

Использование бронхоальвеолярного лаважа в диагностике интерстициальных заболеваний легких: клинические рекомендации Американского торакального общества

Bronchoalveolar lavage for diagnosis of interstitial lung diseases: guidelines of American Thoracic Society

По материалам: Meyer K.C., Raghu G., Baughman R.P. et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2012; 185 (9): 1004–1014.

Key words: bronchoscopy; bronchoalveolar lavage; lung diseases; interstitial, lung disease; cell differential count.

Ключевые слова: бронхоскопия, бронхоальвеолярный лаваж, легочные заболевания, интерстициальные заболевания легких, клеточный состав.

Острые и хронические 2-сторонние инфильтративные поражения легких с разной выраженностью тканевого воспаления и фиброза, возникшие в иммунокомпетентном организме без инфекции и опухоли, обобщенно называют интерстициальными заболеваниями легких (ИЗЛ) [1]. Клинически ИЗЛ обычно характеризуются одышкой при физической нагрузке, 2-сторонними легочными инфильтратами при лучевом обследовании, нарушениями физиологии легких и газообмена. В патофизиологическом отношении эти заболевания сопровождаются скоплением воспалительных и иммунных эффекторных клеток, что нередко способствует появлению патологического экстрацеллюлярного матрикса в дистальных отделах дыхательных путей, стенках альвеол и интерстиции. Длительность заболевания при ИЗЛ составляет от нескольких месяцев до нескольких лет. В эту группу входят заболевания как известной, так и неизвестной этиологии. К ИЗЛ с известными причинами относятся пневмокониозы, ИЗЛ на фоне системных заболеваний соединительной ткани (ИЗЛ-СЗСТ) и гиперчувствительный пневмонит (ГП). К ИЗЛ с неизвестным происхождением относятся саркоидоз и идиопатические интерстициальные пневмонии (ИИП).

ИИП — термин, объединяющий гетерогенную группу ИЗЛ с неизвестной этиологией [2]. В нее входят идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП), десквамативная интерстициальная пневмония (ДИП), респираторный бронхиолит в сочетании с ИЗЛ (РБ-ИЗЛ), острая интерстициальная пневмония (ОСИП), криптогенная организующаяся пневмония (КОП) и лимфоцитарная интерстициальная пневмония (ЛИП). При соответствующей клинической ситуации ИЛФ имеет характерные проявления: паттерн обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) при компьютерной томографии

легких высокого разрешения (КТВР) и / или хирургической биопсии легких (ХБЛ) [2, 3]. Согласно рекомендациям, типичной картины при лучевом обследовании легких и / или ХБЛ в соответствующей клинической ситуации достаточно для подтверждения диагноза ИЛФ [4]. Интересно, что у одного и того же больного в разных отделах легких могут одновременно обнаруживаться гистологические изменения, характерные для разных ИИП, чаще ОИП и НСИП у пациентов с ИЛФ [5]. Такие же изменения в легких могут обнаруживаться и при других заболеваниях, например при ИЗЛ-СЗСТ, поэтому они не считаются специфичными для конкретного заболевания.

Хотя большинство форм ИЗЛ имеют хроническое течение, некоторые редкие формы могут начинаться остро. Также возможны обострения хронически текущих ИЗЛ [6, 7]. Примерами ИЗЛ с острым течением могут быть ОСИП, острая эозинофильная пневмония (ОЭП), острый ГП (ОГП), диффузное альвеолярное кровотечение (ДАК), КОП, лекарственные пневмониты, обострения ИЛФ и других форм ИЗЛ. Дифференциальная диагностика этих состояний проводится по усмотрению клинициста в зависимости от клинической ситуации, результатов физикального обследования, функциональных легочных тестов, лучевого обследования и биопсии легочной ткани.

Бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) при ИЗЛ упоминался во многих ранее опубликованных документах [8–12], которые были написаны до того времени, когда КТВР стала рутинным методом диагностики, и до того времени, когда ИИП были выделены в отдельную группу. Клинические рекомендации Американского торакального общества (АТО) содержат полное логичное и доказательное описание перспектив в клиническом применении клеточного анализа БАЛ при подозрении на ИЗЛ. Методика выполнения и анализа БАЛ существенно различается у разных

врачей и в разных центрах мира, поэтому комитет АТО разработал настоящие клинические рекомендации, которые, возможно, облегчат стандартизацию методики БАЛ и интерпретацию результатов его исследования. Эти рекомендации также должны послужить для дальнейших научных исследований.

Методы

Комитет АТО по клиническому применению БАЛ при ИЗЛ включает в себя интернациональную группу экспертов с многолетним опытом клинических и научных исследований в области ИЗЛ и БАЛ. Председатели секций, утвержденные АТО, отобрали членов комитета их специализированных центров всего мира для обзора опубликованной литературы и поиска ответов на клинические вопросы на основании опубликованных доказательств или, если такие доказательства отсутствуют, на основании наибольшего массива информации и собственного опыта.

Систематический обзор был выполнен членами комитета и утвержден председателями. Для поиска публикаций по данной теме использовали базу данных PubMed (оригинальные исследования, систематические обзоры на английском языке с 1970 г. по март 2011 г.). Поиск осуществляли по словам "interstitial lung disease" AND "bronchoalveolar lavage" с дополнительным поиском в соответствии с клиническим вопросом (например, "AND lymphocyte subsets"). Члены комитета отбирали публикации, соответствующие критериям включения, и библиографические ссылки отобранных статей также просматривали для поиска дополнительных источников. Исключали статьи, в которых не были описаны методы выполнения БАЛ или подсчета количества клеток.

Заключения и рекомендации по клиническим вопросам, касающимся технических аспектов БАЛ при ИЗЛ, были сделаны по итогам обсуждения и консенсуса членов комитета. Напротив, для оценки доказательств и разработки рекомендаций по клиническим вопросам с четко описанными вмешательствами

и рациональными альтернативными решениями применяли более систематический подход. Разногласия разрешали путем обсуждения и принятия единого мнения.

В целом контролируемые клинические исследования по ИЗЛ содержат мало данных о клеточном анализе БАЛ. Таким образом, большинство рекомендаций основаны на поперечных исследованиях, проспективных и ретроспективных когортных исследованиях, сериях наблюдений и клиническом опыте членов комитета. Методы, использованные для разработки данных рекомендаций, приведены в табл. 1.

Клеточный анализ БАЛ как диагностический метод у больных с подозрением на ИЗЛ в эру КТВР

С помощью КТВР можно неинвазивным путем выявить специфические изменения, которые помогут установить или подтвердить диагноз определенных видов ИЗЛ. В последнее 10-летие этот подход позволяет клиницисту существенно сузить дифференциально-диагностический поиск. В результате в большинстве случаев можно поставить вероятный диагноз [13–15].

Широкое использование КТВР для обследования больных с ИЗЛ уменьшило необходимость в инвазивных диагностических процедурах, хотя подтверждение точного диагноза по-прежнему требует получения материала из легких. Получение материала для патоморфологического исследования также необходимо при клиническом подозрении на ИЗЛ у больного с нормальной КТВР (например, пациент с КТВР, интерпретированной как норма, может иметь признаки ИЗЛ при биопсии легких или исследовании БАЛ).

БАЛ представляет собой один из методов получения материала из легких. Он состоит из клеточных и неклеточных компонентов дистальных бронхиол и морфологических единиц, осуществляющих газообмен. Анализ БАЛ редко позволяет поставить диагноз без других методов исследования, но результаты

Таблица 1
Методы

Категория	Содержание	Да	Нет
Объединение групп экспертов	Эксперты по соответствующим клиническим и неклиническим дисциплинам	Х	
	Лица, отражавшие мнение пациентов и общества в целом		Х
	Методисты с соответствующим документированным опытом написания систематических обзоров с целью определения доказательной базы и разработки рекомендаций, основанных на доказательствах		Х
Обзор литературы	Выполнялся совместно с библиотекарями		Х
	Поиск проводился в нескольких электронных базах данных	Х	
	Поиск проводился в списке ссылок отобранных статей	Х	
	Критерии включения и исключения статей определяли заранее	Х	
Синтез доказательств	В исследованиях оценивали возможные систематические ошибки	Х	
	Подробно анализировали пользу и вред	Х	
	Для оценки систематических обзоров использовали систему PRISMA1		Х
	Для оценки качества доказательств использовали систему GRADE		Х
	Для оценки силы рекомендаций использовали систему GRADE		Х

Примечание: GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) и PRISMA1 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis) – системы оценки качества доказательств и силы рекомендаций.

клеточного анализа БАЛ могут подтвердить диагноз и / или сузить диагностический поиск с учетом анамнеза (например, профессиональное воздействие, неблагоприятные факторы окружающей среды, прием лекарств, предшествующая лучевая терапия), врачебного осмотра (например, внелегочная патология) и лучевых методов диагностики (КТВР). Информативность клеточного состава БАЛ является предметом продолжающихся дебатов из-за низких специфичности и чувствительности этого исследования [16]. Кроме того, нормальный клеточный состав БАЛ не исключает патологии в легочной ткани на микроскопическом уровне.

БАЛ легко выполняется, хорошо переносится больными и безопасен даже в острой фазе заболевания, например при остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС) [17, 18]. По данным литературы, БАЛ редко провоцирует обострение или прогрессирование ИЗЛ [19, 20]. Безопасность БАЛ повышается при строгом соблюдении стандартного протокола процедуры [21]. Относительными противопоказаниями к БАЛ являются нестабильность сердечно-сосудистой и легочной систем или тяжелый геморрагический диатез.

Альтернативными методиками получения материала из легких являются трансбронхиальная биопсия (ТББ) и ХБЛ. ТББ часто бывает информативной при определенных формах ИЗЛ, например легочных гранулематозах, но имеет несколько существенных недостатков. Во-первых, полученные образцы ткани нередко неинформативны или недостаточны по объему, и риск осложнений при ТББ выше, чем при БАЛ [22, 23]. ХБЛ обычно информативна, но риск осложнений (включая летальный исход) также присутствует [24, 25].

Контролируемые клинические исследования, в которых оценивалось бы влияние обычного БАЛ на значимые для пациента исходы ИЗЛ, отсутствуют, однако коллективный опыт членов Комитета АТО свидетельствует, что результаты исследования БАЛ (клеточный состав, окраска и посев на микобактерии и грибы, цитологическое исследование) могут предоставить весомые подтверждения или указания на диагноз и сузить диагностический поиск. Комитет осознает, что данных, подтверждающих ценность клеточного анализа БАЛ, недостаточно и, следовательно, невозможно соотнести потенциальную выгоду его применения с риском и затратами на эту процедуру. По этой причине Комитет считает, что до получения доказательств того, что БАЛ значительно улучшает значимые для больного исходы ИЗЛ, решение о выполнении клеточного анализа БАЛ должно приниматься в каждом случае индивидуально и возможность получения достоверных результатов зависит от местного опыта исследования БАЛ при ИЗЛ.

Выполнение и обработка БАЛ

БАЛ содержит секрет, покрывающий апикальные поверхности бронхиального и альвеолярного эпителия (который разведен физиологическим раствором,

используемым при БАЛ). На объем аспирированной жидкости и клеточный и неклеточный компоненты БАЛ влияют многие факторы. Вследствие этого для получения информативного материала важное значение имеют методика выполнения БАЛ, обработка и анализ жидкости БАЛ. В этом разделе суммированы технические аспекты БАЛ; подробное описание их дано в онлайн-приложении.

Подготовка

Больные с подозрением на ИЗЛ, которым предполагается выполнение БАЛ, должны предварительно пройти обычное клиническое обследование, которое включает в себя опрос и соответствующие методики для уточнения склонности к кровотечениям, чтобы уменьшить риск осложнений во время процедуры.

Рекомендация 1. Для больных с подозрением на ИЗЛ, которым планируется проведение БАЛ, участок легких для этой процедуры следует выбирать по предварительно выполненной КТВР, а не использовать традиционные для БАЛ среднюю долю правого легкого или язычковые сегменты левого легкого. По клинической практике экспертов АТО, КТВР следует выполнять примерно за 6 нед. до проведения БАЛ.

КТВР помогает выбрать участки легких, из которых можно получить наиболее информативный материал. В целом оптимальной локализацией для выполнения БАЛ являются участки альвеолярной инфильтрации по типу "матового стекла" или наиболее выраженных узелковых или нежных ретикулярных изменений. "Целевые" участки для выполнения БАЛ, также как и паренхиматозные изменения, могут меняться со временем, поэтому КТВР не должна проводиться задолго до БАЛ.

Контролируемые клинические исследования, сравнивающие информативность БАЛ из участков, определенных по КТВР, с БАЛ из традиционных (т. е. наиболее доступных участков легких, обеспечивающих хороший объем аспирированной жидкости, таких как правая средняя доля или язычковые сегменты левого легкого), отсутствуют, но некоторые авторы предполагают, что с помощью КТВР можно выбрать наиболее подходящие для БАЛ участки легочной ткани. *J.G.Garcia et al.* [26] выявили значительные различия в клеточном составе БАЛ, полученного из разных долей, у больных с несаркоидным ИЗЛ. *M.Sterclova et al.* [27] получили хорошую корреляцию лимфоцитоза БАЛ с более высокими альвеолярными срезами КТВР. *P.J.Clements et al.* [28] нашли корреляцию между синдромом "матового стекла" и интенсивностью альвеолита, а *C.Agusti et al.* [29] — корреляцию между абсолютным числом и процентным содержанием клеток в БАЛ и распространенностью паренхиматозных изменений на КТВР у больных с ИЛФ. *D.Ziora et al.* [30] также выявили хорошую корреляцию между выраженностью лимфоцитоза и изменений субпопуляций лимфоцитов в БАЛ и выраженностью паренхиматозных изменений на КТВР. Наконец, *E.Rámila et al.* [31] обнаружили

высокую информативность БАЛ из участков "матового стекла" у больных без ИЗЛ с подозрением на инфекцию, но нормальной обзорной рентгенограммой легких.

Таким образом, авторы данных рекомендаций предлагают выполнять КТВР примерно за 6 нед. до БАЛ и использовать этот метод для идентификации участков легких, наиболее подходящих для выполнения БАЛ. Это предложение основано на коллективном клиническом опыте экспертов и перечисленных выше исследованиях с минимальным риском систематических ошибок и неточностей.

Процедура БАЛ

Во время стандартной бронхоскопии гибкий бронхоскоп помещается в положение "заклинивания" в выбранном бронхолегочном сегменте. Через бронхоскоп инстиллируется физиологический раствор, подогретый до комнатной температуры, общий объем которого должен составлять от 100 до 300 мл, разделенных на 3–5 порций. После инстилляции каждой порции введенная жидкость сразу же аспирируется с помощью отсоса с отрицательным давлением ≤ 100 мм рт. ст. Величина отрицательного давления должна корректироваться визуально (нельзя допускать коллапса дыхательных путей). Общий минимальный объем аспирированной жидкости не должен быть $< 5\%$ введенного объема (оптимально $-\geq 30\%$). Если возврат каждой порции составляет $< 5\%$ за счет задержки жидкости в легких, процедуру следует прекратить в связи с высоким риском разрыва тканей. Минимальный объем БАЛ, необходимый для клеточного анализа, составляет 5 мл (оптимальный — 10–20 мл); для обычного клеточного анализа допускается объединение всех порций аспирированной жидкости в одну емкость.

Иногда макроскопическая картина жидкости БАЛ может дать ключ к диагностической разгадке. Так, геморрагический характер жидкости БАЛ с увеличением примеси крови от порции к порции означает диффузное альвеолярное кровотечение. Мутная жидкость молочного или бежевого цвета с плавающими в ней хлопьями, оседающими на дно при отстаивании в течение 15–20 мин, вызывает значительные подозрения на легочный альвеолярный протеиноз (ЛАП).

Транспортировка жидкости БАЛ

Жидкость БАЛ следует собирать в контейнеры из материалов, которые не адгезируют клетки, например, из покрытого силиконом стекла или полипропилена или других пластмасс, предназначенных для суспендирования тканевых культур. Способ транспортировки БАЛ зависит от времени, требуемого для доставки в аналитическую лабораторию. Если лаборатория находится на той же территории и время от получения БАЛ до его доставки в лабораторию минимально, то жидкость БАЛ может транспортироваться "свежей" при комнатной температуре. Если на доставку требуется 30–60 мин, то материал должен транспортироваться при температуре 4°C (т. е. на льду). Если время

доставки превышает 1 ч, транспортировка в первоначальном физиологическом растворе нежелательна, и следует центрифугировать БАЛ при скорости, сохраняющей интеграцию клеток ($250 - 300 \times g$ в течение 10 мин), и затем ресуспендировать в среде с питательными добавками (например, MEM + 25 mM HEPES или RPMI 1 640 + 25 mM HEPES) и хранить при температуре 4°C , но не более 24 ч. Если центрифугировать жидкость БАЛ невозможно, то к общему объему лаважа следует добавить MEM или RPMI и хранить при температуре 4°C не более 12 ч, но такой материал должен быть доставлен в лабораторию как можно быстрее. Жидкость БАЛ не следует замораживать или транспортировать с сухим льдом.

Обработка БАЛ

Быстрая обработка жидкости БАЛ или клеточной суспензии после доставки в лабораторию обеспечивает оптимальные результаты. При этом должна использоваться лабораторная посуда из материала, который не адгезирует клетки. Материал со слизи следует процедить через марлю, при необходимости слизь растворяют дитиотреолом. Затем материал центрифугируют при соответствующей скорости, ресуспендируют и анализируют.

Жидкость БАЛ, которую нет возможности проанализировать немедленно, следует центрифугировать, клеточный осадок ресуспендировать в среде с питательными добавками и хранить не более 24 ч при температуре 4°C . Клетки, уже ресуспендированные в среде с питательными добавками перед транспортировкой, можно просто охладить при температуре 4°C . Материал, полученный более 24 ч назад, не подлежит анализу.

Клеточный анализ БАЛ в диагностике отдельных форм ИЗЛ

Жидкость БАЛ можно анализировать разными методами. При подозрении на ИЗЛ обычными диагностическими исследованиями являются подсчет содержания клеток, микробиологическое (для исключения микобактериальной и грибковой инфекций) и цитологическое исследования.

Рекомендация 2. У больных с подозрением на ИЗЛ, которым выполнен БАЛ, рекомендуется подсчитать содержание разных клеток в БАЛ (лимфоцитов, нейтрофилов, эозинофилов и тучных клеток). Оставшаяся часть материала может использоваться для микробиологического, вирусологического и цитологического (поиск злокачественных клеток) исследований в зависимости от клинических показаний.

Обычный клеточный анализ БАЛ при подозрении на ИЗЛ обусловлен тем, что выявление или исключение специфического воспалительного клеточного паттерна (лимфоцитарного, эозинофильного или нейтрофильного) с учетом клинических данных и результатов лучевой диагностики может подтвердить диагноз конкретной формы ИЗЛ или сузить диагностический поиск. Мнение, что преобладание



Рис. 1. Алгоритм клинического использования клеточного анализа БАЛ при ИЗЛ

Примечание: * – КТВР не всегда необходима: если результаты обзорной рентгенограммы легких типичны для конкретного ИЗЛ, например саркоидоза, и соответствуют другим клиническим данным. Точный диагноз по КТВР в соответствующей клинической ситуации может быть установлен при саркоидозе, обычной интерстициальной пневмонии и легочном ганглиоцитозе; ** – по клиническим показаниям следует исключить инфекции и злокачественные новообразования.

в БАЛ отдельного вида ядросодержащих воспалительных или иммунных клеток коррелирует с конкретной формой ИЗЛ, подтверждается многочисленными исследованиями, не лишенными, однако, риска систематических ошибок. Так, при эозинофильных пневмониях [32, 33] и лекарственно-индуцированных пневмонитах [34–36] в БАЛ значительно повышено содержание эозинофилов, при

саркоидозе [37–40], ГП [40–42], токсических лекарственных поражениях легких [43, 44] и клеточном варианте НСИП [45, 46] повышается содержание лимфоцитов. Алгоритм использования клеточного анализа БАЛ при подозрении на ИЗЛ представлен на рис. 1, а отдельный алгоритм по использованию БАЛ у больных с относительно острым началом предполагаемого ИЗЛ – на рис. 2.



Рис. 2. Алгоритм клеточного анализа БАЛ у больных с острым началом ИЗЛ

Примечание: * – КТВР требуется не всегда. Следует исключить инфекции.

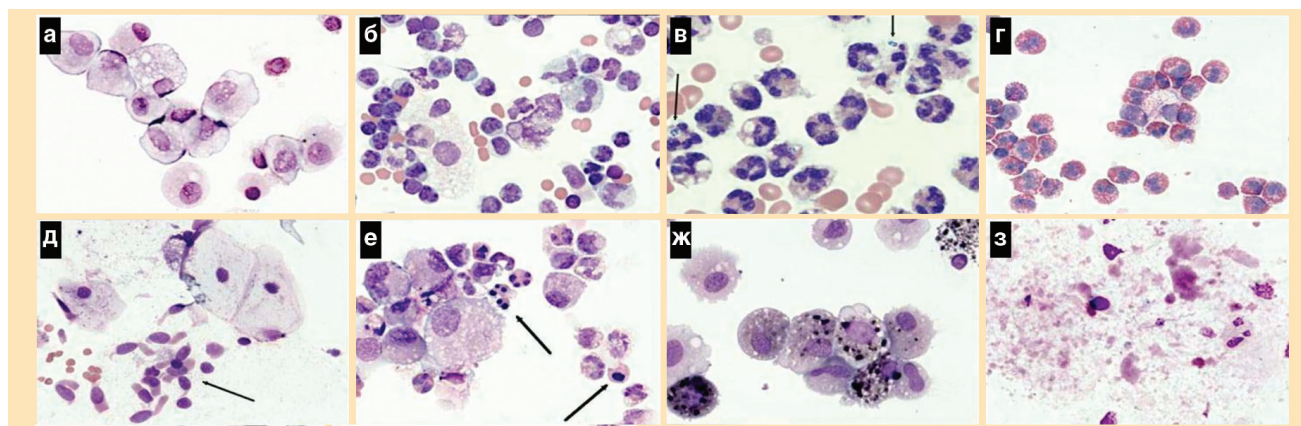


Рис. 3. Микрофотография цитоспиновых препаратов БАЛ: а — преобладание альвеолярных макрофагов в БАЛ здорового человека; б — лимфоцитоз БАЛ; в — преобладание нейтрофилов и внутриклеточные бактерии (стрелки); г — эозинофилия БАЛ; д — некачественный препарат БАЛ с клетками плоского эпителия (крупные клетки) и дегенеративными клетками цилиндрического эпителия (стрелки); е — альвеолярные макрофаги и дегенеративные нейтрофилы в БАЛ (стрелки); ж — макрофаги, нагруженные гемосидерином (диффузное альвеолярное кровотечение); з — аморфный, преимущественно ацеллюлярный, детрит (легочный альвеолярный протеиноз)

Техника клеточного анализа БАЛ

Клеточный анализ БАЛ должен выполняться в пределах 1 ч, если БАЛ содержит среду без питательных добавок (например, физиологический раствор), или в пределах 2–3 ч, если БАЛ содержит среду с питательными добавками. Общее число клеток (ядросодержащих иммунных клеток) обычно подсчитывают при гемоцитометрии, а жизнеспособность клеток определяют по окраске трипановым синим. Содержание отдельных видов клеток определяют среди как минимум 400 клеток после цитоцентрифугирования с окраской по Райту–Гимзе или Маю–Грюнвальду–Гимзе. Микрофотографии характерных цитоспиновых препаратов БАЛ представлены на рис. 3.

Следует обращать внимание на наличие и относительное число эритроцитов и эпителиальных клеток. Присутствие клеток плоского эпителия свидетельствует о контаминации жидкости БАЛ секретом верхних дыхательных путей, а присутствие большого числа клеток бронхиального эпителия свидетельствует о том, что в БАЛ не представлен материал из дистальных отделов дыхательных путей.

Остаток жидкости БАЛ можно окрасить и посеять на микобактерии и грибы и провести скрининговый цитологический анализ на злокачественные клетки. Это важные дополнительные диагностические исследования, поскольку инфекции и диффузные злокачественные поражения легких могут маскировать ИЗЛ или сопутствовать им.

Таблица 2
Общее число клеток и содержание отдельных видов клеток у здорового взрослого человека (метод цитоцентрифугирования)

Ссылка	Возраст, годы	n	Статус курения	Локализация БАЛ	Объем (мл) и число порций	Общий объем инстиллированной жидкости, мл	Число клеток в 1 мкл жидкости БАЛ*	Альвеолярные макрофаги, %*	Лимфоциты, %*	Нейтрофилы, %*	Эозинофилы, %*
12	40 ± 2*	77	Никогда	Псд [^]	60 × 4	240	129 ± 20	85,2 ± 1,6	11,8 ± 1,1	1,6 ± 0,7	0,2 ± 0,1
	46 ± 2*	50	Бывший курильщик	Псд	60 × 4	240	139 ± 11	86,5 ± 1,4	11,5 ± 1,2	2,1 ± 0,5	0,5 ± 0,2
	43 ± 2*	64	Курит	Псд	60 × 4	240	418 ± 45	92,5 ± 1,0	5,2 ± 0,9	1,6 ± 0,2	0,6 ± 0,1
47	18–40	38	Никогда	Псд	60 × 4	240	105 ± 7	89,5 ± 1,1	9,2 ± 1,1	1,0 ± 0,2	0,1 ± 0,1
	18–40	10	Никогда	Лвд ^{^^} (язычковый сегмент)	60 × 4	240	113 ± 10	88,6 ± 2,0	9,9 ± 1,9	1,5 ± 0,3	0,1 ± 0,1
	65–78	30	Никогда	Псд	60 × 4	240	158 ± 17	80,2 ± 2,1	15,1 ± 2,1	4,3 ± 0,9	0,5 ± 0,2
	18–40	23	Никогда	Псд	40 × 4	160	103 ± 9	88,7 ± 1,2	9,4 ± 1,2	1,4 ± 0,1	0,3 ± 0,1
	18–40	20	Никогда	Псд	40 × 4	160	114 ± 13	88,9 ± 1,4	9,0 ± 1,4	1,9 ± 0,5	0,2 ± 0,1
48	33 ± 2*	18	Нет	Псд	20 × 10	200	108 ± 16	85,3 ± 2,1	12,6 ± 2,0	1,7 ± 0,1	0,4 ± 0,1
49	19–60	28	Нет	Псд	50 × 4	200	103 ± 15	89,8 ± 0,7	8,4 ± 0,7	1,3 ± 0,2	0,4 ± 0,1
50	20–36	78	Нет	Лвд (язычковый сегмент)	40 × 3	120	94 ± 5	95,1 ± 0,3	3,9 ± 0,03	0,7 ± 0,1	0,2 ± 0,1
51	18–41	19	Курит	Псд	50 × 6	300	116 ± 16	91,0 ± 0,6	8,3 ± 0,9	0,8 ± 0,6	0,3 ± 0,2
	20–49	13	Курит	Псд	50 × 6	300	358 ± 46	94,0 ± 1,0	5,4 ± 0,9	1,0 ± 0,3	0,0 ± 0,0
52	20–48	111	Никогда	Псд или Лвд (язычковый сегмент)	20 × 5	100	127 ± 9	93,2 ± 0,6	6,1 ± 0,5	0,5 ± 0,1	0,1 ± 0,04

Примечание: * — средняя ± стандартная ошибка средней; [^] Псд — правая средняя доля; ^{^^} Лвд — левая верхняя доля.

Таблица 3

Клеточный состав БАЛ у здоровых взрослых некурящих лиц и больных с ИЗЛ и его клиническое значение

Здоровые взрослые некурящие лица		Клеточный состав БАЛ
Альвеолярные макрофаги		> 85 %
Лимфоциты (CD4 ⁺ / CD8 ⁺ = 0,9 – 2,5)		10–15 %
Нейтрофилы		≤ 3 %
Эозинофилы		≤ 1 %
Плоский эпителий* / клетки реснитчатого эпителия**		≤ 5 %
Интерстициальные заболевания легких		
Состояния, сопровождаемые повышением содержания отдельных видов клеток в БАЛ		
Лимфоцитарный БАЛ	Эозинофильный БАЛ	Нейтрофильный БАЛ
> 15 % лимфоцитов	> 1 % эозинофилов	> 3 % нейтрофилов
Саркоидоз	Эозинофильные пневмонии	Коллагеновые сосудистые заболевания
НСИП	Лекарственно-индуцированный пневмонит	ИЛФ
ГП	Трансплантация костного мозга	Аспирационная пневмония
Лекарственно-индуцированный пневмонит	Астма, бронхит	Бактериальные и грибковые инфекции
Коллагеновые сосудистые заболевания	Синдром Чардж–Стросса	Бронхит
Радиационный пневмонит	Аллергический бронхолегочный аспергиллез	Асбестоз
КОП	Бактериальные, грибковые инфекции, гельминтозы, пневмоцистозы	ОРДС
Лимфопролиферативные заболевания	Болезнь Ходжкина	Диффузное альвеолярное повреждение (ДАП)
Изменения клеточного состава БАЛ, специфичные для конкретных типов ИЗЛ		
Содержание лимфоцитов ≥ 25 % типично для гранулематозов (саркоидоз, ГП, хронический бериллиоз), клеточного варианта НСИП, лекарственных поражений легких, ЛИП, КОП, лимфомы		
CD4 ⁺ / CD8 ⁺ > 4 высокоспецифично для саркоидоза при отсутствии повышенного содержания других воспалительных клеток		
Содержание лимфоцитов > 50 % типично для ГП или клеточного варианта НСИП		
Содержание нейтрофилов > 50 % типично для острого повреждения легких, аспирационной пневмонии, гнойной инфекции		
Содержание эозинофилов > 25 % высокоспецифично для острой или хронической эозинофильной пневмонии		
Содержание тучных клеток > 1 %, лимфоцитов > 50 % и нейтрофилов > 3 % типично для острого ГП		
Другие изменения состава БАЛ		
Микроорганизмы	Инфекция нижних отделов дыхательных путей	
Злокачественные клетки (световая микроскопия, поточная цитометрия)	Рак	
Геморрагическая жидкость	Легочное кровотечение ± диффузное альвеолярное повреждение	
Молочная жидкость с положительной окраской по Шиффу и аморфным детритом	Легочный альвеолярный протеиноз	
In vitro пролиферативная реакция лимфоцитов на специфический бериллиевый антиген	Хронический бериллиоз	

Примечание: * – присутствие клеток плоского эпителия свидетельствует о контаминации секретом верхних дыхательных путей; ** – содержание эпителиальных клеток > 5 % свидетельствует о недостаточном качестве материала, при этом клеточный состав БАЛ следует интерпретировать осторожно.

Интерпретация клеточного состава БАЛ

Диапазон нормального содержания клеток в БАЛ различается у разных авторов. Многочисленные исследователи опубликовали данные о содержании иммунных клеток по результатам 1-центровых исследований в когортах здоровых добровольцев (табл. 2) [12, 47–52], и на основании этих сообщений было определено нормальное и патологическое содержание разных типов клеток в БАЛ. Кроме того, в многоцентровом исследовании BAL Cooperative Study [12] также получены данные о содержании разных типов клеток в БАЛ у здоровых лиц (как курильщиков, так и некурящих) и пациентов с ИЗЛ.

Повышение числа ядросодержащих иммунных клеток и патологическое соотношение разных типов иммунных клеток помогает заподозрить или подтвердить конкретное ИЗЛ (табл. 3, 4), если исключена инфекция. Смешанный клеточный паттерн может встречаться при любом ИЗЛ, при этом конкретную форму ИЗЛ можно заподозрить по преобладанию какого-либо типа клеток.

При содержании в БАЛ > 15 % лимфоцитов, > 3 % нейтрофилов, > 1 % эозинофилов или > 0,5 % тучных клеток диагностируется соответственно лимфоцитарный, нейтрофильный, эозинофильный или мастоцитарный паттерн БАЛ. Содержание лимфоцитов ≥ 25 % характерно для гранулематозного поражения легких (саркоидоз, ГП, НСИП, хронический бериллиоз, лекарственное поражение легких, ЛИП, КОП или лимфома), тогда как при числе лимфоцитов > 50 % наиболее вероятны ГП или клеточный вариант НСИП. Число эозинофилов ≥ 25 % при соответствующей клинической ситуации типично для эозинофильного поражения легких. Содержание нейтрофилов ≥ 50 % высоковероятно при остром поражении легких, аспирационной пневмонии или гнойных инфекциях. Наконец, число тучных клеток > 1 % в сочетании с лимфоцитозом > 50 % и нейтрофилезом > 3 % типично для ГП.

Преобладание макрофагов, содержащих включения, обусловленное курением табака, при нормальном содержании или незначительном повышении числа других клеток может быть связано с ИЗЛ,

обусловленными курением, такими как ДИП, РБ-ИЗЛ, лангергансоподобный гистиоцитоз. Для сужения дифференциально-диагностического поиска в зависимости от клинической ситуации целесообразно использовать дополнительные диагностические методы для выявления и подсчета клеток Лангерганса. Преобладание макрофагов, нагруженных гемосидерином, свидетельствует о синдроме хронического или латентного альвеолярного кровотечения, приводящем к легочному гемосидерозу или диффузному альвеолярному повреждению.

Клеточные паттерны БАЛ, коррелирующие с конкретным ИЗЛ, приведены в табл. 3, 4. Роль клеточного анализа БАЛ в диагностике и ведении отдельных форм ИЗЛ подробно обсуждается в онлайн-приложении.

Рекомендация 3. У больных с подозрением на ИЗЛ, которым выполнен БАЛ, не рекомендуется анализировать субпопуляции лимфоцитов при обычном анализе клеточного состава.

Выше говорилось о важности быстрой обработки и анализа материала БАЛ для получения достоверных результатов. Однако нередко возникает вопрос, следует ли сразу анализировать субпопуляции лимфоцитов вместо того, чтобы осознать необходимость в таком исследовании после обычного анализа клеточного состава БАЛ. Авторы данных рекомендаций считают, что анализ субпопуляций лимфоцитов (методом цитометрии или иммуногистохимии) не должен входить в обычный анализ БАЛ, а необходим только при подозрении на лимфоцитарное поражение легких или при выявлении лимфоцитарного

Таблица 4
Клинические проявления, данные КТВР и БАЛ в дифференциальной диагностике ИЗЛ

Конкретное ИЗЛ	Типичные клинические проявления	Типичные изменения КТВР	Типичная картина БАЛ	Изменения БАЛ, подтверждающие диагноз
Острая интерстициальная пневмония (ОСИП)	Острое начало одышки, диффузная консолидация на рентгенограмме легких	Диффузные билатеральные затемнения по типу "матового стекла" с очагами консолидации легочной ткани	↑↑ Нейтрофилы	Выраженная нейтрофилия. Следует исключить инфекции и геморрагии
Идиопатический легочный фиброз (гистологический ОИП)	Постепенное начало одышки. Старший возраст	Диффузные периферические ретикулярные изменения, "сотовая" дегенерация, тракционные бронхоэктазы	↑ Альвеолярные макрофаги ↑ Нейтрофилы ± ↑ эозинофилы	Отсутствие выраженного лимфоцитоза или эозинофилии
Неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП)	Подострое начало одышки	Затемнения по типу "матового стекла" или консолидация легочной ткани, преимущественно в нижних отделах легких	↑ Альвеолярные макрофаги ↑ Лимфоциты ↑ Нейтрофилы	Типичный паттерн БАЛ. Следует исключить геморрагии, инфекции, опухоли
Деквамативная интерстициальная пневмония (ДИП)	Анамнез курения	Двухсторонние затемнения по типу "матового стекла" в нижних отделах легких	↑↑ Альвеолярные макрофаги (с выраженной пигментацией)	Типичный паттерн БАЛ. Следует исключить геморрагии, инфекции, опухоли
Респираторный бронхолит с интерстициальным заболеванием легких (РБ-ИЗЛ)		Центрилобулярные узлы с нечетким контуром, затемнения по типу "матового стекла", утолщение стенок бронхов	↑↑ Альвеолярные макрофаги (с выраженной пигментацией)	Следует исключить геморрагии, инфекции, опухоли
Криптогенная organizing pneumonia (КОП)	Подострое начало кашля, субфебрилитет, одышка, слабость	Участки консолидации легочной ткани, не совпадающие с границами сегментов, которые могут быть односторонними периферическими (аналогично ЭП)	↑ Альвеолярные макрофаги, лимфоциты, нейтрофилы ± ↑ эозинофилы	Типичный паттерн БАЛ. Следует исключить геморрагии, инфекции, опухоли
Эозинофильная пневмония (ЭП)	Диффузные инфильтраты на рентгенограмме легких, быстрый ответ на кортикостероиды	Двухсторонние периферические, субплеврально расположенные участки консолидации	↑↑ Эозинофилы	Эозинофилы ≥ 25 %
Лимфоцитарная интерстициальная пневмония (ЛИП)	Ретикулярные или ретикулонодулярные изменения, преимущественно в нижних отделах легких	Затемнения по типу "матового стекла", редкие кисты	↑↑ Лимфоциты	Повышено содержание лимфоцитов. Следует исключить геморрагии, инфекции, опухоли
Саркоидоз	Двухсторонняя лимфоаденопатия корней легких при отсутствии физикальной патологии. Нередко выявляются увеит или узловатая эритема	Увеличение лимфоузлов корней легких или средостения, узелки вдоль бронхо-сосудистых пучков в средних / верхних отделах легких	↑↑ Лимфоциты ± ↑ нейтрофилы	Лимфоцитоз с типичными клиническими и рентгенологическими проявлениями. Соотношение CD4 / CD8 ≥ 3,5 повышает специфичность изменений
Гиперчувствительный пневмонит (ГП)	Острое или хроническое течение с воздействием каких-либо факторов в анамнезе	Острый ГП: двухсторонние затемнения по типу "матового стекла" и узелки с нечетким контуром. Хронический ГП: ретикулярные фиброзные изменения ± "сотовая" дегенерация и тракционные бронхоэктазы ± затемнения по типу "матового стекла"	↑↑ Лимфоциты ↑ Нейтрофилы "Пенистые" альвеолярные макрофаги ± тучные клетки ± плазматические клетки	Крайне выраженный лимфоцитоз. Внешние воздействия в анамнезе. Следует исключить геморрагии, инфекции, опухоли
Диффузное альвеолярное	Коллагеновые сосудистые заболевания, особенно	Локальные или диффузные затемнения по типу "матового стекла"	Макрофаги, нагруженные	Прогрессивное увеличение числа эритроцитов в после-

Клинические рекомендации

повреждение (ДАП)	системная красная волчанка. Острая одышка. Гипоксемия	с тенденцией к локализации в зонах поражения	гемосидерином. Свободно лежащие эритроциты	довательных порциях БАЛ. Следует исключить инфекции, опухоли
Лекарственно-индуцированный пневмонит	Прием лекарств в анамнезе	Может проявляться аналогично любым ИЗЛ (ОИП, НСИП, ДАП, КОП, ГП, ЭП)	В разной степени ↑ лимфоциты, нейтрофилы и / или эозинофилы ± тучные клетки	Следует исключить геморрагии (могут быть индуцированы лекарствами), инфекции, опухоли
Системная склеродермия	Подострая одышка при физической нагрузке, дисфагия, гастро-эзофагеальный рефлюкс, фиброз дермы, телеангиоэктазии	Ретикулярные линии ± затемнения по типу "матового стекла"	↑ Лимфоциты ↑ Альвеолярные макрофаги, ± нейтрофилы ± эозинофилы	Следует исключить геморрагии, инфекции, опухоли
Лангерганс-клеточный гистиоцитоз легких (ЛГЛ)	Курильщики. Подострое начало одышки ± пневмотораксы в анамнезе	Кисты и центрилобулярные узлы, которые могут распадаться, более выражены в средних и верхних отделах легких	↑ Альвеолярные макрофаги ± нейтрофилы, эозинофилы и / или лимфоциты	CD1a-положительные клетки ≥ 5 %. Следует исключить геморрагии, инфекции, опухоли
Легочный альвеолярный протеиноз (ЛАП)	Подострое начало одышки	Паттерн "наполнения альвеол"	Мутная жидкость БАЛ с молочным или светлоромовым цветом. Детрит оседает на дно без центрифугирования	PAS-положительный аморфный детрит. Следует исключить геморрагии, инфекции, опухоли
Хронический бериллиоз (ХБ)	Воздействие бериллия в анамнезе	Лимфоаденопатия корней легких. Узлы вдоль бронхосудистых пучков	↑/↑↑ Лимфоциты	Соответствующий клеточный состав. Положительный тест пролиферации лимфоцитов
Асбестоз	Воздействие асбеста в анамнезе. Постепенное начало одышки	Неправильной формы линейные затемнения с утолщенными междольковыми перегородками, преимущественно в дорсальных, субплевральных областях. Плевральные утолщения	↑/↑↑ Макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы, лимфоциты / ↑ На поздних стадиях болезни макрофаги и эозинофилы	Присутствие асбестовых телец. Следует исключить геморрагии, инфекции, опухоли
Силикоз	Воздействие кремния в анамнезе. Постепенное начало одышки	Плотные, хорошо очерченные узлы в верхних и средних отделах легких	↑ Макрофаги ± нейтрофилы, лимфоциты	Макрофаги, нагруженные кремнием. Следует исключить геморрагии, инфекции, опухоли
Липоидная пневмония	Прием минеральных, растительных масел или животных жиров в анамнезе (в т. ч. при запорах)	Распространенные затемнения по типу "матового стекла" или участки консолидации с плотностью, промежуточной между жиром и водой	Слой масла на поверхности жидкости БАЛ. В макрофагах вакуоли с положительным окрашиванием на липиды	Макрофаги, нагруженные каплями жира. Следует исключить геморрагии, инфекции
Раковый лимфангоит	Злокачественная опухоль в анамнезе	Равномерные или узелковые утолщения бронхосудистых пучков и междольковых перегородок и / или паренхиматозные узелки	При цитологическом исследовании – злокачественные клетки	Выявление злокачественных клеток
Лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ)	Женский пол. Подострое начало одышки ± пневмотораксы в анамнезе	Хаотично распределенные по всем легочным полям тонкостенные кисты, окруженные нормальной легочной паренхимой	Специфические изменения отсутствуют	Следует исключить геморрагии, инфекции, опухоли
Бронхиолит	Острое, подострое или хроническое течение ± заболевания соединительной ткани	Центрилобулярные узелки с нечетким контуром, снижена прозрачность легочной ткани, "воздушные ловушки", симптом "дерева в почках"	Повышение ↑ содержания различных воспалительных клеток	Следует исключить геморрагии, инфекции, опухоли
Легочные инфекции	Одышка, кашель, лихорадка, другие системные проявления. Начало острое или подострое	Различные изменения, в т. ч. паттерн "наполнения альвеол", консолидации, диффузные милиарные инфильтраты, симптом "дерева в почках", диффузные затемнения по типу "матового стекла"	↑↑↑ Нейтрофилы (гнойный, бактериальный процесс), ↑ лимфоциты (вирусный процесс) ↑/↑ эозинофилы (паразитарный процесс)	Положительная окраска осадка БАЛ и / или положительный посев на вероятные возбудители

паттерна БАЛ при обычном клеточном анализе. Эта рекомендация основана на клиническом опыте членов Комитета АТО, свидетельствующем, что анализ субпопуляций лимфоцитов редко дает ценную информацию и при отсутствии клинического подозрения на лимфоцитарное поражение легких может ввести в заблуждение.

Многие исследователи разделяли субпопуляции лимфоцитов на Т-хелперы (CD4⁺) и Т-супрессоры

(CD8⁺) и описывали корреляции их соотношения со специфическим заболеванием, например саркоидозом [37, 53, 54] и ГП [41, 42, 55, 56]. Однако последующие исследования выявили, что у большого числа больных саркоидозом соотношение CD4⁺/CD8⁺ может повышаться только незначительно [57, 58], а у значительного числа больных ГП – существенно снижается [59, 60]; это соотношение меняется в процессе течения заболевания [54, 59]. Кроме того,

соотношение CD4⁺/CD8⁺ Т-лимфоцитов в БАЛ меняется с возрастом и может существенно повышаться у здоровых лиц [61]. Эти положения активно обсуждаются в онлайн-приложении по конкретным формам ИЗЛ. Тем не менее лимфоцитоз БАЛ в сочетании с выраженным повышением CD4⁺/CD8⁺ (≥ 4) может увеличивать вероятность диагноза саркоидоз, если клинические и рентгенологические данные ему не противоречат. При этом субпопуляции лимфоцитов анализируются по назначению пульмонолога, если это клинически целесообразно, а также при соответствующих возможностях лаборатории.

Наконец, существуют другие исследования, которые выполняются в жидкости БАЛ по клиническим показаниям и могут представить ценную информацию в отдельных клинических ситуациях. При выявлении отдельных клеток с подозрением на малигнизацию назначается цитологическое исследование. Окраска по Шиффу желательна при подозрении на ЛАП, а Ойл Ред О — при подозрении на аспирацию. Окраска на гемосидерин целесообразна при подозрении на кровотечение и / или если при рутинном анализе клеточного состава БАЛ обнаружены альвеолярные макрофаги, нагруженные гемосидерином. Энергодисперсионный электронный микрондовый анализ выполняется при выявлении в макрофагах частиц неорганической пыли.

Заключение и направления дальнейших исследований

Данные клинические рекомендации созданы преимущественно на основе наблюдательных исследований и клинических наблюдений экспертов в области БАЛ и ИЗЛ, поскольку существует очень мало контролируемых клинических исследований о клиническом использовании клеточного анализа БАЛ. С учетом этих ограничений данные рекомендации предназначены для углубления знаний пульмонологов и других врачей о клиническом применении клеточного анализа БАЛ, а также для облегчения принятия ими адекватных клинических решений при подозрении на ИЗЛ. Данные рекомендации могут использоваться в любой стране для стандартизации методики выполнения БАЛ и интерпретации результатов клеточного анализа БАЛ. Авторы надеются, что данные рекомендации стимулируют дальнейшие клинические исследования потенциальных биомаркеров в БАЛ для оценки прогноза и ответа на лечение при ИЗЛ.

Литература

1. King T.E. Jr. Clinical advances in the diagnosis and therapy of the interstitial lung diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172: 268–279.
2. American Thoracic Society. European Respiratory Society. American Thoracic Society / European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 277–304.
3. Noth I., Martinez F.J. Recent advances in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007; 132: 637–650.

4. Raghu G., Collard H.R., Egan J.J. et al. An official ATS / ERS / JRS / ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183: 788–824.
5. Flaherty K.R., Travis W.D., Colby T.V. et al. Histopathologic variability in usual and nonspecific interstitial pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1722–1727.
6. Papanikolaou I.C., Drakopanagiotakis F., Polychronopoulos V.S. Acute exacerbations of interstitial lung diseases. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2010; 16: 480–486.
7. Collard H.R., Moore B.B., Flaherty K.R. et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176: 636–643.
8. Klech H., Pohl W., eds. Technical recommendations and guidelines for bronchoalveolar lavage (BAL): report of the European Society of Pneumology Task Group. *Eur. Respir. J.* 1989; 2: 561–585.
9. Klech H., Hutter C., eds. Clinical guidelines and indications for bronchoalveolar lavage (BAL): report of the European Society of Pneumology Task Group on BAL. *Eur. Respir. J.* 1990; 3: 937–976.
10. Klech H., Hutter C., Costabel U., eds. Clinical guidelines and indications for bronchoalveolar lavage (BAL): report of the European Society of Pneumology Task Group on BAL. *Eur. Respir. Rev.* 1992; 2: 47–127.
11. Haslam P.L., Baughman R.P. Report of ERS task force: guidelines for measurement of acellular components and standardization of BAL. *Eur. Respir. J.* 1999; 14: 245–248.
12. The BAL Co-operative Group Steering Committee. Bronchoalveolar lavage constituents in healthy individuals, idiopathic pulmonary fibrosis, and selected comparison groups. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 141: S169–S202.
13. Müller N.L., Fraser R.S., Lee K.S., Johkoh T. Diseases of the lung. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2003.
14. Collins J. CT signs and patterns of lung disease. *Radiol. Clin. N. Am.* 2001; 39: 1115–1135.
15. Kanne J.P. Interstitial lung disease (ILD): imaging finding, and the role of imaging in the evaluating the patient with known or suspected ILD. *Semin. Roentgenol.* 2010; 45: 3.
16. Wells A.U. The clinical utility of bronchoalveolar lavage in diffuse parenchymal lung disease. *Eur. Respir. Rev.* 2010; 19: 237–241.
17. Steinberg K.P., Mitchell D.R., Maunder R.J. et al. Safety of bronchoalveolar lavage in patients with adult respiratory distress syndrome. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 148: 556–561.
18. Hertz M.I., Woodward M.E., Gross C.R. et al. Safety of bronchoalveolar lavage in the critically ill, mechanically ventilated patient. *Crit. Care Med.* 1991; 19: 1526–1532.
19. Hiwatori N., Shimura S., Takishima T., Shirato K. Bronchoalveolar lavage as a possible cause of acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Tohoku J. Exp. Med.* 1994; 174: 379–386.
20. Kim D.S., Park J.H., Park B.K. et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: frequency and clinical features. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 143–150.
21. Dransfield M.T., Garver R.I., Weill D. Standardized guidelines for surveillance bronchoscopy reduce complications in lung transplant recipients. *J. Heart Lung Transplant.* 2004; 23: 110–114.
22. Ahmad M., Livingston D.R., Golish J.A. et al. The safety of outpatient transbronchial biopsy. *Chest* 1986; 90: 403–405.
23. Simpson F.G., Arnold A.G., Purvis A. et al. Postal survey of bronchoscopic practice by physicians in the UK. *Thorax* 1986; 41: 311–317.
24. Kramer M.R., Berkman N., Mintz B. et al. The role of open lung biopsy in the management and outcome of patients

- with diffuse lung disease. *Ann. Thorac. Surg.* 1998; 65: 198–202.
25. Utz J.P., Ryu J.H., Douglas W.W. et al. High short-term mortality following lung biopsy for usual interstitial pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2001; 17: 175–179.
 26. Garcia J.G., Wolven R.G., Garcia P.L., Keogh B.A. Assessment of interlobar variation of bronchoalveolar lavage cellular differentials in interstitial lung diseases. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986; 133: 444–449.
 27. Sterclova M., Vasakova M., Dutka J., Kalanin J. Extrinsic allergic alveolitis: comparative study of the bronchoalveolar lavage profiles and radiological presentation. *Postgrad. Med. J.* 2006; 82: 598–601.
 28. Clements P.J., Goldin J.G., Kleerup E.C. et al. Regional differences in bronchoalveolar lavage and thoracic high-resolution computed tomography results in dyspneic patients with systemic sclerosis. *Arthr. and Rheum.* 2004; 50: 1909–1917.
 29. Agusti C., Xaubet A., Luburich P. et al. Computed tomography-guided bronchoalveolar lavage in idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 1996; 51: 841–845.
 30. Ziora D., Grzanka P., Mazur B. et al. BAL from two different lung segments indicated by high resolution computed tomography (HRCT) in patients with sarcoidosis. I. Evaluation of alveolitis homogeneity and estimation of HRCT usefulness in selection of lung region for BAL [in Polish]. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 1999; 67: 422–434.
 31. Rámila E., Sureda A., Martino R. et al. Bronchoscopy guided by high-resolution computed tomography for the diagnosis of pulmonary infections in patients with hematologic malignancies and normal plain chest X-ray. *Haematologica* 2000; 85: 961–966.
 32. Allen J.N., Davis W.B., Pacht E.R. Diagnostic significance of increased bronchoalveolar lavage fluid eosinophils. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 142: 642–647.
 33. Pope-Harman A.L., Davis W.B., Allen E.D. et al. Acute eosinophilic pneumonia: a summary of 15 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1996; 75: 334–342.
 34. Sibon O., Bidel N., Dusopt C. et al. Minocycline pneumonitis and eosinophilia: a report on eight patients. *Arch. Intern. Med.* 1994; 154: 1633–1640.
 35. Costabel U., Uzaslan E., Guzman J. Bronchoalveolar lavage in drug-induced lung disease. *Clin. Chest Med.* 2004; 25: 25–35.
 36. Poulter L.W., Rossi G.A., Bjerner L. et al. The value of bronchoalveolar lavage in the diagnosis and prognosis of sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 1990; 3: 943–944.
 37. Winterbauer R.H., Lammert J., Selland M. et al. Bronchoalveolar lavage cell populations in the diagnosis of sarcoidosis. *Chest* 1993; 104: 352–361.
 38. Keogh B.A., Hunninghake G.W., Line B.R., Crystal R.G. The alveolitis of pulmonary sarcoidosis: evaluation of natural history and alveolitis-dependent changes in lung function. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1983; 128: 256–265.
 39. Laviolette M., La Forge J., Tennina S., Boulet L.P. Prognostic value of bronchoalveolar lavage lymphocyte count in recently diagnosed pulmonary sarcoidosis. *Chest* 1991; 100: 380–384.
 40. Ratjen F., Costabel U., Griese M., Paul K. Bronchoalveolar lavage fluid findings in children with hypersensitivity pneumonitis. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 144–148.
 41. Yoshizawa Y., Ohtani Y., Hayakawa H. et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis in Japan: a nationwide epidemiologic survey. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 103: 315–320.
 42. Pardo A., Smith K.M., Abrams J. et al. CCL18/DC-CK-1/PARC up-regulation in hypersensitivity pneumonitis. *J. Leukoc. Biol.* 2001; 70: 610–616.
 43. Schnabel A., Richter C., Bauerfeind S., Gross W.L. Bronchoalveolar lavage cell profile in methotrexate induced pneumonitis. *Thorax* 1997; 52: 377–379.
 44. Akoun G.M., Cadranet J.L., Rosenow E.C. III, Milleron B.J. Bronchoalveolar lavage cell data in drug-induced pneumonitis. *Allerg. Immunol. (Paris)* 1991; 23: 245–252.
 45. Shimizu S., Yoshinouchi T., Ohtsuki Y. et al. The appearance of s-100 protein-positive dendritic cells and the distribution of lymphocyte subsets in idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. *Respir. Med.* 2002; 96: 770–776.
 46. Ryu Y.J., Chung M.P., Han J. et al. Bronchoalveolar lavage in fibrotic idiopathic interstitial pneumonias. *Respir. Med.* 2007; 101: 655–660.
 47. Meyer K. Bronchoalveolar lavage in the diagnosis and management of interstitial lung disease. *Clin. Pulm. Med.* 2007; 141: 148–156.
 48. Sutinen S., Riska H., Backman R. et al. Alveolar lavage fluid (ALF) of normal volunteer subjects: cytologic, immunocytochemical, and biochemical reference values. *Respir. Med.* 1995; 89: 85–92.
 49. Drent M., Wagenaar S., van Velzen-Blad H. et al. Relationship between plasma cell levels and profile of bronchoalveolar lavage fluid in patients with subacute extrinsic allergic alveolitis. *Thorax* 1993; 48: 835–839.
 50. Etensohn D.B., Jankowski M.J., Duncan P.G., Lalor P.A. Bronchoalveolar lavage in the normal volunteer subject: I. Technical aspects and intersubject variability. *Chest* 1988; 94: 275–280.
 51. Barbers R.G., Gong H. Jr, Tashkin D.P. et al. Differential examination of bronchoalveolar lavage cells in tobacco cigarette and marijuana smokers. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 135: 1271–1275.
 52. Merchant R.K., Schwartz D.A., Helmers R.A. et al. Bronchoalveolar lavage cellularity: the distribution in normal volunteers. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 146: 448–453.
 53. Welker L., Jorres R.A., Costabel U., Magnussen H. Predictive value of BAL cell differentials in the diagnosis of interstitial lung diseases. *Eur. Respir. J.* 2004; 24: 1000–1006.
 54. Drent M., van Velzen-Blad H., Diamant M. et al. Relationship between presentation of sarcoidosis and T lymphocyte profile: a study in bronchoalveolar lavage fluid. *Chest* 1993; 104: 795–800.
 55. Trentin L., Migone N., Zambello R. et al. Mechanisms accounting for lymphocytic alveolitis in hypersensitivity pneumonitis. *J. Immunol.* 1990; 145: 2147–2154.
 56. Depierre A., Dalphin J.C., Pernet D. et al. Epidemiological study of farmer's lung in five districts of the French Doubs province. *Thorax* 1988; 43: 429–435.
 57. Kantrow S.P., Meyer K.C., Kidd P., Raghu G. The CD4/CD8 ratio in BAL fluid is highly variable in sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 2716–2721.
 58. Danila E., Norkuniene J., Jurgauskiene L., Malickaite R. Diagnostic role of BAL fluid CD4/CD8 ratio in different radiographic and clinical forms of pulmonary sarcoidosis. *Clin. Respir. J.* 2009; 3: 214–221.
 59. Barrera L., Mendoza F., Zuñiga J. et al. Functional diversity of T-cell subpopulations in subacute and chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177: 44–55.
 60. Morell F., Roger A., Reyes L. et al. Bird fancier's lung: a series of 86 patients. *Medicine (Baltimore)* 2008; 87: 110–130.
 61. Meyer K.C., Soergel P. Bronchoalveolar lymphocyte phenotypes change in the normal aging human lung. *Thorax* 1999; 54: 697–700.

Поступила 21.08.12
УДК 616.24-036.12-07