

12. *Kryger M., Roth T.* Principles and Practice of Sleep Medicine.— Philadelphia, 1993.— Pt 2.— P.622—631.
13. *Misiewicz J.J., Tytgat G.N.I et al.* The Sidney system: a new classification of gastritis // Congress of Gastroenterology, 9-th: Working Party Reports.— Melbourne: Blackwell, 1990— P.290.

14. *Whitehead R.* Mucosal Biopsy of the Gastrointestinal Tract. 4-th Ed.— Philadelphia: Saunders, 1990.

Поступила 25.03.98.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1998

УДК 616.248+616.233-002.2]-07:616.238-008.8-07

Ю.О.Саликаева, Л.И.Волкова, Р.И.Плешко, Е.А.Геренг, А.Н.Полторацкий

ХАРАКТЕРИСТИКА БРОНХИАЛЬНЫХ СМЫВОВ У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ БРОНХИТОМ

Кафедра внутренних болезней № 2, кафедра анатомии и общей патологии
Сибирского Государственного медицинского университета, г.Томск

CHARACTERISTIC OF BRONCHIAL WASHOUTS IN PATIENTS WITH DIFFERENT FORMS OF BRONCHIAL ASTHMA AND CHRONIC OBSTRUCTIVE BRONCHITIS

Yu.O.Salikaeva, L.I.Volkova, R.I.Pleshko, E.A.Gereng, A.N.Poltoratsky

S u m m a r y

The diagnosis of chronic obstructive pulmonary diseases today is based on data of complex examination of patients including fiberoptic bronchoscopy and bronchoalveolar lavage.

The bronchoalveolar washouts from 24 asthmatic patients (BA) and 10 chronic obstructive bronchitic patients (COB) were investigated. Following parameters were studied: bronchoalveolar washouts cytology, SIgA level, secretory lysozyme activity.

The obtained results showed that increased number of alveolar macrophages, eosinophiles, lymphocytes, plasmocytes and mucosal cells were distinctive features of atopic BA. SIgA level and lysozyme activity were twice lower than in COB.

High percentage of neutrophiles, bronchial epithelial cells with dystrophya features, metaplastic squamous epithelial cells and microflora were typical for infection-dependent BA. Cell set in infection-dependent BA had the considerable similarity with one in COB. Parameters of secretory lysozyme activity and SIgA level were significantly lower than in COB.

Cytological structure of bronchoalveolar washouts in mixed BA had both atopic (macrophages and lymphocytes predominance, low neutrophiles number, presence of eosinophiles) and infection-dependent asthmatic features (major count of ciliated epithelial cells with dystrophic changes, presence of metaplastic squamous epithelial cells)

Thus, bronchoalveolar washouts investigation allows to appreciate the inflammatory character in BA and COB and, probably, to identify the BA form.

Р е з ю м е

В современных условиях диагностика хронических обструктивных болезней легких основывается на данных комплексного обследования больных с применением бронхофиброскопии и проведением бронхоальвеолярного лаважа.

Исследованы бронхоальвеолярные смывы 24 больных бронхиальной астмой (БА) и 10 больных хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ). Определялись следующие параметры: цитология бронхоальвеолярных смывов, уровень SIgA, активность секреторного лизоцима.

Полученные результаты показали, что для атопической БА характерно повышенное содержание альвеолярных макрофагов, эозинофилов, лимфоцитов, плазмочитов, бокаловидных клеток. Уровень SIgA и активность лизоцима были в 2 раза ниже, чем при ХОБ.

При инфекционно-зависимой БА оказалось типичным высокое содержание нейтрофилов, бронхиального эпителия с признаками дистрофии, метаплазированного плоского эпителия и микрофлоры.

Состав клеточных элементов при инфекционно-зависимой БА выявил значительное сходство с их значениями при ХОБ. Показатели активности секреторного лизоцима и уровень SIgA были достоверно ниже, чем при ХОБ.

Цитологический состав бронхоальвеолярных смывов при смешанной БА имел признаки как атопической (преобладание макрофагов, лимфоцитов, низкое содержание нейтрофилов, наличие эозинофилов), так и черты инфекционно-зависимой БА (большое количество дистрофически измененного реснитчатого эпителия, наличие метаплазированного плоского эпителия).

Таким образом, исследование бронхоальвеолярных смывов позволяет оценить характер воспаления при БА и ХОБ и, предположительно, идентифицировать форму БА.

Бронхиальная астма (БА) — заболевание, которое занимает одно из первых мест по частоте встречаемости среди всех хронических неспецифических заболеваний легких и является одной из важнейших проблем современной медицины. К сожалению, несмотря на значительные успехи по разработке и внедрению в клиническую практику новых фармакологических препаратов, заболеваемость и инвалидизация от БА не имеет тенденции к снижению. Количество больных этим недугом колеблется от 5 до 15%, уменьшаясь к северу и увеличиваясь к югу [18,22].

В современных условиях диагностика целого ряда заболеваний легких, в том числе и БА, основывается на данных комплексного обследования больных с применением бронхофиброскопических методов исследования и проведения бронхоальвеолярного лаважа с последующим цитологическим и иммунологическим исследованием полученного секрета. Именно исследования биопсий и бронхоальвеолярной лаважной жидкости представили доказательства наличия воспалительного процесса в бронхах у больных БА, что дало возможность пересмотреть патогенез этого заболевания.

Бронхоальвеолярный лаваж позволяет оценить состояние местного звена иммунитета респираторного тракта, а именно, дать характеристику клеточному звену иммунитета, изучить микробный спектр, уровень иммуноглобулинов, медиаторов воспаления [13,20].

Наиболее четкие диагностические критерии по результатам исследования бронхоальвеолярных смывов (БАС) разработаны при интерстициальных заболеваниях легких и ХОБ, тогда как недостаточно охарактеризованы изменения клеточного состава бронхиальных смывов при различных вариантах течения БА [4,7].

Исследования БАС при ХОБ свидетельствуют, что клеточность лаважной жидкости может варьировать от $3,5 \times 10^9$ /л до $480,5 \times 10^9$ /л в зависимости от тяжести и степени обострения заболевания [4,5,13]. Цитологический состав представлен в основном нейтрофильными лейкоцитами, снижено количество макрофагов и лимфоцитов [10,13,16,17]. Многие авторы отмечали наличие плоскоклеточной метаплазии [13,19,24]. Если обострение заболевания носило затяжной, гнойный характер, то кроме высокого нейтрофильного лейкоцитоза и значительного снижения количества макрофагов, имели место качественные и функциональные изменения клеток с дистрофическими явлениями в нейтрофилах, макрофагах, эпителиальных клетках [9,10,13].

Литературные данные по изучению БАС при БА во многом противоречивы. Исследования показывают, что цитоз БАС колеблется от $2,1 \times 10^9$ /л до $2,5 \times 10^9$ /л [1,25]. Анализ клеточных популяций выявлял различия

в зависимости от периода обострения или ремиссии и формы БА. Большинство источников указывают на повышенное содержание эозинофилов в промывных водах, которое коррелирует со степенью активности воспалительного процесса. Так, в период обострения содержание эозинофилов БАС может достигать 15% и даже, по данным некоторых авторов, 35% от всех клеточных элементов [2,11,12,15,17,23].

Кроме этого, отмечается снижение количества альвеолярных макрофагов, повышение количества нейтрофилов, а также появление клеток типа кишечной и плоскоклеточной метаплазии [9,16,19,23].

Что касается цитологических характеристик БАС при различных вариантах БА, то данные разных авторов неоднозначны. Одни ученые указывают, что при инфекционно-зависимой БА в цитограммах преобладали нейтрофилы, а при атопической БА было повышено содержание как нейтрофилов, так и эозинофилов, тогда как содержание макрофагов было снижено при всех формах БА [1,3,11,16,23]. Другие авторы считают, что для атопической БА не характерно повышение количества нейтрофилов, а увеличение их содержания в бронхиальных смывах свидетельствует о присоединении вторичной инфекции или формировании смешанной формы БА [5,24].

Таким образом, четких критериев оценки цитологических изменений БАС при БА, соответствующих различным формам БА, до сих пор нет [8].

Изменения в гуморальном звене и неспецифической резистентности респираторного тракта при ХОБЛ описывали многие авторы. Наибольшее количество исследований по изучению уровня иммуноглобулинов и лизоцима в БАС проведено при пневмониях и бронхитах, гораздо меньше при БА [6,14]. Литературные данные свидетельствуют, что при БА имеет место снижение синтеза секреторного иммуноглобулина А (SIgA), уровень которого еще больше уменьшается в период обострения, а содержание IgG и IgA возрастает вследствие повышенной трансудации [19]. Однако эти литературные данные немногочисленны.

Целью данного исследования явилось изучение состава клеточных популяций и факторов гуморального звена иммунитета бронхиального дерева у больных с различными формами БА в стадии обострения.

Нами были исследованы бронхиальные смывы 24 больных (10 мужчин и 14 женщин) с различными формами БА в стадии обострения (6 больных с инфекционно-зависимой, 10 больных с атопической и 8 больных со смешанной). В качестве сравнения были исследованы бронхиальные смывы у 10 больных ХОБ в стадии обострения (7 мужчин и 3 женщины).

Клеточный состав бронхоальвеолярных смывов больных бронхиальной астмой и хроническим обструктивным бронхитом в стадии обострения

Показатели	ХОБ n=10	ИЗБА n=6		АБА n=10		СМА n=8	
Цитоз БАС×10 ⁹ /л	3,43±0,40	2,31±0,30	p ₀ <0,05	2,23±0,39	p ₀ <0,05	2,28±0,39	p ₀ <0,05
Нейтрофильные лейкоциты, %	40,68±1,82	38,77±1,60	p ₀ >0,05	3,94±0,20	p<0,05	7,82±0,40	p ₀ <0,05
	1,43±0,40	0,89±0,20	p<0,05	0,09±0,02	p<0,05	0,17±0,08	p<0,05
Лимфоциты, %	6,50±1,20	9,37±1,40	p ₀ >0,05	14,55±1,15	p ₀ <0,05	15,63±2,10	p ₀ <0,05
	0,22±0,08	0,21±0,10	p>0,05	0,30±0,09	p<0,05	0,3±0,11	p<0,05
Макрофаги, %	20,88±2,36	19,92±0,80	p ₀ >0,05	43,00±1,46	p<0,05	35,9±1,20	p ₀ <0,05
	0,72±0,12	0,46±0,08	p<0,05	0,96±0,14	p<0,05	0,79±0,09	p<0,05
Эозинофильные лейкоциты, %	0,66±0,10	0,72±0,25	p ₀ >0,05	6,00±0,90	p ₀ <0,05	2,02±0,60	p ₀ <0,05
	0,02±0,01	0,02±0,01	p>0,05	0,14±0,05	p<0,05	0,05±0,02	p<0,05
Плазматические клетки, %	1,36±0,12	1,63±0,12	p ₀ >0,05	2,44±0,13	p ₀ <0,05	1,58±0,07	p ₀ >0,05
	0,05±0,02	0,04±0,01	p>0,05	0,06±0,02	p<0,05	0,04±0,01	p>0,05
Бронхиальный эпителий, %	6,90±1,20	5,30±1,00	p ₀ >0,05	11,2±1,80	p ₀ <0,05	12,50±1,60	p ₀ <0,05
	0,24±0,09	0,012±0,04	p<0,05	0,29±0,10	p>0,05	0,30±0,10	p<0,05
Бронхиальный эпителий с признаками дистрофии, %	18,75±0,64	14,46±1,27	p ₀ <0,05	10,3±2,00	p ₀ <0,05	13,20±2,00	p ₀ <0,05
	0,60±0,17	0,32±0,11	p<0,05	0,27±0,09	p<0,05	1,031±0,13	p<0,05
Метаплазированный плоский эпителий, %	5,32±0,95	10,08±,80	p ₀ <0,05	3,20±1,00	p ₀ >0,05	11,34±2,50	p ₀ <0,05
	0,12±0,06	0,23±0,05	p<0,05	0,07±0,01	p<0,05	0,26±0,04	p<0,05
Бокаловидные клетки, %				5,3±0,90	p ₀ <0,05	0,40±0,60	p ₀ <0,05
	0	0		0,06±0,02	p<0,05	0,02±0,01	p<0,05

Примечание. n — число больных; в числителе — доля клеток в %, в знаменателе — абс. число клеток в 1 л.×10, p₀ — статистически достоверное различие относительного количества клеток с группой сравнения (ХОБ); p — достоверность различий абсолютного числа клеток с группой сравнения (ХОБ).

Срок заболевания у обследованных больных колебался от 3 до 13 лет (в среднем 6,3±2,1 года), возраст больных от 19 до 60 лет (в среднем 34,0±3,4 года). Обследование проводилось в условиях стационара. Диагноз устанавливался на основании клинической картины, лабораторно-инструментальных данных, данных функциональных методов диагностики (спирография с бронхолитиком и пикфлоуметрия), а также аллерготестирования с различными группами аллергенов. Бронхофиброскопия проводилась при первых признаках стабилизации клинических симптомов. У больных БА бронхоскопия проводилась до назначения ингаляционной базисной терапии. Исследование назначалось на утренние часы натощак под местной анестезией лидокаином или дикаином. Процедура переносилась больными хорошо. Лаважная жидкость получена по стандартной методике в процессе бронхоскопии [26]. Количество полученного бронхиального смыва — от 35 до 55 мл. Секрет из специального контейнера фильтровался через капроновый фильтр в силиконированные пробирки, центрифугировался в течение 10 минут при 1500 об/мин., надосадочная жидкость собиралась в пластиковые резервуары. В осадке объемом 1 мл подсчитывался цитоз в камере Горяева. Из центрифугата готовился мазок для подсчета цитогаммы, клетки БАС идентифицировались согласно методическим рекомендациям [8]. В надосадке определялись гумо-

ральные факторы: sIgA методом радиальной иммунодиффузии по Манчини, активность секреторного лизоцима определяли по методу Дорофейчук (1968). Статистическая обработка результатов проведена по методу Манн-Уитни.

В лаважной жидкости больных ХОБ в стадии обострения количество клеток составило (3,43±0,40)×10⁹/л, что достоверно превышает таковые показатели как при атопической БА (2,33±0,30)×10⁹/л, так и при инфекционно-зависимой (2,31±0,50)×10⁹/л и смешанной (2,28±0,39)×10⁹/л БА (табл.1).

Клеточный состав бронхиального смыва при ХОБ был представлен в основном нейтрофильными лейкоцитами (40,8±1,82%), макрофагами (20,88±2,36%), реснитчатым эпителием с признаками дистрофии (18,75±0,64%). В значительно меньшем количестве встречались клетки лимфоидного ряда (малые и средние лимфоциты), плазматические клетки, (см.табл.1). Эпителиальные клетки были представлены также неизмененным реснитчатым эпителием (6,90±2,20%) и метаплазированным плоским эпителием (5,32±0,95%). В мазках присутствовала смешанная микрофлора и большое количество детритных масс.

Анализ цитогамм БАС больных с инфекционно-зависимой БА выявил значительное сходство со значениями группы больных ХОБ. Основными клеточными элементами лаважной жидкости при БА также являлись

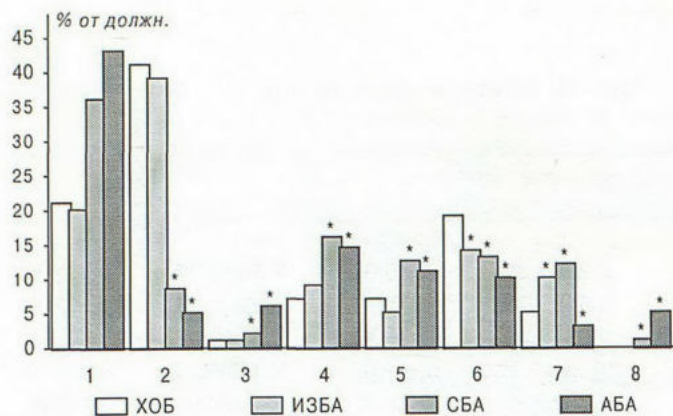


Рис.1. Цитологический состав БАС при различных формах БА и ХОБ в стадии обострения. * — различия с ХОБ достоверны.

1 — макрофаги, 2 — нейтрофилы, 3 — эозинофилы, 4 — лимфоциты, 5 — БЭ норм. стр., 6 — БЭ дистроф., 7 — плоскоэпит. клетки, 8 — бокаловидные клетки.

нейтрофилы, макрофаги, бронхиальный эпителий с признаками дистрофии. В то же время отличительной чертой было достоверно большее количество клеток метаплазированного плоского эпителия ($10,08 \pm 0,80\%$), а также меньшее содержание бронхиального эпителия с признаками дистрофии ($14,46 \pm 1,27\%$) — рис.1. Сравнительный анализ абсолютных значений цитогрaмм выявил несколько другую картину: у больных астмой число нейтрофилов было достоверно ниже значений показателей при ХОБ, значимо меньше также было и абсолютное количество макрофагов (см.табл.1). Фон препаратов составляли детритные массы, а также микрофлора (преимущественно кокковой природы).

Подсчет цитогрaмм у больных атопической БА показал, что у них в мазках преобладали макрофаги, количество которых превышало в два раза этот показатель как у больных ХОБ, так и инфекционно-зависимой БА (см.табл.1). Достоверно выше было также относительное содержание эозинофилов ($6,0 \pm 0,9\%$), в то же время отмечено значимое уменьшение количества нейтрофилов, бронхиального эпителия с признаками дистрофии и появление бокаловидных клеток. Сравнительный анализ абсолютных значений также продемонстрировал, что по сравнению с ХОБ у больных атопической БА было достоверно увеличено число макрофагов ($0,96 \pm 0,14 \times 10^9/\text{л}$), эозинофилов ($0,14 \pm 0,05$

$\times 10^9/\text{л}$, а также значимо снижено число нейтрофилов и реснитчатого эпителия с признаками дистрофии. Микрофлора в промывных водах у больных данной группы отсутствовала.

При оценке относительного количества клеток БАС у больных смешанной БА выявлено повышение доли макрофагов, эозинофилов, лимфоцитов по сравнению с аналогичными показателями при ХОБ. Помимо этого, при БА в клеточном составе почти в два раза было увеличено количество клеток бронхиального эпителия нормального строения и клеток метаплазированного плоского эпителия. Имело место снижение нейтрофилов и эпителиальных клеток с признаками дистрофии. Анализ абсолютного числа клеток БАС показал, что число нейтрофилов, бронхиальных клеток с явлениями дистрофии было достоверно ниже, а число клеток метаплазированного плоского эпителия достоверно выше аналогичных показателей при ХОБ.

При сравнительном изучении уровня sIgA и активности секреторного лизоцима были получены следующие результаты. При ХОБ уровень sIgA и активность лизоцима были наибольшими (соответственно $0,38 \pm 0,08$ г/л и $52,00 \pm 2,28\%$), достоверно превышая аналогичные показатели при инфекционно-зависимой и смешанной БА (рис.2,3). При атопической БА они достигали наименьших значений (соответственно $0,19 \pm 0,02$ г/л и $27,7 \pm 1,57\%$).

Таким образом, для больных инфекционно-зависимой БА оказалось типичным высокое содержание нейтрофилов, бронхиального эпителия с признаками дистрофии, метаплазированного плоского эпителия и микрофлоры. Это свидетельствует о наличии воспалительного процесса, который поддерживается и инфекционными агентами. Большое количество эпителиальных клеток с признаками дистрофии может быть связано с нарушением мукоцилиарного клиренса, а также являться следствием повышенной десквамации эпителия в результате воспаления. Последняя участвует в повышении бронхиальной реактивности, что является важным патогенетическим фактором в формировании бронхообструктивного синдрома при БА.

Лаважная жидкость больных смешанной БА имела как признаки атопической астмы (преобладание макрофагов, лимфоцитов, наличие эозинофилов, низкое содержание нейтрофилов), так и характерные черты инфекционно-зависимой БА (дистрофические изменения

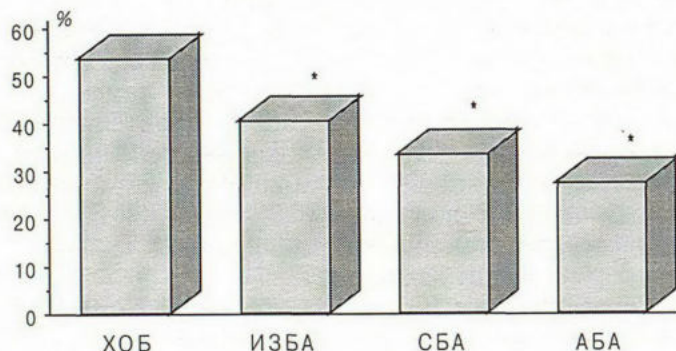


Рис.2. Активность секреторного лизоцима в БАС у больных БА и ХОБ в стадии обострения. * — различия с ХОБ достоверны.

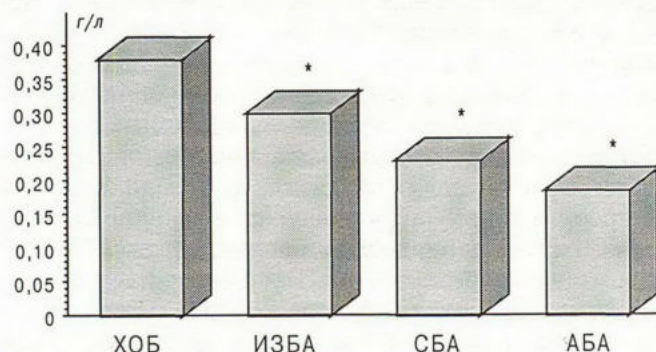


Рис.3. Уровень sIgA в БАС у больных БА и ХОБ в стадии обострения. * — различия с ХОБ достоверны.

в бронхиальном эпителии, большое количество метаплазированного плоского эпителия).

Для атопической БА характерно повышенное содержание альвеолярных макрофагов, эозинофилов, лимфоцитов, плазматических клеток, бокаловидных клеток. Наличие этих клеточных элементов свидетельствует о наличии особого типа воспаления при данной форме астмы с участием иммунокомпетентных клеток и формированием IgE-зависимого иммунного ответа. Присутствие бокаловидных клеток объясняет наличие густого вязкого секрета, который закупоривает мелкие бронхи и усугубляет бронхоспастический синдром. Выявленный нами низкий уровень sIgA и низкая активность лизоцима подтверждает наличие у больных атопической БА иммунодефицита в системе местной защиты. Это может быть связано как с длительным, наследственно обусловленным аллергическим раздражением на антителопродуцирующие клетки и подавлением местного синтеза IgA, так и с первичной альтерацией и метаплазией бронхиального эпителия, которые приводят к истощению клеток, продуцирующих секреторный компонент и нарушению синтеза IgA. В свою очередь, дефект неспецифического звена способствует более легкому проникновению в респираторный тракт экзогенных агентов, способных запускать и поддерживать иммунное воспаление дыхательных путей при атопической БА.

Выводы

1. Исследование бронхиальных смывов позволяет оценить характер воспаления и состояние местной защиты бронхов и предположительно идентифицировать форму БА.
2. БАС больных атопической БА характеризуются преобладанием клеток-эффекторов: эозинофилов, макрофагов, лимфоцитов, плазматических клеток, появлением бокаловидных клеток, а также более низким уровнем sIgA и активностью секреторного лизоцима.
3. Цитологический состав БАС больных инфекционно-зависимой БА имеет сходство с показателями больных ХОБ (превалирование нейтрофильных лейкоцитов и бронхиального эпителия с дистрофическими изменениями), но отличается повышенным содержанием метаплазированного плоского эпителия.
4. Смешанная форма БА по цитологическому составу БАС занимает промежуточное положение между инфекционно-зависимой и атопической БА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адо А.Д., Лобкова О.С., Егунова С.М. и др. // Клини. мед.— 1982.— № 8.— С.30—33.
2. Анаев Э.Х., Черняев А.Л., Татарский А.Р. // Пульмонология.— 1997.— № 3.— С.82—86.
3. Вирсбицки С.К.В., Баалке Е.Г., Мюллер К. и др. // Рос. вестн. перинатол. педиатр.— 1997.— № 1.— С.40—43.
4. Герасин Е.Г., Журавлев С.Д., Паламарчук Д.П. // Тер. арх.— 1985.— № 5.— С.99—102.
5. Герасин Е.Г., Паламарчук Д.П., Ивчин В.Е. // Там же.— 1984.— № 5.— С.102—104.
6. Дидковский Н.А., Дворецкий Л.И., Чарлыев Е.М. // Там же.— 1985.— № 3.— С.102—104.
7. Кизела А.П. Бронхофиброскопия и диагностический бронхоальвеолярный лаваж в оценке воспалительных изменений и гиперреактивности бронхов у больных бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Л., 1990.
8. Морфологические и цитологические исследования в диагностике бронхолегочной патологии: Метод. рекомендации для врачей.— М., 1995.
9. Непомнящих Г.И. Патологическая анатомия и ультраструктура бронхов при хроническом воспалении легких.— Новосибирск, 1982.— С.62.
10. Непомнящих Г.И., Непомнящих Л.М. // Арх. пат.— 1990.— № 2.— С.30—34.
11. Овчаренко С.И., Романова Л.К., Филиппов В.В. // Тер. арх.— 1992.— № 1.— С.54—58.
12. Овчаренко С.И., Шеянов М.В., Маколкин В.И. // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 7-й.— М., 1997.— С.28.
13. Полосухин В.В., Егунова С.М., Чувакин С.Г. Диагностический бронхоальвеолярный лаваж.— Новосибирск, 1995.— С.180.
14. Польшер А.А., Кузин И.И., Ермолин Г.А. // Сов. мед.— 1984.— № 6.— С.36—39.
15. Потапов М.Т., Печковский Д.В. // Пульмонология.— 1997.— № 3.— С.74—81.
16. Самонова М.В., Черняев А.Л. // Клини. лаб. диагност.— 1998.— № 2.— С.3—5.
17. Старилова И.П., Хмелькова Н.Г. // Диагностический бронхоальвеолярный лаваж.— М., 1988.— С.65—69.
18. Фассахов Р.С., Бойчук С.В., Рахматуллин И.М. // Тер. арх.— 1992.— № 1.— С.147—151.
19. Федосеев Г.Б., Томсон В.В., Ямищикова Т.Ю. // Там же.— 1989.— № 3.— С.38—40.
20. Филиппов В.П. Клиническое применение результатов исследования бронхоальвеолярного смыва в диагностике легочных заболеваний // Диагностический бронхоальвеолярный лаваж.— М., 1988.— С.24—28.
21. Филиппов В.П., Ловачева О.В. Бронхоальвеолярный лаваж // Там же.— С.5—16.
22. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. Т.1.— М., 1997.
23. Яковлева Г.А. // Бронхиальная астма / Под ред. Г.Б.Федосеева.— Л., 1989.— С.90—92.
24. Ямищikov И.К., Лившиц В.И., Журавлев В.С. // Тер. арх.— 1983.— № 3.— С.38—42.
25. Heaney L.G., Mekirgan Y., Stanford G.E. // Eur. Respir. J.— 1994.— Vol.7.— P.1527—1531.
26. Technical recommendation and guidelines for bronchoalveolar lavage // Ibid.— 1989.— Vol.2.— P.561—585.

Поступила 12.05.98.