

Гиперсенситивный пневмонит (экзогенный аллергический альвеолит) у детей (диагностика и лечение). Клинические рекомендации

Н.С.Лев^{✉1}, Н.Н.Розина¹, Ю.Л.Мизерницкий¹, С.Э.Дьякова¹, М.В.Костюченко¹, А.Е.Богорад¹, Л.В.Соколова¹, И.Е.Зорина¹, Н.А.Геппе², А.Б.Малахов², Е.И.Шмелев³, О.И.Симонова⁴, Ю.В.Горина⁴

¹Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е.Вельтищева, ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 125415, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2;

²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

³ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза». 107564, Россия, Москва, Яузская аллея, д. 2;

⁴ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1

✉n.lev@mail.ru

Представлены современные подходы к диагностике и терапии гиперсенситивного пневмонита. Клинические рекомендации направлены на улучшение ранней диагностики, повышение эффективности терапии гиперсенситивного пневмонита, а также медицинской помощи при этом заболевании. Данные рекомендации предназначены педиатрам, пульмонологам, организаторам и экспертным организациям практического здравоохранения.

Ключевые слова: дети, интерстициальные болезни легких, гиперсенситивный пневмонит, экзогенный аллергический альвеолит.

Для цитирования: Лев Н.С., Розина Н.Н., Мизерницкий Ю.Л. и др. Гиперсенситивный пневмонит (экзогенный аллергический альвеолит) у детей (диагностика и лечение). Клинические рекомендации. Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum). 2017; 4: 10–17.

Hypersensitive pneumonitis (exogenous allergic alveolitis) in children (diagnosis and treatment). Clinical recommendations

N.S.Lev^{✉1}, N.N.Rozinova¹, Yu.L.Mizernickiy¹, S.E.Dyakova¹, M.V.Kostyuchenko¹, A.E.Bogorad¹, L.V.Sokolova¹, I.E.Zorina¹, N.A.Geppe², A.B.Malakhov², E.I.Shmelev³, O.I.Simonova⁴, Yu.V.Gorinova⁴

¹Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125415, Russian Federation, Moscow, ul. Taldomskaia, d. 2;

²I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2;

³Central Research Institute of Tuberculosis. 107564, Russian Federation, Moscow, Iauzskaja alleia, d. 2;

⁴National Medical Research Center of Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, Lomonosovskii pr-t, d. 2, str. 1

✉n.lev@mail.ru

Modern approaches to the diagnosis and therapy of hypersensitive pneumonitis are presented. Clinical recommendations are aimed at improving early diagnosis, increasing the effectiveness of GP therapy, as well as medical care for this disease. These recommendations were sent to pediatricians, pulmonologists, organizers and expert organizations of practical public health.

Key words: children, interstitial lung diseases, hypersensitive pneumonitis, exogenous allergic alveolitis.

For citation: Lev N.S., Rozinova N.N., Mizernickiy Yu.L. et al. Hypersensitive pneumonitis (exogenous allergic alveolitis) in children (diagnosis and treatment). Clinical recommendations. Pediatrics (Suppl. Consilium Medicum). 2017; 4: 10–17.

Определение

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 вследствие неоднократного вдыхания разнообразной органической пыли и других веществ. Детализация кодов Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) указана в Приложении 1.

Эпидемиология

Распространенность ГП до настоящего времени остается неуточненной в связи с неосведомленностью врачей относительно этого заболевания, трудностями диагностики.

Распространенность ГП в разных странах варьирует в зависимости от особенностей промышленного и сельского хозяйства, региона, климата, экологического окружения. По международным данным, ГП возникает у 0,5–19,0% лиц, подвергшихся воздействию аллергенов. Имеются немногочисленные данные по распространенности

ГП среди населения, имеющего аллергическое воздействие в силу условий проживания и влияния промышленных и сельскохозяйственных аллергенов. В Великобритании число больных ГП колеблется от 420 до 3 тыс., Франции – 4370, Финляндии – 1400–1700 на 100 тыс. человек, подвергшихся риску воздействия аллергенов. В Российской Федерации данные по распространенности ГП отсутствуют.

Этиология и патогенез

Большинство форм ГП рассматривается как профессиональная патология. 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 являются термофильные актиномицеты, антигены птиц, животных и грибковые аллергены.

Термофильные актиномицеты – микроорганизмы размером менее 1 мкм, обладающие морфологическими свойствами грибов. Они широко встречаются в почве, компосте, воде, в кондиционерах. Наиболее частыми видами термофильных актиномицет, ассоциированными с ГП, являются *Micropolyspora faeni*, *Thermoactinomyces vulgaris*, *Thermoactinomyces viridis*, *Thermoactinomyces saccharis*, *Thermoactinomyces candidum*. Эти микроорганизмы размножаются при температуре 50–60°C, т.е. в тех условиях, которые достигаются в отопительных системах или при гниении органического материала.

Птичьи антигены представлены в основном сывороточными белками – γ -глобулином, альбумином. Эти белки содержатся в экскрементах, секретах кожных желез голубей, попугаев, индюшек, канареек и других птиц.

Среди грибковых антигенов при ГП наибольшее значение имеет *Aspergillus*. *Aspergillus fumigatus* может стать причиной развития альвеолита у городских жителей, так как является частым обитателем влажных, плохо проветриваемых теплых помещений.

У детей ГП возникает обычно именно из-за контакта с различными аллергенами домашнего окружения. В частности, заболевание может быть связано с проживанием ребенка в сырых помещениях, тесным контактом с домашними животными и птицами.

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

При массивном ингаляционном проникновении органической пыли происходит острая реакция с выраженными симптомами интоксикации и поражением респираторной системы в виде пневмонита. При прекращении поступления этиологических агентов в организм эти явления в 2-недельный срок подвергаются регрессии. При ингаляции малых доз происходит удаление этиологических агентов фагоцитами и системной мукоцилиарного клиренса. Длительная ингаляция ведет к истощению элиминационных механизмов.

Основным условием развития ГП является ингаляция антигенов определенных размеров в достаточной дозе и в течение определенного времени, чтобы произошла его фиксация в мелких дыхательных путях и альвеолах. Большинство людей, подвергшихся экспозиции антигена, не болевают ГП, что предполагает кроме внешних факторов участие в развитии заболевания и эндогенных факторов, которые пока изучены недостаточно полно, в том числе генетических факторов и особенностей иммунного ответа.

ГП справедливо считается иммунопатологическим заболеванием, в развитии которого ведущая роль принадлежит аллергическим реакциям 3 и 4-го типа (по классификации P.Gell, R.Coombs, 1968).

Иммунокомплексные реакции (3-й тип) имеют основное значение на ранних этапах развития ГП. Образование иммунных комплексов (ИК) происходит in

situ в интерстиции при взаимодействии ингалируемого антигена и иммуноглобулина G (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 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, продукты арахидоновой кислоты, 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. Практически все типы воспалительных клеток, включая эозинофилы и тучные клетки, задействованы в патогенезе заболевания. Медиаторы, выделяемые этими клетками, в частности интерлейкины и трансформирующий фактор роста β (ТФР- β), потенциально поддерживают воспаление и являются инициаторами ремоделирования легочной ткани.

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 фактор некроза опухоли 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 интерфероном γ , секретируемым активированными лимфоцитами CD4+.

Биологическая сущность и направленность иммунного воспаления заключаются в разрушении и удалении из организма конкретного аллергена. Одна из форм локализации аллергенов – формирование гранулем. Они состоят из метаплазмированного макрофага, содержащего аллергены, который окружен слоем иммунных лимфоцитов и другими клеточными элементами. Исход гранулем зависит от способности макрофага разрушить аллерген. При хроническом течении ГП происходит фиброзирование гранулем. 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 проявляется выздоровлением или ремиссией. При истощении супрессорных механизмов формируется затянувшийся иммунный ответ, приобретающий патологические черты (нередко с включением аутоиммунных механизмов), что клинически проявляется хронически текущим заболеванием с формированием фиброза.

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

Патоморфология

Основной ареной развертывания иммунного воспаления при ГП являются альвеолы, интерстициальная ткань, бронхиолы.

Гранулематоз, альвеолит и бронхиолит составляют так называемую триаду морфологических признаков при ГП, хотя все элементы триады находят не всегда.

Гистологическими проявлениями ГП являются некапсулирующиеся гранулемы, которые обнаруживаются при морфологическом исследовании в 67–90% при ГП. Эти гранулемы нечетко очерчены, содержат большое количество лимфоцитов и сопровождаются распространенными утолщениями альвеолярных стенок, диффузными лимфоцитарными инфильтратами. Гранулемы обычно разрешаются в течение 6 мес при отсутствии повторного контакта с антигеном.

Также характерным морфологическим признаком заболевания является альвеолит, основные воспалительные элементы которого – лимфоциты, плазматические клетки, моноциты и макрофаги. Внутри альвеол часто обнаруживаются пенистые альвеолярные макрофаги. Может быть обнаружен интраальвеолярный фибринозный и белковый выпот.

Морфологические изменения могут также встречаться в малых дыхательных путях. Они включают в себя облитерирующий бронхиолит, перибронхиальные воспалительные инфильтраты, лимфатические фолликулы.

Васкулит при ГП встречается крайне редко и лишь при фатальном исходе заболевания. При развитии легочной гипертензии отмечается гипертрофия артерий и артериол.

В воспалительный процесс могут вовлекаться плевра, средостение и даже дыхательная мускулатура.

Морфологическая картина острого и подострого течения заболевания характеризуется появлением в

утолщенных участках интерстиция клеточных скоплений и гранулем. В утолщенном интерстиции межальвеолярных перегородок выявляются фибробласты. При хроническом течении ГП обнаруживают фибротические изменения, выраженные в разной степени. Иногда фиброз ассоциирован с умеренной лимфоцитарной инфильтрацией, плохо очерченными гранулемами. В этом случае диагноз ГП также можно предположить по данным морфологического исследования. 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».

Часто наблюдается мозаичность процесса, т.е. в разных участках легких одновременно отмечаются морфологические изменения, отражающие разные этапы патогенеза, – начиная от неспецифического воспаления, кончая фиброзированием легочной ткани. Морфологически отмечаются значительное повреждение аэрогематического барьера легких, замещение кровеносных капилляров волокнистой соединительной тканью. В результате повреждения эластических волокон формируются микрокисты. Могут обнаруживаться гранулемы. Морфологическая картина становится аналогичной той, которая наблюдается при других формах фиброзирующих альвеолитов, в частности при идиопатическом фиброзирующем альвеолите. Другими словами, в стадии «сотового легкого» специфичность морфологических изменений при ГП утрачивается, что следует учитывать при диагностике.

Классификация. В 2009 г. гиперсенситивный (гиперчувствительный) пневмонит был включен в отечественную классификацию клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей.

По особенностям клинического течения и длительности заболевания выделяют **острый, подострый и хронический** варианты течения болезни.

Термин «**острое течение**» обычно относится к болезни с бурным началом, но чаще указывает на любой вид гиперчувствительного пневмонита с симптомами продолжительностью менее 1 мес. 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.

Подострым течением считается заболевание от нескольких недель до 4 мес. Большинство больных с острым и подострым течением гиперчувствительного пневмонита могут полностью выздороветь при условии удаления аллергена.

Хроническим считается течение болезни более 4 мес. Оно характеризуется формированием фиброза, эмфиземы, «сотового легкого».

В отечественной терапевтической практике принято выделять 3 клинические формы заболевания: пневмоническую, бронхитическую, астматическую. У детей подобное разделение достаточно условно, так как клиническая картина может варьировать в разные периоды заболевания.

Клиническая картина

Клиническая картина ГП не имеет специфических признаков.

Одышка наблюдается у большинства пациентов с ГП и является наиболее ранним проявлением заболевания. Одышка постоянная, смешанного характера, значительно усиливается при физическом и эмоциональном напряжении, плаче ребенка или при смехе.

Кашель также является частым симптомом у пациентов с этой патологией. Как правило, кашель 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 1 года – при кормлении.

Физикальные изменения со стороны легких при ГП достаточно характерны. Практически у всех пациентов на вдохе прослушиваются нежные крепитирующие «целлофановые» хрипы. Этот аускультативный признак отражает разлипание альвеол и характерен для многих болезней, в основе которых лежит альвео-

лит. Крепитация чаще выслушивается над нижними отделами легких, количество хрипов увеличивается при обострении заболевания. Во время обострений ГП и при присоединении респираторных инфекций выслушиваются также разнокалиберные влажные и сухие хрипы, что свидетельствует о вовлечении в патологический процесс бронхиального дерева.

Важными **внелегочными симптомами болезни** являются **слабость, утомляемость, плохая переносимость физической нагрузки**. Как правило, с первых недель болезни отмечается значительная потеря массы тела у детей, в последующем – отставание в физическом развитии. У отдельных детей формируется периферическая остеоартропатия – утолщение концевых фаланг по типу «барабанных палочек», ногти в форме «часовых стекол» («пальцы Гиппократова»). Этот признак считается прогностически неблагоприятным при интерстициальных болезнях легких.

Гиперсенситивным пневмонитом болеют преимущественно дети, имеющие предрасположенность к аллергическим реакциям.

Выделяют три типа течения болезни: острое, подострое и хроническое.

Острый гиперсенситивный пневмонит обычно развивается через 4–6 ч после массивной экспозиции причинно-значимого аллергена. Заболевание проявляется гриппоподобным симптомокомплексом, который включает в себя лихорадку, озноб, слабость, одышку, кашель. Мокрота если присутствует, то в небольшом количестве, слизистого характера. При аускультации: выслушивается крепитация, иногда свистящие хрипы. Одышка и вялость могут сохраняться в течение нескольких недель.

Подострое течение болезни развивается при повторных контактах с аллергеном в небольших дозах, чаще это происходит в домашних условиях. Основные симптомы: одышка при физической нагрузке, быстрая утомляемость, кашель с выделением слизистой мокроты, в начале болезни иногда наблюдается лихорадка. При аускультации выслушивается крепитация.

Пациенты с острым и подострым течением гиперчувствительного пневмонита могут полностью выздороветь только при условии удаления аллергена. Однако нередко острое или подострое течение болезни переходит в хроническое.

Хронический ГП у детей, как правило, развивается при длительном вдыхании аллергена в невысоких до-

зах, что происходит, когда ребенок проживает в экологически неблагоприятных условиях или имеет ингаляционное воздействие аллергена.

Основным симптомом хронического течения болезни является прогрессирующая одышка. При аускультации выслушиваются крепитирующие хрипы на вдохе. Характерны анорексия и выраженная потеря массы тела, замедление роста. Именно при хроническом течении нередко наблюдаются изменения пальцев рук и ног: утолщение дистальных фаланг пальцев («барабанные палочки») и изменение формы ногтей («часовые стекла»). Заболевание может протекать с разной степенью тяжести. У большинства детей с хроническим течением ГП периоды относительного благополучия сопровождаются обострениями болезни до 4–6 раз в год. Обострения нередко провоцируются присоединением респираторной инфекции. При прогрессировании болезни эпизоды обострений становятся более тяжелыми и длительными.

Клиническая картина ГП у детей раннего возраста имеет свои особенности: как правило, болезнь начинается остро, сопровождается выраженной одышкой, кашлем, хрипами в легких, гипертермией. Дебют нередко напоминает течение острой пневмонии, клинические проявления носят тяжелый характер и обычно требуют госпитализации.

Диагностика

Иммунологические исследования при ГП в основном сосредоточены на поиске специфических IgG к «виновному» антигену. У большинства больных ГП в плазме крови определяются IgG к причинно-значимым аллергенам (чаще всего к грибковым, птичьим, эпидермальным и бытовым) в различных титрах. Обнаружение достоверного уровня IgG в плазме крови у детей в сочетании с характерными данными анамнеза и клинической картиной считается важным диагностическим маркером заболевания.

Европейское респираторное общество (European Respiratory Society 2010, 2013) предлагает 6 основных диагностических критериев ГП:

- указание на воздействие аллергена;
- симптомы болезни, начавшиеся через 4–6 ч после воздействия аллергена;
- повторные симптомы болезни;
- обнаружение преципитирующих антител IgG к известным аллергенам;
- крепитирующие хрипы на вдохе при аускультации;
- снижение массы тела пациента.

Рентгенография и компьютерная томография (КТ) являются важными методами диагностики при ГП у детей. Следует отметить, что рентгенологическая картина существенно различается при разных вариантах течения и стадиях заболевания. При остром и подостром течении 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. Мелкоочаговые тени могут быть столь выраженными и обильными, что иногда имитируют картину милиарного туберкулеза. Нередко обнаруживаются инфильтративные облаковидные тени. Рентгенологические и КТ изменения при остром течении ГП обычно разрешаются в течение 4–6 нед при отсутствии повторного контакта с «виновным» аллергеном.

По мере хронизации заболевания деформация легочного рисунка становится более выраженной, выявляются признаки интерстициального фиброза, полостных образований, тракционные бронхоэктазы, уменьшение размеров легочных полей, при далеко зашедших стадиях формируется картина «сотового легкого». Распространенный фиброз легочной ткани при

ГП у детей наблюдается редко. Локальные фиброзные изменения у детей с ГП могут выявляться в средней доле, базальных и верхних отделах легких.

У большинства пациентов с ГП имеют место рентгенологические признаки бронхиальной обструкции. У отдельных больных выявляются дисковидные ателектазы, инфильтрация плевры, увеличение лимфоузлов средостения, высокое стояние купола диафрагмы и снижение ее подвижности, признаки легочной гипертензии (рис. 1–3).

Функциональные изменения, выявляемые у детей, страдающих ГП, неспецифичны.

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

Нарушение газообмена обычно отражают гипоксемия в покое, усугубляющаяся при физической нагрузке, увеличенный альвеолоартериальный градиент $P(A-a)O_2$ и нормальное или незначительно сниженное парциальное напряжение O_2 в артериальной крови. На ранних стадиях заболевания, как правило, наблюдается нормальное напряжение O_2 в артериальной крови, однако снижение сатурации может наблюдаться во время физической нагрузки.

Нарушения функции внешнего дыхания у детей при ГП проявляются преимущественными изменениями показателей по обструктивному типу: снижается объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$), коэффициент Тиффно ($ОФВ_1/ЖЕЛ$ – жизненная емкость легких).

У пациентов с тяжелым хроническим течением болезни обструктивные нарушения сочетаются с респираторными изменениями вентиляции, фиксируется снижение легочных объемов – общей емкости легких, ЖЕЛ.

Данные эхокардиографии свидетельствуют о формировании легочного сердца у большинства пациентов с ГП уже на ранних сроках заболевания. Отмечаются увеличение давления в легочной артерии выше 35 мм рт. ст., расширение правых отделов сердца.

Бронхоскопия. Определение клеточного состава бронхоальвеолярного лаважа у взрослых больных гиперчувствительным пневмонитом часто свидетельствует об увеличении общего количества воспалительных клеток с преобладанием доли лимфо-

Рис. 1. Гиперсенситивный пневмонит. Острое течение.
Интерстициальные изменения легочной ткани по типу «матового стекла». КТ легких (из архива клиники пульмонологии НИКИ педиатрии им. Ю.Е.Вельтищева).

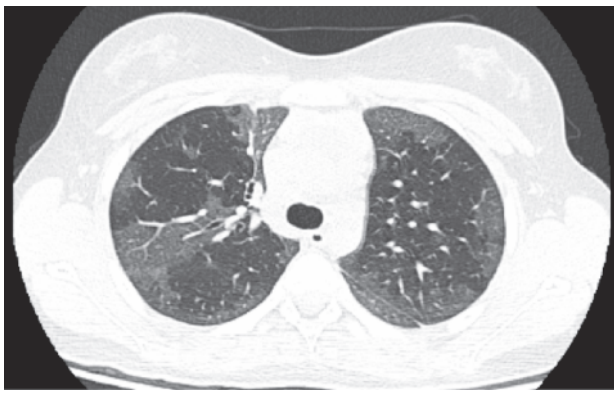
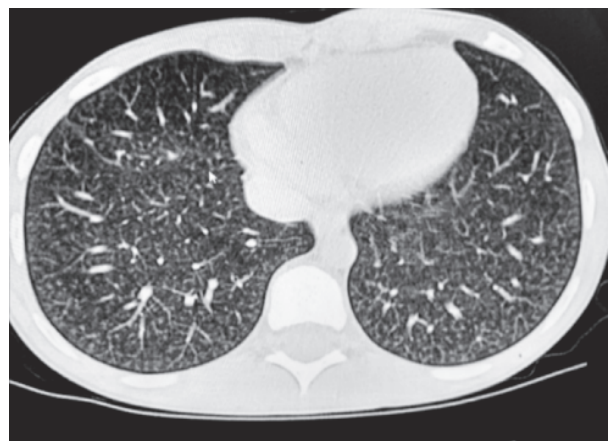


Рис. 2. Гиперсенситивный пневмонит. Подострое течение.
Мелкоочаговые тени, ацинарные узелки. КТ легких (из архива клиники пульмонологии НИКИ педиатрии им. Ю.Е.Вельтищева).



цитов более 50% и уменьшением соотношения CD4/CD8, а типичным фенотипом лимфоцитов является +/CD8+ / CD56+ / CD57+ / CD10-.

Для детей этот показатель не имеет существенного диагностического значения, так как зачастую не отличается от нормы.

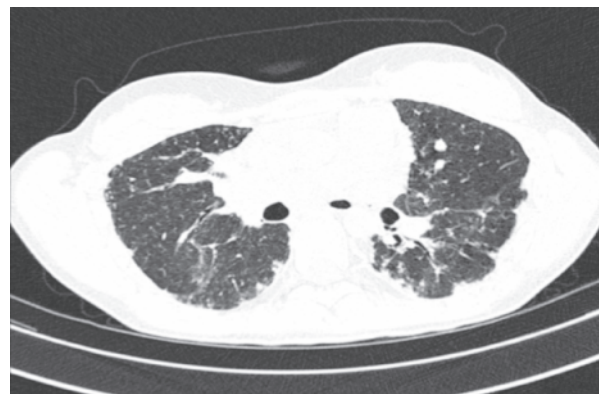
Дифференциальный диагноз ГП проводится:

- С заболеваниями легких, вызванными инфекционным агентом, к таким болезням относятся:
 - **острый бронхит;**
 - **острый бронхиолит;**
 - **пневмония.**
- У детей раннего возраста ГП необходимо дифференцировать с:
 - **бронхолегочной дисплазией;**
 - **пороками бронхов и легких.**
- Из-за острого начала болезни, сопровождающегося одышкой, кашлем и хрипами в легких, необходимо проводить дифференциальную диагностику с **бронхиальной астмой**. При этом важно учитывать, что возможно сочетание ГП и бронхиальной астмы. Сочетание ГП и бронхиальной астмы достигает 5–25%.
- Рентгенологические изменения при ГП важно дифференцировать с **милиарным туберкулезом**.

Примеры формулировки диагнозов при ГП:

- ГП, острое течение.
- ГП, подострое течение.
- ГП, хроническое течение, период обострения.

Рис. 3. Гиперсенситивный пневмонит. Хроническое течение.
Уменьшение объема легочной ткани вследствие распространенного фиброза легочной ткани. КТ легких (из архива клиники пульмонологии НИКИ педиатрии им. Ю.Е.Вельтищева).



Гистологическая оценка легочной ткани, как правило, не требуется для диагностики ГП и используется только при затруднении постановки диагноза.

Необходимо подчеркнуть, что при хроническом течении гиперчувствительного пневмонита патоморфологическая картина утрачивает свои специфические черты, в основном определяются лимфоцитарный альвеолит, признаки фиброза легочной ткани. При этом так называемый неспецифический легочный фиброз может быть конечным проявлением при большинстве интерстициальных болезней легких.

Биопсию легких у детей следует проводить лишь в исключительных случаях, когда диагноз ГП вызывает сомнения, а от верификации болезни зависят выбор терапии и прогноз жизни пациента.

Для косвенного суждения о процессах, происходящих в легочной ткани, в клинической практике используется метод оценки заживления асептического воспаления кожи («кожное окно»), предложенный G.Rebuch, J.Crowley (1955 г.) и модифицированный М.А.Капелько и Е.И.Цветковой (1982 г.). Данный метод позволяет оценить активность воспалительного процесса и фибропластических реакций.

Иногда для уточнения активности, стадии болезни и прогноза ГП необходимо использование специальных исследований: определение альвеоломуцина и уровня интерлейкинов-4, 5, 8, 10, ТФР-β1 в плазме крови иммуноферментным методом.

- В плане дифференциального диагноза обязательно стоят **другие интерстициальные болезни легких**, прежде всего идиопатические интерстициальные пневмонии:
 - **Острая интерстициальная пневмония (или синдром Хаммена–Рича).**
 - **Саркоидоз.**
 - **Гистиоцитоз Х.**
 - **Идиопатический легочный гемосидероз.**
 - **Некротизирующие легочные васкулиты (гранулематоз Вегенера, микроскопический полиангит, синдром Гудпасчера).**
 - **Синдром Черджа–Стросса.**
- ГП следует дифференцировать от **аллергического бронхолегочного аспергиллеза**.
- В плане дифференциального диагноза следует рассматривать:
 - **Онкологические поражения легких.**
 - **Лимфопролиферативные заболевания.**

- ГП, хроническое течение, период ремиссии.
- ГП, хроническое течение, стадия формирования фиброза.

Лечение

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

Основой медикаментозной терапии являются **глюкокортикостероиды** (уровень доказательности 1C), противовоспалительное действие которых основано на ингибировании миграции клеток воспаления (нейтрофилов и моноцитов) в ткань легких, препятствии высвобождению цитокинов, супрессии иммунного ответа.

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

Используется преднизолон (**ATX D07XA02**) в дозе 1–1,5 мг/кг массы тела в день (максимальная доза – 40 мг в день), препарат дается в утреннее время. Рассчитанная доза назначается пациенту на срок 2–4 нед. Затем при достижении клинического эффекта доза препарата постепенно снижается до поддерживающей дозы 10–15 мг/сут, которую пациент должен получать в течение 3–6 мес.

Применение ингаляционных глюкокортикостероидов патогенетически обосновано и клинически эффективно (уровень доказательности 1C). Применяют ингаляционные глюкокортикостероиды в средних и

высоких дозах в течение длительного времени, как правило не менее 1 года. Детям в возрасте до 2 лет назначают будесонид (**ATX R01AD05**) 500–1000 мкг/сут через небулайзер. У детей старшего возраста может быть использован флутиказон (**ATX R03BA05**) в дозе 250–1000 мкг/сут.

Положительный эффект от глюкокортикостероидов в течение 1-го месяца лечения является благоприятным прогностическим признаком.

При отсутствии клинико-лабораторного улучшения на фоне терапии глюкокортикостероидами рассматривают вопрос о назначении цитостатиков, чаще всего назначают циклофосфамид (уровень доказательности 1C) в дозе 2 мг/кг в сутки (**L01AA01**), препарат вводят внутривенно 2 раза в неделю, длительность курса лечения составляет не менее 3–6 мес.

С учетом индивидуальных особенностей пациента и клинического течения болезни используется симптоматическая терапия: бронхолитические препараты при наличии клинических и функциональных признаков обструкции, кислородотерапия (в зависимости от степени тяжести заболевания и проявлений дыхательной недостаточности могут быть использованы увлажненный кислород или кислородные концентраторы), антибиотики при присоединении бактериальной инфекции.

Для профилактики интеркуррентных заболеваний пациентам с ГП показано проведение вакцинации против пневмококка и гриппа.

Ведение пациентов

Первичная диагностика и подбор терапии осуществляются в условиях специализированного пульмонологического стационара или отделения.

В амбулаторно-поликлинических учреждениях при подозрении или в случае выявления бронхолегочных заболеваний врачи-педиатры участковые направляют больных на консультацию в кабинет врача-пульмонолога.

При направлении к врачу-пульмонологу врачами-педиатрами участковыми предоставляется выписка из амбулаторной карты (истории болезни) с указанием предварительного (или заключительного) диагноза, сопутствующих заболеваний, а также имеющихся данных лабораторных и функциональных исследований.

Врач-пульмонолог амбулаторно-поликлинических учреждений оказывает диагностическую, лечебную и консультативную помощь больным с интерстициальными заболеваниями легких.

При невозможности оказания медицинской помощи в кабинете врача-пульмонолога больные направляются в отделение пульмонологии, осуществляющее свою деятельность в соответствии с положениями №4–6 к настоящему Порядку оказания медицинской помощи больным с бронхолегочными заболеваниями пульмонологического профиля для дифференциальной диагностики, выработки тактики и проведения необходимого специализированного лечения.

Профилактика

Возникновение ГП можно уменьшить путем разобщения с причинно-значимым антигеном, снижения антигенной и микробной контаминации в помещениях, применения защитного оборудования, соблюдения правил гигиены.

Исходы и прогноз

Большинство пациентов с острой и подострой формой ГП имеют благоприятный прогноз, функция легких может восстановиться практически полностью.

Хронический ГП является тяжелой инвалидизирующей патологией. Вместе с тем при своевременной диагностике, адекватном и систематическом лечении у большинства больных ГП удастся достичь стабилизации и даже улучшения состояния.

Тяжелое прогрессирование ГП с формированием диффузного легочного фиброза и легочно-сердечной недостаточности отмечается у единичных пациентов. Основными причинами неблагоприятного исхода при ГП являются отсутствие элиминации причинно-значимых аллергенов, позднее диагностирование болезни и неадекватная терапия.

Литература/References

1. Авдеев С.Н., Авдеева О.Е., Чучалин А.Г. Экзогенный аллергический альвеолит. РМЖ. 2007; 6: 20–32. / Avdeev S.N., Avdeeva O.E., Chuchalin A.G. Ekzogennyi allergicheskii al'veolit. RMZh. 2007; 6: 20–32. [in Russian]
2. Илькович М.М. Диссеминированные заболевания легких. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. / Il'kovich M.M. Dissemirovannye zabolevaniia legkikh. M.: GEOTAR-Media, 2011. [in Russian]
3. Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. Под ред. Н.А.Геппе, Н.Н.Розиновой, И.К.Волкова, Ю.Л.Мизерницкого. Российское респираторное общество. М., 2009. / Klassifikatsiia klinicheskikh form bronkholegochnykh zabolevanii u detei. Pod red. N.A.Geppe, N.N.Rozinovo, I.K.Volkova, Yu.L.Mizernitskogo. Rossiiskoe respiratornoe obshchestvo. M., 2009. [in Russian]
4. Костюченко М.В. Атлас рентгенодиагностики острых и хронических неспецифических заболеваний легких у детей. Под ред. Ю.Л.Мизерницкого. М.: Медпрактика-М, 2014. / Kostiuchenko M.V. Atlas rentgenodiagnostiki ostrykh i khronicheskikh nespetsificheskikh zabolevanii legkikh u detei. Pod red. Yu.L.Mizernitskogo. M.: Medpraktika-M, 2014. [in Russian]
5. Лев Н.С., Шмелев Е.И., Розина Н.Н. Гиперчувствительный пневмонит. В кн.: Орфанные заболевания легких у детей. Под ред. Н.Н.Розиновой, Ю.Л.Мизерницкого. М.: Медпрактика-М, 2015; с. 57–67. / Lev N.S., Shmelev E.I., Rozina N.N. Giperchuvstvitel'nyi pnevmonit. V kn.: Orfannye zabolevaniia legkikh u detei. Pod red. N.N.Rozinovo, Yu.L.Mizernitskogo. M.: Medpraktika-M, 2015; с. 57–67. [in Russian]

- Rozinova N.N. Giperchuvstvitel'nyi pnevmonit. V kn.: Orfannye zaboлевaniia legkikh u detei. Pod red. N.N.Rozinovoi, Iu.L.Mizernitskogo. M.: Medpraktika-M, 2015; s. 57–67. [in Russian]
6. Лев Н.С., Шмелев Е.И. Гиперчувствительный пневмонит. В кн.: Хронические заболевания легких у детей. Под ред. Н.Н.Розиновой, Ю.Л.Мизерницкого. М.: Практика, 2011; с. 134–9. / Lev N.S., Shmelev E.I. Giperchuvstvitel'nyi pnevmonit. V kn.: Khronicheskie zaboлевaniia legkikh u detei. Pod red. N.N.Rozinovoi, Iu.L.Mizernitskogo. M.: Praktika, 2011; s. 134–9. [in Russian]
 7. Нестеренко В.Н. Клинические варианты и критерии диагностики экзогенного аллергического альвеолита у детей. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1992. / Nesterenko V.N. Klinicheskie varianty i kriterii diagnostiki ekzogenno al-lergicheskogo al'veolita u detei. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. M., 1992. [in Russian]
 8. Розина Н.Н., Лев Н.С., Богорад А.Е. Эпонимические синдромы в пульмонологии. Справочник. М.: Практика, 2011. / Rozinova N.N., Lev N.S., Bogorad A.E. Eponimicheskie sindromy v pul'monologii. Spravochnik. M.: Praktika, 2011. [in Russian]
 9. Blatman KH, Grammer LC. Chapter 19: Hypersensitivity pneumonitis. Allergy Asthma Proc 2012; 33 (Suppl. 1): S64–6.
 10. Clement A, Eber E. Interstitial lung diseases in infants and children. Eur Respir J 2008; 31: 658–66.
 11. Clement A, Nathan N, Epaul R et al. Interstitial lung diseases in children. Orphanet J Rare Dis 2010; 5 (22): 1750–172.
 12. Hilman BC, Amaro-Galvez R. Diagnosis of and treatment of Interstitial lung disease in children. Pediatr Respir Rev 2004; 5 (2): 101–7.
 13. Fan LL. Hypersensitivity pneumonitis in children. Curr Opin Pediatr 2002; 14: 323–6.
 14. Interstitial Lung Disease. Schwarz MI, King TE Jr, (Eds), 5th ed, Shelton, CT, People's Medical Publishing House, 2011.
 15. Ohshimo S, Bonella F, Guzman J, Costabel U. Hypersensitivity Pneumonitis. Immunol Allergy Clin N Am 2012; 32: 537–56.
 16. Padiatric Respiratory Medicine ERS/handbook, 2010.
 17. Padiatric Respiratory Medicine ERS/handbook, 2013.
 18. Patel RA, Sellami D, Gotway MB et al. Hypersensitivity pneumonitis: patterns on high-resolution CT. J Comp Assist Tomogr 2000; 24: 965–70.
 19. Travis WD. Handling and analysis of bronchoalveolar lavage and lung biopsy specimens with approach to patterns of lung injury. ARP Atlases 2007; 1: 17–47.
 20. Selman M, Pardo A, King TE Jr. Hypersensitivity pneumonitis: insights in diagnosis and pathobiology. Am J Respir Crit Care Med 2012; 186 (4): 314–24.
 21. Selman M. Hypersensitivity pneumonitis. Schwarz M, King TE Jr (eds). Interstitial Lung Disease. 5th ed. Shelton, Conn: People's Medical Publishing House, 2011; p. 597–625.
 22. Schwarz MI, King TE Jr. Interstitial Lung Disease People's. Medical Publishing House, 2011.
 23. Ratjen F, Costabel U, Griesse M, Paul K. Bronchoalveolar lavage fluid findings in children with hypersensitivity pneumonitis. Eur Respir J 2003; 21 (1): 144–8.

Приложение 1

Коды гиперсенситивного пневмонита в МКБ-10

J67 – Гиперсенситивный пневмонит, вызванный органической пылью

Включены: аллергический альвеолит и пневмонит, вызванные вдыханием органической пыли и частиц грибов, актиномицетов или частиц другого происхождения. Исключен: пневмонит, вызванный вдыханием химических веществ, газов, дымов и паров (J68.0)

J67.0 – Легкое фермера [сельскохозяйственного работника]

Легкое жнеца

Легкое косара

Болезнь, вызванная заплесневелым сеном

J67.1 – Багассоз (от пыли сахарного тростника)

Багассозная(ый): болезнь, пневмонит

J67.2 – Легкое птицевода

Болезнь, или легкое, любителя попугаев

Болезнь, или легкое, любителя голубей

J67.3 – Субероз

Болезнь, или легкое, обработчика пробкового дерева

Болезнь, или легкое, работающего на пробковом производстве

J67.4 – Легкое работающего с солодом

Альвеолит, вызванный *Aspergillus clavatus*

J67.5 – Легкое работающего с грибами

J67.6 – Легкое сборщика коры клена

Альвеолит, вызванный *Cryptostroma corticale*

Криптостромоз

J67.7 – Легкое контактирующего с кондиционером и увлажнителями воздуха

Аллергический альвеолит, вызванный грибковой плесенью, термофильными актиномицетами и другими микроорганизмами, размножающимися в системах вентиляции [кондиционирования] воздуха

J67.8 – Гиперсенситивные пневмониты, вызванные другой органической пылью

Легкое мойщика сыра

Легкое кофемола

Легкое работника рыбомучного предприятия

Легкое меховщика [скорняка]

Легкое работающего с секвойей

J67.9 – Гиперсенситивный пневмонит, вызванный неутонченной органической пылью

Альвеолит аллергический (экзогенный) БДУ

Гиперсенситивный пневмонит БДУ

Приложение 2

Критерии оценки качества оказания медицинской помощи

Таблица 1. Организационно-технические условия оказания медицинской помощи	
Вид медицинской помощи	Специализированная медицинская помощь
Возрастная группа	Дети
Условия оказания медицинской помощи	Стационарно, в дневном стационаре
Форма оказания медицинской помощи	Плановая

Таблица 2. Критерии качества оказания медицинской помощи	
Критерий	Уровень достоверности доказательств и убедительности рекомендаций – низкий (консенсус экспертов)
1. Выполнена консультация врача-пульмонолога	D
2. Выполнена КТ органов грудной полости при установлении диагноза, далее – по показаниям	D
3. Выполнено исследование IgG к предполагаемым причинно-значимым аллергенам	D
4. Выполнено исследование функции внешнего дыхания (при отсутствии противопоказаний) у детей старше 5 лет	D
5. Выполнено исследование газов крови или пульсоксиметрия	D
6. Выполнена терапия лекарственными препаратами из группы ингаляционных кортикостероидов при наличии показаний	D
7. Выполнена терапия лекарственными препаратами из группы системных кортикостероидов при наличии показаний	D
8. Выполнена терапия лекарственными препаратами из группы цитостатиков при наличии показаний	D
9. Выполнена терапия лекарственными препаратами из группы короткодействующих селективных β_2 -адреномиметиков или комбинацией лекарственных препаратов группы селективных β_2 -адреномиметиков и группы холинолитиков или группы пролонгированных селективных β_2 -адреномиметиков при наличии обратимой обструкции нижних дыхательных путей при отсутствии медицинских противопоказаний	D

Сведения об авторах

Лев Наталия Сергеевна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния хронических воспалительных и аллергических болезней легких НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е.Вельтищева ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: n.lev@mail.ru

Розинова Надежда Николаевна – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. отд-ния хронических воспалительных и аллергических болезней легких НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е.Вельтищева ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

Мизерницкий Юрий Леонидович – д-р мед. наук, проф., рук. отд-ния хронических воспалительных и аллергических болезней легких НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е.Вельтищева ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

Дьякова Светлана Эвальдовна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния хронических воспалительных и аллергических болезней легких НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е.Вельтищева ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

Костюченко Маргарита Васильевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния хронических воспалительных и аллергических болезней легких, рентгенолог НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е.Вельтищева ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

Богорад Анна Евсеевна – канд. мед. наук, врач отд-ния пульмонологии НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е.Вельтищева ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

Соколова Людмила Вильевна – канд. мед. наук, зав. отд-нием пульмонологии НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е.Вельтищева ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

Зорина Ирина Евгеньевна – врач отд-ния пульмонологии НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е.Вельтищева ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

Геппе Наталья Анатольевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. детских болезней, дир. Университетской детской клинической больницы ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

Малахов Александр Борисович – д-р мед. наук, проф. ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова», гл. внешт. детский специалист-пульмонолог г. Москвы

Шмелев Евгений Иванович – д-р мед. наук, проф., рук. отд. гранулематозных болезней легких ФГБНУ «ЦНИИ туберкулеза»

Симонова Ольга Игоревна – д-р мед. наук, рук. отд-ния пульмонологии и аллергологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей»

Горина Юлия Викторовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния пульмонологии и аллергологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей»