

ГЛАВА 4. ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНЫЙ ПНЕВМОНИТ

Н.Н. Макарьянц, С.Н. Авдеев, Е.И. Шмелев

CHAPTER 4. HYPERSENSITIVITY PNEUMONITIS

Natalia N. Makaryants, Sergey N. Avdeev, Evgeniy I. Shmelev

Гиперчувствительный пневмонит (ГП) — заболевание с диффузным поражением легочной паренхимы и мелких дыхательных путей, возникающим в результате иммуноопосредованной реакции в ответ на ингаляционное воздействие антигена. В литературе используются синонимы ГП: экзогенный аллергический альвеолит, гиперсенситивный пневмонит.

Впервые об опасности ингаляции мучной пыли упомянул *O. Magnus* в 1555 г. В 1932 г. *J.F. Campbell* описал клиническую картину поражения легких у фермеров, назвав болезнь «легкое фермера». Термин «экзогенный аллергический альвеолит» предложен *J. Pepys* в 1967 г. Это название наиболее долго использовалось в клинической практике врачей-пульмонологов, поскольку отражало сущность патологического процесса, который заключается в развитии аллергического воспаления, вызываемого факторами внешней среды, с преимущественным поражением респираторных отделов легких. В настоящее время этот термин заменен на ГП, т. к. в основе развития данного заболевания лежит реакция гиперчувствительности замедленного типа в ответ на ингаляционное попадание антигена, которая в конечном счете определяет патогенетический сценарий при различных фенотипах заболевания.

Эпидемиология и факторы риска

Распространенность ГП колеблется в пределах 0,3–4,9 : 100 тыс. населения. Однако она зависит от множества факторов: профессии, бытовых условий, географических особенностей региона, экологической обстановки. В значительной мере на эпидемиологические показатели влияет диагностическая оснащенность в различных регионах.

В структуре интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) на долю ГП, по данным *М.М. Ильковича*, приходится 10,2%, по нашим собственным данным — 17,5%, согласно ведущим зарубежным исследователям — от 6,6 до 15,1%. В большинстве своем ГП диагностируется среди работников сельского хозяйства, у которых он наиболее изучен. Среди птицеводов частота заболевания колеблется от 3 до 14%, у любителей декоративных птиц и голубеводов — от 0,5 до 20%, у работников животноводства (доярок, свинок) — от 2,3 до 8,6%. На случаи острого ГП,

соответствующего «легкому фермера», приходится от 1 до 12% у лиц; такая форма встречается у лиц, имеющих контакт с плесневелым сеном, зерном, соломой. Частота развития ГП у пользователей воздухоочистителей и кондиционеров колеблется в пределах 15–25%. В различных странах распространенность ГП в одних и тех же профессиональных группах неодинакова. Например, «легкое фермера» чаще наблюдается в странах с обильными дождями в осенний период (в США, Великобритании, Швеции, Финляндии): 11% всех случаев ГП в США и только 1–3% в Центральной и Восточной Европе. В Великобритании одной из самых распространенных причин развития ГП до недавнего времени считалось содержание птиц дома. По нашим собственным данным, ГП был выявлен у 6,8% работников птицефабрик, в 11,7% случаев — у работников деревообрабатывающих предприятий, в 16% случаев — у мукомолов.

Этиология

Большинство авторов считают наиболее частыми факторами развития ГП термофильные актиномицеты и плесневые грибы. Эти микроорганизмы можно найти в овощехранилищах, зернохранилищах, кондиционерах, вентиляционных сооружениях, очистительных системах, душевых кабинах, где присутствуют вода и тепло. Такие факторы вызывают формы заболевания, известные как «легкое фермера», «легкое пивовара», «легкое работающего с кондиционером» и др. Контакт с грибами родов *Penicillium*, *Aspergillus*, *Mucor* возможен у лиц, занятых в производстве сыра, выделывании кожи, меха, работников птицеферм, животноводческих комплексов, мукомолов, деревообработчиков. Следует подчеркнуть высокий риск сенсибилизации различными грибами у лиц, работающих в сырых и плохо проветриваемых помещениях (на различных складах, в шахтах, коровниках, теплицах), где концентрация спор в 1 м³ воздуха может достигать 1 600 млн.

Другой большой группой причинных агентов, способных вызвать ГП, являются белки животного и растительного происхождения — подперьевой пушок и помет птиц, которые даже после элиминации антигенов и уборки сохраняются в помещениях до 2 лет. Шерсть различных животных, древесная,

бумажная и зерновая пыль также являются существенными этиологическими факторами развития ГП. Часто причиной ГП становится воздействие металлов (титана, олова, хрома, молибдена, марганца, никеля), которые в расплавленном состоянии весьма опасны. Длительный контакт с ними имеют работники автомобилестроения, металлурги, радиотехники, электронщики и лица, занятые в производстве никелированных и хромированных изделий. Основные этиологические факторы развития ГП

представлены в табл. 1. В настоящее время одной из возможных причин развития ГП считаются микобактерии (*Mycobacterium avium* и *Mycobacterium intracellulare*), которые выявляются у работников саун и любителей джакузи.

Учитывая вышеперечисленные факторы, можно выделить ряд профессий, связанных с риском развития ГП: работники животноводческих и зерновых хозяйств, аграрных и тепличных комплексов, птичники, заготовители кормов, деревообработчики,

Таблица 1. Основные этиологические факторы развития гиперчувствительного пневмонита

Название заболевания	Источник патогенного воздействия (экспозиции)	Этиологические агенты
Легкое фермера	Плесневелое сено, силос, зерно	Термофильные актиномицеты: <i>Micropolyspora faeni</i> , <i>Thermoactinomyces vulgaris</i> , <i>Thermoactinomyces candidus</i> , <i>Saccharomonospora viridis</i> , <i>Thermoactinomyces sacchari</i>
Легкое птицевода, голубевода	Пыль от экскрементов и перьев птиц, сыворотка птиц (голубей, кур, волнистых попугайчиков, канареек, уток, лесных птиц)	Белки сыворотки птиц, полисахариды, ферменты экскрементов
Легкое солодообработывающего рабочего	Плесневелый ячмень, солод	<i>Aspergillus clavatus</i> , <i>Aspergillus fumigatus</i>
Легкое рабочих, обрабатывающих грибы (шампиньоны)	Плесневелый компост грибов	<i>Micropolyspora faeni</i> , <i>Thermoactinomyces vulgaris</i>
Легкое сыродела	Плесень сыра	<i>Penicillium roqueforti</i> , <i>Penicillium casei</i>
Багассоз (болезнь занятых в переработке сахарного тростника)	Плесневелый сахарный тростник	<i>Thermoactinomyces sacchari</i> , <i>Thermoactinomyces vulgaris</i>
Субероз (заболевание рабочих, занятых в производстве пробки)	Плесневелая пробка	<i>Penicillium frequentans</i>
Болезнь, вызываемая пшеничным долгоносиком	Загрязненная мука	<i>Sitophilus granarius</i>
Заболевания, вызванные обработкой дерева: коры клена, красного дерева (секвойоз), древесной массы красного кедра (туи); «болезнь буковой дробленки»	Опилки, пульпа дерева	<i>Cryptostroma corticale</i> , <i>Aureobasidium pullulans</i> , <i>Alternaria tenuis</i> , <i>Rhizopus nigricans</i> , <i>Aspergillus fumigatus</i>
Заболевания, вызванные применением аэрационных и увлажнительных систем	Загрязненные микроорганизмами вода и воздух	<i>Micropolyspora faeni</i> , <i>Naegleria gruberi</i> , <i>Pullularia</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Mucor</i> , <i>Penicillium</i> , <i>Fusarium</i> , <i>Cephalosporium</i> , <i>Flavobacterium</i>
Летний тип альвеолита	Сезонное загрязнение атмосферы микробами в Юго-Восточной Азии	<i>Trichosporon cutaneum</i>
Легкое жителей Новой Гвинеи	Соломенные крыши	<i>Streptomyces olivaceus</i>
Заболевание рабочих, перерабатывающих красный перец	Плесневелые стручки перца	<i>Mucor stolonifer</i> , <i>Penicillium glaucum</i> , <i>Rhizopus nigricans</i>
Заболевания, связанные с производством детергентов	Ферменты детергентов	<i>Bacillus subtilis</i>
Легкое работающих с рыбной мукой	Рыбная мука	Белок рыбы
Легкое нюхателей порошка гипофиза (при несахарном диабете)	Порошок гипофиза свиней и крупного рогатого скота	Белок свиней и крупного рогатого скота
Легкое скорняка	Шерсть животных	Животные белки (?)
Альвеолит, вызванный молоком	Молоко	Белки молока
Заболевания рабочих вивариев	Экскременты и шерсть животных	Белки и ферменты животных
Альвеолиты, вызванные низкомолекулярными соединениями	Химические соединения	Диизоцианаты, тримелитиковый ангидрид, соли тяжелых металлов

работники лесопилок, скорняки, меховщики, швеи, библиотекари, работники складов и архивариусы, лица, занятые на производстве пива, молочных продуктов и др. Однако ГП может развиваться не только у представителей каких-либо определенных профессиональных групп, но и лиц, использующих в быту перьевые подушки и одеяла, у владельцев домашних питомцев (птиц, грызунов) и при различных увлечениях, таких как вязание, шитье, коллекционирование старых книг и периодических изданий, моделирование и изготовление макетов, плетение корзин, изготовление изделий из камня и пр. Эпизоды затопления жилищ, утечки воды, плохое обслуживание кондиционеров и систем вентиляции, повреждение сыростью предметов мебели, половых и настенных покрытий также могут стать причиной развития альвеолита.

К сожалению, в общей клинической практике перечисленные факторы учитываются крайне редко, а сбор анамнеза у пациента зачастую ограничивается уточнением принадлежности его к какой-либо профессии. Тем не менее контингент, имеющий риск развития ГП, намного шире и включает в себя не только лиц, связанных по роду деятельности с различными вредностями, но и имеющих определенные хобби и неблагоприятные условия проживания и работы. У пациента с ГП могут отсутствовать явные указания на «профессиональное» антигенное воздействие, но при этом он работает в ненадлежащих условиях (непродветриваемое помещение, неисправная система вентиляции, ремонт вблизи рабочего места и т. п.). Развитие заболевания зависит не только от природы, но и от частоты, длительности и дозы поступающего в организм агрессивного фактора, характера его взаимодействия со структурными элементами легкого и органов иммуногенеза.

Патогенез, морфология и классификация

В основе патогенеза ГП, как уже говорилось ранее, лежат реакции гиперчувствительности, преимущественно III и IV типа. Реализация их в конкретном клиническом фенотипе заболевания зависит от множества факторов, а именно от дисперсности и размеров вдыхаемых частиц, их антигенных свойств, длительности экспозиции и ее интенсивности. Необходимым условием развития ГП является именно ингаляционный путь проникновения антигенного материала. И здесь хотелось бы отметить, что ингаляционное воздействие паров, дымов и токсинов на респираторную систему не может считаться ГП и классифицируется как отдельная патология, поскольку отсутствует главный и необходимый «виновник» развития ГП – антигенная частица, которая и запускает целый каскад клеточных и гуморальных ответных реакций макроорганизма. Большое значение имеет величина вдыхаемых частиц. Так, частицы 2–3 мкм обычно не способны вызвать ГП, поскольку проникновение их в альвеолы затруднено. Мелкодисперсные частицы (< 2–3 мкм) проникают глубоко

в дистальные респираторные пути и могут являться причиной развития ГП.

Замечено, что данное заболевание может развиваться по разным вариантам и соответствовать фенотипам ГП, которые разительно отличаются друг от друга, имеют различную клиническую симптоматику, рентгенологическую картину, а главное – различные исходы и прогноз. Реализацию патогенного воздействия можно разделить на острый и хронический варианты. К развитию острого варианта (фенотипа) ГП приводит, как правило, массивный, чаще однократный контакт с агрессивным агентом, который иногда может самостоятельно регрессировать при устранении причинного воздействия. Хронический вариант ГП наблюдается у лиц с регулярно повторяющимся, длительным антигенным воздействием (как правило, профессиональным или постоянно имеющимся в быту) и может сопровождаться появлением фиброза в легочном интерстиции. Ранее этот вариант заболевания определяли как подострый. Однако в течение последних нескольких лет от данного определения отказались, поскольку критерии диагностики представлялись нечеткими, особенно в том, что касалось перехода подострого процесса в хронический (при существующей стадийности болезни). Поэтому большинство специалистов, занимающихся этой проблемой, сошлись во мнении, что целесообразнее выделять хронический вариант течения ГП, что подчеркивает длительное существование антигенного воздействия, без острой фазы заболевания. Также у пациентов с хроническим вариантом ГП встречается особый фенотип – с прогрессирующим развитием фиброза, когда, несмотря на устранение причинного фактора и прекращение контакта с ним, заболевание продолжает прогрессировать и по своему клиническому течению близко к идиопатическому легочному фиброзу (ИЛФ).

В 2020–2021 гг. были опубликованы 2 международных консенсуса, в которых предложено выделять 2 фенотипа ГП: фиброзный длительностью > 6 мес. и острый нефиброзный (воспалительный) длительностью < 6 мес. Однако данная классификация, хотя и имеет под собой фундаментальную базу, требует осмысления и детализации, поскольку некоторые клинические вопросы остаются нерешенными. У пациентов с хроническим повторяющимся, но нечастым антигенным воздействием (например, связанным с многолетним хобби) ГП протекает несколько лет, имеется выраженная гранулематозная реакция, но явные признаки фиброза отсутствуют. Может ли в таком случае заболевание считаться острым? Или, например, как расценивать сочетание гранулематозной реакции и начальных признаков фиброза при морфологическом исследовании материалов биопсии пациентов с ГП, если эти признаки находятся за пределами разрешающей способности компьютерной томографии (КТ)? И, как следствие, возникает вопрос, главный для клинициста: какой

метод лечения выбирать для таких «пограничных» пациентов?

Таким образом, при всем разнообразии ГП, на наш взгляд, можно условно выделить 3 основных фенотипа: острый, хронический нефиброзный и хронический с прогрессирующим фиброзом.

Патогенез острого гиперчувствительного пневмонита

При остром варианте течения этиологический агент воздействует на основные реагирующие системы: гранулоциты, моноциты, альвеолярные макрофаги, комплемент, эндотелий сосудов и клетки респираторного эпителия. При поступлении в дистальные дыхательные пути частиц, обладающих антигенными свойствами, включаются реакции гуморального и клеточного иммунитета. Иммунокомплексные реакции имеют основное значение на ранних этапах развития ГП. Это создает условия для отложения иммунных комплексов (ИК) на базальной мембране легких и сосудов. Локальная депозиция ИК вызывает острое повреждение интерстиция и альвеол, их отек и инфильтрацию, что в итоге проявляется нейтрофильным альвеолитом и васкулитом. Отложение ИК на альвеолярно-капиллярной мембране приводит к резкому угнетению главной ее функции — газообмена, а это обуславливает развитие дыхательной недостаточности по рестриктивному типу. Возможно отложение ИК в области базальной мембраны бронхов, что является причиной нарушения бронхиальной проходимости. 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 хемокины (интерлейкин (IL)-8, регулирующий активацию Т-клеток, и макрофагальный воспалительный протеин-1), цитокины (IL-1 и фактор некроза опухоли (TNF)- α). В результате возникает стереотипная реакция респираторной системы в виде острого неспецифического воспаления. Одновременно моноциты и в большей степени альвеолярные макрофаги придают этиологическим факторам формы, более удобные для восприятия иммунной системой — лимфоцитами. После этого этиологический фактор принято называть антигеном. Поэтому при цитологическом исследовании жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) у пациентов с острым вариантом ГП в первые 2 суток отмечается повышенное содержание нейтрофилов, затем сменяющееся высоким лимфоцитозом, который может достигать 60–70% и служить одним из отличительных признаков данного заболевания. Выраженность и клинические проявления острой фазы варьируют от едва заметных изменений до ярких проявлений с клиникой интоксикации и локальными симптомами поражения респираторной системы. Характер острой фазы зависит от доз и свойств этиологических

агентов, а также от того, в каком состоянии находятся защитные системы организма больного.

При массивном ингаляционном проникновении агрессивного агента происходит острая реакция с выраженными симптомами интоксикации и поражением респираторной системы в виде пневмонитов. При прекращении поступления этиологических агентов в организм эти явления регрессируют в 2-недельный срок. При ингаляции малых доз происходит удаление этиологических агентов фагоцитами и системой мукоцилиарного клиренса. Длительная ингаляция ведет к истощению элиминационных механизмов. Еще одним фактором, способствующим формированию ГП, является взаимоотношение этиологических агентов с макрофагами. Некоторые из этиологических агентов оказывают прямое цитопатогенное действие, ускоряя депрессию элиминационных механизмов (фагоцитоза, мукоцилиарного клиренса). В первую очередь, это относится к низкомолекулярным химическим веществам. Морфологически для острого ГП характерны повреждение микроциркуляторного русла легких, развитие внутриклеточного и интерстициального отека, мононуклеарная (лимфоцитарная) инфильтрация межальвеолярных перегородок. Возможно повреждение альвеолярного эпителия (рис. 1).

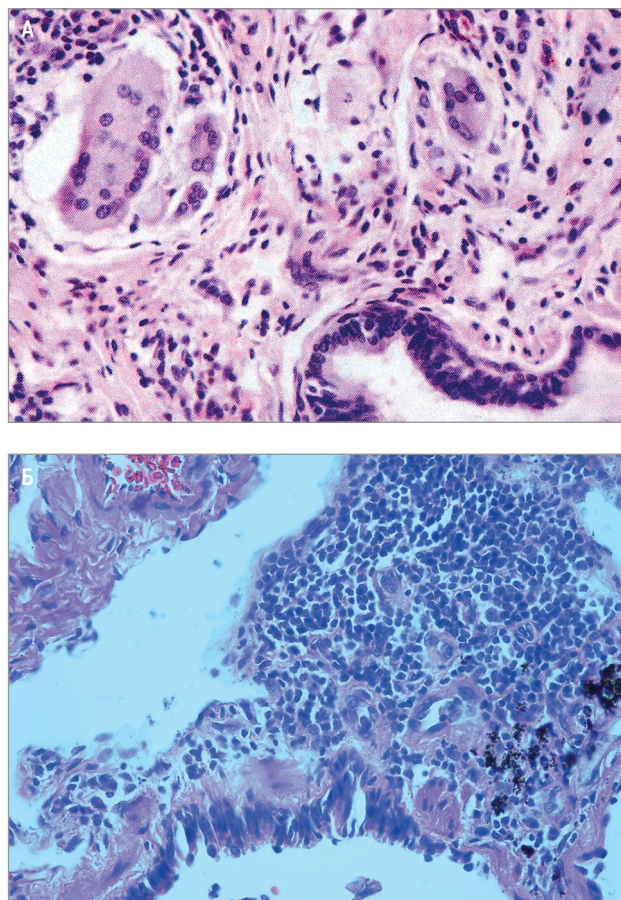


Рис. 1. Острый вариант течения гиперчувствительного пневмонита: А — полиморфизм многоядерных макрофагов, $\times 400$; Б — лимфоидно-макрофагальный инфильтрат рядом с терминальной бронхиолой, $\times 200$. Окраска гематоксилином и эозином (из архива проф. Л.Н. Лепеха)

Если контакт с причинным фактором продолжается длительно, то после приобретения этиологическим фактором формы аллергена заболевание протекает далее и характеризуется развитием иммунного воспаления. Такое течение заболевания мы регистрировали в основном (72% случаев) у лиц с повторяющейся на протяжении длительного времени ингаляцией субстанций животного и растительного происхождения (древесной и мучной пыли, шерсти животных) и расценивали его как хронический ГП (без развития фиброза). На этом этапе главная роль принадлежит лимфоцитам и макрофагам. Именно поэтому при цитологическом исследовании жидкости БАЛ у таких пациентов определяется повышенное содержание лимфоцитов (по нашим данным, от 30 до 40%), но не настолько высокое, как при остром варианте ГП и активированных макрофагов (20%). Активированные макрофаги выделяют большое количество лизосомальных ферментов, обладающих мощным провоспалительным потенциалом; активируются процессы коллагенообразования, конечной фазой которого является легочный фиброз.

Биологическая сущность и направленность иммунного воспаления заключается в разрушении и удалении из организма конкретного аллергена. Одной из форм локализации аллергенов является формирование рыхлых гранул, содержащих многоядерные гигантские макрофаги, гистиоциты и лимфоциты (рис. 2). Примечательно, что характерные для туберкулеза или саркоидоза эпителиоидные клетки, на наличие которых при ГП указывают некоторые авторы, при электронномикроскопическом исследовании идентифицируются как гистиоциты (тканевые или интерстициальные макрофаги). Это более согласуется с патогенетическими аспектами иммунокомплексного воспаления и имеет определяющее значение в дифференциальной диагностике ГП от других ИЗЛ. Количество лимфоидных элементов в составе гранул заметно варьирует, может быть незначительным, тогда как содержание гистиоцитов и многоядерных макрофагов с признаками лимфоцитарного фагоцитоза по мере развития макрофагальной реакции, наоборот, возрастает. Исход гранул зависит от способности макрофага разрушить аллерген. При дальнейшем хроническом течении процесса происходит фиброзирование гранулем.

При благоприятном течении заболевания 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

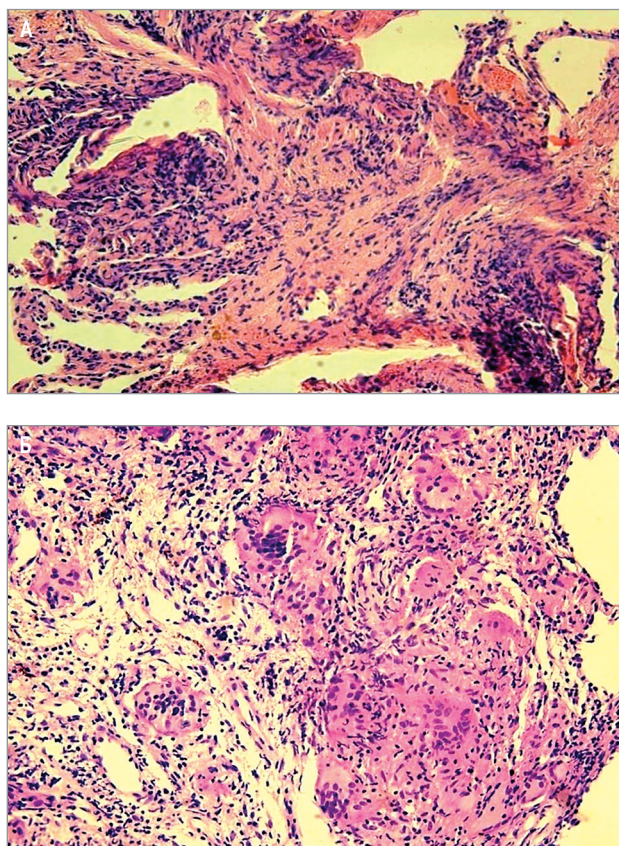


Рис. 2. Морфологическая картина хронического нефиброзирующего варианта: А – лимфоидная и макрофагальная инфильтрация на фоне фиброзных изменений респираторного отдела при хроническом течении гиперчувствительного пневмонита; Б – гранулемоподобное скопление многоядерных макрофагов. Окраска гематоксилином и эозином (из архива проф. Л.Н. Лепеха)

хронически текущим заболеванием с формированием фиброза и/или его прогрессированием. Основной ареной развертывания иммунного воспаления при ГП являются альвеолы, интерстициальная ткань, бронхиолы. В воспалительный процесс могут вовлекаться плевра, средостение и даже дыхательная мускулатура. Морфологическая картина хронического нефиброзирующего варианта характеризуется появлением в утолщенных участках интерстиция клеточных скоплений и развитием гранулематозной реакции (рис. 2). В утолщенной интерстиции межальвеолярных перегородок могут выявляться фибробласты.

Третий, заключительный, этап патологического процесса – фиброзирование: происходит фиброзная дезорганизация легочной ткани с формированием морфологической картины «сотового легкого». По нашим наблюдениям, пациенты с хроническим течением заболевания и прогрессирующим фиброзным фенотипом в большинстве случаев имели многолетний контакт с птицами или с органическими соединениями. При длительном хроническом течении ГП часто наблюдается мозаичность процесса, т. е. в разных участках легких одновременно наблюдаются различные этапы патогенеза – от неспецифического воспаления до фиброирования.

Морфологически отмечаются: диффузный интерстициальный и очаговый пневмосклероз, сочетающийся со слабо выраженной клеточной реакцией, главным образом макрофагальной, внутри- и внеклеточными отложениями кальция и/или железа в виде характерных телец Шаумана; значительное повреждение аэрогематического барьера легких; замещение кровеносных капилляров волокнистой

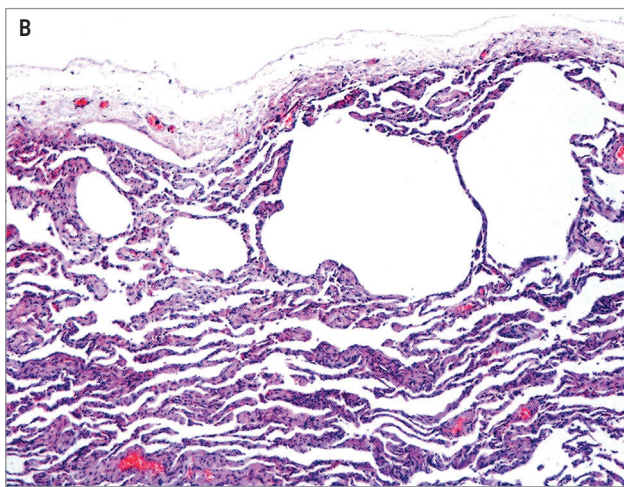
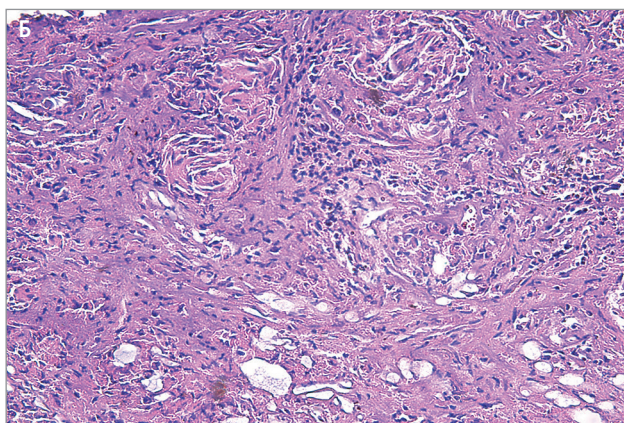
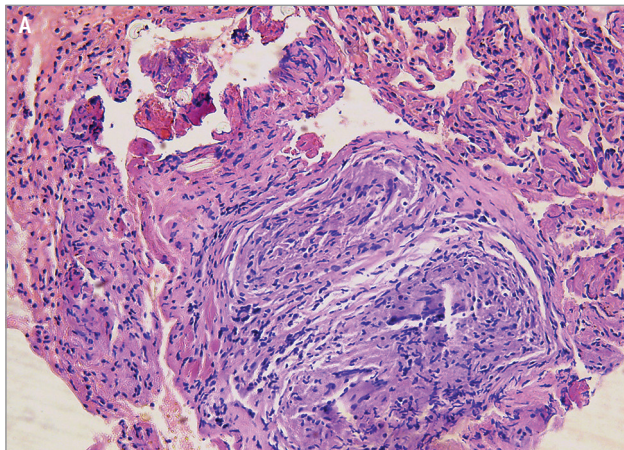


Рис. 3. Фиброзные изменения легочной ткани при хроническом фиброзном фенотипе гиперчувствительного пневмонита: А – очаговый фиброз; Б – фиброателектаз с участком организующейся пневмонии; В – интерстициальный фиброз, образование эмфизематозных полостей и подплевральных «сот». Окраска гематоксилином и эозином; $\times 400$ (из архива проф. Л.Н. Лепеха)

соединительной тканью. Формируются микрокисты в результате повреждения эластических волокон. Гранулемы обнаруживаются реже. Морфологическая картина становится аналогичной таковой при других формах ИЗЛ, сопровождающихся развитием и/или прогрессированием фиброза, в частности при ИЛФ, и представляет собой обычную интерстициальную пневмонию (рис. 3). Другими словами, в стадии «сотового легкого» специфичность морфологических изменений при ГП практически утрачивается, что следует учитывать при диагностике.

Клиническая картина, рентгенологические проявления, диагностика

Клинические проявления ГП зависят от многих факторов: степени антигенности причинного аллергена, интенсивности и продолжительности воздействия, особенностей организма. Эти же факторы определяют и течение заболевания. Симптоматика ГП складывается из признаков поражения респираторной системы – респираторной симптоматики и общих симптомов, – характеризующих системную реакцию на патологический процесс в респираторной системе.

Острый вариант гиперчувствительного пневмонита

Развивается быстро – от нескольких суток до 1 мес., имеет бурное начало с гриппоподобным синдромом, сопровождающимся лихорадкой, интоксикацией, одышкой, ознобом, артралгией, сухим приступообразным кашлем. Одышка – наиболее постоянный признак ГП. Однако при остром течении заболевания она не является доминирующей жалобой и наблюдается, по нашим данным, у 46% больных. «Общие» симптомы, как правило, выражены сильнее.

При выполнении КТВР у пациентов с остропротекающим ГП чаще всего регистрируют умеренное повышение плотности легочной ткани, которое представляет собой хорошо известный симптом «матового стекла». Данные изменения могут быть диффузными или локальными, равномерными или в виде рассеянных участков. Объем поражения легких зачастую зависит от массивности антигенного воздействия и от сроков выполнения рентгенологического исследования, связанного с фазой патогенетического процесса. Также при остром течении ГП могут обнаруживаться «воздушные ловушки», которые являются следствием обструкции мелких бронхов в результате развития бронхиолита, очень важного диагностического признака острого ГП. Кроме того, у 30% больных наблюдается локальное утолщение междольковых перегородок, которое происходит вследствие полнокровия капиллярной сети, интерстициального отека и обильной мононуклеарной инфильтрации (рис. 4).

При функциональном исследовании у преобладающего большинства пациентов определяются

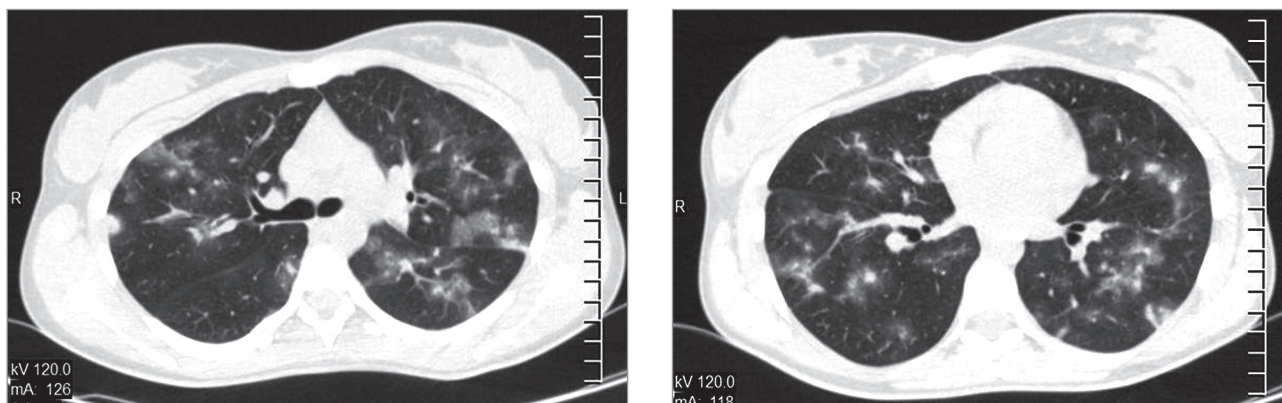


Рис. 4. Острый гиперчувствительный пневмонит как результат контакта с сеном. Компьютерная томография

нарушения газообменной функции легких (снижаются парциальное напряжение кислорода в артериальной крови [P_aO_2] и диффузионная способность легких по монооксиду углерода [DL_{CO}] и нарушения бронхиальной проходимости. Однако степень выраженности таких изменений, как правило, невысока. Многие исследователи предлагают считать наличие экспозиции к «виновному» антигену и реакцию на преципитины одними из основополагающих методов диагностики острого ГП. По нашим данным, у $\sim 1/2$ наблюдаемых пациентов с ГП было отмечено повышение уровня иммуноглобулина (Ig) G в крови, а у всех больных острым вариантом ГП – IgM. Высокий ($\geq 1 : 8$) или средний ($1 : 4$) уровень сенсибилизации при определении преципитирующих антител зарегистрирован у 80% больных, особенно к грибам родов *Candida* и/или *Aspergillus*, но только при этом фенотипе заболевания.

Бронхологическое исследование является очень важной диагностической манипуляцией, в первую очередь из-за возможности использования цитологического исследования жидкости БАЛ. Цитограмма жидкости БАЛ отражает приток в респираторный отдел лимфоцитов, где они составляют большинство (по нашим данным – 63,8%). Среди лимфоцитов много зрелых плазматических клеток. Кроме того, определяются все типы гранулоцитов, в т. ч. нейтрофилы, что имеет большую диагностическую ценность для данного варианта ГП (табл. 2).

При остром варианте заболевания очень часто допускаются диагностические ошибки (63–78% случаев). Среди наиболее частых ошибочных диагнозов – острые респираторные вирусные инфекции, пневмония, бронхиальная астма, а также COVID-19.

Хронический (нефиброзный) вариант гиперчувствительного пневмонита

Длительность заболевания составляет ≥ 6 мес. Хронический (нефиброзный) вариант ГП наблюдается преимущественно у лиц, имеющих периодический, но повторяющийся контакт с «виновным» агентом (как правило, с белками животного и растительного происхождения). В клинической картине доминируют сухой кашель, интенсивность которого варьируется от легкого покашливания до приступообразных проявлений, и одышка различной интенсивности, преимущественно инспираторного характера. Жалобы на наличие признаков интоксикации у пациентов с данным течением заболевания крайне редки, в отличие от острого, однако могут иметь место «общие» симптомы – слабость, повышенная утомляемость.

Рентгенологическая картина чаще всего (в 80% случаев) представлена мелкоочаговой центрилобулярной диссеминацией в различных отделах легких, иногда в сочетании с участками уплотнения по типу «матового стекла». Иногда наблюдаются инфильтрация плевры, увеличение лимфоузлов средостения, высокое стояние купола диафрагмы и снижение ее подвижности (рис. 5, 6).

Нарушения функции легких при данном варианте ГП отмечаются практически у всех больных. Чаще всего страдает газообменная функция. Наиболее частым показателем ее нарушения является снижение DL_{CO} и P_aO_2 , несколько реже происходит снижение коэффициента диффузии. По данным различных авторов, нарушения бронхиальной проходимости регистрируются с различной частотой (у 77–98% больных), по результатам наших собственных наблю-

Таблица 2. Особенности эндопульмональной цитограммы бронхоальвеолярного лаважа при остром течении гиперчувствительного пневмонита

Группы наблюдения	Число клеток, $\times 10^6/\text{мл}$	Клеточные элементы, %				
		Макрофаги	Лимфоциты	Нейтрофилы	Эозинофилы	Тучные клетки
Группа контроля (здоровые лица)	0,12 \pm 0,09	81,02 \pm 6,09	10,86 \pm 3,91	3,93 \pm 1,02	0,38 \pm 0,24	0,21 \pm 0,29
Острый вариант ГП	0,59 \pm 0,10	23,79 \pm 7,59	63,86 \pm 3,23	8,79 \pm 2,44	1,76 \pm 1,58	1,08 \pm 1,10

Примечание: ГП – гиперчувствительный пневмонит.

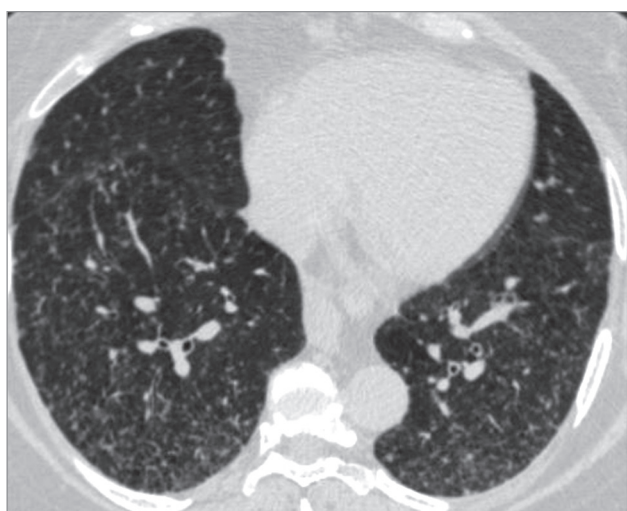
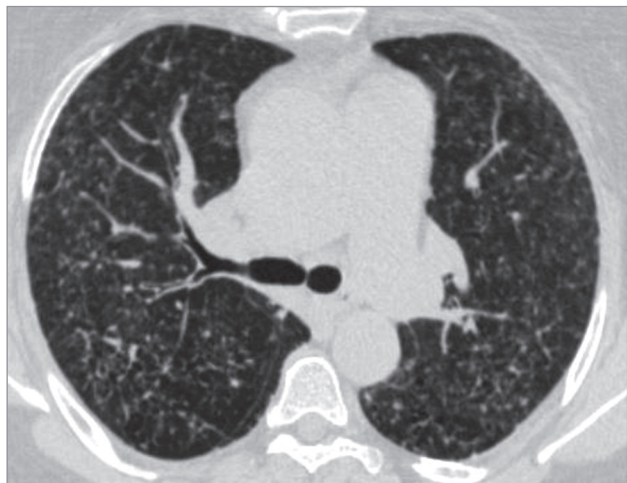


Рис. 5. Хронический нефиброзный гиперчувствительный пневмонит как результат контакта с животными белками. Компьютерная томография

дений – в > 80% случаев. Как показал выполненный нами анализ результатов иммунологического исследования крови у пациентов с хроническим (нефиброзным) фенотипом ГП, у 29,4% больных в крови был повышен уровень IgG, а у 64,7% – IgA. Преципитирующие антитела к шерсти различных животных, различным белкам растительного происхождения были определены у < 1/3 больных (27,9%), при этом уровень сенсибилизации, как правило, имел средние значения (1 : 4). Примечательно, что эти данные зачастую не совпадали с анамнестическими.

При данном варианте ГП высока диагностическая значимость бронхологических методов исследования. Во-первых, жидкость БАЛ по-прежнему представляет большую ценность, поскольку отражает цитологический состав нижних отделов респираторного тракта, где процентное содержание лимфоцитов почти в 2 раза меньше, чем при остром течении ГП, хотя по-прежнему превышает норму (табл. 3); в жидкости БАЛ преобладают макрофагальные элементы, среди которых повышено число биосинтезирующих и особенно зрелых одноядерных и многоядерных фагоцитов, что составляет характерную особенность

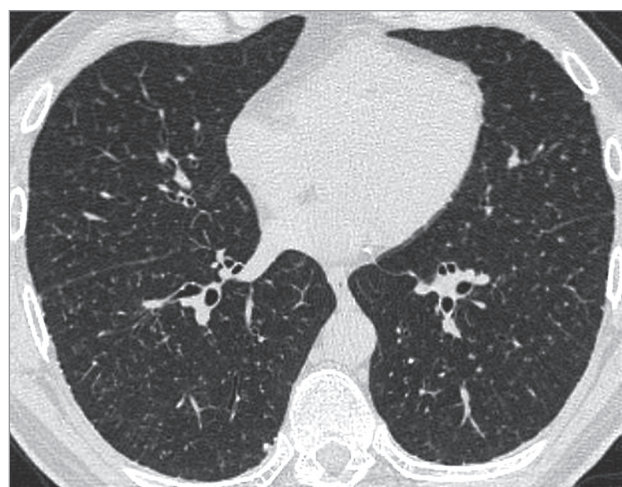


Рис. 6. Хронический нефиброзный гиперчувствительный пневмонит как результат контакта с древесной пылью. Компьютерная томография

этого варианта заболевания. Во-вторых, хронический (нефиброзный) вариант ГП необходимо морфологически верифицировать, поскольку он зачастую имеет большое сходство с другими заболеваниями легких, особенно с теми, которые сопровождаются синдромом легочной диссеминации. При ГП в ткани легкого отмечается формирование многочисленных, плохо очерченных, рыхлых макрофагальных гранул, содержащих многоядерные гигантские макрофаги, гистиоциты и лимфоциты, что имеет определяющее значение в диагностике ГП. Количество лимфоидных элементов в составе гранул заметно варьируется и может быть незначительным, тогда как содержание гистиоцитов и многоядерных макрофагов с признаками лимфоцитарного фагоцитоза по мере развития макрофагальной реакции, наоборот, возрастает.

В настоящее время бронхоскологические методы диагностики открывают много новых возможностей; в первую очередь, речь идет о трансbronхиальной криобиопсии легкого, эффективность которой существенно выше, чем трансbronхиальной биопсии. Однако, на наш взгляд, не стоит преждевременно отказываться и от последнего метода, особенно если есть возможность сочетать его с браш-биопсией, или БАЛ, или биопсией внутригрудных лимфатических

Таблица 3. Особенности эндопульмональной цитогаммы бронхоальвеолярного лаважа при хроническом нефиброзном гиперчувствительном пневмоните

Группы наблюдения	Число клеток, $\times 10^6/\text{мл}$	Клеточные элементы, %				
		Макрофаги	Лимфоциты	Нейтрофилы	Эозинофилы	Тучные клетки
Группа контроля (здоровые лица)	$0,12 \pm 0,09$	$81,02 \pm 6,09$	$10,86 \pm 3,91$	$3,93 \pm 1,02$	$0,38 \pm 0,24$	$0,21 \pm 0,29$
Острый ГП	$0,59 \pm 0,10$	$23,79 \pm 7,59$	$63,86 \pm 3,23$	$8,79 \pm 2,44$	$1,76 \pm 1,58$	$1,08 \pm 1,10$
Хронический нефиброзный ГП	$0,38 \pm 0,05$	$57,68 \pm 8,89$	$33,49 \pm 5,08$	$5,42 \pm 3,29$	$2,99 \pm 1,97$	$1,92 \pm 1,23$

Примечание: ГП – гиперчувствительный пневмонит.

узлов. Мы обнаружили, что сочетанное использование различных бронхологических опций позволяет повысить диагностическую эффективность на 27–30%.

При данном течении заболевания процент диагностических ошибок так же высок, как и при остром варианте, однако список альтернативных диагнозов здесь несколько шире: саркоидоз, диссеминированный туберкулез, метастатическое поражение легких, легочные васкулиты, микобактериоз.

Хронический гиперчувствительный пневмонит с выраженным фиброзным компонентом

Примечательно, что данный фенотип встречается и как самостоятельная первичная форма, и как вариант прогрессирования хронического нефиброзного ГП, хотя последний встречается несколько реже. Клиническая картина пациентов с хроническим фиброзным вариантом ГП значительно отличается от таковой при хроническом нефиброзном и особенно при остром варианте заболевания. Она характеризуется медленным, но постоянным прогрессированием респираторных симптомов, в первую очередь одышки. Ее интенсивность значительно выше, чем при других вариантах ГП: в основном регистрируется 2-я или 3-я степень тяжести. Как правило, данный фенотип встречается у пациентов, длительно работавших на металлообрабатывающем производстве или в строительстве, а также имевших многолетний контакт с птицами. Второй по частоте жалобой является кашель, продуктивный характер которого обычно свидетельствует о присоединении вторичной инфекции. Из «общих» симптомов можно также отметить похудание, изменение ногтевых фаланг в виде «баранных палочек» и ногтевых пластин в виде «часовых стекол», а также артралгию и миалгию, выраженность которых варьирует и, как правило, зависит от степени дыхательной недостаточности. При аускультации наиболее характерно обнаружение нежной крепитации. Однако эти признаки непостоянны. Таким образом, клиническая картина хронического фиброзного ГП полиморфна; нет ни одного признака, характерного исключительно для этой болезни.

При анализе КТ-картины у больных с хроническим фиброзным вариантом ГП наблюдаются все известные признаки интерстициального фиброза

(тракционные бронхоэктазы и/или «сотое легкое», ретикулярные изменения), которые могут сочетаться с участками повышенной и/или мозаичной плотности легочной ткани и с центрилобулярными нечеткими очаговыми изменениями (рис. 7, 8).

Для всех больных с хроническим фиброзным вариантом течения ГП характерны нарушения газообменной функции легких различной степени выраженности (снижение P_aO_2 , DL_{CO} , отношения DL_{CO} к альвеолярному объему) и нарушения вентиляционной функции (по показателям жизненной емкости легких и форсированной жизненной емкости легких [ФЖЕЛ]). У $> 1/2$ пациентов могут снижаться пока-

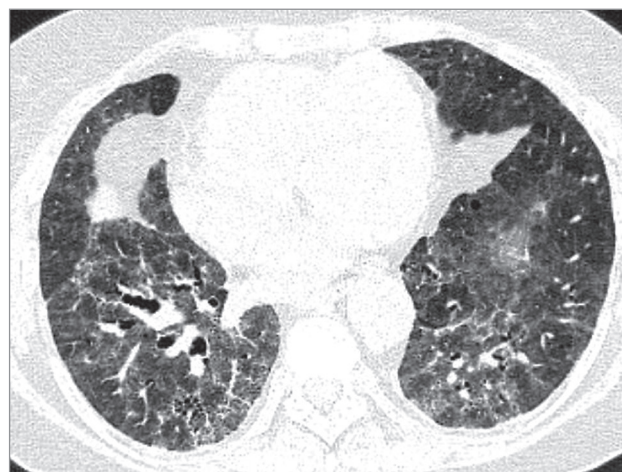
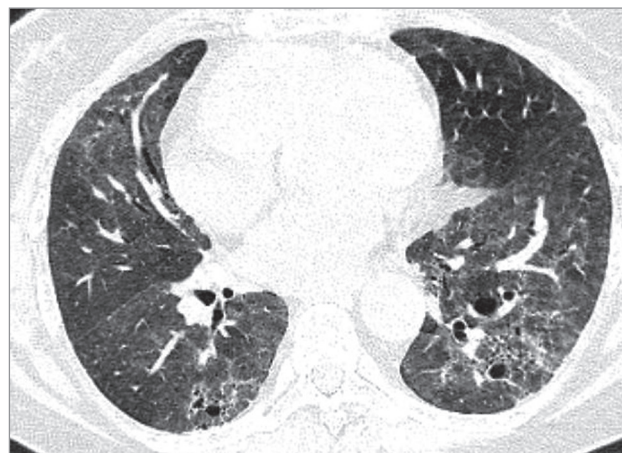


Рис. 7. Хронический фиброзный гиперчувствительный пневмонит как результат контакта с неорганической пылью. Компьютерная томография

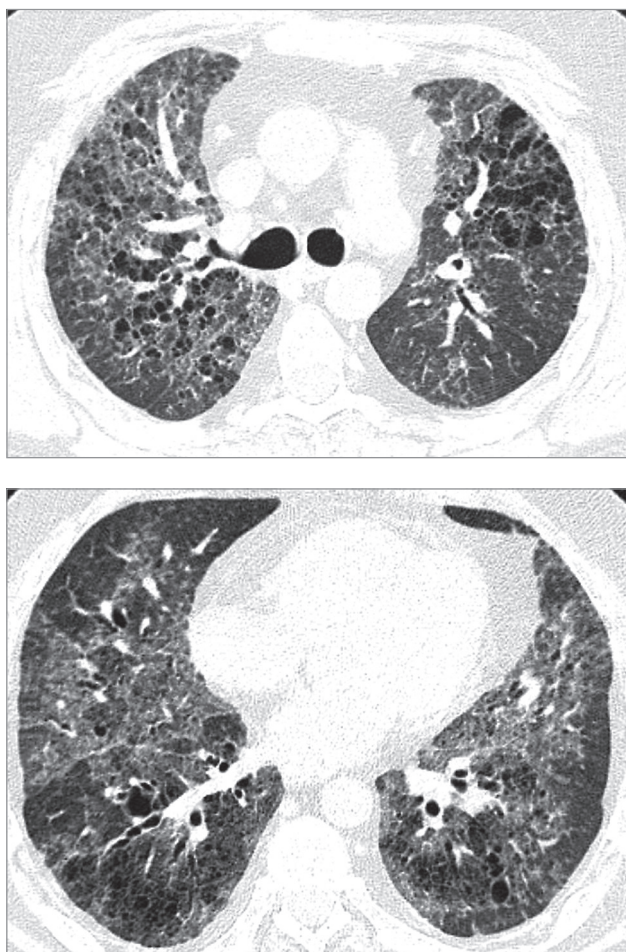


Рис. 8. Хронический фиброзный гиперчувствительный пневмонит как результат контакта с птицей. Компьютерная томография

затели бронхиальной проходимости (объем форсированного выдоха за 1-ю с, максимальная объемная скорость выдоха на уровне 25, 50 и 75% ФЖЕЛ), что свидетельствует о развитии вторичных обструктивных изменений за счет фиброзной трансформации легочной ткани. Однако при всей важности функциональных методов исследования они не могут использоваться для дифференциальной диагностики в случае данного варианта ГП. Безусловно, для объективизации степени тяжести необходимо учитывать параметры функционального исследования, принимая решение о выборе терапевтической тактики и об оценке эффективности лечения.

При иммунологическом исследовании крови пациентов с хроническим фиброзным ГП интересной находкой оказалось повышение IgA в 70% случаев. Скорее всего, это связано с наличием продолжающегося контакта с агрессивным агентом, что в конечном счете приводит к поддержанию патологического процесса. При этом повышение уровня преципитирующих антител в крови до средних значений (1 : 4) отмечено лишь у $\frac{1}{3}$ больных с этим вариантом ГП. Антитела к различного рода грибам при исследовании крови не выявлялись, хотя в жидкости БАЛ были обнаружены ДНК *Candida* и/или *Aspergillus* в 10% случаев.

Бронхологические методы диагностики при хроническом фиброзном ГП не имеют такой актуальности, как при других вариантах заболевания, поскольку выполнение биопсии легкого сопряжено с достаточно высоким риском осложнений, а материал, полученный для морфологического исследования, может не содержать опорных диагностических признаков ГП вследствие выраженного фиброза. Основные морфологические паттерны, наблюдаемые при данном варианте течения ГП, — обычная интерстициальная пневмония, неклассифицируемый фиброз, организуемая пневмония. В некоторых случаях на фоне фиброза могут наблюдаться гистиоцитарные гранулемы, чаще в стадии фиброобразования. Макрофагальная реакция, как правило, выражена слабо, а в гигантских многоядерных клетках обнаруживаются включения холестерина. Тем не менее выполнение БАЛ таким пациентам является безопасным и допустимым методом, который может представлять диагностическую значимость. Несмотря на то, что при таком течении заболевания все показатели эндопульмональной цитограммы не отличаются от контрольных значений, для диагностики лучше использовать индекс соотношения CD4/CD8, который будет значительно ниже 1.

Дифференциальный диагноз у пациентов с хроническим фиброзным вариантом ГП следует проводить в первую очередь с ИЛФ, основными отличительными признаками которого являются меньшая длительность заболевания и быстрые темпы нарастания одышки. Также необходимо дифференцировать данный вариант ГП от ИЗЛ, ассоциированных с системными заболеваниями соединительной ткани. Это непростая задача, поскольку внелегочные симптомы таких ИЗЛ не всегда бывают ярко выражены и у пациентов старшей возрастной группы могут быть приняты врачами за другие сопутствующие заболевания либо за «естественные возрастные» проблемы.

Таким образом, при всем многообразии проявлений ГП необходим мультидисциплинарный подход к его диагностике, который включает:

- полноценно собранный анамнез пациента;
- оценку клинического течения заболевания;
- анализ данных КТВР;
- цитологическое и морфологическое исследование полученного диагностического материала.

Иммунологические и функциональные методы исследования при ГП являются важными диагностическими инструментами, но имеют второстепенное значение.

Лечение

В лечении больных ГП применяют следующие основные принципы:

- 1) прекращение контакта с аллергенами и усиление их элиминации из организма больного;
- 2) подавление иммунного воспаления;
- 3) подавление процессов фиброобразования.

Выбор терапевтической тактики зависит от варианта течения (фенотипа) ГП и должен опираться на патогенетические аспекты развития заболевания.

В лечении острого ГП применяются принципы 1 и 2. Терапию следует начинать с прекращения контакта с агрессивным агентом. Попадая в лечебное учреждение, зачастую пациент уже не подвергается аллергенному воздействию, поэтому заболевание может постепенно (в течение 2–3 нед.) регрессировать самостоятельно. Однако при массивном контакте, большой площади поражения легочной ткани, выраженном интоксикационном синдроме и нарушении газообменной и вентиляционной функции легких больной нуждается в терапевтической помощи. Начальная доза системных глюкокортикостероидов (сГКС) не должна превышать 1 мг/кг в сутки (в пересчете на преднизолон), но может быть и значительно меньше. При стартовой терапии решение о выборе дозы сГКС принимается индивидуально и зависит от остроты процесса, состояния пациента, наличия сопутствующих заболеваний. Продолжительность лечения сГКС при остром ГП обычно не превышает 1 мес., редукция дозы должна осуществляться медленно, около 1 мес. При наличии выраженных признаков нарушений бронхиальной проходимости целесообразно применение бронходилатирующих средств (комбинированных β_2 -агонистов и антихолинергических препаратов). При дыхательной недостаточности, сопровождающейся падением $P_aO_2 < 60$ мм рт. ст., показана оксигенотерапия.

Лечение при хроническом нефиброзном ГП следует вести более активно и долгосрочно, поскольку самостоятельная регрессия заболевания здесь наблюдается крайне редко, а риск развития фиброза повышается согласно длительности антигенного воздействия. Поэтому при данном варианте ГП основными задачами терапии должны стать подавление иммунного воспаления и блокирование реакции гиперчувствительности замедленного типа. С этим позволяют справиться сГКС, вследствие чего они являются препаратами выбора. Выбор дозы сГКС зависит от степени выраженности интерстициальных изменений, функциональных показателей легких, сопутствующей патологии пациента. Обычно она не превышает 1 мг/кг, в среднем 15–20 мг в сутки (в пересчете на преднизолон). Сроки терапии больных с хроническим нефиброзным фенотипом ГП должны быть более длительными, чем при остром варианте ГП, а именно ≥ 3 мес. интенсивного лечения. После стабилизации состояния пациента и достижения положительной клинико-рентгенологической динамики рекомендуется снизить дозу сГКС и продолжить лечение ≥ 6 мес. В случае данного варианта ГП также возможно применение бронходилататоров при имеющихся нарушениях бронхиальной проходимости.

Лечение при фиброзном фенотипе имеет свои особенности. Эффективность ГКС на этой стадии

невысока ($\leq 20\%$), поскольку для них в данном случае практически отсутствуют патогенетические «точки приложения». Главным принципом лечения становится подавление процессов фиброобразования. В настоящее время приняты рекомендации о назначении данной категории лиц препарата с антифибротической активностью — нинтеданиба, который уже довольно давно с успехом применяется у лиц с ИЛФ. Решение о назначении препарата применяют на основании неэффективности предшествующей адекватно назначенной терапии: при нарастании фиброзных изменений, по данным динамической оценки картины КТВР, и/или при падении ФЖЕЛ на $> 15\%$, и/или при снижении DL_{CO} на $> 10\%$ за период 6 мес. Кроме того, у пациентов с фиброзным фенотипом ГП часто возникают осложнения в виде присоединения вторичной бактериальной и грибковой инфекции, что требует рассмотрения вопроса о целесообразности соответствующего этиотропного лечения. В каждом случае решение следует принимать индивидуально. Терапия «сопровождения» у пациентов данной категории может быть весьма объемной и должна предусматривать коррекцию коморбидных состояний, таких как легочная гипертензия, сердечная недостаточность, остеопороз, эндокринные нарушения.

Прогноз

Прогноз при ГП зависит от множества факторов: варианта течения (фенотипа), сроков установления диагноза, возможности прекращения контакта с причинным агентом. Ошибочная диагностика и, как следствие, неверно выбранная лечебная тактика способствуют прогрессированию и утяжелению течения заболевания. У пациентов с острым вариантом ГП прогноз, как правило, благоприятный; шансы на самостоятельное разрешение процесса высоки при обнаружении «виновного» фактора и прекращении контакта с ним. При хроническом течении заболевания (нефиброзном) правильно подобранное лечение и адекватные сроки его проведения являются условиями относительно благоприятного прогноза, если пациент привержен терапии и если внешнее воздействие устранено.

При хроническом фиброзном фенотипе ГП прогноз неблагоприятный вследствие прогрессирующей дыхательной недостаточности и развития осложнений, таких как легочная гипертензия, тромбоэмболия легочной артерии и сердечная недостаточность. При развитии «сотового легкого» у лиц, имеющих «легкое фермера», 5-летняя выживаемость, по данным источников, составляет $\sim 10\%$, а длительность жизни не превышает 7 лет. Предикторами летального исхода при КТВР являются нарастание выраженности тракционных брохоектазов и протяженности интерстициальных и микрокистозных изменений, составляющих картину «сотового легкого».

Литература

1. Авдеев С.Н., Тюрин И.Е., Самсонова М.В. Гиперчувствительный пневмонит: рентгено-морфологический атлас / под ред. С.Н. Авдеева, И.Е. Тюрин, М.В. Самсоновой. М.: Атмосфера, 2022.
2. Авдеев С.Н. Гиперчувствительный пневмонит. Пульмонология. 2021; 31(1): 1–128.
3. Антипова А.В., Филиппов В.П., Макарьянц Н.Н., Лепеха Л.Н. Эндопульмональная цитогамма в диагностике экзогенного аллергического альвеолита различной природы. Туберкулез и болезни легких. 2011. 4: 38.
4. Васильева О.С. Гиперчувствительный пневмонит. Респираторная медицина / под ред. А.Г. Чучалина. М.: Гэотар-Медиа, 2007. Т. 2. 351–366, 374–382.
5. Величковский Б.Т. Загрязнение атмосферного воздуха. В кн.: Респираторная медицина / под ред. А.Г. Чучалина. М.: Гэотар-Медиа, 2007. Т. 2. 366–374.
6. Ерохин В.В., Гедымин Л.Е., Лепеха Л.Н. и др. Интерстициальные болезни легких. В кн.: Клеточная биология легких: руководство для врачей / под ред. В.В. Ерохина, Л.К. Романовой. М.: Медицина, 2000. 385–410.
7. Илькович М.М., Орлова Г.П. Экзогенный аллергический альвеолит. В кн.: Интерстициальные и орфанные заболевания легких / под ред. М.М. Ильковича. М.: Гэотар-Медиа, 2016. 114–140.
8. Лепеха Л.Н., Макарьянц Н.Н., Карпина Н.Л. и др. Дифференциальная диагностика диссеминированного туберкулеза легких и экзогенного аллергического альвеолита (по данным морфологического исследования). Туберкулез и болезни легких. 2011; 4: 37.
9. Лепеха Л.Н., Макарьянц Н.Н. Использование активаторов сурфактанта в комплексном лечении больных ЭАА подострого течения. Актуальные вопросы военной фтизиатрии. 2012; 3: 45–50.
10. Макарьянц Н.Н., Лепеха Л.Н., Сивокосов И.В., Шмелев Е.И. Опыт применения лазолвана в лечении больных экзогенным аллергическим альвеолитом подострого течения. Доктор.Ру. 2011; 6(65): 54–57.
11. Макарьянц Н.Н., Лепеха Л.Н., Шмелев Е.И. Применение ингаляционных кортикостероидов в сочетании с плазмаферезами в лечении больных с острым вариантом течения ЭАА. Доктор.Ру. 2012; 8(76): 41–44.
12. Сивокосов И.В., Шмелев Е.И., Ловачева О.В. Трудности дифференциальной диагностики диссеминированных процессов легких. Медицинский совет. 2013; 11: 58–61.
13. Тюрин И.Е. Компьютерная томография органов грудной полости. СПб., 2005. 307–347.
14. Труфанов Г.Е., Митусова Г.М. Лучевая диагностика заболеваний и повреждений органов грудной полости: атлас рентгено-компьютерно-томографических изображений. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2008. 197–257.
15. Barrios R. Hypersensitivity pneumonitis. Dail and Hammar Pulmonary Pathology. 2008; 1: 650–668.
16. Bertorelli G., Bocehino V., Olivieri D. Hypersensitivity pneumonitis. Eropen respiratory monograf: Interstitial lung diseases. 2000; 5: 120–137.
17. Dangman K.H., Cole S.R., Hodgson M.J. et al. The hypersensitivity pneumonitis diagnostic index: use of non-invasive testing to diagnose hypersensitivity pneumonitis in metalworkers. Am. J. Ind. Med. 2002; 42: 150–162.
18. Dias O.M., Baldi B.G., Pennati F. et al. Computed tomography in hypersensitivity pneumonitis: main findings, differential diagnosis and pitfalls. Expert Rev. Respir. Med. 2018; 12(1): 5–13.
19. Interstitial lung diseases / ed. D. Olivieri, R.M. du Bois. ERS Monograph. 2000. 5 (monograph 14).
20. Fiddler C.A., Simler N., Thillai M., Parfrey H. Use of mycophenolate mofetil and azathioprine for the treatment of chronic hypersensitivity pneumonitis. single-centre experience. Clin. Respir. J. 2019; 13(12): 791–794.
21. Flaherty K.R., Wells A.U., Cottin V. et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. N. Engl. J. Med. 2019; 381(18): 1718–1727.
22. Laflamme C., Israel-Assayag E., Cormier Y. Apoptosis of bronchoalveolar lavage lymphocytes in hypersensitivity pneumonitis. Eur. Respir. J. 2003; 21: 225–231.
23. Nashatyreva M.S., Trofimenko I.N., Chernyak B.A., Avdeev S.N. Pulmonary fibrosis and progressive pulmonary fibrosis in a prospective registry of interstitial lung diseases in Eastern Siberia. Life (Basel) 2023; 13(1): 212. doi: 10.3390/life13010212.
24. Patel A.M., Ryu J.H., Reed C.E. Hypersensitivity pneumonitis: current concepts and future questions (see comment). J. Allergy Clin. Immunol. 2001; 108: 661–670.
25. Remy-Jardin M., Remy J., Wallaert B., Muller N.L. Subacute and chronic bird breeder hypersensitivity pneumonitis: sequential evaluation with CT and correlation with lung function tests and bronchoalveolar lavage. Radiology 1993; 189(1): 111–118.
26. Trushenko N.V., Suvorova O.A., Pershina E.S. et al. Predictors of progression and mortality in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis: retrospective analysis of registry of fibrosing interstitial lung diseases. Life. 2023; 13(2): 467. <https://doi.org/10.3390/life13020467>.

Информация об авторах

Макарьянц Наталья Николаевна — д. м. н., ведущий научный сотрудник, зав. отделом дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Министерства науки и высшего образования РФ; тел.: (499) 785-91-56; e-mail: roman4000@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6390-8759>)

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., профессор, академик РАН; зав. кафедрой пульмонологии Института

клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ; директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «пульмонология»; ведущий научный сотрудник ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА; главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения РФ; тел.: (499) 246-75-18; e-mail: serg_avdeev@

list.ru (SPIN: 1645-5524, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Шмелев Евгений Иванович — д. м. н., профессор, главный научный сотрудник ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Министерства науки и высшего образования РФ; заслуженный деятель науки РФ; тел.: (499) 785-90-08; e-mail: eishmelev@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/000-002-1908-5601>)