



Клинические рекомендации

Профессиональный экзогенный аллергический альвеолит

МКБ 10: J66 (J66.0-J66.2, J66.8), J67 (J67.0- J67.9), J68.0

Год утверждения (частота пересмотра): **2017 (пересмотр каждые 3 года)**

ID: ____

URL:

Профессиональные ассоциации:

Ассоциацией врачей и специалистов медицины труда (АМТ)

Утверждены

Ассоциацией врачей и специалистов медицины
труда (АМТ)

Согласованы

Научным советом Министерства
Здравоохранения Российской Федерации

_____201_ г.

Оглавление

Ключевые слова	3
Список сокращений.....	4
Термины и определения.....	5
1. Краткая информация	6
2. Диагностика	14
3. Лечение.....	25
4. Реабилитация и диспансерное наблюдение	28
5. Профилактика	33
6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания.....	34
Критерии качества оценки медицинской помощи	36
Список литературы.....	37
Приложение А1. Состав рабочей группы	45
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	46
Приложение Б. Алгоритм диагностики ПЭАА	488
Приложение В. Информация для пациента	499

Ключевые слова

- Экзогенный аллергический альвеолит
- Производственные патогены
- Профессиональный риск
- Экзогенный аллергический альвеолит
- Санитарно-гигиеническая характеристика
- Экспертиза связи с профессией
- Классификация
- Диагностика
- Лечение
- Реабилитация

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.
КФИВД – 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
KL-6 - сывороточный гликопротеин Krebs von den Lungen-6 mucin

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

1.1 Определение

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

• **1.2.1 Этиология**

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 (сывороточные 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, кедра, 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 (**уровень доказательства - 2-, сила рекомендации С**).
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 (транспортёр, 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 (**уровень доказательства - 3, сила рекомендации С**).
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 (уровень доказательства – 2++, сила рекомендации В):

- 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

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, бронхолита. 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

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 МКБ-10 (1992)

J66 Болезнь дыхательных путей, вызванная специфической органической пылью

J66.0 Биссиноз

J66.1 Болезнь трепальщиков льна

J66.2 Каннабиноз

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

J67 Гиперсенситивный пневмонит, вызванный органической пылью

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

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: Microspolyspora 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, Microspolyspora faeni
Летний тип альвеолита	Сезонное загрязнение атмосферы микробами	Criptococcus neoformans
Легкие производителей детергентов	Ферменты детергентов	Bacillus subtilis

Багассоз	Заплесневелый сахарный тростник	<i>Thermoactinomyces saccharii</i>
Альвеолиты работающих с корой клена, с красным деревом, красным кедром, буком, секвойей	Кора, опилки, пульпа дерева	<i>Cryptostroma corticale</i> , <i>Aureobasidium pullulans</i> , <i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>Rhizopus nigricans</i> , <i>Alternaria tennius</i>
Субероз	Пыль заплесневелой пробки	<i>Penicillium frequentans</i>
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 (candidas)</i>
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	Кофейная пыль	Растительная пыль

кофейных зерен		
Альвеолит шлифовальщиков риса	Рисовая пыль	Растительная пыль
Альвеолит обрабатывающих пеньку ("пеньковая" лихорадка)	Экстракт (пыль) конопли	Растительная пыль
Альвеолит обрабатывающих раковины моллюсков	Пыль раковины	Пыль раковины морских 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

Комментарии. 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).

№ 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	Y96

			сложного состава	
	Гиперчувствительный пневмонит (экзогенный аллергический альвеолит)	J67.0, J67.2	органическая пыль	Y96
III. Заболевания, связанные с воздействием производственных биологических факторов.				
	Гиперчувствительный пневмонит	J67.8	биологические факторы	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.

2. Диагностика. Ранние признаки профессионального ЭАА

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

Возможность профессионального ЭАА должна рассматриваться во всех случаях ИЗЛ у пациентов с респираторными и гриппоподобными симптомами, связанными с работой [1].

Для уточнения профессиональной природы ЭАА необходимо тщательно проанализировать данные «профессионального маршрута», санитарно-гигиеническую характеристику условий труда, данные специальной оценки условий труда рабочего места, сведения о проводимых предварительных и периодических медицинских осмотрах и сопоставить их с моментом появления первых клинических симптомов. При сборе анамнеза следует уточнить у больного процесс работы и оценить 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. Следует обратить внимание на развитие подобных симптомов у коллег, выполняющих аналогичную работу.

Наибольшая выраженность респираторных и общих симптомов, их четкая взаимосвязь с выполняемой работой отмечаются в острой и подострой стадиях болезни при продолжительности патологического процесса от нескольких месяцев до 2-5 лет. Ведущей жалобой больных ЭАА является инспираторная одышка, кашель, преимущественно сухой, реже - с отхождением скудной слизистой мокроты.

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.

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

В остром периоде при аускультации определяются мелко- и среднепузырчатые влажные хрипы, нередко над всей поверхностью легких. При наличии явлений бронхоспазма выслушиваются сухие свистящие хрипы.

По мере прогрессирования пневмофиброза развивается цианоз, симптом «пальцев Гиппократата». При аускультации на вдохе выслушиваются крепитирующие хрипы. Феномен «попискивания» выслушивается в далеко зашедших случаях при наличии выраженного пневмо- и плеврофиброза.

2.3 Лабораторная диагностика

• 2.3.1 Клинический и биохимический анализы крови

- Изменения лабораторных показателей неспецифичны и позволяют оценить активность и тяжесть патологического процесса: лейкоцитоз, сдвиг влево лейкоцитарной формулы, высокая СОЭ (уровень доказательства – 2+, сила рекомендации С).

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, как проявление ранних признаков [42].

- **2.3.2 Иммунологическая диагностика**

- В диагностике ПЭАА и уточнении связи заболевания с профессией ведущее значение придается подтверждению наличия сенсибилизации к профессиональным аллергенам - выявление специфических преципитинов (преципитирующих антител), как проявление **ранних признаков**, относящихся к классу IgG (**уровень доказательства – 2+, сила рекомендации C**).

Комментарии. По данным Morell F. et al. (2008) специфические IgG выявлялись у 92% птицеводов и у 87% голубеводов [43].

- Отсутствие преципитирующих антител в сыворотке крови больных не является основанием для отрицания диагноза ЭАА (**уровень доказательства – 2+, сила рекомендации C**) [2, 41].

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].

- Наличие специфических преципитирующих антител является значимым предиктором развития ПЭАА, **ранними признаками (уровень доказательства – 2+, сила рекомендации C)** [1].

- Тест на пролиферацию лимфоцитов с предполагаемым антигеном не может быть использован в обычной практике, поскольку этот метод не стандартизирован, но в отдельных случаях, например, с использованием клеток ЖБАЛ у пациентов с острым ЭАА птицеводов, этот тест может быть полезным для диагностики заболевания (**уровень доказательства – 3, сила рекомендации D**) [1, 47].

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].

• 2.3.3 Молекулярные маркеры

- Молекулярные маркеры улучшают диагностику ЭАА и могут быть полезны как предикторы (**ранние признаки**) прогрессирования и ответа на различную терапию (**уровень доказательства – 2-, сила рекомендации D**) [38, 44].

Комментарии. Биомаркеры, продуцируемые пневмоцитами II типа и отражающие фазы повреждения/регенерации легких, могут использоваться для мониторинга активности ПЭАА. Сывороточные Krebs von den Lungen-6 mucin (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-Д и KL-6 возвращались к норме через 8 и 18 месяцев соответственно, тогда как увеличение диффузионной способности легких (ДСЛ) наступало позднее [19, 50].

2.4 Инструментальная диагностика

• 2.4.1 Комплексное функциональное исследование внешнего дыхания (КФИВД)

При подозрении на ЭАА необходимо проводить КФИВД, включающее спирометрию с пробой с бронхолитиком, бодиплетизмографию, исследование ДСЛ для монооксида углерода (СО) методом однократного вдоха с задержкой дыхания (ДСЛСО) [2, 36, 51].

- КФИВД позволяет заподозрить ПЭАА, но не дифференцировать его от других ИЗЛ (**уровень доказательства – 2++, сила рекомендации B**).
- КФИВД выявляет рестриктивные нарушения со снижением ДСЛСО (**уровень доказательства – 2++, сила рекомендации B**) [40]:
 - Форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) <80% должной величины (Д),
 - или - ФЖЕЛ <70% Д. и/или ДСЛСО <80% Д.,
 - или - ДСЛСО <60% Д.,
 - или - гипоксемия во время тренировки.

- Снижение (ФЖЕЛ) на > 10 % от исходного уровня или ДСЛ на > 15 % от исходного уровня в течение первых 6-12 месяцев являются предикторами высокой смертности (**уровень доказательства – 2++**, **сила рекомендации В**) [52].
- ДСЛСО является наиболее надежным индикатором исхода альвеолита. Уровень ДСЛСО менее 40% свидетельствует о поздних стадиях заболевания с прогрессированием фиброза (**уровень доказательства – 2++**, **сила рекомендации В**) [52].
- Нормальные показатели внешнего дыхания не исключают наличия заболевания (**уровень доказательства – 2+**, **сила рекомендации 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].

- Обструктивные или смешанные нарушения внешнего дыхания отмечаются у 0,5-33% пациентов ЭАА (**уровень доказательства – 2+**, **сила рекомендации С**) [1].

- **2.4.2 Рентгенологические методы обследования органов грудной клетки (ОГК)**

- При остром течении ПЭАА у 10-20% пациентов изменения в легких на рентгенограммах ОГК могут не выявляться (**уровень доказательства – 3**, **сила рекомендации D**) [1, 21, 37].

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,]

- ВРКТ показана для выявления альвеолита у пациентов с отсутствием изменений на рентгенографии ОГК (**уровень доказательства – 2++**, **сила рекомендации В**) [37, 52].
- В случае затруднения установки диагноза по данным рентгенографии ОГК и клинического исследования, показано проведение ВРКТ ОГК (**уровень доказательства – 2+**, **сила рекомендации С**) [52].
- ВРКТ ОГК может проводиться после обзорной рентгенографии ОГК для дополнительной характеристики степени паренхиматозных изменений (**уровень доказательства – 2++**, **сила рекомендации В**) [52].
- ВРКТ значительно более чувствительна по сравнению с рентгенографией органов грудной клетки и точно определяет и характеризует изменения в легких и плевре (**уровень доказательства – 2+**, **сила рекомендации С**) [53].

Комментарии. ВРКТ позволяет дифференцировать хронический ЭАА от ИЛФ и неспецифической интерстициальной пневмонии (НСИП) только в 53% случаев (**уровень доказательства – 2+, сила рекомендации С**) [54]. ВРКТ может быть нормальной в 8-18 % случаев гистологически подтвержденного ЭАА [1].

- ВРКТ позволяет заподозрить ЭАА при наличии центрилобулярных очагов, неравномерности (мозаичности) воздухонаполненности легочной ткани, изменений по типу «матового стекла», верхнедолевой локализации (**уровень доказательства – 2+, сила рекомендации С**) [16, 40, 44].

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 перибронховаскулярно 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 (**уровень доказательства – 2++, сила рекомендации В**) [52].

- **2.4.3 Фибробронхоскопия (ФБС) с бронхоальвеолярным лаважом (БАЛ)**

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

- Рекомендуется уточнять область проведения БАЛ по данным ВРКТ (вместо традиционных средней доли и язычковых сегментов), проводимой не более, чем за 6 недель до процедуры (**уровень доказательства – 2+, сила рекомендации С**) [58].

- В случае установления диагноза по данным неинвазивных методов исследования (КФВД, ВРКТ) и при формировании «сотового легкого» проведение БАЛ не рекомендуется (**уровень доказательства – 2+, сила рекомендации С**) [58].
- Для ЭАА характерен лимфоцитарный паттерн ЖБАЛ: >15 – 50 % лимфоцитов со снижением отношения CD4+/CD8+ лимфоцитов при остром и подостром течении ЭАА (**уровень доказательства – 2+, сила рекомендации С**) [1, 16, 58].
- Сочетание лимфоцитоза ЖБАЛ более 50% с увеличением количества нейтрофилов более 3 % и количество тучных клеток больше 1% указывает на ЭАА (**уровень доказательства – 2+, сила рекомендации С**) [37, 58].
- В случае ВРКТ паттерна ОИП, лимфоцитоз ЖБАЛ более 40 % предполагает наличие хронического ЭАА (**уровень доказательства – 2+, сила рекомендации С**) [16, 59].
- Нормальное или повышенное отношение CD4+/CD8+ лимфоцитов ЖБАЛ не исключает наличие хронического ЭАА (**уровень доказательства – 2+, сила рекомендации С**) [1, 41].

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 [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].

2.5 Иная диагностика

• 2.5.1 Эходоплеркардиография

Для верификации такого осложнения, как легочная гипертензия и легочное сердце, показано проведение эходоплеркардиографии (ЭхоКГ), которую следует проводить из парастернального доступа для оценки легочно-сердечной гемодинамики.

- ЭхоКГ является методом скрининга для выявления легочной гипертензии у больных с ИЗЛ (**уровень доказательства – 2++, сила рекомендации В**) [52, 60].
- Легочная гипертензия ассоциируется с увеличением смертности (**уровень доказательства – 2+, сила рекомендации С**) [16, 61].

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].

- **2.5.2 Провокационный ингаляционный тест**

- Провокационные ингаляционные тесты (ПИТ) могут быть полезны при диагностике этиологического антигена при ПЭАА, но обычно ограничены конкретными специализированными центрами (**уровень доказательства – 2+, сила рекомендации С**) [1].

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].

- Провокационные ингаляционные тесты могут проводиться либо с подозреваемым фактором в лаборатории, либо в производственных условиях (на рабочем месте) (**уровень доказательства – 2+, сила рекомендации С**) [1, 36].

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, ВРТК). 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.

- При подозрении на ПЭАА ПИТ можно считать положительным при наличии двух или более из следующих критериев (чувствительность – 92,9 %, специфичность – 94,7 %) (**уровень доказательства – 2+, сила рекомендации С**) [62]:

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).

➤ Отсутствие ответа на ПИТ на рабочем месте при обычных условиях экспозиции больного категорически противоречит диагнозу ПЭАА (**уровень доказательства – 2+, сила рекомендации С**) [1].

• 2.5.3 Тест с элиминацией антигена

➤ Тест с элиминацией антигена может быть использован для диагностики ПЭАА (**3, D**). 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 %.

• 2.5.5 Гистологическая верификация диагноза

Биопсия легких (чрезбронхиальная щипцовая и криобиопсия, видеоторакоскопическая, открытая) рекомендована в сложных случаях дифференциальной диагностики.

- Чрезбронхиальная криобиопсия легких (ЧКЛ) является альтернативой хирургической биопсии легких при хроническом ЭАА (**уровень доказательства – 2+, сила рекомендации С**) [1, 16, 65].
- ЧКЛ является потенциально экономичным методом диагностики ЭАА и других ИЗЛ, однако он сопровождается значительным риском осложнений (**уровень доказательства – 2+, сила рекомендации С**) [66].

Комментарии. 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].

- Гистологическое исследование биоптатов легочной ткани позволяет предположить ЭАА при наличии бронхоцентричного расположения изменений и плохо сформированных гранулам (**уровень доказательства – 3, сила рекомендации D**) [41, 44].
- Выявление триады гистологических признаков - интерстициальная инфильтрация, неказеозные эпителиоидно-клеточные гранулемы и клеточный бронхиолит, указывают на подострую форму ЭАА (**уровень доказательства – 2+, сила рекомендации C**) [16, 37].
- Многочисленные компактные четко очерченные гранулемы не характерны для ЭАА и требуют проведения дифференциальной диагностики с другими гранулематозами (**уровень доказательства – 3, сила рекомендации D**) [16].

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].

• 2.5.6. Мультидисциплинарная дискуссия (МДД)

В последнее время исторический «золотой стандарт» гистологической диагностики все чаще заменяется динамическим комплексным подходом с использованием МДД с привлечением клиницистов, рентгенологов и, при необходимости, морфологов (**уровень доказательства – 3, сила рекомендации D**) [44, 52, 68].

➤ МДД необходима для дифференциальной диагностики ЭАА от идиопатической НСИП, а хроническую форму ЭАА – от ИЛФ (**уровень доказательства – 3, сила рекомендации D**) [44].

- **2.5.7 Дифференциальная диагностика**

ПЭАА следует дифференцировать с:

- 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.

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].

- **2.5.8. Экспертиза связи ЭАА с профессией**

Экспертиза связи с профессией проводится 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].

Экспертиза связи ЭАА с профессией проводится после установления диагноза ЭАА. Условия труда оцениваются 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.

Алгоритм диагностики ПЭАА представлен на рис. 1 (см. Приложение Б).

В документе с изложением позиции ЕААСI (2016) определены следующие критерии диагностики ПЭАА [1].

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.

Диагноз хронического ПЭАА может быть установлен, если имеются четыре или более из следующих критериев:

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.

3. Лечение.

3.1 Консервативное лечение

- **3.1.1 Прекращение контакта с этиологическим фактором.**

- Удаление причинного антигена, при его идентификации, является наиболее важным и эффективным методом лечения ПЭАА (уровень доказательства – 2+, сила рекомендации C) [1, 52].

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.**

- Глюкокортикостероиды (ГКС) эффективны при лечении острых/подострых и тяжелых или прогрессирующих хронических форм ПЭАА (**уровень доказательства – 2+, сила рекомендации С**) [17, 37, 52, 70].

Для ПЭАА характерными являются выраженная лимфоцитарная инфильтрация, формирование гранулем, клеточная НСИП и организующаяся 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, 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].

- При остром и рецидиве подострого ЭАА показана небулайзерная терапия ингаляционными ГКС (будесонид до 2000 мкг в сутки), что позволяет уменьшить дозу системных ГКС, а при длительной поддерживающей терапии - заменить системные ГКС ингаляционными (**уровень доказательства – 3, сила рекомендации D**) [2, 36]. Такая лечебная тактика позволяет избежать многочисленных побочных эффектов, свойственных системным ГКС.
- При выраженных нарушениях иммунного статуса допускается назначение иммуносупрессантов (**уровень доказательства – 3, сила рекомендации D**) [1, 17, 19, 73].

Использование иммуносупрессивных и антифибротических препаратов основано главным образом на отчетах о случаях заболевания и небольших ретроспективных

исследованиях. Так, лечение микофенолатом мофетиллом или азатиоприном больных хроническим ЭАА приводило к увеличению ДСЛСО [74].

Многоцентровое исследование безопасности азатиоприна или микофенолата мофетилла 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.

- При развитии бронхоспастического синдрома или бронхиолита показано назначение бронхолитиков пролонгированного действия (антихолинэргические препараты, бета2-агонисты, их комбинации), дозированных ингаляционных ГКС (беклометазон дипропионат, флутиказон пропионат, будесонид, флутиказон фуруат, циклесонид, мометазон фуруат) или комбинированных препаратов (ГКС и бета2-агонисты) в сочетании с пролонгированными холинолитиками в общепринятых дозировках (**уровень доказательства – 2++**, **сила рекомендации C**) [1, 2, 17, 19, 36].
- Длительную кислородотерапию следует назначать пациентам с хронической гипоксией (сатурация кислорода менее 90 %) и легочным сердцем (**уровень доказательства – 3**, **сила рекомендации D**) [37, 52].

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

3.2 Хирургическое лечение

• 3.2.1 Трансплантация легких

- Трансплантация легкого показана при тяжелом прогрессирующем течении ЭАА (**уровень доказательства – 3**, **сила рекомендации D**) [1, 17, 23, 75].

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].

- При повторном контакте с этиологическим антигеном возможен рецидив ЭАА в пересаженном легком (**уровень доказательства – 3**, **сила рекомендации D**) [37, 75].

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. Повторные курсы лечения рекомендуется проводить через 6-12 месяцев.

➤ Для лечения ЭАА показана эфферентная терапия (**уровень доказательства – 3, сила рекомендации D**).

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 [76]. 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.

4. Реабилитация и диспансерное наблюдение

Легочная реабилитация предназначена для лечения хронических респираторных заболеваний, включая ИЗЛ [77] 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

➤ Физическая реабилитация улучшает толерантность к физической нагрузке (**уровень доказательства – 3, сила рекомендации D**) [77, 78].

Комментарии. Большинство занятий физическими упражнениями сочетают аэробные упражнения (ходьба и/или езда на велосипеде) с упражнениями на сопротивление и гибкость скелетных мышц [79, 80, 81]. Некоторые программы также включают тренировку дыхательных мышц или дыхательные упражнения [79]. Доказательства

относительно долгосрочных эффектов легочной реабилитации при ИЗЛ и ИЛФ малочисленны, а при хроническом ЭАА отсутствуют.

• **4.2 Психологическая/групповая поддержка**

- Программа групповой терапии с психологом, пульмонологом, медсестрой, социальным работником и физиотерапевтом показана при выраженной дыхательной недостаточности (**уровень доказательства – 3, сила рекомендации D**) [82].

• **4.3. Диспансерное наблюдение**

- Контрольное обследование пациента должно быть проведено 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. Объем лечебных мероприятий в процессе диспансерного наблюдения больных ЭАА зависит от особенностей течения болезни (Табл. 3) (**уровень доказательства – 2+, сила рекомендации C**) [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 трансплантации или эффективной паллиативной терапии

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

- Нагрузочные пробы следует применять в случаях нормальных функциональных показателей внешнего дыхания для оценки степени тяжести альвеолита (**уровень доказательства – 2+, сила рекомендации С**) [52].
- Десатурация кислорода во время теста с 6 минутной ходьбой является более сильным прогностическим фактором, чем показатели механики дыхания в покое (**уровень доказательства – 2+, сила рекомендации С**) [52].

- **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.

Показания для направления на бюро МСЭ: 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.

Критерии для установления инвалидности определяются 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) [84].

Критерием для установления инвалидности является 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 [84].

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

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

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

Количественная оценка степени выраженности стойких нарушений функций организма человека, обусловленных болезнями органов дыхания, основывается преимущественно на оценке степени выраженности дыхательной недостаточности. Учитываются также и другие (клинические) факторы патологического процесса: форма и тяжесть течения, активность процесса, наличие и частота обострений, распространенность патологического процесса, включение органов-мишеней, необходимость подавления иммунитета, наличие осложнений.

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%.

Таблица 4.

Фрагмент «Количественной системы оценки степени выраженности стойких нарушений функций организма человека» [84]

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	J60-J70	Незначительно выраженная степень нарушения функции дыхательной системы, характеризующаяся легкой формой течения заболеваний, с редкими обострениями (2-3	

<p>агентами.</p> <p>Другие респираторные болезни, поражающие главным образом интерстициальную ткань.</p>	<p>J80-J84</p>	<p>раза в год, продолжительностью в пределах трех недель), с бронхиальной обструкцией в периоды обострения без хронической ДН</p>	<p>10%</p>
		<p>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</p>	<p>20%</p>
		<p>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), ОФВ₁ больше 50%, но меньше 80% от должных величин, ОФВ₁/ФЖЕЛ менее 70%), хроническая респираторная недостаточность гипоксемическая, хроническая ДН II степени</p>	<p>40-50%</p>
		<p>Выраженная степень нарушения функции дыхательной системы, характеризующаяся тяжелой формой течения заболеваний, с частыми обострениями при которых 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 ПА стадии</p>	<p>70-80%</p>
		<p>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,</p>	<p>90-100%</p>

		хронический респираторный алкалоз, хроническая дыхательная недостаточность II, III степени; хроническая легочно-сердечная недостаточность ПБ, III стадии	
--	--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

Инвалидность III группы определяют 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.

Инвалидность II группы определяют 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-IIА 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.

Инвалидность I группы определяют при тяжелом прогрессирующем течении ПЭАА, ДН II-III степени, СН ПБ-III степени, обуславливающих ограничение одной или нескольких категорий жизнедеятельности (ограничение способности к самообслуживанию, передвижению, трудовой деятельности, общению) III степени.

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

5. Профилактика

• 5.1 Снижение антигенного воздействия

- Снижение уровня экспозиции антигена с помощью персональных респираторов не является эффективной стратегией и не рекомендуется к широкому применению (**уровень доказательства – 2+, сила рекомендации C**) [1].
- Использование индивидуальных средств защиты оказывает протективное действие при кратковременной экспозиции для профилактики острого ПЭАА и предотвращения рецидивов (**уровень доказательства – 2+, сила рекомендации C**) [1].

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 сенсibilизированных лиц**

➤ При диагностике случая ПЭАА рекомендовано обследовать остальных работников для выявления сенсibilизированных лиц (**уровень доказательства – 3, сила рекомендации D**) [1].

- **5.3 Проведение периодических медицинских осмотров**

При проведении предварительных и периодических медицинских осмотров и экспертизы профпригодности следует руководствоваться Приказом Минздравсоцразвития РФ от 12 апреля 2011 г. № 302н. [85]. 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.

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

- **6.1 Поздняя диагностика и продолжающаяся экспозиция**

➤ Неблагоприятный прогноз ПЭАА обусловлен поздней диагностикой и/или продолжающейся экспозицией после появления симптомов заболевания (**уровень доказательства – 2+, сила рекомендации C**) [1, 2, 16].

- **6.2 Этиологический фактор**

➤ Характер течения и прогноз ЭАА может определяться типом этиологического фактора (**уровень доказательства – 3, сила рекомендации D**).

Комментарии. Прогноз при ЭАА птицеведа, 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 (**уровень доказательства – 3, сила рекомендации D**) [17, 86].

- Птичьи антигены могут оставаться в доме долгое время после удаления самих птиц, что необходимо учитывать при сборе анамнеза (**уровень доказательства – 3, сила рекомендации D**) [57].
- Неспособность идентифицировать этиологический фактор является значимым предиктором снижения выживаемости (**уровень доказательства – 3, сила рекомендации D**) [38, 87].

Комментарии. Определение причинного фактора наиболее сложно при хроническом ЭАА и возможно только примерно в половине случаев [57, 87]. 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 [87].

• 6.3 Пневмофиброз

- Наличие пневмофиброза ассоциируется с увеличением смертности от ЭАА (**уровень доказательства – 2+, сила рекомендации C**) [1, 16, 37, 88, 89, 90].

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, 88, 89, 90].

- Наличие очагов фибробластов в биопсийном материале, независимо от основной гистопатологической картины, может быть клинически значимым предиктором выживаемости больных хроническим ЭАА (**уровень доказательства – 2+, сила рекомендации C**) [37, 57, 89, 90, 91].

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, 89, 90].

• 6.4 Обострения ПЭАА

- Обострения хронического ПЭАА обуславливают неблагоприятный исход даже без дальнейшего воздействия антигенов.

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

Критерии качества оценки медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень доказательств	Сила рекомендаций
1	Проведение КФИВД	2++	B
2	Проведение ВРКТ	2++	B
3	Определение титра специфических преципитирующих IgG-антител к профессиональному антигену	2+	C
4	Проведение ФБС с цитологическим исследованием ЖБАЛ	2+	C
5	Проведение ЭхоКГ	2++	B
6	Проведение ПИТ (по показаниям)	2+	C
7	Гистологическая верификация диагноза	2+	C
8	Проведение МДД	3	D
9	Мероприятия по элиминации антигена	2+	C
10	ГКС терапия	2+	C
11	Проведение плазмафереза	3	D
12	Реабилитационные мероприятия	3	D
13	Трансплантация легкого	3	D
14	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., Dalphin 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. Васильева О.С., Черняк А.В., Неклюдова Г. В., Науменко Ж.К., Рослая Н.А. Клинико-функциональные методы обследования в диагностике профессиональных бронхолегочных заболеваний В книге: Профессиональные заболевания органов дыхания. Национальное руководство. Серия "Национальные руководства". Под ред. Н.Ф. Измерова, А.Г. Чучалина. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2015;Гл.13:607-634.
52. 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]
53. Vacchus L, Shah RD, Chung JH et al. ACR Appropriateness Criteria® Occupational Lung Diseases. ACR Appropriateness Criteria Review. *J Thorac Imaging.* 2016;31:W1–W3.
54. 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.

55. Tateishi T., Ohtani Y., Takemura T. et al. Serial highresolution 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. Brown K, Gutierrez AJ, Mohammed TL et al. Expert Panel on Thoracic Imaging. ACR Appropriateness Criteria® pulmonary hypertension. [online publication] Guideline Summary NGC-9668, Reston (VA): American College of Radiology (ACR). 2012. [American College of Radiology (ACR) Web site]
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 al. 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. Johansson 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., Johansson 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. Макарьянц 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.
76. Kern R.M., Singer J.P., Koth L. et al. Lung transplantation for hypersensitivity pneumonitis. *Chest.* 2015;147:1558-1565.
77. 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.
78. 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.
79. 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.
80. 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.

81. 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.
82. 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>]
83. 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".
84. 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).
85. 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)
86. 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.
87. 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.
88. 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.
89. 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.

90. 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]
91. 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]
92. 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 - д.м.н., профессор, Заслуженный деятель науки РФ, член- корреспондент РАН, главный внештатный специалист профпатолог Минздрава России, директор ФГБНУ «НИИ Медицины Труда им. Н.Ф. Измерова» (Москва). Президент ассоциации врачей и специалистов медицины труда (АМТ).

Васильева Ольга Сергеевна - д.м.н., врач пульмонолог, профессор, заведующая лабораторией экологозависимых и профессиональных легочных заболеваний ФГБУ «НИИ Пульмонологии» ФМБА России, профессор кафедры пульмонологии ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. Член МОО «Российское респираторное общество»

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.

Кузьмина Людмила Павловна – д.б.н., профессор, зав. клиническим отделением профессиональных и производственно обусловленных заболеваний клиники ФГБНУ «НИИ Медицины Труда»

Лашина Елена Леонидовна - к.м.н., доцент, врач профпатолог, врач пульмонолог, заместитель директора ФГБНУ «НИИ МТ» по научной и лечебной работе. Член ассоциации врачей и специалистов медицины труда (АМТ). Член МОО «Российское респираторное общество»

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.

Прокопенко Людмила Викторовна –д.м.н., врач гигиенист, заместитель директора ФГБНУ «НИИ МТ» по научной работе. Член ассоциации врачей и специалистов медицины труда (АМТ).

Рослая Наталья Алексеевна – д.м.н., доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, главный внештатный специалист профпатолог Уральского Федерального округа (Екатеринбург). Член ассоциации врачей и специалистов медицины труда (АМТ)

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 медицины труда (АМТ). Член МОО «Российское респираторное общество».

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 доказательств (SIGN 50, 2011) [92].

Уровн и 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.

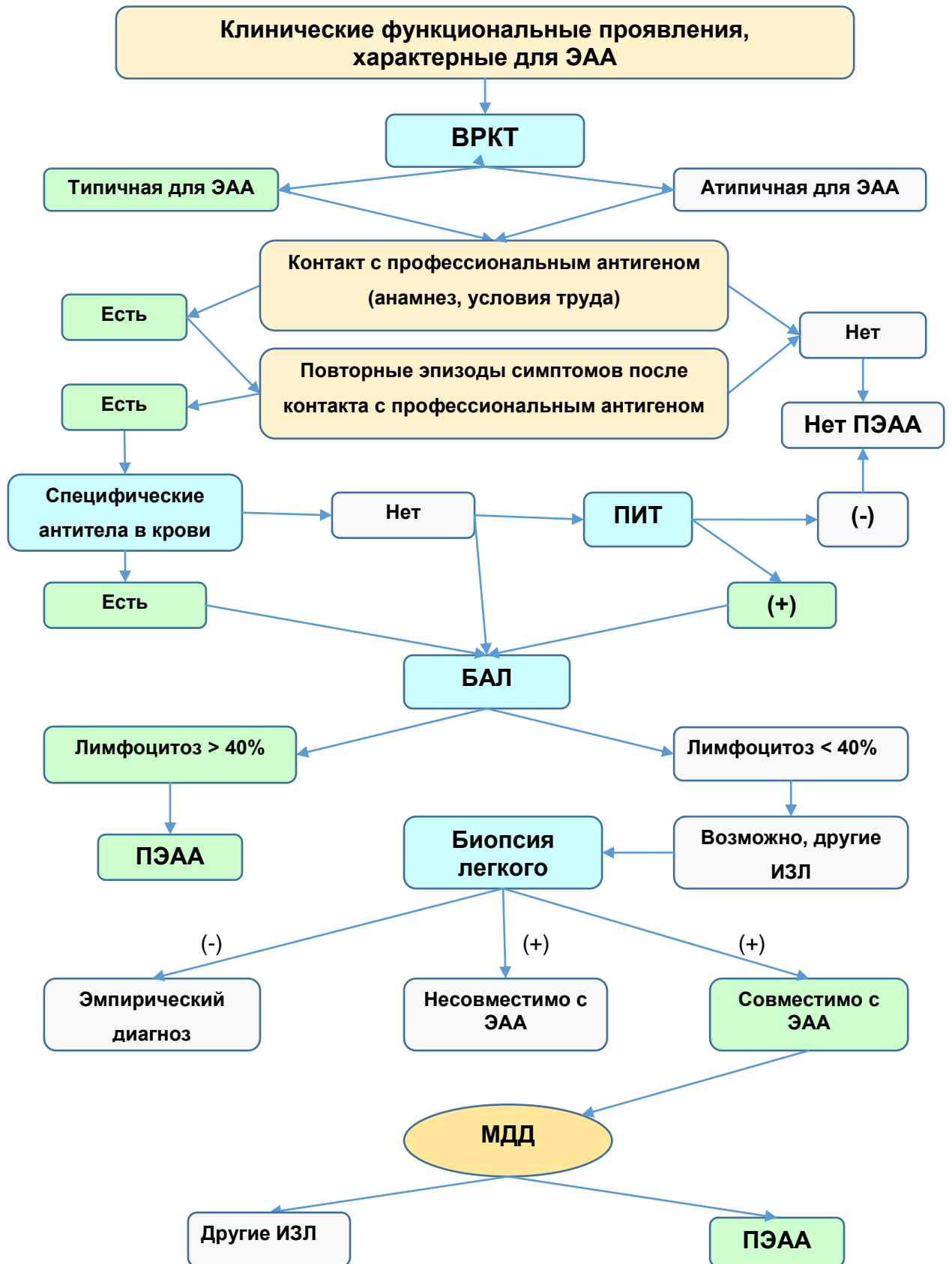
Рейтинговая схема оценки силы рекомендаций (SIGN 50, 2011) [92].

Сила	Описание
------	----------

рекомендации	
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++
Д	Доказательства уровня 3 или 4; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2+

Порядок обновления клинических рекомендаций – пересмотр __ раз в 3 года

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.