

*На правах рукописи*

**Данилевская Олеся Васильевна**

**КОНФОКАЛЬНАЯ ЛАЗЕРНАЯ ЭНДОМИКРОСКОПИЯ В  
ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ**

14.01.25 – пульмонология,

14.01.17 – хирургия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва – 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства» и в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства».

#### **Научные консультанты:**

доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН [Аверьянов Александр Вячеславович](#)

доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН **Ярема Иван Васильевич**

#### **Официальные оппоненты:**

**Визель Александр Андреевич**, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии;

**Илькович Михаил Михайлович**, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, директор НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких, заведующий кафедрой пульмонологии ФПО;

**Шавров Андрей Александрович**, доктор медицинских наук, ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», заведующий отделением эндоскопии

#### **Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «12» февраля 2019 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета Д 001.052.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» по адресу: 107564, г. Москва, ул. Яузская аллея, д. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (107564, г. Москва, ул. Яузская аллея, д. 2; [www.critub.ru](http://www.critub.ru)).

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** Диагностика интерстициальных, воспалительных заболеваний и солитарных новообразований легких – один из наиболее трудных и не всегда решаемых малоинвазивными методами вопросов (Шмелев Е.И., 2009; Benzaquen S., 2017). В подобных случаях, как правило, необходим мультидисциплинарный подход с проведением комплекса исследований (Maher T.M., 2012). Он подразумевает анализ совокупности клинических проявлений, интерпретацию изображений компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР), микробиологических, цитологических и гистологических данных, полученных в результате выполнения бронхоскопии, бронхоальвеолярного лаважа и биопсии легких.

Известные методы лучевой диагностики (КТВР, рентгенография грудной клетки) входят в обязательный перечень исследований у пациентов с диффузными паренхиматозными заболеваниями легких (ДПЗЛ) (Deconinck V., 2013; Авдеев С.Н., 2017) и солитарными образованиями легких (Соколов В.В., 2016), однако далеко не всегда позволяют судить о характере патологического процесса в ткани легких.

Гистопатологический анализ играет очень важную роль при постановке диагноза (Черняев А.Л., 2014), однако и он имеет определенные ограничения, связанные как с объемом полученного биопсийного материала, так и с рисками для пациента при выполнении инвазивных вмешательств (Zhang D., 2010).

Оптимальным методом диагностики, позволяющим получить образец легочной ткани, является эндоскопическое исследование – бронхоскопия или торакоскопия, с выполнением биопсии. Проведение биопсии при бронхоскопии осуществляется путем введения щипцов через инструментальный канал эндоскопа и их продвижение через систему бронхов до уровня паренхимы легкого. Зона взятия биопсийного материала определяется на основании полученных компьютерных томограмм, что позволяет выполнить биопсию из конкретного сегмента или субсегмента. При этом прямая визуализация на макро-, микроскопическом уровне наиболее измененных тканей недоступна, что отрицательно сказывается на информативности получаемого материала. Кроме того, трансбронхиальная биопсия ткани легкого (ТББЛ), выполняемая без зрительного контроля, таит в себе риски развития пневмоторакса – 1-12% (Kumar S., 2015) и кровотечения – 2-9% (Carr I.M., 2012; Pourabdollah M., 2016).

При поражениях легких, технически не достижимых методом трансбронхиальной биопсии легкого (ТББЛ), либо требующих большого объема легочной ткани, выполняются чрезкожные видеоторакоскопические или торакотомические биопсии, риски при которых еще выше (Fibla J.J., 2012), к тому

же торакоскопическая или открытая биопсия легких может быть выполнена далеко не у всех пациентов (Han Q., 2015).

Аутофлюоресцентная бронхоскопия (Соколов В.В., 2011), использование системы для осмотра в узком спектре (Herth F.J., 2010), оптическая когерентная томография (Lam S., 2012) составляют группу биофотонных методов, дополняющих традиционную бронхоскопию с применением белого света и биопсию, однако, область их применения ограничивается лишь крупными бронхами. Даже ультратонкий бронхоскоп с диаметром 2,7 мм позволяет осмотреть бронхи лишь 6-7 порядка деления или субсегментарный уровень, тогда как дольковый бронх (15 порядок деления) имеет диаметр около 1 мм (Tanner NT, 2018).

Относительно недавно была разработана диагностическая система Cellvizio<sup>®</sup>, использующая принцип конфокальной лазерной эндомикроскопии (КЛЭМ) с миниатюрным конфокальным микроскопом, позволившая осматривать не только верхние, но и нижние дыхательные пути *in vivo* с разрешающей способностью в 3,5 мкм (Musani A.I., 2010; Thiberville L., 2012). КЛЭМ периферических дыхательных путей основана на использовании минизонда диаметром 1,4 мм, который через инструментальный канал бронхоскопа проводится к структурам ацинуса, при этом используется синий аргоновый лазерный луч с длиной волны 488 нм, проходящий через 30000 оптических волокон с последующей компьютерной обработкой отраженного сигнала. Такие параметры обеспечивают визуализацию внутриальвеолярных структур, обладающих эффектом аутофлюоресценции, в режиме реального времени. Инструментальная оценка эффективности терапии при ДПЗЛ до сегодняшнего дня проводится обычно на основании рентгенологических методик. Метод КЛЭМ потенциально может оценивать динамику заболеваний и эффективность лечения.

Таким образом, изучение возможностей КЛЭМ в респираторной медицине и внедрение нового метода в диагностическую бронхологию является очень актуальным и перспективным направлением исследований.

**Степень разработанности темы.** Несмотря на то, что метода КЛЭМ стал доступен для исследования дыхательной системы еще в 2007 году, технические особенности выполнения исследования и сложности интерпретации получаемых данных не позволяют считать эту область хорошо разработанной и изученной. В Российской Федерации изучением возможностей альвеолоскопии занимаются единичные центры, в связи с чем накоплены крайне скудные данные. Исследовательские группы во всем мире описывают изменения КЛЭМ картины у очень ограниченного количества пациентов с довольно узким кругом заболеваний легких. Эндомикроскопические признаки патологических процессов, затрагивающих структуру ацинуса, пока недостаточно изучены, фактически не разработаны диагностические критерии получаемых при альвеолоскопии изображений. Кроме того, до настоящего времени не

проводились исследования по выявлению взаимосвязей между КЛЭМ и КТВР характеристиками. Далеко не в полной мере изучены соответствия между эндомикроскопической и гистологической картинами патологических процессов. Все эти обстоятельства существенно ограничивает клиническую значимость метода КЛЭМ и свидетельствуют в пользу необходимости дальнейших активных исследований в данной области.

### **Цель исследования**

Установить роль конфокальной лазерной эндомикроскопии как нового метода прижизненной оценки респираторного компартмента дыхательных путей в диагностике ряда диффузных паренхиматозных, воспалительных и опухолевых заболеваний легких.

### **Задачи исследования**

1. Описать визуальную эндомикроскопическую картину ацинуса в норме и у пациентов с гетерогенными формами интерстициальных, воспалительных и опухолевых заболеваний легких.
2. Провести сравнение основных патогномоничных эндомикроскопических характеристик ряда диффузных паренхиматозных, воспалительных и опухолевых заболеваний легких с выделением диагностических паттернов.
3. Установить взаимосвязи между эндомикроскопическими, рентгенологическими и гистологическими характеристиками патологических процессов у больных с отдельными диффузными паренхиматозными, воспалительными и опухолевыми заболеваниями легких.
4. Определить возможности КЛЭМ в оценке динамики отдельных заболеваний легких, с наиболее специфичным эндомикроскопическим паттерном.
5. Выявить возможные неблагоприятные явления и ограничения, связанные с применением изучаемого метода диагностики.

### **Научная новизна**

Впервые описана эндомикроскопическая картина патологических изменений дистальных дыхательных путей при ДПЗЛ, инфекционных, воспалительных и опухолевых заболеваниях легких.

Впервые на основании совокупности данных КЛЭМ дистальных дыхательных путей разработаны специфические эндомикроскопические паттерны, отражающие основные изменения эластического микроскелета, состояния сосудов, внутриальвеолярных включений, характерных для отдельных диффузных паренхиматозных, воспалительных и опухолевых заболеваний легких.

Впервые проведен корреляционный анализ эндомикроскопических и рентгенологических характеристик, при гетерогенных заболеваниях легких, выявивший прямые сильные взаимосвязи между такими признаками как ретикулярные изменения на КТВР с толщиной и интенсивностью флюоресценции межальвеолярных перегородок, а также наличием в просвете флюоресцирующих интраальвеолярных комплексов (ФИК) и/или альвеолярных макрофагов при КЛЭМ; рентгенологически выявляемое наличие кист, воздушных ловушек и полостей с эндомикроскопическим размером альвеол.

Впервые проведен сравнительный анализ эндомикроскопических и гистологических признаков при ДПЗЛ, инфекционных и опухолевых заболеваниях легких. Установлено визуальное соответствие морфологической и КЛЭМ изображений при альвеолярном протеинозе, липоидной пневмонии, инвазивном легочном аспергиллезе, пневмоцистной пневмонии и некоторых других болезнях.

Впервые установлено, что разрешающая способность метода КЛЭМ в выявлении патологических изменений у пациентов с заболеваниями легких, характеризующимися накоплением в просвете альвеол белковых и/или липидных веществ, превосходит КТВР, являющуюся методом «золотого стандарта». Кроме того, впервые выявлено, что при большинстве изученных ДПЗЛ патологические изменения при КЛЭМ определяются как в пораженных легочных сегментах, так и в тех, где паренхима была интактной, согласно данным КТВР.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Результаты, полученные автором в результате исследования, дополняют имеющиеся теоретические представления по ряду нозологических форм, вошедших в исследование. Прежде всего, это относится к патоморфологическим особенностям заболеваний, сопровождающихся накоплением в просвете альвеол белковых и/или липидных веществ, таких как альвеолярный протеиноз и липоидная пневмония, которые ранее считались болезнями с очаговым поражением легочной паренхимы. В работе доказано, что при данных заболеваниях легких патологические изменения наблюдаются диффузно, в том числе и в участках паренхимы, интактных, согласно КТВР.

Полученные данные позволяют использовать КЛЭМ для первичной и дифференциальной диагностики заболеваний, сопровождающихся накоплением в альвеолах липидных и белковых субстанций, а также для оценки эффективности высокообъемного бронхоальвеолярного лаважа.

В используемых режимах лазерного облучения с длиной волны 488 нм метод КЛЭМ не выявляет строго специфических эндомикроскопических признаков, позволяющих поставить диагноз при ХОБЛ, бактериальной и пневмоцистной пневмонии, экзогенном аллергическом альвеолите, лимфагидромиоматозе, лангергансклеточном гистиоцитозе, саркоидозе с поражением легких, различных формах рака легких, и не должен использоваться

для первичной диагностики заболеваний, за исключением случаев, когда проводится дифференциальный диагноз с альвеолярным протеинозом и липоидной пневмонией, имеющих похожий рентгенологический паттерн «булыжной мостовой» (аденокарцинома со стелющимся ростом, пневмоцистная пневмония). Установленная высокая разрешающая способность КЛЭМ в выявлении патологических изменений, превосходящая КТВР, позволяет рассматривать метод КЛЭМ в качестве диагностического инструмента у пациентов с респираторной клинической симптоматикой и неясным диагнозом даже в отсутствие каких-либо КТ изменений.

В ряде случаев (при солитарных периферических новообразованиях легких) КЛЭМ позволяет улучшить точность и результативность трансбронхиальной биопсии легкого за счет предварительной визуализации «зоны интереса» и последующего заведения биопсийных щипцов по полюсу проводнику в ту же область.

**Методология, материалы и методы исследования.** Предметом исследования явилось определение возможностей метода конфокальной лазерной эндомикроскопии в респираторной диагностике, для чего было проведено сравнение данных эндомикроскопического, рентгенологического и гистологического методов в идентичных бронхолегочных областях у пациентов с различными заболеваниями легких для выявления морфометрических и визуализационных параллелей. Исследование зарегистрировано на международном сайте [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov), № NCT02006940.

Объектом работы явились 116 пациентов с ДПЗЛ, хроническими воспалительными, инфекционными и опухолевыми заболеваниями легких, а также 10 добровольцев без патологии со стороны дыхательной системы, подписавших информированное согласие на участие в исследовании. Всем пациентам проводилось общеклиническое, функциональное обследование (БАЛ) с молекулярно-генетическим анализом для первичной и дифференциальной диагностики. Использовались различные методы получения гистологического материала. Выполнялись эндоскопическое и эндомикроскопическое исследования, КТВР, в том числе одновременно с КЛЭМ. У здоровых добровольцев выполнялись КТВР и КЛЭМ. На основании анализа общего объема эндомикроскопических данных выделены нормальный и разновидности патологических эндомикроскопических паттернов, присущих изученным нозологическим формам заболеваний легких. При наличии полностью непораженных сегментов по данным КТВР, производилась отдельная эндомикроскопическая оценка пораженных и интактных зон. Выполнялся визуальный сравнительный анализ между эндомикрофото и гистологическими изображениями биоптатов, полученных из идентичных зон. Определенные КТВР и КЛЭМ характеристики, полученные в результате обследования аналогичных сегментов легких, в той или иной мере отражающие одни и те же патологические изменения, подвергались корреляционному анализу по Спирмену.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы Статистика 10, в операционной системе macOS Sierra, версия 10.12.6 с помощью программы Microsoft Office Excel 12.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. КЛЭМ является безопасным дополнительным методом диагностики заболеваний дыхательных путей, расширяющим понимание патологических изменений, происходящих в ацинарном пространстве в режиме реального времени, а в случаях альвеолярного протеиноза и экзогенной липоидной пневмонии позволяющим поставить точный диагноз и оценить эффективность лечения.

2. Эндомикроскопическая картина респираторного компартмента дыхательных путей в норме характеризуется визуализацией эластических волокон стенок бронхиол, альвеол с четкой округлой формой их полостей, сосудов и дополнительно внутрипросветных макрофагов у курильщиков.

3. Основными патологическими изменениями, выявляемыми методом КЛЭМ при ДПЗЛ, воспалительных, инфекционных и опухолевых заболеваниях, являются признаки дезорганизации эластических волокон ацинуса, включая каркас респираторной бронхиолы и альвеол, наличие внутрипросветных комплексов, клеток, секрета и включений, не визуализирующихся в норме.

4. Для каждой изученной нозологической формы заболеваний легких установлен эндомикроскопический паттерн, отражающий основные патологические изменения структуры эластического микроскелета ацинуса.

5. Выявлены взаимосвязи эндомикроскопических признаков с гистологическими и рентгенологическими характеристиками при ДПЗЛ, инфекционных, воспалительных и опухолевых заболеваниях легких.

6. Метод КЛЭМ дистальных дыхательных путей позволяет визуализировать патологические изменения в отделах с нормальной структурой паренхимы легких на тонких срезах при компьютерной томографии высокого разрешения.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Достоверность и обоснованность результатов работы подтверждается четкой формулировкой цели и вытекающих из нее задач, адекватным, соответствующим материалу, подбором статистических методов обработки полученных показателей, скрупулезным анализом базы данных по методам исследования и всесторонним изучением отечественной и зарубежной литературы для полноценной интерпретации результатов, а также большим объемом исследований и измерений параметров полученных эндомикрофото – всего проанализировано 11024 эндомикроскопических изображения из 2085 локализаций.

Основные результаты диссертации доложены и обсуждены на: IX конференции «Наноматериалы и наноплатформы», Москва, МНИОИ им. П.А.



Герцена, 2011; научно-практической конференции «Конфокальная лазерная эндомикроскопия дыхательных путей», Москва, ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, 2011; 3-ей международной конференции пользователей системы Cellvizio (3rd International Conference of Cellvizio Users – ICCU 2012), Рим, Италия, 2012; XVI Московском международном конгрессе по эндоскопической хирургии. Москва, РНЦХ, 2012; научно-практической конференции «Междисциплинарные аспекты дифференциальной диагностики и лечения больных туберкулёзом». Москва, НИИ фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО I МГМУ им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России, 2012; научно-практической конференции к 90летию со дня рождения профессора Р.Т. Панченкова. Москва, МГМСУ им. А.И. Евдокимова, 2012; II Международном конгрессе «Актуальные направления современной кардио-торакальной хирургии». Санкт-Петербург, 2012; 22-ом ежегодном конгрессе Европейского респираторного общества. Вена, Австрия, 2012; научно-практической конференции с международным участием «Современные эндоскопические технологии в диагностике и лечении заболеваний легких», Москва, ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, 2013; симпозиуме с международным участием «Конфокальная лазерная эндомикроскопия – новые возможности диагностики» в рамках XVI Съезда Общества эндоскопических хирургов России, Москва, ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского», 2013; симпозиуме молодых ученых (на английском языке) в рамках XXXIX сессии ЦНИИ Гастроэнтерологии «Мультидисциплинарный подход к гастроэнтерологическим проблемам», Москва, Здание «РИА Новости», 2013; 4ой международной конференции пользователей системы Cellvizio (4<sup>th</sup> International Conference of Cellvizio Users – ICCU 2013), Версаль, Франция, 2013; VII Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2013», Москва, 2013; 3-ем Международном симпозиуме по осложнениям в гастроинтестинальной эндоскопии, Ганновер, Германия, 2013; 23-ем ежегодном конгрессе Европейского респираторного общества, Барселона, Испания, 2013; форуме «Открытые инновации», Москва, МВЦ «Крокус Экспо», 2013; ежегодной международной конференции Американского торакального общества, Денвер, США, 2015; IV Международном конгрессе "Кардиоторакальная радиология", Санкт-Петербург, 2016; Юбилейном конгрессе российского общества рентгенологов и радиологов, Москва, 7 ноября 2016 года; Научно-практической конференции «Трудный диагноз при болезнях органов дыхания» на базе ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва, 14 марта 2017 года; VI съезде лимфологов России «Эпоха возрождения», Москва, 15 ноября 2017 года; XXVII Национальном Конгрессе по болезням органов дыхания, Санкт-Петербург, 19 октября 2017 года; V Юбилейном международном конгрессе и школах для врачей «Кардиоторакальная радиология», Москва, 23 марта 2018 года; V Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы современной пульмонологии», г. Махачкала, 29 марта 2018 года; Научно-практической конференции с международным участием «Современные эндобронхиальные технологии

диагностики и лечения» на базе ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, Москва, 25 апреля 2018 года. Апробация диссертации состоялась 5.09.2018 г. (протокол № 8/18) на совместном заседании кафедр: рентгенологии и ультразвуковой диагностики ФГОУ ДПО ИПК ФМБА России; производственной и клинической трансфузиологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России; госпитальной хирургии лечебного факультета ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России; кафедры фтизиатрии и пульмонологии лечебного факультета ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России; пульмонологии лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России; пульмонологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; членов ученого совета и сотрудников ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, ФГБУ ФНКЦ ФМБА России и ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко».

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности.** По тематике, методам исследования, предложенным новым научным положениям диссертация соответствует паспортам специальностей научных работников: 14.01.25 – «пульмонология», 14.01.17 – «хирургия» и областям исследования: пункты 1, 3-5 (14.01.25) и пункты 4, 5 (14.01.17).

**Внедрение результатов исследования в практику.** Основные результаты диссертации внедрены в практическую деятельность пульмонологического и эндоскопического отделений ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, в учебный процесс ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, а также кафедры госпитальной хирургии лечебного факультета ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. Материалы исследования представлены в отчёте по государственному заданию ФМБА России 2012-2014 гг. по теме: НИР «Открытое, проспективное, клинико-морфологическое сравнительное исследование по оценке эффективности, безопасности и переносимости метода конфокальной лазерной эндомикроскопии в диагностике заболеваний легких, желудочно-кишечного тракта, желчных и панкреатических протоков» и в отчёте по государственному заданию ФМБА России 2018 года по теме: НИР (ОКР) «Обоснование и разработка программы повышения качества пульмонологической помощи работникам отдельных отраслей промышленности с опасными условиями труда и населению отдельных территорий в медицинских учреждениях ФМБА России».

**Личный вклад автора.** Автор исследования лично формулировала цели и задачи исследования, разрабатывала дизайн исследования, проводила эндоскопические и эндомикроскопические исследования всем 116 пациентам и 10 здоровым добровольцам, разрабатывала оценочные шкалы, создавала протокол и шаблоны исследования, изучала полученные эндомикрофильмы и

эндомикрофото, выполняла измерения, сопоставляла эндомикроскопические, рентгенологические и гистологические характеристики, анализировала и обрабатывала полученные результаты.

**Публикации.** По материалам диссертационного исследования опубликовано 36 научных работ, в том числе 18 – в журналах, рекомендуемых ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, из них 7, входящих в международные базы данных, 1 монография (главы в соавторстве), 2 учебных пособия для врачей, 1 патент РФ на изобретение.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 310 страницах машинописного текста, включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, 3 главы собственных исследований, обсуждение результатов, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы, в том числе 25 отечественных и 214 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 64 таблицами и 108 рисунками.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Характеристика пациентов и методов исследования.** Для реализации поставленных цели и задач было проведено открытое, проспективное, интервенционно-диагностическое исследование 116 пациентов с гетерогенными заболеваниями легких, находившихся на стационарном обследовании и лечении в пульмонологическом отделении ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, являющегося базой ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, и 10 здоровых добровольцев, проходивших там же плановое профилактическое обследование и составивших группу сравнения.

*Критериями включения* были: предоставление подписанного письменного информированного согласия на участие в исследовании до начала каких-либо процедур; мужчины или женщины в возрасте 18-75 лет; состояние здоровья, позволяющее перенести эндоскопическое исследование с КЛЭМ минимальной длительностью 30 мин, в том числе и под наркозом; подтвержденный или предполагаемый диагноз одного из следующих заболеваний легких: новообразование легкого; саркоидоз легких; идиопатическая интерстициальная пневмония; экзогенный аллергический альвеолит (ЭАА); интерстициальное заболевание легких, ассоциированное с системной склеродермией (ИЗЛ СС); альвеолярный протеиноз (АП); липоидная пневмония (ЛП); лангергансклеточный гистиоцитоз (ЛКГ); лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ), синдром Картагенера; эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА); бактериальная пневмония; пневмоцистная пневмония; инвазивный легочный аспергиллез (ИЛА); ХОБЛ, хронический бронхит; наличие изменений по данным КТ ОГК, давностью не более 1 месяца; планируемая или имеющаяся морфологическая верификация диагноза (кроме хронического бронхита, ХОБЛ, бактериальной пневмонии, синдрома Картагенера). *Критерии исключения*

включали: тяжелую дыхательную недостаточность с потребностью в кислородотерапии ( $SpO_2 < 90\%$  или  $PaO_2 < 60$  мм рт. ст.); беременность, кормление грудью; легочное кровотечение, кровохарканье в течение 1 месяца до начала исследования; тяжелое сопутствующее заболевание, которое могло либо подвергнуть пациента риску из-за участия в исследовании, или же повлиять на результаты исследования, или на способность пациента принимать в нём участие; любое клинически значимое отклонение показателей от нормы в общем и биохимическом анализах крови, коагулограмме, при физикальном обследовании, исследовании пульса, артериального давления, которое могло подвергнуть пациента риску из-за участия в исследовании; любые заболевания системы кроветворения, в том числе нарушения свертываемости крови; психические расстройства; алкоголизм или иная токсическая зависимость в анамнезе, а также любое указание на низкий комплаенс.

Гетерогенные заболевания легких были разбиты на подгруппы по клинико-морфологическим критериям: диффузные паренхиматозные заболевания легких (ДПЗЛ) с преобладанием интерстициального поражения (саркоидоз – 23, неспецифическая интерстициальная пневмония (НИП) – 8, [идиопатический легочный фиброз](#) (ИЛФ) – 6, ИЗЛ СС – 2, ЛАМ – 2, ЛКГ – 2, ЭАА – 2, ЭГПА – 1); ДПЗЛ с преобладанием внутриальвеолярного поражения (АП – 6, ЛП – 1); инфекционные заболевания нижних дыхательных путей (БП – 15, ПП – 1, ИЛА – 1); хронические воспалительные заболевания нижних дыхательных путей (ЭФ ХОБЛ – 9, БФ ХОБЛ – 6, ХБ – 6, синдром Картагенера – 1); центральные и периферические злокачественные новообразования (муцинозная аденокарцинома – 2, ацинарная аденокарцинома – 3, папиллярная аденокарцинома – 9, плоскоклеточный рак – 7 и мелкоклеточный рак – 3).

Большинство участников исследования были людьми активного трудоспособного возраста. Возраст больных составил от 18 до 65 лет, средний возраст –  $45,3 \pm 15,7$ . Здоровые добровольцы были в возрасте от 26 до 45 лет, средний возраст –  $38,6 \pm 10,2$  лет.

Женщин в исследовании было чуть больше мужчин: среди пациентов 62 женщины и 54 мужчин, в числе здоровых добровольцев женщин было 6, мужчин – 4 (*табл. 2*).

Из 116 пациентов, вошедших в исследование, 25 – никогда не курили, 58 были активными курильщиками и 33 – бывшие курильщики. Средний индекс курения (ИК) составил  $18,9 \pm 12,8$  пачка-лет. Среди здоровых добровольцев курящих было 10 человек, 5 никогда не курили, еще 5 – бросили курить от 2 до 10 лет назад. Средний ИК составил  $14,2 \pm 8,8$  пачка-лет.

Большинство пациентов с легочными заболеваниями и без таковых имели 1 или 2 сопутствующих заболевания.

Основные характеристики пациентов с заболеваниями легких и здоровых добровольцев представлены в *таблице 1*.

**Таблица 1** – Основные клинико-демографические характеристики пациентов и здоровых добровольцев

Показатель	Пациенты n = 116		Здоровые добровольцы n = 10		Всего n = 126 абс. (%)
	абс.	%	абс.	%	
мужской пол	62	53,4	6	60,0	68 (54,0)
женский пол	54	46,6	4	40,0	58 (46,0)
возраст 18-49 лет	49	42,2	10	100	59 (46,8)
возраст 49-65 лет	67	57,8	–	–	67 (53,2)
ИК, пачка-лет	АК	22,4±5,1	–	15,3±7,0	–
	БК	17,4±6,3	–	12,2±9,2	–
среднее количество сопутствующих заболеваний у 1 человека	1,5	–	0,9	–	1,4

У пациентов с раком легких процесс был диагностирован на стадии 1А (15) или 1В (9). 6 пациентам с центральным раком легких выполнена пульмонэктомия, 18 больным с периферическим раком легких выполнена лоб- (13), билоб- (4) или пульмонэктомия (1).

У всех 116 пациентов с легочными заболеваниями и здоровых добровольцев производилось общеклиническое обследование, включавшее сбор анамнеза, определение жалоб, общий осмотр и физикальное исследование пациентов. Выполнялся общий анализ крови, мочи и мокроты, биохимический анализ крови, коагулограмма, определялась группа крови и резус-фактор, производилась ЭКГ. У всех 116 пациентов исследовалась функция внешнего дыхания методом спирометрии с бронхолитической пробой. Пациентам с подозрением на инфекционные и опухолевые заболевания выполнялся диагностический бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) с последующим ПЦР анализом жидкости БАЛ на пневмоцисту, микобактерию туберкулеза, проводились бактериологические посеvy лаважной жидкости и ее цитологический анализ. Пациентам с альвеолярным протеинозом производился высокообъемный БАЛ легких как основной метод лечения.

Всем пациентам (116), соответствовавшим критериям включения/исключения, и здоровым добровольцам проведена КЛЭМ дыхательных путей. КЛЭМ выполнялась с помощью диагностической системы Cellvizio® (Mauna Kea Technologies, France) с использованием минизонда

Alveoflex диаметром 1,4 мм, разрешающая способность которого составляет 3,5 мкм, диаметр оптического поля – 600 мкм, глубина исследования – 0– 50 мкм, с фиксацией 12 изображений в секунду. При альвеолоскопии не применялись дополнительные флюорофоры с фиксацией только обладающих естественной аутофлюоресценцией структур бронхов и легочной паренхимы, к которым

относятся эластин, коллаген IV типа, альвеолярные макрофаги курильщиков, белково- и липидосодержащие структуры и некоторые другие структуры и вещества. Обследовались все технически доступные сегментарные и субсегментарные бронхи, для каждой бронхолегочной области. В рамках первичной КЛЭМ было проанализировано 11024 эндомикрофото из 2085 различных локализаций. Записывались индивидуальные видеофайлы в формате MKT, которые анализировались и оценивались ретроспективно, после завершения эндоскопического исследования с использованием встроенной программы (Cellvizio viewer, version 1.6.0; Mauna Kea Technologies). Количественно оценивались следующие эндомикроскопические параметры: толщина межальвеолярных перегородок ( $\mu m$ ), размер альвеолярных макрофагов ( $\mu m$ ), диаметр сосудов ( $\mu m$ ), размер флюоресцирующих интраальвеолярных комплексов (ФИК) ( $\mu m$ ), интенсивность флюоресценции межальвеолярных перегородок (*усл. ед.*), альвеолярных макрофагов и ФИК. Полуколичественным методом (в баллах) оценивались признаки понижения воздушности альвеол, наличие флюоресцирующей вязкой жидкости и/или секрета в просвете альвеол, наличие гигантских форм альвеолярных макрофагов и ФИК, признаки замещения альвеолярной структуры элементами соединительной ткани. При наличии полностью непораженных сегментов по данным КТВР, производилась отдельная эндомикроскопическая оценка пораженных и интактных зон. В результате анализа КЛЭМ изображений для каждой изученной нозологической формы формировался эндомикроскопический паттерн, характеристики которого далее сравнивались с данными гистологического и КТВР исследований.

Пациентам с альвеолярным протеинозом (АП) альвеолоскопия была выполнена несколько раз – после высокообъемного БАЛ с целью контроля эффективности лечения и в различные сроки после первичной госпитализации для оценки отдаленных результатов лечения и анализа интенсивности процесса повторного накопления внутрисветных комплексов.

78 больным с определенными нозологическими формами после альвеолоскопии был выполнено взятие гистологического материала трансбронхиально или видеоторакоскопически (*табл. 2*). При центральном раке верификация получена в результате выполнения обычной щипцевой биопсии у 4 пациентов и криобиопсии у 2 больных. Изменения, определяемые при световой микроскопии, визуально сравнивались с составляющими КЛЭМ паттернов при конкретных нозологических формах. Биопсия не выполнялась пациентам с ХОБЛ (15), БП (7 из 15), ХБ (6), при ЭГПА (1) и синдроме Картагенера (1), одной из пациенток с ИЗЛ СС, и одному из пациентов с ИЛФ. У этих пациентов диагноз основывался на данных эндоскопического, клиничко-лабораторного обследования, ФВД и КТВР, и, соответственно, не проводилось сопоставление эндомикроскопического и гистологического паттернов.

**Таблица 2** – Характеристика методов биопсии при верификации диагноза у пациентов с заболеваниями легких, кроме центрального рака (n – 78)

---

Нозологическая форма	ТББЛ		ВАТС	
	абс.	%	абс.	%
саркоидоз (n = 23)	22	95,7	1	4,3
НИП (n = 8)	7	87,5	1	12,5
Внебольничная пневмония (n = 8 из 15)	8	100	–	–
липоидная пневмония (n = 1)	1	100	–	–
идиопатический легочный фиброз (n = 5 из 6)	–	–	5	100
интерстициальное заболевание легких, ассоциированное с системной склеродермией (n = 1 из 2)	1	100	–	–
альвеолярный протеиноз (n = 6)	3	50	3	50
лангергансклеточный гистиоцитоз (n = 2)	1	50	1	50
лимфангиолейомиоматоз (n = 2)	1	50	1	50
инвазивный легочный аспергиллез (n = 1)	1	100	–	–
экзогенный аллергический альвеолит (n = 2)	2	100	–	–
пнеумоцистная пневмония (n = 1)	1	100	–	–
периферические опухолевые поражения легких (n = 18)	8	44,4	10	55,6
Итого (n-78)	56	71,8	22	28,2

КТВР исследование выполнено всем пациентам (116) до проведения эндоскопического исследования и всем здоровым добровольцам для исключения легочной патологии. С целью контроля лечения 6 пациентам с АП произведено повторное КТВР. При сопоставлении данных КТВР и КЛЭМ паттернов выбирались рентгенологические симптомы и характеристики, аналоги которых при КЛЭМ могли быть оценены количественно или полуколичественно. Среди этих признаков оказались: утолщение внутридольковых перегородок, утолщение междольковых перегородок, наличие очажков, участки «матового стекла», зоны консолидации, воздушные ловушки, «сотовое легкое», кисты и полости. В каждом сегменте легких, где выполнялась альвеолоскопия, данные КТ признаки оценивались по 5-балльной шкале. Далее производился подсчет процента пораженной площади (с округлением до ближайших 5%), затем проценты умножались на количество баллов по каждому КТВР-симптому (модифицированный метод К. Oda, 2014). После чего производился расчет коэффициентов корреляции по Спирмену между КТВР и КЛЭМ показателями в идентичных бронхолегочных областях.

При наличии полностью непораженных легочных сегментов, по данным КТВР, КЛЭМ паттерн подразумевал отдельную обработку и расчет

эндомикроскопических данных для интактных и рентгенологически измененных сегментов.

Дополнительно выполнено КЛЭМ исследование *in vitro* на материале, полученном в результате операций у 26 пациентов с раком легкого, с целью сравнительного анализа эндомикрофото различных типов рака с гистологическими паттернами.

**Статистическая обработка** данных диссертационного исследования осуществлялась с использованием программы Статистика 10, а также в операционно системе macOS Sierra, версия 10.12.6 с помощью программы Microsoft Office Excel 12. Для абсолютных величин производился расчет средней величины  $M$ , стандартного отклонения  $s$ , стандартной ошибки средней арифметической  $m$ . Демографические данные исследуемых групп пациентов и здоровых добровольцев обрабатывались с применением критерия Стьюдента для независимых выборок. Для выборок с ненормальным распределением использовался U-критерий Манна-Уитни. Для определения наличия корреляционных связей между КТВР и КЛЭМ характеристиками в идентичных бронхолегочных областях рассчитывались коэффициенты корреляции по Спирмену. Градация силы корреляционных связей производилась по шкале Чеддока. Различия считались статистически достоверными при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

При всех изученных нозологических формах ДПЗЛ, инфекционных и воспалительных заболеваний были установлены составляющие эндомикроскопических паттернов, представленные в таблицах 3-4.

**Таблица 3** – Сводные данные по характеристикам КЛЭМ паттерна при ДПЗЛ с интерстициальным поражением

	СЛ	НИП	ИЛФ	ИЗЛ СС	ЛКГ	ЛАМ	ЭАА	ЭГПА
d альвеол, $\mu m$	248,5±28,9 253,9±29,1	236,9±18,5 249,6±33,6	254,6±32,3 270,9±35,8	251,4±27,8 269,0±30,0	254,3±30,1 359,9±63,3*	400,2±53,1	269,7±38,0	285,3±24,9
толщина межальв. перег., $\mu m$	10,1±0,3 11,7±1,3*	10,0±1,2 12,4±1,8*	12,2±1,6 15,7±2,7**	10,6±1,1 15,4±3,1*	9,2±1,4 8,1±2,9*	8,6±3,5	12,6±1,8	12,8±2,6
p-p AM, $\mu m$	20,5±1,2 21,1±1,7	20,1±0,9 21,5±1,7	–	20,9±1,8 21,7±0,3	22,7±1,6 25,5±2,9*	–	22,8±1,9	20,0±1,3
d сосудов, $\mu m$	90,0±21,5 97,4±25,2*	73,1±9,4 120,3±38,0	109,2±25,9 125,9±35,7*	118,0±33,7 118,8±32,7	71,4±21,8 123,0±43,0	130,7±37,1	141,2±46,8	123,3±40,6
p-p ФИК, $\mu m$	–	–	–	–	215,6±25,3	–	–	–
ИФ перег., усл. ед.	45,6±7,3 52,3±10,6*	56,1±7,5 63,9±8,9	62,9±9,0 70,2±11,3	50,3±5,7 54,9±8,3	51,0±3,3 54,2±9,8	32,1±5,0	57,2±8,2	58,1±7,2
ИФ AM, усл. ед.	76,2±9,6 76,0±10,7	65,2±7,3 79,5±11,6*	–	56,7±7,6 54,3±9,6	87,7±2,9 96,4±6,1	–	83,2±7,2	52,0±5,2



ИФ ФИК, усл. ед.	–	–	–	–	85,9±21,7	–	–	–
дистелектаз	53/275 (19,3%)	47/127 (37,0%)	–	5/42 (11,9%)	2/35 (5,7%)	12/33 (36,4%)	8/35 (22,9%)	5/15 (33,3%)
уголщ. перег. > 12 $\mu$ m	45/275 (16,3%)	34/127 (26,8%)	74/117 (63,2%)	28/42 (66,7%)	5/35 (14,3%)	6/33 (18,2%)	11/35 (31,4%)	8/15 (53,3%)
уголщ. перег. > 20 $\mu$ m	14/275 (5,1%)	17/127 (13,4%)	45/117 (38,5%)	15/42 (35,7%)	2/35 (5,7%)	2/33 (6%)	2/35 (5,7%)	4/15 (26,7%)
истончение перег.	–	–	–	3/42 (7,1%)	16/35 (45,7%)	16/33 (48,5%)	8/35 (22,9%)	2/15 (13,3%)
выраж. увелич. d альвеол	–	–	–	–	7/35 (20,0%)	10/33 (30,3%)	2/35 (5,7%)	1/15 (6,7%)
фрагм. эл. волокон	–	6/127 (4,7%)	–	–	–	–	–	–
фиброз частичный	18/275 (6,5%)	–	40/117 (34,2%)	10/42 (23,8%)	–	–	7/35 (20,0%)	–
фиброз полный	–	–	14/117 (12,0%)	4/42 (9,5%)	–	–	2/35 (5,7%)	–
гигантские АМ	16/275 (5,8%)	12/127 (9,4%)	–	4/42 (9,5%)	25/35 (71,4%)	–	13/35 (37,1%)	–
флоор. эл-ты 3-7,5 $\mu$ m	–	29/127 (22,8%)	16/117 (13,7%)	6/42 (14,3%)	4/35 (11,4%)	9/33 (27,3%)	9/35 (25,7%)	7/15 (46,7%)
слизист. секрет	–	33/127 (26%)	26/117 (22,2%)	–	–	–	–	–
флоор. ж-ть в альвеолах	–	–	0%	3/42 (7,1%)	3/35 (8,6%)	18/33 (54,5%)	10/35 (28,5%)	5/15 (33,3%)
норма	117/275 (42,5%)	18/127 (14,2%)	23/117 (19,6%)	11/42 (26,2%)	2/35 (5,7%)	11/33 (33,3%)	7/35 (20,0%)	3/15 (20%)

Примечание: верхняя строка значений – зоны, неизмененные, согласно данным КТВР, нижняя строка – зоны, рентгенологически измененные. Расшифровка дробных обозначений – число бронхолегочных областей с выявленным признаком / общее число обследованных бронхолегочных областей при данной нозологической форме. \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,001$ , при сравнении с зонами без изменений на КТВР

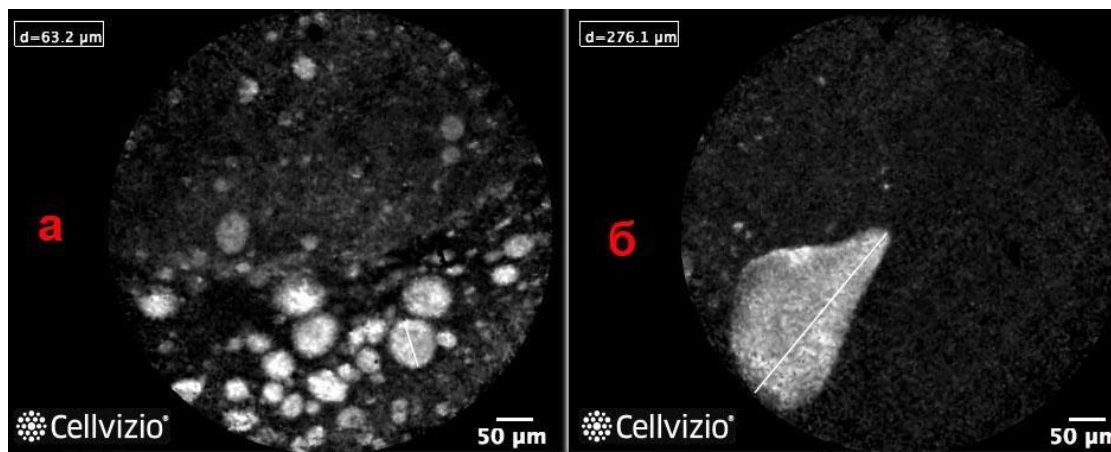
**Таблица 4** – Сводные данные по характеристикам КЛЭМ паттерна при ДПЗЛ с внутриальвеолярным поражением, заболеваниях легких инфекционной этиологии и хронических воспалительных заболеваний нижних дыхательных путей

	АП	ЛП	БП	ПП	ИЛА	ХОБЛ ЭФ	ХОБЛ БФ	ХБ	СК
d альвеол, $\mu$ m	264,6±27,9 250,8±16,8	273,2±21,2 259,4±24,7	257,7±31,3 274,6±32,6	300,3±31,2	263,2±36,6 313,8±58,2	294,7±49,8 345,4±67,8*	271±74 298±78*	280,2±42,1 283,6±39,7	308,2±76,5 408,3±103,4*
толщина межалв. перег., $\mu$ m	11,3±0,9 10,9±1,0	11,2±1,2 11,2±1,3	10,1±0,7 12,9±2,0*	11,9±1,7	10,6±0,7 12,2±1,8*	9,2±1,3 7,9±3,1*	10,5±2,1 13,1±4,2*	9,3±2,8 11,7±2,5*	9,8±3,2 7,3±2,4*
p-p АМ, $\mu$ m	25,2±2,2 25,6±3,5	22,8±3,5 22,6±2,4	19,5±0,9 18,8±1,0	20,1±1,6	23,8±1,1 24,6±2,3*	19,4±1,1 19,2±1,2	19,4±1,8 22,9±2,0	21,7±0,8 20,2±1,6	19,5±1,2 20,9±1,7
d сосудов, $\mu$ m	94,4±15,0 94,8±20,8	91±55 108,6±32,1	108,1±31,2 127,4±40,2	143,3±40,7	111,7±18,0 129,5±43,8	99,7±45 96,0±28,4	122±65 144±99	90,7±57,1 88,4±36,0	129,2±52,0 102,3±57,5
p-p ФИК, $\mu$ m	80,4±16,2 81,3±21,6	50,1±10,0 55,4±16,3	–	105,1±16,2	–	–	–	–	–
ИФ перег., усл. ед.	59,6±6,2 60,3±10,3	45,3±5,6 49,6±4,9	42,3±5,3 52,8±6,8*	50,6±4,7	51,6±5,6 55,7±8,1	44,1±4,8 38,2±5,9**	42,1±5,2 47,7±8,2*	39,5±4,9 42,5±5,5*	41,3±5,9 32,1±5,2*

ИФ АМ, усл. ед.	95,2±37,0 88,3±20,5	70,8±15,7 73,5±11,4	61,3±7,2 59,8±8,7	66,2±9,1	85,3±8,9 78,8±11,2	76,6±11,8 75,0±8,8	67,9±12,3 63,5±10,0	57,2±10,7 62,2±12,4	61,7±8,3 52,1±9,2
ИФ ФИК, усл. ед.	105,7±3,6 113,7±25,6*	72,5±17,9 78,7±25,1	–	86,4±17,7	–	–	–	–	–
дистелектаз	–	–	92/273 (33,7%)	3/14 (21,4%)	9/19 (47,4%)	24/157 (15,3%)	8/102 (7,8%)	5/105 (4,8%)	6/16 (37,5%)
утолщ. перег. > 12 $\mu\text{m}$	23/121 (19%)	3/23 (13,0%)	117/273 (42,9%)	8/14 (57,1%)	6/19 (31,6%)	23/157 (14,6%)	34/102 (33,3%)	22/105 (21%)	4/16 (25%)
утолщ. перег. > 20 $\mu\text{m}$	15/121 (12,4%)	–	15/273 (5,5%)	6/14 (42,9%)	4/19 (21,1%)	3/157 (1,9%)	32/102 (12,7%)	1/105 (0,9%)	–
истончение перег.	2/121 (1,7%)	2/23 (8,7%)	3/273 (1,1%)	2/14 (14,3%)	4/19 (21,1%)	63/157 (40,1%)	22/102 (21,6%)	17/105 (16,2%)	12/16 (75%)
выраж. увелич. d альвеол	–	–	–	–	4/19 (21,1%)	38/157 (24,2%)	2/102 (1,9%)	–	13/16 (81,3%)
фрагм. эл. волокон	4/121 (3,3%)	–	–	–	–	10/157 (6,4%)	–	–	–
фиброз частичный	3/121 (2,5%)	–	15/273 (5,5%)	1/14 (7,1%)	–	–	1/102 (0,9%)	1/105 (0,9%)	3/16 (18,8%)
фиброз полный	–	–	4/273 (1,5%)	–	–	–	–	–	1/16 (6,3%)
гигантские АМ	58/121 (47,9%)	15/23 (65,2%)	–	–	11/19 (57,9%)	11/157 (7,0%)	13/102 (12,7%)	9/105 (8,6%)	3/16 (18,8%)
флюор. эл-ты 3-7,5 $\mu\text{m}$	–	–	62/273 (22,7%)	7/14 (50%)	–	43/157 (27,4%)	43/102 (42,2%)	28/105 (26,7%)	2/16 (12,5%)
слизист. секрет	–	–	–	–	–	43/157 (27,4%)	32/102 (31,4%)	41/105 (39%)	–
флюор. ж-ть в альвеолах	91/121 (75,2%)	17/23 (73,9%)	74/273 (27,1%)	3/14 (21,4%)	16/19 (84,2%)	–	32/102 (31,4%)	–	13/16 (81,3%)
норма	24/121 (19,8%)	1/23 (4,3%)	112/273 (41,0%)	–	4/19 (21,1%)	22/157 (14%)	17/102 (16,7%)	29/105 (27,6%)	–

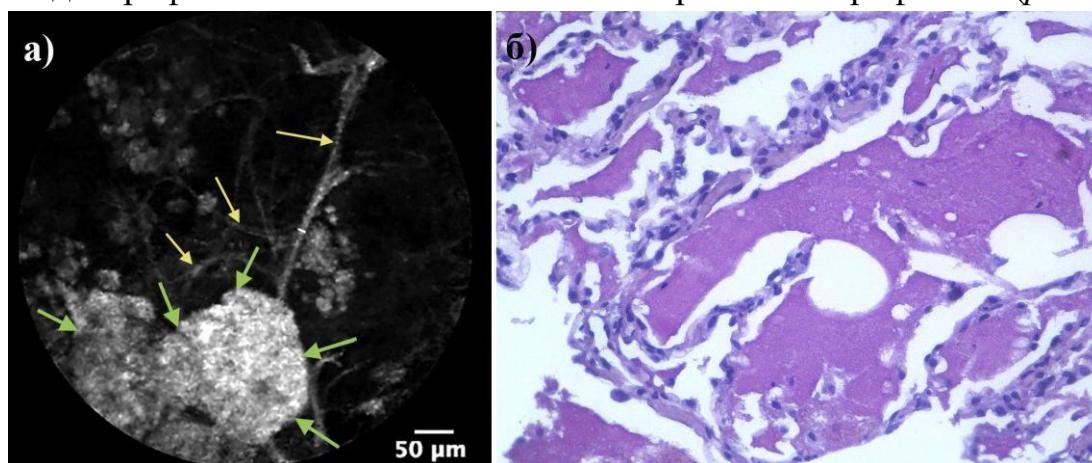
Примечание: верхняя строка значений – зоны, неизмененные, согласно данным КТВР, нижняя строка – зоны, рентгенологически измененные. Расшифровка дробных обозначений – число бронхолегочных областей с выявленным признаком / общее число обследованных бронхолегочных областей при данной нозологической форме. \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,001$ , при сравнении с зонами без изменений на КТВР

Наиболее специфические изменения, характеризующие КЛЭМ паттерн, установлены при ДПЗЛ с преобладанием внутриальвеолярного поражения. При АП (121 бронхолегочная область у 6 пациентов) в дистальных дыхательных путях в 74,4% исследованных областей встречались специфические ярко флюоресцирующие комплексы (65-350  $\mu\text{m}$ ), представляющие собой гранулированный липопротеиновый материал, накапливающийся в просвете альвеол ввиду нарушения клиренса сурфактанта, а также альвеолярные макрофаги, нагруженные этим материалом (*рис. 1*).



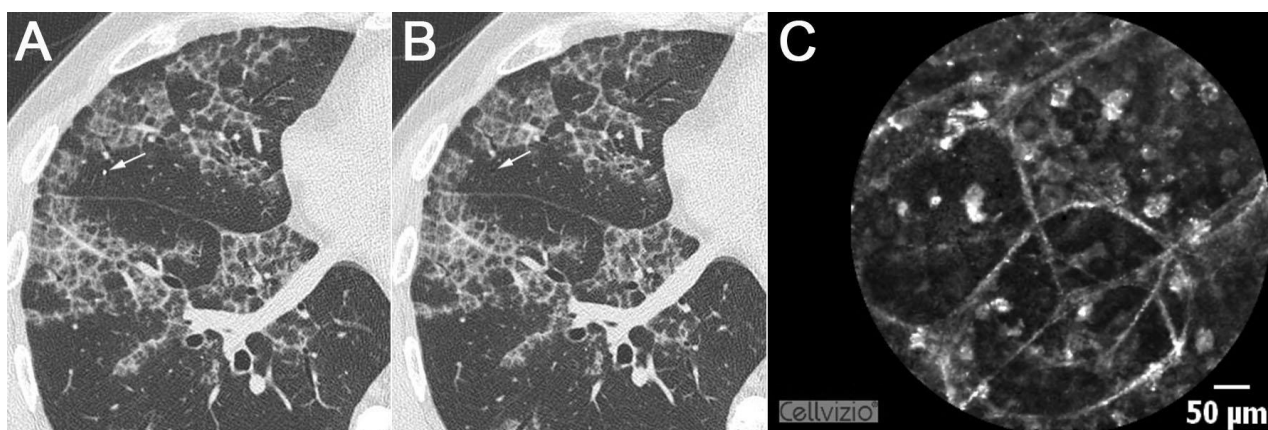
**Рисунок 1** – Разнообразие размеров и форм флюоресцирующих интраальвеолярных комплексов в просвете альвеол (а, б), с обилием макрофагов в том числе и гигантских форм (а)

Гистологически ФИК соответствовали аморфным липопротеиновым массам с дистрофически измененными альвеолярными макрофагами (рис. 2).



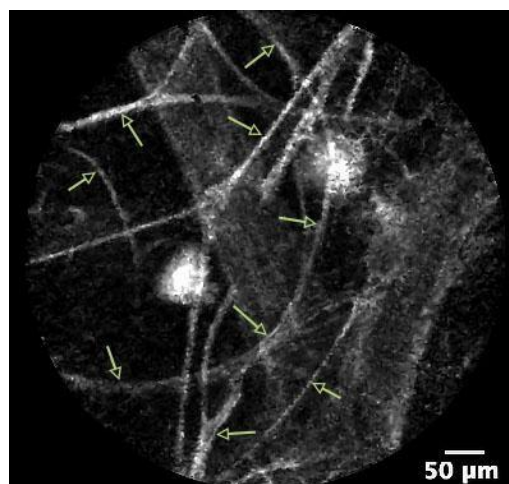
**Рисунок 2** – А. КЛЭМ картина при АП с флотирующими в просвете альвеол липопротеиновыми аморфными массами (зеленые стрелки), на фоне которых различимы неизменные межальвеолярные перегородки (желтые стрелки). Б. ТББЛ. Стенки альвеол тонкие, обычного строения, в просветах альвеол – скопление гомогенных зернистых масс, пролиферация нескольких альвеолоцитов 2 типа. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$

Альвеолоскопия измененных и интактных сегментов, проведенная одновременно с КТВР, показала, что специфические изменения в легких, отличающиеся лишь количественно, отмечаются не только в отделах с «матовым стеклом» и «булыжной мостовой», но и в участках без каких-либо изменений на КТВР, что доказало более высокую разрешающую способность метода КЛЭМ (рис. 3). Наиболее выраженная корреляционная связь получена между утолщением междольковых перегородок при КТВР и толщиной межальвеолярных перегородок при КЛЭМ ( $r = 0,48$ ,  $p = 0,000$ ).



**Рисунок 3** – Соответствие между КТВР и КЛЭМ изображениями. Последний скан (А) 4-го сегмента справа, где минизонд (стрелка) еще виден и первый следующий 1-мм скан без минизонда (стрелка) (В), демонстрирующие отсутствие КТВР симптомов заболевания. КЛЭМ (С) показывает флотирующие внутриальвеолярные комплексы на фоне сохраненной альвеолярной структуры

При ЛП (23 области у 1 пациента) эндомикроскопическая картина была очень близкой к АП, однако, ФИК имели менее выраженную интенсивность флюоресценции, ввиду преимущественного содержания жировой субстанции (рис. 4).

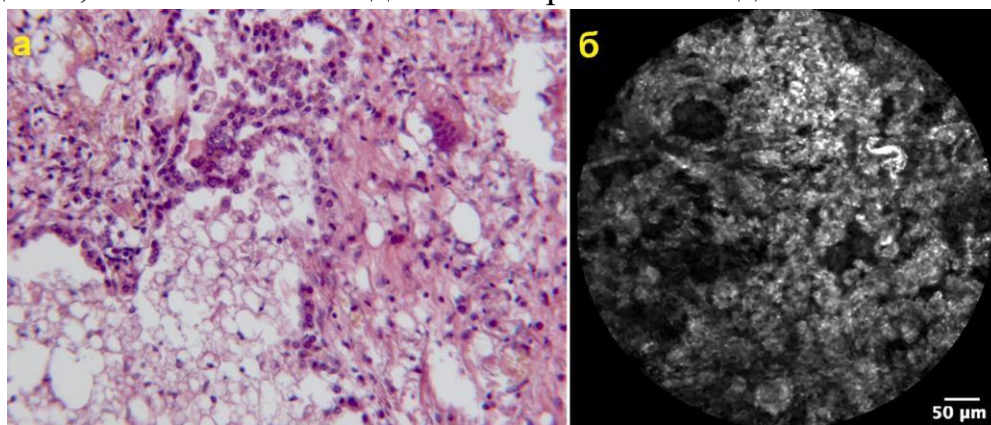


**Рисунок 4** – КЛЭМ при ЛП. Альвеолярная структура полностью сохранена с нормальными межальвеолярными перегородками (стрелки). В центральной части эндомикрофото определяются взвешенные в просвете округлые образования с неравномерной флюоресцентной активностью диаметрами 61,9 и 84,7 мкм

Помимо жировой субстанции, ФИК содержали еще альвеолярные макрофаги, внутри которых были заключены крупные вакуоли с липидами. Эти данные были полностью подтверждены гистологической картиной при исследовании биоптатов после ТББЛ посредством световой микроскопии (рис. 5). При корреляционном анализе между КЛЭМ и КТВР характеристиками у пациента с ЛП установлены достоверные наиболее заметно выраженные связи между утолщением междольковых перегородок и размером ФИК ( $r = 0,59$ ,  $p = 0,01$ ), наличием зон консолидации и толщиной межальвеолярных перегородок ( $r = 0,61$ ,  $p = 0,007$ ). Флотирующие комплексы при ЛП выявлялись не только в



базальных сегментах, но в большинстве осмотренных полей, в том числе в верхних долях, полностью свободных от поражения по данным КТВР.

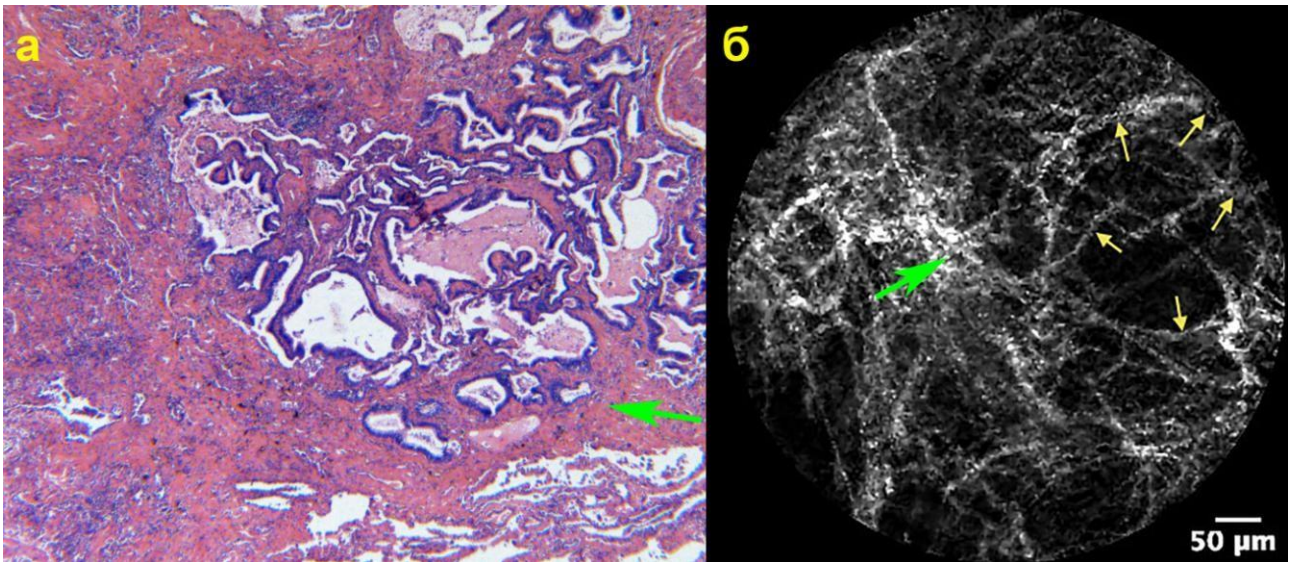


**Рисунок 5** – А. Гистологическое изображение. Экзогенная липоидная пневмония. В просветах альвеол и интерстиции определяется скопление липидных капель и липофагов. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$ . Б. Эндомикрофото. В альвеолярных ходах визуализируется максимальное количество содержимого, представляющего собой совокупность альвеолярных макрофагов и липидной субстанции. Межальвеолярные перегородки не визуализируются

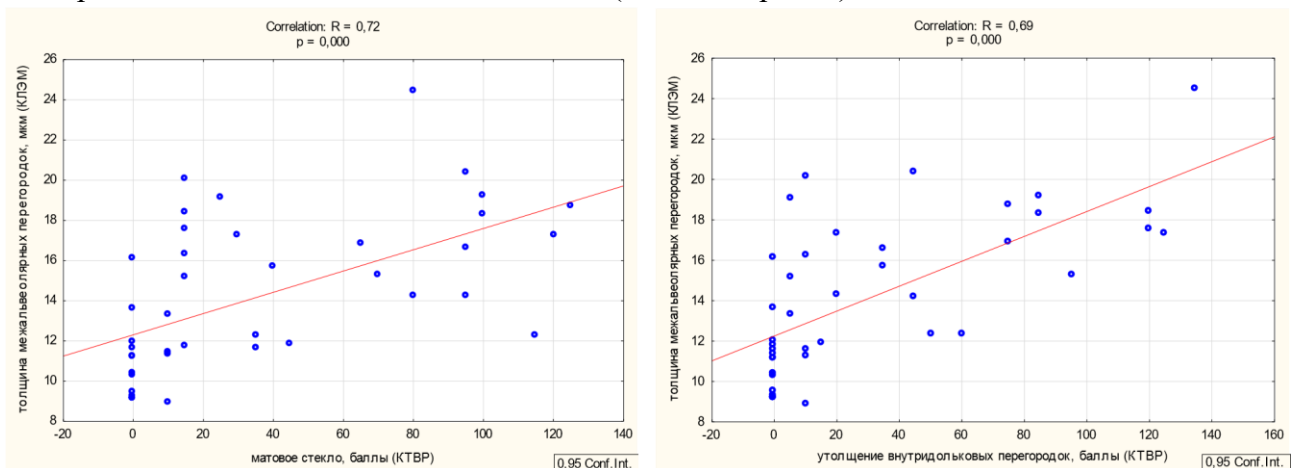
В целом, у пациентов с АП и ЛП получено малое количество достоверных корреляционных связей между КТВР и КЛЭМ характеристиками, преимущественно слабых или выраженных умеренно. Это также свидетельствует в пользу того, что КТ-картина не отражает полного масштаба поражения легочной паренхимы при заболеваниях, сопровождающихся накоплением белково-липидных веществ в альвеолах, тогда как метод КЛЭМ позволяет более прицельно и полно рассмотреть изменения и ближе подойти к сути патологического процесса.

Из всех нозологических форм ДПЗЛ с преобладанием интерстициального поражения самыми значимыми были изменения эндомикроскопической картины при ИЛФ, ИЗЛ СС, ЛКГ и ЛАМ.

При ИЛФ (117 областей у 6 пациентов) и ИЗЛ СС (42 области у 2 пациенток) в 34,2% и 23,8% бронхолегочных зон, соответственно, в части осмотренных полей отмечалось замещение нормальной структуры альвеол соединительнотканными элементами в виде ярко флюоресцирующих хаотично ориентированных фибрилл и узелков, в 12,0% и в 11,4% альвеолярные структуры не дифференцировались. Такие изменения соответствовали очагам фиброза интерстиция, определяемым при световой микроскопии биоптатов из соответствующих зон (*рис. 6*). Наиболее выраженные корреляционные связи при ИЛФ установлены между утолщением внутридольковых перегородок и участками «сотопого легкого» при КТВР и признаками замещения альвеолярной структуры элементами соединительной ткани при КЛЭМ ( $r=0,5$ ,  $p=0,000$ ;  $r=0,51$ ,  $p=0,000$ , соответственно) (*рис. 7*). При ИЗЛ СС утолщение внутри- и междольковых перегородок, наличие «матового стекла» и «сотопого легкого» коррелировали с толщиной межальвеолярных перегородок ( $r=0,69$ ,  $p=0,000$ ;  $r=0,69$ ,  $p=0,000$ ;  $r=0,72$ ,  $p=0,000$ ;  $r=0,69$ ,  $p=0,000$ ; соответственно).



**Рисунок 6** – ИЛФ с сотовой дегенерацией. А. Гистологическое изображение. ОИП: Фиброз с микросотами и сохранными альвеолами. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 40$ . Б. Эндомикрофото. Определяется фокус полного замещения эластического микроскелета альвеол элементами с неравномерно выраженной флюоресценцией (зеленая стрелка). При этом различимы стенки единичных альвеол (желтые стрелки)

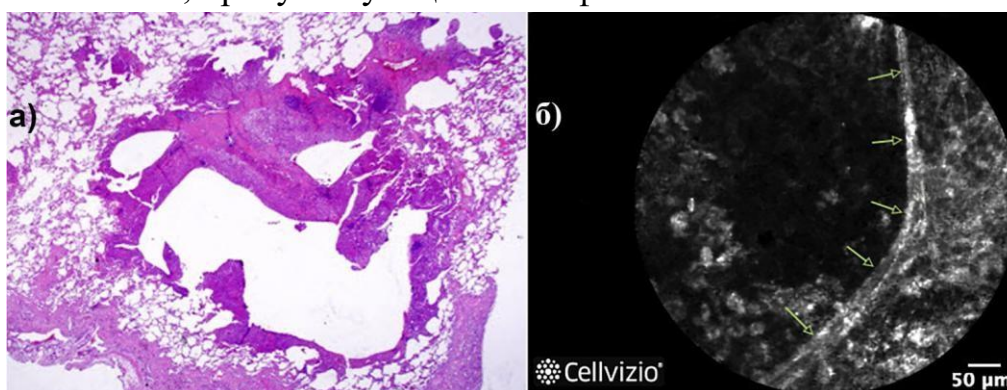


**Рисунок 7** – Графическое отображение корреляционных взаимосвязей КТВР и КЛЭМ изменений у пациентов с ИЛФ

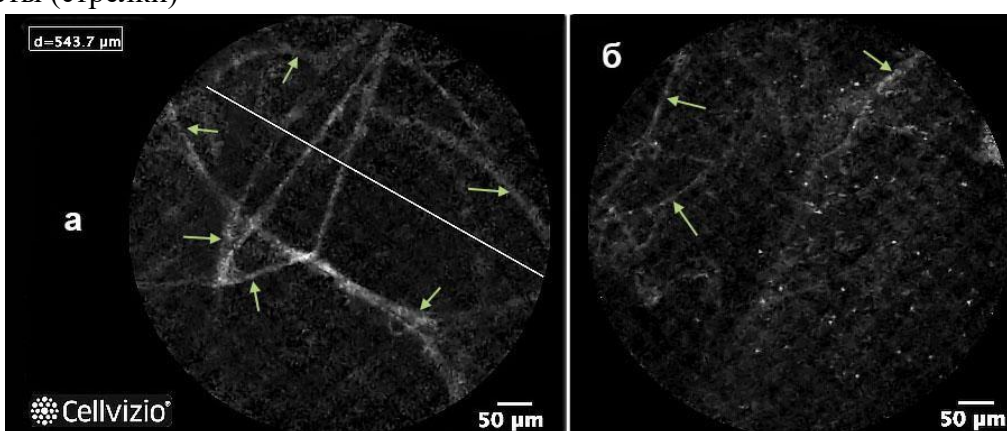
При ЛКГ (35 областей у 2 пациентов) и ЛАМ (33 области у 2 пациенток) эндомикроскопически определялось общее увеличение размера альвеол до 350450 мкм, истончение межальвеолярных перегородок  $< 9$  мкм, частичная визуализация альвеолярных структур с размером, превышающим размер поля зрения ( $0,28 \text{ мм}^2$ ) и толщиной стенок 45-65 мкм в 20-30% обследованных зон, которые гистологически соответствовали кистозным или микрокистозным структурам (рис. 8). Основными отличительными особенностями КЛЭМ паттерна при ЛАМ (рис. 9) являлись более выраженное увеличение диаметра альвеол и отсутствие визуализации альвеолярных макрофагов, тогда как при ЛКГ (рис. 10) они визуализировались в значительном количестве, причем в 71,4% областей присутствовали гигантские формы. Внутрипросветное содержимое при ЛАМ может быть отнесено на счет скапливающейся в просвете



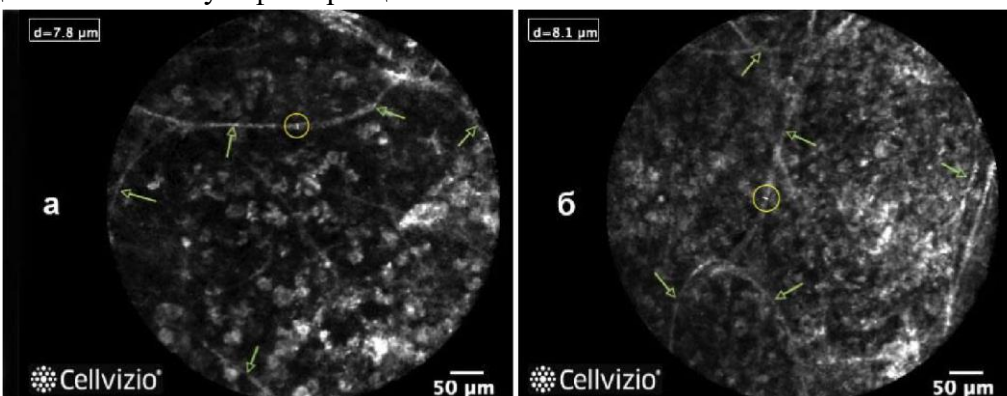
альвеол лимфы, а мелкие флюоресцирующие округлые элементы – белковые или липидные элементы, присутствующие в лимфе.



**Рисунок 8** – А. Гистологическое изображение. Кистозная полость по краю эозинофильной гранулемы. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 1,25$ . Б. Эндомикрофото. Визуализируется стенка кисты (стрелки)



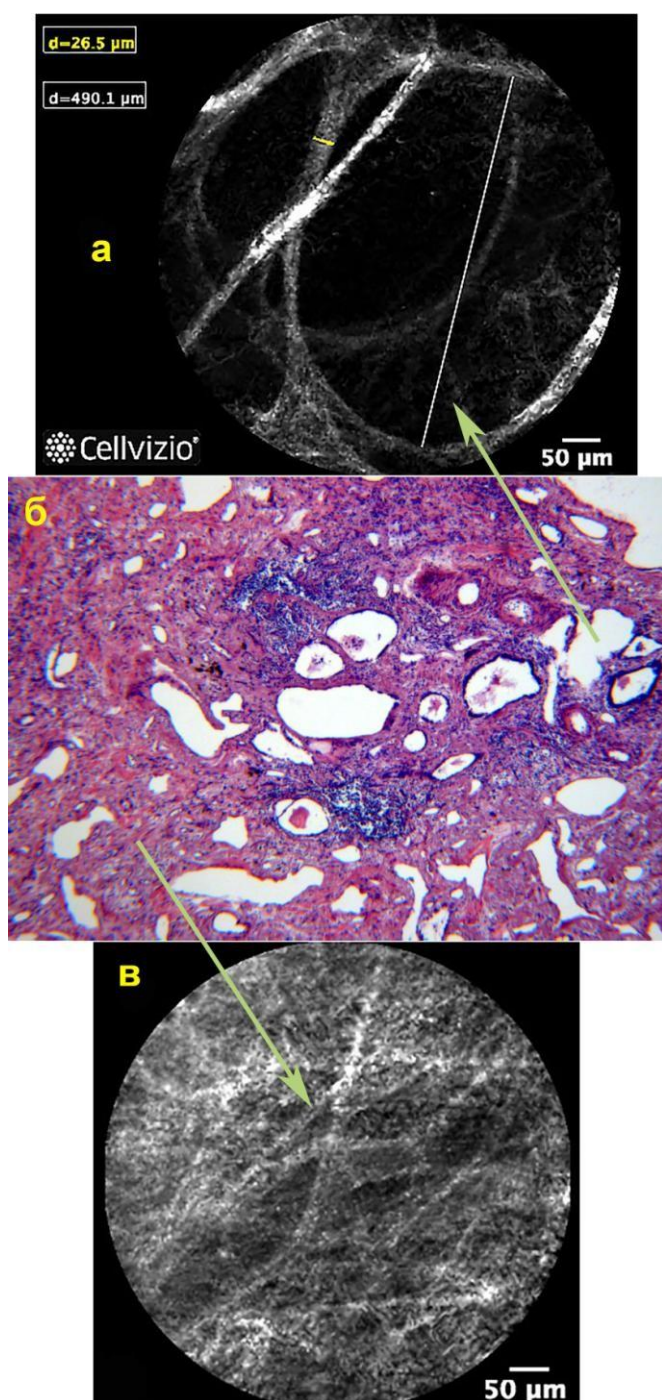
**Рисунок 9** – КЛЭМ при ЛАМ. А – визуализируются альвеолярные структуры, часть из которых имеет существенно увеличенный по сравнению с нормой диаметр (превышает размер поля зрения). Б – почти все поле зрения занимает вязкий секрет с мелкими элементами (3-4 мкм), обладающими высокой аутофлюоресцентной активностью



**Рисунок 10** – А – эластические волокна альвеолярных стенок (стрелки) истончены, натяжение их снижено, за счет чего утрачена округлая форма альвеолярных полостей, обилие АМ. Б – на фоне умеренно истонченных альвеолярных перегородок определяются клеточные элементами, отличающиеся от АМ (возможно, гистиоцитами), что может соответствовать гранулеме

Корреляционный анализ выявил достоверные связи между наличием кист при КТВР и размером альвеол ( $r=0,6$ ,  $p=0,000$ ) и толщиной межальвеолярных перегородок ( $r=0,53$ ,  $p=0,001$ ) при КЛЭМ у пациенток с ЛАМ.

При ЭАА (35 областей у 2 пациентов) эндомикроскопический паттерн был неспецифическим, и гистологические соответствия были выявлены с не самыми патогномичными изменениями. КЛЭМ паттерн характеризовался умеренным утолщением межальвеолярных перегородок, в целом, и отдельными полями зрения с утолщенными более, чем в 6 раз стенками и увеличенным диаметром альвеол. При световой микроскопии эти изменения соответствовали визуализации межальвеолярных перегородок с воспалительным лимфогистиоцитарным инфильтратом с примесью эозинофилов, а также участкам интерстициального фиброза с начальной стадией формирования «сотого



легкого» (рис. 11). Зонам интерстициального фиброза на гистологических изображениях соответствовали участки с полной или частичной утратой дифференцировки альвеолярных структур эндомикроскопически (рис. 11). «Матовое стекло» на КТВР достоверно коррелировало с размером альвеол при КЛЭМ ( $r=0,5$ ,  $p=0,002$ ), что, повидимому, обусловлено процессом гиперинфляции, зависящей от активности бронхиолита. Кроме того, участки «матового стекла» при ЭАА отражают тяжесть лимфоцитарного альвеолита, в рамки которого укладывается утолщение межальвеолярных перегородок, определяемое при альвеолоскопии.

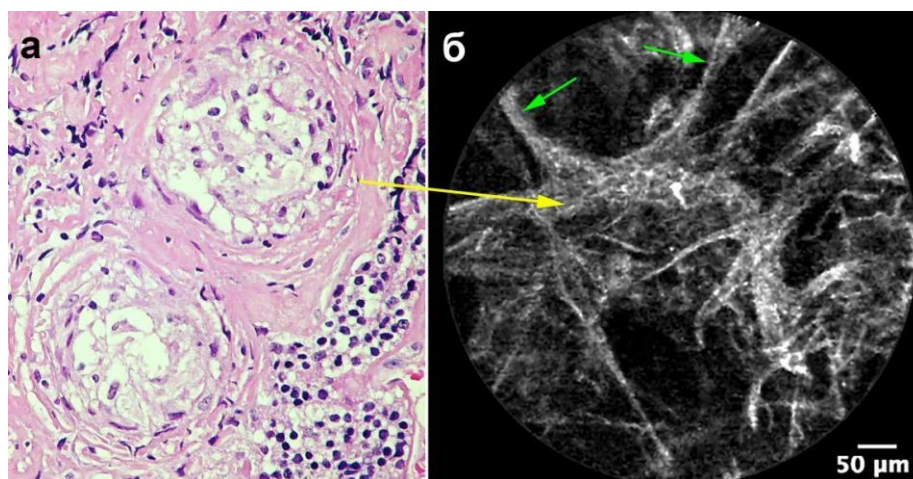
**Рисунок 11** – Б. Гистологическое изображение. Интерстициальный фиброз с началом формирования «сотого легкого»,  $\times 150$ . Окраска гематоксилином и эозином. А и В. Эндомикрофото. Визуализируются

увеличенные почти до 500 мкм альвеолы с утолщенными перегородками (А), а также



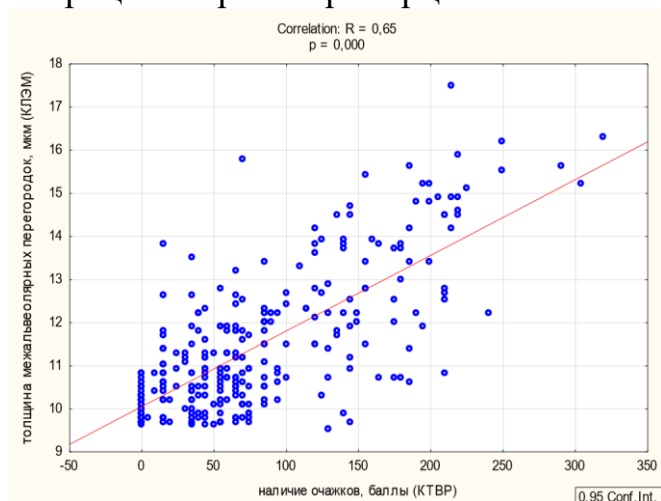
участки с полным отсутствием дифференцировки альвеол ввиду их замещения флюоресцирующими в различной мере элементами соединительной ткани (В)

При саркоидозе (275 областей у 23 пациентов) КЛЭМ паттерн также не отличался специфическими изменениями. Отмечалось незначительное увеличение толщины межальвеолярных перегородок. Альвеолоскопической картины, четко соответствовавшей саркоидной грануле при гистологическом исследовании не установлено, однако в отдельных полях зрения обнаружены изменения в виде компактно сгруппированных элементов соединительной ткани, которые были соотнесены с участками фиброза на периферии гранулем (рис. 12).



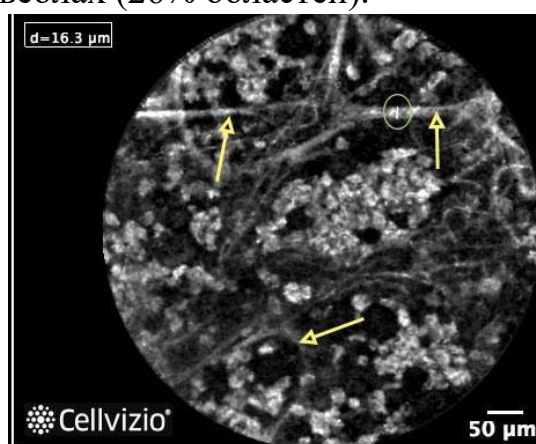
**Рисунок 12** – Саркоидоз. А. Гистологическое изображение. Видны 2 саркоидные гранулемы с фиброзной капсулой. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$ . Б. Эндомикрофото. Визуализируются единичные утолщенные межальвеолярные перегородки (зеленые стрелки). В центре изображения компактно сгруппированные элементы соединительной ткани

Наиболее сильная корреляционная связь между наличием очажков и толщиной межальвеолярных перегородок (рис. 13), является закономерной, т.к. в формировании данного рентгенологического симптома главную роль играет гранулематозное воспаление, которое нередко затрагивает и стенки альвеол, и, в целом, активность этого процесса прямо пропорциональна количеству очажков.



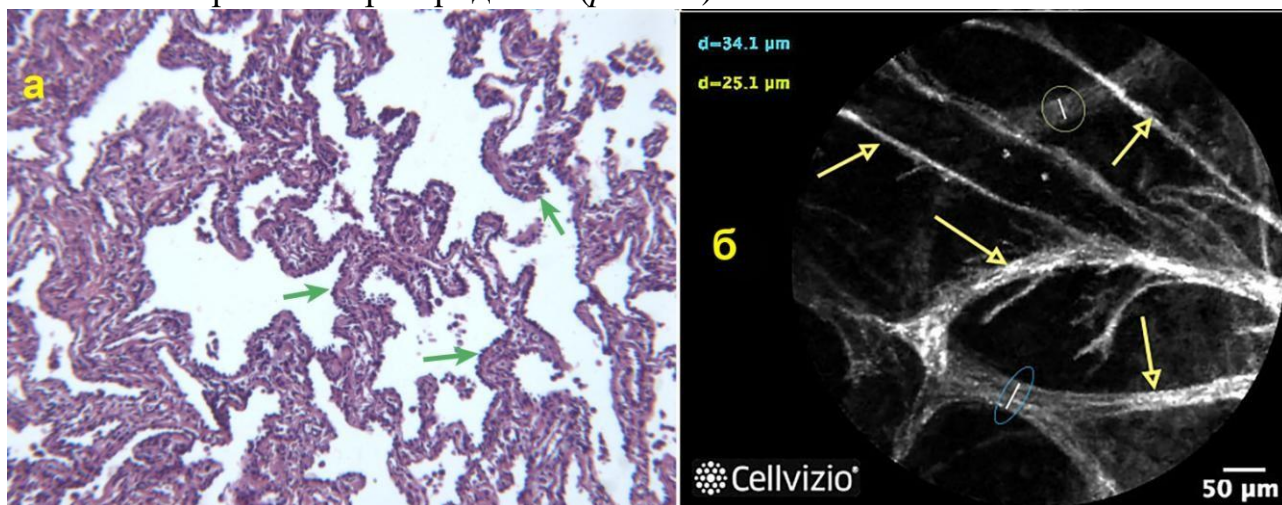
**Рисунок 13** – Графическое отображение корреляционных взаимосвязей КТВР и КЛЭМ изменений у пациентов с саркоидозом

При различных формах НИП (127 областей у 8 пациентов) были установлены некоторые отличия эндомикроскопического паттерна (*рис. 14*). При клеточном варианте отмечалось наличие значительного (3-5 баллов) количества альвеолярных макрофагов, в том числе гигантских форм на фоне нормальных или утолщенных межальвеолярных перегородок. При фиброзном варианте на первом плане было утолщение межальвеолярных перегородок до 24 раз, которое также могло сопровождаться значительным (2-4 балла) количеством внутрипросветных альвеолярных макрофагов. При смешанном варианте умеренное утолщение межальвеолярных перегородок и наличие внутрипросветных макрофагов дополнялось частой (37% осмотренных областей) визуализацией дистелектатических изменений, а также наличием слизистого секрета в альвеолах (26% областей).



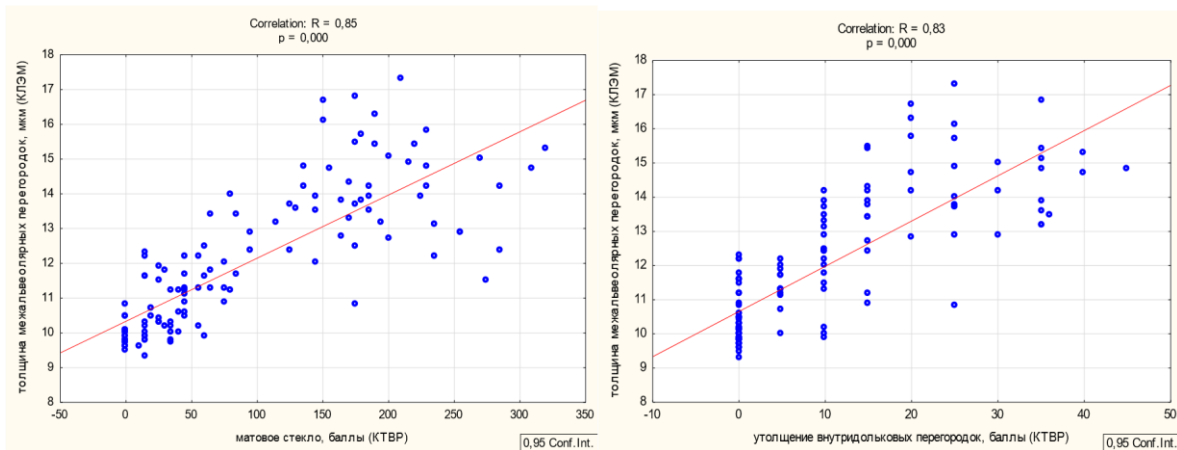
**Рисунок 14** – КЛЭМ паттерн у пациентов с НИП. Форма альвеол сохранена, межальвеолярные перегородки (стрелки) умеренно утолщены (до 16,3 мкм), альвеолярные макрофаги визуализируются в большом количестве

При сопоставлении эндомикроскопических и гистологических изображений сходство было установлено только с утолщенными межальвеолярными перегородками (*рис. 15*).



**Рисунок 15** – НИП. А. Гистологическое изображение. Утолщение межальвеолярных перегородок за счет лимфоидной инфильтрации и пролиферации альвеолоцитов II типа. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$ . Б. Эндомикрофото. Визуализируются в значительной мере утолщенные межальвеолярные перегородки

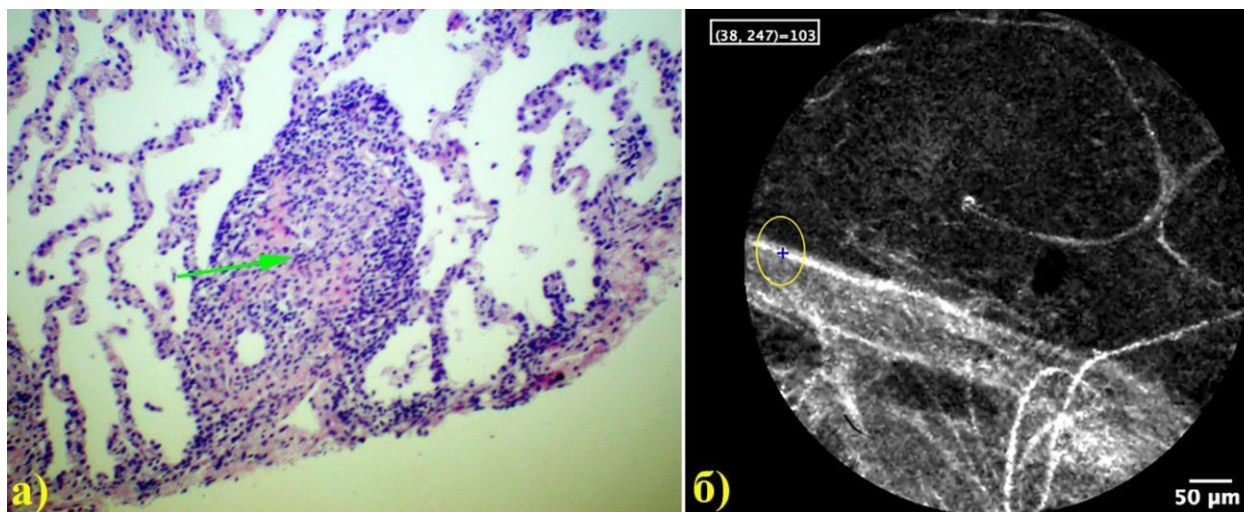
Наиболее сильные корреляции установлены между участками «матового стекла» и утолщением внутридольковых перегородок на КТВР и толщиной межальвеолярных перегородок при КЛЭМ (рис. 16), что вполне логично объединяет выявляемость данных характеристик ввиду наличия интерстициального воспаления, сопровождающегося отеком и клеточной инфильтрацией межальвеолярных перегородок, увеличением активности альвеолярных макрофагов и частым явлением сосудистого ремоделирования.



**Рисунок 16** – Графическое отображение корреляционных взаимосвязей КТВР и КЛЭМ изменений у пациентов с НИП

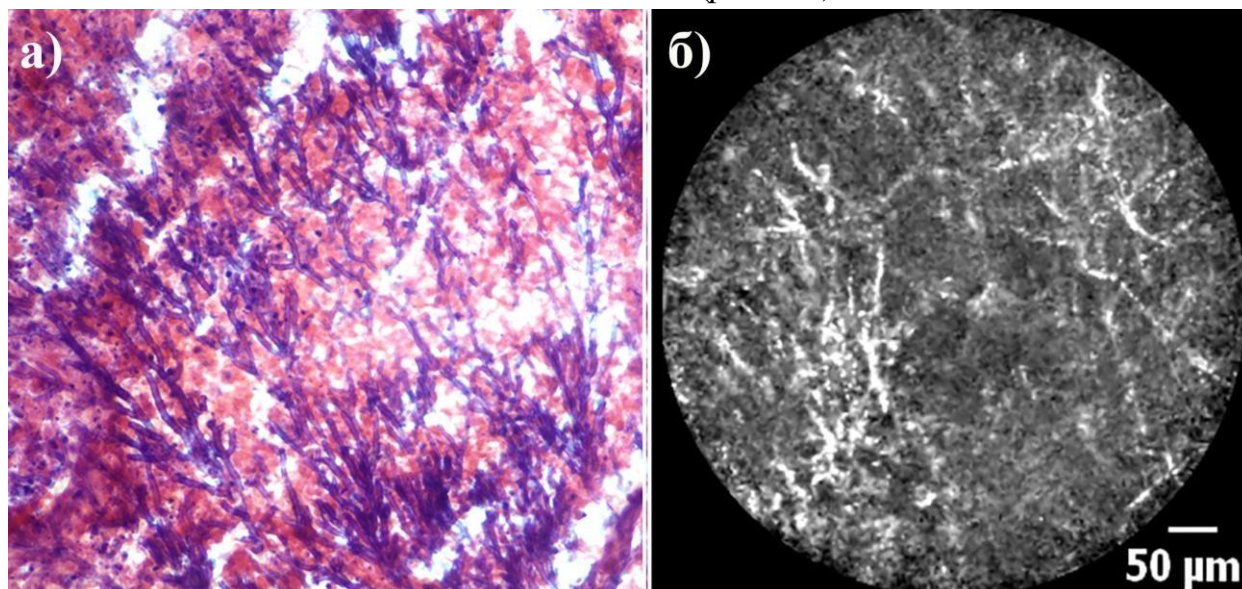
Основными характеристиками эндомикроскопического паттерна при ЭГПА (15 областей у 1 пациента) было умеренное (53,3% областей) или выраженное (26,7%) утолщение межальвеолярных перегородок в большинстве осмотренных зон, дистелектатические явления и наличие в просвете альвеол вязкого секрета с низким уровнем флуоресценции в третьей части зон. Специфичной была визуализация большого количества сосудов с выраженной интенсивностью флуоресценции их стенок, встречающихся в количестве не менее 2-3 в пределах одной зоны исследования в 80% случаев. Только с этим феноменом были проведены параллели при выполнении гистологического исследования (рис. 17). Установленные при корреляционном анализе достоверные значительно выраженные связи между выраженностью участков «матового стекла» ( $r=0,78$ ) и очажков ( $r=0,61$ ) на КТВР с размером альвеол при КЛЭМ объясняется общностью отражения обоих диагностических методов активности воспалительного процесса при ЭГПА.





**Рисунок 17** – А. Гистологическое изображение. Продуктивный васкулит ветви легочной артерии (стрелка) с примесью эозинофилов. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$ . Окраска гематоксилином и эозином. Б. Эндомикрофото. Визуализируется сосуд, стенки которого отличаются выраженной интенсивностью аутофлуоресценции ( $94 \pm 19,5$  усл. ед.), одна из точек измерения промаркирована эллипсом

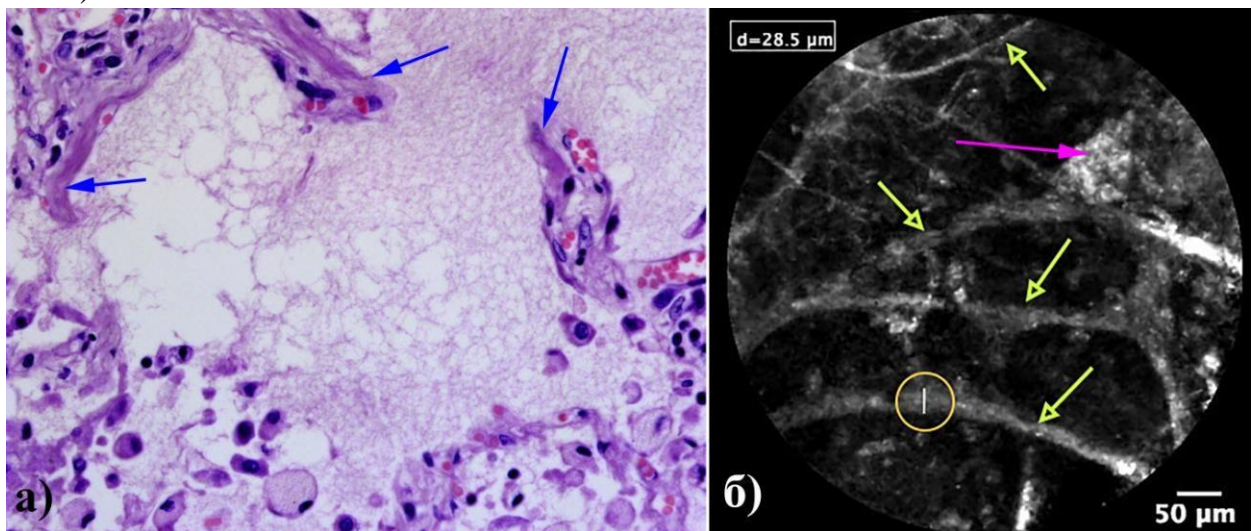
Среди заболеваний легких инфекционной этиологии наиболее значимые и специфичные изменения эндомикроскопической картины отмечены при ИЛА (19 периферических и 5 центральных областей у 1 пациента). Только при этом заболевании в центральных и дистальных дыхательных путях были установлены флуоресцирующие дихотомически ветвящиеся фибриллярные структуры, соответствующие гифам *Aspergillus* spp., определяемым при гистологическом исследовании биоптатов из идентичных зон (рис. 18).



**Рисунок 18** – ИЛА. А. Гистологическое изображение. В ткани легкого – дихотомически ветвящиеся гифы аспергилл. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$ . Б. Эндомикрофото. Межалвеолярные перегородки не дифференцируются. Хорошо различимы фибриллярные Y-образные структуры с выраженной аутофлуоресценцией в легочной паренхиме

«Матовое стекло», очажки, полости и консолидация коррелировали с наличием в дистальных дыхательных путях флюоресцирующей жидкости ( $r=0,53, p=0,02$ ;  $r=0,53, p=0,02$ ;  $r=0,64, p=0,000$  и  $r=0,61, p=0,006$ , соответственно). Кроме того, наличие очажков достоверно коррелировало с толщиной межальвеолярных перегородок ( $r=0,53, p=0,02$ ) и признаками дистелектаза ( $r=0,50, p=0,03$ ). Наличие флюоресцирующих фибрилл в ацинусах коррелировало с полостями ( $r=0,53, p=0,02$ ) и консолидацией ( $r=0,53, p=0,02$ ). «Матовое стекло», помимо прочего, достоверно коррелировало с толщиной межальвеолярных перегородок ( $r=0,55, p=0,02$ ).

При ПП (14 областей у 1 пациентки) ведущей характеристикой эндомикроскопического паттерна так же, как при АП и ЛП, было наличие в половине обследованных бронхолегочных зон неравномерно флюоресцирующих ФИК размерами 115-350 мкм. При световой микроскопии биоптата, полученного из зоны с подобной эндомикроскопической картиной, в альвеолах выявлялся экссудат, в составе которого имелось большое количество макрофагов с пенистой цитоплазмой и видимыми контурами пневмоцист (рис. 19).



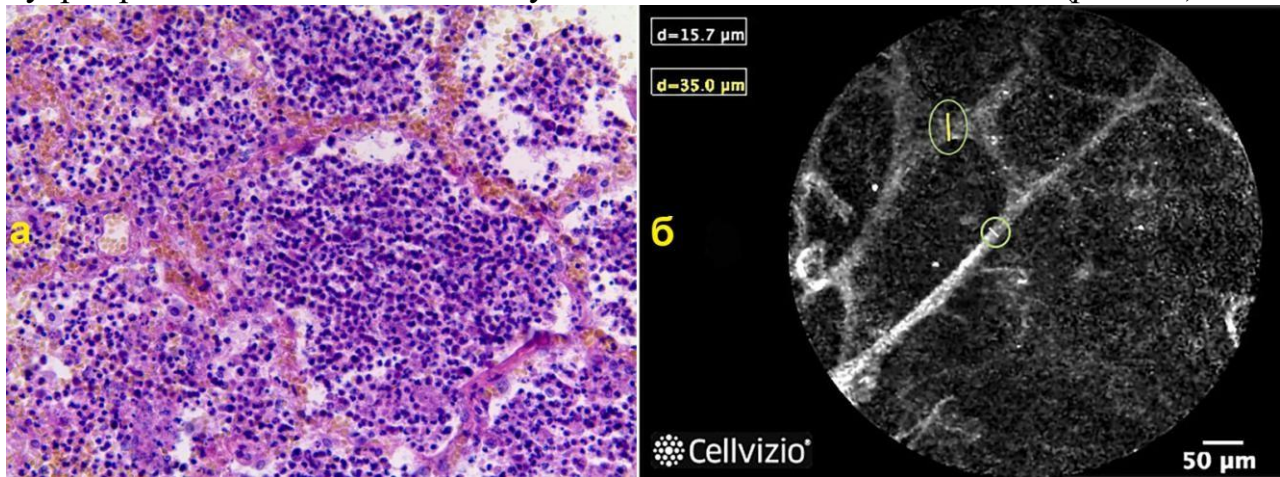
**Рисунок 19** – ПП. А. Гистологическое изображение. Межальвеолярные перегородки (стрелки) утолщены за счет отека, в просветах альвеол – экссудат пенистого вида. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 600$ . Б. Эндомикрофото. Межальвеолярные перегородки (желтые стрелки) неравномерно утолщены. В просвете альвеол определяется содержимое (розовая стрелка) с гетерогенной аутофлюоресцентной активностью

Наличие воздушных ловушек на КТВР достоверно коррелировало с размером альвеол при КЛЭМ ( $r=0,76, p=0,002$ ), наличие кист – с размером альвеолярных макрофагов ( $r=0,71, p=0,01$ ), что отражает особенности патологического процесса при ПП.

При БП (273 области у 15 пациентов) из всех заболеваний инфекционной природы, вошедших в исследование, КЛЭМ паттерн был наименее специфичным. Самыми типичными изменениями были умеренное утолщение межальвеолярных перегородок (42,9% областей) и наличие в альвеолярных ходах значительного количества содержимого с низким уровнем интенсивности



флюоресценции (27,1%), что соответствовало гистологической картине внутрипросветного гнойного экссудата со скоплением лейкоцитов (*рис. 20*).

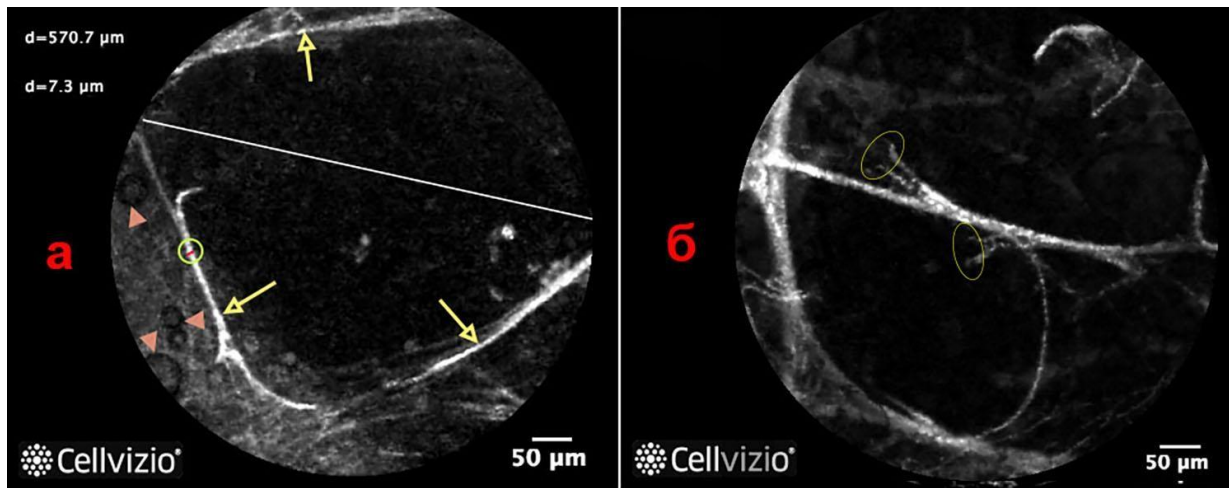


**Рисунок 20** – БП. А. Гистологическое изображение. В просветах альвеол – скопление лейкоцитов, утолщение межальвеолярных перегородок. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$ . Б. Эндомикрофото. Межальвеолярные перегородки в различной степени утолщены, в отдельных случаях (здесь – 35 мкм) – ввиду проходящего в составе перегородки сосуда. Просветы альвеол заполнены вязким секретом с низкой аутофлюоресцентной активностью (5-19 усл. ед.)

Симптомы «матового стекла» и консолидации при КТВР у пациентов с БП в средней степени коррелировали с толщиной межальвеолярных перегородок, определенной при альвеолоскопии ( $r=0,50$ ,  $p=0,000$ ;  $r=0,54$ ,  $p=0,000$ , соответственно).

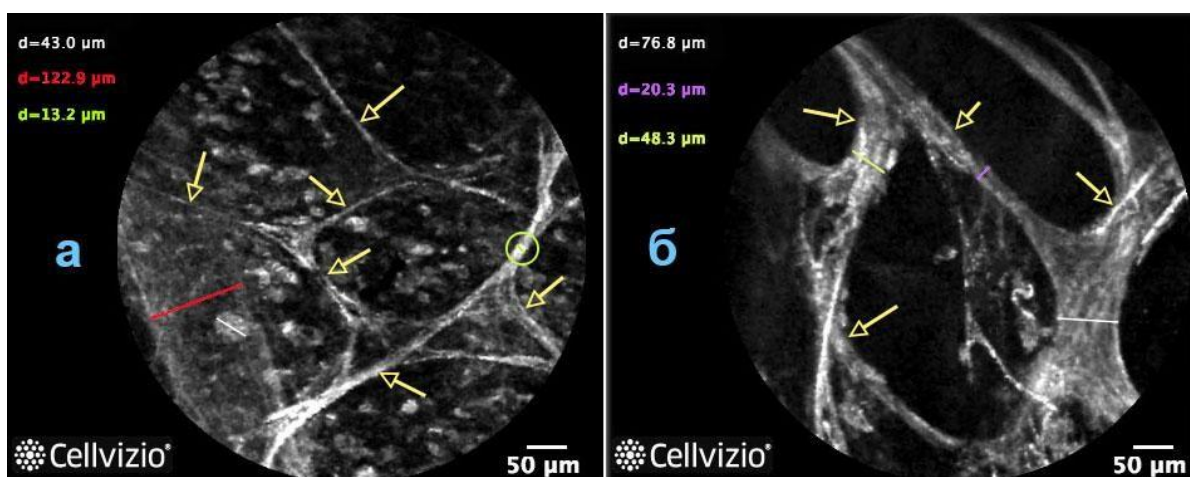
Эндомикроскопические паттерны при хронических воспалительных заболеваниях легких, в целом, были неспецифическими, однако имели некоторые отличительные характеристики. Биопсия пациентам этой группы не выполнялась, поэтому не проводился и сравнительный анализ эндомикроскопических и гистологических изображений.

В группе с ХОБЛ по эмфизематозному фенотипу (ЭФ) (157 областей у 9 пациентов) ведущими были признаки повреждения эластического каркаса ацинуса, что выражалось в истончении межальвеолярных перегородок (40,1% областей), в увеличении размера альвеол до  $345,4 \pm 67,8$  мкм (24,2%) и также фрагментацией отдельных эластических волокон межальвеолярных перегородок (6,4%) (*рис. 21*).



**Рисунок 21** – КЛЭМ дистальных дыхательных путей у пациентов с ЭФ ХОБЛ. **А** – все поле зрения занимает просвет единственной альвеолярной полости, размеры которой превышают измерение в 570,7 мкм. Эластические волокна (стрелки) стенок истончены (7,3 мкм). В просвете единичные макрофаги. Треугольниками обозначены пузырьки слизистого секрета. **Б** – в центре поля зрения видны свободные концы эластических волокон (эллипсы) межальвеолярной перегородки

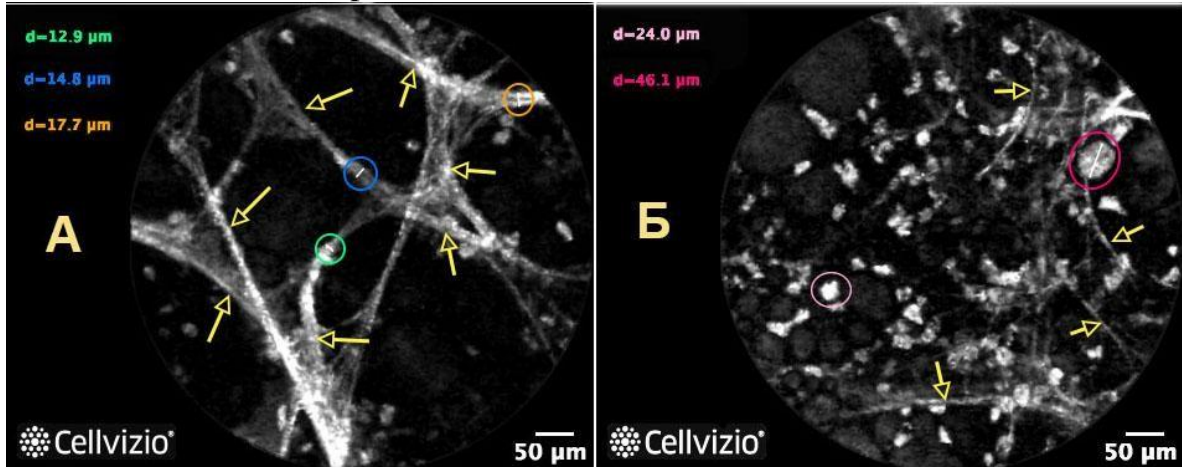
Аналогичные изменения при бронхитическом фенотипе (БФ) ХОБЛ (102 области у 6 пациентов) были выражены менее, а фрагментации волокон не наблюдалось совсем. При БФ ХОБЛ отмечалось умеренно выраженное утолщение межальвеолярных перегородок в 33,3%, более чем в 2 раза их толщина была увеличена в отдельных полях зрения 12,7% областей за счет проходящих в них сосудов (*рис. 22*). При ЭФ ХОБЛ также отмечалось умеренное утолщение отдельных межальвеолярных перегородок, более чем в 2 раза реже – в 14,6% областей. Только при ЭФ ХОБЛ проводился корреляционный анализ между КТВР и КЛЭМ характеристиками, выявивший прямую связь количества воздушных ловушек с размером альвеол ( $r=0,54$ ,  $p=0,000$ ).



**Рисунок 22** – Эндомикроскопический паттерн при БФ ХОБЛ. **А** – межальвеолярные перегородки умеренно утолщены (13,2 мкм), полости альвеол имеют правильную округлую форму. Встречаются единичные альвеолярные макрофаги, в том числе и гигантские. В левой части эндомикрофото визуализируется сосуд диаметром 122,9 мкм **Б** – межальвеолярные

перегородки утолщены в 2-8 раз по сравнению с нормальными значениями за счет проходящих в них сосудов. Форма полостей альвеол выглядит правильной

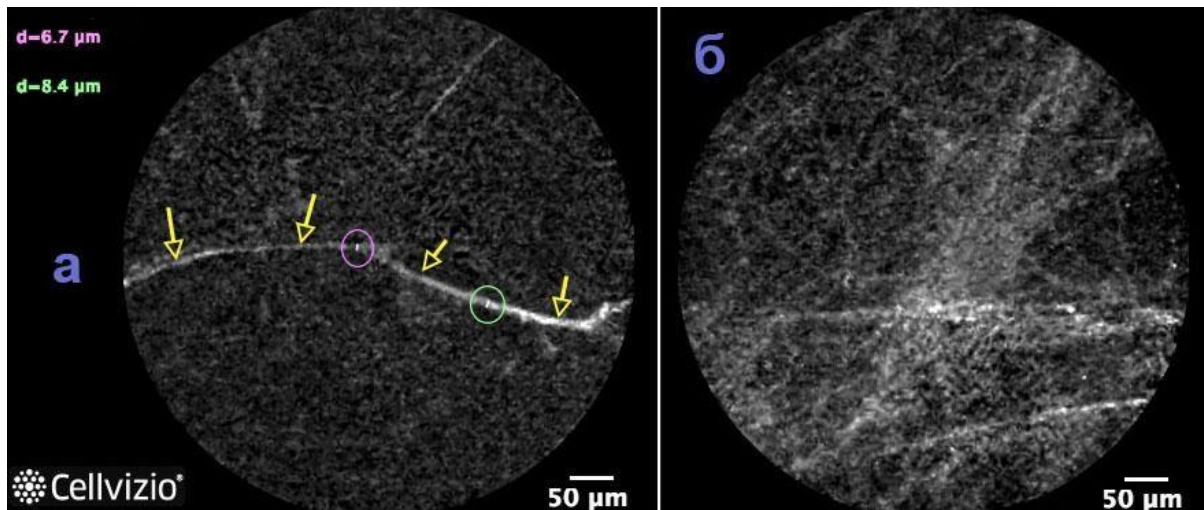
При ХБ (105 областей у 6 пациентов) эндомикроскопически отмечалось очень умеренное утолщение межальвеолярных перегородок в 21% областей с незначительным увеличением интенсивности их флюоресценции, что достоверно отличалось в зонах с наличием и отсутствием изменений на КТВР, а также в просвете альвеол отмечался слизистый секрет почти в 40% обследованных областей (*рис. 23*).



**Рисунок 23** – Эндомикроскопический паттерн у пациентов с ХБ. А – альвеолы имеют правильную округлую форму, межальвеолярные перегородки умеренно утолщены (от 12,9 до 17,7 мкм). Б – в просвете альвеол виден жидкий секрет в виде пузырьков (левая часть эндомикрофото) и макрофаги, один из них гигантских размеров

Синдром Картагенера (16 областей у 1 пациентки) характеризовался истончением межальвеолярных перегородок в 75% бронхолегочных областей с достоверными различиями в сравнении зон с изменениями и без изменений на КТВР, что было несколько более выраженным, чем при ЭФ ХОБЛ. В 81,3% областей наблюдалось существенное увеличение размера альвеол и наличие в их просветах большого количества слабофлюоресцирующего секрета. Незначительное утолщение межальвеолярных перегородок отмечалось в четверти обследованных областей. В 12,5% областей отмечались косвенные признаки фиброзных изменений в виде частичного или полного (6,3%) отсутствия дифференцировки альвеолярных структур с их замещением соединительнотканными элементами (*рис. 24*).





**Рисунок 24** – КЛЭМ паттерн у пациентки с синдромом Картагенера. **А** — визуализируется умеренно истонченная стенка увеличенной в размерах альвеолярной структуры, вокруг – обилие вязкого секрета. **Б** – соединительнотканые элементы, заместившие нормальный паттерн

С точки зрения дифференциальных различий в эндомикроскопических паттернах при гетерогенных заболеваниях легких, стоит отдельно отметить дистелектатические изменения, определявшиеся в части полей зрения различных бронхолегочных областей у пациентов с ИЛА (47,4%), СК (37,5%), НИП (37,0%), БП (33,7%), ЭАА (22,9%), ПП (21,4%), саркоидозом (19,3%), ЭФ ХОБЛ (15,3%), ИЗЛ СС (11,9%), БФ ХОБЛ (7,8%), ЛКГ (5,7%), ХБ (4,8%).

Наличие гигантских форм альвеолярных макрофагов также существенно различилось в количестве бронхолегочных областей, в которых они отмечались при различных нозологических формах: ЛКГ (71,4%), ЛП (65,2%), ИЛА (57,9%), АП (47,9%), ЭАА (37,1%), СК (18,8%), БФ ХОБЛ (12,7%), ЭФ ХОБЛ (7,0%), ИЗЛ СС (9,5%), НИП (9,4%), саркоидоз (5,8%).

Эндомикроскопический феномен в виде мелких (3-7,5 мкм) яркофлуоресцирующих элементов, встречающихся в дистальных дыхательных путях, преимущественно в терминальных бронхиолах, при большинстве изученных нозологических форм: ПП (50%), ЭГПА (46,7%), БФ ХОБЛ (42,2%), ЭФ ХОБЛ (27,4%), ЛАМ (27,3%), ХБ (26,7%), ЭАА (25,7%), НИП (22,8%), БП (22,7%), ИЗЛ СС (14,3%), ИЛФ (13,7%), СК (12,5%), ЛКГ (11,4%). Только при ЛАМ эти изменения наблюдались интраальвеолярно.

При оценке визуализации нормального КЛЭМ паттерна, который мог частично либо полностью определяться в исследованных областях, из всех вышеперечисленных нозологических форм, наибольшее количество (26,242,5%) бронхолегочных зон отмечено при саркоидозе, бактериальной пневмонии, ЛАМ, ХБ и ИЗЛ СС. Хуже всего (<10%) показатели были при ПП (0%), СК (0%), ЛП (4,3%) и ЛКГ (5,7%).

Подводя итоги корреляционного анализа между КЛЭМ и КТВР характеристиками, выполненного при ряде нозологических форм ДПЗЛ, инфекционных и воспалительных заболеваний легких, можно сделать вывод о

достаточном количестве достоверных связей средней и высокой степеней в большинстве из них.

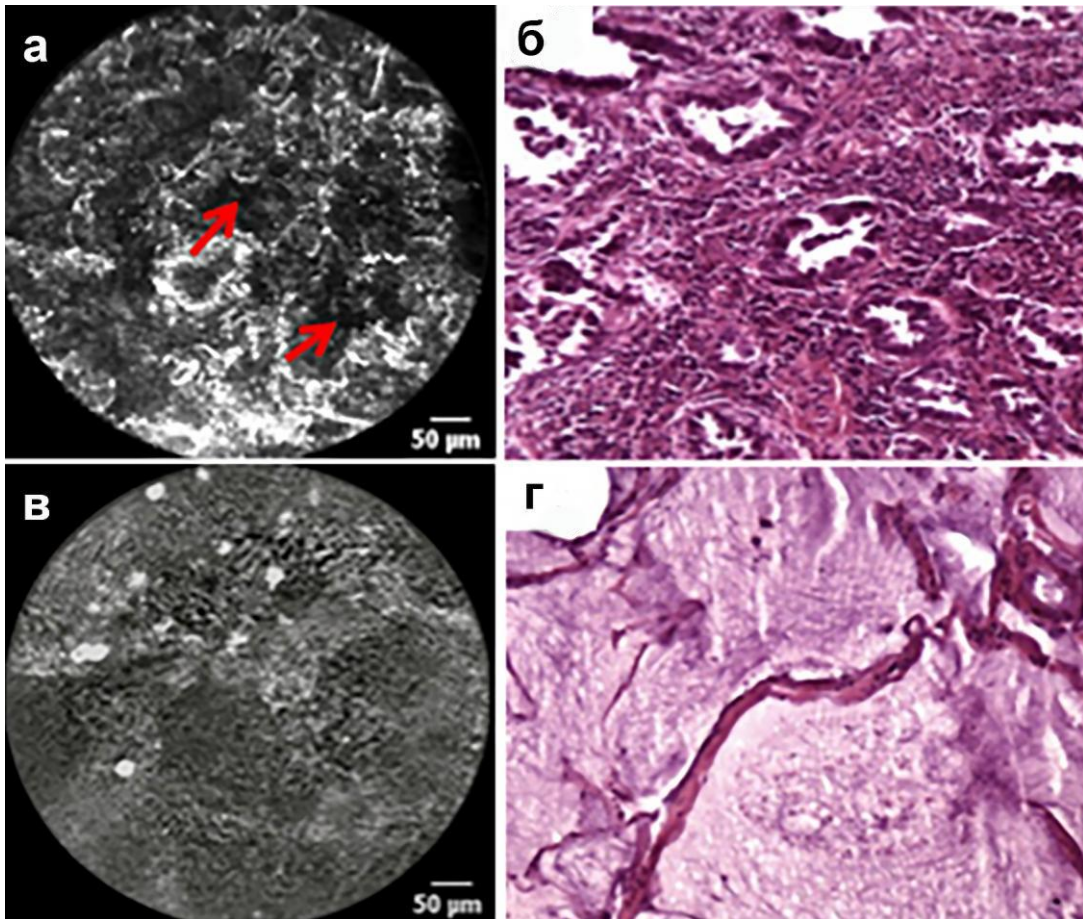
В основном коррелировали ретикулярные изменения на КТВР с толщиной и интенсивностью флюоресценции межальвеолярных перегородок, а также наличием в просвете ФИК и/или альвеолярных макрофагов. Такие рентгенологические симптомы, как наличие кист, воздушных ловушек и полостей коррелировали с размером альвеол.

Наибольшее количество совпадений установлено при заболеваниях, характеризующихся активным воспалительным процессом в интерстиции, таких как НИП, ИЛА, ЭАА, ЛП (в меньшей степени). По 3-4 корреляционных связи установлено при саркоидозе, ИЛФ, ИЗЛ СС, ЛКГ, ЛАМ, ЭГПА, АП, ПП.

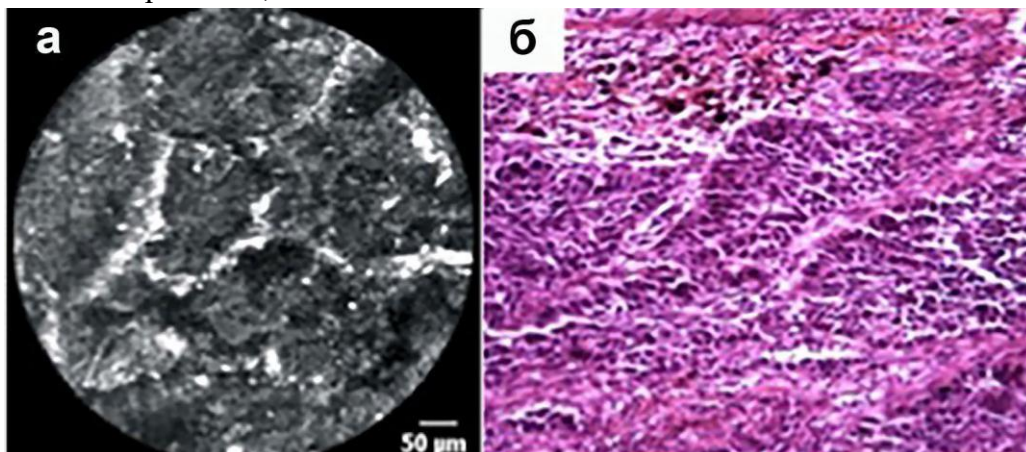
Наименьшее число связей отмечено при БП и ЭФ ХОБЛ, что обусловлено участием в корреляционном анализе небольшого количества характеристик со стороны обоих сравниваемых методов.

Специфические признаки при различных типах опухолей в результате анализа *in vivo* КЛЭМ изображений у пациентов с периферическими и центральными новообразованиями установлены не были. Типичной характеристикой альвеолоскопической картины было отсутствие дифференцировки эластического каркаса альвеолярных перегородок.

Сравнительное исследование образцов послеоперационного материала у пациентов с раком легкого показало, что КЛЭМ способна выявить определенные характерные признаки, при помощи которых возможно верифицировать некоторые формы рака легкого в *ex vivo* образцах. В результате КЛЭМ различных типов рака легких (аденокарцинома, плоско- и мелкоклеточный рак) описаны их отличительные особенности. Общим отличием всех изученных образцов рака легких было наличие аморфных масс и отсутствие дифференцировки альвеолярных стенок и полостей вследствие неопластической трансформации. Стромальный компонент аденокарциномы был представлен ярко флюоресцирующей областью, пронизанной оптически разреженными участками. Паренхиматозный компонент определялся как менее оптически плотные поля, образуемые железисто-подобными структурами, характерными для аденокарциномы (*рис. 25*). При плоскоклеточном раке наиболее специфической характеристикой КЛЭМ изображений было дихотомическое ветвление яркофлюоресцирующих волокон стромального компонента (*рис. 26*). При мелкоклеточной карциноме стромальный компонент не определялся, поскольку опухоль состояла преимущественно из клеток. На КЛЭМ изображениях мелкоклеточная карцинома была представлена эффектом рассеяния света (*рис. 27*).

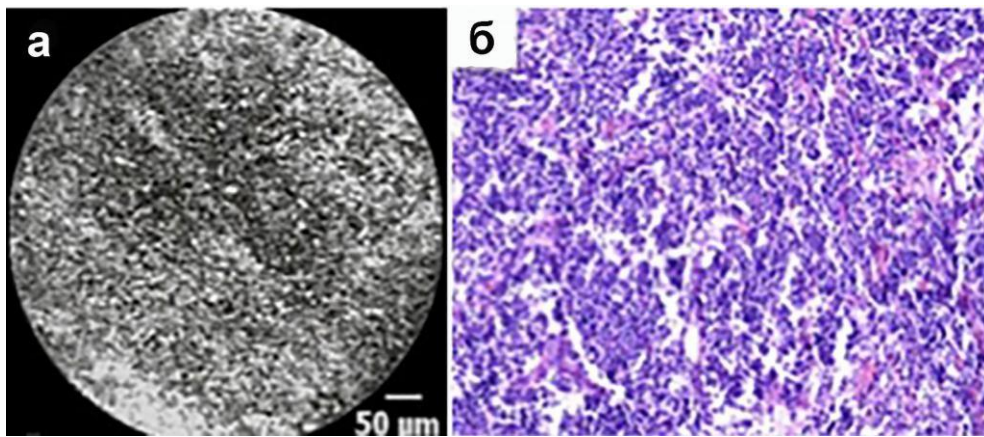


**Рисунок 25** – Аденокарцинома легкого. *А* – Ярко флюоресцирующее поле (стромальный компонент), пронизанное темными пятнами (стрелки). *Ex vivo* КЛЭМ. *Б* – умеренно дифференцированная аденокарцинома, окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$ . *В* – Муцинозный компонент. Слабо флюоресцирующие скопления слизи. *Ex vivo* КЛЭМ. *Г* – муцинозная аденокарцинома,  $\times 200$



**Рисунок 26** – Плоскоклеточная карцинома. *А* – Дихотомическое ветвление ярко флюоресцирующих волокон (стромальный компонент), темные слои поверх стромального каркаса. *Ex vivo* КЛЭМ. *Б* – Ветвление коллагеновых и эластических волокон; крупные чешуйчатые клетки поверх стромального каркаса, окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$





**Рисунок 27** – Мелкоклеточная карцинома. А – Эффект рассеивания света. *Ex vivo* КЛЭМ. Б – скопление полиморфных лимфоцитоподобных клеток и незначительное количество стромальных волокон, гематоксилин-эозин,  $\times 40$

При выполнении КЛЭМ под местной анестезией 4 (40%) добровольца и 31 (из 100 – 31%) пациент с заболеваниями легких отметили умеренно выраженные ощущения покалывания или болезненности в соответствующих отделах грудной клетки. У оставшихся 16 пациентов, которым была выполнена седация или общая анестезия, в течение 24 часов оценивались такие явления как тошнота, рвота, головокружение, которые расценивались как побочные эффекты применения седативных препаратов и не связывались с КЛЭМ.

У 12 (10,3%) пациентов отмечалась от незначительной до умеренной кровоточивость слизистой оболочки бронхов при заведении минизонда для КЛЭМ. У 1 (10%) добровольца и у 15 (12,9%) пациентов отмечалось незначительное кровотечение из отдельных сегментарных или субсегментарных бронхов в процессе выполнения КЛЭМ или после извлечения минизонда. Во всех случаях кровотечение самостоятельно прекращалось в течение 3-5 мин.

У 1 (0,86%) пациента с хроническим бронхитом через 4 часа после исследования развился ограниченный пневмоторакс в верхней доле справа, что было расценено как осложнение проведения самого эндомикроскопического исследования, т.к. биопсия данному больному не выполнялась.

Таким образом, КЛЭМ дистальных дыхательных путей является безопасным методом исследования и имеет наибольшую диагностическую ценность, в достаточной степени совпадая с данными гистологического исследования и превосходя возможности КТВР, для диффузных заболеваний легких, сопровождающихся накоплением в просвете альвеол белковых и липосодержащих веществ. Для этой когорты пациентов альвеолоскопия в сочетании с клинико-лабораторными методами может стать одним из ведущих инструментов, позволяющих быстро поставить диагноз, не прибегая к биопсии легких, оценить объем поражения легочной паренхимы и динамику на фоне лечения.

В случаях, когда речь идет об ограниченных поражениях легких, таких как солитарные периферические новообразования, метод КЛЭМ является вспомогательным инструментом, позволяющим более точно выполнить

биопсию и повысить информативность последующего гистологического исследования.

## ВЫВОДЫ

1. Нормальная эндомикроскопическая картина ацинуса характеризуется визуализацией терминальных бронхиол с эффектом поперечного усиления флюоресценции без бронхиальных желез, четкой округлой структурой альвеол с толщиной межальвеолярных перегородок  $10,27 \pm 0,54 \mu\text{m}$  и интенсивностью их аутофлюоресценции  $43,7 \pm 4,2$  усл. ед., а также отсутствием визуализации внутри просвета секрета и каких-либо клеточных и неклеточных элементов, за исключением альвеолярных макрофагов, определяющихся в количестве 1-3 баллов у курящих людей.

2. При гетерогенных формах интерстициальных, воспалительных и опухолевых заболеваний легких методом КЛЭМ могут выявляться следующие изменения: увеличение или уменьшение толщины межальвеолярных перегородок и размера альвеол; нарушение целостности эластических волокон в составе межальвеолярных перегородок; повышение или снижение уровня аутофлюоресценции межальвеолярных перегородок и альвеолярных макрофагов; появление в просвете альвеол секрета, гигантских форм альвеолярных макрофагов, флюоресцирующих интраальвеолярных комплексов, дихотомически ветвящихся структур; явления дистелектаза с увеличением общего количества альвеол в поле зрения, утративших округлую форму; косвенные признаки фиброзных изменений паренхимы легких в виде отсутствия дифференцировки альвеол с замещением их яркофлюоресцирующими фибриллярными и узелковыми структурами; признаки полного разрушения эластического микроскелета альвеол с визуализацией нечетких элементов по типу волокон, узелков, и клеточных слизесодержащих структур; частичная визуализация микрокист и кист; более высокая частота визуализации сосудов с повышением интенсивности флюоресценции их стенок; бронхиальные железы в терминальных бронхиолах с диаметром устья  $57-380 \mu\text{m}$ ; определение ярко флюоресцирующих округлых элементов  $3-7,5 \mu\text{m}$  в просвете терминальных бронхиол и альвеол.

3. При ДПЗЛ с преобладанием внутриальвеолярного поражения эндомикроскопические паттерны имели наиболее специфические изменения: в просвете альвеол  $74,4-87,0\%$  бронхолегочных областей выявлялись флотирующие комплексы  $55-350 \mu\text{m}$  с высоким уровнем аутофлюоресценции, более выраженной при АП ( $105,7 \pm 25,6$  против  $78,7 \pm 25,1$  усл. ед. при ЛП), а также макрофаги, содержащие липопротеиновые (АП) или липидные (ЛП) компоненты.

4. Характеристики эндомикроскопических паттернов у пациентов с отдельными нозологическими формами инфекционных заболеваний нижних дыхательных путей имели специфические признаки: только при ИЛА в центральных и дистальных дыхательных путях были установлены флюоресцирующие дихотомически ветвящиеся фибриллярные структуры; при

ПП в 50% обследованных бронхолегочных зон отмечались флотирующие интраальвеолярные неравномерно флюоресцирующие комплексы размерами 115-350  $\mu\text{m}$ ; КЛЭМ паттерн при БП имел неспецифические изменения, включая умеренное утолщение межальвеолярных перегородок в 42,9% бронхолегочных областей и наличие в альвеолярных ходах значительного количества содержимого с низким уровнем интенсивности флюоресценции в 27,1% областей.

5. При ДПЗЛ с преобладанием интерстициального поражения в составе КЛЭМ паттернов установлены специфические изменения при отдельных нозологических формах: ИЛФ и ИЗЛ СС характеризовались частичным (34,2% и 23,8% бронхолегочных областей, соответственно) или полным (12,0% и 11,4% областей, соответственно) замещением нормальной структуры альвеол соединительнотканными элементами с выраженной аутофлюоресцентной активностью (85-138 усл.ед.); у пациентов с ЛКГ и ЛАМ отмечалось увеличение размера альвеол до 350-450  $\mu\text{m}$  (20,0% и 30,3% областей, соответственно) с истончением межальвеолярных перегородок  $<9 \mu\text{m}$  (45,7% и 48,5%, соответственно), а также частичная визуализация альвеолярных структур с диаметром, превышающим размер поля зрения и толщиной стенок 45-65 мкм в 20-30% обследованных зон, при этом при ЛАМ в просвете альвеол АМ отсутствовали, а при ЛКГ визуализировались в количестве 2-4 баллов с присутствием в 71,4% областей их гигантских форм; при ЭАА на общем фоне умеренного утолщения межальвеолярных перегородок встречались отдельные поля зрения с утолщенными более, чем в 6 раз стенками и увеличенным (450515  $\mu\text{m}$ ) диаметром альвеол, гигантские АМ встречались в 37,1% областей; ЭГПА характеризовалось визуализацией большого количества сосудов с выраженной (94-138 усл. ед.) интенсивностью флюоресценции их стенок, встречающихся в количестве не менее 2-3 в пределах одной зоны исследования в 80% случаев. При саркоидозе и НИП эндомикроскопические паттерны не имели специфических характеристик.

6. При сравнительном *ex vivo* КЛЭМ общим для всех форм рака легкого было наличие аморфных масс и отсутствие дифференцировки альвеол вследствие неопластической трансформации. Специфическими отличиями были ярко флюоресцирующие области стромального компонента, пронизанные оптически разреженными участками железисто-подобных структур при аденокарциноме; эффект рассеяния света при мелкоклеточной карциноме; дихотомическое ветвление яркофлюоресцирующих волокон стромального компонента при плоскоклеточном раке.

7. Визуальный сравнительный анализ КЛЭМ (*in vivo*) и гистологических изображений, полученных из идентичных зон, позволил установить четкое соотношение основных изменений при АП, ЛП, ИЛА и ПП, отдельных видов изменений – при ИЛФ, ИЗЛ СС, ЛКГ, ЛАМ, БП, а также соотношение некоторых характеристик при саркоидозе, ЭГПА и НИП. Между КТВР и КЛЭМ характеристиками выявлено значительное количество (1-8 для каждой

нозологической формы) корреляционных связей средней и значительной силы, с наиболее выраженными результатами при заболеваниях, характеризующихся активным воспалительным процессом в интерстиции, таких как НИП, ИЛА, ЭАА, ЛП. При ДПЗЛ с внутриальвеолярным поражением разрешающая способность альвеолоскопии превосходит метод КТВР.

8. КЛЭМ позволяет проводить эффективную оценку динамики снижения количества интраальвеолярных субстанций после высокообъемного БАЛ и их последующего повторного накопления в различные сроки у пациентов с АП, выявляя патологические изменения в зонах паренхимы легких, интактных согласно данным КТВР, что может позволить альвеолоскопии стать методом скрининга при АП.

9. Метод КЛЭМ является безопасным для пациентов с гетерогенными заболеваниями легких, сопровождающихся образованием одиночных и множественных консолидаций в паренхиме. Серьезные неблагоприятные явления, связанные с применением изучаемого метода диагностики, не установлены. Осложнение в виде ограниченного пневмоторакса отмечено у 1 пациента (0,9%), умеренная контактная кровоточивость слизистой оболочки стенок бронхов установлена в 10,3%, незначительное кровотечение из дистальных отделов дыхательных путей – в 12,9%.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Пациентам с подозрением на заболевания легких, сопровождающиеся внутриальвеолярным накоплением белковых и/или липидных веществ, либо при подозрении на них, (альвеолярный протеиноз, экзогенная липоидная пневмония), целесообразно выполнять альвеолоскопию на этапе первичного диагностического поиска с целью выявления характерных флотирующих комплексов как специфических проявлений патологического процесса, а также в целях оценки динамики и эффективности терапии, включая высокообъемный БАЛ.

2. Ввиду доказанной более высокой разрешающей способности метода КЛЭМ дистальных дыхательных путей перед КТВР при АП и ЛП следует рентгенологический метод сопровождать контрольной альвеолоскопией, если при КТВР изменений не обнаружено.

3. Обнаружение внутриальвеолярных фибрилл при альвеолоскопии может служить доказательством мукозного поражения легких и, при отсутствии других инструментов микологической диагностики, но наличии иных клинических, рентгенологических и лабораторных признаков инвазивного микоза, являться основанием для назначения противогрибковой терапии.

4. При невозможности постановки диагноза заболевания легких на основании результатов предшествующего обследования из-за неспецифичности выявленных изменений, либо невозможности получения биопсийного материала, рекомендуется проведение альвеолоскопии для определения паттерна внутриальвеолярного поражения.

5. При выполнении ТББЛ у пациентов с солитарными образованиями легких для максимального повышения последующей информативности гистологического исследования следует предварительно провести альвеолоскопию в бронхолегочных сегментах «зоны интереса», выявить область максимальных изменений и затем по полному проводнику завести в нее щипцы для забора биоптатов.

6. У пациентов с неясным диагнозом, отсутствием изменений на КТВР, но наличием клинических симптомов, рекомендуется выполнять поисковую КЛЭМ для исключения ранних признаков альвеолярного поражения.

7. Пациентам с инфекционными поражениями легких для исключения риска дополнительного инфицирования отделов в процессе выполнения альвеолоскопии в первую очередь необходимо производить осмотр сегментов с интактной, согласно данным КТВР, паренхимы и только после этого переходить к сегментам с патологическими изменениями.

### **СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Данилевская, О.В. Конфокальная лазерная эндомикроскопия дистальных отделов дыхательных путей. Первый опыт / О.В. Данилевская, Д.В. Сазонов, О.П. Кузовлев, А.В. Аверьянов, А.Л. Черняев, Ф.Г. Забозлаев, О.Р. Шабловский, И.В. Ярема, А.Г. Сотникова // Хирург. – 2011. – № 9. – С. 4-14.
2. Аверьянов, А.В. Конфокальная лазерная эндомикроскопия дыхательных путей – проблемы и перспективы / А.В. Аверьянов, О.В. Данилевская, Д.В. Сазонов, Ф.Г. Забозлаев, О.П. Кузовлев, А.Г. Сотникова // Клиническая практика. – 2011. – № 4 (8). – С. 4-12.
3. Данилевская, О.В. Диагностические возможности метода конфокальной лазерной эндомикроскопии при периферических консолидациях легких / О.В. Данилевская, Д.В. Сазонов, Ф.Г. Забозлаев, О.П. Кузовлев, А.В. Аверьянов, О.Р. Шабловский, А.Г. Сотникова // Мат. XVI Московского международного конгресса по эндоскопической хирургии. – 18-20 апреля 2012 г. – С. 74-76.
4. Данилевская, О.В. Метод конфокальной лазерной эндомикроскопии в диагностике периферических одиночных и множественных консолидаций легких / О.В. Данилевская, Д.В. Сазонов, Ф.Г. Забозлаев, А.В. Сорокина, А.Г. Сотникова, О.П. Кузовлев, А.В. Аверьянов, О.Р. Шабловский // Хирург. – 2012. – № 5. – С. 4-7.
5. Сотникова, А.Г. Современные технологии диагностики и лечения пациента с альвеолярным протеинозом / А.Г. Сотникова, А.В. Аверьянов, Т.А. Турусина, В.Н. Лесняк, Д.В. Сазонов, О.В. Данилевская, А.В. Черняев // Клиническая практика. – 2012. – № 2(10). – С. 20-25.
6. Danilevskaya, O.V. Confocal laser endomicroscopy in diagnosis of solitary and multiple pulmonary nodular infiltrates / O.V. Danilevskaya, D.V. Sazonov, F.G. Zabozlaev, A.V. Averyanov, A.V. Sorokina, A.G. Sotnikova, N.Yu. Urazovskiy, O.P. Kuzovlev, O.R. Shablovskiy // European Respiratory Journal. – 2012. – V. 40 (Suppl. 56). – P660.



7. Zabozaev, F. Application of combined light microscopy and confocal laser endomicroscopy diagnostics in studying of solitary and multiple lung consolidations / F. Zabozaev, A. Sorokina, O. Danilevskaya, D. Sazonov, A. Averyanov, O. Kusovlev, O. Shablovskiy // *Virchows Archiv, European Journal of Pathology*. – 2012. – Vol. 461 (Suppl. 1). – s55.
8. Забозлаев, Ф.Г. Морфологические корреляции световой и конфокальной лазерной эндомикроскопии дистальных отделов дыхательных путей / Ф.Г. Забозлаев, А.В. Сорокина, Д.В. Сазонов, О.В. Данилевская, А.В. Аверьянов, О.П. Кузовлев // Сб. материалов III научно-практич. конференции патологоанатомов ДВФО «Актуальные вопросы патологической анатомии», посвященной 100-летию со дня рождения А.И. Зеленского. – Хабаровск, 2012, 28 сентября. – С. 88-101.
9. Данилевская, О.В. Диагностические возможности метода конфокальной лазерной эндомикроскопии при периферических консолидациях легких / О.В. Данилевская, Д.В. Сазонов, Ф.Г. Забозлаев, А.В. Сорокина, О.П. Кузовлев, А.В. Аверьянов, О.Р. Шабловский, А.Г. Сотникова // Сб. Материалов XII итоговой конференции НИМСИ по трансляционной медицине «От науки – к практике». – М., 2012. – С. 28-31.
10. Zabozaev, F. Combination of light microscopy and confocal laser endomicroscopy in diagnostics of solitary and multiple lung consolidations / F. Zabozaev, A. Sorokina, O. Danilevskaya, D. Sazonov, A. Averyanov, O. Kusovlev, O. Shablovskiy // *European Respiratory Journal*. – 2013. – V. 42 (Suppl. 57). – P2313.
11. Danilevskaya, O. Correlation between confocal laser endomicroscopy of distal airways and pulmonary high resolution computed tomography features / O. Danilevskaya, A. Averyanov, A. Sotnikova, V. Lesnyak, D. Sazonov, O. Kusovlev, O. Shablovskiy // *European Respiratory Journal*. – 2013. – V. 42 (Suppl. 57). – 3024.
12. Sotnikova, A. Confocal laser endomicroscopy of distal airways in diagnosis of pulmonary alveolar proteinosis / A. Sotnikova, O. Danilevskaya, A. Averyanov, F. Zabozaev, V. Lesnyak, D. Sazonov, O. Kusovlev, O. Shablovskiy // *European Respiratory Journal*. – 2013. – V. 42 (Suppl. 57). – P2346.
13. Данилевская, О.В. Особенности проведения конфокальной лазерной эндомикроскопии дистальных дыхательных путей и принципы морфометрического анализа / О.В. Данилевская, А.В. Сорокина, А.В. Аверьянов, Д.В. Сазонов, Ф.Г. Забозлаев, О.П. Кузовлев, О.Р. Шабловский, А.Г. Сотникова, Ю.Д. Удалов // *Эндоскопическая хирургия*. – 2013. – № 5. – С. 28-36.
14. Averyanov, A. Comparative effects of inhaled and intravenous mesenchymal stem cells in bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rabbits / A. Averyanov, A. Konoplyannikov, F. Zabozaev, O. Danilevskaya, M. Konoplyannikov, O. Kusovlev, N. Kulagina, I. Koroleva // *European Respiratory Journal*. – 2013. – V. 42 (Suppl. 57). – 226.

15. Сазонов, Д.В. Клинический случай ранней диагностики холангиокарциномы на фоне хронического псевдотуморозного панкреатита с помощью метода конфокальной лазерной эндомикроскопии / Д.В. Сазонов, Ю.В. Иванов, О.Р. Шабловский, О.В. Данилевская, Ф.Г. Забозлаев, Д.П. Лебедев, А.В. Сорокина, Т.С. Сафронова // Клиническая практика. – 2013. – № 3. – С. 36-43.
16. Danilevskaya, O. Is it actually a pCLE image of a sarcoid granuloma? / O. Danilevskaya, A. Sorokina, A. Averyanov, D. Sazonov, F. Zabozlaev // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2014. – Jan 15;189(2):235.
17. Данилевская, О.В. Применение конфокальной лазерной эндомикроскопии центральных и периферических дыхательных путей для диагностики инвазивного легочного аспергиллеза (клиническое наблюдение) / О.В. Данилевская, А.В. Аверьянов, Д.В. Сазонов, В.Н. Лесняк, Ф.Г. Забозлаев // Проблемы медицинской микологии. – 2014. – т. 16. – № 1. – С. 9-13.
18. Данилевская, О.В. Современные возможности методов эндобронхиальной визуализации в диагностике легочной патологии / О.В. Данилевская // Эндоскопическая хирургия. – 2014. – № 2. – С. 56-61.
19. Sorokina, A. Comparative study of ex vivo probe-based confocal laser endomicroscopy and light microscopy in lung cancer diagnostics / A. Sorokina, O. Danilevskaya, A. Averyanov, F. Zabozlaev, D. Sazonov, L. Yarmus, H.J. Lee // Respirology. – 2014. – Volume 19, Issue 6. – P. 907–913.
20. Danilevskaya, O. A case of diagnostics of invasive pulmonary aspergillosis using in vivo probe-based confocal laser endomicroscopy of central and distal airways / O. Danilevskaya, A. Averyanov, N. Klimko, V. Lesnyak, A. Sorokina, D. Sazonov, F. Zabozlaev. // Medical Mycology Case Reports. – 2014. – Issue 5. – P. 35-39.
21. Сазонов, Д.В. Конфокальная лазерная эндомикроскопия. Диагностика заболевания желчных протоков / Д.В. Сазонов, Ю.В. Иванов, Д.Н. Панченков, О.Р. Шабловский, О.В. Данилевская, Д.П. Лебедев, Ф.Г. Забозлаев // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2014. – № 3. – С. 25-31.
22. Lesnyak V.N. Unilateral Pulmonary Fibrosis and Systemic Sclerosis / V.N. Lesnyak, O.V. Danilevskaya, A.V. Averyanov, L.P. Ananyeva // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2014. – Nov 1;190(9):1067-8.
23. Шабловский, О.Р. Конфокальная лазерная эндомикроскопия в диагностике заболеваний желчных протоков / О.Р. Шабловский, Д.В. Сазонов, Ю.В. Иванов, Д.Н. Панченков, О.В. Данилевская, Ф.Г. Забозлаев // Врач. – 2014. – № 5. – С. 77-82.
24. Danilevskaya, O. Confocal laser endomicroscopy for diagnosis and monitoring of pulmonary alveolar proteinosis / O. Danilevskaya, A. Averyanov, V. Lesnyak, A. Chernyaev, A. Sorokina // Journal of Bronchology and Interventional Pulmonology. – 2015. – vol. 22, issue 1. – P. 33-40.
25. Данилевская, О.В. Оценка метода конфокальной лазерной эндомикроскопии для диагностики альвеолярного протеиноза / О.В. Данилевская, В.Н. Лесняк, А.В. Сорокина, А.Г. Сотникова // Пульмонология. – 2015. – № 1. – С. 33-40.

26. Данилевская, О.В. Сравнительное *ex vivo* исследование конфокальной лазерной эндомикроскопии и световой микроскопии в диагностике рака легкого / О.В. Данилевская, А.В. Сорокина, А.В. Аверьянов, Ф.Г. Забозлаев, Н.Ю. Уразовский, Д.В. Сазонов, А.Г. Сотникова // Российский онкологический журнал. – 2015. – № 3. – С. 16-22.
27. Danilevskaya, O. Is Alveolar Proteinosis Diffuse or Patchy Disease? Comparison of HRCT and Alveoscopic Findings / O. Danilevskaya, A. Averyanov, V. Lesnyak, A. Sotnikova // 2015 ATS International Conference in Denver, Colorado. Am J Respir Crit Care Med. Abstract issue. 191; 2015: A4437.
28. Сазонов, Д.В. Зондовая конфокальная лазерная эндомикроскопия в диагностике заболеваний желчных протоков / Д.В. Сазонов, Д.Н. Панченков, Ю.В. Иванов, О.Р. Шабловский, О.В. Данилевская, Д.П. Лебедев, А.В. Алехнович, Ф.Г. Забозлаев // Анналы хирургической гепатологии. – 2015. – № 2. – С. 111-118.
29. Иванов, Ю.В. Возможности метода эндомикроскопии в диагностике холангиокарцином / Ю.В. Иванов, Д.В. Сазонов, Д.Н. Панченков, О.В. Данилевская, Н.В. Мокшина, Ф.Г. Забозлаев // Медицинская визуализация. – 2016. – № 1. – С. 2-11.
30. Danilevskaya O. Probe-based confocal laser endomicroscopy (pCLE) during bronchoscopy: clinical applications for lung investigation / O. Danilevskaya, A. Averyanov, A. Sotnikova // J Shortness of breath. – 2015. – vol. 4 (№ 4). – P. 135-143.
31. Аверьянов, А.В. Редкие заболевания легких: диагностика и лечение. // А.В. Аверьянов, В.Н. Лесняк, Е.А. Коган / Под ред. доктора мед. наук А.В. Аверьянова. — М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016. — 248 с. ISBN 978-5-9986-0275-7. Гл. 1. – С. 15, 17, гл. 3. – С. 89-90, гл. 6. – С. 118-119, гл. 7. – С. 146, 149, гл. 8. – С. 177, 182, гл.9. – С. 193.
32. Аверьянов, А.В. Эффекты ингаляционного и внутривенного введения аллогенных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга в блеомицин-индуцированной модели легочного фиброза у кроликов / А.В. Аверьянов, А.Г. Коноплянников, Ф.Г. Забозлаев, О.В. Данилевская, М.А. Коноплянников, А.В. Сорокина, Н.С. Антонов, Г.Л. Осипова, О.С. Васильева, Г.М. Сахарова, А.Р. Татарский, В.И. Кобылянский, В.В. Романов, И.Э. Степанян, С.Л. Бабак, А.В. Троицкий // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2017. – том 19 (4). – С. 88-96.
33. Anaskin, S. Efficiency of the confocal method of laser endomicroscopy in complex diagnoses of diseases of common bile duct / S. Anaskin, D. Panchenkov, V. Chertyuk, D. Sazonov, F. Zabozlayev, O. Danilevskaya, N. Mokshina, I. Korniletsk // Journal of Physics: Conference Series. – 2017. – 784 – 012008.

### Патенты

1. Способ диагностики и мониторинга течения заболеваний легких, сопровождающихся накоплением в альвеолах белковых и липидных субстанций / Данилевская О.В., Аверьянов А.В., Лесняк В.Н., Сотникова А.Г. // Патент РФ на изобретение № 2593229 от 29.12.2014).

### Учебные пособия

1. Панченков, Д.Н. Возможности метода конфокальной лазерной эндомикроскопии в диагностике заболеваний желудочно-кишечного тракта, желчных и панкреатических протоков: учебное пособие для врачей / Д.Н. Панченков, О.Р. Шабловский, Ю.В. Иванов, А.В. Баранов, В.А. Дуванский, Д.В. Сазонов, О.В. Данилевская, В.И. Шаробаро, Н.В. Мокшина, А.В. Борсуков, Ф.Г. Забозлаев. М.: ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ, 2017. – 38 с.
2. Аверьянов, А.В. Конфокальная лазерная эндомикроскопия дистальных дыхательных путей при диффузных паренхиматозных заболеваниях легких: учебное пособие для врачей / А.В. Аверьянов, О.В. Данилевская, М.В. Забелин. М.: ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ, 2018. – 70 с.

### Список сокращений

- АМ – альвеолярные макрофаги  
 АП – альвеолярный протеиноз  
 БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж  
 БП – бактериальная пневмония  
 БФ ХОБЛ – бронхитический фенотип хронической обструктивной болезни легких  
 ВАТС – видеоассистированная торакоскопическая биопсия,  
 ВСД – вегетососудистая дистония  
 ДПЗЛ – диффузные паренхиматозные заболевания легких  
 ИБС – ишемическая болезнь сердца  
 ИЗЛ СС – интерстициальное заболевание легких, ассоциированное с системной склеродермией  
 ИК – индекс курения  
 ИЛФ – идиопатический легочный фиброз  
 ИФ – интенсивность флюоресценции  
 КЛЭМ – конфокальная лазерная эндомикроскопия  
 КТВР – компьютерная томография высокого разрешения  
 ЛАМ – лимфангиолейомиоматоз  
 ЛКГ – Лангергансклеточный гистиоцитоз  
 ЛП – липоидная пневмония

НИП – неспецифическая интерстициальная пневмония

ПП – пневмоцистная пневмония,

СЛ – саркоидоз легких

СК – синдром Картагенера

СЧС – синдром Чарджа-Стросс,

ТББЛ – трансбронхиальная биопсия ткани легких,

ТБД – трахеобронхиальное дерево

ФИК – флюоресцирующие интраальвеолярные комплексы

ФК – функциональный класс

ХБ – хронических бронхит

ЭАА – экзогенный аллергический альвеолит

ЭГПА – эозинофильный гранулематоз с полиангиитом

ЭФ ХОБЛ – эмфизематозный фенотип хронической обструктивной болезни легких