплекса анамнестических, клинических, лабораторных, рентгенологических, функциональных данных, а в некоторых случаях для верификации диагноза может потребоваться биопсия легочной ткани.

Периферическая нейтрофилия, лимфопения и повышение неспецифических маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок (СРБ) и скорость оседания эритроцитов (СОЭ), часто отмечаются при остром ГП или во время обострения заболевания. Повышение уровня γ -глобулинов нередко наблюдается при хронических формах ГП. До 50% пациентов с ГП имеют повышенный уровень ревматоидного фактора и циркулирующих иммунных комплексов. Однако эти показатели для ГП не считаются специфичными [21].

Иммунологические исследования при ГП в основном сосредоточены на выявлении специфических IgG к «виновному» антигену [22, 23].

Обнаружение специфических IgG в плазме крови является важным маркером заболевания, позволяющим не только выявить сенсibilизацию к возможному причинно-значимому аллергену, но и разработать для каждого пациента конкретные элиминационные мероприятия. Наличие в плазме крови пациентов специфических IgG (преципитинов), указывающее на воздействие аллергенов, в сочетании с данными анамнеза, клиническими симптомами болезни подтверждает диагноз «ГП». Вместе с тем их отсутствие не исключает диагноз «ГП», ложноотрицательные результаты могут наблюдаться как при остром, так и при хроническом ГП [3].

С другой стороны, нельзя не принимать во внимание, что выявление IgG (преципитатов) лишь указывает на контакт с аллергеном, а не на само заболевание ГП.

Кроме того, как правило, в клинической практике тестируют ограниченное количество потенциальных антигенов, что может не выявить причинно-значимых для данного больного.

У наблюдавшихся нами детей с ГП методом Immunosar были выявлены IgG к грибам рода *Penicillium*, *Aspergillus*, *Candida*, *Cladosporium*, антигенам попугая, голубя. У большинства пациентов с ГП (95,7%) выявлены повышенные

титры специфических IgG. При этом уровень специфических IgG в плазме крови не коррелировал с активностью и тяжестью заболевания.

Сенсибилизация к одному-единственному антигену наблюдалась редко, чаще выявлялась полисенсибилизация к грибам 3–4-го типов, иногда в сочетании с сенсибилизацией к антигенам птиц.

При ГП могут отмечаться сопутствующие IgE-опосредованные реакции гиперчувствительности немедленного типа. Умеренное повышение уровня общего IgE обнаруживалось у большинства наших пациентов, средний уровень IgE составил 142 МЕ. Сенсибилизация с участием специфических IgE чаще всего выявлялась к бытовым аллергенам, реже к пыльцевым и грибковым аллергенам.

Компьютерная томография высокого разрешения (КТВР) является наиболее точным и чувствительным методом визуализации ГП, патологические изменения при этом выявляются более чем у 90% пациентов [3, 4]. Следует отметить, что КТ-картина существенно различается при разных вариантах течения и стадиях заболевания. При остром течении наиболее частыми находками являются изменения в виде снижения прозрачности легочных полей по типу «матового стекла», инфильтративные облаковидные тени [24–28]. Очаговые или диффузные области «матового стекла», соответствующие интерстициальной инфильтрации, наиболее часто располагаются в периферических или центральных отделах легких [25, 27]. Наряду с симптомом матового стекла, часто выявляются небольшие центрилобулярные узелки, мозаичная перфузия и симптом «захвата воздуха» [27]. Размеры узелков обычно не превышают 3–5 мм в диаметре, преобладают в средней и верхних долях и гистологически представляют интерстициальный пневмонит с перибронхиолярным расположением [25, 27]. Мелкоочаговые узелковые тени могут быть настолько выраженными и обильными, что иногда имитируют картину милиарного туберкулеза. Мозаичная перфузия, видимая на КТ-изображениях, происходит из-за шунтирования крови в плохо вентилируемых областях легких в результате обструкции бронхов и бронхиол [25]. В 13% случаев при ГП выявляются тонкостенные кисты, имеющие размеры до 25 мм в диаметре [29].

Рентгенологические и КТ-изменения при остром течении ГП обычно разрешаются в течение 4–6 нед. при отсутствии повторного контакта с «виновным» аллергеном.

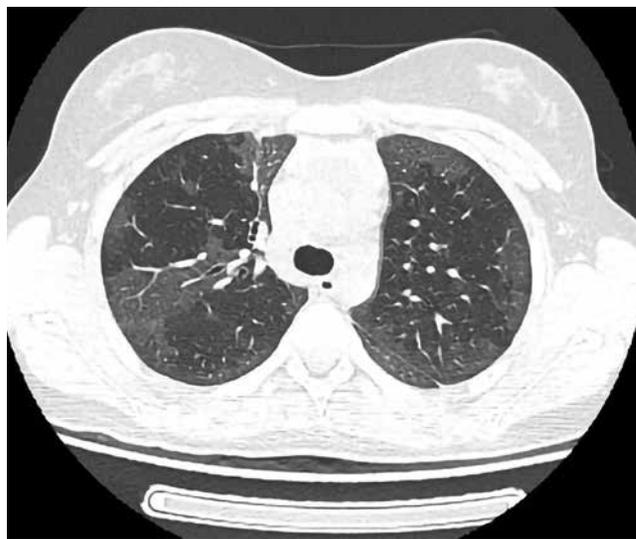
При тяжелом хроническом течении заболевания деформация легочного рисунка становится более выраженной, выявляются признаки консолидации легочной ткани, интерстициального фиброза, полостных образований, тракционные бронхоэктазы, уменьшение размеров легочных полей, при далеко зашедших стадиях формируется картина «сотового легкого». Изменения чаще локализируются в субплевральных отделах или перибронхиально [25].

Свидетельства активного периода заболевания, такие как центрилобулярные узелковые тени и признаки

«матового стекла», также часто выявляются при хроническом течении ГП [27].

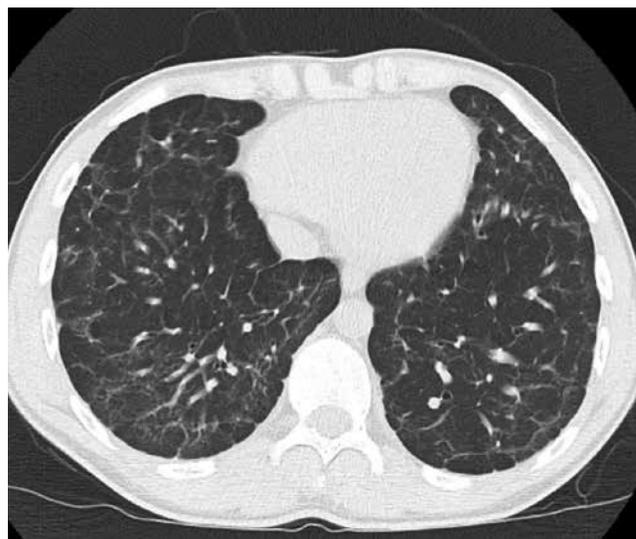
У большинства находящихся под нашим наблюдением детей с хроническим течением ГП были обнаружены изменения интерстиция по типу «матового стекла» (рис. 1). Распространенный фиброз легочной ткани у наблюдавшихся нами детей с ГП наблюдался только у отдельных тяжелых пациентов с хронической формой ГП (рис. 2). Часто встречались локальные фиброзные изменения в различных отделах легких: средней доле и верхних отделах легких, реже в базальных отделах. У некоторых больных выявлялись дисковидные ателектазы, инфильтрация плевры, высокое стояние купола

- **Рисунок 1.** Компьютерная томограмма легких, ребенок 8 лет с гиперсенситивным пневмонитом острого течения
- **Figure 1.** Lung CT scan of an 8-year-old child with acute hypersensitivity pneumonitis



Примечание. Выявлена сенсибилизация к аллергенам птиц. Интерстициальные изменения легочной ткани по типу «матового стекла».

- **Рисунок 2.** Компьютерная томограмма легких у пациента 16 лет с гиперсенситивным пневмонитом хронического течения
- **Figure 2.** Lung CT scan of a 16-year-old patient with chronic hypersensitivity pneumonitis



Примечание. Сенсибилизация к миксту аллергенов плесневых грибов. Признаки фиброза легочной ткани, формирование сотового легкого.

диафрагмы и снижение ее подвижности, признаки легочной гипертензии. У большинства пациентов с ГП выявлялись рентгенологические признаки бронхиальной обструкции.

Наиболее чувствительным функциональным изменением является снижение показателя диффузионной способности легких вследствие вентиляционно-перфузионных нарушений и обеднения микроциркуляторного русла [23].

Нарушение газообмена обычно отражает гипоксемия в покое, усугубляющаяся при физической нагрузке. Падение десатурации в период 6-минутного теста ходьбы позволяет объективно оценить степень гипоксии и дыхательной недостаточности.

Существенные изменения у больных с ГП претерпевают показатели функции внешнего дыхания. В отличие от большинства других интерстициальных заболеваний легких у пациентов с ГП имеются сочетанные изменения функции внешнего дыхания по обструктивному и рестриктивному типу. Отмечается снижение объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1) [30], снижение коэффициента Тиффно (ОФВ1/ФЖЕЛ), увеличение остаточного объема легких (ООЛ) и его доли в общей емкости легких (ОЕЛ). По нашим наблюдениям, у некоторых больных (11%) увеличение ООЛ является стабильным, что свидетельствует о формировании эмфиземы. Вместе с тем у больных с тяжелым течением ГП имеют место выраженные рестриктивные нарушения. При наличии распространенного фиброза легких отмечается стойкое снижение ЖЕЛ до 42,7%, ОЕЛ – до 64,5%.

Следует подчеркнуть, что основное значение определения функциональных показателей внешнего дыхания при ГП заключается в определении тяжести, мониторинге течения, возможного прогрессирования заболевания и реакции на проводимую терапию.

Данные ЭХО-кардиографии могут свидетельствовать о формировании легочного сердца у большинства пациентов с ГП уже на ранних сроках заболевания. При этом отмечается увеличение давления в легочной артерии выше 35 мм рт. ст., расширение правых отделов сердца.

Бронхоскопия: клеточный состав жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ) у взрослых больных с ГП характеризуется увеличением общего количества воспалительных клеток с преобладанием доли лимфоцитов более 50% и уменьшением соотношения CD4/CD8, типичным фенотипом лимфоцитов является CD8⁺/CD56⁺/CD57⁺/CD10⁻ [31].

Гистологическая оценка легочной ткани для диагностики ГП, как правило, не требуется и используется только при затруднении постановки диагноза. Тем не менее биопсия легких до настоящего времени остается «золотым» стандартом диагностики многих форм диффузных болезней легких, хотя на практике этот метод применяется довольно редко из-за высокого риска осложнений [7].

Морфологическая картина острого и при обострении хронического ГП характеризуется появлением в утолщенных участках интерстиция клеточных скоплений

и гранулем. В утолщенной интерстиции межальвеолярных перегородок выявляются фибробласты. В иммунологически индуцированное воспаление легочной паренхимы вовлекаются стенки альвеол, бронхов и бронхиол [7]. ГП гистологически характеризуется классической триадой бронхиолоцентрического интерстициального пневмонита, хронического бронхиолита и плохо сформированных неказеозных гранулем [1], хотя все элементы триады представлены не всегда. Все признаки при ГП присутствуют примерно в 75% случаев, и любой из них может преобладать [32]. Воспалительный инфильтрат состоит в основном из лимфоцитов, могут также присутствовать плазматические клетки и гистиоциты [33, 34]. Хронический бронхиолит может привести к ассоциированной лимфоидной гиперплазии, перибронхиолярной метаплазии, фиброзу бронхиальной стенки и очагам обычного пневмонита [33, 34]. Характерны скопления пенистых макрофагов в перибронхиолярном воздушном пространстве [33, 34]. Гранулемы, которые встречаются в 80% хирургических биопсий легких при ГП, состоят из гистиоцитов или многоядерных гигантских клеток, часто содержащих неспецифические цитоплазматические включения, характеризующиеся как тела Шаумана. Неказеозные гранулемы, как правило, расположены в интерстиции [33, 34].

При развитии легочной гипертензии отмечается гипертрофия артерий и артериол. Васкулит при ГП встречается крайне редко и лишь при фатальном исходе заболевания. В воспалительный процесс также могут вовлекаться плевра, средостение и даже дыхательная мускулатура.

При хроническом течении ГП обнаруживают фибротические изменения различной выраженности. Иногда фиброз ассоциирован с умеренной лимфоцитарной инфильтрацией, плохо очерченными гранулемами. В этом случае диагноз «ГП» также можно предположить по данным морфологического исследования. Часто наблюдается мозаичность процесса, т. е. в разных участках легких одновременно наблюдаются морфологические изменения, отражающие разные этапы патогенеза, начиная от неспецифического воспаления и заканчивая фиброзированием легочной ткани. Морфологически отмечается значительное повреждение аэрогематического барьера легких, замещение кровеносных капилляров волокнистой соединительной тканью. В результате повреждения эластических волокон формируются микрокисты. Могут обнаруживаться гранулемы. Гистологически хроническая форма ГП может быть сходна с фиброзом при неспецифической интерстициальной пневмонии (НСИП), обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) [1].

Особенности, которые помогают отличить ГП от других ИБЛ, включают бронхиолоцентрическое ослабление воспаления/фиброза, перибронхиолярную метаплазию, наличие гранулем и лимфоидный инфильтрат вдали от областей фиброза [35]. Тщательный поиск этих вспомогательных результатов, особенно в биопсиях, взятых из двух разных долей, помогает установить диагноз.

Однако гистологические изменения при хроническом ГП часто не отличаются от таковых при других хронических интерстициальных заболеваниях легких. Так называемый неспецифический легочный фиброз может быть конечным проявлением универсальных реакций при интерстициальных болезнях легких. При далеко зашедших стадиях отмечаются изменения архитектоники легочной паренхимы по типу «сотового легкого». Таким образом, в стадии «сотового легкого» специфичность морфологических изменений при ГП утрачивается! По нашему мнению, биопсию легких у детей следует проводить в исключительных случаях, когда диагноз «ГП» вызывает сомнения, а от его верификации зависит выбор терапии и прогноз жизни пациента.

Дифференциальный диагноз «ГП» проводится с заболеваниями легких, вызванными инфекционным агентом (острый бронхит, бронхиолит, пневмония), бронхолегочной дисплазией, пороками бронхов и легких, бронхиальной астмой. При этом важно учитывать, что в 18–25% случаев возможно сочетание ГП и бронхиальной астмы. Причем у большинства детей приступы бронхиальной астмы предшествуют появлению симптомов ГП.

Рентгенологические изменения при ГП нередко требуют дифференциации с милиарным туберкулезом, другими интерстициальными болезнями легких, прежде всего идиопатическими интерстициальными пневмониями (в т. ч. синдромом Хаммена – Рича), саркоидозом, гистиоцитозом Х, идиопатическим легочным гемосидерозом, некротизирующими легочными васкулитами (гранулематозом Вегенера, микроскопическим полиангиитом, синдромом Гудпасчера), синдромом Черджа – Стросса. ГП следует дифференцировать также с аллергическим бронхолегочным аспергилезом. В плане дифференциального диагноза следует рассматривать онкологические поражения легких и лимфопролиферативные заболевания.

ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ

Ключевую роль в ведении пациентов с ГП играет исключение контакта с причинно-значимым аллергеном.

Основой медикаментозной терапии ГП до настоящего времени являются глюкокортикостероиды (ГКС), противовоспалительное действие которых основано на ингибировании миграции клеток воспаления (нейтрофилов и моноцитов) в ткань легких, препятствии высвобождению цитокинов, супрессии иммунного ответа.

Терапия системными ГКС назначается пациентам с острым и хроническим течением болезни, в особенности тем, у кого имеют место персистирующие симптомы (одышка, кашель, потеря веса, слабость), нарушение легочной функции, гипоксемия или рентгенологическое подтверждение обширного вовлечения легких в процесс.

Нами использовался преднизолон в дозе 1–1,5 мг/кг в сутки (максимальная доза 40 мг в день). Рассчитанная доза, как правило, назначалась пациенту на срок от 4 до 8 нед. Затем при достижении клинического

эффекта она постепенно снижалась до поддерживающей (10–15 мг/сут), которую пациент получал в течение 3–6 мес.

Применение ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) при ГП патогенетически обоснованно, оправданно и клинически эффективно. Следует подчеркнуть, что ИГКС при ГП является назначением off-label. Вместе с тем наш собственный опыт их назначения в средних и высоких дозах (от 500 до 1500 мкг/сут по будесониду) в течение длительного времени, как правило, не менее 1 года, имел у детей с ГП отчетливый положительный клинический эффект [9]. При клинических или функциональных проявлениях бронхообструктивного синдрома оправдано назначение комбинированных ИГКС в сочетании с бронхолитиками (флутиказон + сальметерол, будесонид + формотерол).

Положительный эффект от применения системных и ингаляционных ГКС в течение первого месяца лечения ГП является благоприятным прогностическим признаком.

При отсутствии клинического и функционального эффекта от терапии ГКС назначаются иммуномодулирующие или цитостатические препараты. Иммуномодулирующие препараты используются в качестве терапии второй линии, при отсутствии ответа на ГКС или в качестве дополнительного к ним вспомогательного средства при тяжелом или быстро прогрессирующем течении заболевания. Иммуномодулирующие препараты, используемые у пациентов с ГП, включают азатиоприн, метотрексат, циклофосфамид, циклоспорин, микофенолат мофетил. Общепринятых схем терапии нет [36]. Мы использовали в терапии ГП у детей циклофосфамид в дозе 2 мг/кг/сут x 2 раза в неделю, длительность курса лечения определялась индивидуально, но обычно составляла не менее 3–6 мес. [9].

У пациентов с интерстициальными заболеваниями легких (ИЗЛ) и прогрессирующим легочным фиброзом требуется своевременное назначение антифибротической терапии. Основные надежды в терапии ИЗЛ в последние годы связаны с двумя препаратами: пирфенидон и нинтеданиб. Клинические исследования последних лет показали, что пирфенидон и нинтеданиб замедляли снижение функции легких и улучшали выживаемость пациентов с идиопатическим фиброзом легких и другими ИЗЛ с прогрессирующим фиброзным фенотипом [37–39].

С учетом индивидуальных особенностей пациента и клинического течения болезни показано назначение симптоматической терапии: бронхолитические препараты при наличии клинических и функциональных признаков обструкции, кислородотерапия (в зависимости от выраженности дыхательной недостаточности могут быть использованы увлажненный кислород или кислородные концентраторы), антибиотикотерапия (при присоединении бактериальной инфекции).

Перспективными направлениями терапии ГП являются разработка и использование новых, более эффективных антифиброзных препаратов, ингибиторов цитокинов, препаратов сурфактанта, генной терапии.

Большинство пациентов с различными формами ГП имеют благоприятный прогноз, функция легких может восстановиться практически полностью.

Тяжелое прогрессирование болезни было отмечено лишь у отдельных пациентов. Они сформировали диффузный легочный фиброз и легочно-сердечную недостаточность. Катастрофическое течение болезни явилось причиной летального исхода у 2 наблюдавшихся нами детей в возрасте 12 и 15 лет. У одного пациента 17 лет возникла необходимость трансплантации легких [40].

Основными причинами неблагоприятного исхода при ГП являются отсутствие элиминации причинно-значимых аллергенов, поздняя диагностика болезни и неадекватная терапия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, гиперсенситивный пневмонит у детей является тяжелой инвалидирующей патологией. Это заболевание, которое может дебютировать уже в первые месяцы жизни ребенка и принимать хроническое течение, встречается гораздо чаще, чем диагностируется. Вместе с тем своевременная диагностика и адекватная терапия позволяют добиться стабилизации процесса, предотвратить прогрессирование болезни и улучшить прогноз заболевания.



Поступила / Received 13.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised 30.04.2023

Принята в печать / Accepted 05.05.2023

Список литературы / 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(3):e36–e69. <https://doi.org/10.1164/rccm.202005-2032ST>.
- Авдеев С.Н. Гиперчувствительный пневмонит. *Пульмонология.* 2021;(1):88–99. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-1-88-99>.
- Авдеев С.Н. Hypersensitivity pneumonitis. *Pulmonologiya.* 2021;(1):88–99. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-1-88-99>.
- Selman M., Pardo A., King T.E.Jr. Hypersensitivity pneumonitis: insights in diagnosis and pathobiology. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(4):314–324. <https://doi.org/10.1164/rccm.201203-0513CI>.
- 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(3):301–308. <https://doi.org/10.1164/rccm.201903-0541PP>.
- Fernandez Perez E.R., Kong A.M., Raimundo K., Koelsch T.L., Kulkarni R., Cole A.L. Epidemiology of hypersensitivity pneumonitis among an insured population in the United States: a claims-based cohort analysis. *Ann Am Thorac Soc.* 2018;15(4):460–469. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201704-288OC>.
- Buchvald F., Petersen B.L., Damgaard K., Deterding R., Langston C., Fan L.L. et al. Frequency, treatment, and functional outcome in children with hypersensitivity pneumonitis. *Pediatr Pulmonol.* 2011;46(11):1098–1107. <https://doi.org/10.1002/ppul.21479>.
- Clement A., Nathan N., Epaud R., Fauroux B., Corvol H. Interstitial lung diseases in children. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5(22):1750–1172. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-5-22>.
- Jordan L.E., Guy E. Paediatric feather duvet hypersensitivity pneumonitis. *BMI Case Rep.* 2015;2015.bcr2014207956. <https://doi.org/10.1136/bcr-2014-207956>.
- Лев Н.С., Мизерницкий Ю.Л. *Клинические варианты интерстициальных болезней легких в детском возрасте.* М.: Медпрактика-М; 2021. 368 с.
- Lev N.S., Mizernitskiy Yu.L. *Clinical variants of interstitial lung diseases in childhood.* Moscow: Medpraktika-M; 2021. 368 p. (In Russ.)
- Higashino-Kameda M., Yabe-Wada T., Matsuba S., Takeda K., Anzawa K., Mochizuki T. et al. A critical role of Dectin-1 in hypersensitivity pneumonitis. *Inflamm Res.* 2016;65(3):235–244. <https://doi.org/10.1007/s00011-015-0910-1>.
- Girard M., Israël-Assayag E., Cormier Y. Impaired function of regulatory T-cells in hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J.* 2011;37(3):632–639. <https://doi.org/10.1183/09031936.00055210>.
- 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;177(1):44–55. <https://doi.org/10.1164/rccm.200701-0930C>.
- Bettelli E., Carrier Y., Gao W., Korn T., Strom T.B., Oukka M. et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature.* 2006;441(7090):235–238. <https://doi.org/10.1038/nature04753>.
- Simonian P.L., Roark C.L., Wehrmann F., Lanham A.K., Diaz del Valle F., Born W.K. et al. Th17-polarized immune response in a murine model of hypersensitivity pneumonitis and lung fibrosis. *J Immunol.* 2009;182(1):657–665. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.182.1.657>.
- Garcia de Alba C., Buendia-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(4):427–436. <https://doi.org/10.1164/rccm.201407-1334OC>.
- Ohshimo S., Bonella F., Guzman J., Costabel U. Hypersensitivity Pneumonitis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2012;32(4):537–556. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2012.08.008>.
- Hirschmann J.V., Pipavath S.N.J., Godwin J.D. Hypersensitivity Pneumonitis: historical, Clinical, and Radiologic Review. *Radiographics.* 2009;29(7):1921–1938. <https://doi.org/10.1148/rg.297095707>.
- Aquino-Galvez A., Camarena A., Montañó M., Juárez A., Zamora A.C., González-Avila G. et al. Transporter associated with antigen processing (TAP) 1 gene polymorphisms in patients with hypersensitivity pneumonitis. *Exp Mol Pathol.* 2008;84(2):173–177. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2008.01.002>.
- Fiddler C., Paffrey H. Hypersensitivity pneumonitis. In: Thillai M. *Clinical Handbook of Interstitial Lung Disease.* London: Taylor & Francis Group, LLC International Standard Book; 2018. 547 p.
- Gandhi C.K., Chen C., Amatya S., Yang L., Fu C., Zhou S. et al. SNP and haplotype interaction models reveal association of surfactant protein gene polymorphisms with hypersensitivity pneumonitis of mexican population. *Front Med.* 2021;7:588404. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.588404>.
- King T.E. *Classification and clinical manifestations of hypersensitivity pneumonitis.* 2009.
- Hilman B.C., Amaro-Galvez R. Diagnosis of and treatment of Interstitial lung disease in children. *Pediatr Resir Rev.* 2004;5(2):101–107. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2004.01.001>.
- Morisset J., Johansson K.A., Jones K.D., Wolters P.J., Collard H.R., Walsh S.L.F. et al. Identification of Diagnostic Criteria for Chronic Hypersensitivity Pneumonitis: An International Modified Delphi Survey. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197(8):1036–1044. <https://doi.org/10.1164/rccm.201710-1986OC>.
- 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>.
- Patel R.A., Sellami D., Gotway M.B., Golden J.A., Webb W.R. Hypersensitivity pneumonitis: patterns on high-resolution CT. *J Comput Assist Tomogr.* 2000;24(6):965–970. <https://doi.org/10.1097/00004728-200011000-00025>.
- Мизерницкий Ю.Л. (ред.). *Атлас рентгенодиагностики острых и хронических неспецифических заболеваний легких у детей.* М.: Медпрактика-М; 2014. 276 с.
- Mizernitskiy Yu.L. (ed.). *Atlas of X-ray diagnostics of acute and chronic non-specific lung diseases in children.* Moscow: Medpraktika-M; 2014. 276 p. (In Russ.)
- Silva C.I.S., Müller N.L., Fujimoto K., Kato S., Ichikado K., Taniguchi H. et al. Acute exacerbation of chronic interstitial pneumonia: High-resolution computed tomography and pathologic findings. *J Thorac Imaging.* 2007;22(3):221–229. <https://doi.org/10.1097/01.rti.0000213588.52343.13>.
- 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(1):5–13. <https://doi.org/10.1080/17476348.2018.1395282>.
- Franquet T., Hansell D.M., Senbanjo T., Remy-Jardin M., Müller N.L. Lung cysts in subacute hypersensitivity pneumonitis. *J Comput Assist Tomogr.* 2003;27(4):475–478. <https://doi.org/10.1097/00004728-200307000-00003>.
- Gimenez A., Storrer K., Kuranishi L., Soares M.R., Ferreira R.G., Pereira C.A.C. Change in FVC and survival in chronic fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Thorax.* 2018;73(4):391–392. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210035>.

31. Travis W.D. *Handling and analysis of bronchoalveolar lavage and lung biopsy specimens with approach to patterns of lung injury*. 2007.
32. 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>.
33. Myers J.L. Hypersensitivity pneumonia: The role of lung biopsy in diagnosis and management. *Mod Pathol*. 2012;25(1):558–67. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2011.152>.
34. Grunes D., Beasley M.B. Hypersensitivity pneumonitis: A review and update of histologic findings. *J Clin Pathol*. 2013;66(10):888–895. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2012-201337>.
35. Trahan S., Hanak V., Ryu J.H., Myers J.L. Role of surgical lung biopsy in separating chronic hypersensitivity pneumonia from usual interstitial pneumonia/idiopathic pulmonary fibrosis: Analysis of 31 biopsies from 15 patients. *Chest*. 2008;134(1):126–132. <https://doi.org/10.1378/chest.08-0033>.
36. Bush A., Cunningham S., de Blic J., Barbato A., Clement A., Epaud R. et al. European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children. *Thorax*. 2015;70(11):1078–1084. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207349>.
37. Wijsenbeek M., Kreuter M., Olson A., Fischer A., Bendstrup E., Wells C.D. et al. Progressive fibrosing interstitial lung diseases: current practice in diagnosis and management. *Curr Med Res Opin*. 2019;35(11):2015–2024. <https://doi.org/10.1080/03007995.2019.1647040>.
38. Deterding R.R., DeBoer E.M., Cidon M.J., Cidon M.J., Robinson T.E., Warburton D., Young L.R. Approaching clinical trials in childhood interstitial lung disease and pediatric pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(10):1219–1227. <https://doi.org/10.1164/rccm.201903-0544Cl>.
39. Лев Н.С., Мизерницкий Ю.Л. Современные принципы и перспективы медикаментозной терапии интерстициальных заболеваний легких у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2022;(3):18–22. Режим доступа: <https://www.ped-perinatology.ru/jour/article/view/1647>.
40. Лев Н.С., Мизерницкий Ю.Л., Шатоха П.А., Грознова О.С. Трансплантация легких у подростка с легочным фиброзом в исходе интерстициальной болезни легких (гиперсенситивного пневмонита). *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2020;(6):287–293. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-6-287-293>.
41. Лев Н.С., Мизерницкий Ю.Л., Шатоха П.А., Грознова О.С. Lung transplantation in an adolescent with pulmonary fibrosis as a result of interstitial lung disease (hypersensitivity pneumonitis). *Pediatriya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2020;(6):287–293. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-6-287-293>.

Информация об авторах:

Лев Наталия Сергеевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела хронических воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2; n.lev@mail.ru

Мизерницкий Юрий Леонидович, д.м.н., профессор, заведующий отделом хронических воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2; yulmiz@mail.ru

Information about the authors:

Natalia S. Lev, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Department of Chronic Inflammatory and Allergic Lung Diseases of the Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery named after Academician Yu.E. Veltischev, Pirogov Russian National Research Medical University; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia; n.lev@mail.ru

Yury L. Mizernitskiy, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Chronic Inflammatory and Allergic Lung Diseases of the Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery named after Academician Yu.E. Veltischev, Pirogov Russian National Research Medical University; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia; yulmiz@mail.ru