

## В. К. Гаврисюк ГИПЕРСЕНСИТИВНЫЙ ПНЕВМОНИТ

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины»

### ГИПЕРСЕНСИТИВНИЙ ПНЕВМОНИТ

В. К. Гаврисюк

Резюме

Гіперсенситивний пневмоніт (ГП) — захворювання, в основі якого лежить імунологічно індуковане запалення легеневої паренхіми з залученням до патологічного процесу стінок альвеол і бронхів внаслідок неодноразового вдихання різноманітних органічних антигенів.

У статті представлені сучасні відомості літератури про причини, клінічну та радіологічну семіотику ГП, принципи терапії хворих.

Дана характеристика клінічних форм ГП — гострої, підгострої і хронічної. Кожна з цих форм має власний патоморфологічний патерн — основою гострої форми є альвеоліт, підгострої — гранульоматоз, хронічної — фіброз легень. Різноманітність патоморфологічних патернів визначає й істотні відмінності клінічних проявів, радіологічної семіотики окремих форм ГП, а також принципів лікування хворих.

Стаття ілюстрована комп'ютерними томограмами з архіву клініко-функціонального відділення Національного інституту фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України.

**Ключові слова:** гіперсенситивний пневмоніт, клінічні форми, клінічна та радіологічна семіотика, лікування.

Укр. пульмонол. журнал. 2018, № 2, С. 47–52.

Гаврисюк Владимир Константинович

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины»

Заведующий клинико-функциональным отделением

Член-корр. НАМН Украины

Д. мед. н., профессор

10, ул. Н. Амосова, Киев, 03680, Украина

Тел./факс: 38 044 270-35-59, gavrysyuk@ukr.net

### HYPERSENSITIVITY PNEUMONITIS

V. K. Gavrysiuk

Abstract

Hypersensitivity pneumonitis (HP) is a disease in which the immunologically-induced inflammation of lung parenchyma with the involvement of alveolar and bronchial walls plays an important role, and caused by multiple inhalations of different organic antigens.

Current literature data on the causes, clinical and radiological features and the management of HP are presented in this review.

Different forms of HP were presented: acute, sub-acute, and chronic. Each of these forms has its typical pathomorphology pattern — acute course is characterized by alveolitis occurrence; sub-acute is associated with granulomatosis; chronic — with lung fibrosis. The diversity of the pathology patterns determines a significant variability of clinical manifestations, radiological appearance and therapeutic approaches.

The article is illustrated by computed tomography scans from the archive of clinical-functional department of F. G. Yanovsky National Institute of phthisiology and pulmonology.

**Key words:** hypersensitivity pneumonitis, clinical forms, clinical and radiological features, treatment.

Ukr. Pulmonol. J. 2018; 2:47–52.

Volodymyr K. Gavrysiuk

National institute of phthisiology and pulmonology

named after F. G. Yanovsky NAMS of Ukraine

Chief of clinical-functional department

Corresponding member of NAMS of Ukraine

Doctor of medicine, professor

10, M. Amosova str., 03680, Kyiv, Ukraine

Tel./fax: 38 044270-35-59, gavrysyuk@ukr.net

Гіперсенситивний пневмоніт — захворювання, в основі якого лежить імунологічно індуковане запалення легеневої паренхіми з залученням до патологічного процесу стінок альвеол і бронхів внаслідок неодноразового вдихання різноманітних органічних антигенів [1].

Впервые детальное описание заболевания легких, остро возникшего у фермера после работы по заготовке сена, представил J. Campbell в 1932 году [2]. J. Pepys в 1967 году для обозначения заболевания легких, связанного с гиперчувствительностью к ингаляционным органическим антигенам, предложил термин «экзогенный аллергический альвеолит» [3]. Этот термин использовался до принятия Всемирной организацией здравоохранения Международной классификации болезней десятого пересмотра в 1990 году — с этого времени экзогенный аллергический альвеолит именуется как гиперсенситивный пневмонит (код МКБ 10: J67).

В возникновении гиперсенситивного пневмонита (ГП) основное значение имеют бактериальные, грибковые, белковые антигены животного происхождения, антигены растительного происхождения и медикаментозные аллергены [4].

ГП наблюдается у работников сельского хозяйства (птицеводческие фермы, животноводческие комплексы,

зерновые хозяйства и др.), пищевой промышленности (производство пива, молочных продуктов, дрожжей, сыров и др.), текстильной и швейной промышленности (обработка меха, хлопка, льна), химической и фармацевтической промышленности (производство моющих средств, пластмасс, красителей; производство лекарственных препаратов), деревообрабатывающей промышленности (обработка древесины, производство бумаги) [5]. В последние годы наблюдается значительный рост заболеваемости ГП, связанным с вдыханием бытовых аллергенов [4].

Основную роль в патогенезе ГП играют иммунокомплексные аллергические реакции, хотя возможны аллергические реакции другого типа (цитотоксического и замедленного) [6]. Циркулирующие иммунные комплексы и специфические антитела активизируют систему комплемента и альвеолярные макрофаги. Последние выделяют ИЛ-2, хемотаксические факторы, протеолитические ферменты, активные кислородные радикалы, способствуют росту фибробластов, продукции коллагена. В результате развивается альвеолобронхиолит, происходит фиброзирование интерстиция. При длительном или многократном поступлении в легкие антигена или вещества, обладающего адьювантным свойством, развивается аллергическая реакция замедленного типа, что приводит к образованию гранулем [7].

Различают острую, подострую и хроническую формы ГП.

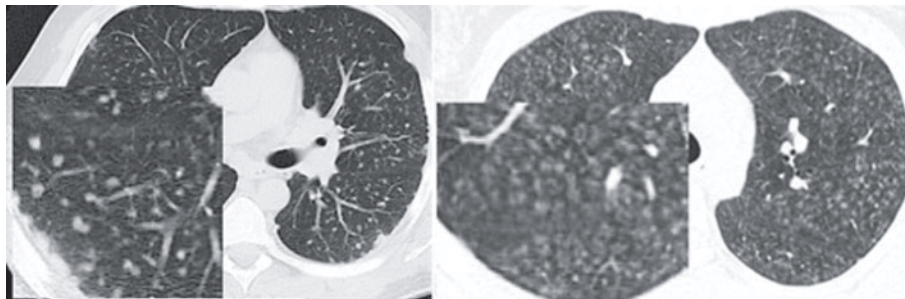
© Гаврисюк В. К., 2017

[www.search.crossref.org](http://www.search.crossref.org)

DOI: 10.31215/2306-4927-2018-100-2-47-52

### Острая форма ГП

Патоморфологическим субстратом острой формы ГП является альвеолит, часто в сочетании с бронхиолитом. Отек и инфильтрация альвеол, межальвеолярных перегородок, стенок бронхиол лимфоцитами, плазматическими клетками, нейтрофилами, гистиоцитами характерны для острой формы ГП.



**Рис. 1.** Слева — КТ больного М., 38 лет, саркоидоз легких: узелки, расположенные в интерстиции; справа — КТ больного И., 31 года, альвеолит как проявление ГП: узелки, локализованные в альвеолярных пространствах.

Клинические проявления острой формы ГП развиваются, как правило, через 4–12 часов после попадания антигена в легкие. Характерными признаками болезни являются озноб, повышение температуры тела, одышка, кашель — сухой или со скудной слизистой мокротой, общая слабость, боль в груди, мышцах, суставах, головная боль. Наряду с этим у части больных могут возникать приступы затрудненного дыхания, явления вазомоторного ринита.

В период острой фазы болезни при аускультации определяется крепитация, нередко над всей поверхностью легких. При наличии явлений бронхоспазма выслушиваются сухие свистящие хрипы.

В случаях прекращения контакта с антигеном перечисленные симптомы могут исчезать без лечения в течение сравнительно короткого времени (12–48 часов). Однако в тех случаях, когда контакт с причинным агентом продолжается, острая форма болезни принимает прогрессирующее течение и прогноз заболевания становится значительно более серьезным.

В клиническом анализе крови у больных острой формой ГП часто присутствуют лейкоцитоз, сдвиг влево лейкоцитарной формулы, увеличение СОЭ. У небольшой части больных может определяться умеренная эозинофилия. Указанные изменения неспецифичны и

должны учитываться, в первую очередь, для оценки активности и тяжести патологического процесса [4].

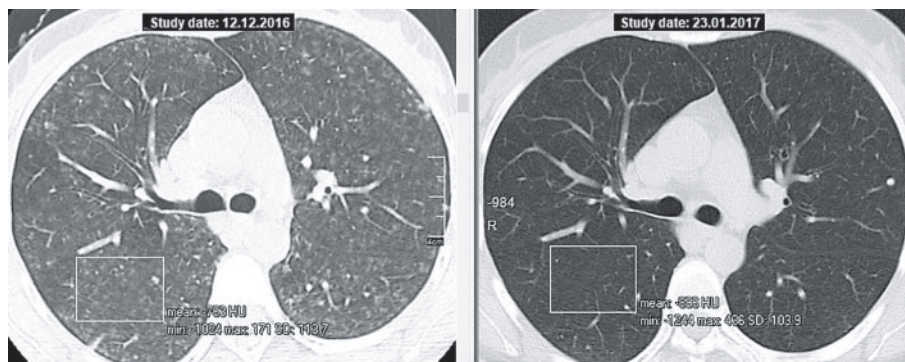
При рентгенографии органов грудной полости обычно определяется диффузное снижение прозрачности по типу матового стекла, иногда с усилением легочного рисунка. Часто определяются явления легочной диссеминации.

Наиболее точно признаки альвеолита идентифицируются методом компьютерной томографии (КТ) высокого разрешения. КТ-паттерн альвеолита представлен узелками (nodules), расположенными плотно друг к другу и занимающими практически всю площадь среза. В отличие от узелков, расположенных в интерстиции бронхо-сосудистых пучков, междольковых перегородок (саркоидоз и другие гранулематозные заболевания), имеющих плотную структуру и четкие очертания (sharp nodules), узелки, обусловленные отеком и инфильтрацией альвеол, имеют малоинтенсивную плотность и размытые границы (blurry nodules) — рис. 1.

При распространении отека со стенок альвеол на септальный интерстиций (перегородки между ацинусами и вторичными легочными дольками) узелковый паттерн трансформируется в диффузное снижение прозрачности паренхимы по типу матового стекла (рис. 2).

Острая форма ГП обычно хорошо поддается лечению глюкокортикостероидами (ГКС). Рис. 3 демонстрирует динамику КТ-данных после проведения ГКС-терапии в течение 1 месяца.

Детальный опрос больного в большинстве случаев позволяет установить источник аллергена, а последующее аллергологическое обследование — провести его идентификацию.



**Рис. 2.** КТ больной О., 37 лет, ГП, острая форма; слева — до лечения, плотность паренхимы: –763 НУ; справа — через 6 нед после проведения двухступенчатой терапии дексаметазоном и метилпреднизолоном, плотность паренхимы: –896 НУ.

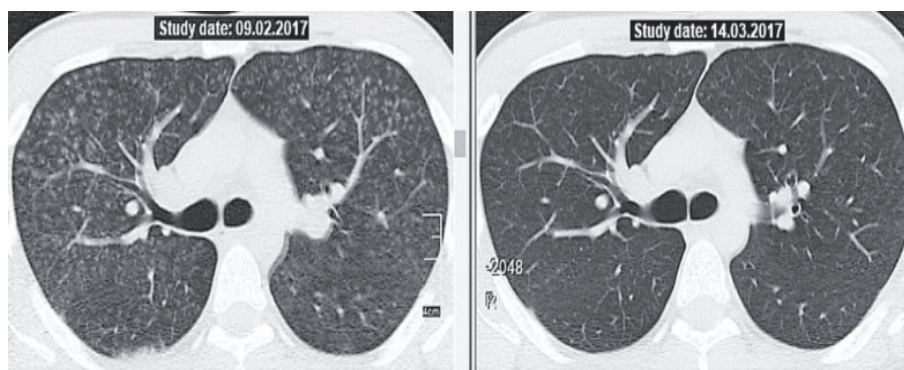


Рис. 3. КТ больного О., 22 лет, ГП, острая форма; слева — до лечения, справа — через 1 мес после проведения ГКС-терапии.

### Подострая форма ГП

При воздействии на организм небольших доз антигена далеко не всегда удается выявить четкую временную взаимосвязь между поступлением антигена в организм и клиническими проявлениями болезни. В таких случаях начало болезни не столь демонстративно и больные далеко не всегда обращаются к врачу своевременно. Постепенное развитие симптомов болезни затрудняет (как для врача, так и для больного) выявление связи между симптомами болезни и воздействием какого-либо конкретного профессионального или бытового фактора. В этих случаях речь идет о подострой форме заболевания.

Патоморфологической основой подострой формы ГП является образование эпителиоидноклеточных неказеозных гранул саркоидного типа.

Клиническая картина подострой формы ГП характеризуется одышкой при умеренной физической нагрузке, кашлем с небольшим количеством слизистой мокроты, субфебрильной температурой тела, повышенной утомляемостью, снижением аппетита, похуданием.

В диагностике ГП определенное значение придается выявлению специфических преципитинов (преципитирующих антител), относящихся к классу иммуноглобулинов G [9]. Однако следует отметить, что выявление преципитирующих антител у лиц, контактирующих с определенным антигеном, не имеет самостоятельного значения. Обнаружение преципитинов свидетельствует, в первую очередь, о контакте с соответствующим антигеном и наличии к нему гиперчувствительности. Так, например, у фермеров, не имеющих признаков ГП, в 10–50 % случаев выявляются специфические антитела [10].

Полезная информация может быть получена при исследовании жидкости бронхо-альвеолярного лаважа. Изменения клеточного состава лаважной жидкости характеризуются увеличением общего числа клеток и процентного содержания лимфоцитов (от 20–30 до 70–90 % общего клеточного состава) [11].

Ряд исследователей предлагает использовать для диагностики ГП ингаляционный провокационный тест [12]. Он оценивается как положительный в случаях, если после вдыхания аэрозолей, содержащих предполагаемые антигены, субъективное состояние больного

ухудшается (оценивается больным как гриппоподобное), повышается температура тела, частота дыхания, уменьшается ЖЕЛ, снижается диффузионная способность легких. Проведение провокационных ингаляционных тестов в острой стадии наиболее информативно, однако сопряжено с ухудшением состояния больного, менее информативно в подострой и практически бесполезно в хронической стадии болезни. Применение кожных тестов не получило широкого распространения из-за высокого процента отрицательных результатов при наличии развернутой клинической картины болезни [13].

Таким образом, несмотря на наличие лабораторных тестов, диагноз ГП остается клиническим. Самое главное в диагностике ГП — помнить о его возможности, проводить детальный анализ производственных факторов, бытовых условий, географических и климатических особенностей местности проживания больного и использовать метод исключения альтернативных диагнозов.

Изменения на КТ у больных подострой формой ГП кардинально отличаются от КТ-паттерна острой формы [14, 15]. Эпителиоидноклеточные гранулемы, диффузно локализованные в субплевральном интерстиции, расположенном под висцеральной плеврой, и в интерстиции междольковых перегородок, обуславливают образование участков «матового стекла» с довольно четкими границами (рис. 4).

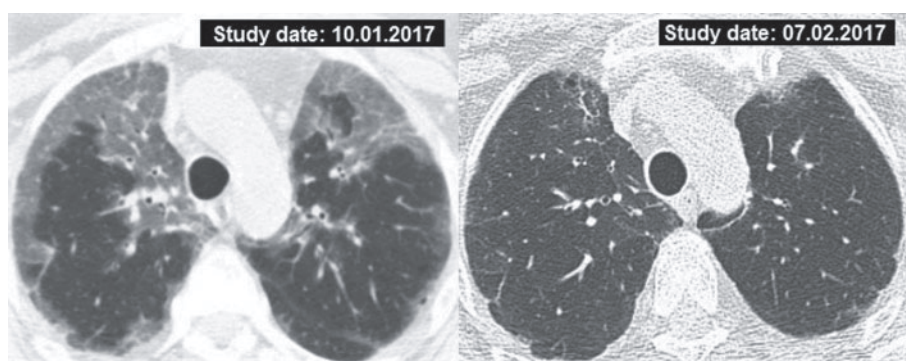
Часто гранулемы сливаются в конгломераты, образуя узелки различной величины и уплотнения вдоль бронхо-сосудистых пучков (рис. 5).

У пациентов с подострой формой ГП часто наблюдается увеличение бронхо-пульмональных лимфатических узлов, однако, в отличие от лимфаденопатии при саркоидозе, размеры прикорневых узлов по короткой оси редко превышают 15 мм.

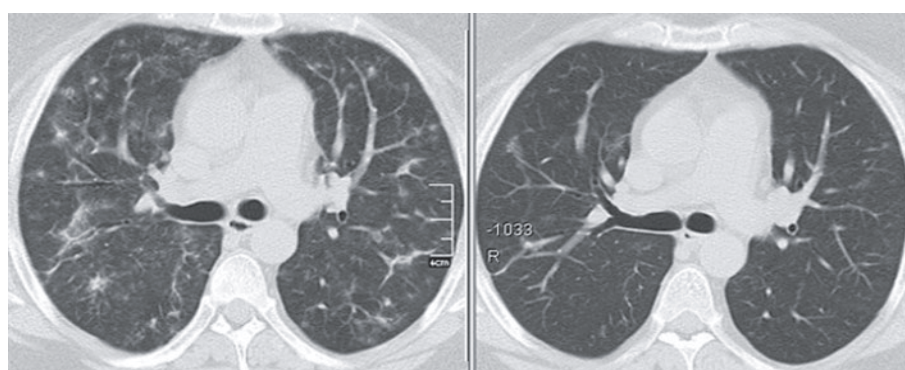
ГКС-терапия больных подострой формой ГП, как правило, эффективна, вместе с тем сроки разрешения процесса могут варьировать в широких пределах — от нескольких недель (рис. 4) до нескольких месяцев (рис. 5).

Необходимо отметить, что в отличие от острой формы ГП, при которой в значительной части случаев удается определить связь развития симптомов с ингаля-





**Рис. 4.** КТ больной Б., 62 лет, ГП, подострая форма; слева — до лечения: обширные участки снижения прозрачности паренхимы по типу матового стекла; справа — через 4 нед после проведения терапии метилпреднизолоном: разрешение процесса.



**Рис. 5.** КТ больной О., 54 лет, ГП, подострая форма; слева — до лечения: участки снижения прозрачности паренхимы по типу матового стекла в сочетании с узелками и уплотнениями вдоль бронхо-сосудистых пучков; справа — через 6 мес после проведения терапии метилпреднизолоном: разрешение процесса.

цией аллергена, диагностика подострой формы часто представляет трудности.

Клиническая семиотика (одышка, непродуктивный кашель, субфебрильная температура тела) у больных подострой формой ГП имеет неспецифический характер и может рассматриваться только по критерию совместности с диагнозом.

Достаточно специфичным для ГП является КТ-паттерн патологических изменений в паренхиме — множественные участки снижения прозрачности по типу «матового стекла», распределенные в различных зонах легких. Этот паттерн существенно отличается от характера КТ-изменений при идиопатических интерстициальных пневмониях, но является также характерным и для токсических, прежде всего лекарственно-индуцированных, пневмонитов, диагноз которых всегда должен рассматриваться в качестве альтернативного.

Таким образом, в случаях неустановленной связи развития клинических симптомов с ингаляцией какого-либо аллергена диагностика ГП должна основываться на характерных КТ-признаках, исключении альтернативных диагнозов при наличии совместимой клинической семиотики.

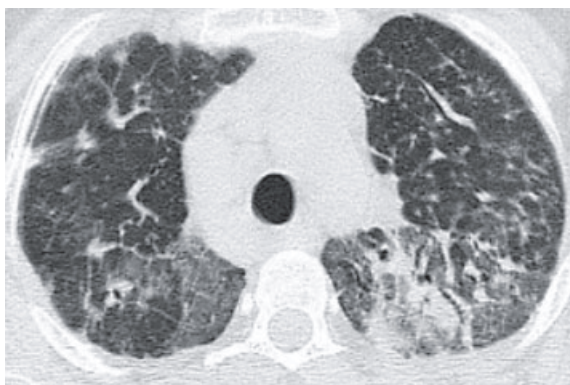
### Хроническая форма ГП

При продолжении контакта с аллергеном и отсутствии специфической терапии с течением времени в лег-

ких начинают преобладать пролиферативные процессы, гранулемы трансформируются в соединительнотканые структуры. Морфологическая картина хронической стадии ГП полностью теряет черты своей относительной специфичности. В связи с этим, отсутствие гранулем в биопсийном материале не исключает диагноз ГП [16].

В клинической картине доминируют симптомы респираторной недостаточности, а на КТ — признаки распространенного фиброза легких (рис. 6).

Установить предположительно ГП в качестве причины фиброза легких можно лишь на основании данных профессионального анамнеза — длительный стаж работы в контакте с органическими аллергенами. Поскольку в этих случаях невозможно исключить наличие активного гранулематозного процесса в легких, пациенту целесообразно назначить пробную ГКС-терапию с оценкой эффективности на основании клинических и функциональных данных, прежде всего динамики показателя диффузионной способности легких. Вместе с тем необходимо отметить, что пациенты с хронической формой ГП, как правило, относятся к старшей возрастной группе, помимо респираторной недостаточности имеют сопутствующие заболевания, ограничивающие возможности применения ГКС. В связи с этим решение о назначении ГКС-терапии следует принимать после тщательного анализа соотношения «польза-риск».



**Рис. 6.** КТ больного М., 60 лет, ГП, хроническая форма: распространенный фиброз легких, тракционные бронхоэктазы в S<sub>6</sub> слева.

### Лечение

Глюкокортикостероиды являются основными препаратами в лечении больных ГП [4, 13]. При острой форме заболевания рекомендуется применение ступенчатой терапии: дексаметазон в/в (по 8–16 мг в сутки в зависимости от тяжести течения) на протяжении 7–10 дней с последующим приемом метилпреднизолона (МП) per os в дозе 0,2–0,4 мг/кг/сут в зависимости от степени тяжести альвеолита. Дексаметазон в среднем в 5 раз превосходит МП по степени противовоспалительной активности, в связи с этим его применение обеспечивает максимальный противовоспалительный эффект на старте терапии. Дозу МП сохраняют неизменной в течение 4 нед, после этого ГКС-терапию продолжают в режиме снижения дозы на 2 мг/нед до полной отмены.

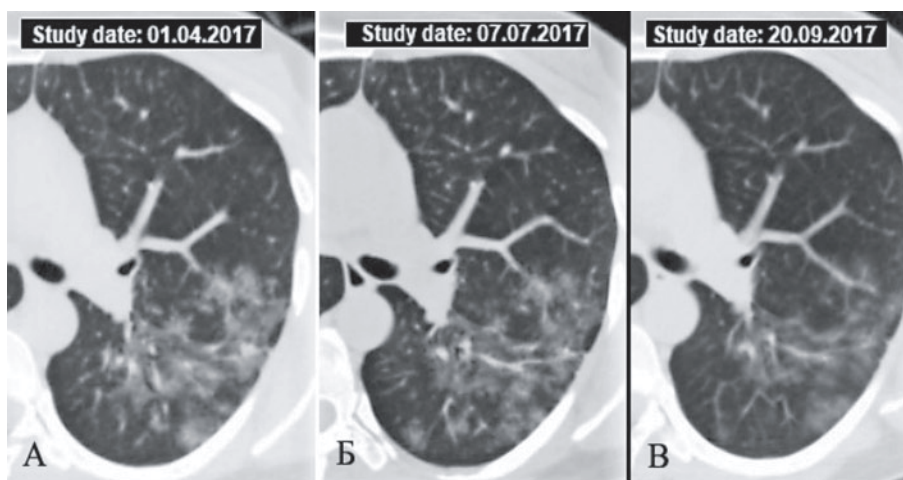
При подострой форме ГП лечение начинают с приема таблетированного МП в дозе 0,4 мг/кг/сут в течение 4 нед, затем в режиме снижения дозы такими темпами, чтобы к концу 3-го месяца она составила 0,2 мг/кг/сут. После этого проводят контрольное

КТ-исследование, при наличии положительной динамики лечение продолжают в режиме постепенного снижения дозы до 0,1 мг/кг/сут к концу 6-го мес. Основанием для отмены ГКС-терапии является разрешение процесса.

У некоторых больных подострой формой ГП наблюдается резистентность к ГКС-терапии, которая довольно часто отмечается и при других гранулематозных заболеваниях. По нашим данным, у больных саркоидозом легких резистентность к ГКС-терапии встречается в 17 % случаев.

Резистентность к ГКС-терапии подразделяется на абсолютную и относительную. К случаям абсолютной резистентности относятся больные с признаками прогрессирования или стабилизации процесса через 3 мес лечения МП в стартовой дозе 0,4 мг/кг/сут в течение первого месяца с последующим снижением дозы до 0,2 мг/кг/сут к концу третьего месяца. То есть абсолютная резистентность означает отсутствие какого-либо положительного эффекта при использовании адекватной дозы препаратов и режима терапии. Относительная резистентность к ГКС-терапии констатируется в случаях прогрессирования или стабилизации процесса при снижении дозы МП с 0,2 мг/кг/сут до поддерживающей (0,1 мг/кг/сут) в период с 4-го до 6-го мес при наличии признаков регрессии на этапах стартовой терапии при использовании первоначально более высоких доз МП.

Абсолютная резистентность является основанием для отмены ГКС и показанием для назначения метотрексата в дозе 15 мг/нед. В случаях относительной резистентности проводится комбинированное лечение ГКС и метотрексатом — необходимо вернуться к дозе МП, равной 0,2 мг/кг/сут, и добавить метотрексат по 10 мг/нед. Лечение метотрексатом требует мониторинга количества лейкоцитов, тромбоцитов и содержания АЛТ в периферической крови (через 2 нед после начала терапии, далее — 1 раз в 3–4 нед).



**Рис. 7.** КТ (левое легкое) больной Р., 38 лет, ГП, подострая форма. А. Визит 2 — через 3 мес после назначения МП в стартовой дозе 24 мг/сут с последующим снижением; пациентка принимает МП по 12 мг/сут, назначено продолжение ГКС-терапии в режиме снижения дозы до 6 мг/сут к концу 6-го мес. Б. Визит 3 — через 6 мес после начала лечения; доза МП — 6 мг/сут: существенной динамики КТ-данных не наблюдается, назначен метотрексат по 10 мг/нед, доза МП увеличена до 12 мг/сут. В. Визит 4 — после 3-месячной комбинированной терапии: площадь участков «матового стекла» и узелковая диссеминация уменьшились.

Рис. 7 демонструє позитивний ефект комбінованої терапії після безуспішного лікування МП при зниженні його дози до підтримуючої.

В заключення слід відзначити, що випадки резистентності до ГКС-терапії у пацієнтів з підострою

формою ГП все ж зустрічаються рідко, у більшості хворих своєчасне лікування ГКС дозволяє досягти разрешення процесу з відновленням вентиляційної функції та дифузійної здатності легких.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Costabel U. Chronic hypersensitivity pneumonitis. *Clin Chest Med.* 2012;33(1):151–163.
2. Campbell JM. Acute symptoms following work with hay. *BMJ.* 1932;2:1143–1144.
3. Pepys J. Hypersensitivity to inhaled organic antigens. *J. Roy. Coll. Physicians.* 1967;2:42–51.
4. Spagnolo P, Rossi G, Bonifazi M, et al. Hypersensitivity pneumonitis: a comprehensive review. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2015;25(4):237–250.
5. Glazer CS. Chronic hypersensitivity pneumonitis: important considerations in the work-up of this fibrotic lung disease. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2015;21(2):171–177.
6. Selman M, Pardo A, King TE Jr. Hypersensitivity pneumonitis: insights in diagnosis and pathobiology. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012;186(4):314–324.
7. Selman M, Buendia-Roldan I. Immunopathology, diagnosis, and management of hypersensitivity pneumonitis. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2012;33(5):543–554.
8. Castonguay MC, Ryu GH, Yi E, et al. Granulomas and giant cells in hypersensitivity pneumonitis. *Hum. Pathol.* 2015;46(4):607–613.
9. Fenoglio CM, Reboux G, Sudre B, et al. Diagnostic value of serum precipitins to mould antigens in active hypersensitivity pneumonitis. *Eur. Respir. J.* 2007;29(4):706–712.
10. Cormier Y, Belanger J, Durand P. Factors influencing the development of serum precipitins to farmer's lung antigen in Quebec dairy farmers. *Thorax.* 1985;40(2):138–142.
11. Reynolds HY. Present status of bronchoalveolar lavage in interstitial lung disease. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2009;15(5):479–485.
12. Ohtani Y, Kojima K, Sumi Y, et al. Inhalation provocation tests in chronic bird fancier's lung. *Chest.* 2012;118(5):1382–1389.
13. Selman M, Schwartz MI, King TE, editors. Hypersensitivity pneumonitis. *Interstitial lung disease. Shelton (CT): People's Medical Publishing House—USA.* 2011;597–635.
14. Clazer CS, Rose CS, Lynch DA. Clinical and radiologic manifestations of hypersensitivity pneumonitis. *Thorac Imaging.* 2002;17(4):261–272.
15. Patel RA, Sellami D, Gotway MB, et al. Hypersensitivity pneumonitis: patterns on high resolution CT. *J. Comp. Assist. Tomogr.* 2000;24(6):965–970.
16. Churg A, Muller N, Flint J, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am. J. Surg. Pathol.* 2006;30(2):201–208.

#### REFERENCES

1. Costabel U. Chronic hypersensitivity pneumonitis. *Clin Chest Med.* 2012;33(1):151–163.
2. Campbell JM. Acute symptoms following work with hay. *BMJ.* 1932;2:1143–1144.
3. Pepys J. Hypersensitivity to inhaled organic antigens. *J. Roy. Coll. Physicians.* 1967;2:42–51.
4. Spagnolo P, Rossi G, Bonifazi M, et al. Hypersensitivity pneumonitis: a comprehensive review. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2015;25(4):237–250.
5. Glazer CS. Chronic hypersensitivity pneumonitis: important considerations in the work-up of this fibrotic lung disease. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2015;21(2):171–177.
6. Selman M, Pardo A, King TE Jr. Hypersensitivity pneumonitis: insights in diagnosis and pathobiology. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012;186(4):314–324.
7. Selman M, Buendia-Roldan I. Immunopathology, diagnosis, and management of hypersensitivity pneumonitis. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2012;33(5):543–554.
8. Castonguay MC, Ryu GH, Yi E, et al. Granulomas and giant cells in hypersensitivity pneumonitis. *Hum. Pathol.* 2015;46(4):607–613.
9. Fenoglio CM, Reboux G, Sudre B, et al. Diagnostic value of serum precipitins to mould antigens in active hypersensitivity pneumonitis. *Eur. Respir. J.* 2007;29(4):706–712.
10. Cormier Y, Belanger J, Durand P. Factors influencing the development of serum precipitins to farmer's lung antigen in Quebec dairy farmers. *Thorax.* 1985;40(2):138–142.
11. Reynolds HY. Present status of bronchoalveolar lavage in interstitial lung disease. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2009;15(5):479–485.
12. Ohtani Y, Kojima K, Sumi Y, et al. Inhalation provocation tests in chronic bird fancier's lung. *Chest.* 2012;118(5):1382–1389.
13. Selman M, Schwartz MI, King TE, editors. Hypersensitivity pneumonitis. *Interstitial lung disease. Shelton (CT): People's Medical Publishing House—USA.* 2011;597–635.
14. Clazer CS, Rose CS, Lynch DA. Clinical and radiologic manifestations of hypersensitivity pneumonitis. *Thorac Imaging.* 2002;17(4):261–272.
15. Patel RA, Sellami D, Gotway MB, et al. Hypersensitivity pneumonitis: patterns on high resolution CT. *J. Comp. Assist. Tomogr.* 2000;24(6):965–970.
16. Churg A, Muller N, Flint J, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am. J. Surg. Pathol.* 2006;30(2):201–208.