

УДК 616.24+613.95

О.Л. Цимбаліста

Гіперчутливий пневмоніт у дітей (лекція)

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», м. Київ, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.6(86):125-129; doi 10.15574/SP.2017.86.125

У лекції викладено сучасні погляди на фактори ризику, етіологію, патогенетичні механізми розвитку, основні морфологічні критерії гіперчутливого пневмоніту. Детально висвітлено клінічну маніфестацію, зокрема варіанти перебігу, результати рентгенологічного дослідження, порушення в системі зовнішнього дихання, імунологічні критерії діагностики та принципи лікування гіперчутливого пневмоніту у дітей.

Ключові слова: гіперчутливий пневмоніт, клініка, діагностика, терапія.

Hypersensitivity pneumonitis in children (lecture)

O.L. Tsymbalista

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

The lecture presents modern views on risk factors, etiology, pathogenetic mechanisms of the development as well as morphological criteria of hypersensitivity pneumonitis. Clinical manifestations, the variants of the clinical course in particular, X-ray results, external respiration disturbances, immunological criteria, as well as the treating principles of hypersensitivity pneumonitis in children, are highlighted in detail.

Key words: hypersensitivity pneumonitis, clinical picture, diagnostics, therapy.

Гиперчувствительный пневмонит у детей (лекция)

О.Л. Цимбалиста

ГБУУ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», Украина

В лекции изложены современные взгляды на причины, патогенетические механизмы развития, патоморфологию, клинические варианты течения гиперчувствительного пневмонита у детей. Подробно освещены диагностическая значимость инструментальных, лабораторных исследований и современные принципы терапии гиперчувствительного пневмонита у детей.

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

У дитячому віці серед інстерстиційних захворювань легень (ІЗЛ) особливе місце займає гіперчутливий пневмоніт (ГЧП). Досить довго це захворювання трактували як суто професійне (сінна лихоманка, хвороба фермера, голубоводів тощо). Гіперчутливий пневмоніт частіше зустрічається у дорослих і розвивається в результаті інгаляції органічних антигенів рослинного походження, грибкових, антигенів рибного борошна тощо [1,5,6,10]. Єдиного терміну досі немає. У МКХ-10 різні форми захворювання представлені під кодами J.67-J.67.9. У дитячому віці ГЧП розглядається як доволі рідкісна патологія, однак зустрічається частіше, ніж діагностується, оскільки діагностика є досить складною.

Гіперчутливий пневмоніт (інтерстиційний грануломатозний альвеоліт) — група інтерстиційних захворювань легень, що характеризується імунологічно індукованим дифузним запальним ураженням альвеол, інших структурних елементів інтерстицію і подальшим ураженням бронхів, зумовлене розвитком алергічної реакції на інтенсивні і тривалі інгаляції переважно органічних алергенів [6,9,10].

Найважливіші причинні фактори — алергени грибкового, рослинного і тваринного походження:

- гриби, які поширені в ґрунті, воді, у фільтрах кондиціонерів (термофільні актиноміцети);

- шерсть, екскременти тварин (великої рогатої худоби, свиней, собак, овець, коней);
- пух, пір'я, екскременти домашніх і екзотичних птахів (кури, гуси, качки, голуби, папуги);
- тирси дуба, кедра, клена, пил льону, бавовни, коноплі;
- протимікробні препарати (антибіотики, зокрема синтетичні);
- протипаразитарні засоби, ферменти [4,9,16].

Серед грибкових антигенів при ГЧП найбільше значення мають гриби роду *Alternaria*, *Aspergillus*, *Candida*, *Cladosporium*. Концентрація спор цих грибів підвищена у сирих, недостатньо провітрюваних приміщеннях [15,17]. Гіперчутливий пневмоніт може розвинути також під впливом декількох антигенів, що підтверджується виявленням у пацієнтів кількох видів антитіл. Необхідною умовою розвитку ГЧП є інгаляції антигену <5 мкм у достатній кількості і впродовж тривалого часу. Однак серед тих, хто підлягає впливу алергенів, починають хворіти тільки 5–15%. Це пояснюється тим, що, окрім впливу зовнішніх факторів, вирішальне значення має генетична схильність та особливості імунної відповіді. Підтвердженням цьому є сімейні випадки захворювання. Хворіють, як правило, діти, схильні до алергічних реакцій, з обтяженим алергологічним анамнезом [7,10,18,23].

Патогенез. У розвитку ГЧП провідна роль належить алергічним реакціям 3 і 4 типів (за класифікацією P. Goll і R. Coombs, 1968). Імунокомплексні реакції (3 тип) мають основне значення на ранніх етапах розвитку захворювання. Після інгаляції алергенів при їх контакті з лімфоїдною тканиною бронхів утворюються преципітуючі антитіла типу IgG. При повторному контакті IgG з антигенами утворюються імунні комплекси (ІК), значна частина яких осідає в легенях (у стінках альвеол). Однак циркулюючі антитіла виявляються у великих концентраціях, коли клінічні симптоми захворювання відсутні. При цьому в біопсійному матеріалі відсутні ознаки імунокомплексного васкуліту. Біологічна суть і спрямованість імунного запалення полягає в руйнуванні і видаленні з організму конкретного алергена. В імунологічно індуковане запалення легеневої паренхіми втягуються стінки альвеол, бронхіол і бронхів. Імунні реакції, пов'язані з Т-лімфоцитами (4 тип) поєднують CD4+ Т-клітинну гіперчутливість сповільненого типу і CD8+ Т-клітинну цитотоксичність. Інгаляції антигена у поєднанні із сенсibiliзованими до нього лімфоцитами призводять до розвитку типового гіперчутливого пневмоніту.

Лімфоцитарний характер альвеоліту з активацією Т-лімфоцитів і альвеолярних макрофагів, місцевою продукцією лімфокінів є доказом основної ролі гіперчутливості уповільненого типу в розвитку захворювання. У цих випадках не спостерігається хронізація процесу. У патохімічній фазі ГЧП найбільше значення мають реактивні метаболіти кисню, які у поєднанні з перевагою прооксидантних систем ведуть до деструкції пневмоцитів І типу і базальних мембран. При цьому утворюються лейкотрієни, простагландини, які регулюють інтенсивність запальної реакції. Паралельно звільняються протеази (колагеназа, еластаза) при активації їх інгібіторів, що веде до руйнування сполучнотканинного матриксу легень. Одночасно АМ секретують фібронектин, фактор росту фібробластів тощо, у результаті чого відбувається активація фібробластів і надмірна продукція колагену ІІІ типу — глюкозаміногліканів. Отже, стимулюється фіброзування інтерстицію легень. Цей процес може припинитись гіперплазією пневмоцитів ІІ типу. Можливо, при ГЧП відбувається ушкодження пневмоцитів І типу, а реепіталізація пневмоцитів ІІ типу порушена, чому і переважають процеси фіброзування [7,11,14,22].

Патоморфологія не має патогномічних симптомів. Морфологічними критеріями ГЧП є альвеоліт, бронхіоліт і утворення гранульом (не завжди: 67%–90%). Васкуліт при цьому захворюванні зустрічається рідко. У запальний процес також втягуються плевра, середостіння і дихальні м'язи. IgE-опосередкований астматичний синдром може бути супутником розвитку альвеоліту. Системні ураження і лімфаденопатії при цьому захворюванні відсутні. Процес завершується формуванням інтерстиційного фіброзу.

У *гострій стадії* захворювання спостерігається дистрофія, десквамація пневмоцитів І типу (десквамативна пневмонія), інфільтрація, ексудація в інтерстицій, альвеоли, бронхіоли. Нейтрофільний характер інфільтрації на ранніх стадіях захворювання змінюється лімфоцитарним. Імунокомплексного васкуліту немає.

У *підгострій стадії* захворювання формуються гранульоми: міліарні вузлики без некрозу, складаються із макрофагів, епітеліоїдних, лімфоїдних і плазматичних клітин. Гранульоми локалізуються в інтерстицію та альвеолах, відсутні у лімфатичних вузлах коренів легень. Характерною є гіперплазія і проліферація пневмоцитів ІІ типу.

У *хронічній стадії* має місце розростання фіброзної тканини в інтерстицію, формується емфізема легень, кисти — «сотова легень». Серед клітин переважають альвеолярні макрофаги (АМ) і нейтрофіли [19,24,25].

Клініка. Гіперчутливий пневмоніт зустрічається у дітей усіх вікових груп, у тому числі першого року життя. Захворювання починається після повторного контакту з алергеном. У дітей першого року життя ГЧП перебігає гостро, супроводжується виразною задишкою, кашлем, вологими дифузними хрипами в легенях, гіпертермією, інтоксикацією. В окремих випадках за важкістю стану дітей госпіталізують у відділення інтенсивної терапії [4,13]. Гіперчутливий пневмоніт, який розпочався у ранньому віці, надалі може перейти в хронічну форму. Загострення перебігають важко, супроводжуються гарячкою, катаральними симптомами в легенях, дихальною недостатністю (ДН) в результаті обструктивного синдрому. Останні є визначальними у клініці захворювання. На перебіг останнього значною мірою впливає приєднання бактеріальної інфекції.

Гіперчутливий пневмоніт не має патогномічних симптомів. За особливостями клініки виділяємо три типи перебігу захворювання: гострий

(до одного місяця), підгострий (1–4 місяці), хронічний (понад чотири місяці) [4,13,22].

Гостра форма захворювання (до 70–75%) розвивається бурхливо через 2–12 годин після контакту дитини з алергеном. Симптоми, як правило, мають зворотний розвиток впродовж кількох днів, однак знову повторюються при подальших контактах з алергеном.

Основні клінічні симптоми:

- кашель переважно сухий, інколи з виділенням невеликої кількості в'язкого слизистого мокротиння;
- задишка при фізичному навантаженні, інколи в стадії спокою;
- періодично напади затрудненого дихання за типом астматичних нападів;
- гарячка, міалгії, артралгії;
- об'єктивно — ціаноз і задишка різного ступеня;
- при аускультатії легень дихання ослаблене, крепітація, дрібноміхурцеві, середньоміхурцеві вологі та розсіяні сухі хрипи;
- тахікардія.

Клінічні прояви при гострому перебігу ГЧП згруповані у три основні синдроми (до 70–75%):

- грипоподібний (підвищена температура тіла, озноб, слабкість, міалгії, артралгії, задишка, кашель, адинамія);
- пневмонічний (інтоксикація, підвищена температура тіла, продуктивний кашель, задишка, сухі і вологі хрипи в легенях, рентгенологічно — локальна інфільтрація легеневої тканини);
- бронхітичний (кашель, клінічні і функціональні ознаки бронхіальної обструкції).

За відсутності контакту з алергеном немає клінічних симптомів, показники легеневої функції у нормі, відсутні зміни в легенях при рентгенологічному дослідженні. При повторному контакті з алергеном розвиваються перераховані клінічні і рентгенологічні симптоми.

Підгострий (інтермітуючий) перебіг розвивається після повторних контактів з алергеном і триває від одного до чотирьох місяців. Більшість пацієнтів з гострим і підгострим перебігом ГЧП можуть повністю одужати за умови елімінації алергена. Основні клінічні симптоми: задишка при фізичному навантаженні, швидка втомлюваність, кашель з виділенням слизистого мокротиння. На початку захворювання може бути гарячка. У базальних відділах легень вислуховуємо крепітацію. Нерозпізнаний або

нелікований підгострий перебіг ГЧП може перейти в хронічну форму.

Хронічний перебіг: тривалість захворювання більше чотирьох місяців, розвивається при тривалому впливі інгаляційних алергенів у невеликих дозах (переважно при проживанні в екологічно несприятливих умовах). Тільки у невеликій частині дітей (до 25%) початок захворювання є поступовим, задишка є нерозпізнаною, яка є основним симптомом при первинно-хронічному перебігу ГЧП — спочатку при фізичному навантаженні, надалі в спокої і наростає при навантаженні. При цьому епізоди гострих форм захворювання або відсутні, або виникають через декілька місяців від його дебюту. Захворювання має різний ступінь важкості. Поступово епізоди загострення захворювання стають важчими і тривалішими. У більшості дітей періоди відносного благополуччя супроводжуються загостреннями до 4–6 разів на рік. Загострення часто провокуються вірусно-бактеріальною інфекцією [11,16,17,18]. Отже, хронічна форма захворювання характеризується наступними критеріями:

- тривалий контакт з алергенами низької інтенсивності;
- відсутність яскравих клінічних епізодів захворювання;
- прогресуючий перебіг захворювання з наявністю постійних легеневої і загальних симптомів — кашлю, задишки, дихальної недостатності, вологих хрипів і крепітації над легенями; інколи вислуховуються свистячі хрипи, які вказують на розвиток бронхообструкції;
- розвиток незворотних морфологічних змін в легенях, а відповідно, складних і постійних порушень у системі зовнішнього дихання, рентгенологічних змін, прогресування легеневої та серцевої недостатності;
- часто спостерігаються позалегеві синдроми: втрата маси тіла, відставання у фізичному розвитку, міалгії, періодично субфебрилітет;
- поступово з'являються симптоми хронічної інтоксикації і гіпоксії у вигляді дистрофічних змін шкіри і її придатків, алопеції, гіпертрихозу, потовщення кінцевих фаланг у вигляді «годинникових скелець» і «барабанних паличок»;
- рентгенологічно: дрібновогнищева дисемінація, інтерстиційний фіброз, сотовий пневмофіброз, інфільтративні і вогни-

цеві зміни, які не можуть бути зумовлені іншими захворюваннями [4,6,21,27].

Діагностика (обов'язкові критерії):

- Контакт з алергеном.
- Респіраторні і загальні симптоми появляються через 2–12 годин після інгаляції алергена і припиняються після ліквідації контакту з алергеном.
- Виявлення сенсibiliзації (клітинні реакції, специфічні IgG до окремих антигенів). У найбільших титрах виявляють IgG до грибів роду *Candida*, антигенів пера й екскрементів голубів, кліщів роду *Farina*. При цьому вміст специфічних IgG у плазмі крові не корелює з активністю і важкістю захворювання. Важливо зазначити, що у більшості пацієнтів виявлена полісенсibiliзація до 3–4 типів грибів, антигенів птахів і кліщів домашнього пилу. При повторних обстеженнях з інтервалом 1–2 роки у деяких пацієнтів спостерігається наростання титру антигену та розширення їх спектра.

При ГЧП у дітей можуть спостерігатись супутні IgE-залежні реакції гіперчутливості негайного типу. Помірне підвищення вмісту загального IgE виявлено у більшості пацієнтів дитячого віку, переважно до побутових, рідко до пилкових і грибкових алергенів.

Доволі часто (5–25%) спостерігається поєднання ГЧП і бронхіальної астми. При цьому у більшості із них клінічні прояви бронхіальної астми передували симптомам ГЧП [24,28].

— Типові рентгенологічні зміни в легенях, насамперед за результатами комп'ютерної томографії (до 90%). При гострому і підгострому перебігу захворювання є характерними: наявність дрібних вогнищевих тіней, які можуть імітувати картину міліарного туберкульозу. Визначаються ділянки «матового скла» у більшості дітей (95%) і рентгенологічні ознаки бронхіальної обструкції (зони підвищеної прозорості легень та нерівномірного здуття легеневої тканини). При гострому перебігу ГЧП рентгенологічні зміни мають зворотний розвиток впродовж 4–6 тижнів. Поширений фіброз легеневої тканини при ГЧП у дітей спостерігається доволі рідко. Частіше діагностують локальні фіброзні зміни в середній долі, базальних і верхніх відділах легень, чітко виражені лінійні тіні, вузликіві затемнення, зменшення розмірів легневих полів і на пізніх стадіях захворювання є картина «сотової легені». В окремих дітей при комп'ютерній томографії виявляються

дисковидні ателектази, інфільтрацію плеври, високе стояння куполів діафрагми і зниження їх рухливості, ознаки легеневої гіпертензії [8,9,10,12,23,25].

Додаткові критерії

— Система зовнішнього дихання: прояви генералізованої бронхіальної обструкції, а при важкому перебігу переважають рестриктивні порушення (стабільне і прогресуюче зниження об'ємних показників).

Характерним функціональним проявом ГЧП є зниженням дивузійної здатності легень у результаті вентиляційно-перфузійних порушень і редукції мікроциркуляторного русла. Слід зазначити, що залежності між порушеннями у системі зовнішнього дихання і прогнозом захворювання не виявлено: при виразних функціональних порушеннях можливе повне одужання, а при незначних їх змінах надалі може бути прогресування захворювання [2,7,9,25].

Гемограма — запальні зміни (нейтрофільний лейкоцитоз, зсув лейкоцитограми вліво, підвищена ШОЕ) спостерігаються при гострому і загостренні хронічного перебігу захворювання [9,13].

— Гіпоксемія на ранніх стадіях захворювання спостерігається при фізичному навантаженні, а в міру прогресування процесу визначається і в спокої [9,22].

— Бронхоскопія: слизова трахеобронхіального дерева без патологічних змін. Клітинний склад лаважної рідини трахеобронхіального дерева у дітей не має діагностичного значення, оскільки у переважній більшості з них він знаходиться в межах нормальних показників [9,20].

— При хронічному перебігу ГЧП на ранніх стадіях визначається підвищення тиску в легеневій артерії за даними ультразвукового дослідження з доплерографією.

— Біопсія легень, як «золотий стандарт» у діагностиці ІЗЛ у дітей, особливо в ранньому віці, хворих на ГЧП, у даний час не використовується [4].

— Позитивний інгаляційний провокаційний тест з антигеном.

Лікування

— Припинення контакту з алергеном.

— У гострий період показана госпіталізація. Оксигенотерапія.

— Основу медикаментозної терапії ГЧП складають глюкокортикостероїди (ГКС) завдяки їх протизапальному ефекту. У гострий період призначаються ГКС системної дії: преднізолон — 1–1,5 мг/кг/добу паренте-

рально до ліквідації клінічних симптомів (7–10 днів) з повною подальшою їх відміною.

При хронічному перебігу системні ГКС призначаються всередину в дозі 1–1,5 мг/кг/добу впродовж 3–6 місяців. Після стабілізації процесу дозу поступово знижують до повної відміни. Використовують інгаляційні ГКС у середніх і високих дозах тривалий час (не менше одного року).

Дітям до дворічного віку призначають будесонід в інгаляціях через небулайзер по 500–1000 мкг/добу. З п'ятирічного віку препаратом вибору є флутиказону пропіонат у дозі від 250 до 1000 мкг/добу у формі дозованого аерозолі.

- Препаратами другої лінії при лікуванні гіперчутливого пневмоніту за відсутності ефекту від ГКС за результатами клінічних, рентгенологічних і функціональних досліджень є цитостатики, зокрема циклофосфамід у дозі

2 мг/кг/добу впродовж 3–6 місяців. За відсутності ефекту в хронічній фазі призначається азатиоприн на 1–1,5 міс. у повній дозі і впродовж 4–6 місяців поступово знижується до 50% і 30% від вихідної дози.

- Дискретний плазмаферез. Посиндромна терапія.
- У випадку приєднання бактеріальної інфекції — антибактеріальна терапія, за наявності бронхообструктивного синдрому — бронходилататори [4,7,9,13,23].

Висновки

Отже, ГЧП має мультифакторну етіологію, різноспрямовані порушення в імунній системі, а також великий клінічний поліморфізм, що в сукупності обумовлює складність діагностики і лікування.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Авдев С.Н. Экзогенный аллергический альвеолит / С.Н. Авдев, О.Е. Авдеева, А.Г. Чучалин // РМЖ. — 2007. — №6. — С. 20–32.
2. Анохин Спирография у детей / М.И. Анохин. — Москва: Медицина, 2003. — 120 с.
3. Болезни органов дыхания / под ред. Н.Р. Палева. — Москва: Медицина, 2000. — 728 с.
4. Гиперчувствительный пневмонит как одна из форм диффузных интерстициальных болезней легких у детей / Н.С. Лев, Е.И. Шмелев, Н.Н. Розина // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2013. — Т.92, №3. — С. 96–102.
5. Илькович М.М. Диссеминированные заболевания легких / М.М. Илькович. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 480 с.
6. Интерстициальные болезни легких: практическое руководство / Е.А. Коган, Б.М. Корнев, Е.Н. Попова [и др.]; под ред. Н.А. Мухина. — Москва: Литтера, 2007. — 432 с.
7. Косарев В.В. Экзогенный аллергический альвеолит / В.В. Косарев, С.А. Бабанов // Семейная медицина. — 2012. — №3. — С. 96–100.
8. Лучевая диагностика. Детские болезни / Г. Штаац, Д. Хоннеф, В. Пирот, Т. Радков. — Москва: МЕД пресс-информ., 2010. — 400 с.
9. Очерки клинической пульмонологии / под ред. В.К. Гаврисюка. — Київ, 2016. — 336 с.
10. Пульмонология: национальное руководство / под ред. А.Г. Чучалина. — Москва: ГЭОТАР-Медиа. — 2009. — 960 с.
11. Редкие интерстициальные заболевания легких / под ред. В.К. Гаврисюка. — Киев, 2012. — 148 с.
12. Розенштраух Л.С. Рентгенодиагностика заболеваний органов дыхания: руководство для врачей / Л.С. Розенштраух, Н.И. Рыбакова, М.Г. Виннер. — Москва: Медицина, 1987. — 640 с.
13. Скипский И.М. Пневмония или лекарственно-потенцированный экзогенный аллергический альвеолит? Ключевая роль анамнеза в дифференциальной диагностике / И.М. Скипский, Н.В. Ефимов, И.И. Данцинг // Терапевтический архив. — 2011. — Т.83, №11. — С. 59–62.
14. Справочник по пульмонологии / под ред. А.Г. Чучалина, М.М. Ильковича. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 928 с.
15. Фунгальная аллергия (часть 3). Экзогенный аллергический альвеолит / О.Я. Дзюблик, П.В. Зайков, С.В. Гришило, А.П. Гришило // Клиническая иммунология, аллергология, инфектология. — 2010. — №3. — С. 17–21.
16. Хоменко А.Г. Экзогенный аллергический альвеолит / А.Г. Хоменко, Ст. Мюллер, В. Шиллинг. — Москва: Медицина, 1987. — 270 с.
17. Хронические заболевания легких у детей / под ред. Н.Н. Розина, Ю.Л. Мизерницкого. — Москва: Пратика, 2011. — 224 с.
18. Шмелев Е.И. Экзогенные аллергические альвеолиты / Е.И. Шмелев // Пульмонология и аллергология. — 2003. — №4. — С. 3–9.
19. Au Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: Classification, Evaluation, and management of Childhood Interstitial Lung Disease in Infancy / G. Kurland, R. Robin, J. Defereling [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. — 2013. — Vol.188, №3. — P. 376–394.
20. Bronchoalveolar lavage fluid findings in children with hypersensitivity pneumonitis / F. Ratjen, U. Costabel, M. Griese, K. Paul // Eur. Respir. J. — 2007. — №21. — P. 144–148.
21. Clazer C.S. Chronic hypersensitivity pneumonitis: important considerations in the work-up of this fibrotic lung disease / C.S. Clazer // Curr. Opin. Pulm. Med. — 2015. — Vol.21. — P. 171–177.
22. Clement A. Interstitial Lung diseases in infants and children / A. Clement, E. Eber // Eur. Respir. J. — 2008. — №31. — P. 658–666.
23. Costabel U. Chronic hypersensitivity pneumonitis / U. Costabel // Clin. Chest. Med. — 2012. — Vol.33. — P. 151–163.
24. Granulomas and giant cells in hypersensitivity pneumonitis / M.C. Castonguay, G.H. Ryu, E. Yi [et al.] // Hum. Pathol. — 2015. — Vol.46. — P. 607–613.
25. Hirschamann J.G. Hypersensitivity pneumonitis: Historical, Clinical and Radiologic Review / J.G. Hirschmann, S.N.J. Piparath, J.D. Godwin // Radio Graphics. — 2009. — №29. — P. 1021–1038.
26. Hypersensitivity pneumonitis: a comprehensive review / P. Spagnolo, G. Rossi, M. Bonifazi [et al.] // J. Invest. Allergol. Clin. Immunol. — 2015. — Vol.25. — P. 237–250.
27. Interstitial lung diseases in children / A. Clement, N. Nathan, R. Epaud [et al.] // Orphanet. J. Rare Dis. — 2010. — Vol.5. — P. 1172–11750.
28. Kurup V.P. Hypersensitivity pneumonitis / V.P. Kurup, M.C. Zacharizen, J.N. Fink // Indian J. Chest. Dis. Allied. Sci. — 2006. — №49. — P. 115–128.

Сведения об авторах:

Цимбалюк Ольга Леонтьевна — д.мед.н., проф. каф. детских болезней ПО ННИ ГО ГБУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет». Адрес: г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2. Статья поступила в редакцию 26.05.2017 г.