

УДК 616.24-07

Прижизненная конфокальная лазерная эндомикроскопия в диагностике диссеминированных заболеваний легких (обзор литературы и собственные данные)

И.С. Маменко^{1,2}, И.В. Васильев¹, И.А. Табанакова¹,
Е.Г. Соколович^{1,2}, П.К. Яблонский^{1,2}

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

² Санкт-Петербургский государственный университет

In vivo confocal laser endomicroscopy in diagnosis of disseminated lung diseases (review and own data)

I. Mamenko^{1,2}, I. Vasilev¹, I. Tabanakova¹, E. Sokolovich^{1,2}, P. Yablonskiy^{1,2}

¹ St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology

² St. Petersburg State University

© Коллектив авторов, 2018 г.

Резюме

Конфокальная лазерная эндомикроскопия — новый метод прижизненной диагностики заболеваний дыхательных путей и легких на микроскопическом уровне. В настоящее время в мире идет изучение данного метода и возможности его использования в диагностике различных патологических процессов дыхательной системы, в частности диссеминированных заболеваний легких. В связи с тем, что данная технология доступна в ограниченном числе специализированных центров, существует необходимость систематизации полученных знаний для практического применения. В настоящей статье описаны основные проблемы этой области, рассмотрены и структурированы научные исследования и собственные наблюдения, касающиеся изучения использования конфокальной лазерной эндомикроскопии в диагностике диссеминированных заболеваний легких, рассмотрены дальнейшие перспективы использования метода.

Ключевые слова: конфокальная лазерная эндомикроскопия, оптическая биопсия, альвеолоскопия, диссеминированные заболевания легких, интерсти-

циальные заболевания легких, диффузные паренхиматозные заболевания легких

Summary

Confocal laser endomicroscopy is a new method of *in vivo* diagnosis of respiratory tract and alveoli at the microscopic level. Currently, the world is learning this method and the possibility of its use in the diagnosis of various pathological processes of the respiratory system, in particular of disseminated lung diseases. Due to the fact that this technology is available in a limited number of specialized centers, there is a need of systematization of the acquired knowledge for practical application. This article describes the main problems of this region, are considered and structured research and own observations concerning the study of the use of confocal laser endomicroscopy in the diagnosis of disseminated lung diseases, discussed further prospects of using the method.

Keywords: confocal laser endomicroscopy, optical biopsy, alveoloscopy, disseminated lung diseases, interstitial lung diseases, diffuse parenchymal lung diseases

Введение

Под термином «диссеминированные заболевания легких» (ДЗЛ) понимают гетерогенную группу заболеваний, насчитывающую более 200 нозологических форм, при которых поражаются альвеолярные структуры, легочный интерстиций и мелкие дыхательные пути и которые проявляются рентгенологическим синдромом легочной диссеминации [1–4].

В англоязычной научной медицинской литературе для описания данной группы заболеваний обычно используются термины «интерстициальные заболевания легких» (ИЗЛ) или «диффузные паренхиматозные заболевания легких» [2–4]. Особенностью отечественной школы пульмонологии является выделение более узкого понятия «интерстициальных заболеваний легких» как гетерогенной группы заболеваний и патологических состояний, характеризующейся различной степенью паренхиматозного неинфекционного воспаления (по типу альвеолита и/или гранулематоза) с последующим развитием фиброза, которое является только частью группы диссеминированных заболеваний легких. Остальную часть составляют болезни накопления и диссеминации опухолевой природы. Такое деление основано на морфологической картине заболеваний, поскольку не все заболевания, при которых имеет место рентгенологический синдром легочной диссеминации, характеризуются признаками поражения интерстиция. Термин «диффузные заболевания легких» также не является универсальным, поскольку поражение легких при таких заболеваниях в начальных стадиях, как правило, имеет «мозаичный», а не «диффузный» характер [1]. В связи с этим в дальнейшем мы преимущественно будем употреблять отечественный термин «диссеминированные заболевания легких».

Классификация диффузных паренхиматозных заболеваний легких Европейского респираторного общества и Американского торакального общества (ERS/ATS 2002, пересмотр 2013 года) основана на этиологическом принципе: деление на заболевания с известной (болезни соединительной ткани, заболевания, вызванные лекарственными препаратами) и неизвестной этиологией (интерстициальные пневмонии, гранулематозы и др.).

Классификация диффузных паренхиматозных заболеваний легких ERS/ATS (2002, пересмотр 2013 г.) [2, 4, 5]

- I. Известной этиологии:
 1. Ассоциированные с препаратами.
 2. Болезни соединительной ткани/поражение легких при ревматоидном артрите.

- II. Идиопатические интерстициальные пневмонии:
 1. Хронические фиброзирующие идиопатические интерстициальные пневмонии:
 - идиопатический легочный фиброз (ИЛФ);
 - неспецифическая интерстициальная пневмония.
 2. Ассоциированные с курением:
 - респираторный бронхиолит;
 - десквамативная интерстициальная пневмония.
 3. Острые/подострые:
 - острая интерстициальная пневмония;
 - криптогенная организуемая пневмония.
 4. Редкие идиопатические интерстициальные пневмонии:
 - лимфоидная интерстициальная пневмония;
 - плевропаренхимальный фиброэластоз.
- III. Гранулематозные интерстициальные заболевания:
 - саркоидоз;
 - гиперчувствительный пневмонит;
 - бериллиоз.
- IV. Другие формы:
 - легочный альвеолярный протеиноз;
 - эозинофильная пневмония;
 - лимфангиолейомиоматоз;
 - легочный гистиоцитоз из клеток Лангерганса.

Дифференциальная диагностика диссеминированных заболеваний легких зачастую затруднена и требует совокупности рентгенологических, молекулярно-биологических, бактериологических, морфологических методов исследования. Стандартным считается консенсусный подход многодисциплинарной группы специалистов, обладающих опытом в диагностике этих заболеваний. При сложностях в диагностике во многом ключевую роль играет морфологическое исследование [6].

Новым малоизученным прижизненным методом морфологической диагностики является конфокальная лазерная эндомикроскопия. Впервые этот метод был применен в гастроэнтерологии для диагностики патологии толстой кишки в 2004 г. и в пульмонологии для исследования дыхательной системы в 2006 г. [7, 8].

Применение метода конфокальной лазерной эндомикроскопии для исследования дыхательных путей и паренхимы легких открыло новые перспективы в дифференциальной диагностике заболеваний респираторной системы [8–10].

Физиологические основы метода

Метод основан на способности некоторых структур организма, так называемых эндогенных флюорофоров, к аутофлюоресценции. К таким веществам относятся в частности флавины, коллаген, эластин. В рабочей станции генерируется лазерный луч с

определенной длиной волны (480 или 660 нм), который передается через систему зеркал и через фиброоптический зонд попадает на поверхность исследуемой ткани. Свет от луча частично поглощается тканями и за счет эндогенных флюорофоров индуцирует свечение, которое регистрируется расположенным в зонде микроскопом, обрабатывается на компьютере и выводится в виде динамического изображения на мониторе [9, 10]. Таким образом, данная методика позволяет выполнять прижизненный осмотр (так называемую «оптическую биопсию») тканей на микроскопическом уровне через эндоскоп с помощью многоволоконного фиброоптического зонда.

В понимание принципа получения изображения большой вклад внесли фундаментальные работы L. Thiberville и соавт. (2009). Показано, что основным источником аутофлюоресценции под воздействием лазерного луча является эластин, который содержится в базальной мембране проксимальных дыхательных путей и легочном интерстиции. Также Thiberville и соавт. было определено изображение макрофагов, которые можно увидеть с использованием конфокального зонда только у курящих обследуемых в связи аутофлюоресцентным сигналом, индуцированным табачными смолами [11].

Таким образом, получаемое на мониторе системы динамическое изображение является преимущественно картиной эластинового каркаса дыхательных путей, альвеол и клеточного компонента (макрофагов). При различных заболеваниях в просвете альвеол также могут визуализироваться дополнительные аутофлюоресцентные структуры. Эти параметры позволяют высказывать предположение о наличии или отсутствии патологического процесса в определенном участке легочной ткани.

В коммерческой эксплуатации используется система для лазерной конфокальной эндомикроскопии — Cellvizio, выпускаемая компанией Mauna Kea Technologies (Париж, Франция). Для исследования дыхательных путей применяется специально разработанный зонд Alveoflex диаметром 1,4 мм с разрешающей способностью 3,5 мкм, глубиной исследования 0–50 мкм и диаметром оптического поля 600 мкм [9].

В связи с тем, что в настоящее время происходит освоение данного метода для изучения дыхательных путей и легочной ткани, основную сложность представляет трактовка полученной эндомикроскопической картины, ее сопоставление с гистологической.

Цель работы

Анализ современных публикаций, посвященных использованию конфокальной лазерной эндомикроскопии в диагностике диссеминированных процессов в легких.

Методы анализа

Библиографический поиск

1. Поиск русскоязычной литературы проводился на платформе Elibrary.ru. В качестве ключевых слов использовались следующие ключевые слова: «конфокальная лазерная эндомикроскопия». Для ограничения были использованы следующие критерии: только исследования на взрослых, только исследования на дыхательных путях и легких. В качестве ограничения в ручном режиме отбирались публикации, названия которых приводились только на русском языке.
2. Поиск англоязычной литературы проводился с помощью базы данных Национальной библиотеки Министерства здравоохранения и социальных служб США на портале PubMed. В качестве ключевых слов использовались следующие слова: «probe-based confocal laser endomicroscopy». Для ограничения были использованы следующие критерии: только английский язык, только исследования на взрослых, только исследования дыхательных путей и легких.
3. Актуальность поиска — 28.10.2017.

Отбор публикаций и оценка данных исследований

На основании анализа рефератов статей, полученных из двух систем, принималось решение о дальнейшем включении источника в анализ. Исключались публикации с одинаковым названием и списком авторов, отсутствием реферата и/или отсутствием полного текста в электронном доступе.

Результаты

1. **Количество русскоязычных публикаций, посвященных конфокальной эндомикроскопии.** На платформе Elibrary.ru было найдено 123 публикации. После выполнения критериев исключения для дальнейшего анализа отобрано 13 работ, которые подвергнуты дальнейшему анализу.
2. **Количество англоязычных публикаций, посвященных конфокальной эндомикроскопии.** На первом этапе на портале PubMed было найдено 687 публикаций. После выполнения критериев исключения для дальнейшего анализа отобрана 31 публикация.

Конфокальная эндомикроскопическая картина при различных диссеминированных заболеваниях легких

Поскольку изображение при конфокальной лазерной эндомикроскопии формируется в основном за счет эластинового компонента, характерные

изменения отмечены при заболеваниях, при которых наблюдается патология эластиновых волокон. На экспериментальных моделях были доказаны повышенная экспрессия тропоэластина и продукция эластина при легочном фиброзе [12, 13]. Для конфокальной эндомикроскопической картины **идиопатических интерстициальных пневмоний и легочного фиброза** характерно увеличение числа волокон вплоть до потери различимого альвеолярного рисунка [14]. В исследовании Р. Meng и соавт. (2016) выявлено несколько патологических паттернов при ИЗЛ: с отсутствием регулярного эластинового каркаса, с увеличенным числом волокон (более 4 волокон хотя бы в одном квадранте поля зрения при нормальной альвеолярной структуре), с плотно упакованными волокнами (как минимум 5 волокон в каждом квадранте поля зрения при неразличимой или практически неразличимой альвеолярной структуре), с увеличенным количеством клеток (более 11 клеточных структур в поле зрения), с утолщенными альвеолярными перегородками. По сравнению с другими ИЗЛ у пациентов с интерстициальными пневмониями и легочным фиброзом преобладал паттерн плотно упакованных волокон (36,4% против 68,8%), однако при статистическом анализе эта разница оказалась недостоверной ($p=0,097$). В то же время паттерн с увеличенным количеством клеток у пациентов с другими ИЗЛ встречался статистически чаще, чем при интерстициальных пневмониях ($p=0,005$) [14]. Таким образом, для этой группы заболеваний специфическим является преобладание фиброзного компонента (увеличение числа эластиновых волокон) над клеточным.

В единственном исследовании по изучению токсического поражения легких с помощью конфокальной лазерной эндомикроскопии отмечалась противоположная ситуация. М. Salaun и соавт. (2013) изучили особенности эндомикроскопической картины у некурящих пациентов с амиодарон-ассоциированной пневмонией и установили, что характерным признаком, отличающим эту патологию от остальных интерстициальных легочных заболеваний, является наличие крупных (более 20 μm) ярко-флюоресцирующих (более 100 произвольных единиц) клеток, которые наиболее вероятно являются макрофагами. Чувствительность метода составила 100%, специфичность 88%. Изменения эластиновых волокон, такие как утолщение или дезорганизация, также наблюдались, но не были специфичны [15].

Увеличение продукции эластина также отмечено на экспериментальных моделях при **гранулематозных заболеваниях** [16]. Случаи описания гранулем с использованием конфокальной лазерной эндомикроскопии в научной литературе единичны [9, 17]. Харак-

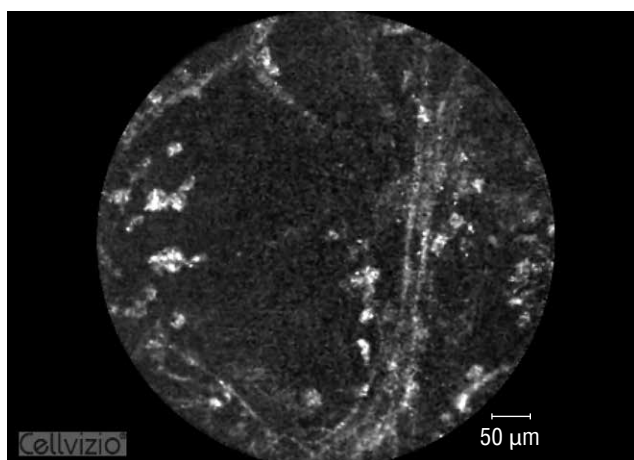
терные изменения эндомикроскопической картины описываются как наличие аномальных спиральных петель эластина, формирующих «гранулемоподобные структуры» [9, 17].

Нами также были выполнены исследования у пациентов с верифицированным легочным саркоидозом. При этом структуры волокон эластина, напоминающие описанные в литературе, отмечались лишь в 3 из 7 случаев, что не позволяет предполагать специфичность данных структур для саркоидоза. Полученных данных на настоящий момент недостаточно для статистического анализа выявленных изменений при конфокальной лазерной эндомикроскопии у больных саркоидозом.

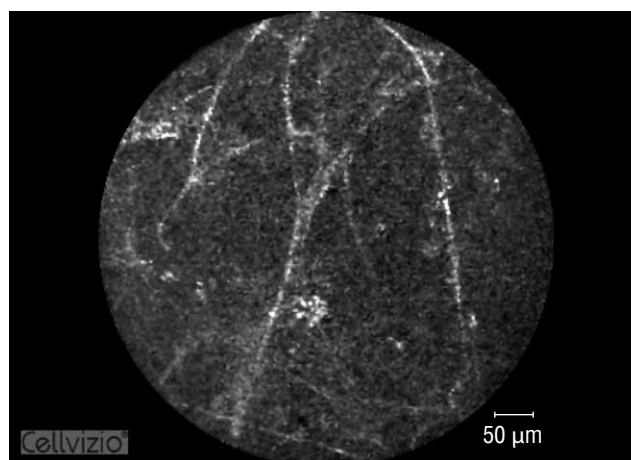
Конфокальная эндомикроскопическая картина **альвеолярного протеиноза**, который характеризуется накоплением в легочной ткани белков и липидов сурфактанта, впервые описана М. Salaun и соавт. (2013) как скопление высокофлюоресцирующих гомогенных глобулярных структур внутри альвеол [18]. В своих исследованиях на 6 пациентах с альвеолярным протеинозом О. Danilevskaia и соавт. (2015) при конфокальной лазерной эндомикроскопии легких подтвердили наличие крупных (от 100 до 450 μm) внутриальвеолярных флюоресцирующих комплексов, гигантских макрофагов с высокой флюоресценцией и умеренно флюоресцирующей жидкости, склеивающей эти структуры. Также отмечено, что при выполнении конфокальной лазерной эндомикроскопии после проведения тотального бронхиоальвеолярного лаважа (БАЛ) отмечается значительное уменьшение количества высокофлюоресцирующих структур.

Нашей группой выполнены исследования у пациентов с альвеолярным протеинозом, где также отмечались множественные крупные глобулярные структуры, количество которых уменьшилось после проведения сегментарного бронхоальвеолярного лаважа (рис. 1). Таким образом, с помощью конфокальной лазерной эндомикроскопии можно оценивать эффективность бронхоальвеолярного лаважа, а критерий уменьшения флюоресцирующих комплексов после лаважа, не характерный для других заболеваний, может служить дифференциально-диагностическим признаком альвеолярного протеиноза [19]. Нами также отмечено наличие умеренно флюоресцирующей жидкости в просвете дистальных бронхиол и альвеол, что не наблюдалось при других заболеваниях и, по-видимому, является еще одной специфичной чертой эндомикроскопической картины данной патологии.

J. Yserbut и соавт. (2013) впервые описали конфокальную эндомикроскопическую картину при **альвеолярном микролитиазе**, для которого свойственно



а



б

Рис. 1. Конфокальная эндомикроскопическая картина у пациентки с альвеолярным легочным протеинозом до (а) и после бронхоальвеолярного лаважа (б) с помощью прибора Cellvizio (Mauna Kea Technologies) (собственные наблюдения)

накопление внутри альвеол трифосфата и карбоната кальция в виде плотных микролитов. В исследованиях выявлены крупные (в среднем $129 \pm 32 \mu\text{m}$) округлые структуры с высокой гетерогенной флуоресценцией в просвете альвеол, гистологически соответствующие кальцинатам [20].

Нашей группой описаны схожие структуры у пациента с другим видом легочной кальцификации — **метастатическим легочным кальцинозом** на фоне хронической почечной недостаточности и гемодиализа. Морфологическое исследование чрезбронхиальных биоптатов доказало, что эти структуры соответствуют кальцинатам в ткани легкого [21] (рис. 2).

Конфокальная эндомикроскопическая картина **трахеобронхолегочного амилоидоза**, характери-

зующегося внеклеточным отложением продуктов нарушения белкового обмена (амилоида), описана R. Newton и соавт. (2011) как нарушение эластинового каркаса слизистой оболочки дыхательных путей и характерные изменения по типу «хлопковой ваты» («cotton-wool»), видимые в том числе и на макроскопически неизменной слизистой оболочке [22]. Нами также выполнена конфокальная эндомикроскопия пациентам с гистологически верифицированным бронхолегочным амилоидозом. Полученное изображение соответствует описанию R. Newton и, по всей видимости, является патномоничным для данной патологии (рис. 3).

Используя изученные данные конфокальной эндомикроскопической картины при некоторых болезнях

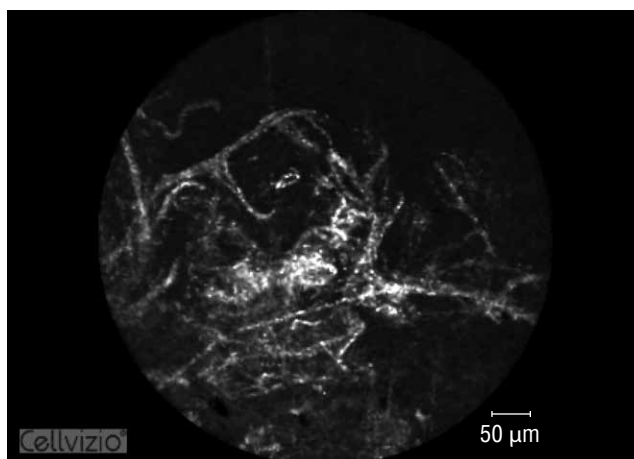


Рис. 2. Конфокальная эндомикроскопическая картина у пациента с метастатическим кальцинозом легких с помощью прибора Cellvizio (Mauna Kea Technologies) (собственные наблюдения)

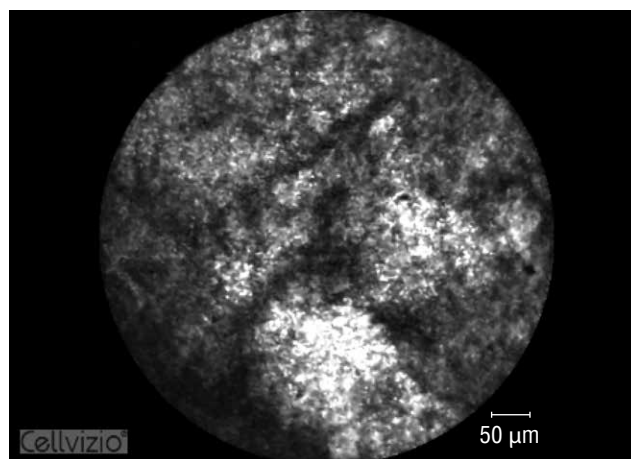


Рис. 3. Конфокальная эндомикроскопическая картина у пациентки с бронхолегочным амилоидозом с помощью прибора Cellvizio (Mauna Kea Technologies) (собственные наблюдения)

Данные конфокальной эндомикроскопической картины при некоторых болезнях накопления

Патология	Размер частиц, μm	Слияние в конгломераты	Альвеолярный рисунок	Изменения после БАЛ	Наличие флуоресцирующей жидкости
Альвеолярный протеиноз	От 50 до 450	Сливаются в крупные конгломераты	Различим	Уменьшение количества структур	Присутствует
Метастатический кальциноз	От 50 до 100	Практически не сливаются	Различим	Без изменений	Нет
Легочный амилоидоз	Сплошной конгломерат в поле зрения	Сплошной конгломерат	Практически не различим	Без изменений	Нет

накопления, мы выделили их характерные различия (таблица).

Таким образом, можно отметить, что для конфокальной лазерной эндомикроскопической картины болезней накопления характерно наличие высокофлуоресцирующих структур, соответствующих патологически накопленным элементам, отличающихся от обычных макрофагов по размерам и имеющих некоторые специфические черты. Эти различия эндомикроскопической картины при подробном изучении на большем числе пациентов в совокупности с другими данными, такими как анамнез заболевания, изображение КТ, могут в дальнейшем послужить важными дифференциально-диагностическими признаками при диагностике болезней накопления.

Недостаточное количество исследований на настоящий момент позволяет лишь предположить наличие характерных паттернов для некоторых нозологических форм ДЗЛ. Изображения многих патологий до сих пор не получены либо не выявлены их характерные эндомикроскопические признаки.

Суммируя первый накопленный опыт использования конфокальной лазерной эндомикроскопии по данным научной литературы и собственным наблюдениям у 27 пациентов с диссеминированными заболеваниями легких, тем не менее можно выделить основные параметры получаемого изображения, которые помогут при планировании будущих исследований: организация и число эластиновых волокон, особенности клеточного компонента (макрофагов) и наличие дополнительных флуоресцирующих структур.

Для болезней, характеризующихся преимущественно легочным фиброзом, характерны увеличение числа и дезорганизация эластиновых волокон и преобладание «фиброзного» компонента над «клеточным». Некоторые заболевания, такие как легочный трахеобронхолегочный амилоидоз, имеют характерную картину, которая позволяет с определенной степенью достоверности утверждать о признаках данного заболевания.

Метод конфокальной лазерной эндомикроскопии имеет некоторые ограничения, преодоление которых возможно позволило бы получить дополнительную диагностическую информацию.

Одним из ограничений метода является невозможность визуализации респираторного эпителия из-за их слабого аутофлуоресцентного сигнала при обычной конфокальной лазерной эндомикроскопии. Для этой цели дополнительно были применены экзогенные флюорофоры: метиленовый синий [23], флюоресцеин [24], акрифлавин [25].

Анализ данных литературы показал, что флюоресцеин, вводимый внутривенно, не позволяет окрашивать клетки бронхиального эпителия, а окрашивает легочный интерстиций и альвеолярное пространство. При этом можно визуализировать не окрашиваемые клеточные элементы в альвеолярном пространстве и выявлять патологические зоны с отсутствием сурфактанта [24]. Возможно использование этого экзогенного флюорофора позволит повысить информативность метода у пациентов с диссеминированными заболеваниями легких.

Визуализация окраски клеток эпителия дыхательных путей метиленовым синим возможна только при применении лазера с длиной волны 660 нм. При этом другие структуры при данной длине волны лазера не имеют флуоресценции [23, 26].

Акрифлавин был определен как универсальный экзогенный флюорофор, способный окрашивать эпителиальные клетки, с последующей их визуализацией с помощью конфокального лазерного эндомикроскопа при стандартной длине волны 480 нм. При этом выделены особенности конфокальной картины эпителия дыхательных путей при различных гистологических типах центрального рака легкого [25]. Однако дальнейшие исследования показали его негативное влияние на процессы синтеза и репарации ДНК, в связи с чем на настоящий момент препарат запрещен для использования *in vivo* на территории Российской Федерации и в ряде других стран [27].

Перспективной является идея использования метода конфокальной лазерной эндомикроскопии для навигации при чрезбронхиальной биопсии легкого [10]. Выявление наиболее пораженных патологическим процессом участков легочной ткани с дальнейшим забором материала на гистологическое исследование смогло бы повысить информативность чрезбронхиальной биопсии, которая составляет при разных заболеваниях от 10 до 90% [1]. Ограничением для такой методики является невозможность одновременных осмотра и биопсии легочной ткани для сопоставления полученных результатов. Необходимость извлечения зонда для продвижения биопсийных щипцов через инструментальный канал не дает гарантии, что конфокальная эндомикроскопическая визуализация и биопсия выполнены из одной зоны. Биопсийные щипцы и конфокальный зонд при продвижении в сегментарные и субсегментарные бронхи проходят по пути наименьшего сопротивления, который из-за разницы в их жесткости и диаметре может быть различен [17]. Для позиционирования щипцов и зонда некоторые авторы применяют КТ-контроль или электромагнитную навигацию [19, 27, 28].

Другой важной перспективой развития конфокальной лазерной эндомикроскопии является накопление данных и создание атласа заболеваний с описанием характерной визуальной картины, который позволит достаточно точно предположить наличие той или иной патологии.

Заключение

Конфокальная лазерная эндомикроскопия является перспективным инструментом в дифференциальной диагностике диссеминированных заболеваний легких и в совокупности с другими методами исследования может помочь в установлении диагноза. Основные направления дальнейшего приложения данного метода — поиск специфичных паттернов для различных заболеваний, дополнительных экзогенных флюорофоров, разработка применения для навигации при чрезбронхиальной биопсии легких. Поскольку данный метод относится к малоинвазивным, он важен для категории больных с наличием тяжелой сопутствующей патологии, у которых чрезбронхиальная биопсия может иметь высокий риск осложнений.

Список литературы

- Интерстициальные и орфанные заболевания легких / под ред. М.М. Ильковича. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 14–27 с. (Серия «Библиотека врача-специалиста»). Interstitial'nye i orfannye zabolevaniya legkih / pod red. M.M. Ilkovich. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. 14–27 s.
- Kreuter M., Herth F.J., Wacker M. et al. Exploring Clinical and Epidemiological Characteristics of Interstitial Lung Diseases: Rationale, Aims, and Design of a Nationwide Prospective Registry — The EXCITING-ILD Registry // *Biomed Res Int*. 2015. Vol. 2015. P. 123876.
- Valeyre D., Duchemann B., Nunes H. et al. Interstitial lung diseases // *Respiratory Epidemiology. ERS / eds.: T. Welte, I. Annesi-Maesano, G. Viegi, B. Lundbäck*. 2014. Ch. 6. Vol. 65. (ERS Monograph).
- American Thoracic Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial // *Amer. J. of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2002. Vol. 165. N 2. P. 277–304. doi: 10.1164/ajrccm.165.2.ats01.
- Travis W.D. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2013. Vol. 188. P. 733–748.
- Mikolasch T.A., Garthwaite H.S., Porter J.C. Update in diagnosis and management of interstitial lung disease // *Clin. Med. (Lond)*. 2016. Dec., Vol. 16 (Suppl. 6). P. 71–78.
- Kiesslich R., Burg J., Vieth M. et al. Confocal laser endoscopy for diagnosing intraepithelial neoplasias and colorectal cancer *in vivo* // *Gastroenterology*. 2004. Sep. Vol. 127. N 3. P. 706–713.
- St. Croix C.M., Leelavanichkul K., Watkins S.C. Intravital fluorescence microscopy in pulmonary research // *Adv. Drug. Deliv. Rev*. 2006. Sep. 15. Vol. 58. N 7. P. 834–840.
- Thiberville L., Moreno-Swirc S., Vercauteren T. et al. In vivo imaging of the bronchial wall microstructure using fibered confocal fluorescence microscopy // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2007. Jan. 1. Vol. 175. N 1. P. 22–31.
- Аверьянов А.В., Данилевская О.В., Сазонов Д.В. и др. Конфокальная лазерная эндомикроскопия дыхательных путей — проблемы и перспективы // *Клиническая практика*. 2011. № 4. С. 4–12. Averyanov A.V., Danilevskaya O.V., Sazonov D.V. i dr. Konfokal'naya lazernaya ehndomikroskopiya dyhatel'nyh putej — problemy i perspektivy // *Klinicheskaya praktika*. 2011. N 4. S. 4–12.
- Thiberville L., Salaün M., Lachkar S. et al. Confocal fluorescence endomicroscopy of the human airways // *Proc. Am. Thorac. Soc*. 2009. Aug. 15. Vol. 6. N 5. P. 444–449.
- Last J.A., Gelzleichter T.R., Pinkerton K.E. et al. A new model of progressive pulmonary fibrosis in rats // *Am. Rev. Respir. Dis*. 1993. Aug. Vol. 148. N 2. P. 487–494.
- Hoff C.R., Perkins D.R., Davidson J.M. Elastin gene expression is upregulated during pulmonary fibrosis // *Connect Tissue Res*. 1999. Vol. 40. N 2. P. 145–153.
- Meng P., Tan G.L., Low S.Y. et al. Fibred confocal fluorescence microscopy in the diagnosis of interstitial lung diseases // *J. Thorac Dis*. 2016. Dec. Vol. 8. N 12. P. 3505–3514.
- Salaün M., Roussel F., Bourg-Heckly G. et al. In vivo probe-based confocal laser endomicroscopy in amiodarone-related pneumonia // *Eur. Respir. J*. 2013. Dec. Vol. 42. N 6. P. 1646–1658.
- Mariani T.J., Crouch E., Roby J.D. et al. Increased elastin production in experimental granulomatous lung disease // *Am. J. Pathol*. 1995. Oct. Vol. 147. N 4. P. 988–1000.
- Newton R.C., Kemp S.V., Yang G.Z. et al. Imaging parenchymal lung diseases with confocal endomicroscopy // *Respir Med*. 2012. Jan. Vol. 106. N 1. P. 127–137.
- Salaün M., Roussel F., Hauss P.A. et al. In vivo imaging of pulmonary alveolar proteinosis using confocal endomicroscopy // *Eur. Respir. J*. 2010. Aug. Vol. 36. N 2. P. 451–453.
- Danilevskaya O., Averyanov A., Lesnyak V. et al. Confocal laser endomicroscopy for diagnosis and monitoring of pulmonary

- alveolar proteinosis // *J. Bronchology Interv. Pulmonol.* 2015. Jan. Vol. 22. N 1. P. 33–40.
20. Yserbyt J., Alamé T., Dooms C., Ninane V. Pulmonary alveolar microlithiasis and probe-based confocal laser endomicroscopy // *J. Bronchology Interv. Pulmonol.* 2013. Apr. Vol. 20. N 2. P. 159–163.
 21. Vasilev I., Mamenko I., Tabanakova I. et al. Probe-based Confocal Laser Endomicroscopy in Metastatic Pulmonary Calcification // *J. Bronchology Interv. Pulmonol.* 2018. Jan. Vol. 25 (1). P. 60–62.
 22. Newton R.C., Kemp S.V., Yang G.Z. et al. Tracheobronchial amyloidosis and confocal endomicroscopy // *Respiration.* 2011. Vol. 82. N 2. P. 209–211.
 23. Thiberville L., Salaün M., Lachkar S. et al. In vivo confocal endomicroscopy of peripheral lung nodules using 488 nm / 660 nm induced fluorescence and topical methylene blue // *Eur. Respir. J.* 2008. Vol. 32, Suppl. 52. 263 s.
 24. Fuchs F.S., Zirlik S., Hildner K. et al. Fluorescein-aided confocal laser endomicroscopy of the lung // *Respiration.* 2011. Vol. 81. N 1. P. 32–38.
 25. Fuchs F.S., Zirlik S., Hildner K. et al. Confocal laser endomicroscopy for diagnosing lung cancer *in vivo* // *Eur. Respir. J.* 2013. Jun. Vol. 41 (6). P. 1401–1408.
 26. Obstoy B., Salaun M., Veresezan L. et al. Safety and performance analysis of acriflavine and methylene blue for *in vivo* imaging of precancerous lesions using fibered confocal fluorescence microscopy (FCFM): an experimental study // *BMC Pulm. Med.* 2015. Mar. 31. Vol. 15. P. 30.
 27. Соколов В.В., Соколов Д.В., Пирогов С.С. и др. Современная бронхоскопическая диагностика раннего центрального рака легкого (обзор литературы) // *Медицинский совет.* 2016. № 15. С. 65. Sokolov V.V., Sokolov D.V., Pirogov S. i dr. Sovremennaya bronhoskopicheskaya diagnostika rannego central'nogo raka legkogo (obzor literatury) // *Medicinskij sovet.* 2016. N 15. S. 65.
 28. Hassan T., Piton N., Lachkar S. et al. A Novel Method for In Vivo Imaging of Solitary Lung Nodules Using Navigational Bronchoscopy and Confocal Laser Microendoscopy // *Lung.* 2015. Oct. Vol. 193. N 5. P. 773–778.

Поступила в редакцию 28.12.2017 г.

Сведения об авторах:

Маменко Игорь Сергеевич — врач-эндоскопист Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; аспирант кафедры госпитальной хирургии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: dr.mamenko.is@gmail.com;

Васильев Игорь Владимирович — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, торакальный хирург, врач-эндоскопист Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: dr.vasilyev@gmail.com;

Табанакова Ирина Андреевна — кандидат медицинских наук, врач-эндоскопист, заведующая отделением эндоскопии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: tabbronch@mail.ru;

Соколович Евгений Георгиевич — доктор медицинских наук, заместитель директора Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии по научной работе, профессор кафедры госпитальной хирургии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: sokole@mail.ru;

Яблонский Петр Казимирович — доктор медицинских наук, директор Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии, профессор кафедры госпитальной хирургии, декан медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: glhirurgb2@mail.ru.