

Гиперчувствительный пневмонит у детей

Н.С. Лев

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии

Hypersensitivity pneumonitis in children

N.S. Lev

Moscow Research Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery

Представлены собственные наблюдения за 132 детьми, у которых был диагностирован гиперчувствительный пневмонит (гиперсенситивный пневмонит). Рассмотрены вопросы патогенеза, диагностики, особенностей клинического течения этого заболевания у детей, в том числе раннего возраста. Показано, что своевременная диагностика и адекватная терапия позволяют предотвратить прогрессирование болезни и улучшить прогноз.

Ключевые слова: дети, гиперчувствительный пневмонит, гиперсенситивный пневмонит, диагностика, лечение.

The author's observations of 132 children diagnosed as having hypersensitivity pneumonitis are presented. The pathogenesis, diagnosis, and clinical presentation of this disease in children, including in infants, are considered. It is shown that timely diagnosis and adequate therapy make it possible to prevent the progression of the disease and to improve its prognosis.

Key words: children, hypersensitivity pneumonitis, diagnosis, treatment.

Среди интерстициальных болезней легких у детей наибольшее распространение и клиническое значение имеет гиперчувствительный пневмонит. Болезнь известна с начала XVIII века, когда В. Ramazzini описал ее у фермера, дав название «легкое фермера». J. Campbell в 1932 г. диагностировал заболевание у 5 пациентов, работавших с заплесневевшим хлебом, назвав болезнь «гиперсенситивным пневмонитом». В литературе встречаются и другие названия этой патологии: экзогенный аллергический альвеолит, ингаляционная пневмопатия, диффузная интерстициальная пневмония, интерстициальный гранулематозный пневмонит и др. [1–4].

В МКБ-10 под кодами J.67 — J.67.9 представлены различные формы заболевания в зависимости от этиологического фактора [5]. Гиперчувствительный пневмонит включен в классификацию клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей, принятую в нашей стране в 2006 г. [6].

В основе гиперчувствительного пневмонита лежит иммунологически индуцированное воспаление легочной паренхимы, при котором в процесс вовлекаются стенки альвеол и бронхов вследствие неоднократного вдыхания разнообразной органической пыли и других веществ [7, 8]. Большинство форм гиперчувствительного пневмонита рассматриваются как профес-

сиональная патология. Вместе с тем в последние годы многочисленные клинические наблюдения свидетельствуют о возможности заболевания не только под воздействием промышленных факторов, но и в результате загрязнения окружающей среды — воздуха, воды, почвы, а также в связи с домашней экологией. Наиболее важными из неблагоприятных факторов домашней среды считаются термофильные актиномицеты, антигены птиц и грибковые антигены [9].

Термофильные актиномицеты — бактерии размером менее 1 мкм, обладающие морфологическими свойствами грибов. Они широко встречаются в почве, компосте, воде, в фильтрах кондиционеров. Наиболее частыми видами термофильных актиномицет, ассоциированными с гиперчувствительным пневмонитом, являются *Micropolyspora faeni*, *Thermoactinomyces vulgaris*, *Thermoactinomyces viridis*, *Thermoactinomyces saccharis*, *Thermoactinomyces candidum*. Эти микроорганизмы размножаются при температуре 50–60°C, т.е. в условиях, характерных для отопительных систем или при гниении органического материала.

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

Среди грибковых антигенов при гиперчувствительном пневмоните наибольшее значение имеет *Aspergillus*. *A. fumigatus* может стать причиной развития заболевания у городских жителей, так как является частым обитателем сырых непрветриваемых теплых помещений.

© Н.С. Лев, 2012

Ros Vestn Perinatol Pediat 2012; 6:25–31

Адрес для корреспонденции: Лев Наталья Сергеевна — к.м.н., в.н.с. отделения хронических, воспалительных и аллергических болезней легких МНИИ педиатрии и детской хирургии
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

У детей гиперчувствительный пневмонит возникает обычно именно из-за контакта с различными аллергенами домашнего окружения. В частности, заболевание связывают с проживанием ребенка в сырых помещениях, тесным контактом с домашними животными и птицами [10].

Различная по характеру пыль с размером частиц менее 5 мкм при повторяющихся ингаляционных воздействиях вызывает сенсибилизацию и последующую диффузную инфильтрацию легочной паренхимы клетками воспаления [11, 12]. При массивном ингаляционном проникновении органической пыли происходит острая реакция с выраженными симптомами интоксикации и поражением респираторной системы в виде пневмонитов. При прекращении поступления этиологических агентов в организм эти явления в двухнедельный срок могут подвергнуться регрессии. При ингаляции малых доз происходит удаление этиологических агентов фагоцитами и системой мукоцилиарного клиренса. Длительная ингаляция ведет к истощению элиминационных механизмов.

Необходимым условием развития гиперчувствительного пневмонита является ингаляция антигенного материала определенных размеров в достаточной дозе и в течение определенного времени, чтобы произошла фиксация антигена в мелких дыхательных путях и альвеолах. Большинство людей, подвергшихся экспозиции антигена, не заболевают гиперчувствительным пневмонитом, что предполагает, кроме внешних агентов, участие в развитии заболевания и эндогенных факторов, которые пока изучены недостаточно полно, в том числе генетических факторов и особенностей иммунного ответа [13, 14].

Гиперчувствительный пневмонит справедливо считается иммунопатологическим заболеванием, в развитии которого ведущая роль принадлежит аллергическим реакциям 3-го и 4-го типов (по классификации Gell P. и Coombs R., 1968). Иммунокомплексные реакции (3-й тип) имеют основное значение на ранних этапах развития болезни. Образование иммунных комплексов происходит *in situ* в интерстиции при взаимодействии ингалируемого антигена и IgG. Локальная депозиция иммунных комплексов вызывает острое повреждение интерстиция и альвеол, характеризующееся нейтрофильным воспалением и повышением сосудистой проницаемости. Иммунные комплексы ведут к активации системы комплемента и альвеолярных макрофагов. Активные компоненты комплемента повышают проницаемость сосудов и оказывают хемотаксическое действие на нейтрофилы и макрофаги. Активированные нейтрофилы и макрофаги вырабатывают и высвобождают провоспалительные и токсичные продукты, такие как кислородные радикалы, гидролитические ферменты, производные арахидоновой кислоты, цитокины (интерлейкин-1, фактор некроза опухоли-α). Эти меди-

аторы приводят к дальнейшему повреждению и некрозу клеток и матричных компонентов интерстиция, усиливают острый воспалительный ответ организма и вызывают приток лимфоцитов и моноцитов, которые в дальнейшем поддерживают реакции гиперчувствительности замедленного типа [2, 3].

Иммунные реакции, опосредованные Т-лимфоцитами (4-й тип), включают CD4+ Т-клеточную гиперчувствительность замедленного типа и CD8+ Т-клеточную цитотоксичность. Реакции замедленного типа развиваются через 24–48 ч после экспозиции антигена. Цитокины, высвободившиеся в результате иммунокомплексного повреждения, особенно фактор некроза опухоли-α, индуцируют экспрессию адгезивных молекул на клеточных мембранах лейкоцитов и эндотелиальных клеток, что значительно увеличивает последующую миграцию лимфоцитов и моноцитов в очаг воспаления. Отличительной особенностью реакций замедленного типа является активация макрофагов γ-интерфероном, секретируемым активированными лимфоцитами CD4+ [3].

Биологическая сущность и направленность иммунного воспаления заключаются в разрушении и удалении из организма конкретного аллергена. Одной из форм локализации аллергенов являются гранулемы. Они состоят из метаплазированного макрофага, содержащего аллергены, который окружен слоем иммунных лимфоцитов и другими клеточными элементами. Исход гранул зависит от способности макрофага разрушить аллерген. При благоприятном течении процесса иммунная реакция имеет черты защиты и по мере выполнения своих основных эффекторных функций, направленных на локализацию, изоляцию и разрушение антигена, супрессорные механизмы тормозят продолжение иммунной реакции, что клинически проявляется выздоровлением или ремиссией. При истощении супрессорных механизмов формируется затянувшийся иммунный ответ, приобретающий патологические черты (нередко с включением аутоиммунных реакций), что клинически проявляется хронически текущим заболеванием с формированием фиброза [15].

Гранулематоз, альвеолит и бронхиолит составляют так называемую триаду морфологических признаков при гиперчувствительном пневмоните, хотя все элементы триады при данном заболевании встречаются не всегда. В воспалительный процесс могут вовлекаться плевра, средостение и даже дыхательная мускулатура. При развитии легочной гипертензии отмечается гипертрофия стенок артерий и артериол [4].

При хроническом течении болезни часто наблюдается мозаичность поражения, т.е. в разных участках легких одновременно обнаруживаются морфологические изменения, отражающие разные этапы патогенеза, начиная с неспецифического воспаления

и кончая фиброзированием легочной ткани. Морфологическая картина становится аналогичной наблюдаемой при других формах фиброзирующих альвеолитов, в частности при идиопатическом фиброзирующем альвеолите. Другими словами, в стадии «сотового легкого» специфичность морфологических изменений утрачивается [4, 17–20].

У детей диагностика гиперчувствительного пневмонита представляет существенные сложности, требует специальных методов исследования. Заболевание развивается обычно после повторных контактов с источниками аллергена, в течение которых происходит сенсибилизация организма [21, 22]. Отмечено, что при длительном воздействии ингалируемого антигена в невысоких дозах, что как раз характерно для детей, проживающих в неблагоприятных с экологической точки зрения условиях, может развиваться хроническая форма болезни.

Все вышеперечисленное послужило основанием для проведения комплексного клинического, лабораторного, функционального и рентгенологического обследования детей, страдающих гиперчувствительным пневмонитом, с целью выявления клинико-патогенетических особенностей заболевания, установления критериев диагностики, назначения адекватного лечения и оптимизации прогноза.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находились 132 ребенка в возрасте от 6 мес до 16 лет с хронической формой гиперчувствительного пневмонита. Длительность заболевания составляла от 6 мес до 14,5 лет. Дебют заболевания приходился на различные возрастные периоды: 27 детей заболели в возрасте до 1 года, 37 детей — от 1 года до 3 лет, 36 — в возрасте от 4 до 8 лет, 22 — в возрасте 9 лет и старше.

Помимо традиционных методов обследования применялись современные методы диагностики: компьютерная томография грудной клетки (совместно с к.м.н. М.В. Костюченко) — на аппарате CD-PA Компакт-диагност (PHILIPS, Германия); исследование функции внешнего дыхания (совместно с к.м.н. С.Э. Цыпленковой) — путем компьютерного анализа спирометрии и бодиплетизмографии (MasterScreen VIASYS Healthcace, Германия); определение специфических IgE-антител к бытовым, эпидермальным, пыльцевым, пищевым и грибковым аллергенам методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием стандартных наборов фирмы С.А. R. L.A SYSTEM; определение специфических IgG-антител к антигенам грибов в сыворотке крови методом IMMNOCAP (совместно с к.м.н. Т.С. Окуневой); метод оценки заживления асептического воспаления кожи (совместно с к.б.н. Е.А. Ружицкой).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По нашим наблюдениям, гиперчувствительный пневмонит развивается у детей, имеющих предрасположенность к аллергическим реакциям. Характерным симптомом хронического течения болезни является прогрессирующая одышка в покое, усиливающаяся при физическом напряжении. При аускультации выслушиваются крепитирующие хрипы на вдохе. Нередко им сопутствуют свистящие хрипы, являющиеся свидетельством обструкции дыхательных путей у детей. Незаметное начало симптомов гиперчувствительного пневмонита и отсутствие острых эпизодов затрудняют его разграничение с другими интерстициальными заболеваниями легких.

При хроническом течении болезни часто наблюдается изменение концевых фаланг пальцев рук в виде «часовых стекол» и «барабанных палочек» (рис. 1). Этот симптом может служить предвестником неблагоприятного исхода. Дети отстают в физическом развитии, теряют в массе тела. При тяжелых формах у пациентов развиваются интерстициальный фиброз, легочное сердце, дыхательная и сердечная недостаточность.



Рис. 1. Гиперчувствительный пневмонит, хроническое течение. Симптом «барабанных пальцев», «часовых стекол».

Болеют дети всех возрастных групп. Мы наблюдали дебют заболевания у детей первых месяцев жизни. Для них характерны основные клинические признаки гиперчувствительного пневмонита. Однако мы отметили определенные особенности клинической картины болезни у этих пациентов.

У детей раннего возраста заболевание, как правило, начинается остро, сопровождается выраженной одышкой, кашлем, хрипами в легких, гипертермией, интоксикацией. Дебют болезни нередко ошибочно принимается за респираторную инфекцию или острую пневмонию. Тяжесть начальных клинических проявлений настолько выражена, что требует госпитализации в отделения реанимации и неотложной терапии.

Начавшись в раннем детском возрасте, болезнь

также может принимать хронический характер. При этом обострения у данного контингента больных, как правило, протекают тяжело, сопровождаются температурной реакцией, катаральными явлениями, лейкоцитозом, сдвигом лейкоцитарной формулы влево. В клинической картине преобладают явления бронхиальной обструкции. Течение гиперчувствительного пневмонита во многом определяется наслоением инфекции, это служит основанием для назначения антибактериальных препаратов. При таких клинических особенностях диагностика заболевания у детей раннего возраста часто вызывает большие затруднения [23].

Рентгенодиагностика и компьютерная томография являются важными методами диагностики гиперчувствительного пневмонита у детей. Следует отметить, что рентгенологическая картина существенно различается при разных вариантах течения и стадиях заболевания. Характерными рентгенологическими признаками являются изменения в виде снижения прозрачности легочных полей по типу «матового стекла», распространенных узелково-сетчатых затемнений. Размеры узелков обычно не превышают 3 мм и могут вовлекать все зоны легких. Часто свободными от узелковых поражений остаются верхушки легких и базальные отделы.

Хроническому течению болезни свойственны выраженные интерстициальные изменения, четко очерченные линейные тени, узелковые затемнения, уменьшение размеров легочных полей. При далеко зашедших стадиях наблюдается картина «сотового легкого».

Компьютерная томография является более чувствительным методом визуализации гиперчувствительного пневмонита [15, 24, 25], который позволяет выявлять невидимые при обычной рентгенографии изменения. При компьютерной томографии практически всегда обнаруживают инфильтрацию интерстиция, узелковые затемнения, зоны «матового стекла», признаки интерстициального пневмосклероза, выраженность которого достигает максимума в стадии «сотового легкого» (рис. 2,3). Иногда выявляются дисквидные ателектазы, инфильтрация плевры, увеличение лимфоузлов средостения, высокое стояние купола диафрагмы и снижение ее подвижности, признаки легочной гипертензии.

У детей раннего возраста изменения в легочной ткани, как правило, носят локальный характер с преимущественным поражением базальных сегментов и средней доли. Часто отмечаются рентгенологические признаки гиперинфляции легочной ткани, что свидетельствует об обструктивных нарушениях.

Функциональные изменения, выявляемые у детей, страдающих гиперчувствительным пневмонитом, неспецифичны и сходны с таковыми при других интерстициальных заболеваниях легких. Наиболее

чувствительным функциональным изменением является снижение диффузионной способности легких.

Нарушение газообмена обычно отражают гипоксемия в покое, усугубляющаяся при физической нагрузке, увеличенный альвеолоартериальный градиент $p_{A-a}O_2$ и нормальное или незначительно сниженное парциальное напряжение pCO_2 в артериальной крови. На ранних стадиях заболевания, как правило, наблюдается нормальное напряжение кислорода в артериальной крови, однако отмечается снижение сатурации во время физической нагрузки.



Рис. 2. Компьютерная томограмма больной Ф., 3 лет. Гиперчувствительный пневмонит, хроническое течение.

Признаки «матового стекла» в базальных отделах легких, усиление легочного рисунка, единичные лобулярные вздутия и рассеянные мелкие, нежные очаговые тени.

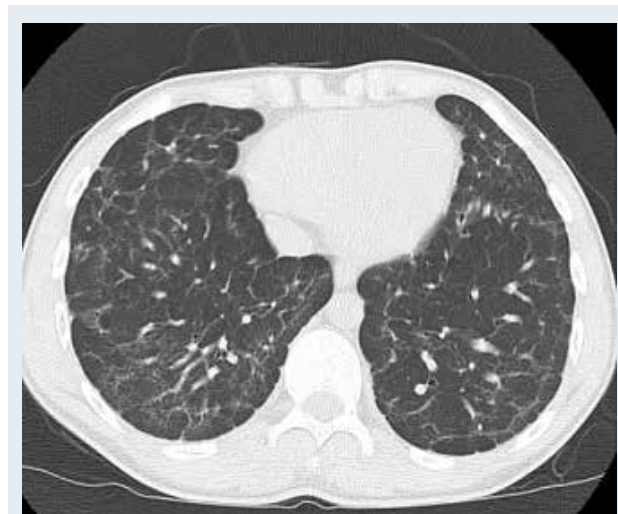


Рис. 3. Компьютерная томограмма больного К., 17 лет. Гиперчувствительный пневмонит, хроническое течение.

Выражены диффузные фиброзные изменения легочной ткани с деформацией легочного рисунка по ячеисто-петлистому типу, уплотнение стенок бронхов, многочисленные плевральные спайки и отдельные буллезные вздутия.

Нарушения функции внешнего дыхания у детей при гиперчувствительном пневмоните характеризуются преимущественно изменениями по обструктивному типу: снижение объема форсированного выдоха за 1 с ($ОФВ_1$), снижение коэффициента Тиффно ($ОФВ_1/ФЖЕЛ^1$) в сочетании с рестриктивными изменениями вентиляции — снижение легочных объемов (общей емкости легких, жизненной емкости легких).

Корреляция между изменениями функции внешнего дыхания и прогнозом заболевания, по нашим наблюдениям, отсутствует. Больные с выраженными функциональными изменениями могут полностью выздороветь, тогда как у пациентов с небольшими функциональными расстройствами в дебюте заболевания может в дальнейшем наблюдаться прогрессирующее течение с развитием фиброза и обструкции мелких дыхательных путей.

Тяжелым осложнением гиперчувствительного пневмонита является легочное сердце. По данным эхокардиографии, у большинства наблюдавшихся нами детей уже на ранних сроках заболевания, иногда даже в первые месяцы отмечалось увеличение давления в легочной артерии, расширение правых отделов сердца. На формирование легочно-сердечной недостаточности за счет гемодинамических нарушений в малом круге кровообращения у больных с хронической формой гиперчувствительного пневмонита обращают внимание и другие авторы [18, 26].

Несмотря на то что биопсия легких в настоящее время рассматривается как «золотой» стандарт в диагностике интерстициальных болезней легких, это исследование показано и возможно далеко не у всех больных. У детей, особенно раннего возраста, страдающих гиперчувствительным пневмонитом, этот метод диагностики сопровождается высоким риском для жизни [19].

Для косвенного суждения о процессах, происходящих в легочной ткани, нами использовался метод оценки заживления асептического воспаления кожи («кожное окно»), предложенный G. Rebuch и J. Crowley в 1955 г. (в модификации М. А. Капелько и Е. И. Цветковой, 1982). Совместно с Е. А. Ружицкой мы разработали и использовали усовершенствованный стандартизованный метод оценки заживления асептического воспаления, который дает возможность оценить три фазы воспалительного процесса (экссудативную, клеточно-пролиферативную, фибропластическую), выявить особенности миграции в очаг воспаления различных видов фагоцитирующих клеток (нейтрофилов, моноцитов), оценить полноценность межклеточных взаимодействий в ходе воспалительного процесса, наличие аллергии и активность фибропластических реакций.

Особое значение в диагностике гиперчувствительного пневмонита придается обнаружению спе-

цифических преципитирующих антител к «виновному» антигену. У большинства больных определяются IgG к причинно-значимым аллергенам (чаще всего к грибковым, эпидермальным и бытовым аллергенам в различных титрах). Обнаружение даже незначительного достоверного уровня преципитирующих антител у детей в сочетании с характерными данными анамнеза и клинической картиной считается достоверным маркером заболевания [3]. По нашим данным, у пациентов с гиперчувствительным пневмонитом уровень IgG-антител не коррелирует с активностью и тяжестью заболевания.

Важно подчеркнуть, что при гиперчувствительном пневмоните, особенно у детей, могут отмечаться сопутствующие IgE-опосредованные реакции гиперчувствительности немедленного типа. Повышение уровня общего IgE обнаруживается у большинства пациентов. Чаще всего сенсибилизация с участием специфических IgE выявляется к бытовым, реже к пылевым и грибковым аллергенам. Это объясняет нередкое (у 18% наблюдавшихся детей) сочетание гиперчувствительного пневмонита и бронхиальной астмы.

На протяжении многих лет нами был выработан алгоритм лечения больных с гиперчувствительным пневмонитом. Ключевой момент лечения — устранение контакта с «виновным» агентом. Особенно важно начало терапии на ранних, обратимых стадиях заболевания. Основой медикаментозной терапии являются глюкокортикостероиды, обладающие противовоспалительным и иммуносупрессирующим свойствами.

У всех детей применялись ингаляционные глюкокортикостероиды в средних и высоких терапевтических дозах в течение длительного времени (не менее года). Детям до 2-летнего возраста, как правило, назначали будесонид 500–1000 мкг/сут через небулайзер. У детей старше 2 лет препаратом выбора являлся флутиказонпропионат от 250 до 1000 мкг/сут в форме дозированного аэрозоля с использованием спейсера. У части (38) детей в терапии гиперчувствительного пневмонита использовался преднизолон 1–1,5 мг/кг в сутки в течение 3–6 мес, в дальнейшем при стабилизации процесса доза препарата постепенно уменьшалась до 5–10 мг/сут. По нашим наблюдениям, положительный эффект от глюкокортикостероидов может рассматриваться как благоприятный прогностический признак.

При отсутствии клинического и рентгенофункционального эффекта от терапии глюкокортикостероидами решался вопрос о назначении цитостатических препаратов, которые относятся к терапии второй линии. Циклофосфамид в дозе 2 мг/кг в сутки был назначен 4 детям. Препарат вводился внутривенно 2 раза в неделю, длительность курса лечения определялась индивидуально, но составляла не менее 3–6 мес.

¹ Форсированная жизненная емкость легких.

Использовалась симптоматическая терапия: кислород при дыхательной недостаточности, антибиотика при присоединении бактериальной инфекции, бронхолитические препараты при наличии клинических и функциональных признаков обструкции.

Оценка эффективности лечения проводилась не ранее чем через 3 мес от начала терапии, окончательная через — 6—12 мес. Большая часть пациентов (63 ребенка) наблюдалась нами более 3 лет. Мы убедились в том, что больные хронической формой гиперчувствительного пневмонита не являются обреченными.

Почти у половины (у 30) наблюдавшихся нами в течение 3—8 лет пациентов с возрастом наступило клиническое улучшение. Отсутствовали признаки обострения болезни. Уменьшились клинические проявления дыхательной недостаточности, улучшились функциональные показатели внешнего дыхания. У большинства больных исчезли инфильтративные тени в легких.

У 24 пациентов была отмечена стабилизация процесса. Обострения болезни происходили не более 2 раз в год, чаще провоцировались присоединением респираторной инфекции. Обострения требовали увеличения дозы ингаляционных глюкокортикостероидов, в некоторых ситуациях — возобновления приема системных препаратов (преднизолон перорально), назначения бронхолитиков, симптоматических средств.

Вместе с тем мы отмечали, что сформировавшиеся ранее локальные фиброзные изменения в легких, несмотря на улучшение и стабилизацию забо-

левания, по данным компьютерной томографии, сохранялись у 26 больных. У большинства пациентов (у 52 из 63 наблюдавшихся в динамике) сохранялись признаки перегрузки правых отделов сердца по данным эхокардиографического обследования (увеличение размеров правого желудочка, тенденция к увеличению давления в легочной артерии).

При продолжающемся контакте с аллергеном и отсутствии систематического лечения у 9 детей патологический процесс с годами неуклонно прогрессировал, формировался диффузный легочный фиброз и легочно-сердечная недостаточность, которая явилась причиной летального исхода 2 больных в возрасте 12 и 15 лет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, по нашим наблюдениям, на развитие гиперчувствительного пневмонита в детском возрасте влияют условия проживания ребенка. Болезнь может дебютировать уже в первые месяцы жизни, принимая хроническое течение. Гиперчувствительный пневмонит является трудным для диагностики, ведения и лечения заболеванием. В детском возрасте прогноз во многом зависит от ранней диагностики и адекватного лечения при условии разобщения с причинно-значимым аллергеном. Дети с этой патологией должны наблюдаться в специализированных пульмонологических отделениях и педиатрических центрах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хоменко А.Г., Мюллер Ст., Шиллинг В. Экзогенный аллергический альвеолит. М: Медицина 1987; 270.
2. Финк Д.Н. Гиперчувствительный пневмонит. В кн.: Аллергические болезни. Диагностика и лечение (пер. с англ.) Под ред. Р. Паттерсона, Л.К. Греммера, П.А. Гринберга. М: ГЕОТАР Медицина 2000; 574—584.
3. Selman M.R., Raghu C. Hypersensitivity pneumonitis: clinical manifestations, diagnostic and therapeutic strategies. *Semin Respir Med* 1993; 14: 353—364.
4. Шмелев Е.И. Дифференциальная диагностика интерстициальных болезней легких. *Consilium medicum* 2003; 5: 4: 176—181.
5. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр ВОЗ, 1995. <http://www.mkb10.ru/>.
6. Гепле Н.А., Розина Н.Н., Волков И.К., Мизерницкий Ю.Л. Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. Российское респираторное общество. М 2009; 18.
7. Хайнрихсен Г.У., Ричерсон Г.В. Аллергический альвеолит. В кн.: Внутренние болезни. Под ред. Т.Р. Харрисона (пер. с англ.). М: Медицина 1995; 45—48.
8. Тернер-Уорвик М. Иммунология легких (пер.с англ.). М: Медицина 1982; 336.
9. Авдеев С.Н., Авдеева О.Е., Чучалин А.Г. Экзогенный аллергический альвеолит. *РМЖ* 2007; 6: 20—32.
10. Нестеренко В.Н. Клинические варианты экзогенного аллергического альвеолита у детей. *Рос вестн перинатол и педиат* 1995; 1: 29—34.
11. Corrin B. Pathology of interstitial lung disease. *Semin Resp Crit Care Med* 1994; 15: 61—76.
12. Fan L.L., Kozinetz C.A. Factors influencing survival in children with chronic interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 939—942.
13. Копылев И.Д. Аллергические заболевания легких. В кн.: Болезни органов дыхания. Под ред. Н.Р. Палеева. М: Медицина 2000; 473—491.
14. Лев Н.С. Интерстициальные болезни легких у детей. *Рос вестн перинатол и педиат* 2008; 5: 28—36.
15. Hirschmann J.V., Pipavath S.N., Godwin J.D. Hypersensitivity Pneumonitis: A historical, Clinical, and Radiologic Review. *RadioGraphics* 2009; 29: 1921—1038.

16. *Lacasse Y., Selman M., Costabel U. et al.* Clinical Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 15: 8.952—8.958.
17. *Крофтон Дж., Дуглас А.* Заболевания органов дыхания. (пер. с англ). М: Медицина 1974; 727.
18. *Bokulic R.E., Hilman B.C.* Interstitial lung disease in children. *Pediat Clin North Am* 1994; 41: 3: 543—567.
19. *Clement A., Eber E.* Interstitial lung diseases in infants and children. *Eur Res J* 2008; 31: 658—666.
20. *Hilman B.C., Amaro-Galvez R.* Diagnosis of and treatment of Interstitial lung disease in children. *Pediat Res Rev* 2004; 5: 2: 101—107.
21. *Каганов С.Ю., Розина Н.Н., Лев Н.С.* Современные вопросы определения и классификации клинических форм инфекционно-воспалительных заболеваний легких у детей. *Педиатрия* 2004; 1: 62—65.
22. *Лев Н.С., Шмелев Е.И.* Гиперчувствительный пневмонит. Хронические заболевания легких у детей. Под ред. Н.Н. Розиновой, Ю.Л. Мизерницкого. М Практика 2011; 134—139.
23. *Лев Н.С.* Гиперсенситивный пневмонит у детей раннего возраста. *Вопр практич мед* 2011; 2: 47—52.
24. *Костюченко М.В.* Современные методы рентгенодиагностики хронических неспецифических заболеваний лёгких у детей. *Рос вестн перинатол и педиат* 2002; 2: 33—38.
25. *Юдин А.Л., Абович Ю.А., Афанасьева Н.И.* Компьютерная томография высокого разрешения в диагностике интерстициальных пневмоний. *Пульмонология. Избранные вопросы* 2004; 5: 1—7.
26. *Fan L.L., Kozinetz C.A., Deterding R.R.* Evaluation of a diagnostic approach to pediatric interstitial lung disease. *Pediatrics* 1998; 101: 82—85.

Поступила 18.05.11