

## Клинико-морфологическая характеристика гиперчувствительного пневмонита

*Э.В. Кусраева<sup>1</sup>, М.В. Самсонова<sup>2,4</sup>, Н.В. Трушенко<sup>3</sup>, Е.Л. Туманова<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБУ Научно-исследовательский институт пульмонологии ФМБА России, Москва, Россия

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Москва, Россия

<sup>4</sup> ГБУЗ Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

Гиперчувствительный пневмонит (ГП) является иммуноопосредованным заболеванием, которое проявляется у скомпрометированных лиц после воздействия провоцирующего ингаляционного фактора. В обзоре литературы приведена новая клинико-морфологическая классификация ГП, представлены современные данные по этиологии, эпидемиологии и патогенезу заболевания, клинической картине разных вариантов течения, нарушениям функции внешнего дыхания, изменениям картины КТ, клеточному составу жидкости бронхоальвеолярных смывов, современным подходам к лечению. Детально проанализированы морфологические критерии согласно новой классификации, что улучшает постановку диагноза патологоанатомами. С учетом того, что диагностика заболевания представляет значительные трудности, приведены гистологические критерии дифференциального диагноза фиброзного варианта ГП и обычной интерстициальной пневмонии (идиопатический легочный фиброз), саркоидоза, лимфоидной интерстициальной пневмонии, легочных проявлений системных заболеваний соединительной ткани.

**Ключевые слова:** гиперчувствительный пневмонит, интерстициальные заболевания легких

**Для корреспонденции:** Элина Валерьевна Кусраева. E-mail: elina.kusraeva@yandex.ru

**Для цитирования:** Кусраева Э.В., Самсонова М.В., Трушенко Н.В., Туманова Е.Л. Клинико-морфологическая характеристика гиперчувствительного пневмонита. Клини. эксп. морфология. 2021;10(3):5–13. DOI: 10.31088/CEM2021.10.3.5-13.

**Финансирование.** Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Статья поступила** 19.02.2021. **Получена после рецензирования** 22.03.2021. **Принята в печать** 21.04.2021.

## Clinical and morphological characteristics of hypersensitivity pneumonitis

*E. V. Kusraeva<sup>1</sup>, M. V. Samsonova<sup>2,4</sup>, N. V. Trushenko<sup>3</sup>, E. L. Tumanova<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Pulmonology Scientific Research Institute under FMBA of Russia, Moscow, Russia

<sup>3</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Moscow, Russia

<sup>4</sup> A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

Hypersensitivity pneumonitis (HP) is an immune-mediated disease that manifests in susceptible individuals after exposure to a provoking inhalation factor. The literature review describes etiological factors of the disease, its epidemiology and pathogenesis, as well as clinical features of various disease courses. A new clinical and morphological classification of HP is also presented. We analyzed changes in functional tests (external respiration function), CT images, cellular components of bronchoalveolar lavages, and modern approaches to the disease treatment. The review includes detailed morphological criteria according to the new classification, which will facilitate the diagnosis by pathologists. Since the diagnosis of the condition presents significant challenges, there are histological criteria for differential diagnosis of the fibrotic HP and usual interstitial pneumonia (idiopathic pulmonary fibrosis), sarcoidosis, lymphoid interstitial pneumonia, and pulmonary manifestations of connective tissue diseases.

**Keywords:** hypersensitivity pneumonitis, interstitial lung diseases

**Corresponding author:** Elina V. Kusraeva. E-mail: elina.kusraeva@yandex.ru

**For citation:** Kusraeva E. V., Samsonova M. V., Trushenko N. V., Tumanova E. L. Clinical and morphological characteristics of hypersensitivity pneumonitis. *Clin. exp. morphology*. 2021;10(3):5–13. DOI: 10.31088/CEM2021.10.3.5-13 (In Russ.).

**Funding.** The study was carried out within the framework of state budget funding.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Received** 19.02.2021. **Received in revised form** 22.03.2021. **Accepted** 21.04.2021.

Гиперчувствительный пневмонит (гиперсенситивный пневмонит, экзогенный аллергический альвеолит) относится к иммунологически обусловленным заболеваниям, развивающимся в ответ на воздействие антигенов. Исторически выделяли острую, подострую и хроническую форму гиперчувствительного пневмонита (1983), однако, согласно последнему консенсусу американской, японской и латиноамериканской торакальных ассоциаций, гиперчувствительный пневмонит подразделяют на фиброзный и нефиброзный варианты [1].

### Этиология

Гиперчувствительный пневмонит (ГП) возникает при воздействии термофильных и других бактерий и продуктов их жизнедеятельности, грибов, животных белков, амёб, химических веществ, а также некоторых лекарственных препаратов, например человеческих моноклональных антител класса IgG1k, блокирующих биологическую активность ИЛ-12 и ИЛ-23 и предотвращающих связывание р40 с рецептором ИЛ-12R-β1, экспрессируемым на поверхности иммунных клеток. Так, A. Ali et al. [2] наблюдали развитие ГП у 61-летнего пациента после пятидневного подкожного введения указанного выше лекарственного препарата. Тем не менее в большинстве наблюдений, несмотря на тщательное собранный анамнез, провоцирующий антиген не удавалось определить у 60% пациентов [3]. Это подчеркивает сложность диагностики и необходимость мультидисциплинарного подхода при постановке данного диагноза.

Наиболее известными вариантами ГП являются болезнь фермеров, болезнь, связанная с холодным воздухом в помещениях с системами кондиционирования, болезнь легких у рабочих, занятых в химическом производстве, болезнь птицеводов [4], багассоз, индуцированный лекарственными препаратами [5]. В Японии описаны два наблюдения так называемого легкого ГП, возникшего у проживающей в деревянном доме супружеской пары из-за воздействия жаркой и влажной среды [6].

Однако не у всех людей, подвергающихся экспозиции антигена, в дальнейшем развивается заболевание – определенную роль играет еще и генетическая предрасположенность заболевших [7]. Молекулы МНС II типа (главного комплекса гистосовместимости II типа), являющиеся основным локусом чувствительности при ГП, определяют силу иммунного ответа, а также с повышенным риском развития заболевания связан полиморфизм генов *HLA-DRB1* и *HLA-DQB1* у пациента [8].

Полиморфизм промотора гена *MUC5B* (муцин 5B) у пациентов с ГП связан со снижением выживаемости, и он более распространен у имеющих фиброзный вариант ГП по сравнению с нефиброзным [9]. Исследования M. R. Hill et al. [10] и R. Janssen et al. [11], проведенные у пациентов с ГП разных этнических групп, показали, что варианты промотора гена тканевого ингибитора металлопротеиназы-3 (ТИМР-3) могут быть связаны со снижением риска развития ГП.

### Эпидемиология

Заболеваемость ГП составляет от 0,3 до 0,9 на 100 000 населения [12]. По данным F. Morell et al. [13], частота ГП равняется 6,2 на 100 000 у лиц, пользующихся перьевыми подушками, и 54,6 на 100 000 у птицеводов.

Среди всех интерстициальных заболеваний легких в Индии в 2012–2015 годах ГП был обнаружен в 513 из 1084 наблюдений (47,3%), причем причиной его возникновения в 48,1% стало использование в помещениях систем кондиционирования воздуха [14]. По данным S. Dhooira et al. [15], из 803 страдающих интерстициальными заболеваниями легких в период с 2015 по 2017 год ГП был выявлен в 10,7% наблюдений.

У детей ГП может составлять до 50% от всех редко встречающихся детских интерстициальных пневмоний [16, 17].

### Патогенез

Необходимое условие развития ГП – ингаляция антигенного материала определенных размеров в достаточной дозе и в течение определенного временного периода. Для того чтобы произошла депозиция антигена в мелких дыхательных путях и альвеолах, антиген должен иметь размеры менее 5 мкм, хотя возможно развитие заболевания и при абсорбции растворимых антигенов из частиц больших размеров, осевших в проксимальных отделах бронхиального дерева.

Ключевую роль в патогенезе заболевания играют процесс сенсибилизации к антигену и появление клинических симптомов после повторного воздействия антигена [18]. ГП справедливо считается иммунопатологическим заболеванием, в развитии которого ведущая роль принадлежит аллергическим реакциям 3-го и 4-го типа (по классификации Gell, Coombs, 1969). На ранних этапах развития заболевания основное значение имеют реакции 3-го типа (иммунокомплексные). Образование иммунных комплексов (ИК) происходит *in situ* в интерстиции при взаимодействии ингалируемого антигена и IgG. Локальные отложения ИК вызывает острое по-

вреждение интерстиция и альвеол, характеризующееся нейтрофильным альвеолитом и повышением сосудистой проницаемости. ИК ведут к активации системы комплемента и альвеолярных макрофагов. Активные компоненты комплемента повышают проницаемость сосудов (C3a) и оказывают хемотаксическое действие на нейтрофилы и макрофаги (C5a). Активированные нейтрофилы и макрофаги вырабатывают и высвобождают провоспалительные и токсичные продукты, такие как кислородные радикалы, гидролитические ферменты, производные арахидоновой кислоты, цитокины (такие как интерлейкин-1 – IL-1, фактор некроза опухоли  $\alpha$  – TNF- $\alpha$ ). Эти медиаторы приводят к повреждению и некрозу клеток и матричных компонентов интерстиция, усиливают острый воспалительный ответ организма и вызывают приток лимфоцитов и моноцитов, которые в дальнейшем поддерживают реакции гиперчувствительности замедленного типа. Иммуные реакции, опосредованные Т-лимфоцитами (4-й тип), включают CD4<sup>+</sup> Т-клеточную гиперчувствительность замедленного типа и CD8<sup>+</sup> Т-клеточную цитотоксичность. Реакции замедленного типа развиваются через 24–48 часов после экспозиции антигена. Цитокины, высвободившиеся в результате иммунокомплексного повреждения, особенно TNF- $\alpha$ , 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<sup>+</sup>. Продолжающаяся антигенная стимуляция поддерживает развитие реакций замедленного типа и ведет к формированию гранулем и активации фибробластов ростовыми факторами и в итоге к избыточному синтезу коллагена и интерстициальному фиброзу [19].

### Иммунологические аспекты

У сенсибилизированных пациентов иммунный ответ после воздействия антигена формируется за счет гуморального и клеточного звеньев иммунитета с образованием антигенспецифических IgG и участием Т-хелперов 1 типа (Th1), соответственно [1]. Это приводит к формированию преимущественно лимфоцитарного воспалительного инфильтрата и гранулематозного воспаления [20, 21]. Некоторые данные свидетельствуют о том, что при ГП преобладает пул Th2-лимфоцитов над Th1 [22], а также апоптоз эпителиоцитов и повышенная активность фибробластов [23], что способствует развитию фиброза легких.

### Клиника

Исторически ГП был разделен на три варианта течения: острый, подострый и хронический. В последующем была предложена новая классификация ГП, чтобы решить некоторые фенотипические совпадения

между подострым и хроническим вариантами, разделившая заболевание на нефиброзный (воспалительный, острый, клеточный) и фиброзный (хронический) варианты ГП, поскольку наличие рентгенологического или гистопатологического фиброза является основным фактором прогноза дальнейшего течения заболевания, а также данные варианты отражают клинические проявления заболевания, различаются по исходам, выживаемости и лечению [24, 25].

Симптомами воспалительного (нефиброзного) ГП являются одышка, кашель, озноб, высокая температура, возникающие через 4–18 часов после воздействия антигена. Симптомы могут нарастать в течение нескольких часов или дней [20, 25]. При фиброзном варианте ГП возможно стертное течение заболевания. У пациентов появляются одышка, которая может усиливаться со временем, сухой кашель, недомогание, усталость, потеря аппетита [20, 25], что по клиническим проявлениям близко к другим интерстициальным заболеваниям легких (ИЗЛ), в частности идиопатическому легочному фиброзу (ИЛФ) [26]. Наиболее часто этот вариант развивается при повторяющемся и низкодозовом воздействии антигена [27].

Парадоксальна роль курения для пациентов с ГП, так как это заболевание реже развивается у курящих, чем у некурящих пациентов с одинаковым объемом экспозиции провоцирующего антигена [20]. Кроме того, курящие после экспозиции имеют более низкий уровень специфических антител [20], а также воздействие сигаретного дыма может уменьшить воспаление и пролиферацию лимфоцитов при нефиброзном варианте ГП [28]. Важно то, что если у курящего все-таки развивается ГП, то заболевание прогрессирует быстрее с развитием фиброзного варианта, чаще рецидивирует и характеризуется более низкой выживаемостью, так как длительное воздействие сигаретного дыма усиливает повреждающее действие провоцирующего заболевание агента [29].

По данным Li-Jing Wang et al. [30], пациенты с фиброзным вариантом были старше и чаще курили, у пациентов же с нефиброзным вариантом ГП нередко встречалась лихорадка. У пациентов с фиброзным ГП возбудитель преимущественно не был идентифицирован, по данным функции внешнего дыхания определялась более низкая жизненная емкость легких (ЖЕЛ), снижалась диффузионная способность легких и доля лимфоцитов в бронхоальвеолярном смыве (БАС) [31]. При хроническом течении заболевания могут возникать обострения в виде усиления одышки с появлением новых участков уплотнения по типу «матового стекла» при КТ легких, что является неблагоприятным прогностическим фактором для таких пациентов вплоть до возникновения дыхательной недостаточности и необходимости осуществления респираторной поддержки.

Пациенты с нефиброзным ГП имеют более благоприятный прогноз, нежели пациенты с фиброзным вариантом и тем более с частыми обострениями.

### Функция внешнего дыхания

У пациентов может наблюдаться гипоксемия, однако при умеренных изменениях ткани легких ее может и не быть. Изменения показателей при исследовании функции внешнего дыхания в таких случаях не являются ни специфическими, ни диагностическими, так как подобные изменения обнаруживаются при многих ИЗЛ [20]. Тем не менее фиброзный вариант ГП характеризуется снижением диффузионной способности легких ( $DL_{CO}$ ), хотя данная характеристика не является специфической для ГП [32]. Также по уровню форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и  $DL_{CO}$  можно оценивать терапевтический эффект от приема глюкокортикостероидов – у пациентов с нефиброзным вариантом наблюдается повышение этих показателей, чего не происходит у пациентов с фиброзным ГП [31].

### Компьютерная томография легких

Нефибрный вариант по данным КТ легких характеризуется мультифокальными, диффузными и центрилобулярными участками уплотнения по типу «матового стекла», участками мозаичной плотности, «воздушными ловушками» при проведении исследования во время фазы выдоха и признаком *head cheese* (сочетание участков уплотнения по типу «матового стекла» и участков повышенной воздушности) [30, 33]. Участки мозаичной плотности чаще встречаются при ГП среди всех ИЗЛ, что делает этот признак диагностически значимым и говорит в пользу ГП при дифференциальном диагнозе [34].

Основные признаки фиброзного варианта – нарушение архитектоники, ретикулярные изменения, появление участков мозаичной плотности преимущественно в верхних и средних долях, тракционных бронхоэктазов, «сотого легкого» [30, 35]. Однако на поздних стадиях фиброзного ГП рентгенологическая картина может напоминать таковую при фиброзных вариантах неспецифической интерстициальной пневмонии (НСИП) или обычной интерстициальной пневмонии (ОИП), иногда в сочетании с признаком *head cheese*. Дифференциальный диагноз в таких случаях может представлять трудности, особенно при неидентифицированном этиологическом факторе [36, 37].

Более высокая выживаемость характерна для пациентов с участками мозаичной плотности на КТ легких [38], наличие же признака *head cheese* свидетельствует о прогрессировании заболевания и неблагоприятном прогнозе [39].

### Бронхоальвеолярный смыв

Показатели клеточного состава бронхоальвеолярного смыва являются высокочувствительными, но низкоспецифическими для диагностики ГП. Один из диагностических критериев – содержание лимфоцитов в БАС, но разные авторы приводят в своих исследованиях разные уровни. J. Morisset et al. [40] указывают на

пороговое значение более 40%, M.L. Salisbury et al. [24] рекомендуют в своей диагностической модели порог в 30%. При нефиброзном варианте ГП доля лимфоцитов в жидкости бронхоальвеолярного смыва в среднем выше (более 30–40%), чем при фиброзном (20% или даже нормальное число – у пациентов с рентгенологическим паттерном ОИП) [41, 42]. Также для разных вариантов ГП имеет значение преобладание различных субпопуляций лимфоцитов: более высокая доля  $CD8^+$  лимфоцитов была обнаружена у пациентов с нефиброзным вариантом ГП, которая снижалась после воздействия антигена, а доля лимфоцитов  $CD4^+$  преобладала при фиброзном варианте [22]. Фактически, цитограмма БАС диагностически значима только при нетипичной картине КТ для дифференциальной диагностики ГП и саркоидоза. При ГП отношение  $CD4^+/CD8^+$  составляет менее 1, а при саркоидозе – более 2 [43]. При дифференциальной диагностике фиброзного ГП и ИЛФ содержание лимфоцитов больше 30% в БАС свидетельствует в пользу диагноза «гиперчувствительный пневмонит» ГП [26].

### Патологическая анатомия

Золотым стандартом для забора материала для гистологического исследования является хирургическая биопсия легкого: именно она в отличие от трансbronхиальной биопсии позволяет получить необходимый объем ткани для уверенной постановки диагноза. Данные относительно трансbronхиальной криобиопсии накапливаются, в целом этот метод перспективен для диагностики ГП [44, 45].

По мнению P. Wang et al. [46], появление при ГП фибробластических фокусов или диффузный зрелый коллагеновый фиброз являются предикторами тяжелого прогрессирующего течения заболевания и раньше приводят к летальному исходу. Такого же мнения придерживаются S. Hanzawa et al. [47], описавшие фиброзный вариант ГП у птицеведа, прогрессирующее течение заболевания у которого потребовало трансплантации легких через 8 лет после постановки диагноза.

Согласно последнему консенсусу [1], для нефиброзного фенотипа выделяют следующие морфологические признаки: бронхиолоцентрическая клеточная интерстициальная пневмония, клеточный хронический бронхолит, гранулематозное воспаление. Гранулемы при ГП обычно представляют собой нечетко ограниченные скопления эпителиоидных и гигантских многоядерных клеток, которые, как правило, расположены перибронхиолярно. Вне гранулем также могут встречаться отдельно лежащие гигантские многоядерные клетки, часто содержащие неспецифические цитоплазматические включения, такие как тельца Шаумана, астероидные тела или кристаллы холестерина; в фокусах организующейся пневмонии могут встречаться тельца Массона.

Для фиброзного варианта ГП характерно нарушение архитектоники легкого с наличием центриацинарного

фиброза. Фиброз охватывает как субплевральные, так и центроацинарные области [48]. Для верной постановки диагноза необходимо обнаружение гранулем и/или гигантских многоядерных клеток. Тем не менее при прогрессировании фиброза это представляет большие сложности.

Гистологические критерии консенсуса по ГП 2020 года приведены в таблице.

Диагноз «гиперчувствительный пневмонит» преимущественно основан на установлении воздействия внешнего фактора, типичных для заболевания изменений на картине КТ легких и гистопатологических

Таблица | Table

Критерии постановки диагноза гиперсенситивного пневмонита |  
Criteria for the HP diagnosis

НФГП (нефиброзный вариант ГП)   Non-fibrotic HP (nfHP)	Вероятный диагноз НФГП   Probable nfHP	Неопределенные для НФГП признаки   Indeterminate features for nfHP
Все три признака хотя бы на одном участке биоптата   Typical histopathological features of nfHP; at least one biopsy site showing all three of the following features	Оба признака, первый и второй хотя бы на одном участке биоптата   Both of the following features (the first and the second from the first column) at least at one biopsy site	Один из признаков хотя бы на одном участке биоптата   At least one biopsy site demonstrating one of the following features
1. Клеточная интерстициальная пневмония   Cellular interstitial pneumonia • бронхиолоцентрическая   bronchiolocentric (airway-centered) • с преобладанием лимфоцитов   lymphocyte-predominant	1. Клеточная интерстициальная пневмония   Cellular interstitial pneumonia • бронхиолоцентрическая   bronchiolocentric (airway-centered) • с преобладанием лимфоцитов   lymphocyte-predominant	1. Клеточная НСИП   Cellular non-specific interstitial pneumonia (NSIP) pattern 2. Организующаяся пневмония   Organizing pneumonia (OP) 3. Перибронхиолярная метаплазия без других признаков, указывающих на ФГП   Peribronchiolar metaplasia without other features suggesting fibrotic HP
2. Клеточный бронхиолит   Cellular bronchiolitis лимфоциты > плазмциты   lymphocyte-predominant (lymphocytes > plasma cells) • ± организующаяся пневмония с тельцами Массона   ± OP with Masson bodies • ± пенистые макрофаги   ± foamy macrophages in terminal air spaces	2. Клеточный бронхиолит   Cellular bronchiolitis • лимфоциты > плазмциты   lymphocyte > predominant (lymphocytes > plasma cells) • ± организующаяся пневмония с тельцами Массона   ± OP with Masson bodies • ± пенистые макрофаги   ± foamy macrophages in terminal air spaces	Отсутствие признаков, характерных для альтернативного диагноза, хотя бы на одном участке биоптата   Absence of features suggesting an alternative diagnosis at least at one biopsy site
3. Нечетко очерченные гранулемы   Poorly formed non-necrotizing granulomas • эпителиоидные и гигантские многоядерные клетки   loose clusters of epithelioid cells and/or multinucleated giant cells • ± интрацитоплазматические включения в перибронхиолярном интерстиции, терминальных бронхиолах   ± intracytoplasmic inclusions in peribronchiolar interstitium, terminal air spaces • ± организующаяся пневмония   OP	Отсутствие признаков, характерных для альтернативного диагноза, хотя бы на одном участке биоптата   absence of features suggesting an alternative diagnosis at least at one biopsy site	
Отсутствие признаков, характерных для альтернативного диагноза   absence of features suggesting an alternative diagnosis at any biopsy site • плазмциты > лимфоциты   plasma cells > lymphocytes • выраженная лимфоидная гиперплазия   extensive lymphoid hyperplasia • четко очерченные / некротические гранулемы   extensive well-defined sarcoid granulomas and / or necrotizing granulomas		

ФГП (фиброзный вариант ГП)   Fibrotic HP (fHP)	Вероятный диагноз ФГП   Probable fHP	Неопределенные для ФГП признаки   Indeterminate for fHP
Типичные признаки ФГП, один или два и три хотя бы на одном участке биоптата   Typical histopathological fHP features; 1 or 2 and 3 at least at one biopsy site	Оба признака, один и два хотя бы на одном участке биоптата   One, two, or both features at least at one biopsy site at least at one biopsy site	Один из признаков хотя бы на одном участке биоптата   At least one biopsy site demonstrating one of the following features
1. Хроническая интерстициальная пневмония   Chronic fibrosing interstitial pneumonia • нарушение архитектоники, фибробластические фокусы ± «соты»   architectural distortion, fibroblast foci ± subpleural honeycombing • паттерн фиброзной НСИП   fibrotic NSIP-like pattern	1. Хроническая интерстициальная пневмония   Chronic fibrosing interstitial pneumonia • нарушение архитектоники, фибробластические фокусы ± «соты»   architectural distortion, fibroblast foci ± subpleural honeycombing • паттерн фиброзной НСИП   fibrotic NSIP-like pattern	1. Хроническая интерстициальная пневмония   Chronic fibrosing interstitial pneumonia • нарушение архитектоники, фибробластические фокусы ± «соты»   architectural distortion, fibroblast foci ± subpleural honeycombing • паттерн фиброзной НСИП   fibrotic NSIP-like pattern
2. Бронхоцентрический фиброз   Airway-centered fibrosis • ± перибронхиолярная метаплазия   ± peribronchiolar metaplasia • ± «мостовой» фиброз   ± bridging fibrosis	2. Бронхоцентрический фиброз   Airway-centered fibrosis • ± перибронхиолярная метаплазия   ± peribronchiolar metaplasia • ± «мостовой» фиброз   ± bridging fibrosis	• ± клеточная интерстициальная пневмония   ± cellular interstitial pneumonia • ± клеточный бронхиолит   ± cellular bronchiolitis • ± организующаяся пневмония   ± OP
3. Нечетко очерченные гранулемы   Poorly formed non-necrotizing granulomas • ± клеточная интерстициальная пневмония   ± cellular interstitial pneumonia • ± клеточный бронхиолит   ± cellular bronchiolitis • ± организующаяся пневмония   ± OP	• ± клеточная интерстициальная пневмония   ± cellular interstitial pneumonia • ± клеточный бронхиолит   ± cellular bronchiolitis • ± организующаяся пневмония   ± OP	Отсутствие признаков, характерных для альтернативного диагноза, хотя бы на одном участке биоптата   Absence of features suggesting an alternative diagnosis at least at one biopsy site
Отсутствие признаков, характерных для альтернативного диагноза   Absence of features suggesting an alternative diagnosis at least at one biopsy site • плазмоциты > лимфоциты   plasma cells > lymphocytes • выраженная лимфоидная гиперплазия   extensive lymphoid hyperplasia • четко очерченные / некротические гранулемы   extensive well-defined sarcoidal granulomas and / or necrotizing granulomas	Отсутствие признаков, характерных для альтернативного диагноза, хотя бы на одном участке биоптата   absence of features suggesting an alternative diagnosis at least at one biopsy site	

признаках. Главная проблема заключается в том, что ни один индивидуальный признак не является достаточным в отдельности и не обязателен. Это приводит к возможности множественных комбинаций признаков, которые способствуют правильной диагностике ГП [1].

Гистологические изменения, характерные для ГП, также следует дифференцировать с другими интерстициальными заболеваниями.

При дифференциальной диагностике с лимфоидной интерстициальной пневмонией необходимо учитывать, что при последней не бывает облитерирующего бронхиолита, а лимфоидная инфильтрация чаще диффузная или в виде лимфоидных скоплений и фолликулов

с герминативными центрами, а не перибронхиолярная, как при ГП.

Для саркоидоза более характерен вид гранул, четко очерченных тонким венчиком соединительной ткани, при ГП гранулемы рыхлые, в большей степени гистиоцитарные с примесью плазматических клеток.

В работе A. Churg et al. [49] при анализе двумя экспертами биопсийного материала от 16 пациентов с фиброзным ГП и 12 пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани (СЗСТ), имеющих интерстициальный фиброз, было показано, что лимфоидные скопления и фолликулы с герминативными центрами выявлялись у семи из 12 пациентов с СЗСТ, перибронхиальные лимфоидные скопления с плазма-

тическими клетками в 3 раза чаще обнаруживали при СЗСТ, в зонах перибронхиолярного фиброза метаплазия (пролиферация) гладких мышц выявлялась у 12 из 16 пациентов с ГП. Число фибробластических фокусов на площадь среза, их расположение, наличие фиброза, присутствие гигантских многоядерных клеток и гранулем, соотношение числа лимфоцитов и эозинофилов не имеют дифференциально-диагностической значимости для различения ГП и СЗСТ [49].

### Лечение

Прекращение экспозиции провоцирующего антигена – первый этап в лечении ГП, причем это эффективнее для нефиброзного варианта, при котором еще не развились необратимые изменения (фиброз) в ткани легких, чем для фиброзного варианта [26]. При лекарственной терапии преимущественно используют системные глюкокортикостероиды, хотя их долгосрочная эффективность не была доказана [20].

Тем не менее даже при исключении провоцирующего антигена из окружающей обстановки пациента фиброз может прогрессировать. По этой причине при лечении используют глюкокортикостероиды, оказывающие иммунодепрессивное действие. С другой стороны, многие исследования подтверждают, что кортикостероиды наиболее эффективны при нефиброзном варианте ГП, так как патогенетически основную роль при этом варианте играет воспаление (лекарственные препараты группы глюкокортикостероидов оказывают противовоспалительное действие, влияя на все фазы воспаления), а вот при фиброзном варианте эффективность терапии кортикостероидами мала [31]. У пациентов с фиброзным ГП, особенно с прогрессирующим течением заболевания, могут рассматриваться для назначения иммуносупрессоры, такие как микофенолата мофетил и азатиоприн [40]. В настоящее время в терапии заболеваний легких с прогрессирующим фиброзом показано использование антифибротических средств. Препарат данной группы нинтеданиба этансульфонат блокирует рецепторы фактора роста фибробластов 1–3 (FGFR 1–3), тем самым предотвращая дальнейшее развитие фиброза [50].

### Заключение

Гиперчувствительный пневмонит – заболевание с крайне разнообразными клиническими проявлениями и вариабельностью морфологической картины и изменений на КТ. В связи с этим необходимо тщательно анализировать анамнестические данные пациентов, обращать внимание на условия их жизни и профессию. Наряду с этим при постановке диагноза, безусловно, необходим мультидисциплинарный подход с привлечением пульмонологов, рентгенологов, специалистов по функциональной диагностике и патологоанатомов. Для заболеваний, схожих с гиперчувствительным пневмонитом, а именно саркоидоза, лимфоидной интерстициальной пневмонии, легочных проявлений при

системных заболеваниях соединительной ткани, обычной интерстициальной пневмонии (идиопатического легочного фиброза) дифференциально-диагностический подход особенно важен.

### Литература/References

1. *Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Myers JL, 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. DOI: 10.1164/rccm.202005-2032ST.
2. *Ali A, Chertoff J, Harden C, Wakefield D, Wynne J.* Stop being so sensitive: An exceptionally rare report of ustekinumab-induced sub-acute hypersensitivity pneumonitis. *Turk J Anaesthesiol Reanim.* 2017;45(5):313–7. DOI: 10.5152/TJAR.2017.31967.
3. *Hanak V, Golbin JM, Ryu JH.* Causes and presenting features in 85 consecutive patients with hypersensitivity pneumonitis. *Mayo Clin Proc.* 2007;82(7):812–6. DOI: 10.4065/82.7.812.
4. *Mikumo H, Yanagihara T, Hamada N, Hashisako M, Ijichi K, Suzuki K et al.* An autopsy case of bird-related chronic hypersensitivity pneumonitis presenting with repeated acute exacerbation. *Respir Med Case Rep.* 2018;24:92–4. DOI: 10.1016/j.rmcr.2018.04.016.
5. *Roden AC, Camus P.* Iatrogenic pulmonary lesions. *Semin Diagn Pathol.* 2018;35(4):260–71. DOI: 10.1053/j.semdp.2018.03.002.
6. *Nakajima A, Saraya T, Mori T, Ikeda R, Sugita T, Watanabe T et al.* Familial summer-type hypersensitivity pneumonitis in Japan: Two case reports and review of the literature. *BMC Res Notes.* 2013;6:371. DOI: 10.1186/1756-0500-6-371.
7. *Aquino-Galvez A, Camarena A, Montaña M, Juárez A, Zamora AC, 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):173–7. DOI: 10.1016/j.yexmp.2008.01.002.
8. *Camarena A, Juárez A, Mejía M, Estrada A, Carrillo G, Falfán R et al.* Major histocompatibility complex and tumor necrosis factor-alpha polymorphisms in pigeon breeder's disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(7):1528–33. DOI: 10.1164/ajrccm.163.7.2004023.
9. *Ley B, Newton CA, Arnould I, Elicker BM, Henry TS, Vittinghoff E et al.* The MUC5B promoter polymorphism and telomere length in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis: An observational cohort-control study. *Lancet Respir Med.* 2017;5(8):639–47. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30216-3.
10. *Hill MR, Briggs L, Montaña MM, Estrada A, Laurent GJ, Selman M et al.* Promoter variants in tissue inhibitor of metalloproteinase-3 (TIMP-3) protect against susceptibility in pigeon breeders' disease. *Thorax.* 2004;59(7):586–90. DOI: 10.1136/thx.2003.012690.
11. *Janssen R, Kruit A, Grutters JC, Ruven HJ, van Moorsel CM, van den Bosch JM.* TIMP-3 promoter gene polymorphisms in BFL. *Thorax.* 2005;60(11):974. DOI: 10.1136/thx.2005.046581.
12. *Fernández Pérez ER, Kong AM, Raimundo K, Koelsch TL, Kulkarni R, Cole AL.* Epidemiology of hypersensitivity pneumonitis among an insured population in the United States: A claims-based cohort analysis. *Ann Am Thorac Soc.* 2018;15(4):460–9. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201704-288OC.

13. Morell F, Villar A, Ojanguren I, Muñoz X, Cruz MJ, Sansano I et al. Hypersensitivity pneumonitis and (idiopathic) pulmonary fibrosis due to feather duvets and pillows. Arch Bronconeumol. 2021;57(2):87–93. DOI: 10.1016/j.arbres.2019.12.003.
14. Singh S, Collins BF, Sharma BB, Joshi JM, Talwar D, Katiyar S et al. Interstitial lung disease in India. Results of a prospective registry. Am J Respir Crit Care Med. 2017;195(6):801–13. DOI: 10.1164/rccm.201607-1484OC.
15. Dhooria S, Agarwal R, Sehgal IS, Prasad KT, Garg M, Bal A et al. Spectrum of interstitial lung diseases at a tertiary center in a developing country: A study of 803 subjects. PLoS One. 2018;13(2):e0191938. DOI: 10.1371/journal.pone.0191938.
16. Xaubert A, Ancochea J, Morell F, Rodriguez-Arias JM, Vil-lena V, Blanquer R et al. Report on the incidence of interstitial lung diseases in Spain. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2004;21(1):64–70. PMID: 15127977.
17. Alhamad EH. Interstitial lung diseases in Saudi Arabia: A single-center study. Ann Thorac Med. 2013;8(1):33–7. DOI: 10.4103/1817-1737.105717.
18. Johansson E, Boivin GP, Yadav JS. Early immunopathological events in acute model of mycobacterial hypersensitivity pneumonitis in mice. J Immunotoxicol. 2017;14(1):77–88. DOI: 10.1080/1547691X.2016.1273284.
19. Авдеева О.Е., Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Экзогенный аллергический альвеолит. Русский медицинский журнал. 1997;17:6. Avdeeva OYe, Avdeev SN, Chuchalin AG. Extrinsic allergic alveolitis. Russian Medical Journal. 1997;17:6 (In Russ.).
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. DOI: 10.1164/rccm.201203-0513CI.
21. 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):301–8. DOI: 10.1164/rccm.201903-0541PP.
22. Barrera L, Mendoza F, Zuñiga J, Estrada A, Zamora AC, Melendro EI 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. DOI: 10.1164/rccm.200701-093OC.
23. García 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):427–36. DOI: 10.1164/rccm.201407-1334OC.
24. Salisbury ML, Myers JL, Belloli EA, Kazerooni EA, Martinez FJ, Flaherty KR. Diagnosis and treatment of fibrotic hypersensitivity pneumonia. Where we stand and where we need to go. Am J Respir Crit Care Med. 2017;196(6):690–9. DOI: 10.1164/rccm.201608-1675PP.
25. Vasakova M, Morell F, Walsh S, Leslie K, Raghu G. Hypersensitivity pneumonitis: Perspectives in diagnosis and management. Am J Respir Crit Care Med. 2017;196(6):680–9. DOI: 10.1164/rccm.201611-2201PP.
26. Leone PM, Richeldi L. Current diagnosis and management of hypersensitivity pneumonitis. Tuberc Respir Dis (Seoul). 2020;83(2):122–31. DOI: 10.4046/trd.2020.0012.
27. Cottin V, Hirani NA, Hotchkiss DL, Nambiar AM, Ogura T, Otaola M et al. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. Eur Respir Rev. 2018;27(150):180076. DOI: 10.1183/16000617.0076-2018.
28. Furuiye M, Miyake S, Miyazaki Y, Ohtani Y, Inase N, Umino T et al. Effect of cigarette smoking on the development of murine chronic pigeon breeder's lung. The difference between a short-term and a long-term exposure. J Med Dent Sci. 2007;54(1):87–95. PMID: 19845140.
29. Churg A, Sin DD, Everett D, Brown K, Cool C. Pathologic patterns and survival in chronic hypersensitivity pneumonitis. Am J Surg Pathol. 2009;33(12):1765–70. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181bb2538.
30. Wang LJ, Cai HR, Xiao YL, Wang Y, Cao MS. Clinical characteristics and outcomes of hypersensitivity pneumonitis: A population-based study in China. Chin Med J (Engl). 2019;132(11):1283–92. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000256.
31. De Sadeleer LJ, Hermans F, De Dycker E, Yserbyt J, Verschakelen JA, Verbeken EK et al. Effects of corticosteroid treatment and antigen avoidance in a large hypersensitivity pneumonitis cohort: A single-centre cohort study. J Clin Med. 2018;8(1):14. DOI: 10.3390/jcm8010014.
32. Riario Sforza GG, Marinou A. Hypersensitivity pneumonitis: a complex lung disease. Clin Mol Allergy. 2017;15:6. DOI: 10.1186/s12948-017-0062-7.
33. Chong BJ, Kanne JP, Chung JH. Headcheese sign. J Thorac Imaging. 2014;29(1):W13. DOI: 10.1097/RTI.0000000000000067.
34. Kligerman SJ, Henry T, Lin CT, Franks TJ, Galvin JR. Mosaic attenuation: etiology, methods of differentiation, and pitfalls. Radiographics. 2015;35(5):1360–80. DOI: 10.1148/rg.2015140308.
35. Dias OM, Baldi BG, Pennati F, Aliverti A, Chate RC, Sawamura MVY et al. Computed tomography in hypersensitivity pneumonitis: Main findings, differential diagnosis and pitfalls. Expert Rev Respir Med. 2018;12(1):5–13. DOI: 10.1080/17476348.2018.1395282.
36. Silva CI, Müller NL, Lynch DA, Curran-Everett D, Brown KK, Lee KS et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis: differentiation from idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia by using thin-section CT. Radiology. 2008;246(1):288–97. DOI: 10.1148/radiol.2453061881.
37. Barnett J, Molyneaux PL, Rawal B, Abdullah R, Hare SS, Vancheswaran R et al. Variable utility of mosaic attenuation to distinguish fibrotic hypersensitivity pneumonitis from idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J. 2019;54(1):1900531. DOI: 10.1183/13993003.00531-2019.
38. Chung JH, Zhan X, Cao M, Koelsch TL, Manjarres DCG, Brown KK et al. Presence of air trapping and mosaic attenuation on chest computed tomography predicts survival in chronic hypersensitivity pneumonitis. Ann Am Thorac Soc. 2017;14(10):1533–8. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201701-035OC.
39. Salisbury ML, Gu T, Murray S, Gross BH, Chughtai A, Sayyoush M et al. Hypersensitivity pneumonitis: Radiologic phenotypes are



- associated with distinct survival time and pulmonary function trajectory. *Chest*. 2019;155(4):699–711. DOI: 10.1016/j.chest.2018.08.1076.
40. *Morisset J, Johansson KA, Vittinghoff E, Aravena C, Elicker BM, Jones KD et al.* Use of mycophenolate mofetil or azathioprine for the management of chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest*. 2017;151(3):619–25. DOI: 10.1016/j.chest.2016.10.029.
  41. *Ohtani Y, Saiki S, Kitaichi M, Usui Y, Inase N, Costabel U et al.* Chronic bird fancier's lung: histopathological and clinical correlation. An application of the 2002 ATS/ERS consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Thorax*. 2005;60(8):665–71. DOI: 10.1136/thx.2004.027326.
  42. *Santos V, Martins N, Sousa C, Jacob M, Padrão E, Melo N et al.* Hypersensitivity pneumonitis: Main features characterization in a Portuguese cohort. *Pulmonology*. 2020;26(3):130–7. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2019.09.004.
  43. *Kebbe J, Abdo T.* Interstitial lung disease: The diagnostic role of bronchoscopy. *J Thorac Dis*. 2017;9(Suppl 10):S996–1010. DOI: 10.21037/jtd.2017.06.39.
  44. *Myers JL.* Hypersensitivity pneumonia: The role of lung biopsy in diagnosis and management. *Mod Pathol*. 2012;25(Suppl 1):S58–67. DOI: 10.1038/modpathol.2011.152.
  45. *Mooney JJ, Koth LL.* Surgical lung biopsy over bronchoalveolar lavage in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(3):371–2. DOI: 10.1164/rccm.201309-1736LE.
  46. *Wang P, Jones KD, Urisman A, Elicker BM, Urbania T, Johansson KA et al.* Pathologic findings and prognosis in a large prospective cohort of chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest*. 2017;152(3):502–9. DOI: 10.1016/j.chest.2017.02.011.
  47. *Hanzawa S, Tateishi T, Takemura T, Okada Y, Yamada Y, Noda M et al.* The analysis of surgical lung biopsy and explanted lung specimens sheds light on the pathological progression of chronic bird-related hypersensitivity pneumonitis. *Intern Med*. 2019;58(8):1145–50. DOI: 10.2169/internalmedicine.1142-18.
  48. *Chiba S, Tsuchiya K, Akashi T, Ishizuka M, Okamoto T, Furusawa H et al.* Chronic hypersensitivity pneumonitis with a usual interstitial pneumonia-like pattern: Correlation between histopathologic and clinical findings. *Chest*. 2016;149(6):1473–81. DOI: 10.1016/j.chest.2015.12.030.
  49. *Churg A, Wright JL, Ryerson CJ.* Pathologic separation of chronic hypersensitivity pneumonitis from fibrotic connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Am J Surg Pathol*. 2017;41(10):1403–9. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000885.
  50. *Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y et al.* INBUILD Trial Investigators. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med*. 2019;381(18):1718–27. DOI: 10.1056/NEJMoa1908681.

### Информация об авторах

Элина Валерьевна Кусраева – ординатор кафедры патологической анатомии и клинической патологической анатомии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Мария Викторовна Самсонова – доктор медицинских наук, заведующая лабораторией патологической анатомии НИИ пульмонологии, старший научный сотрудник патоморфологического отделения Московского клинического научно-практического центра имени А.С. Логинова.

Наталья Владимировна Трушенко – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пульмонологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), научный сотрудник НИИ пульмонологии.

Елена Леонидовна Туманова – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патологической анатомии и клинической патологической анатомии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

### Author information

Elina V. Kusraeva – Resident of the Pathology and Clinical Pathology Department, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-1179-6070>

Maria V. Samsonova – Dr. Sci. (Med.), Head of the Pathological Anatomical Laboratory, Pulmonology Scientific Research Institute; Senior Researcher, Pathomorphology Department, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center.

<https://orcid.org/0000-0001-8170-1260>

Natalya V. Trushenko – Cand. Sci. (Med.), Assistant, Department of Pulmonology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Researcher, Pulmonology Scientific Research Institute.

<https://orcid.org/0000-0002-0685-4133>

Elena L. Tumanova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Pathology and Clinical Pathology Department, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-1149-4061>