

---

# Обзоры литературы

---

УДК 616.24-008.4-07:616-0765

В.А. Добрых<sup>1</sup>, И.Е. Мун<sup>1</sup>, О.А. Ковалева<sup>2</sup>, А.А. Дигор<sup>1</sup>, И.В. Уварова<sup>1</sup>, А.М. Макаревич<sup>2</sup>

## ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЦИТОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ СЕКРЕТА НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

<sup>1</sup>Дальневосточный государственный медицинский университет,  
680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел. 8-(4212)-32-63-93, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru;

<sup>2</sup>301 Окружной военной клинической госпиталь,  
680000, ул. Серышева, 1, e-mail: OVKGorgotdel@mail.ru, г. Хабаровск

### Резюме

В обзоре представлены данные об изменении клеточного состава мокроты, индуцированной мокроты, жидкости бронхоальвеолярного лаважа при различной патологии нижних дыхательных путей. Результаты изучения цитогаммы их содержимого позволяют в ряде случаев осуществлять нозологическую верификацию заболевания. Это относится к обнаружению клеток злокачественных новообразований дыхательных путей, гемосидерофагов, позволяющих распознать идиопатический легочный гемосидероз. Чаще изучение цитогаммы помогает оценить степень тяжести заболеваний и эффективность проводимой терапии. Уровень эозинофилии является важнейшим биомаркером активности воспаления при бронхиальной астме и позволяет оценить эффект противовоспалительного лечения. Исследование цитогаммы базального трахеобронхиального секрета, получаемого посредством «фарингеальной ловушки» является новым перспективным методом диагностики. Показано, что минимальные воздействия токсических поллютантов на дыхательные пути (непродолжительное курение) вызывает субклинически протекающий эндобронхит, связанный с повышением активности нейтрофилов и макрофагов.

*Ключевые слова:* мокрота, бронхоальвеолярный лаваж, цитология, фарингеальная ловушка.

V.A. Dobrykh<sup>1</sup>, I.E. Mun<sup>1</sup>, O.A. Kovaleva<sup>2</sup>, A.A. Digor<sup>1</sup>, I.V. Uvarova<sup>1</sup>, A.M. Makarevich<sup>2</sup>

## DIAGNOSTIC VALUE OF CYTOLOGICAL EXAMINATION OF LOWER RESPIRATORY TRACT SECRETIONS

<sup>1</sup>Far Eastern State University of medicine;

<sup>2</sup>301st district military teaching hospital, Khabarovsk

### Summary

The summary presents the data on cellular changes observed in sputum, induced sputum and bronchoalveolar lavage fluids in different types of pathologies of lower respiratory tract. In a number of cases, cytology examination of these fluids can confirm the diagnosis of a particular disease. This refers to detecting the presence of malignant cells in the respiratory passages and hemosiderophages allowing identification of idiopathic pulmonary hemosiderosis. More frequently, studies of cytology data prove helpful in evaluation of the disease severity and success of the ongoing treatment. Eosinophil levels serve as a key biomarker to monitor inflammation activity in asthma subjects and effects of the anti-inflammatory treatment. Cytological examination of BTS secretion taken with a sampling device called pharyngeal trap is a new and promising diagnostic technique. It has been demonstrated that toxic pollutants even in the slightest dose (short-term smoking) cause asymptomatic endobronchitis related to increased activity of neutrophils and macrophages.

*Key words:* sputum, bronchoalveolar lavage fluids, cytology, Pharyngeal Trap.

Среди широкого круга лабораторных исследований изучение содержимого нижних дыхательных путей (прежде всего, его цитологического состава) является наиболее специфичным и информативным методом распознавания заболеваний бронхолегочной системы

[1, 3, 17]. Биоматериал, полученный при бронхоскопии, обычная и индуцированная мокрота – субстраты, изучение которых дает основную информацию о клетках и выделяемых ими цитокинах, вовлеченных в канцерогенез, иммунопатогенез и воспаление при

респираторных заболеваниях [11]. Морфологические подходы к исследованию клеток бронхоальвеолярного лаважа и мокроты имеют не только давние традиции использования, но и перспективу развития в свете изучения тонких структур организации биологических мембран, которые связаны с надтканевыми и надклеточными защитно-приспособительными реакциями [9]. Способы получения материала для цитологического исследования при бронхоскопии включают в себя выполнение прямых отпечатков с поверхности патологического очага ватным тупфером, соскобов нейлоновой щеткой (щеточная биопсия, браш-биопсия – один из основных способов взятия материала для цитологического исследования). В ряде случаев целесообразно получение образцов неизмененного содержимого бронхов путем его прямой аспирации или исследование промывных вод бронхов (жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ)). Иногда материалом для цитологического исследования становятся отпечатки биоптата, полученного при бронхоскопии [17, 19, 29].

Признано, что исследование цитологического состава ЖБАЛ для диагностики патологии дыхательных путей и альвеол наиболее ценно и по своей информативности приближается к гистологическому исследованию. Бронхиальную порцию ЖБАЛ используют для проведения и качественных, и количественных цитологических и микробиологических исследований. По параметрам клеточного состава можно определить патогенетический вариант и выраженность воспалительной реакции слизистой дыхательных путей [22, 25]. Среди клеток ЖБАЛ обычно преобладают альвеолярные макрофаги (АМ). Эти клетки играют важную роль в системе легочной защиты и входят в состав сурфактантной системы. Выделяют 5 основных морфологических типов АМ: 1) молодые неактивные, 2) биосинтезирующие – мелкие базофильные АМ; 3) секретирующие – крупные светлые АМ с вакуолизированной цитоплазмой; 4) фагоцитирующие – крупные клетки с различными включениями, в том числе с сохранившимися или разрушенными микроорганизмами; 5) АМ со смешанной функцией [16].

В клеточном составе ЖБАЛ у здоровых людей АМ составляют 87-93 %, лимфоциты – 7-10 %, эозинофилы – менее 1 %. Нейтрофильные лейкоциты в нормальной эндопульмональной цитограмме у здорового человека практически не встречаются (не более 1,5 %) [4, 14]. На клеточный состав ЖБАЛ оказывает влияние курение, которое незначительно увеличивает общий цитоз, при этом количество лимфоцитов уменьшается, а общее число нейтрофилов и макрофагов имеет тенденцию к росту [26, 27, 32, 39]. Возраст обследуемых определенным образом связан с клеточным составом БАЛ. Так, у пациентов без патологии легких в пожилом возрасте обнаруживается увеличение общего цитоза за счет лимфоцитов и нейтрофилов [20, 25, 35].

Количество эозинофилов в ЖБАЛ часто нерезко (до 10-ти %) увеличивается при интерстициальных и других воспалительных заболеваниях легких, но высокая эозинофилия (до 25-ти % и более) характерна главным образом для эозинофильной пневмонии и аллергической реакции на лекарственные препараты [19, 30].

Увеличение числа нейтрофилов в образцах ЖБАЛ неспецифично и встречается при многих воспалительных заболеваниях легких. При остром или обостренном хроническом воспалительном процессе в легких доля полиморфоядерных лейкоцитов может увеличиваться до 90-95 %. На большом числе наблюдений с помощью кластерного анализа состава цитограмм образцов ЖБАЛ было выделено три степени активности воспалительного процесса в нижних дыхательных путях: низкая (нейтрофилы до 10-ти %), умеренная (11-30 %) и высокая (более 30-ти % нейтрофилов) [12, 43].

Цитологический состав образцов бронхоальвеолярного содержимого обладает существенной диагностической значимостью при всех видах гранулематозных и интерстициальных заболеваниях легких, а также злокачественных новообразований. Так, для острого и подострого течения саркоидоза легких характерно значительное повышение уровня лимфоцитов (до 60-80-ти %) и уменьшение числа АМ, а при хроническом течении заболевания, напротив, типично увеличение количество нейтрофилов [2]. Для диагностики гистиоцитоза Х важно обнаружение специфических клеток Лангерганса, имеющих характерные Х-тельца в цитоплазме. При легочном альвеолярном протеинозе жидкость БАЛ содержит большое количество «пенистых» альвеолярных макрофагов и лимфоцитов, обнаруживаются также большие эозинофильные бесклеточные тельца [44]. Другие виды воспалительных клеток в образцах ЖБАЛ при этом практически отсутствуют. При легочных геморрагиях в жидкости БАЛ обнаруживаются свободные эритроциты, макрофаги, нагруженные гемосидерином и содержащие фрагменты эритроцитов [34]. При других заболеваниях бронхолегочной системы характеристики цитологического состава ЖБАЛ не имеют решающего значения для нозологической и синдромной диагностики, однако могут дать дополнительную информацию о тяжести патологического процесса, реакции на лечение и т.д., которую оценивают в комплексе с данными других клинических, лабораторных и инструментальных исследований [29, 37, 42].

У пациентов с хроническим бронхитом (ХБ) в фазе обострения в образцах бронхоальвеолярного содержимого и ЖБАЛ характерно повышение уровня нейтрофилов и лимфоцитов. С нарастанием остроты и тяжести ХБ количество нейтрофилов увеличивается, а число АМ прогрессивно снижается [6].

У больных ХОБЛ и бронхоэктатической болезнью (БЭБ) при выраженном воспалении в системе «бронхи–легкие» число нейтрофильных лейкоцитов в образцах ЖБАЛ возрастает до 60-70-ти %. Наблюдаемое в исходной эндопульмональной цитограмме у больных ХОБЛ, ХОБЛ с наличием бронхоэктазов (БЭ) и БЭБ резко увеличенное (в 30-70 раз) содержание нейтрофилов под влиянием лечения обычно уменьшается, однако в группе пациентов ХОБЛ с наличием БЭ содержание нейтрофилов нередко остается повышенным, свидетельствуя о недостаточной эффективности лечения. Параллельно с нейтрофилией в этих группах пациентов наблюдается значительное снижение содержания АМ, причем наиболее низкие показатели обнаруживаются у больных БЭБ и ХОБЛ с наличием БЭ, где численность АМ среди прочих клеток достигает 1

% и менее. Эти факты свидетельствуют, вероятно, об истощении макрофагального звена иммунитета при этой патологии. Таким образом, у пациентов ХОБЛ и БЭБ в фазе обострения заболеваний нейтрофилы в образцах бронхоальвеолярного содержимого и ЖБАЛ демонстрируют предельное доминирование по отношению к другим клетками воспаления [6, 28].

Отмечаемое у пациентов с неконтролируемой бронхиальной астмой (БА) повышенное содержание в ЖБАЛ эозинофилов и нейтрофилов под влиянием лечения нестероидными противовоспалительными препаратами снижается при неизменности или приросте относительного количества макрофагов и лимфоцитов [8, 9, 15].

Исследование клеточного состава мокроты (М) и сейчас является наиболее распространенным, хотя и относительно малоинформативным методом цитологической диагностики заболеваний бронхолегочной системы [33]. Мокротовыделение обычно связано с увеличением количества и изменением состава трахеобронхиального секрета (например, при инфекционном или аллергическом воспалении слизистой оболочки бронхов, действии раздражающих факторов вдыхаемого воздуха), а также с нарушением механизмов его удаления. В М могут обнаруживаться так называемые клетки сердечных пороков, или гемосидерофаги – альвеолярные макрофаги, содержащие в цитоплазме включения гемосидерина, которые встречаются при застойных явлениях в легких в связи с сердечной недостаточностью, при инфаркте легкого, идиопатическом гемосидерозе легких, кровохаркании любого генеза. Значительное количество эозинофилов в М отмечается обычно при бронхиальной астме и длительном приеме антибиотиков [38]. Относительно редко встречаются характерные для туберкулеза легких клетки Пирогова — Лангханса в сочетании с элементами творожистого некроза в виде скопления мелких блестящих зернышек среди бесструктурной массы и обрывков эластических волокон [24, 31]. При туберкулезе могут встречаться и макрофаги с липидными включениями. У пациентов с БА в М нередко встречаются эозинофилы, а при сопутствующих инфекциях – нейтрофилы, моноциты и гистиоциты. Повышение содержания гистиоцитов может свидетельствовать о стойкой ремиссии заболевания. Клетки бронхиального эпителия при БА иногда имеют вакуолизированную цитоплазму (тельца Креола), что свидетельствует об усиленной дегенерации эпителия и является прогностически неблагоприятным признаком [10, 21].

При правильном методическом выполнении цитологическое исследование М и в настоящее время сохраняет высокую практическую значимость для диагностики плоскоклеточного и мелкоклеточного рака трахеи и крупных бронхов, особенно, при проведении скрининговых исследований [13, 17].

Индукцированная мокрота (ИМ) – субстрат, отхаркиваемый пациентом после ингаляции 3-5 % раствора хлорида натрия. Биоматериал можно получить в этих условиях в 75-100 % случаев даже у здоровых людей [8, 40, 45]. При сравнении клеточного состава ИМ и БАЛ у здоровых лиц обращает на себя внимание то, что их различия связаны с содержанием нейтрофилов.

В отношении других клеточных элементов различия между составом ИМ и БАЛ не достоверны [18, 36, 40].

Исследование клеточного состава ИМ может служить способом оценки типа и интенсивности воспалительного процесса при острых и хронических заболеваниях легких, в том числе и на их доклинических стадиях. Так, в клеточном составе ИМ курильщиков в сравнении с некурящими увеличено количество нейтрофилов и лимфоцитов [23, 32].

Состав ИМ больных бронхиальной астмой (БА) характеризуется повышением абсолютного и относительного количества эозинофилов, базофилов и тучных клеток, причем у пациентов с более тяжелой формой заболевания эозинофилия наиболее высока [1]. У пациентов с БА, принимающих глюкокортикоиды, в ИМ возможно преобладание нейтрофилов за счет снижения содержания эозинофилов. В проспективных исследованиях значение эозинофилии мокроты для диагностики течения БА не оценивалось, хотя возможность применения этого показателя для оценки эффективности медикаментозной терапии БА активно изучается [15]. Изменения цитогрaмм индуцированной мокроты при БА при обострении и вне его отличаются от таковых у больных ХОБЛ более значительным увеличением содержания эозинофилов и отсутствием повышения общего количества клеток. В фазе обострения БА содержание нейтрофилов достоверно выше при эндогенной форме заболевания в сравнении с экзогенной БА и контрольными показателями [5]. При тяжелом течении астмы в сравнении с легким и среднетяжелым отмечено повышение общего числа нейтрофилов, лимфоцитов, эозинофилов и клеток реснитчатого эпителия [5].

У больных ХОБЛ в ИМ отмечается значительное повышение абсолютного и относительного числа нейтрофилов по сравнению со здоровыми лицами и больными БА. В сравнении со здоровыми людьми у пациентов с ХОБЛ наблюдается повышение количества и эозинофилов [16, 28].

При обострении ХОБЛ наряду с увеличением общего цитоза, количества нейтрофилов и эозинофилов в ИМ отмечено снижение содержания макрофагов, плазмочитов, клеток плоского эпителия, камбиальных клеток, реснитчатых эпителиоцитов [16, 45].

Для тяжелого течения ХОБЛ характерно увеличение общего цитоза за счет роста количества нейтрофилов на фоне снижения числа макрофагов [36]. Таким образом, цитологическое исследование ИМ может использоваться в качестве дополнительного критерия оценки тяжести течения ХОБЛ и бронхиальной астмы.

При сравнении клеточного состава ИМ и БАЛ у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких была установлена сильная корреляционная связь содержания в обоих биосубстратах популяций Т-лимфоцитов, что позволяет шире использовать для контроля за течением заболевания и эффективностью лечения исследование клеточного состава именно ИМ как субстрата, получаемого неинвазивным способом [18, 41]. У пожилых больных при подозрении на наличие центрального рака легких исследование цитологического состава ИМ полезно в качестве первой диагностической процедуры, в связи с безопасностью

и достаточно высокой чувствительностью метода. Исследование ЖБАЛ в таких случаях увеличивает вероятность обнаружения опухолевых клеток [17, 33].

Новым перспективным направлением в диагностике бронхолегочных заболеваний является исследование цитологических свойств неизмененного (базального) трахеобронхиального секрета (БТС), субстрата, получаемого неинвазивным путем посредством ори-

гинального устройства, названного его автором В.А. Добрых «фарингеальной ловушкой». Показано, что цитологический состав БТС коррелирует с рядом клинко-функциональных показателей при основных заболеваниях бронхолегочной системы [7]. Однако о практической ценности метода можно будет надежно судить только после его широкой клинической апробации.

### Литература

1. Авдеев С.Н., Анаев Э.Х., Чучалин А.Г. Применение метода индуцированной мокроты для оценки интенсивности воспаления дыхательных путей // Пульмонология. 1998. – № 2. – С. 81–87.
2. Авцын А.П. Эндопульмональная цитограмма // Сов. Медицина. – 1982. – № 7. – С. 8.
3. Волкова Л.И., Букреева Е.Б., Боярко В.В. и др. Характеристика клеточного и биохимического профиля индуцированной мокроты и крови у курящих и некурящих здоровых людей // Пульмонология, 2004. – № 2. – С. 78–83.
4. Герасин В.А. Диагностический бронхоальвеолярный лаваж // Тер.архив, 1981. – № 5. – С. 102.
5. Геренг Е.А., Суходоло И.В., Плешко Р.И. и др. Морфологические и биохимические маркеры воспалительных реакций в слизистой оболочке бронхов при тяжелой форме бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких // Бюл. Сибирской медицины, 2009. – № 3. – С. 11.
6. Гнездилова Е.В. Показатели цитограммы жидкости бронхоальвеолярного лаважа у больных с хроническим обструктивным бронхитом // Казанский медицинский журнал. – 2002. – Т. 83, № 2. – С. 91–94.
7. Добрых В.А., Мун И.Е., Медведева Е.В. и др. Базальный трахеобронхиальный секрет: неинвазивная технология получения, сравнительные цитоморфологические характеристики при заболеваниях респираторной системы // Тихоокеанский медицинский журнал, 2011. – № 2. – С. 85–88.
8. Дулина Т.Р. Биомаркеры воспаления у больных бронхиальной астмой в индуцированной мокроте и выдыхаемом воздухе: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Москва, 2009. – 24с.
9. Зиновьев С.В. Руководство по морфологии клеток бронхоальвеолярного лаважа. – Благовещенск, 2010. – 206 с.
10. Карпищенко А.И. Медицинская лабораторная диагностика. – СПб, 1997. – С. 228–244.
11. Котович И.Л., Таганович А.Д. Диагностическое значение исследования клеток, цитокинов и компонентов сурфактанта легких в бронхоальвеолярной жидкости // Медицинские новости, 2000. – № 9. – С. 5–8.
12. Морфологические и цитологические исследования в диагностике бронхолегочной патологии: Методические рекомендации для врачей. – М., 1995. – 17 с.
13. Мухина Н.А. Интерстициальные болезни легких. – М.: Литтерра, 2007. – 159 с.
14. Самсонова М.В. Диагностические возможности бронхоальвеолярного лаважа // Атмосфера. Пульмонология и аллергология, 2006. – № 4. – С. 8–12.
15. Татарский А.Р., Бобков Е.В., Бабак С.Л. Роль небулайзеров в терапевтической практике // Consilium medicum, 2007. – № 3. – С. 27–30.
16. Филонова Н.Н. Особенности клеточного состава индуцированной мокроты и межклеточных взаимодействий при хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астме: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Красноярск, 2006. – 23 с.
17. Шапиро Н.А. Цитологическая диагностика заболеваний легких. Цветной атлас. – М.: Ретроцентр, 2005. – 245 с.
18. Alexopoulos E.C., Bouros D., Dimadi M. Comparative analysis of induced sputum and bronchoalveolar lavage fluid (BALF) profile in asbestos exposed workers // Journal of Occupational Medicine and Toxicology, 2011. – Vol.6. – P. 23.
19. Allen JN, Davis WB, Pacht ER. Diagnostic significance of increased bronchoalveolar lavage fluid eosinophils // Am Rev Respir Dis., 1990. – Vol.142. – № 3. – P. 642–647.
20. Balbi B., Pignatti P., Corradi M. Bronchoalveolar lavage, sputum and exhaled clinically relevant inflammatory markers: values in healthy adults // European Respiratory journal, 2004. – Vol. 30. – № 4. – P. 769–781.
21. Bhatia G.C., Hemvati N., Chitnis D.C.. Role of bronchoalveolar lavage in pulmonary infections // Lung India – 2006. – Vol23, № 4. – P. 147–150.
22. Bronchoalveolar lavage. F. Bonella, S. Ohshimo, P. Bauer, J. Guzman, U. Costabe // European Respiratory Monograph. – 2010. – P. 48, 59–72.
23. Brightling C.E. Clinical applications of induced sputum // Chest. – 2006. – Vol. 129. – P. 1344–1348.
24. Chang K.C., Leung C.C., Yew W.W. et al. Supravital and induced sputum among patients with smear-negative pulmonary tuberculosis // Eur Resp.J. – 2008. – 31. – P. 1085–1090.
25. Cordeiro C.R., Cerny-Jones J. Bronchoalveolar Lavage Do We Need It? // European Respiratory journal. – 2008. – Vol. 4. – P. 320–324.
26. Costable U., Guzman J., Bonella F., et al. Bronchoalveolar lavage in other interstitial lung diseases // Semin Respir Crit Care Med. – 2007. – Vol. 28. – P. 514–524.
27. Costable U., Guzman G. Effect of smoking on bronchoalveolar lavage constituents // Eur. Respir. J. – 1992. – Vol. 5, № 3. – P. 776–779.
28. Fireman E. Induced sputum and occupational disease other asthma // Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology. – 2009. – Vol. 9, № 2. – P. 93–96.
29. Furtado de Mendonça Picinin I., Moreira Camargos P.A., Christophe Marguet. Cell profile of BAL fluid in

- children and adolescents with and without lung disease // *Jornal brasileiro de pneumologia*. – 2010. – Vol. 36, № 3. – P. 123–125.
30. Green R.H., Brightling C.E., McKenna S. et.al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial // *Lancet*. – 2002. – Vol. 360. – P. 1715–21.
31. Gupta K.V., Seema Garg .Sputum induction – a useful tool in diagnosis of respiratory diseases // *Lung India*. – 2006. – Vol. 23. – P. 82–86.
32. Lisette I.Z. Kunz, Thérèse S. Lapperre, Jiska B. Snoeck-Stroband, Simona E. Budulac Smoking status and anti- inflammatory macrophages in bronchoalveolar lavage and induced sputum in COPD // *Respiratory Research*. – 2011. -Vol. 12, № 1. – P. 34.
- 33 .Malerba M., Balbi B., Spanevello A. Aging and sputum cells // *Chest*, 2005. – Vol. 128. – P. 4049–4050.
34. Domagała-Kulawik J., Maskey-Warzęchowska M., Kraszewska I. et al. The Cellular Composition and Macrophage Phenotype in Induced Sputum in Smokers and Ex-Smokers With COPD // *Chest*. – 2003. – Vol. 123, № 4. – P. 1054–1059.
35. Mandell B.F. Three rheumatologic emergencies: a sore toe, a cough, hypertertension // *Cleve Clin. J. Med*. – 2005. – Vol. 72, № 1. – P. 50–56.
36. Meyer K.C, Soergel P. Variation of bronchoalveolar lymphocyte phenotypes with age in the physiologically normal human lung // *Thorax*. – 1999. – Vol. 54, № 8. – P. 697–700.
37. Nocker R.E., Out T.A., Weller F.R. Induced sputum and bronchoalveolar lavage as tools for evaluating the effect of inhaled corticosteroids in patients with asthma // *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. – 2000. – Vol. 136, № 1. – P. 39–49.
38. Ohshimo S., Bonella F., Cui A. et al. Significance of bronchoalveolar lavage for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis//*Am J Respir Crit Care Med*. – 2009. – Vol. 179. – P. 1043–1047.
39. Pizichini M.M., Popov T.A., Efthimadis A. et. al. Spontaneous and induced sputum to measure indices of airway inflammation in asthma // *Am.J. Respir. Crit.Care Med*. – 1996. – Vol. 154 (4 Pt 1). – P. 866–9.
40. Profita M., Sala A., Bonanno A. Chronic obstructive pulmonary disease and neutrophil infiltration: role of cigarette smoke and cyclooxygenase products // *Lung Physiol*. – 2010. – Vol. 298, № 2. – P. 261–269.
41. Scheicher M.E., Filho J.T., Vianna E.O. Sputum induction : review of literature and proposal for a protocol // *Sao Paula Medical Journal*. – 2003. – Vol. 121, № 5. – P. 213–219.
42. Sobiecka M., Kus J., Demkov U. et. al. Induced sputum in patients with interstitial lung disease a non-surrogate for certain parameters in bronhoalveolar lavage fluid // *Journal of physiology and pharmacology*. – 2008. – Vol. 59, № 6. – P. 645–657.
43. Spanevello A. Sputum: Ready for Clinical Applications? // *ERS Copenhagen 2005 Congress September 17–21, 2005*.
44. Thérèse S. Lapperre, Luuk N.A. Willems, Wim Timens. Small Airways Dysfunction and Neutrophilic Inflammation in Bronchial Biopsies and BAL in COPD // *Chest*. – 2007. – Vol. 131, № 1. – P. 53–59.
45. Wang B.M., Stern E.G., Schmidt R.A., Pierson D.J. Diagnosing pulmonary alveolar proteinosis // *Chest*. – 1997. – Vol. 12. – P. 460–466.
46. Yildiz F., Basyigit I., Boyaci H. Comparison of Induced Sputum cell counts in COPD and Asthma//*Turkish Respiratory journal*. – 2003. – Vol. 4, № 2. – P. 43–46.

**Координаты для связи с авторами:** Добрых Вячеслав Анатольевич – зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ДВГМУ, тел. +7-914-203-36-90, e-mail: sdobrykh@yandex.ru; Мун Ирина Енниковна – доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ДВГМУ, тел. +7-914-201-80-32, e-mail: astrid23@yandex.ru; Ковалева Ольга Александровна – врач-цитолог 301 ОБКГ, тел. +7-962-229-38-56; Дигор Анастасия Александровна – врач-интерн кафедры пропедевтики внутренних болезней, тел. +7-962-150-28-62; Уварова Ирина Владимировна – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ДВГМУ, тел. +7-914-150-52-55; Макаревич Андрей Михайлович – начальник пульмонологического отделения, главный пульмонолог 301 ОБКГ, тел. +7-914-181-68-88.

