© ЧЕРНЯЕВ А.Л., ЧУЧАЛИН А.Г., 2002

УДК 616.235-002-91

А.Л. Черняев, А.Г. Чучалин

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ И КЛАССИФИКАЦИЯ БРОНХИОЛИТОВ

НИИ пульмонологии Минздрава РФ, Москва

В последние годы в научных и клинических исследованиях большое внимание уделяется обструктивным заболеваниям легких. Среди всех видов обструктивной патологии особый интерес представляют поражения мышечных бронхов, получивших название бронхиолитов. Гистологически описаны несколько форм бронхиолитов, такие как облитерирующий бронхиолит, бронхиолит при диффузных паренхиматозных заболеваниях легких и некоторые другие новые формы [11,13]. В связи с внедрением в клиническую практику компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) и новых функциональных методов исследования произошли изменения в классификации бронхиолитов [8,15,25,32]. Тем не менее, несмотря на .разнообразие гистологических форм, в большинстве публикаций встречаются описания лишь двух вариантов бронхиолита — облитерирующий бронхиолит и облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией [1,6,8,14]. Однако в XXI веке следует говорить о более широком понятии бронхиолитов, так как стало ясно, что они не ограничиваются лишь этими двумя формами [25]. С другой стороны, в клинической пульмонологии описанные процессы объединяются под одним понятием "бронхиолит", т.е. болезнь мелких бронхов. При этом остается нерешенным вопрос, является ли бронхиолит самостоятельной нозологической формой или это синдромное понятие.

Настоящая публикация представляет собой обзор современных данных о классификации и патологической анатомии бронхиолитов.

Клинические проявления бронхиолитов

Диагноз базируется на анамнезе, клинической картине, функции внешнего дыхания, анализе газового состава артериальной крови, также анализируется цитограмма БАС для исключения другой патологии, а наиболее надежным методом диагностики является гистологическое исследование ткани легких (предпочтительно проводить открытую биопсию легкого) [1,18].

В клинике бронхиолита преобладает прогрессирующая одышка. Сначала одышка развивается только при физической нагрузке, а в последующем она быстро прогрессирует. Второй основной симптом при этой патологии — продуктивный кашель. На ранних этапах болезни могут также отмечаться сухие свистящие хрипы в нижних отделах, затем появляется "писк" на вдохе. Клиническая картина часто носит "застывший" характер. Иногда болезнь развивается как бы скачкообразно — периоды ухудшения состояния чередуются со стабилизацией симптомов. На поздних стадиях заболевания больные превращаются в "синих пыхтельщиков" [10].

Рентгенологически легкие могут выглядеть неизмененными, иногда видна гипервоздушность, может встречаться слабовыраженная очагово-сетчатая диссеминация. Изменения при рентгенологическом исследовании обнаруживаются в легких в 50% наблюдений [35].

КТВР позволяет выявить изменения в легких в 90% наблюдений. При развитии перибронхиального воспаления и склероза, эндобронхиолярного разрастания грануляционной ткани стенки бронхиол утолщаются и могут быть видны при КТВР-исследовании. К прямым признакам бронхиолита относят или мелкие разветвленные затемнения, или центролобулярные узелки. Однако такие признаки можно обнаружить лишь в 10–20% наблюдений [22]. Наиболее часто встречаются непрямые признаки — наличие бронхоэктазов и мозаичное снижение прозрачности на выдохе (*Stern,* 1995), при этом неизмененные регионы более плотные, а пораженные участки более прозрачные. Иногда есть признаки "псевдоматового стекла", отсутствует уменьшение легочных объемов во время выдоха. При бронхиолитах отсутствуют признаки дезорганизации и деструкции ткани легких, буллезная эмфизема, при пробах с бронходилататорами "воздушная ловушка" не исчезает.

При исследовании функции внешнего дыхания обнаруживают обструктивный тип нарушений: уплощение кривой поток–объем, снижение скоростных потоковых показателей, повышение статических легочных

объемов. Обструкция носит необратимый характер. При посттрансплантационном бронхиолите иногда имеют место умеренные признаки рестрикции, связанные с послеоперационными изменениями грудной клетки. При анализе газового состава крови выявляют гипоксемию и гипокапнию.

В литературе приводят противоречивые данные о содержании оксида азота (NO) в выдыхаемом воздухе. Так, *S.Lok и соавт.* [19] не обнаружили изменений в концентрации NO при бронхиолите, тогда как *G.M.Verleden и соавт.* [30] отмечали увеличение концентрации NO почти в 2,5 раза.

При лечении бронхиолита используют системные и ингаляционные глюкокортикостероиды, цитостатики, ингаляционный циклоспорин, колхицин, проводят кислородотерапию; при инфекционных осложнениях применяют также антибиотики, противогрибковые препараты, иногда — ингаляционные симпатомиметики [1].

Анатомия бронхиол

Ветви бронхиального дерева, входящие в состав функциональной единицы легкого — дольки, носят название бронхиол и соответствуют бронхам 16-й и последующих генераций. Бронхиолы имеют диаметр менее 1 мм, они отличаются по строению от бронхов тем, что в их стенке отсутствуют хрящевые пластинки. Бронхиолы лежат внутри долек, лишены адвентиции, со всех сторон прикреплены к эластической ткани, что обеспечивает их растяжение по всей окружности и предотвращает спадение на вдохе. На одну дольку приходится от 3 до 7 терминальных бронхиол, общее их число в легком человека достигает около 30 000. В стенках терминальных бронхиол отсутствуют железы. Эпителиальная выстилка имеет меньшую толщину, чем в хрящевых бронхах, состоит из цилиндрических реснитчатых клеток и секреторных клеток, носящих название клеток Клара и характеризующихся высокой метаболической активностью. Под эпителием лежит тонкий слой собственной пластинки слизистой оболочки, располагающиеся под ней мышечная и соединительнотканная оболочки выполняют опорную функцию. В стенках бронхиол имеется большое число тонкостенных сосудов, образующих на уровне респираторных бронхиол капиллярную сеть с тонкими сплетениями [5,23].

Терминальные бронхиолы делятся асимметрично. Поэтому в местах деления бронхиол повышается турбулентность воздушного потока, что способствует оседанию в этих зонах инородных частиц [25]. В стенках бронхиол описано наличие фиброцитов, миоцитов, эндотелиальных клеток, перицитов, свободно лежащих макрофагов, антителопредставляющих дендритических клеток и клеток Лангерганса. Как правило, в бронхиолах в норме не обнаруживают скопления лимфоидных клеток или лимфоидных фолликулов в отличие от бронхиол млекопитающих. Нижележащие бронхиолы называются респираторными бронхиолами, имеют единичные эпителиальные клетки, стенка их представлена лейомиоцитами и фибробластами. Респираторные бронхиолы трех порядков переходят в альвеолярные ходы, которые заканчиваются альвеолярными мешочками, куда открываются полости альвеол.

Этиология и патогенез

Известно, что респираторные вирусы, бактерии, неорганические и токсические вещества имеют тропность к реснитчатым клеткам и клеткам Клара [20,21,26]. Считают, что в этиологии бронхиолитов основная роль принадлежит вирусной инфекции. Вирусы, повреждая клетки эпителия в поздней фазе воспаления, вызывают клеточную пролиферацию и лимфоидную инфильтрацию. Для бактериальной инфекции характерно развитие экссудативного воспаления с преобладанием нейтрофилов. Высокие концентрации кислотных газов вызывают гибель (некроз) эпителиальных и спазм мышечных клеток [26]. Эндогенные токсические вещества вначале повреждают эндотелиальные клетки, вызывая интерстициальный отек за счет увеличения проницаемости сосудов стенки бронхиол, а в последующем за счет гипоксии происходит повреждение эпителия и возникает интерстициальная пневмония и бронхиолит [25].

В развитии бронхиолита большая роль принадлежит курению, особенно у молодых лиц [24]. Имеются сообщения о том, что в развитии некоторых видов бронхиолита играют роль аллергены, грибковая инфекция, туберкулез, аутоиммунные реакции (при трансплантации легких), профессиональные факторы. Более подробно этиология и отдельные варианты бронхиолитов приведены в таблице.

Классификация бронхиолитов

Среди бронхиолитов выделяют: 1) острый бронхиолит; 2) хронический бронхиолит; 3) хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) в сочетании с бронхиолитом; 4) другие формы бронхиолита.

В каждом из этих вариантов бронхиолита существует своя морфологическая классификация, на которой следует также остановиться более подробно.

Острый клеточный бронхиолит

Для этого типа бронхиолита характерна нейтрофильная и/или лимфоидная инфильтрация в эпителии и стенке бронхиолы, обозначаемая как пан- и мезобронхит [3,4]. В просветах бронхиол обнаруживают лейкоциты и клеточный детрит. Внутри этой группы бронхиолитов выделяют: 1) эозинофильный или астматический бронхиолит (ЭБ); 2) псевдомембранозный или некротический бронхиолит (ПМБ/НБ); 3) гранулематозный бронхиолит (ГБ).

Эозинофильный бронхиолит характеризуется наличием в просвете эозинофилов, секрета, десква-

Таблица

Этиология и гистологические формы бронхиолитов

Этиология	Гистологические формы	
	острые	хронические
Респираторные вирусы (респираторно-синтициальный, парагрипп, герпес)	ПМБ/НБ	ОБОП
Бактерии: микобактерии, лепра, *Listeria monocytogenes*, *Bordetella pertussis*	ГБ ПМБ/НБ	ОБОП ХБл–ХОБЛ
Микозы	ГБ	ОБОП
Паразитарные инфекции	–	ОБОП
Воздействие внешней среды — SO_2, NO_2, O_3, кислоты (в том числе кислая среда желудка)	ПМБ/НБ	ХБл–ОБОП
Лекарственные препараты: золотосодержащие	–	КБ–ОБОП
другие	–	ОБОП
Аллергены (БА)	ОЕБ	
Коллагеновые болезни	–	ОБ–ФБ–КБ–ОБОП
Синдром Картагенера	–	ХБл ФК
Генные нарушения (Азия)	–	ДПБ
Курение	–	ХБл–ХБ+ХОБЛ–РБ–РБ–ДПЗЛ
СПИД	–	ФБ
Гемофагоцитирующий синдром	–	ОБОП

мированного эпителия, имеет место оголение базальной мембраны с инфильтрацией стенки бронхиол эозинофилами, тучными и плазматическими клетками, лимфоцитами (рис.*а*). Иммуногистохимически обнаруживают адгезивные молекулы VLA-4, ICAM-3 на лимфоцитах и эозинофилах [26]. В мышечной оболочке наблюдается гиперплазия или атрофия лейомиоцитов. Слущивание эпителия связывают с действием внутриклеточных адгезивных молекул VLA-1, 2, 3, 5, 6 и ICAM-1, имеющих контакт с базальными клетками [27].

Псевдомембранозный и острый некротический бронхиолит. В основе этого вида бронхиолита лежит некроз эпителия с поражением и без поражения базальной мембраны. В клеточном инфильтрате преобладают лейкоциты или лимфоциты или же их смесь (рис.*б*). Лимфоциты, как правило, преобладают при вирусной инфекции.

При гриппе, парагриппе, при действии вируса герпеса возникает истинный псевдомембранозный фибрин, который в сочетании с детритом покрывает поверхность бронхиол. Кроме того, фибрин скапливается под базальной мембраной вокруг капилляров.

ПМБ в последующем трансформируется в хронический облитерирующий бронхиолит с закрытием просветов бронхиол. Кроме того, ПМБ развивается при высоких аэрозольных концентрациях SO_2, NO_2, O_3 [9,31]. Такой же тип бронхиолита возникает при синдроме Мендельсона. При повреждении базальной мембраны бронхиол возможно развитие облитерирующего бронхиолита с организующейся пневмонией.

Гранулематозный бронхит-бронхиолит. ГБ — развитие туберкулезных и сакроидных гранулем в стенке бронхиол с захватом эпителия и формированием просвета на разных уровнях (рис.*в*).

Хронический бронхиолит

При хроническом бронхиолите (ХБл) преобладает лимфоплазмоклеточная инфильтрация, гиперплазия бокаловидных клеток и лейомиоцитов стенки [29]. При варианте концентрического ХБл происходит замещение лейомиоцитов фиброзной тканью, утолщение нервных стволов, фиброз (гиалиноз) базальной мембраны. При сочетании с бронхиолактазами могут появляться эозинофилы, однако нет специфической окраски на VLA-4 и ICAM-3.

Этиология та же, что и при всех видах острого бронхиолита, большое значение при ХБл также придается курению [7]. Иногда этиологию такого бронхиолита установить не представляется возможным, и он носит название криптогенного. Развитие ХБл происходит при синдроме Картагенера.

Хронический бронхиолит в сочетании с ХОБЛ

Понятие ХБл с ХОБЛ определяет процесс, который в клинической практике принято называть "болезнь мелких бронхов", при которой имеет место прогрессирующая обструкция на уровне мышечных бронхов [2]. По нашему мнению, бронхиолит является основой ХОБЛ, поэтому не следует говорить о сочетании хронического бронхиолита и ХОБЛ. Морфологические при ХОБЛ, помимо бронхиолита, часто выявляют бронхиолоэктазы и центролобулярную эмфизему.

Специфические бронхиолиты

В этиологии таких бронхиолитов играют роль инфекционные и неинфекционные факторы.

Выделяют: 1) облитерирующий бронхиолит (ОБ); 2) облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией (ОБОП); 3) констриктивный бронхиолит (КБ); 4) рестриктивный бронхиолит (РБ); 5) РБ в сочетании с диффузными паренхиматозными заболеваниями легких (РБ-ДПЗЛ); 6) фолликулярный бронхиолит (ФБ); 7) диффузный панбронхиолит (ДПБ).

Некоторые авторы включают в эту классификацию и гистиоцитоз Х. Однако общеизвестно, что при гистиоцитозе Х происходит повреждение преимущественно

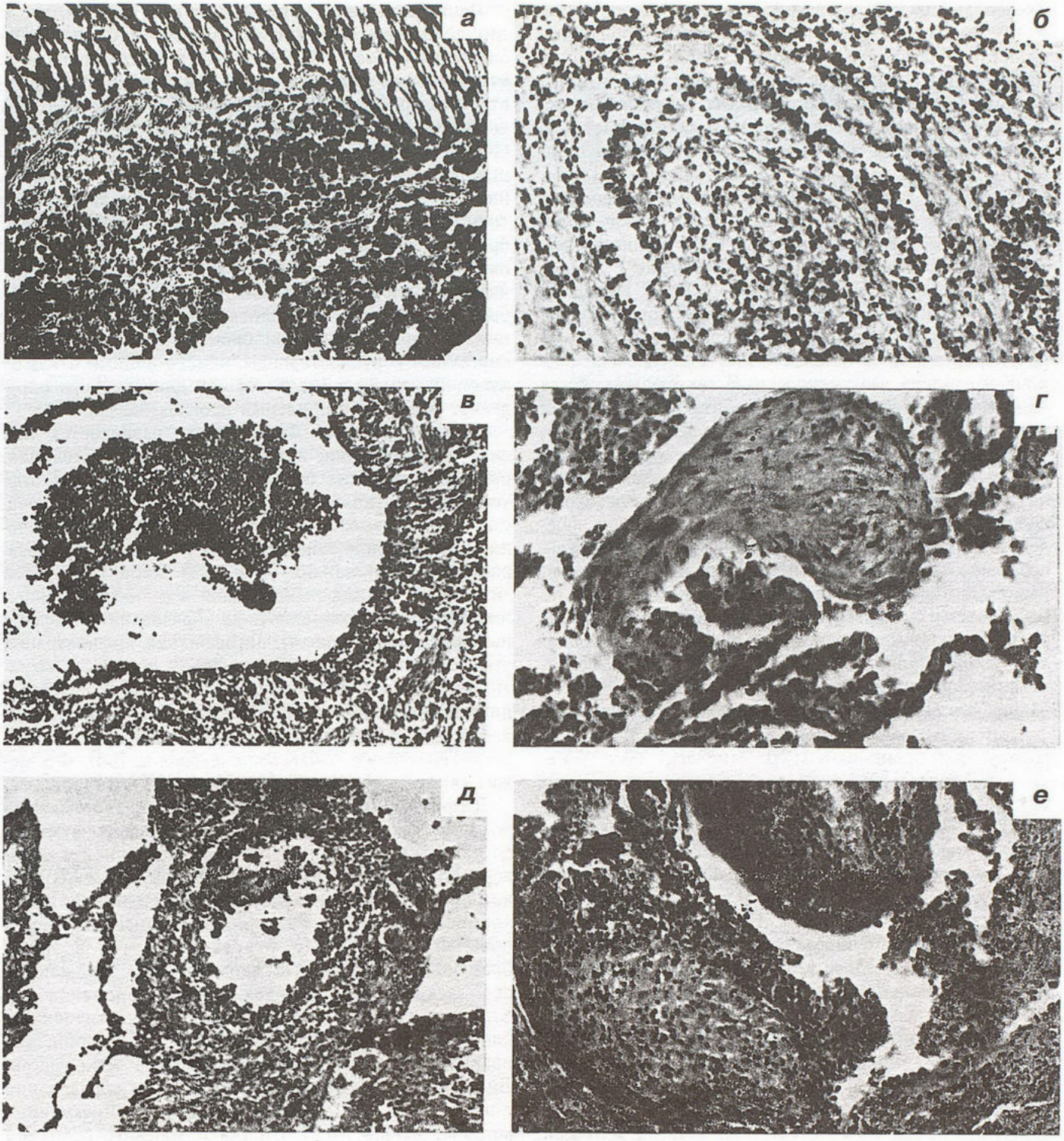

Рис. Варианты бронхиолитов. Окраска гематоксилином и эозином.

а — острый эозинофильный бронхиолит при астматическом статусе: десквамация эпителия, утолщение базальной мембраны, эозинофильная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки. ×200; *б* — острый некротический бронхиолит при гриппе. ×160; *в* — фолликулярный бронхиолит. ×160; *г* — облитерирующий (полипозный) бронхиолит с резко выраженным щелевидным сужением просвета. ×160; *д* — респираторный бронхиолит при респираторно-синтициальной вирусной инфекции; *е* — гранулематозный бронхиолит при саркоидозе. ×160.

альвеол, зачастую не затрагивающее бронхиол, поэтому выделять его в отдельный вариант бронхиолита, на наш взгляд, неправомочно. Наша точка зрения на этот счет совпадает с мнением *H.H.Popper* [25].

Облитерирующий бронхиолит возникает из острого, если некротический процесс захватывает всю стенку бронхиолы или имеются очаги некроза стенки, т.е. возникает из пан- или мезобронхита [3,25]. Организация таких фокальных некрозов приводит к врастанию в просвет фиброзной ткани в виде полипов (рис.*г*). При этом в составе таких полипов имеются макрофаги (часто "пигментированные"), лимфоциты, фибробласты и миофибробласты. Иногда в составе полипов определяется грануляционная ткань. Такие полипы, как правило, покрыты эпителием с плоскоклеточной метаплазией или с дисплазией различной степени выраженности. В тех случаях, когда причина возникновения бронхиолита неизвестна, он носит название криптогенного (идиопатического) ОБ.

Облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией. Этиология этого вида бронхиолита приведена в таблице. С точки зрения патолога, процесс начинается с терминальных бронхиол, впоследствии переходит на респираторные бронхиолы, альвеолярные ходы и мешочки. Повреждение альвеол происходит в последнюю очередь, процесс никогда не начинается с межальвеолярных перегородок. Такой вариант бронхиолита характеризуется врастанием грануляционной ткани в бронхиолы и альвеолы. При исследовании функции внешнего дыхания выявляются нарушения вентиляционно-перфузионных отношений.

Констриктивный бронхиолит (синоним — фиброзирующий бронхиолит [12]). Этиология КБ отражена в таблице. Начало такого бронхиолита связано миксоидной дегенерацией матрикса белков стенки бронхиолы с инфильтрацией ее эозинофилами, гистиоцитами, макрофагами и небольшим числом лимфоцитов, некрозом эпителия с последующим фиброзом подслизистого слоя, приводящим к концентрическому сужению просвета бронхиол. Наличие фиброза стенки бронхиолы без фиброза мышечного слоя отличает КБ от ОБ. *H.H.Popper* [25] описал раннюю стадию КБ с выраженной лейкоцитарной инфильтрацией стенки бронхиолы.

Респираторный бронхиолит. Считается, что РБ развивается у молодых людей — курильщиков не старше 35 лет [24]. Морфологической основой РБ является врастающая в респираторные бронхиолы грануляционная ткань при отсутствии некроза эпителия и стенки (рис.*д*). Однако описаны отдельные дегенеративные изменения эпителия. Во врастающей в просвет грануляционной ткани накапливаются "пигментированные" альвеолярные макрофаги (от светло-оливкового до желтого цвета). В отдельных наблюдениях обнаруживают выраженную лимфоидную инфильтрацию, вплоть до образования лимфоидных фолликулов. Иногда встречаются эозинофилы, характеризующие наличие хронической аллергической сенсибилизации.

Респираторный бронхиолит в сочетании с диффузными паренхиматозными заболеваниями легких. Этот вид бронхиолита также преобладает у молодых курильщиков и довольно часто сочетается с макрофагальной пневмонией. Считают, что РБ является ранней стадией РБ-ДПЗЛ. *A.G.Nicholson* (1998) сообщает, что в 1940–1960 гг. это заболевание практические не встречалось, однако в последние десятилетия частота такого бронхиолита достаточно высока. Морфологическая картина такого бронхиолита мало отличается от предыдущего варианта, но в отличие от РБ всегда имеют место признаки фиброзирующего альвеолита с преобладанием бронхиолита либо альвеолита. В лечении таких больных, как при большинстве бронхиолитов, используют системные кортикостероиды, однако полный отказ от курения вне зависимости от его длительности определяет более благоприятный прогноз болезни.

Фолликулярный бронхиолит развивается при вирусной инфекции, иммунодефицитных состояниях, при ревматических болезнях (см. таблицу). Иногда установить этиологию этого бронхиолита не представляется возможным. Для целенаправленного лечения установление этиологии ФБ у детей раннего возраста крайне важно [17]. ФБ характеризуется гиперплазией лимфоидной ткани в стенках бронхиол и хрящевых бронхов вплоть до образования лимфоидных фолликулов (рис.*в*). Лимфоидная инфильтрация стенок бронхиол является основной причиной развития обструкции. *J.L.Wright* [33] выделяет три степени выраженности такого бронхиолита. В некоторых наблюдениях описывают перибронхиальную пневмонию. По мнению *S.A.Yousem и соавт.* [34], ФБ может являться составной частью других бронхиолитов.

Диффузный панбронхиолит — заболевание жителей тихоокеанского региона, характеризующееся развитием иммунной реакции, связанной с человеческим лейкоцитарным антигеном (HLA)-BW-54 или другими HLA-генами, представленными в 6-й хромосоме [16,28]. Бактериальная инфекция, как правило, имеет место у всех пациентов в таким бронхиолитом. При ДПБ неравномерно поражаются оба легких. Гистологически стенки бронхиол инфильтрированы лимфоцитами, плазматическими клетками, моноцитами/макрофагами. Бактерии, как правило, обнаруживают в цитоплазме макрофагов. Лимфоидная инфильтрация, вплоть до образования лимфоидных скоплений и фолликулов, регулярно встречается при ДПБ. Иногда в просвете бронхиол обнаруживают разрастание грануляционной ткани, напоминающее раннюю стадию развития ОБ.

Заключение

В настоящее время большое число различных форм, приведенных в классификации бронхиолитов, основаны на морфологических вариантах изменений в бронхиолах. Однако такое разграничение вариантов

в дальнейшем при усовершенствовании методов лабораторной диагностики скорее всего позволит выделять в клинике отдельные варианты заболеваний бронхиол. Схожесть этиологии многих вариантов хронического бронхиолита и других форм в какой-то степени затрудняет и морфологическую диагностику. По нашему мнению, в настоящее время скорее следует говорить не об отдельных вариантах бронхиолитов, а о преимущественном типе того или иного бронхиолита из-за совпадения или сочетания гистологических изменений бронхиол. Следует продолжить дискуссию о том, является ли каждый из вариантов бронхиолита отдельной нозологической формой заболевания или же бронхиолит представляет собой синдромное понятие. По нашему мнению, бронхиолит — это синдром, присущий многим нозологическим формам при патологии легких и внелегочных заболеваниях. Все более ясным становится тот факт, что бронхиолит — это во многом ятрогенная и экологически обусловленная патология, появившаяся в последние 20–30 лет ушедшего столетия. В других случаях бронхиолит является отражением различных иммунодефицитных состояний. В настоящее время нам представляется, что постановка диагноза бронхиолита должна основываться на анамнезе заболевания, клинической картине, данных микробиологического и вирусологического исследований, компьютерной томографии высокого разрешения и гистологическом исследовании, торакоскопической открытой биопсии легких. Исходя из этого, при постановке диагноза бронхиолита необходимо равноправное участие клиницистов, специалистов по исследованию функции внешнего дыхания, микробиологов, рентгенологов и патологоанатомов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Авдеева О.Е., Авдеев С.Н., Чучалин А.Г.* Современные представления об облитерирующем бронхиолите. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) Хронические обструктивные болезни легких. М.: ЗАО Бином; СПб: Невский диалект; 1998. 462–478.
2. *Айсанов З.Р., Кокосов А.Н., Овчаренко С.И. и др.* Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа. Рус. мед. журн. 2001; 1: 9–33.
3. *Есипова И.К.* Легкое в патологии. Новосибирск: Наука, Сиб. отд-ние; 1975.
4. *Есипова И.К., Алексеевских Ю.Г.* Структурно-функциональные особенности крупных и мелких бронхов и различия возникающих в них воспалительных реакций. Арх. пат. 1994; 4: 6–9.
5. *Хэм А., Кормак Д.* Гистология. Т.4: Дыхательная система. М.: Мир; 1983. 203–242.
6. *Черняев А.Л., Самсонова М.В.* Облитерирующий бронхиолит. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) Хронические обструктивные болезни легких. М.: ЗАО Бином; СПб: Невский диалект; 1998. 381–384.
7. *Finkelstein R.A., Cosio M.G.* Disease of the small airways in smokers: smokers' bronchiolitis. In: Epler G.R., ed. Diseases of the bronchioles. New York: Raven Press; 1994. 139–152.
8. *Garg K., Lynch D.A., Newell J.D., King T.E.J.* Proliferative and constrictive bronchiolitis: classification and radiologic features. Am. J. Roentgenol. 1994; 162: 803–808.
9. *Adamson I.Y., Vincent R., Bjarnason S.G.* Cell injury and interstitial inflammation in rat lung after inhalation of ozone and urban particulates. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 1999; 20: 1067–1072.
10. *Burke C.M., Theodore J., Dawking K.D. et al.* Post transplantant obliterative bronchiolitis and other late lung sequelae in human heart-lung transplantation. Chest 1984; 86: 824–829.
11. *Chung H., Wang J.S., Tseng H.H. et al.* Histopathological study of Sauropsus androgynus-associated constrictive bronchiolitis obliterans: a new cause of constrictive bronchiolitis obliterans. Am. J. Surg. Pathol. 1997; 21: 35–42.
12. *Colby T.V.* Bronchiolitis. Pathologic considerations. Am. J. Clin. Pathol. 1998; 109: 101–109.
13. *Epler G.R.* Bronchiolitis obliterans and airways obstruction associated with graft-versus-host disease. Clin. Chest Med. 1988; 9: 551–556.
14. *Epler G.R., Colby T.V., McLoud T.C.* Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. N. Engl. J. Med. 1985; 312: 152.
15. *Fernandez-Frances J., Vazquez-Mezquita M., Alvarez-Buergo M., Ruiz-Villaescusa A.* El espectro de las bronquiolitis. An. Med. Interna. 1997; 14: 89–92.
16. *Iwata M., Sato A., Colby T.V.* Diffuse panbronchiolitis. In: Epler G.R., ed. Diseases of the bronchioles. New York: Raven Press; 1994. 153–179.
17. *Kinane T.B., Mansell A.L., Zwerdling R.G. et al.* Follicular bronchiolitis in the pediatric population. Ibid. 409–413.
18. *King T.E.Y.* Bronchiolitis obliteralis. Lung 1989; 167: 69–93.
19. *Lok S.S., Adisesh A., Pickering C.A. et al.* Nitric oxide (NO) in lung transplant recipient with bronchiolitis obliterans syndrome (BOS). Eur. Respir. J. 1997; 10 (suppl. 25): A0246.
20. *McDonough K.A., Kress Y.* Cytotoxicity for lung epithelial cells is a virulence-associated phenotype of Mycobacterium tuberculosis. Infect. and Immun. 1995; 63: 4802–4811.
21. *Mistchenko A.S., Robaldo J.F., Rosman F.C. et al.* Fatal adenovirus infection associated with new genome type. J. Med. Virol. 1998; 54: 233–236.
22. *Muller N., Muller R.* Diseases of the bronchioles: CT and histopathologic findings. Radiology 1995; 196: 3–12.
23. *Nai San Wang.* The anatomy. In: Dail D.H., Hammar S.P., eds. Pulmonary pathology. 2nd ed. Berlin: Springer; 1994. 21–44.
24. *Niewhner D., Kleinerman J., Rice D.* Pathologic changes in peripheral airways of young cigarette smokers. N. Engl. J. Med. 1974; 291: 755–758.
25. *Popper H.H.* Bronchiolitis, an update. Virchows Arch. 2000; 437: 471–481.
26. *Popper H.H., Jüttner F.M., Pinter H.* The gastric juice aspiration syndrome (Mendelson). Aspects in pathogenesis and treatment in the pig. Ibid. 1986; 409: 105–117.
27. *Popper H.H., Pailer S.* VLA-4 and ICAM-3 are selectively expressed on lymphocytes in allergic lung diseases (abstract). Lab. Invest. 1996; 74: 161.
28. *Sugiyama Y., Kudoh S., Maeda H. et al.* Analysis of HLA antigens in patients with diffuse panbronchiolitis. Am. Rev. Respir. Dis. 1990; 141: 1459–1462.
29. *Thurlbeck W.M.* Pathology of chronic airflow obstruction. Chest 1990; 97 (suppl. 2): 6–10.
30. *Verleden G.M., Rochete F., Van Raemdonck D. et al.* Is there a role for measuring exhaled NO in lung transplant recipients? Eur. Respir. J. 1997; 10 (suppl. 25): A0245.
31. *Wang B., Peng Z., Zhang X. et al.* Particulate matter, sulfur dioxide, and pulmonary function in never-smoking adults in Chongqing, China. Int. J. Occup. Environ. Hlth. 1999; 5: 14–19.
32. *Webb W.R.* High-resolution computed tomography of obstructive lung disease. Radiol. Clin. N. Am. 1994; 32: 745–757.
33. *Wright J.L., Cosio M., Wiggs B., Hodd J.C.* A morphologic grading system for membranous and respiratory bronchioles. Arch. Pathol. Lab. Med. 1985; 109: 163–165.
34. *Yousem S.A., Colby T.V., Carrington C.B.* Follicular bronchitis bronchiolitis. Hum. Pathol. 1985; 16: 700–706.
35. *Zompatory M., Poletti V., Rimoudi M. et al.* Imaging of small airways diseases, with emphasis on high resolution computed tomography. Monaldi Arch. Chest Dis. 1997; 52: 242–248.

Поступила 03.12.01