



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Профессиональный экзогенный аллергический альвеолит

Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем: J66 (J66.0-J66.2, J66.8), J67 (J67.0- J67.9), J68.0

Возрастная группа – 18 лет и более

Год утверждения (частота пересмотра): **2019**

Разработчик клинической рекомендации:

- **Ассоциация врачей и специалистов медицины труда (АМТ)**

Утверждены

Ассоциацией врачей и специалистов медицины
труда

Согласованы

Научным советом Министерства
Здравоохранения Российской Федерации

_____ 201_ г.

Оглавление

Список сокращений.....	4
Термины и определения.....	5
1. Краткая информация	6
2. Диагностика	14
3. Лечение.....	28
4. Реабилитация и диспансерное наблюдение	31
5. Профилактика	37
6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания.....	38
Критерии качества оценки медицинской помощи	40
Список литературы.....	41
Приложение А1. Состав рабочей группы	49
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	50
Приложение А3. Связанные документы.....	53
Приложение Б. Алгоритм диагностики ПЭАА	557
Приложение В. Информация для пациента	55

Список сокращений

БАЛ - бронхоальвеолярный лаваж

ВРКТ – высокоразрешающая компьютерная томография

ВТБЛ - видеоторакоскопическая биопсия легкого

ГКС - глюкокортикостероиды

Д - должная величина

ДН – дыхательная недостаточность

ДСЛ – диффузионная способность легких

ДСЛСО - диффузионная способность легких для монооксида углерода (СО) методом однократного вдоха с задержкой дыхания.

ЖБАЛ – жидкость бронхоальвеолярного лаважа

ЖЕЛ – жизненная емкость легких

ИЗЛ - интерстициальное заболевание легких

ИЛФ – идиопатический легочный фиброз.

КФВД – комплексное функциональное исследование внешнего дыхания

МДД - мультидисциплинарная дискуссия

МСЭ - медико-социальная экспертиза

НСИП - неспецифическая интерстициальная пневмония.

ОГК - органы грудной клетки

ОИП – обычная интерстициальная пневмония

ПДК - предельно допустимые концентрации

ПИТ - провокационный ингаляционный тест

ПЭАА - профессиональный экзогенный аллергический альвеолит

СДЛА – систолическое давление в легочной артерии

СН - сердечная недостаточность

СО - монооксид углерода

ТКЛ - трансбронхиальная криобиопсия легких

ФБС - фибробронхоскопия

ФЖЕЛ - форсированная жизненная емкость легких

ЭАА - экзогенный аллергический альвеолит

ЭхоКГ – эходопплеркардиография

ЕААСI - Европейская академия по аллергии и клинической иммунологии

IgG - иммуноглобулин класса G

Термины и определения

Нарушение здоровья - физическое, душевное или социальное неблагополучие, связанное с потерей, аномалией, расстройством психологической, физиологической, анатомической структуры и (или) функции организма человека.

Предельно допустимая концентрация - концентрация вредного вещества, которая при ежедневной (кроме выходных дней) работе в течение 8 ч и не более 40 ч в неделю, в течение всего рабочего стажа не должна вызывать заболеваний или отклонений в состоянии здоровья, обнаруживаемых современными методами исследований в процессе работы или в отдаленные сроки жизни настоящего и последующего поколений. Воздействие вредного вещества на уровне ПДК не исключает нарушение состояния здоровья у лиц с повышенной чувствительностью.

Профессиональное заболевание - заболевание, развившееся в результате воздействия факторов риска, обусловленных трудовой деятельностью человека

Профессиональный маршрут - перечень приобретенных работником профессий в хронологическом порядке.

Профессиональный экзогенный аллергический альвеолит (ЭАА) (синонимы: гиперчувствительный пневмонит, гиперсенситивный пневмонит) - это интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ), относящееся к группе альвеолитов, с переменными клиническими проявлениями, обусловленными лимфоцитарным и, часто, гранулематозным воспалением периферических дыхательных путей, альвеол и окружающей интерстициальной ткани, которое развивается в результате аллергической реакции, не опосредованной иммуноглобулином-Е, на различные органические или низкомолекулярные агенты, присутствующие в производственной среде.

Рабочая зона - пространство высотой до 2 м над уровнем пола или площадки, на котором находятся места постоянного или временного (непостоянного) пребывания работающих. На постоянном рабочем месте работающий находится большую часть своего рабочего времени (более 50 % или более 2 ч непрерывно). Если при этом работа осуществляется в различных пунктах рабочей зоны, постоянным рабочим местом считается вся рабочая зона.

Рабочее место - место, где работник должен находиться или куда ему необходимо прибыть в связи с его работой и которое прямо или косвенно находится под контролем работодателя.

Санитарно-гигиеническая характеристика условий труда - описание санитарного состояния производственной среды с заключением о степени ее соответствия гигиеническим требованиям и нормативам, предусмотренным санитарным законодательством.

Условия труда - совокупность факторов производственной среды и трудового процесса, оказывающих влияние на работоспособность и здоровье работника.

1. Краткая информация по заболеванию

1.1 Определение заболевания

Профессиональный экзогенный аллергический альвеолит (ПЭАА) (синонимы: гиперчувствительный пневмонит, гиперсенситивный пневмонит) - это интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ), относящееся к группе альвеолитов, с переменными клиническими проявлениями, обусловленными лимфоцитарным и, часто, гранулематозным воспалением периферических дыхательных путей, альвеол и окружающей интерстициальной ткани, которое развивается в результате аллергической реакции, не опосредованной иммуноглобулином-Е, на различные органические или низкомолекулярные агенты, присутствующие в производственной среде [1].

1.2 Этиология и патогенез заболевания

1.2.1 Этиология заболевания

Этиологическими факторами формирования ПЭАА являются промышленные аэрозоли сложного состава, которые можно разделить на следующие группы [2, 3, 4, 5, 6]:

1) бактериальные факторы (термофильные актиномицеты, *Bacillus subtilis*, *Micropolispora faeni* и др.);

2) грибковые факторы (*Aspergillus fumigatus*, *Alternaria*, *Penicillium casei*, *Penicillium glaucum*, *Cravium aureobasidium pullans*, *Coniosporum corticale*, *Cryptostroma corticale*, различные плесневые грибы);

3) белковые антигены животного происхождения (сывоточные белки и экскременты кур, голубей, попугаев и других птиц, крупного рогатого скота, свиней, антигены пшеничного долгоносика, пыль рыбной муки, пыль пшеничной муки; пыль, содержащая частицы шерсти животных, экстракт задней доли гипофиза крупного рогатого скота (лекарственный препарат адиурекрин), клещи (*Sitophilus granarius*, *Dermatophagoides pteronissimus*, *Euroglyphus maynei*, *Europhagus putrescentiae*);

4) антигены растительного происхождения (опилки дуба, кедр, коры клена, красного дерева, заплесневелая солома, экстракты кофейных зерен; пыль, содержащая частицы хлопка, льна, конопли и др.);

5) медикаментозные антигены (противомикробные, противовоспалительные, противопаразитарные препараты, ферменты и другие лекарственные средства белкового происхождения, контрастные вещества и др.).

6) вещества неорганической природы (аэрозоли металлов-аллергенов - никеля, хрома, кобальта, бериллия, цинка, молибдена и их соединений; сплавы тугоплавких металлов и их соединений – титана, циркония, вольфрама, ванадия и других; платиновые металлы и их соединения – рутений, родий, палладий, осмий, платина и др.; соединения марганца; сплавы меди – бронза, латунь; полимерные материалы, лаки, краски, смазочно-охлаждающие жидкости, и др.).

1.2.2. Факторы риска развития экзогенного аллергического альвеолита (ЭАА):

1. Свойства ингалируемых частиц: дисперсность и растворимость вдыхаемых частиц, их антигенные свойства, интенсивность и длительность экспозиции, особенности иммунного ответа больного. Мелкодисперсные частицы (менее 2-3 мкм), обладающие антигенными свойствами, проникают глубоко в дистальные воздухоносные пути и являются причиной развития заболевания.

2. Генетические факторы.

Описаны семейные случаи заболевания. Отмечена более частая встречаемость антигенов HLA B8 («легкое фермера» и «легкое голубеводов» среди европеоидной расы), HLA DR7 («легкое голубеводов» среди Мексиканской популяции), генотипа PSMB8 KQ у больных ЭАА. У больных ЭАА возрастает частота аллелей Gly-637 и генотипов Asp-637/Gly-637 и Pro661/Pro661 на TAP1 (транспортер, связанный с обработкой антигена 1; англ.: transporters associated with antigen processing 1) гене [7, 8, 9, 10].

3. Частые острые респираторные вирусные инфекции, приводящие к нарушению функциональной способности альвеолярных макрофагов, снижению фагоцитирующей активности клеток, стимуляции пролиферации Т-лимфоцитов [11, 12]. Показано, что респираторный синцитиальный вирус и вирус Сендай стимулировали развитие ЭАА.

4. Отсутствие средств индивидуальной защиты (респиратора), выполнение технических операций вручную.

5. Некурящие лица (80-95% больных ЭАА не курят). Существует предположение, что сигаретный дым подавляет ответ иммунной системы на антигенное раздражение. Однако при развитии у курильщиков, ЭАА ассоциируется с хроническим и тяжелым течением и более высокой смертностью. [2, 13, 14, 15, 16, 17].

Наибольший риск развития ЭАА представляет работа в следующих производствах:

- сельское хозяйство: работники птицеводческих хозяйств, животноводческих комплексов, зерновых хозяйств, заготовители кормов, работники парниковых хозяйств; лица, работающие в силосных ямах и др.;
- пищевая промышленность: производство пива, молочных продуктов, дрожжей, сыров и др.;
- текстильная и швейная промышленность: обработка меха, хлопка, конопли, льна;
- химическая и фармацевтическая промышленность: производство моющих средств, пластмасс, красителей; производство лекарственных препаратов, витаминов;
- деревообрабатывающая промышленность: обработка древесины, производство бумаги, контакт с веществами, применяемыми для обработки древесины (пентахлорфеноламин и др.);
- производство и обработка цветных и тугоплавких металлов (плавильщики, литейщики, шихтовщики и др.);
- машиностроительная промышленность: плавильщики, литейщики, электро- и газосварщики и др.
- строительная промышленность: резчики, шлифовщики, паяльщики, штукатуры, маляры и др.

1.2.3 Патогенез экзогенного аллергического альвеолита

В развитии ЭАА принимают участие реакции гиперчувствительности III и IV типов по Gell и Coombs. Преимущественный тип реакций зависит от дисперсности вдыхаемых частиц, их антигенных свойств, интенсивности и длительности экспозиции, а также от особенностей иммунного ответа больного. Мелкодисперсные частицы (менее 2-3 мкм), обладающие антигенными свойствами, проникают глубоко в дистальные воздухоносные пути, вызывая развитие реакции как гуморального, так и клеточного иммунитета.

В патогенезе острого ЭАА преимущественную роль играет III тип иммунной реакции гиперчувствительности – гиперпродукция иммунных комплексов, способных преципитировать на мембранах. Подострые и хронические формы развиваются при преимущественном участии IV типа иммунной реакции гиперчувствительности. Антиген презентующие клетки (дендритные клетки, альвеолярные макрофаги др.) презентуют антигены CD4+ TH1 и Th17 клеткам. Запускается воспалительный каскад с продукцией и освобождением ФНО- α , ИНФ- γ , ИЛ-12, and ИЛ-18, а также ИЛ-17 и ИЛ-22, секретируемых Th17 клетками. Результатом выброса цитокинов и хемокинов является инфильтрация легочной ткани мононуклеарными клетками, макрофагами, пролиферация и изменение свойств фибробластов. Роль Th17-опосредованного иммунного ответа в патофизиологии ЭАА до конца не ясна, но есть данные о связи Th17 с тяжестью

заболевания. Ингибция апоптоза лимфоцитов Th17 клетками обуславливает преобладание лимфоцитов в легких, что, в свою очередь, приводит к образованию неказеозных гранул, бронхоолита. В хронических случаях доминируют CD4+ TH2, что коррелирует с прогрессированием фиброза на поздних стадиях заболевания. Экспериментальные исследования показали важную роль антигена стволовых клеток CD34, экспрессирующегося легочными дендритными клетками, в хронизации T-клеточного ответа при ЭАА. Этиологический антиген воздействует на иммунные клетки через Toll-подобные рецепторы (TLRs). TLRs экспрессируются на иммунных клетках и распознают антиген. Активированные TLRs через внутриклеточный путь, известный как MyD88-путь, освобождают большое количество провоспалительных цитокинов и медиаторов, что приводит к привлечению нейтрофилов в легкие. Антигены, используя MyD88-путь, также индуцируют и другой сигнал – протеин киназа D1 (PKD1). Предполагается, что активация PKD1 через MyD88-путь является одним из механизмов развития воспаления при ЭАА [7, 9, 10, 18, 19, 20].

Антигенное раздражение активирует продукцию иммуноглобулинов В-лимфоцитами и, соответственно, приводит к повышенному образованию иммунных комплексов, состоящих из антигена и преципитирующих антител (иммуноглобулинов классов G (IgG) и M). Повышение проницаемости сосудистой стенки вследствие высвобождения вазоактивных аминов создает условия для отложения циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) на базальной мембране сосудов легких. Фиксация комплемента на поверхности ЦИК делает последние доступными для поглощения фагоцитами. Высвобождающиеся при этом лизосомальные ферменты оказывают повреждающее действие на легочную паренхиму по типу феномена Артюса [21, 22].

1.3 Эпидемиология заболевания

Распространенность ПЭАА зависит от многих факторов: профессии, бытовых условий, географических особенностей местности, состояния окружающей среды. В общей популяции ежегодная заболеваемость ЭАА в Великобритании достигает около 0,9 случаев на 100000 населения [23]. По данным М.М. Ильковича ЭАА составляет 10,2 % среди госпитализированных в клинику пульмонологии больных ИЗЛ, а согласно результатам исследования зарубежных авторов - 2-6,6-15,1 % [10, 21]. В исследовании 431 случая ИЗЛ центральной Дании, ЭАА был третьим по распространенности (7 %), после идиопатического легочного фиброза (ИЛФ, 28 %) и заболеваний соединительной ткани (14 %) [24]. В бразильской базе данных, включающей 3168 случаев ИЗЛ, распространенность ЭАА составляла 15 %, второе место после заболеваний соединительной ткани 17 % [17].

ПЭАА, по данным разных авторов, встречается у 0,4-19 % фермеров, (8-540 случаев на 100 000 фермеров). При этом на долю «легкого фермера» в США в 2007 году приходилось 11 % больных ЭАА. В Европе ЭАА развивается у 0,25-15,3 % фермеров. ПЭАА развивается у 5-7 % работающих на птицефабриках («легкое птицевода»), у 3 % голубеводов («легкое голубевода»; до 6000-21.000 случаев на 100.000 голубеводов), у 8 % рабочих деревообрабатывающей промышленности, у 5 % занятых в производстве солода, у 52 % работников офисов (от увлажнителей воздуха), у 27 % рабочих предприятий, изготавливающих, полиуретановые детали. Среди членов клубов любителей голубей и птиц признаки ЭАА выявляются у 8-30 %. Поперечные исследования ПЭАА в различных трудовых коллективах выявили развитие ПЭАА у 5,2 % работников, контактирующих с табаком, у 23 % лиц, контактирующих с раковинами моллюсков, у 0,9-4,7 % - с изоцианатами, у 15 % - с загрязненными кондиционерами воздуха, у 27 % - с плавательными бассейнами и у 5,6 % - со смазочно-охлаждающими жидкостями. В Германии за период 2000-2013 г.г. среди 40 миллионов работников ежегодно регистрировались в среднем 14 новых случаев ПЭАА [1, 2, 10, 16, 21, 25, 26, 27, 23, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35].

1.4 Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

Болезнь дыхательных путей, вызванная специфической органической пылью (J66):

J66.0 Биссиноз

J66.1 Болезнь трепальщиков льна

J66.2 Каннабиноз

J66.8 Болезнь дыхательных путей, вызванная другой уточненной органической пылью

Гиперсенситивный пневмонит, вызванный органической пылью (J67):

J67.0 Легкое фермера

J67.1 Багассоз

J67.2 Легкое птицевода

J67.3 Субероз

J67.4 Легкое работающего с солодом

J67.5 Легкое работающего с грибами

J67.6 Легкое сборщика коры клена

J67.7 Легкое контактирующего с кондиционерами и увлажнителями воздуха

J67.8 Гиперсенситивный пневмонит, вызванный другой органической пылью

- легкое мойщика сыра, кофемолов, скорняка, работника рыбомучного предприятия, работающего с секвоей

J67.9 Гиперсенситивный пневмонит, вызванный неуточненной органической пылью

- альвеолит аллергический (экзогенный)

J68.0 Бронхит и пневмонит, вызванные химическими веществами, газами, дымами и парами

1.5 Классификация экзогенного аллергического альвеолита

Наиболее часто используется классификация ЭАА по этиологическому признаку (табл. 1). [2, 36]

Таблица 1 - Этиологическая классификация экзогенных аллергических альвеолитов.

Название болезни	Источник антигенного воздействия	Этиологический фактор
Легкое фермера	Заплесневелое сено, зерно, силос, компост	Термофильные актиномицеты: Micropolyspora faeni, Thermoactinomyces vulgaris, Thermoactinomyces saccharii (viridis, candidus)
Легкое птицевода (голубевода)	Птичий помет, пыль от перьев птиц (куры, голуби, попугаи, утки, индюки)	Ферменты экскрементов, Trichosporon cutaneum, белки птиц (сыворотка, экскреты)
Альвеолит сыроваров (сыроделов)	Сырная плесень	Penicillium caseii Penicillium roqueforti
Альвеолит изготавливающих солод	Заплесневелый солод, ячмень	Aspergillus clavatus Aspergillus fumigatus
Альвеолит мукомолов	Зерно (мука), зараженное пшеничным долгоносиком	Sitophilus granarius
Альвеолит обрабатывающих грибы	Компост для выращивания грибов (шампиньонов)	Thermoactinomyces Vulgaris, Thermoactinomyces viridis, Micropolyspora faeni
Летний тип альвеолита	Сезонное загрязнение атмосферы микробами	Criptococcus neoformans
Легкие производителей детергентов	Ферменты детергентов	Bacillus subtilis
Багассоз	Заплесневелый сахарный тростник	Thermoactinomyces saccharii
Альвеолиты работающих с корой клена, с красным деревом, красным кедром, буком, секвоей	Кора, опилки, пульпа дерева	Cryptostroma corticale, Aureobasidium pullulans, Aspergillus fumigatus, Rhizopus nigricans, Alternaria tenuis
Субероз	Пыль заплесневелой пробки	Penicillium frequentans

Биссиноз	Компоненты хлопковой пыли	5-гидрокситриптамин; фактор, способствующий высвобождению метаболитов арахидоновой кислоты; липополисахариды стенок бактериальных клеток и грибов: <i>Klebsiella</i> , <i>Enterobacter agglomerans</i> , <i>Acinetobacter</i> , <i>Aggrobacteriae</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Fusarium</i> , <i>Alternaria</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Mucor</i> , <i>Rhizopus</i> , <i>Penicillium</i> , <i>Sporotrichium</i>
Альвеолит работающих с рыбной мукой	Рыбная мука	Белок рыбной муки
Альвеолит работающих с аэрационными системами (кондиционеры, увлажнители воздуха)	Вода и воздух, загрязненные микроорганизмами	<i>Bacillus subtilis</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Mucor</i> , <i>Penicillium</i> , <i>Micropolyspora faeni</i> , <i>Pullularia</i> , <i>Naegleria gruberi</i> , <i>Flavobacterium</i> , <i>Fusarium</i> , <i>Cephalosporium</i> , <i>Thermoactinomyces vulgaris</i> (candidas)
Альвеолит владельцев бассейнов	Водные резервуары	<i>Acantamoeba</i> , <i>Aspergillus</i>
«Легкое банщиков»	Пары из труб с горячей водой	<i>Mycobacterium avium</i>
Альвеолит жителей Новой Гвинеи	Соломенные крыши	<i>Streptomyces olivaceus</i>
Альвеолит обрабатывающих красный перец	Заплесневелые стручки перца	<i>Mucor stolonifer</i> , <i>Penicillium glaucum</i> , <i>Rhizopus nigricans</i>
Альвеолит работающих с грызунами (работники вивариев)	Крысы	Экскременты, шерсть, сыворотка животных
Альвеолит скорняков	Шкуры и шерсть животных	Компоненты пыли, животные белки
Альвеолит вдыхающих адиурекрин	Адиурекрин	Чужеродные белки (свиной или бычий гипофиз)
Альвеолит вызванный молоком	Молоко	Белки молока
Альвеолит обработчиков кофейных зерен	Кофейная пыль	Растительная пыль
Альвеолит шлифовальщиков риса	Рисовая пыль	Растительная пыль
Альвеолит обрабатывающих пеньку ("пеньковая" лихорадка)	Экстракт (пыль) конопли	Растительная пыль
Альвеолит обрабатывающих	Пыль раковины	Пыль раковины морских

раковины моллюсков		улиток
Альвеолиты вызванные химическими низкомолекулярными соединениями	Соли тяжелых металлов, диизоцианаты, тримелитиковый ангидрит и другие	Химические соединения
Медикаментозные аллергические альвеолиты	Антибиотики, производные нитрофурана, амиодарон, ферменты, соли золота, контрастные вещества и другие	Лекарственные препараты.

По клиническому течению выделяют следующие формы ЭАА:

- острая форма
- подострая форма
- хроническая форма

На практике часто сложно выделить подострое течение заболевания. Европейская академия по аллергии и клинической иммунологии (ЕААСИ) и зарубежные авторы выделяют две формы: острый/подострый и хронический ЭАА [1, 16, 17, 37, 38]. В Перечне профессиональных заболеваний (Приказ МЗСР РФ от 27.04.2012 г. N 417н «Об утверждении перечня профессиональных заболеваний») [39] профессиональные ЭАА отнесены в два раздела (табл. 2).

Таблица 2 - Фрагмент Перечня профессиональных заболеваний (Приказ МЗСР РФ от 27.04.2012 г. N 417н).

N п/п	Перечень заболеваний связанных с воздействием вредных и (или) опасных производственных факторов	Код заболевания по МКБ-10	Наименование вредного и (или) опасного производственного фактора	Код внешней причины по МКБ-10
	I. Заболевания (острые отравления, их последствия, хронические интоксикации), связанные с воздействием производственных химических факторов.			
	Гиперчувствительные пневмониты			
	Гиперчувствительный пневмонит	J68.0	неорганические, токсико-аллергенные аэрозоли и аэрозоли сложного состава	Y96
	Гиперчувствительный пневмонит (экзогенный аллергический альвеолит)	J67.0, J67.2	органическая пыль	Y96
	III. Заболевания, связанные с воздействием производственных биологических факторов.			
	Гиперчувствительный пневмонит	J67.8	Биологических факторов	Y96
	Биссиноз	J66.0	растительная пыль (хлопка, конопли, пеньки, сизали и др.	Y96

До настоящего времени сохраняются терминологические несоответствия в обозначении этого заболевания. В отечественной классификации ИЗЛ [2] вместо буквального перевода термина «hypersensitivity pneumonitis» («гиперсенситивный пневмонит», «гиперчувствительный пневмонит») применяется термин «экзогенный аллергический альвеолит», который предлагается использовать в настоящих рекомендациях, так как независимо от этиологического фактора суть заболевания не меняется.

1.6 Клиническая картина

Клинические проявления ЭАА зависят от многих факторов: степени антигенности причинного аллергена, продолжительности и массивности антигенного воздействия, особенностей макроорганизма. Эти же факторы определяют и течение болезни: острое, подострое, хроническое. При острой форме заболевания через 4-12 часов после контакта с предполагаемым антигеном появляются озноб, повышение температуры тела, одышка, кашель сухой или со скудной слизистой мокротой, общая слабость, боль в груди, мышцах, суставах, головная боль. В ряде случаев могут возникать приступы затрудненного дыхания, явления вазомоторного ринита. В случаях прекращения контакта с антигеном перечисленные симптомы могут исчезать без лечения в течение 12-48 час.

Подострое течение ЭАА наблюдается при воздействии на организм небольших доз антигена в период от недели до 4 месяцев. Ведущей жалобой является одышка при умеренной физической нагрузке. При рецидивах заболевания одышка усиливается, появляется кашель сухой или с небольшим количеством слизистой мокроты, субфебрильная или фебрильная температура тела, повышенная утомляемость, снижение аппетита, похудание.

Формированию хронической формы ЭАА способствует длительный (более 4 месяцев, нередко многолетний) контакт с небольшими дозами антигена, что проявляется прогрессирующей одышкой, цианозом, похуданием. Симптомы хронического бронхита (кашель с отхождением слизистой мокроты) наблюдаются в 20-40 % случаев.

2. Диагностика

2.1 Жалобы и анамнез [1, 2, 36, 37, 40, 41].

- Рекомендуется все случаи ИЗЛ у пациентов с респираторными и гриппоподобными симптомами, связанными с работой, рассматривать на возможность наличия профессионального ЭАА [1].

Уровень достоверности доказательств 4, уровень убедительности рекомендаций D

• Рекомендуется тщательно проанализировать и сопоставить с моментом появления первых клинических симптомов следующие сведения:

- данные «профессионального маршрута»,
- санитарно-гигиеническую характеристику условий труда,
- данные аттестации рабочего места, сведения о проводимых предварительных и периодических медицинских осмотрах.

Уровень достоверности доказательств 4, уровень убедительности рекомендаций D

- Рекомендуется при сборе анамнеза уточнить у пациента и оценить:
 - процесс работы,
 - возможность контакта с предполагаемым аллергеном,
 - время развития симптомов во время рабочего дня/недели и факт уменьшения симптомов вне работы (синдромы экспозиции и элиминации),
 - повторное развитие симптомов после возобновления контакта с аллергеном.
 - развитие подобных симптомов у коллег, выполняющих аналогичную работу.

Уровень достоверности доказательств 4, уровень убедительности рекомендаций D

Комментарии. Ведущими жалобами больных ЭАА является инспираторная одышка, кашель, преимущественно сухой, реже - с отхождением скудной слизистой мокроты. Наибольшая выраженность респираторных и общих симптомов, их четкая взаимосвязь с выполняемой работой отмечаются при остром и подостром течении болезни при продолжительности патологического процесса от нескольких месяцев до 2-5 лет.

2.2 Физикальное обследование [1, 2, 36, 37, 40, 41].

- Рекомендуется при аускультации в остром периоде уточнить наличие:
 - мелко- и среднепузырчатых влажных хрипов, нередко над всей поверхностью легких,
 - сухих свистящих хрипов, указывающих на развитии бронхоспазма.

При хроническом течении ЭАА рекомендуется оценить наличие:

- цианоза,
- симптома «пальцев Гиппократата»,
- крепитирующих хрипов на вдохе,

- феномена «попискивания», выслушивающегося в далеко зашедших случаях при наличии выраженного пневмо- и плеврофиброза.

2.3 Лабораторная диагностика

2.3.1 Клинический и биохимический анализы крови

- Рекомендуется использовать изменения лабораторных показателей только для оценки активности и тяжести патологического процесса (лейкоцитоз, сдвиг влево лейкоцитарной формулы, высокая СОЭ) [33, 37].

Уровень достоверности доказательств 3, уровень убедительности рекомендаций D.

Комментарии. Эозинофилия не характерна, но в умеренной степени может наблюдаться при ЭАА, вызванном аспергиллами. У больных хронической формой ЭАА клинический анализ крови может быть в пределах нормальных значений, а у 52,8 % больных могут определяться диспротеинемия (гипергаммаглобулинемия) и ревматоидный фактор [42].

Медицинские показания: показано при подозрении на ЭАА.

Медицинские противопоказания: отсутствуют.

2.3.2 Иммунологическая диагностика

- Рекомендуется выявление специфических преципитинов (преципитирующих антител), относящихся к классу IgG для подтверждения наличия сенсибилизации к профессиональным аллергенам [33, 43, 46].

Уровень достоверности доказательств 2+, уровень убедительности рекомендаций C.

Комментарии. По данным Morell F. et al. (2008) специфические IgG выявлялись у 92% птицеводов и у 87% голубеводов

- Не рекомендуется использовать отсутствие преципитирующих антител в сыворотке крови больных как основание для отрицания диагноза ЭАА [1, 33, 41, 46].

Уровень достоверности доказательств 2+, уровень убедительности рекомендаций C.

Комментарии. При определении преципитирующих антител возможны ложноположительные и ложноотрицательные реакции. Более, чем у 50 % лиц с гистологически подтвержденным ЭАА не идентифицируется экспозиционный фактор [27, 41, 44, 45, 46]. Специфические IgG-антитела также могут выявляться у 40-50 % контактирующих здоровых лиц [37].

- Рекомендуется рассматривать наличие специфических преципитирующих антител как значимые предикторы развития ПЭАА [1, 33, 43, 46].

Уровень достоверности доказательств 2+, уровень убедительности рекомендаций С

- Не рекомендуется использовать тест на пролиферацию лимфоцитов с предполагаемым антигеном в обычной практике, поскольку этот метод не стандартизирован, кроме отдельных случаев, при которых этот тест может быть полезным для диагностики заболевания, например, с использованием клеток ЖБАЛ у пациентов с острым ЭАА птицеводов [1, 47]

Уровень достоверности доказательств 3, уровень убедительности рекомендаций D.

Комментарии. Антиген-индуцированная пролиферация лимфоцитов может помочь диагностировать хронические формы ЭАА птицеводов, при котором положительная реакция отмечается значительно чаще, чем выявление специфических Ig-G антител [19].

В ряде случаев, чаще при медикаментозных ЭАА, наряду с немедленной и полужамедленной гиперчувствительностью, могут иметь место реакции гиперчувствительности I типа, не играющие никакой роли в патогенезе ЭАА [1] и сопровождающиеся эозинофилией периферической крови, бронхоспазмом, или протекающие по типу простой легочной эозинофилии - синдрома Леффлера [2].

Медицинские показания: при подозрении на ПЭАА.

Медицинские противопоказания: отсутствуют.

2.3.3 Молекулярные маркеры.

- Рекомендуется исследовать молекулярные маркеры для диагностики и как предикторы прогрессирования и ответа на различную терапию [48, 49, 50].

Уровень достоверности доказательств 2-, уровень убедительности рекомендаций D

Комментарии. Биомаркеры, продуцируемые пневмоцитами II типа и отражающие фазы повреждения/регенерации легких, могут использоваться для мониторинга активности ПЭАА. Сывороточные Krebs von den Lungen-6 тисин (KL-6) и альвеоломуцин являются информативными маркерами для диагностики хронического ЭАА, оценки прогрессирования ЭАА и активности фиброзирующего процесса в легких, мониторинга эффективности лечения [48-49]. Так, после исключения антигенного воздействия, уровни сурфактантного протеина-D и KL-6 возвращались к норме через 8 и

18 месяцев соответственно, тогда как увеличение диффузионной способности легких (ДСЛ) наступало позднее [19, 50].

Медицинские показания: при подозрении на ПЭАА, для контроля лечения.

Медицинские противопоказания: отсутствуют.

2.4 Инструментальная диагностика

2.4.1 Комплексное функциональное исследование внешнего дыхания (КФИВД).

- Рекомендуется проводить КФИВД, включающее спирометрию с пробой с бронхолитиком, бодиплетизмографию, исследование ДСЛ для монооксида углерода (СО) методом однократного вдоха с задержкой дыхания (ДСЛСО) при подозрении на ЭАА [10, 27, 33, 40, 43].

Уровень достоверности доказательств 2-, уровень убедительности рекомендаций С.

- Рекомендуется использовать КФИВД для оценки вероятности наличия ПЭАА, но не для дифференциальной диагностики ПЭАА от других ИЗЛ [10, 27, 33, 40, 43]

Уровень достоверности доказательств 2-, уровень убедительности рекомендаций С.

- Рекомендуется уточнить характерное для ЭАА наличие рестриктивных нарушений со снижением ДСЛСО [10, 27, 43]:

- снижение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) <80% должной величины (Д),

- или ФЖЕЛ <70% Д. и/или ДСЛСО <80% Д.,

- или снижение ДСЛСО <60% Д.,

- или - гипоксемия во время тренировки.

Уровень достоверности доказательств 2-, уровень убедительности рекомендаций С

- Рекомендуется оценить предикторы высокой смертности при ПЭАА [51]:

- снижение (ФЖЕЛ) на > 10 % от исходного уровня или ДСЛ на > 15 % от исходного уровня в течение первых 6-12 месяцев [51].

Уровень достоверности доказательств 2-, уровень убедительности рекомендаций С

- Рекомендуется использовать ДСЛСО, как наиболее надежный индикатор исхода альвеолита. Уровень ДСЛСО менее 40% свидетельствует о поздних стадиях заболевания с прогрессированием фиброза [51].

Уровень достоверности доказательств 2-, уровень убедительности рекомендаций С

- Не рекомендуется исключать наличие ЭАА при нормальных показателях внешнего дыхания [27, 43]

Уровень достоверности доказательств 2-, уровень убедительности рекомендаций С

Комментарии. *Функциональные показатели внешнего дыхания в 10-17 % случаев могут быть в пределах нормы, особенно между эпизодами острого ЭАА. Нормальные показатели ДСЛСО могут выявляться у 22 % больных ЭАА. С другой стороны, у 10 % больных ЭАА выявляется изолированное снижение ДСЛСО [7, 27, 43]. Следует учитывать наличие обструктивных или смешанных нарушений внешнего дыхания у 0,5-33% больных ЭАА [1, 2].*

Медицинские показания: при подозрении на ПЭАА, контроле лечения.

Медицинские противопоказания: невозможность достижения контакта с пациентом, острые инфекционные заболевания, травмы и заболевания челюстно–лицевого аппарата, невозможность выполнения пациентом максимальных дыхательных усилий (миастения, центральные и периферические параличи с поражением дыхательных мышц, тяжелой сердечно – легочная недостаточность, ранний послеоперационный период), боли в области сердца, гипертонический криз, клаустрофобия (для бодиплетизмографии).

2.4.2 Рентгенологические методы обследования органов грудной клетки (ОГК)

- Рекомендуется учитывать, что при остром течении ПЭАА у 10-20% пациентов изменения в легких на рентгенограммах ОГК могут не выявляться [1, 21, 37].

Уровень достоверности доказательств 3, уровень убедительности рекомендаций D

Комментарии. *У 70% больных «легким фермеров» острого и подострого течения отмечаются нормальные рентгенограммы органов грудной клетки. Однако при минимальных патологических изменениях в легких результаты ВРКТ в 50% случаях также могут быть отрицательными. [19, 21, 27].*

- Рекомендуется проводить ВРКТ ОГК, которая значительно более чувствительна по сравнению с рентгенографией органов грудной клетки и точно определяет и характеризует изменения в легких и плевре [52] в следующих случаях:

Уровень достоверности доказательств 3, уровень убедительности рекомендаций D)

1) для выявления альвеолита у пациентов с отсутствием изменений на рентгенограммах ОГК [37, 51];

Уровень достоверности доказательств 3, уровень убедительности рекомендаций D

2) в случае затруднения установки диагноза по данным рентгенографии ОГК и клинического исследования [51];

Уровень достоверности доказательств 3, уровень убедительности рекомендаций D

3) после обзорной рентгенографии ОГК для дополнительной характеристики степени паренхиматозных изменений [51].

Уровень достоверности доказательств 3, уровень убедительности рекомендаций D

Комментарии. ВРКТ позволяет дифференцировать хронический ЭАА от ИЛФ и неспецифической интерстициальной пневмонии (НСИП) только в 53% случаев [53]. ВРКТ может быть нормальной в 8-18 % случаев гистологически подтвержденного ЭАА [1].

- Рекомендуется заподозрить ЭАА при наличии на ВРКТ центрилобулярных очагов, неравномерности (мозаичности) воздухонаполненности легочной ткани, изменений по типу «матового стекла», верхнедолевой локализации [33, 44, 53, 54].

Уровень достоверности доказательств 2-, уровень убедительности рекомендаций C)

Комментарии. При острой и подострой формах ЭАА преобладающими ВРКТ признаками являются затенения по типу «матового стекла», слабо выраженные мелкие центриацинарные очаги, неравномерность (мозаичность) воздушности легочной ткани с наличием «воздушных ловушек» при проведении ВРКТ на вдохе и выдохе [1, 16, 44, 55, 56]. Хронический ЭАА характеризуется наличием ретикулярных и интерстициальных изменений фиброзного характера субплеврально или пери-бронховаскулярно в сочетании с ВРКТ признаками подострого ЭАА. Тонкостенные кисты выявляются у 13-39 % больных с подострым и хроническим ЭАА. Эмфизема наблюдается у 20% пациентов с хроническим ЭАА, особенно при «легком фермера» [1, 40]. Конечная стадия хронического ЭАА характеризуется фиброзом с формированием «сотового легкого», преобладающего в

верхней доле, но изменения могут быть распространенными или локализоваться в нижних отделах легких. В отдельных случаях ВРКТ картина сходна с ОИП [1, 17, 36, 40, 56, 57]. В ряде случаев, ВРКТ признаков может быть достаточно для постановки диагноза, что исключает потребность в БАЛ или в биопсии легкого и гистологической верификации диагноза [51].

Медицинские показания: при подозрении на ПЭАА, для контроля лечения.

Медицинские противопоказания: отсутствуют.

2.4.3 Фибробронхоскопия (ФБС) с бронхоальвеолярным лаважом (БАЛ)

- Рекомендуется проведение БАЛ и цитологического исследования ЖБАЛ в трудных клинических случаях для дифференциальной диагностики ЭАА, и других ИЗЛ, а также для исключения инфекционного (туберкулез, др.) и онкологического процессов [58].

Уровень достоверности доказательств – 2+, уровень убедительности рекомендаций С

- Рекомендуется уточнять область проведения БАЛ по данным ВРКТ (вместо традиционных средней доли и язычковых сегментов), проводимой не более, чем за 6 недель до процедуры [58].

Уровень достоверности доказательств – 2+, уровень убедительности рекомендаций С

- Не рекомендуется проведение БАЛ в случаях установления диагноза по данным неинвазивных методов исследования (КФИВД, ВРКТ) и при формировании «сотового легкого» [58].

Уровень достоверности доказательств 2+, уровень убедительности рекомендаций С

- Рекомендуется оценить выраженность лимфоцитарного паттерна ЖБАЛ, характерного для ЭАА: >15 – 50 % лимфоцитов со снижением отношения CD4+/CD8+ лимфоцитов при остром и подостром течении ЭАА [58].

Уровень достоверности доказательств 2+, уровень убедительности рекомендаций С

- Рекомендуется диагностировать ЭАА при сочетании лимфоцитоза ЖБАЛ более 50% с увеличением количества нейтрофилов более 3 % и количества тучных клеток больше 1% [58].

Уровень достоверности доказательств 2+, уровень убедительности рекомендаций С

- Рекомендуется диагностировать хронический ЭАА при сочетании ВРКТ паттерна ОИП с лимфоцитозом ЖБАЛ более 40 % [59].

Уровень достоверности доказательств – 3, уровень убедительности рекомендаций D

- Не рекомендуется исключать наличие хронического ЭАА при нормальном или повышенном отношении CD4+/CD8+ лимфоцитов ЖБАЛ [33, 58].

Уровень достоверности доказательств –2+, уровень убедительности рекомендаций C

Комментарии. *Значительный лимфоцитоз ЖБАЛ, как правило, выявляется при остром и подостром ЭАА. При хроническом ЭАА и с ВРКТ признаками фиброза лимфоцитоз ЖБАЛ может быть значительно более низким [16, 41]. Для хронического ЭАА при умеренном лимфоцитозе отношение CD4+/CD8+ лимфоцитов может быть повышено. Отсутствие лимфоцитоза в БАЛ возможно в течение первых 48 часов после интенсивного воздействия антигена [1, 33].*

Медицинские показания: при подозрении на ПЭАА, для исключения инфекционного и онкологического процессов.

Медицинские противопоказания:

- перенесённый менее полугода назад острый инсульт, инфаркт миокарда;
- нарушение сердечного ритма (выше III степени);
- гипертоническая болезнь с нижним показателем давления 100 и выше;
- обострение бронхиальной астмы;
- легочно-сердечная и сердечно-сосудистая недостаточность III степени
- нервно-психические заболевания (эпилепсия, состояние после черепно-мозговой травмы, шизофрения);
- ;крайне тяжелое состояние больного, когда уточнение диагноза уже не может повлиять на лечебную тактику

2.5 Иная диагностика

2.5.1 Эходоплеркардиография

- Рекомендуется проведение эходоплеркардиографии (ЭхоКГ) из парастернального доступа для верификации такого осложнения, как легочная гипертензия и легочное сердце [60].

Уровень достоверности доказательств 3, уровень убедительности рекомендаций D

- Рекомендуется использовать ЭхоКГ, как метод скрининга легочной гипертензии у больных с ИЗЛ [60].

Уровень достоверности доказательств 2-, уровень убедительности рекомендаций D

Комментарии. Показатели гемодинамики малого круга кровообращения изменяются на поздних стадиях, как правило, при хроническом ЭАА. При эходоплеркардиографии определяется умеренное повышение давления в легочной артерии, диастолическая дисфункция правого желудочка. При прогрессировании заболевания формируется хроническое легочное сердце. При катетеризации правых камер сердца у больных фиброзным ЭАА прекапиллярная легочная гипертензия выявлялась в 44 % из 50 случаев [2, 17, 36]. Легочная гипертензия ассоциируется с увеличением смертности [16, 61].

Уровень достоверности доказательств 2+, уровень убедительности рекомендаций C

Медицинские показания: при подозрении на ПЭАА, для контроля лечения.

Медицинские противопоказания: отсутствуют.

2.5.2 Провокационный ингаляционный тест.

- Рекомендуется ограничить проведение провокационных ингаляционных тестов (ПИТ) конкретными специализированными центрами для диагностики этиологического антигена при ПЭАА [1].

Уровень достоверности доказательств 3, уровень убедительности рекомендаций D)

Комментарии. ПИТ следует проводить у больных с подозрением на ПЭАА, когда альтернативные исследования не смогли идентифицировать с достаточной точностью либо диагноз ПЭАА, либо специфическое причинное воздействие, и когда предполагаемый причинный фактор ранее не описывался как вызывающий ПЭАА [1].

- Рекомендуется проводить ПИТ с подозреваемым фактором либо в лаборатории, либо в производственных условиях (на рабочем месте) [1, 36].

Уровень достоверности доказательств 3, уровень убедительности рекомендаций D

Методика проведения теста. Больной обследуется до начала работы и, в зависимости от самочувствия, через определенный интервал времени или в конце рабочего дня. Оцениваются прежде всего следующие показатели: частота дыхания, температура тела, аускультативная картина, величина ЖЕЛ. При необходимости этот

перечень может быть дополнен (ДСЛСО, ВРКТ). Отмечено, что результаты провокационных ингаляционных тестов в естественных (производственных) условиях отличаются высокой специфичностью и не сопровождаются серьезными осложнениями [36]. ПИТ оценивается как положительный, если в течение 8-12 часов (больного следует наблюдать в течение 24 часов в связи с непредсказуемостью реакции) после вдыхания аэрозолей, содержащих предполагаемые антигены, субъективное состояние больного ухудшается (оценивается больным как гриппоподобное), повышаются температура тела, частота дыхания; уменьшается ФЖЕЛ, снижается ДСЛСО [1, 16, 36, 62, 63].

Комментарии. *Использование лабораторного ингаляционного провокационного теста в диагностике ЭАА ограничено из-за недостатка стандартизированных антигенов, затруднения интерпретации полученных данных и возможностью тяжелого рецидива заболевания.*

• Рекомендуется при подозрении на ПЭАА считать ПИТ положительным при наличии двух или более из следующих критериев [62, 63]:

1. Нарастание изменений на рентгенограммах/ВРКТ ОГК.
2. Увеличение разности давления альвеолярно-артериального кислорода (P[A-a]O₂) более чем на 10 мм рт. ст. и/или уменьшение ДСЛСО более чем на 20%.
3. Снижение ФЖЕЛ более чем на 15 %.
4. Увеличение количества лейкоцитов в периферической крови более чем на 30 %.
5. Увеличение С-реактивного белка более 10 мг/л.
6. Увеличение температуры тела более чем на 1,0°C и/или развитие системных проявлений (озноб, общая слабость, др.).
7. Развитие респираторных симптомов (кашель и одышка).

Уровень достоверности доказательств 2-, уровень убедительности рекомендаций С)

Комментарии. *Отсутствие ответа на ПИТ на рабочем месте при обычных условиях экспозиции больного категорически противоречит диагнозу ПЭАА [1].*

Медицинские показания: в случаях, когда невозможно идентифицировать этиологический фактор другими методами.

Медицинские противопоказания: отсутствуют:

- согласие больного
- наличие специализированного центра

- обострение заболевания;
- перенесённый менее полугода назад острый инсульт, инфаркт миокарда;
- нарушение сердечного ритма (выше III степени);
- гипертоническая болезнь с нижним показателем давления 100 и выше;

2.5.3 Тест с элиминацией антигена.

- Рекомендуется использовать тест с элиминацией антигена для диагностики ПЭАА

Уровень достоверности доказательств 3, уровень убедительности рекомендаций D

Комментарии. Тест можно считать положительным, если через 2 недели после прекращения контакта с аллергеном соблюдаются два или более из следующих критериев (чувствительность 51% и специфичность 81%.) [64]:

1. Увеличение ФЖЕЛ более чем на 3%.
2. Снижение уровня KL-6 в сыворотке крови более чем на 13%.
3. Снижение количества лейкоцитов в периферической крови более чем на 3%.

Медицинские показания: при подозрении на ПЭАА.

Медицинские противопоказания: отсутствуют.

2.5.4 Гистологическая верификация диагноза

- Рекомендуется проводить биопсию легких (чрезбронхиальная щипцовая и криобиопсия, видеоторакоскопическая, открытая) в сложных случаях дифференциальной диагностики [1].

Уровень достоверности доказательств 2++, уровень убедительности рекомендаций B

- Рекомендуется проведение чрезбронхиальной криобиопсии легких (ЧКЛ), как альтернативной хирургической биопсии легких при хроническом ЭАА [1, 16, 65]

Уровень достоверности доказательств 2+, уровень убедительности рекомендаций C.

Комментарии. ЧКЛ является потенциально экономичным методом диагностики ЭАА и других ИЗЛ, однако он сопровождается значительным риском осложнений [66]. Метаанализ 11 исследований ЧКЛ, 11 исследований чрезбронхиальной (щипцовой) биопсии легкого и 24 исследований видеоторакоскопической биопсии легкого (ВТБЛ) показал

диагностическую информативность в 84,4 %, 64,3 % и 91,1 % соответственно. Осложнениями ЧКЛ являлись пневмоторакс (в среднем в 10 % случаев), умеренное кровотечение (в 20,99 % случаев); сообщалось о трех случаях смерти. При этом, смертность при ВТБЛ составила 2,3 %. Анализ затрат показал потенциальную экономию 210 фунтов стерлингов на одного пациента в первый год и 647 фунтов стерлингов в последующие годы [66].

- Рекомендуется верифицировать ЭАА при наличии в легочной ткани:

1) бронхоцентричного расположения изменений и плохо сформированных гранулем [41, 44],

Уровень достоверности доказательств – 3, уровень убедительности рекомендаций D

2) триады гистологических признаков - интерстициальная инфильтрация, неказеозные эпителиоидно-клеточные гранулемы и клеточный бронхиолит, указывающих на подострую форму ЭАА [16, 37].

Уровень достоверности доказательств 2+, уровень убедительности рекомендаций C

- Рекомендуется проведение дифференциальной диагностики с другими гранулематозами при выявлении многочисленных компактных четко очерченных гранулем, не характерных для ЭАА [16].

Уровень достоверности доказательств 3, уровень убедительности рекомендаций D.

Комментарии. При ЭАА морфологические изменения зависят от течения заболевания. При остром течении ЭАА выявляются нейтрофильная и лимфоцитарная инфильтрация с васкулитом мелких сосудов при остром ЭАА; может развиваться диффузное альвеолярное повреждение [16, 44, 66]. При подостром и обострении хронического ЭАА характерна триада признаков – преимущественно лимфоцитарная интерстициальная инфильтрация, плохо сформированные и свободно расположенные неказеозные эпителиоидно-клеточные гранулемы и клеточный бронхиолит (паттерн облитерирующего бронхиолита с организуемой пневмонией). В 30 % случаях гранулемы в материале биопсии могут не выявляться [17]. Могут быть участки облитерирующего бронхиолита и фиброза. Инфильтративные изменения характерны для морфологического паттерна клеточной НСИП. При хроническом течении ЭАА выявляются клеточный и фиброзный типы НСИП, центрилобулярный и перибронхиальный фиброз, мостовидный фиброз между центрилобулярными и перилобулярными участками субплеврально или рядом с междолевой плеврой, обычная интерстициальная пневмония (ОИП),

организуемая пневмония [1, 16, 17, 37, 44, 56, 67]. При хроническом ЭАА могут выявляться такие паттерны активности, как гигантские клетки, расщелины холестерина, редкие гранулемы, тельца Шаумана [1, 16, 68].

Медицинские показания: при невозможности уточнения диагноза другими методами, при неэффективности терапии.

Медицинские противопоказания:

- КТ паттерн обычной интерстициальной пневмонии;
- для чрезбронхиальной биопсии легкого:
 - легочная гипертензия (систолическое давление в легочной артерии ≥ 45 мм.рт.ст.)
 - буллезные изменения в легких.

2.5.5. Мультидисциплинарная дискуссия (МДД)

• Рекомендуется динамический комплексный подход к диагностике ПЭАА с использованием МДД с привлечением клиницистов, рентгенологов и, при необходимости, морфологов [44, 52, 68].

Уровень достоверности доказательств 3, уровень убедительности рекомендаций D.

• Рекомендуется проведение МДД для дифференциальной диагностики ЭАА от идиопатической НСИП, а хронической формы ЭАА – от ИЛФ [44].

Уровень достоверности доказательств 3, уровень убедительности рекомендаций D

Медицинские показания: при невозможности уточнения диагноза другими методами.

Медицинские противопоказания отсутствуют. **2.5.6 Дифференциальная диагностика**

- Рекомендуется дифференцировать ПЭАА со следующими заболеваниями:
 - пневмонией (двусторонней пневмонией);
 - эозинофильными инфильтратами (синдромом Леффлера), при которых отмечается эозинофилия периферической крови;
 - ИЛФ;
 - идиопатические интерстициальные пневмонии;
 - поражение легких при диффузных болезнях соединительной ткани;
 - экзогенным токсическим альвеолитом.

Уровень достоверности доказательств 3, уровень убедительности рекомендаций D

Комментарии. *Следует учитывать, что в отличие от ЭАА, экзогенный токсический альвеолит возникает при первом контакте с высокими концентрациями токсических веществ. Поражаются сразу несколько лиц, находившихся в зоне повышенного содержания вредных факторов, в то время как при ЭАА заболевает, как правило, один человек, ранее контактировавший с этим веществом, и концентрация этиологического фактора может быть небольшой, то есть не превышать предельно допустимых концентраций (ПДК) [36].*

2.5.7. Экспертиза связи ЭАА с профессией

- Рекомендуется проводить экспертизу связи с профессией в соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации от 15.12.2000 № 967 (ред. от 24.12.2014) «Об утверждении Положения о расследовании и учете профессиональных заболеваний» [69].

Уровень достоверности доказательств 3, уровень убедительности рекомендаций D

- Рекомендуется проводить экспертизу связи ЭАА с профессией после установления диагноза ЭАА.

Уровень достоверности доказательств 3, уровень убедительности рекомендаций D

- Рекомендуется оценивать условия труда на основании данных, представленных в санитарно-гигиенической характеристике условий труда пациента. При этом следует учитывать, что концентрация аллергена в воздухе рабочей зоны может не превышать ПДК, так как для развития сенсibilизации достаточно факта наличия аллергена.

Уровень достоверности доказательств 2+, уровень убедительности рекомендаций C

- Рекомендуется использовать алгоритм диагностики ПЭАА, представленный на рис. 1 (см. Приложение Б).

Уровень достоверности доказательств 3, уровень убедительности рекомендаций D

- Рекомендуются использовать критерии диагностики ПЭАА, определенные в документе с изложением позиции ЕААСI (2016) [1].

Уровень достоверности доказательств 2+, уровень убедительности рекомендаций C

.Комментарии.

Диагностические критерии для острого/подострого ПЭАА.

1. Воздействие потенциально опасного источника антигена на рабочем месте.
 2. Повторные эпизоды симптомов, возникающие через 4-8 ч после контакта с профессиональным антигеном.
 3. Повышенный титр специфических преципитирующих IgG-антител к профессиональному антигену.
 4. Крепитация на вдохе при аускультации.
 5. ВРКТ паттерн, соответствующий острому/подострому ЭАА.
- Если не соблюдаются все вышеперечисленные критерии, используется один из следующих критериев:
6. Лимфоцитоз ЖБАЛ.
 7. Морфологическая картина материала биопсии легкого соответствует острому/подострому ЭАА.
 8. Положительные ПИТ в лаборатории или положительные на рабочем месте, или улучшение после исключения контакта с предполагаемым профессиональным фактором.

Диагностические критерии для хронического ПЭАА.

1. Воздействие потенциально опасного источника антигена на рабочем месте.
2. Повышенный титр специфических преципитирующих IgG-антител к профессиональному антигену или лимфоцитоз ЖБАЛ.
3. Снижение ДСЛСО и/или гипоксемия в состоянии покоя или при физических нагрузках.
4. ВРКТ паттерн, соответствующий хроническому ЭАА.
5. Морфологическая картина материала биопсии легкого соответствует хроническому ЭАА.
6. Положительные ПИТ в лаборатории или положительные на рабочем месте, или улучшение после исключения контакта с предполагаемым профессиональным антигеном.

Диагноз хронического ПЭАА может быть установлен, если имеются четыре или более из перечисленных критериев.

3. Лечение.

3.1 Консервативное лечение

3.1.1 Прекращение контакта с этиологическим фактором.

- Рекомендуется удаление причинного антигена, при его идентификации, что является наиболее важным и эффективным методом лечения ПЭАА [1, 51].

Уровень достоверности доказательств 2-, уровень убедительности рекомендаций С

Комментарии. *Острый ЭАА обычно разрешается спонтанно после удаления этиологического фактора, но при тяжелом течении может потребоваться вспомогательная кислородотерапия и/или короткий курс ГКС терапии. Возможны прогрессирование заболевания и неблагоприятный исход даже после прекращения контакта с этиологическим фактором (птичьих антигены) [1, 16].*

3.1.2 Медикаментозная терапия.

- Рекомендуется назначение глюкокортикостероидов (ГКС) при лечении острых/подострых и тяжелых или прогрессирующих хронических форм ПЭАА [17, 37, 52, 70].

Уровень достоверности доказательств 3, уровень убедительности рекомендаций D

Комментарии. *Для ПЭАА характерными являются выраженная лимфоцитарная инфильтрация, формирование гранулем, клеточная НСИП и организуемая пневмония, что обосновывает применение ГКС. Оптимальные дозы и длительность лечения при ЭАА с точки зрения доказательной медицины не разработаны, но рекомендованы начальные дозы 0,5-1 мг/кг в пересчете на #преднизолон, со снижением дозы до отмены в течение 6-12 и более месяцев [17, 37, 52]. Длительность лечения ГКС при остром ЭАА, как правило, не превышает 1-2 мес. При подостром течении заболевания глюкокортикоидная терапия может продолжаться в среднем около 3-6 месяцев до достижения стойкой положительной клинической и рентгенологической динамики. Поддерживающая доза при подостром/хроническом ЭАА может составлять 10 мг/сутки. При хроническом ЭАА терапия ГКС эффективна только в 58% случаев [16]. Терапия ГКС не является альтернативой прекращению экспозиции, а ее долгосрочная эффективность не оценивалась в клинических исследованиях [1, 2, 16, 19, 36, 37, 71]. Оптимальная продолжительность терапии может варьироваться в зависимости от конкретного случая и в ряде случаев может длиться несколько лет [17, 72].*

- Рекомендуется проведение небулайзерной терапии ингаляционными ГКС (#будесонид до 2000 мкг в сутки) при остром и рецидиве подострого ЭАА, что позволяет уменьшить дозу системных ГКС, а при длительной поддерживающей терапии - заменить системные ГКС ингаляционными [2, 36].

Уровень достоверности доказательств 3, уровень убедительности рекомендаций D

Комментарии. Такая лечебная тактика позволяет избежать многочисленных побочных эффектов, свойственных системным ГКС.

- Рекомендуется назначение иммуносупрессантов при выраженных нарушениях иммунного статуса [1, 17, 19, 73].

Уровень достоверности доказательств 3, уровень убедительности рекомендаций D

Комментарии. Использование иммуносупрессивных и антифибротических препаратов основано главным образом на отчетах о случаях заболевания и небольших ретроспективных исследованиях. Так, лечение #микофенолатом мофетилом или #азатиоприном больных хроническим ЭАА приводило к увеличению ДСЛСО [74]. Многоцентровое исследование безопасности #азатиоприна или #микофенолата мофетила у больных хроническим ЭАА в нескольких центрах ИЗЛ в США показало, что добавление иммуносупрессивной терапии к базисной терапии #преднизолоном увеличивало летальность, при снижении частоты нежелательных явлений, по сравнению с монотерапией ГКС [73]. Необходимы рандомизированные клинические исследования для подтверждения эффективности иммуносупрессивных и антифибротических препаратов для лечения ЭАА.

3.1.3 Симптоматическое лечение.

- Рекомендуется, при развитии бронхоспастического синдрома или бронхоолита, назначение бронхолитиков пролонгированного действия (антихолинэргические препараты, бета2-агонисты, их комбинации), дозированных ингаляционных ГКС (#беклометазон дипропионат, #флутиказон пропионат, #будесонид, #флутиказон фуроат, #циклесонид, #мометазон фуроат) или комбинированных препаратов (ГКС и бета2-агонисты) в сочетании с пролонгированными холинолитиками в общепринятых дозировках [1, 2, 17, 19, 36].

Уровень достоверности доказательств 3, уровень убедительности рекомендаций D

- Рекомендуется проводить длительную кислородотерапию пациентам с хронической гипоксией (сатурация кислорода менее 90 %) и легочным сердцем [37, 52].

Уровень достоверности доказательств 3, уровень убедительности рекомендаций D

Комментарии. Нет рандомизированных клинических исследований в поддержку или опровержение длительной кислородной терапии у больных ПЭАА.

3.2 Хирургическое лечение

3.2.1 Трансплантация легких

• Рекомендуется трансплантация легкого при тяжелом прогрессирующем течении хронического ЭАА [1, 17, 23, 75].

Уровень достоверности доказательств 3, уровень убедительности рекомендаций D

Комментарии. *Выживаемость больных ЭАА после трансплантации легких значительно выше, чем при ИЛФ. При ЭАА отмечается четырехкратное снижение относительного риска смерти после трансплантации легких по сравнению с ИЛФ (HR: 0,25; 95% CI: 0,08-0,74; $p < 0,013$). Следует отметить, что частота острого отторжения трансплантата при ЭАА составляла 10 %, в то время как при ИФА она достигала 31 % ($p < 0,03$) [75]. Следует учитывать, что при повторном контакте с этиологическим антигеном возможен рецидив ЭАА в пересаженном легком [37, 75].*

Медицинские показания [76]:

- ДСЛСО менее 39% от должных величин;
- снижение ФЖЕЛ в течение 6 месяцев наблюдения на 10% и более;
- КТ паттерн обычной интерстициальной пневмонии, индекс фиброза > 2 ;
- снижение SpO₂ ниже 88% при тесте с 6-минутной ходьбой;

Абсолютные медицинские противопоказания [76]:

- наличие злокачественных новообразований за последние 2 года (безрецидивный период < 5 лет);
- некорректируемые болезни других органов и систем (включая неподдающуюся хирургическому лечению ишемическую болезнь сердца, если невозможна трансплантация сердечно-лёгочного комплекса);
- инкурабельные хронические внелёгочные инфекции, включая активные гепатиты В, С и ВИЧ;
- значимые деформации грудной клетки и позвоночника;
- неспособность чётко следовать медицинским предписаниям;
- не поддающееся лечению психическое и/или психологическое расстройство;
- социальная дезадаптация;
- курение, алкогольная и наркотическая зависимости;

Относительные медицинские противопоказания [76]:

- возраст > 65 лет;
- нестабильное состояние (шок, искусственная вентиляция лёгких, экстракорпоральная мембранная оксигенация);
- низкий реабилитационный потенциал;

- индекс массы тела >30 кг/м²,
- тяжёлый остеопороз;
- сопутствующие болезни: артериальная гипертензия, эрозивно-язвенные поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта, сахарный диабет (в том числе при наличии нейропатии, нефропатии, но не ретинопатии), ишемическая болезнь сердца

3.3 Иное лечение

3.3.1 Экстракорпоральные методы лечения.

Плазмаферез (или плазмаферез с иммунофармакотерапией с преднизолоном) является одним из альтернативных методов лечения экзогенных альвеолитов.

- Рекомендуется проведение эфферентной терапии для лечения ЭАА [2, 36].

Уровень достоверности доказательств 3, уровень убедительности рекомендаций D

- Рекомендуется проведение повторных курсов эфферентной терапии через 6-12 месяцев [2, 36].

Уровень достоверности доказательств 3, уровень убедительности рекомендаций D

Комментарии. У больных с острой и подострой формой ЭАА плазмаферез может применяться в качестве монотерапии, или в сочетании с ингаляционными ГКС в условиях полного прекращения контакта с этиологическим фактором [77]. Показаниями для проведения плазмафереза у больных с хронической формой ЭАА являются: высокая степень активности патологического процесса; неуклонно прогрессирующее течение и резистентность к проводимой терапии, наличие сопутствующих заболеваний, ограничивающих применение ГКС (гипертоническая болезнь, ожирение и др.), возникновение осложнений медикаментозного лечения (язва желудка, остеопороз и др.), выраженные нарушения иммунного статуса [2, 36]. Необходимы рандомизированные клинические исследования для подтверждения эффективности экстракорпоральных методов для лечения ЭАА.

Медицинские показания:

- Острое течение или обострение ПЭАА с высокой степенью активности патологического процесса;
- неуклонно прогрессирующее течение, резистентное к проводимой терапии;

- наличие сопутствующих заболеваний, ограничивающих применение ГКС (гипертоническая болезнь, ожирение и др.);
- возникновение побочных эффектов и осложнений медикаментозного лечения (язва желудка, остеопороз и др.);
- выраженные нарушения иммунного статуса (высокие уровни ЦИК, иммуноглобулинов, дисбаланс показателей клеточного иммунитета).

Медицинские противопоказания:

- острые респираторные вирусные инфекции;
- гиповолемические состояния, вызванные кровопотерей, шоком различного генеза;
- геморрагические синдромы (тромбоцитопения, недостаточность плазменных факторов свертывания);
- гипопроотеинемия (ниже 60 г / л);
- склонности к судорожным припадкам;
- отечные синдромы (почечные, сердечные).

4. Медицинская реабилитация

Легочная реабилитация предназначена для лечения хронических респираторных заболеваний, включая ИЗЛ [78] и направлена на улучшение качества жизни больных за счет физических тренировок, консультаций по питанию, обучающих лекций по сути заболевания и возможности контролировать состояние больного, психологического консультирования и/или групповой поддержки. Клинические проявления и, соответственно, легочная реабилитация хронического прогрессирующего ЭАА практически не отличаются от ИЛФ.

4.1 Физические тренировки

- Рекомендуется проведение физической реабилитации для улучшения толерантности к физической нагрузке [78, 79].

Уровень достоверности доказательств 3, уровень убедительности рекомендаций D

Комментарии. Большинство занятий физическими упражнениями сочетают аэробные упражнения (ходьба и/или езда на велосипеде) с упражнениями на сопротивление и гибкость скелетных мышц [80, 81, 82]. Некоторые программы также включают тренировку дыхательных мышц или дыхательные упражнения [80]. Доказательства относительно долгосрочных эффектов легочной реабилитации при ИЗЛ и ИЛФ малочисленны, а при хроническом ЭАА отсутствуют.

Медицинские показания: всем больным ПЭАА.

Медицинские противопоказания: отсутствуют.

4.2 Психологическая/групповая поддержка

- Рекомендуется проведение больным с выраженной дыхательной недостаточностью занятий по программе групповой терапии с психологом, пульмонологом, медсестрой, социальным работником и физиотерапевтом [83].

Уровень достоверности доказательств 3, уровень убедительности рекомендаций D

Медицинские показания: больным ПЭАА с выраженной дыхательной недостаточностью.

Медицинские противопоказания: отсутствуют

4.4. Медико-социальная экспертиза

Порядок установления учреждениями медико-социальной экспертизы (МСЭ) степени утраты профессиональной трудоспособности лицами, получившими повреждение здоровья в результате несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний определен в Постановлении Правительства РФ от 16.10.2000 N 789 (ред. От 25.03.2013) «Об утверждении Правил установления степени утраты профессиональной трудоспособности в результате несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний» [83]. Вопросами экспертизы трудоспособности и трудоустройства занимаются бюро МСЭ.

- Рекомендуется *направлять больного на бюро МСЭ по следующим показаниям*: острые и подострые формы заболевания; стадия «сотового легкого»; дыхательная недостаточность (ДН) II-III степени; развитие других тяжелых осложнений; хроническое течение ПЭАА и ДН I степени у лиц, работающих в противопоказанных видах и условиях труда в контакте с аллергенами, нуждающихся в переводе на работу по другой доступной профессии, более низкой квалификации, а также у лиц, нуждающихся в уменьшении объема производственной деятельности в не противопоказанной профессии [84].

Уровень достоверности доказательств 3, уровень убедительности рекомендаций D

- Рекомендуется **определять критерии для установления инвалидности согласно Приказу Министерства труда и социальной защиты РФ от 17 декабря 2015 г. N 1024н «О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы" (с изменениями и дополнениями от 05.06.2016) [85].**

Уровень достоверности доказательств 2+, уровень убедительности рекомендаций С

- Рекомендуется использовать следующие критерии для установления инвалидности: нарушение здоровья со II и более выраженной степенью выраженности стойких нарушений функций организма человека (в диапазоне от 40 до 100%), обусловленное заболеваниями, последствиями травм или дефектами, приводящее к ограничению 2 или 3 степени выраженности одной из основных категорий жизнедеятельности человека или 1 степени выраженности ограничений двух и более категорий жизнедеятельности человека в их различных сочетаниях, определяющих необходимость его социальной защиты [85].

Уровень достоверности доказательств 2+, уровень убедительности рекомендаций С

Комментарии. *Рекомендуется использовать следующие критерии для установления группы инвалидности:*

- *критерий для установления первой группы инвалидности - нарушение здоровья человека с IV степенью выраженности стойких нарушений функций организма человека (в диапазоне от 90 до 100%), обусловленное заболеваниями, последствиями травм или дефектами.*

- *критерий для установления второй группы инвалидности - нарушение здоровья человека с III степенью выраженности стойких нарушений функций организма (в диапазоне от 70 до 80%), обусловленное заболеваниями, последствиями травм или дефектами.*

- *критерий для установления третьей группы инвалидности - нарушение здоровья человека со II степенью выраженности стойких нарушений функций организма (в диапазоне от 40 до 60%), обусловленное заболеваниями, последствиями травм или дефектами.*

- Рекомендуется количественно оценивать степень выраженности стойких нарушений функций организма человека, обусловленных болезнями органов дыхания, по степени выраженности дыхательной недостаточности, форме и тяжести течения, активности процесса, наличия и частоты обострений, распространенности патологического процесса, включения органов-мишеней, необходимости подавления иммунитета, наличия осложнений [85].

Уровень достоверности доказательств 2+, уровень убедительности рекомендаций С

Комментарии. Незначительная степень нарушения функций организма человека, обусловленных болезнями органов дыхания и иной патологией с поражением преимущественно органов дыхания, характеризуется хронической дыхательной недостаточностью I степени и оценивается от 10 до 30%; умеренная степень нарушения функций характеризуется хронической дыхательной недостаточностью II степени и оценивается от 40 до 60%; выраженная и значительно выраженная степень нарушения функций характеризуется хронической дыхательной недостаточностью III степени и оценивается от 70 до 100% (Табл. 4.).

Таблица 4. Фрагмент «Количественной системы оценки степени выраженности стойких нарушений функций организма человека» [85].

Наименования болезней, травм или дефектов и их последствия	Рубрика МКБ-10	Клинико-функциональная характеристика стойких нарушений функций организма, обусловленных заболеваниями, последствиями травм или дефектами	Количественная оценка (%)
Болезни легкого, вызванные внешними агентами. Другие респираторные болезни, поражающие главным образом интерстициальную ткань.	J60-J70	Незначительно выраженная степень нарушения функции дыхательной системы, характеризующаяся легкой формой течения заболеваний, с редкими обострениями (2-3 раза в год, продолжительностью в пределах трех недель), с бронхиальной обструкцией в периоды обострения без хронической ДН	10%
	J80-J84	Незначительно выраженная степень нарушения функции дыхательной системы, характеризующаяся среднетяжелой формой течения заболеваний, с периодическими непродолжительными обострениями (4-6 раз в год, продолжительностью от трех до шести недель), с бронхиальной обструкцией в периоды обострения с эмфиземой легких, с хронической ДН I степени	20%
		Умеренная степень нарушения функции дыхательной системы, характеризующаяся среднетяжелой формой течения заболеваний, с периодическими обострениями при которых отмечается усиление симптомов с одышкой (4-6 обострений в год, продолжительностью от 3 до 8 недель), ОФВ ₁ больше 50%, но меньше 80% от должных величин, ОФВ ₁ /ФЖЕЛ менее 70%), хроническая респираторная недостаточность гипоксемическая, хроническая ДН II степени	40-50%
		Выраженная степень нарушения функции дыхательной системы, характеризующаяся тяжелой формой течения заболеваний, с частыми обострениями при которых	70-80%

		<i>отмечается нарастание одышки (обострения более 6 раз в год, продолжительностью более 8 недель), ОФВ₁ больше 30%, но меньше 50%Д, ОФВ₁/ФЖЕЛ менее 70%) хроническая респираторная недостаточность гипоксемическая и гиперкапническая, хроническая ДН II, III степени; хроническая легочно-сердечная недостаточность II стадии</i>	
		<i>Значительно выраженная степень нарушения функции дыхательной системы, характеризующаяся тяжелой формой течения заболеваний, непрерывно рецидивирующее, с постоянной выраженной одышкой; ОФВ₁ больше 30%, но меньше 50% Д, отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ менее 70%; гиперкапния, хроническая респираторная гипоксемия, хронический респираторный алкалоз, хроническая дыхательная недостаточность II, III степени; хроническая легочно-сердечная недостаточность IIБ, III стадии</i>	90-100%

- Рекомендуется определять инвалидность III группы при хроническом, реже при подостром рецидивирующем течении ПЭАА, ДН I-II и II степени, ограничении одной или нескольких категорий жизнедеятельности (способности к трудовой деятельности, самообслуживанию, передвижению, обучению) I степени, при необходимости рационального трудоустройства со снижением квалификации или уменьшения объема производственной деятельности [85].

Уровень достоверности доказательств 2+, уровень убедительности рекомендаций С

- Рекомендуется определять инвалидность II группы при остром, подостром рецидивирующем (чаще 2 раз в год), а также хроническом прогрессирующем течении ПЭАА, при наличии стойких нарушений функции дыхания и кровообращения (ДН II-III степени, сердечная недостаточность (СН) I-II степени), других тяжелых осложнений и сопутствующих заболеваний, при неэффективности лечения, ограничении одной или нескольких категорий жизнедеятельности (ограничения способности к самообслуживанию, передвижению, обучению, трудовой деятельности) II степени при низком реабилитационном потенциале. В ряде случаев может быть рекомендован труд в специально созданных условиях или на дому, с учетом профессиональных навыков [85].

Уровень достоверности доказательств 2+, уровень убедительности рекомендаций С

- Рекомендуется определять инвалидность I группы при тяжелом прогрессирующем течении ПЭАА, ДН II-III степени, СН IIБ-III степени, обуславливающих ограничение одной или нескольких категорий жизнедеятельности (ограничение способности к самообслуживанию, передвижению, трудовой деятельности, общению) III степени [85].

Уровень достоверности доказательств 2+, уровень убедительности рекомендаций С

Комментарий. В соответствующих случаях больным определяется степень утраты трудоспособности (в процентах), уровень которой зависит от выраженности патологии, квалификации, специальной подготовки.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение

5.1 Снижение антигенного воздействия.

- Снижение уровня экспозиции антигена с помощью персональных респираторов не является эффективной стратегией и не рекомендуется к широкому применению [1].

Уровень достоверности доказательств 2+, уровень убедительности рекомендаций С

- Использование индивидуальных средств защиты оказывает протективное действие при кратковременной экспозиции для профилактики острого ПЭАА и предотвращения рецидивов [1].

Уровень достоверности доказательств 2+, уровень убедительности рекомендаций С

Комментарий. Использование индивидуальных респираторов предупреждает развитие ПЭАА, вызванного кратковременным воздействием антигенов птиц, плесени и сена. Ношение защитных масок в течение нескольких месяцев также вызывает снижение уровня специфических IgG-антител против голубиных антигенов. Однако долгосрочный эффект индивидуальной защиты органов дыхания на развитие хронического ПЭАА неизвестен [1].

5.2 Выявление sensibilizированных лиц.

- При диагностике случая ПЭАА рекомендовано обследовать остальных работников для выявления sensibilizированных лиц [1].

Уровень достоверности доказательств 3, уровень убедительности рекомендаций D

5.3 Проведение периодических медицинских осмотров.

- Рекомендуется при проведении предварительных и периодических медицинских осмотров и экспертизы профпригодности руководствоваться Приказом Минздравсоцразвития РФ от 12 апреля 2011 г. № 302н. [86].

Уровень достоверности доказательств 2+, уровень убедительности рекомендаций С

Комментарий. Лица, страдающие БА или другими заболеваниями аллергического характера, а также с хронической легочной патологией не должны допускаться на работу в контакте с веществами, обладающими сенсibilизирующим эффектом. В случаях подозрения на ПЭАА следует провести углубленное обследование для уточнения диагноза.

5.4. Диспансерное наблюдение

- Рекомендуется, в зависимости от формы течения заболевания, через 1-4 месяца в амбулаторных условиях проводить контрольное обследование пациента, включающее клинико-функциональное обследование и ВРКТ [2, 36].

Уровень достоверности доказательств 3, уровень убедительности рекомендаций D

Комментарии. Дальнейшая лечебная тактика зависит от результатов обследования. Объем лечебных мероприятий в процессе диспансерного наблюдения больных ЭАА зависит от особенностей течения болезни (Табл. 3) [2, 36, 44].

Таблица 3 - Тактика ведения больных ПЭАА в зависимости от течения альвеолита [44].

Клиническое течение*	Цель терапии	Стратегия мониторинга.
Обратное развитие и спонтанная ремиссия	Удаление предполагаемого этиологического фактора	Короткое наблюдение (3-6 мес.) для подтверждения регрессии заболевания
Обратное развитие заболевания с риском прогрессирования	Достижение первоначального ответа с последующей рациональной длительной терапией	Короткое наблюдение для подтверждения ответа на терапию (3-6 мес.). Длительное наблюдение для подтверждения сохранения достигнутого эффекта.
Стабилизация с остаточными проявлениями ПЭАА	Поддержание статуса	Длительное наблюдение для оценки за течением заболевания
Прогрессирующее необратимое течение ПЭАА с потенциалом к стабилизации	Стабилизация	Длительное наблюдение для оценки за течением заболевания
Прогрессирующее необратимое течение ПЭАА, несмотря на терапию	Замедление прогрессирования	Длительное наблюдение для оценки за течением заболевания и необходимости в

		<i>трансплантации или эффективной паллиативной терапии</i>
--	--	--

* Тяжесть заболевания оценивается по клинико-функциональным и ВРКТ данным. Возможность обратимости или необратимости основывается на оценке ВРКТ и биопсийного материала.

- Рекомендуется применять нагрузочные пробы в случаях нормальных функциональных показателей внешнего дыхания для оценки степени тяжести альвеолита [52].

Уровень достоверности доказательств 2+, уровень убедительности рекомендаций С

- Рекомендуется измерять сатурацию крови кислородом во время теста с 6 минутной ходьбой, как более сильного прогностического фактора, чем показатели механики дыхания в покое [52].

Уровень достоверности доказательств 2+, уровень убедительности рекомендаций С

6. Организация медицинской помощи

Порядок оказания медицинской помощи при ЭАА определен Приказом МЗ РФ от 15 ноября 2012 г. N 916н "Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «пульмонология»".

- Рекомендуется направлять пациента в кабинет врача-пульмонолога медицинской организации для оказания первичной специализированной медико-санитарной помощи [87].

Уровень достоверности доказательств 3, уровень убедительности рекомендаций D

Комментарии. Оказание медицинской помощи пациентам с ЭАА в рамках первичной медико-санитарной помощи в амбулаторно-поликлинических учреждениях, осуществляется врачом-пульмонологом в соответствии с установленными стандартами медицинской помощи.

- Рекомендуется госпитализировать пациента в отделение пульмонологии для дифференциальной диагностики, выработки тактики и проведения необходимого специализированного лечения в следующих показаниям:

1) в специализированный медицинский дневной стационар:

- обследование для оценки эффективности терапии в случаях невозможности его проведения в амбулаторных условиях;

- проведение курса плазмафереза.

2) в специализированный медицинский стационар:

- дообследование в диагностически сложных случаях;

- гистологическая верификация диагноза.

- прогрессирование заболевания, требующее проведения пульс-терапии, плазмафереза.

Уровень достоверности доказательств 3, уровень убедительности рекомендаций D

Комментарии. Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь оказывается в стационарных условиях и условиях дневного стационара при невозможности оказания медицинской помощи в кабинете врача-пульмонолога и включает в себя профилактику, диагностику, лечение заболеваний и состояний, требующих использования специальных методов и сложных медицинских технологий [87].

- Рекомендуется экстренно госпитализировать больного в специализированный медицинский стационар по следующим показаниям:

1) острое течение ПЭАА, сопровождающееся выраженной дыхательной недостаточностью;

2) обострение ПЭАА, сопровождающееся выраженной дыхательной недостаточностью;

Уровень достоверности доказательств 3, уровень убедительности рекомендаций D

- Рекомендуется оценивать динамику клинико-функциональных показателей, показателей активности патологического процесса при выписке пациента из медицинской организации.

Уровень достоверности доказательств 3, уровень убедительности рекомендаций D

Комментарии. Показаниями к выписке из стационара являются:

1) положительная клинико-функциональная динамика;

2) уменьшение степени активности патологического процесса;

3) стабилизация состояния пациента.

7. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания.

7.1 Поздняя диагностика и продолжающаяся экспозиция.

- Неблагоприятный прогноз ПЭАА обусловлен поздней диагностикой и/или продолжающейся экспозицией после появления симптомов заболевания [1, 2, 16].

Уровень достоверности доказательств 3, уровень убедительности рекомендаций D

7.2 Этиологический фактор.

- Характер течения и прогноз ЭАА может определяться типом этиологического фактора [1, 19, 37].

Уровень достоверности доказательств 3, уровень убедительности рекомендаций D

Комментарии. Прогноз при ЭАА птицевода, характеризующегося склонностью к развитию пневмофиброза, значительно серьезнее, чем при «легком фермера», при котором у 20% пациентов развивается эмфизема [1, 19, 37]. «Легкое фермера» может не прогрессировать, даже если больной не меняют профессию. [16].

- Высокая интенсивность экспозиции антигена ухудшает прогноз ЭАА [17, 88].

Уровень достоверности доказательств 3, уровень убедительности рекомендаций D)

- Птичьи антигены могут оставаться в доме долгое время после удаления самих птиц, что необходимо учитывать при сборе анамнеза [57].

Уровень достоверности доказательств 3, уровень убедительности рекомендаций D

- Неспособность идентифицировать этиологический фактор является значимым предиктором снижения выживаемости [38, 89].

Уровень достоверности доказательств 3, уровень убедительности рекомендаций D

Комментарии. Определение причинного фактора наиболее сложно при хроническом ЭАА и возможно только примерно в половине случаев [57, 89]. Основными причинами низкой диагностики антигенов является отсутствие четкой временной связи между воздействием антигена и появлением симптомов, неадекватный опрос пациентов о возможном постоянном контакте с низкими концентрациями антигена [16]. Анализ смертности в случаях невозможности идентифицировать антиген выявил снижение

средней выживаемости больных ЭАА с 8,75 до 4,88 лет даже с корректировкой на возраст, наличие фиброза, величинами ФЖЕЛ, ДСЛСО и статуса курения [89].

7.3 Пневмофиброз.

- Наличие пневмофиброза ассоциируется с увеличением смертности от ЭАА [1, 16, 37, 90, 91, 92].

Уровень достоверности доказательств 2+, уровень убедительности рекомендаций С)

Комментарии. Выявление признаков фиброза при ВРКТ или гистологическом исследовании биопсийного материала связано с сокращением выживаемости примерно с 20 до 5-8 лет [71]. Предикторами летального исхода ЭАА являются ВРКТ признаки нарастания выраженности тракционных бронхоэктазов, общей протяженности интерстициальных изменений, формирование микрокистозного и макрокистозного «сотового легкого» [57, 90, 91, 92].

- Наличие очагов фибробластов в биопсийном материале, независимо от основной гистопатологической картины, может быть клинически значимым предиктором выживаемости больных хроническим ЭАА [37, 57, 91, 92, 93].

Уровень достоверности доказательств 2+, уровень убедительности рекомендаций С)

Комментарии. Наличие в легочной ткани очагов фибробластов или плотного коллагенового фиброза ассоциируется с морфологическими паттернами фиброзной НСИП, бронхиолоцентрическим фиброзом и ОИП, что коррелирует с прогрессированием хронического ЭАА и летальностью [37, 91, 92].

7.4 Обострения ПЭАА

- Обострения хронического ПЭАА обуславливают неблагоприятный исход даже без дальнейшего воздействия антигенов [1, 41].

(Уровень достоверности доказательств 3, уровень убедительности рекомендаций D)

Комментарии. Критериями обострения ЭАА являются [1, 41]:

1. Нарастание одышки в течение 1-2 месяцев.
2. Появление новых затенений на рентгенограммах ОГК.
3. Отсутствие видимой инфекции, болезни сердца, или другой идентифицируемой причины.

На ВРКТ определяются затенения по типу «матового стекла», консолидации на фоне фиброза. Морфологическими признаками обострения ЭАА могут быть паттерны диффузного альвеолярного повреждения, организующейся пневмонии,

лимфоцитарной/плазмацитарной инфильтрации, развившиеся на фоне ранее существовавшего фиброза [9, 16, 41].

Критерии качества оценки медицинской помощи

	Критерии качества	Уровень доказательств	Сила рекомендаций
	Проведение КФИВД	2++	B
	Проведение ВРКТ	2++	B
	Определение титра специфических преципитирующих IgG-антител к профессиональному антигену	2+	C
	Проведение ФБС с цитологическим исследованием ЖБАЛ	2+	C
	Проведение ЭхоКГ	2++	B
	Проведение ПИТ (по показаниям)	2+	C
	Гистологическая верификация диагноза	2+	C
	Проведение МДД	3	D
	Мероприятия по элиминации антигена	2+	C
0	ГКС терапия	2+	C
1	Проведение плазмафереза	3	D
2	Реабилитационные мероприятия	3	D
3	Трансплантация легкого	3	D
4	Диспансерное наблюдение	2+	C

Список литературы

1. Quirce S., Vandenplas O., Campo P. et al. Occupational hypersensitivity pneumonitis: an EAACI position paper. *Allergy*. 2016;71: 765-779.
2. Илькович М.М., Орлова Г.П. Экзогенный аллергический альвеолит. В книге: Интерстициальные и орфанные заболевания легких. Под ред. М.М. Ильковича. М. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2016;Гл.3.2. :114-140.

3. Glazer C.S., Maier L. Occupational interstitial lung disease. *ERS Respir Mon.* 2009; Ch.15:265-286.
4. Рослая Н.А., Лихачева Е.И. Рослый О. Ф. Аэрогенные факторы риска и профессиональные заболевания органов дыхания и в производстве сплавов тугоплавких металлов: монография. Екатеринбург. 2009; 132с.
5. Рослый О. Ф., Слышкина Т.В., Рослая Н.А., Федорук А.А. Медицина труда при производстве и обработке сплавов цветных металлов: монография. Екатеринбург. 2012; 223с.
6. James P.L., Cannon J., Barber C.M. et al. Metal worker's lung: spatial association with *Mycobacterium avium*. *Thorax.* 2017; Aug 29. pii: thoraxjnl-2017-210226.
7. Bourke S.J., Dalphin J.C., Boyd G. et al. Hypersensitivity pneumonitis: current concepts. *Eur. Respir J.* 2001;18(Suppl. 32):81-92.
8. Camarena A., Aquino-Galvez A., Falfán-Valencia R. et al. PSMB8 (LMP7) but not PSMB9 (LMP2) gene polymorphisms are associated to pigeon breeder's hypersensitivity pneumonitis. *Respir. Med.* 2010;104(6):889-894.
9. Selman M., Pardo A. King T.E. Hypersensitivity Pneumonitis Insights in Diagnosis and Pathobiology. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186(Iss. 4):314-324.
10. Lacasse Y, Girard M, Cormier Y. Recent advances in hypersensitivity pneumonitis. *Chest.* 2012;142(1):208-217.
11. Cormier Y., Samson N., Israel-Assayag E. Viral infection enhances the response to *Saccharopolyspora rectivirgula* in mice prechallenged with this farmer's lung antigen. *Lung.* 1996;174:399-407.
12. Gudmundsson G., Monick M.M., Hunninghake G.W. et al. Viral infection modulates expression of hypersensitivity pneumonitis. *J. Immunol.* 1999;162:7397-7401.
13. Baldwin C.L., Todd A., Bourke S. et al. Pigeon fanciers lung: effects of smoking on serum and salivary antibody responses to pigeon antigens. *Clin. Exp Immunol.* 1998;113:166-172.
14. Munakata M., Tanimura K., Ukuta H. Smoking promotes insidious and chronic farmer's lung disease, and deteriorates the clinical outcome. *Intern. Med.* 1995;34:966-971.
15. Warren C.P. Extrinsic allergic alveolitis. A disease commoner in non-smokers. *Thorax.* 1977;32:567-569.
16. Spagnolo P., Rossi G., Cavazza A. et al. Hypersensitivity Pneumonitis: A Comprehensive Review. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2015;25 (4): 237-250.
17. Pereira CAC, Gimenez A, Kuranishi L, Storrer K. Chronic hypersensitivity pneumonitis. *J Asthma Allergy.* 2016;9:171-181.

18. Girard M., Israël-Assayag E., Cormier Y. Impaired function of regulatory T-cells in hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J* 2011;37:632–639.
19. Agache I.O., Rogozea L. Management of hypersensitivity pneumonitis. *Clin Transl Allergy*. 2013;3:5. [<http://www.ctajournal.com/content/3/1/5>]
20. Blanchet M.-R., Bennett J.L., Gold M.J. et al. CD34 Is Required for Dendritic Cell Trafficking and Pathology in Murine Hypersensitivity Pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(6):687-698.
21. Hsieh C., Kamangar H. Hypersensitivity Pneumonitis. Chief Editor: Byrd R.P. Updated: Jan 21, 2015. [<http://emedicine.medscape.com/article/299174-overview>]
22. Bertorelli G., Bocchino V., Olivieri D. Hypersensitivity pneumonitis. In: *European Respiratory Monograph "Interstitial Lung Diseases"*.2000;5:120-137.
23. Solaymani-Dodaran M., West J., Smith C., Hubbard R. Extrinsic allergic alveolitis: incidence and mortality in the general population. *QJM*. 2007;100(4):233-237.
24. Hyldgaard C, Hilberg O, Muller A, Bendstrup E. A cohort study of interstitial lung diseases in central Denmark. *Respir Med*. 2014;108(5):793–799.
25. В.Ф. Спирин, О.С.Васильева, Б.Т.Величковский "Экзогенный аллергический альвеолит" в кн. Гигиена труда и профессиональные заболевания органов дыхания у работников животноводства и кормопроизводства. Саратов, 2002; 97-111. ISBN5-7011-0301-3.
26. Шпагина Л.А., Паначева Л.А., Куделя Л.М. и др. Аспергиллез легких среди рабочих высокого профессионального риска. Случай из практики. *Пульмонология*. 2014;1:113-115.
27. Hanak V, Golbin JM, Ryu JH. Causes and presenting features in 85 consecutive patients with hypersensitivity pneumonitis. *Mayo Clin Proc*. 2007;82(7):812-816.
28. Bourke S.J.,Carrer R., Andersen K. et al. Obstructive airways disease in non-smoking subjects with pigeon fanciers lung. *Clin Exp Allergy*. 1989;19:629-632.
29. Bourke S.J., Dalfin J.C., Boyd G. et al. Hypersensitivity pneumonitis: current concepts. *Eur. Respir J*. 2001;18(Suppl. 32):81-92.
30. Wild L.G., Chang E.E. Farmer's Lung. Chief Editor: Zab Mosenifar. Updated: Nov 20, 2013. [<http://emedicine.medscape.com/article/298811-overview>]
31. Rodriguez de Castro F., Carrillo T., Castillo R. et al. Relationships between characteristic of exposure to pigeon antigens. Clinical manifestation and humoral immune response. *Chest*. 1993;103:1059-1063.

32. Thomeer MJ, Vansteenkiste J, Verbeken EK, Demedts M. Interstitial lung diseases: characteristics at diagnosis and mortality risk assessment. *Respir Med.* 2004;98(6):567-573.
33. Lacasse Y., Cormier Y. Hypersensitivity pneumonitis. *Orphanet J Rare Dis.* 2006;1:25-33.
34. Ohshimo S, Bonella F, Guzman J, Costabel U. Hypersensitivity Pneumonitis. *Immunol Allergy Clin N Am.* 2012;32:537-556.
35. Churg A, Muller NL, Flint J, Wright JL. Chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am J Surg Pathol.* 2006;30(2):201-208.
36. Илькович М.М., Орлова Г.П., Васильева О.С., Артемова Л.В. Профессиональные экзогенные аллергические альвеолиты. В книге: Профессиональные заболевания органов дыхания. Национальное руководство. Серия "Национальные руководства". Под ред. Н.Ф. Измерова, А.Г. Чучалина. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2015;Гл.10:506-529.
37. Sforza G.G.R., Marinou A. Hypersensitivity pneumonitis: a complex lung disease. *Clin Mol Allergy.* 2017;15:6. [DOI 10.1186/s12948-017-0062-7]
38. Vasakova M., Morell F., Walsh S. et al. Hypersensitivity Pneumonitis: Perspectives in Diagnosis and Management. *AJRCCM.* 2017; [https://doi.org/10.1164/rccm.201611-2201PP PubMed: 28598197]
39. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 27.04.2012 №417н «Об утверждении перечня профессиональных заболеваний», зарегистрирован в Минюсте 15.05.2012г, рег. №24168.
40. Baur X., Fischer A., Budnik L.T. Spotlight on the diagnosis of extrinsic allergic alveolitis (hypersensitivity pneumonitis). *J Occup Med Toxicol.* 2015;10:15. [DOI 10.1186/s12995-015-0057-6]
41. Elicker B.M., Jones K.D., Henry T.S., Collard H.R. Multidisciplinary Approach to Hypersensitivity Pneumonitis. *J Thorac Imaging.* 2016;31(2):92-103.
42. Aguilar Leon DE, Novelo Retana V, Martinez-Cordero E. Anti-avian antibodies and rheumatoid factor in pigeon hypersensitivity pneumonitis. *Clin Exp Allergy.* 2003;33(2):226-232.
43. Morell F., Roger A., Reyes L. Bird fancier's lung: a series of 86 patients. *Medicine (Baltimore).* 2008;87(2):110-130.
44. Travis W.D., Costabel U., Hansell D.M. et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary

Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(Iss.6):733-748.

45. Tsutsui T., Miyazaki Y., Kuramochi J. et al. The amount of avian antigen in household dust predicts the prognosis of chronic bird-related hypersensitivity pneumonitis. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12:1013-1021.

46. Cano-Jiménez E., Rubal D., Pérez de Llano L.A. et al. Farmer's lung disease: Analysis of 75 cases. *Med Clin (Barc).* 2017; Jun 3. pii: S0025-7753(17)30348-2. doi: 10.1016/j.medcli.2017.03.052. [Epub ahead of print].

47. Suhara K., Miyazaki Y., Okamoto T. et al. Utility of immunological tests for bird-related hypersensitivity pneumonitis. *Respir Investig.* 2015;53:13-21.

48. Орлова Г.П., Суркова Е.А., Лапин С.В. Маркеры активности экзогенных интерстициальных заболеваний легких. *Пульмонология.* 2016;№ 2:180-185.

49. Okamoto T., Fujii M., Furusawa H. et al. The usefulness of KL-6 and SP-D for the diagnosis and management of chronic hypersensitivity pneumonitis. *Respir Med.* 2015;109(12):1576-1581.

50. Takao T., Hanehira T., Zenke Y. et al: The sequential changes of the serum levels of KL-6, SP-D, and DLco were followed for a long term in a case of acute bird fancier's lung. *Aerugi.* 2009;58:1433-1440.

51. Wells A.U. Hirani N. et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax.* 2008;63(Suppl V):v1–v58. [doi:10.1136/thx.2008.101691]

52. Bacchus L, Shah RD, Chung JH et al. ACR Appropriateness Criteria® Occupational Lung Diseases. ACR Appropriateness Criteria Review. *J Thorac Imaging.* 2016;31:W1–W3.

53. Silva C.I.S., Müller N.L., Lynch D.A. et al. Chronic Hypersensitivity Pneumonitis: Differentiation from Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Nonspecific Interstitial Pneumonia by Using Thin-Section CT. *Radiology.* 2008;246:288-297.

54. Salisbury ML, Gross BH, Chughtai A, et al. Development and validation of a radiological diagnosis model for hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J* 2018; 52: 1800443 [https://doi.org/10.1183/13993003.00443-2018].

55. Tateishi T., Ohtani Y., Takemura T. et al. Serial high-resolution computed tomography findings of acute and chronic hypersensitivity pneumonitis induced by avian antigen. *J Comput Assist Tomogr.* 2011;35:272–279.

56. Larsen B.T., Smith M.L., Elicker B.M. et al. Diagnostic Approach to Advanced Fibrotic Interstitial Lung Disease Bringing Together Clinical, Radiologic, and Histologic Clues.

Arch Pathol Lab Med. 2016; [© College of American Pathologists. doi: 10.5858/arpa.2016-0299-SA]

57. Kouranos V., Jacob J, Nicholson A., Renzoni E. Fibrotic Hypersensitivity Pneumonitis: Key Issues in Diagnosis and Management. *J Clin Med*. 2017;6(6): 62. [Published online 2017 Jun 15. doi: 10.3390/jcm6060062]

58. Meyer K.C., Raghu G., Baughman R.P. et al. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: The Clinical Utility of Bronchoalveolar Lavage Cellular Analysis in Interstitial Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(Iss.9):1004-1014.

59. Raghu G., Collard H.R., Egan J.J. et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:788-824..

60. Sirajuddin A, Donnelly E.F., Crabtree T.P. American College of Radiology ACR Appropriateness Criteria® Suspected Pulmonary Hypertension Revised 2016 // *J Am Coll Radiol*. 2017 May;14(5S):S350-S361. doi: 10.1016/j.jacr.2017.01.040

61. Koschel D.S., Cardoso C., Wiedemann B. et al. Pulmonary hypertension in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Lung*. 2012;190:295-302.

62. Ishizuka M., Miyazaki Y., Tateishi T., et al. Validation of inhalation provocation test in chronic birdrelated hypersensitivity pneumonitis and new prediction score. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12:167-173.

63. Muñoz X., Sánchez-Ortiz M., Ferran Torres F. et al. Diagnostic yield of specific inhalation challenge in hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J*. 2014;44:1658-1665.

64. Tsutsui T, Miyazaki Y, Okamoto T, et al. Antigen avoidance tests for diagnosis of chronic hypersensitivity pneumonitis. *Respir Investig*. 2015;53:217-224.

65. Casoni G.L., Tomassetti S., Cavazza A. et al. Transbronchial lung cryobiopsy in the diagnosis of fibrotic interstitial lung diseases. *PLoS One* 2014;9:e86716.

66. Sharp C., McCabe M., Adamali H., Medford A.R. Use of transbronchial cryobiopsy in the diagnosis of interstitial lung disease-a systematic review and cost analysis. *QJM*. 2017;110(4):207-214.

67. Takemura T., Akashib T., Ohtanic Y. et al. Pathology of hypersensitivity pneumonitis. *Curr Opin Pulm Med*. 2008;14:440-454.

68. Churg A., Sin D.D., Everett D., et all. Pathologic patterns and survival in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am J Surg Pathol*. 2009;33:1765-1770.

69. Постановление Правительства Российской Федерации от 15.12.2000 N 967 (ред. от 24.12.2014) "Об утверждении Положения о расследовании и учете профессиональных заболеваний".

70. Meyer K.C. Diagnosis and management of interstitial lung disease. *Transl Respir Med.* 2014; 2:4. P.1-13. [<http://www.transrespmed.com/content/2/1/4>]
71. Adegunsoye A., Streck M.E. Therapeutic Approach to Adult Fibrotic Lung Diseases. *journal.publications.chestnet.org* 2016. [DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2016.07.027>]
72. Johannson K.A., Ryerson C.J. Making an accurate diagnosis of chronic hypersensitivity pneumonitis. *Can Respir J.* 2014;21(6):370-372.
73. Adegunsoye A, Oldham J.M., Fernández Pérez E.R. et al. Outcomes of immunosuppressive therapy in chronic hypersensitivity pneumonitis. *ERJ Open Res.* 2017;3:00016-2017 [<https://doi.org/10.1183/23120541.00016-2017>]
74. Morisset J., Johannson K.A., Vittinghoff E. et al. Use of Mycophenolate Mofetil or Azathioprine for the Management of Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Chest.* 2017;151(3):619-625.
75. Kern R.M., Singer J.P., Koth L. et al. Lung transplantation for hypersensitivity pneumonitis. *Chest.* 2015;147:1558-1565.
76. Трансплантация легких. Национальные клинические рекомендации, 2013:52с.
[http://transpl.ru/images/cms/data/pdf/nacional_nye_klinicheskie_rekomendacii_po_transplantacii_legkih_doc.pdf]
77. Макарянц Н. Н., Шмелев Е. И. Использование новых схем терапии больных с острым, подострым и хроническим вариантами экзогенного аллергического альвеолита. *Вестник Российской Академии медицинских наук.* 2012;№ 11:39-44.
78. Strookappe B., Elfferich M., Swigris J. et al. Benefits of physical training in patients with idiopathic or end-stage sarcoidosis-related pulmonary fibrosis: a pilot study. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2015;32(1):4352.
79. Spruit M.A., Singh S.J., Garvey C. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188:e13-e64.
80. Vainshelboim B., Oliveira J., Yehoshua L., et al. Exercise training-based pulmonary rehabilitation program is clinically beneficial for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration.* 2014;88:378-388.
81. Huppmann P., Sczepanski B., Boensch M. et al. Effects of inpatient pulmonary rehabilitation in patients with interstitial lung disease. *Eur Respir J.* 2013;42:444-453.

82. Ryerson C.J., Cayou C., Topp F. et al. Pulmonary rehabilitation improves long-term outcomes in interstitial lung disease: a prospective cohort study. *Respir Med.* 2014;108:203-210.

83. van Manen M.J.G., van 't Spijker A., Tak N.C. et al. Patient and partner empowerment programme for idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2017;49(4):1601596 [<https://doi.org/10.1183/13993003.01596-2016>]

84. Постановление Правительства РФ от 16.10.2000 N 789 (ред. от 25.03.2013) "Об утверждении Правил установления степени утраты профессиональной трудоспособности в результате несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний".

85. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 17 декабря 2015 г. N 1024н «О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы» (с изменениями и дополнениями от 05.06.2016).

86. Приказ Минздравсоцразвития России от 12.04.2011 N 302н (ред. от 05.12.2014) "Об утверждении перечней вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования), и Порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований) работников, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда" (Зарегистрировано в Минюсте России 21.10.2011 N 22111).

87. Приказ МЗ РФ от 15 ноября 2012 г. N 916н "Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «пульмонология»" (Зарегистрировано в Минюсте России 21 декабря 2012 г. N 26264).

88. Tsutsui T., Miyazaki Y., Kuramochi J. et al. The amount of avian antigen in household dust predicts the prognosis of chronic bird-related hypersensitivity pneumonitis. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12:1013-1021.

89. Fernández Pérez E.R., Swigris J.J., Forssén A.V. et al. Identifying an inciting antigen is associated with improved survival in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest.* 2013;144:1644-1651.

90. Walsh S.L., Sverzellati N., Devaraj A. et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis: high resolution computed tomography patterns and pulmonary function indices as prognostic determinants. *Eur Radiol.* 2012;22(8):1672-1679.

91. Chiba S., Tsuchiya K., Akashi T. et al. Chronic Hypersensitivity Pneumonitis With a Usual Interstitial Pneumonia-Like Pattern, Correlation Between Histopathologic and Clinical Findings. *Chest*. 2016;149(6):1473-1481.

92. Walsh S.L., Wells A.U., Sverzellati N. et al. Relationship between fibroblastic foci profusion and high resolution CT morphology in fibrotic lung disease. *BMC Med*. 2015;13:241 [doi: 10.1186/s12916-015-0479-0]

93. Wang P., Jones K.D., Urisman A. Pathologic Findings and Prognosis in a Large Prospective Cohort of Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Chest*. 2017; [pii: S0012-3692(17)30220-9. doi: 10.1016/j.chest.2017.02.011]

94. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 50: a guideline developer's handbook. Revised edition November 2011. Edinburgh: SIGN; 2011. [Available from URL: <http://www.sign.ac.uk>]

Приложение А1. Состав рабочей группы

Бухтияров Игорь Валентинович	Главный внештатный специалист профпатолог министерства здравоохранения Российской Федерации Директор ФГБНУ НИИ медицины труда член корр. РАН, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор. Президент Российской ассоциации специалистов по медицине труда
Орлова Галина Павловна	д.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России
Илькович Михаил Михайлович	д.м.н., профессор, директор НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких, заведующий кафедрой пульмонологии факультета последипломного образования ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России
Шпагина Любовь Анатольевна	Д.м.н. профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет. Член ассоциации врачей и специалистов по медицине труда. Член МОО «Российское респираторное общество».
Васильева Ольга Сергеевна	Заведующий лабораторией экологозависимых и профессиональных легочных заболеваний ФГБУ НИИ Пульмонологии ФМБА России, д.м.н., профессор Член МОО «Российское респираторное общество»
Белевский Андрей	Профессор кафедры пульмонологии ФУВ РНИМУ им

Станиславович	Н.И.Пирогова, главный внештатный специалист-пульмонолог Департамента здравоохранения Москвы, профессор, д.м.н. Член МОО «Российское респираторное общество».
Лашина Елена Леонидовна	Заместитель директора ФГБНУ НИИ медицины труда по научной и лечебной работе, к.м.н. Член ассоциации врачей и специалистов по медицине труда
Кузьмина Людмила Павловна	руководитель клинического отдела профессиональных и производственно обусловленных заболеваний ФГБНУ НИИ медицины труда, д.б.н., профессор Член ассоциации врачей и специалистов по медицине труда
Горблянский Юрий Юрьевич	заведующий кафедрой профпатологии с курсом медико-социальной экспертизы ФПК и ППС, д.м.н., профессор Член ассоциации врачей и специалистов по медицине труда
Гребеньков Сергей Васильевич	заведующий кафедрой медицины труда Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор. Член ассоциации врачей и специалистов по медицине труда
Бабанов Сергей Анатольевич	заведующий кафедрой профессиональных болезней и клинической фармакологии ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, главный внештатный специалист по профпатологии МЗ Самарской области, д. м. н., профессор
Лажман Олег Леонидович	главный внештатный специалист профпатолог Иркутской области, д.м.н., профессор, профессор РАН, главный врач клиники ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», зав. кафедрой профпатологии и гигиены ФГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздрава России Член ассоциации врачей и специалистов по медицине труда
Рослая Наталья Алексеевна	главный внештатный специалист профпатолог Уральского Федерального округа, д.м.н., доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России Член ассоциации врачей и специалистов по медицине труда. Член МОО «Российское респираторное общество».
Потеряева Елена Леонидовна	главный внештатный специалист профпатолог Сибирского Федерального округа, д.м.н., профессор проректор по лечебной работе, заведующая кафедрой неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией факультета повышения квалификации и профессиональной

	<p>переподготовки врачей ФГБОУ ВПО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» член ассоциации врачей и специалистов по медицине труда.</p>
--	--

Конфликт интересов отсутствует

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-пульмонологи 31.08.45
2. Врачи-профпатологи 31.08.44
3. Врачи-терапевты 31.08.49
4. Врачи общей практики 31.08.54

Таблица П1.

Рейтинговая схема оценки уровня достоверности доказательств (SIGN 50, 2011) [94].

Уровни достоверности доказательств	Описание
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические обзоры или РКИ с низким риском систематических ошибок
1–	Мета-анализы, систематические обзоры или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2–	Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
3	Неаналитические исследования (например: описания случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

Таблица П2.

Рейтинговая схема оценки уровня убедительности рекомендаций (SIGN 50, 2011) [94].

Уровень убедительности и рекомендаций	Описание
А	По меньшей мере один мета-анализ, систематический обзор или РКИ, оцененные как 1++ , напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
В	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 1++ или 1+
С	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2++
D	Доказательства уровня 3 или 4; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2+

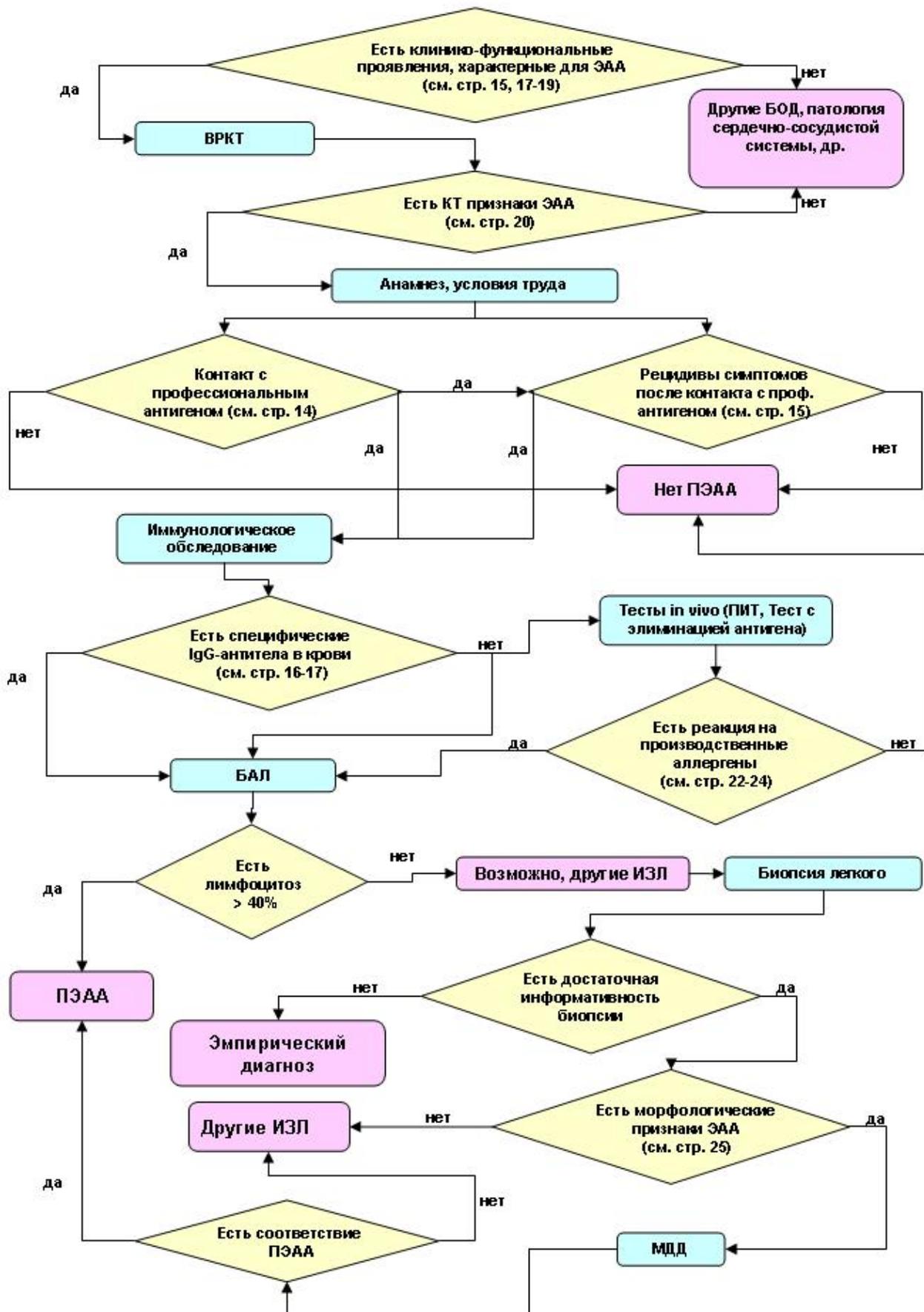
Порядок обновления клинических рекомендаций – пересмотр __ раз в 3 года

Приложение А3. Связанные документы

Данные клинические рекомендации разработаны с учетом следующих нормативно-правовых документов:

1. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 27.04.2012 №417н «Об утверждении перечня профессиональных заболеваний», зарегистрирован в Минюсте 15.05.2012г, рег. №24168.
2. Постановление Правительства Российской Федерации от 15.12.2000 N 967 (ред. от 24.12.2014) "Об утверждении Положения о расследовании и учете профессиональных заболеваний".
3. Постановление Правительства РФ от 16.10.2000 N 789 (ред. от 25.03.2013) "Об утверждении Правил установления степени утраты профессиональной трудоспособности в результате несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний".
4. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 17 декабря 2015 г. N 1024н «О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы" (с изменениями и дополнениями от 05.06.2016).
5. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 12.04.2011 г №302н «Об утверждении перечней вредных и(или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования) и Порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований) работников, занятых на тяжелых работах и работах с вредными и(или) опасными условиями труда», зарегистрирован в Минюсте 21.10.2011г., рег № 22111.

Приложение Б. Алгоритм диагностики ПЭАА.



Приложение В. Информация для пациента

Профессиональный экзогенный аллергический альвеолит (ПЭАА) (синонимы: гиперчувствительный пневмонит, гиперсенситивный пневмонит) – это интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ), относящееся к группе альвеолитов, возникающих вследствие воздействия на паренхиму легких аллергенов, присутствующих в производственной среде.

ПЭАА развивается от воздействия промышленных аэрозолей сложного состава: бактериальные факторы, грибковые факторы, антигены животного происхождения, антигены растительного происхождения медикаментозные антигены, вещества неорганической природы.

Факторами риска развития ЭАА являются антигенные свойства ингалируемых частиц, интенсивность и длительность экспозиции, особенности иммунного ответа больного, генетические факторы, частые острые респираторные вирусные инфекции, отсутствие средств индивидуальной защиты (респиратора), выполнение технических операций вручную. Некурящие лица реже заболевают ПЭАА, но у курильщиков, заболевание характеризуется хроническим и тяжелым течением и более высокой смертностью.

Наибольшая выраженность респираторных и общих симптомов, их четкая взаимосвязь с выполняемой работой отмечаются в острой и подострой стадиях болезни. Ведущей жалобой является одышка, невозможность сделать глубокий вдох. При острой форме заболевания через 4-12 часов после контакта с предполагаемым антигеном появляются озноб, повышение температуры тела, одышка, кашель сухой или со скудной слизистой мокротой, общая слабость, боль в груди, мышцах, суставах, головная боль. В случаях прекращения контакта с антигеном перечисленные симптомы могут исчезать без лечения в течение 12-48 часов. Подострое течение ЭАА наблюдается при воздействии на организм небольших доз антигена в период от недели до 4 месяцев. Ведущей жалобой является одышка при умеренной физической нагрузке, усиливающаяся при повторных контактах с аллергеном и сопровождающаяся субфебрильной или фебрильной температурой тела, повышенной утомляемостью, снижением аппетита, похуданием. Формированию хронической формы ЭАА способствует длительный (более 4 месяцев, нередко многолетний) контакт с антигеном, что проявляется прогрессирующей одышкой, цианозом, похуданием.

Правильный диагноз позволяет установить комплексное обследование, включающее анализ крови на специфические преципитирующие IgG-антитела к

профессиональному антигену, КФВД, ВРКТ, ЭхоКГ, ФБС с цитологическим исследованием ЖБАЛ, ПИТ. В сложных случаях проводится биопсия легкого для гистологической верификацией диагноза.

Лечение ПЭАА в первую очередь предполагает удаление причинного антигена. Острый ПЭАА обычно разрешается спонтанно после удаления этиологического фактора. При лечении острых/подострых и тяжелых или прогрессирующих хронических форм ПЭАА эффективны ГКС. Доза и длительность терапии назначается врачом индивидуально в зависимости от формы и характера течения заболевания, ответа на проводимую терапию. Плазмаферез является одним из альтернативных методов лечения и может применяться в качестве монотерапии при острой и подострой формах ПЭАА. Повторные курсы лечения рекомендуется проводить через 6-12 месяцев. При тяжелом прогрессирующем течении и отсутствии эффекта от проводимой терапии показана трансплантация легкого. При развитии бронхоспастического синдрома назначаются бронхолитики пролонгированного действия в сочетании с ингаляционными ГКС. Курильщикам рекомендуется отказаться от курения, которое приводит к хронизации заболевания и прогрессирующему течению.

Контрольное обследование проводится в зависимости от формы течения заболевания через 1-4 месяца в амбулаторных условиях и включает клинико-функциональное обследование и ВРКТ. Дальнейшая лечебная тактика зависит от результатов обследования.