

Метод зондовой конфокальной лазерной эндомикроскопии в диагностике идиопатических интерстициальных пневмоний

И.С.Маменко¹ ✉, И.В.Васильев¹, И.А.Табанакова¹, И.В.Викулова¹, Н.Р.Асекова¹, А.Д.Ушков¹, Т.А.Новицкая^{1,2}, П.К.Яблонский^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 191036, Россия, Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2–4

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»: 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9

Резюме

Диагностика идиопатических интерстициальных пневмоний (ИИП) остается одним из сложных вопросов пульмонологии. В статье продемонстрированы возможности метода конфокальной лазерной эндомикроскопии (КЛЭМ) в диагностике различных форм ИИП, приведены сопоставления с данными компьютерной томографии и гистологической картины. Полученные данные свидетельствуют о том, что большинство ИИП сложно различить между собой при помощи КЛЭМ. Из специфических признаков можно отметить наличие большого количества альвеолярных клеток при КЛЭМ у некурящей пациентки с десквамативной интерстициальной пневмонией, что не характерно для других ИИП у некурящих больных. Также КЛЭМ может быть использована при дифференциальной диагностике ИИП с другими, в частности, злокачественными заболеваниями.

Ключевые слова: конфокальная лазерная эндомикроскопия, идиопатические интерстициальные пневмонии, идиопатический легочный фиброз, неспецифическая интерстициальная пневмония, криптогенная организующаяся пневмония, десквамативная интерстициальная пневмония, респираторный бронхит.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Маменко И.С., Васильев И.В., Табанакова И.А., Викулова И.В., Асекова Н.Р., Ушков А.Д., Новицкая Т.А., Яблонский П.К. Метод зондовой конфокальной лазерной эндомикроскопии в диагностике идиопатических интерстициальных пневмоний. *Пульмонология*. 2022; 32 (4): 631–640. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-631-640

The method of probe-based confocal laser endomicroscopy in the diagnosis of idiopathic interstitial pneumonias

Igor S. Mamenko¹ ✉, Igor V. Vasilev¹, Irina A. Tabanakova¹, Irina V. Vikulova¹, Nurzhan R. Asekova¹, Alexey D. Ushkov¹, Tatiana A. Novickaya^{1,2}, Piotr K. Yablonskii^{1,2}

¹ Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: Ligovsky pr. 2 – 4, Saint-Petersburg, 191036, Russia

² Saint-Petersburg Federal State University, Ministry of Education and Sciences of Russian Federation: Universitetskaya naberezhnaya 7/9, Saint-Petersburg, 199034, Russia

Abstract

The diagnosis of idiopathic interstitial pneumonia (IIP) remains one of the most challenging issues in pulmonology. The article demonstrates the capabilities of the method of probe-based confocal laser endomicroscopy (pCLE) in diagnosing various forms of IIPs and provides comparisons with CT and the histological picture. According to the data obtained, it is difficult to distinguish most IIPs from each other using pCLE. Among the specific signs, a large number of alveolar cells in pCLE in a nonsmoking patient with desquamative interstitial pneumonia is not typical for other IIP in nonsmokers. Also, pCLE can be used to differentiate between IIP and other conditions, in particular, malignant lesions.

Key words: confocal laser endomicroscopy; idiopathic interstitial pneumonia; idiopathic pulmonary fibrosis; non-specific interstitial pneumonia; cryptogenic organizing pneumonia; desquamative interstitial pneumonia; respiratory bronchiolitis.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest related to this publication.

Funding. There was no financial support.

For citation: Mamenko I.S., Vasilev I.V., Tabanakova I.A., Vikulova I.V., Asekova N.R., Ushkov A.D., Novickaya T.A., Yablonskii P.K. The method of probe-based confocal laser endomicroscopy in the diagnosis of idiopathic interstitial pneumonias. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (4): 631–640 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-631-640

Идиопатические интерстициальные пневмонии (ИИП) – гетерогенная группа неопухолевых заболеваний неизвестной этиологии, развивающихся в ре-

зультате повреждения легочной паренхимы в виде различного сочетания воспаления и фиброза интерстициального пространства, нередко распространяющихся

Таблица 1
Классификация идиопатических интерстициальных пневмоний (ERS / ATS, 2002, пересм. 2013 г.)

Table 1
Classification of idiopathic interstitial pneumonias (ERS/ATS 2002, as amended in 2013)

Основные формы		Редкие формы	Неклассифицируемые ИИП
Хронические фиброзирующие ИИП	Идиопатический легочный фиброз	Лимфоидная интерстициальная пневмония	-
	Неспецифическая интерстициальная пневмония		
Ассоциированные с табакокурением	Респираторный бронхиолит (интерстициальное заболевание легкого)	Идиопатический плевропаренхимальный фиброэластоз	
	ДИП		
Острые / подострые пневмонии	Острая интерстициальная пневмония		
	КОП		

Примечание: ERS (European Respiratory Society) – Европейское респираторное общество; ATS (American Thoracic Society) – Американское торакальное общество; ДИП – десквамативная интерстициальная пневмония; КОП – криптогенная организуемая пневмония; ИИП – идиопатические интерстициальные пневмонии.

на периферические дыхательные пути и сосуды [1]. Различные формы ИИП имеют свои клинические, рентгенологические и морфологические особенности. Наибольшее распространение получила классификация ИИП Европейского респираторного (*European Respiratory Society* – ERS) / Американского торакального (*American Thoracic Society* – ATS) обществ (2002, пересм. 2013 г.) [2, 3] (табл. 1).

Дифференциальная диагностика ИИП является чрезвычайно сложной задачей и играет важную роль для выбора последующего лечения и наблюдения за пациентом [3]. Определение формы ИИП должно осуществляться в ходе консенсуса мультидисциплинарной группы специалистов, при этом ведущими диагностическими методами являются спиральная компьютерная томография (КТ) и гистологическое исследование [2, 3].

Зондовая конфокальная лазерная эндомикроскопия (КЛЭМ) – это прижизненный метод морфологической диагностики ткани на микроскопическом уровне, осуществляемый во время эндоскопического исследования [4]. Этот метод получает все большее распространение, в т. ч. для диагностики патологии легких [4–7].

В отечественной и зарубежной научной литературе обнаружены единичные публикации, посвященные использованию КЛЭМ в диагностике ИИП, касающиеся в основном изучения эндомикроскопической картины наиболее распространенных форм ИИП – идиопатического легочного фиброза (ИЛФ) и неспецифической интерстициальной пневмонии [5–7]. При этом подробного описания КЛЭМ других форм в литературе не обнаружено.

Целью данного исследования явилось представление КЛЭМ-картины при различных формах ИИП, ее сопоставление с данными КТ и гистологической картиной, а также рассмотрение возможности использования метода в диагностике.

Клиническое наблюдение № 1

Пациент М. 66 лет, бывший курильщик (стаж – 30 пачколет), с 2016 г. наблюдается по поводу ИЛФ, установленного ранее по данным КТ и гистологического исследования (рис. 1А, D). На фоне гормональной терапии – без отрицательной динамики. Больному назначена бронхоскопия с исследованием смывов из бронхов на неспецифическую флору. При проведении КЛЭМ у пациента исследованы

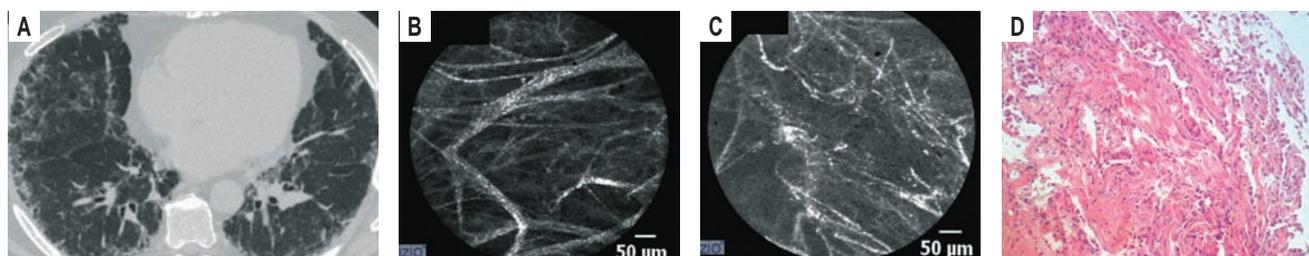


Рис. 1. Клиническое наблюдение № 1. Идиопатический легочный фиброз: А – на компьютерно-томографических сканах в кортикальных и базальных отделах легких определяются зоны ретикулярных уплотнений в сочетании с уплотнением по типу «матового стекла», на фоне которых дифференцируются бронхо- и бронхиолоэктазы; В, С – по данным конфокальной лазерной эндомикроскопии выявлены уплотнения волокон с утолщенными межальвеолярными перегородками и дезорганизации альвеолярного каркаса; D – при гистологическом исследовании отмечен очаговый фиброз (окраска гематоксилином-эозином; × 100)

Figure 1. Clinical case No.1. Idiopathic pulmonary fibrosis: A, Computed tomography scans visualize zones of reticular seals in the cortical and basal parts of the lungs in combination with “ground glass” compaction, against which bronchi- and bronchiolectases are differentiated; B, C, Confocal laser endomicroscopy revealed compaction of fibers with thickened interalveolar septa and disorganization of the alveolar frame; D, Histological examination revealed focal fibrosis (hematoxylin-eosin, × 100)

Таблица 2
Данные конфокальной лазерной эндомикроскопии у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом по сравнению с нормой

Table 2
Confocal laser endomicroscopy findings in patients with idiopathic pulmonary fibrosis compared with the reference values

Параметры	Норма [4]	Пациент № 1 (бывший курильщик)
Средний диаметр альвеол, мкм	278,0 ± 53,0	324,8 ± 70,8
Средняя толщина межальвеолярных перегородок, мкм	10,0 ± 2,7	14,0 ± 5,2
Средний диаметр альвеолярных клеток, мкм	10–30 (у курильщиков)	0
Патологические паттерны	-	Дезорганизация волокон
		Увеличение количества волокон
		Уплотнение волокон до потери легочного рисунка

14 бронхолегочных субсегментов справа. Во всех участках отмечены увеличение диаметра альвеол, утолщение межальвеолярных перегородок, дезорганизация и уплотнение волокон, вплоть до потери видимости альвеолярных структур. Клеточных элементов не обнаружено (см. рис. 1В, С) (табл. 2). Продолжены терапия и наблюдение.

Клиническое наблюдение № 2

Пациент 66 лет, активный курильщик (> 30 пачко-лет) с января 2019 г. после перенесенного острого респираторного вирусного заболевания стал отмечать эпизоды возникающей одышки. За медицинской помощью не обращался. С ноября 2019 г. начал отмечать появление одышки при

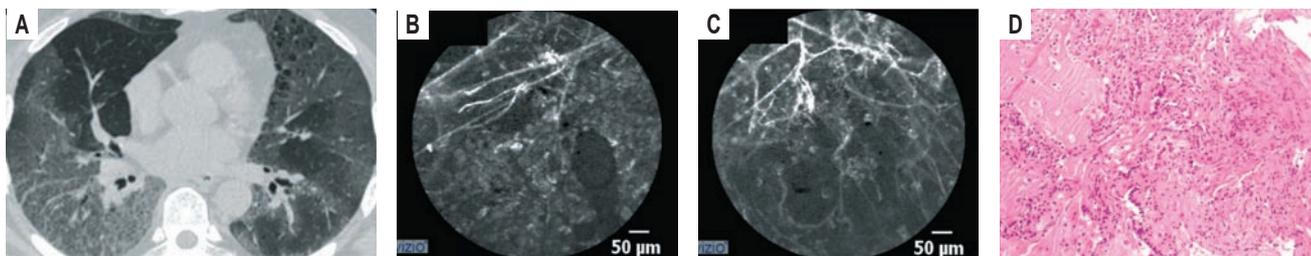


Рис. 2. Клиническое наблюдение № 2. Неспецифическая интестрициальная пневмония: А – на компьютерно-томографических сканах визуализируются диффузно распространенные в периферических и прикорневых отделах легких зоны уплотнения по типу «матового стекла» в сочетании с утолщением интрадольковых перегородок; В, С – по данным конфокальной лазерной эндомикроскопии определяются уплотнение и дезорганизация эластических волокон, утолщение межальвеолярных перегородок и большое количество флуоресцирующих альвеолярных клеток; D – при гистологическом исследовании ткани легкого отмечается утолщение межальвеолярных перегородок за счет умеренного фиброза, внутриальвеолярный отек (окраска гематоксилином-эозином; × 100)

Figure 2. Clinical case No.2. Non-specific interstitial pneumonia. A, Computed tomography scans visualize diffusely distributed zones of “ground glass” compaction in combination with thickening of intralobular septa in the peripheral and hilar parts of the lungs; B, C, Confocal laser endomicroscopy revealed compaction and disorganization of elastic fibers, thickening of the interalveolar septa, and a large number of fluorescent alveolar cells; D, Histological examination of the lung tissue revealed intraalveolar edema and thickening of the interalveolar septa due to moderate fibrosis (hematoxylin-eosin, × 100)

Таблица 3
Данные конфокальной лазерной эндомикроскопии у пациента с неспецифической интерстициальной пневмонией по сравнению с нормой

Table 3
Confocal laser endomicroscopy data in a patient with non-specific interstitial pneumonia compared with the reference values

Параметры	Норма [4]	Пациент № 2 (активный курильщик)
Средний диаметр альвеол, мкм	278,0 ± 53,0	288,4 ± 53,0
Средняя толщина межальвеолярных перегородок, мкм	10,0 ± 2,7	14,2 ± 5,8
Средний диаметр альвеолярных клеток, мкм	10–30 (у курильщиков)	24,7 ± 3,7
Количество альвеолярных клеток, баллы	1–5 (в зависимости от стажа курения)	2–5
Патологические паттерны	-	Дезорганизация волокон
		Увеличение количества волокон
		Уплотнение волокон

умеренной физической нагрузке. Обратился в медицинское учреждение, где 23.12.19 выполнена мультиспиральная КТ (МСКТ) органов грудной клетки (ОГК), выявлена клинико-рентгенологическая картина двусторонних изменений по типу «матового стекла», преимущественно в нижних долях (рис. 2А). В связи со схожестью КТ-картины у пациента заподозрен альвеолярный протеиноз. Больной направлен в Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИФП» Минздрава России).

Принято решение выполнить бронхоскопию с КЛЭМ и трансбронхиальной биопсией легкого. При КЛЭМ осмотрены 12 бронхолегочных субсегментов справа, отмечено наличие утолщенных и уплотненных эластических волокон, частично дезорганизация альвеолярного каркаса и большое количество альвеолярных клеток (≤ 5 баллов по классификации *О.В.Данилевской*, 2014) и капель секрета. При осмотре не отмечено крупных флуоресцирующих альвеолярных комплексов, которые могли бы соответствовать фосфолиппротеидам, характерным для альвеолярного протеиноза (см. рис. 2В, С) (табл. 3).

По результатам гистологического исследования и клинико-рентгенологической картины установлен диагноз неспецифическая интерстициальная пневмония (см. рис. 2D).

Клиническое наблюдение № 3

Пациентка 47 лет с длительным анамнезом курения (31 пачко-год), в анамнезе – рак шейки матки T2aNxM0 G2, состоянии после дистанционной лучевой терапии области опухоли, верхних $\frac{2}{3}$ влагища и лимфатических узлов малого таза СОД 46 Гр, 2 курсов полихимиотерапии по схеме TCarb и селективной химиоэмболизации маточных артерий 120 мг цисплатина от 29.07.16. По данным флюорографии весной 2018 г. у больной выявлены изменения в легких. При выполнении КТ ОГК отмечена картина диссеминированного процесса в легких и лимфаденопатии средостения (рис. 3А). Госпитализирована для обследования и лечения.

Принято решение о выполнении бронхоскопии с КЛЭМ и трансбронхиальной биопсией. При КЛЭМ исследованы 6 бронхолегочных субсегментов, отмечены утолщение, дезорганизация и уплотнение эластических волокон, значительное увеличение среднего диаметра альвеол, наличие альвеолярного секрета и флуоресцирующих клеток ($\leq 4-5$ баллов) (см. рис. 3В, С; табл. 4). Данные гистологического исследования (пневмофиброз, лимфоидная инфильтрация) не позволили установить диагноз, в связи с этим выполнена торакоскопическая биопсия легкого, по данным которой установлен диагноз респираторный бронхолит (см. рис. 3D).

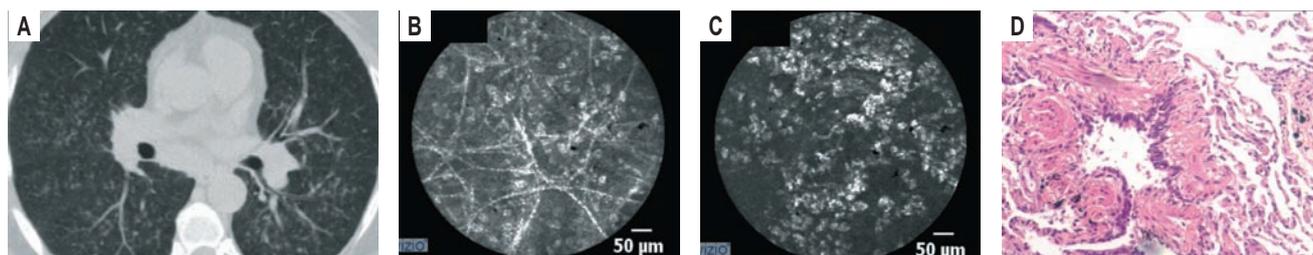


Рис. 3. Клиническое наблюдение № 3. Респираторный бронхолит / интерстициальное заболевание легких: А – на компьютерно-томографических сканах визуализируются множественные центрилобулярные очаги по типу «матового стекла» и солидного типа, распространенные диффузно в обоих легких; В, С – увеличенное количество волокон с большим количеством альвеолярных клеток, занимающих практически все поле зрения, по данным конфокальной лазерной эндомикроскопии; D – при гистологическом исследовании ткани легкого отмечается гиперплазия гладкомышечных элементов бронхиолы (окраска гематоксилином-эозином, $\times 100$)

Figure 3. Clinical case No.3 Respiratory bronchiolitis/interstitial lung disease: A, Computed tomography scans visualize multiple frosted-glass and solid centrilobular foci, diffusely spread in both lungs; B, C, Confocal laser endomicroscopy revealed an increased number of fibers with a large number of alveolar cells occupying almost the entire field of view; D, A histological examination of the lung tissue revealed hyperplasia of the smooth muscle elements of bronchioles (hematoxylin-eosin, $\times 100$)

Таблица 4
Данные конфокальной лазерной эндомикроскопии у пациента с респираторным бронхолитом / интерстициальным заболеванием легкого по сравнению с нормой

Table 4
Confocal laser endomicroscopy data in a patient with respiratory bronchiolitis/interstitial lung disease compared with the reference values

Параметры	Норма [4]	Пациент №3 (активный курильщик)
Средний диаметр альвеол, мкм	278,0 \pm 53,0	339,1 \pm 56,5
Средняя толщина межальвеолярных перегородок, мкм	10,0 \pm 2,7	12,6 \pm 5,3
Средний диаметр альвеолярных клеток, мкм	10–30 (у курильщиков)	25,3 \pm 5,4
Количество альвеолярных клеток, баллы	1–5 (в зависимости от стажа курения)	4–5
Патологические паттерны	–	Дезорганизация волокон
		Увеличение количества волокон
		Уплотнение волокон

Клиническое наблюдение № 4

Пациентка Л. 59 лет, некурящая, госпитализирована с жалобами на одышку при минимальной физической нагрузке, умеренную слабость, кашель, повышение температуры тела до субфебрильных цифр к вечеру. Из анамнеза заболевания известно, что в 2014 г. на фоне острой респираторной вирусной инфекции и выраженной одышки впервые выявлены изменения в легких (по данным МСКТ). Со слов (выписки не представлены) — обследовалась в стационаре, где было высказано подозрение на интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ), однако изменения расценены как фиброзные после перенесенного воспаления. С начала марта 2018 г. стала отмечать появление кашля, одышки, резкое снижение толерантности к физическим нагрузкам, повышение температуры тела однократно до 38 °С. Рекомендовано обследование и морфологическая верификация диагноза в условиях дифференциально-диагностического отделения ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИФП» Минздрава России. Из анамнеза жизни известно, что пациентка в течение 15 лет работала в свиноводческом хозяйстве, а до недавнего времени — в контакте с чистящими средствами, утюжкой.

При выполнении 09.07.18 МСКТ ОГК выявлены множественные мозаично расположенные очаги по типу «матового стекла», внутригрудная лимфаденопатия (рис. 4А). В связи с трудностями диагностики, подозрением на альвеолярный легочный протеиноз по данным МСКТ, решено выполнить бронхоскопию с КЛЭМ и трансbronхиальной биопсией легких. При выполнении КЛЭМ I–VI сегментов справа отмечены такие паттерны, как истончение эластических волокон, частичное нарушение альвеолярного каркаса с признаками фиброза, утолщение межальвеолярных перегородок и большое количество аутофлюоресцирующих клеток (средний диаметр — $25,6 \pm 3,0$ мкм) (рис. 4В, С, табл. 5). Данные гистологического исследования биоптатов легкого оказались неспецифичными — фрагменты легочной ткани с выстилкой из бронхиального эпителия, мелкоочаговым кровоизлиянием, фокусом склероза легочной ткани с большим количеством макрофагов, лимфоцитов. Принято решение выполнить диагностическую видеоторакоскопию с биопсией легкого и лимфатических узлов. По данным гистологического исследования операционного материала получена картина, соответствующая десквамативной интерстициальной пневмонии (ДИП) (см. рис. 4D).

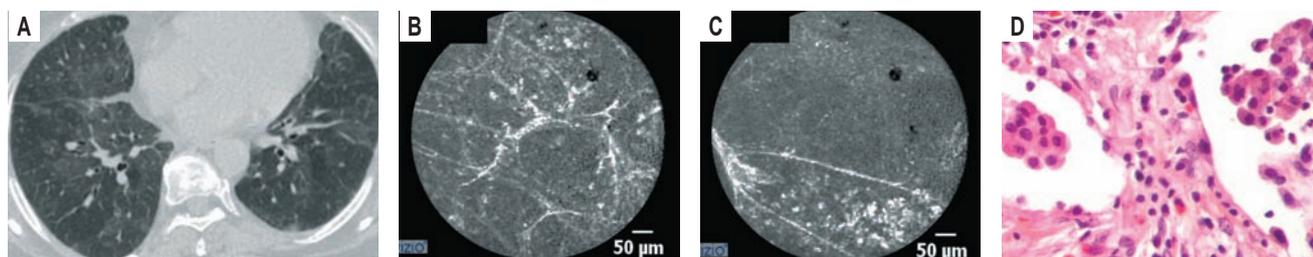


Рис. 4. Клиническое наблюдение № 4. Десквамативная интерстициальная пневмония: А — на компьютерно-томографических сканах в обоих легких определяются множественные пятнистые сливающиеся зоны уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», диффузно распространенные как в периферических, так и перибронховаскулярных центральных отделах, нарастающие в краниокаудальном направлении; В, С — утолщение межальвеолярных перегородок и множественные флуоресцентные клетки по данным конфокальной лазерной эндомикроскопии; D — при гистологическом исследовании в ткани легкого отмечены скопления альвеолярных макрофагов с примесью альвеолоцитов II типа в альвеолах, умеренно выраженное фибропластическое утолщение межальвеолярных перегородок (окраска гематоксилином-эозином, $\times 200$)

Figure 4. Clinical case No.4. Desquamative interstitial pneumonia: A, Computed tomography scans in both lungs visualize multiple patchy confluent zones of pulmonary tissue compaction of the “ground glass” type, diffusely spread both in the peripheral and peribronchovascular central regions, growing in the craniocaudal direction; B, C, The Confocal laser endomicroscopy revealed thickened interalveolar septa and multiple fluorescent cells; D, Histological examination of the lung tissue showed accumulations of alveolar macrophages with the addition of type II alveolocytes in the alveoli, moderately pronounced fibroplastic thickening of the interalveolar septa (hematoxylin-eosin, $\times 200$)

Данные конфокальной лазерной эндомикроскопии у пациента с десквамативной интерстициальной пневмонией по сравнению с нормой

Table 5

Confocal laser endomicroscopy data in a patient with desquamative interstitial pneumonia compared with the reference values

Параметры	Норма [4]	Пациентка № 4 (некурящая)
Средний диаметр альвеол, мкм	$278,0 \pm 53,0$	$304,1 \pm 22,1$
Средняя толщина межальвеолярных перегородок, мкм	$10,0 \pm 2,7$	$13,7 \pm 1,2$
Средний диаметр альвеолярных клеток, мкм	10–30 (у курильщиков)	$25,6 \pm 3,0$
Количество альвеолярных клеток, баллы	1–5 (в зависимости от стажа курения)	2–3
Патологические паттерны	-	Дезорганизация волокон
		Увеличение количества и уплотнение волокон

Клиническое наблюдение № 5

Пациентка Г. 41 года, некурящая, с жалобами на кашель в течение дня с отхождением мокроты светло-желтого цвета. Из анамнеза известно, что в 2012 г. проходила стационарное, а затем амбулаторное лечение с диагнозом инфильтративный туберкулез IV–V сегментов слева, двустороннее обсеменение. После проведенного лечения отмечена положительная клиничко-рентгенологическая динамика. В 2014 г. снята с учета. Летом 2017 г. появились слабость, ломота в теле, повышение температуры до субфебрильных цифр, кашель с мокротой зеленого цвета. По месту жительства выполнена рентгенография, выявлены инфильтративные изменения в легких. Обратилась в противотуберкулезный диспансер по месту жительства, данных за туберкулез не получено. По данным МСКТ: во II сегменте справа определяются очаговоподобные изменения, в нижней и средней долях – участки снижения пневматизации по типу «матового стекла» (рис. 5А). Пациентка госпитализирована в стационар ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИФП» Минздрава России для обследования и верификации диагноза.

Принято решение выполнить бронхоскопию с КЛЭМ и трансбронхиальной биопсией легкого. При КЛЭМ осмотрены 4 альвеолярные области правого легкого. Отмечены

утолщение, дезорганизация и уплотнение эластических волокон без альвеолярных клеток (см. рис. 5В, С; табл. 6). По данным трансбронхиальной биопсии установлен диагноз организуемая пневмония (см. рис. 5D). Пациентке назначено лечение с последующим наблюдением у пульмонолога.

Клиническое наблюдение № 6

Пациент 69 лет с длительным анамнезом курения (≈ 60 пачко-лет), с жалобами на кашель с отхождением светлой мокроты, одышку при физической нагрузке.

Считает себя больным с начала февраля 2019 г., когда заболел остро по типу пневмонии, получал консервативную терапию с положительным клиническим эффектом. В связи с отсутствием рентгенологической динамики 18.02.19 выполнена КТ ОГК – картина верхнедолевой пневмонии, нельзя исключить новообразование (рис. 6А). Консультирован торакальным хирургом ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИФП» Минздрава России, рекомендована морфологическая верификация процесса.

Пациенту выполнена бронхоскопия с КЛЭМ и трансбронхиальной биопсией легкого. При КЛЭМ обследованы 4 альвеолярные области, отмечено большое количество аль-

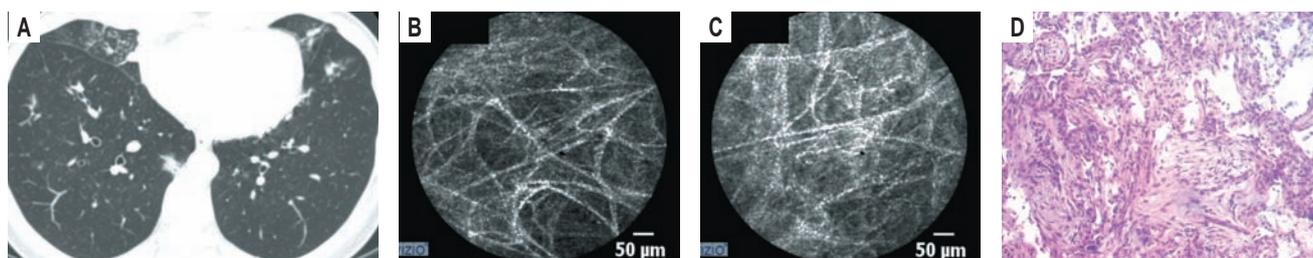


Рис. 5. Клиническое наблюдение № 5. Криптогенная организуемая пневмония: А – на компьютерно-томографических сканах в периферических отделах обоих легких визуализируются участки консолидации в сочетании с уплотнением по типу «матового стекла», а также мелкие центрилобулярные очаги; В – увеличение количества и уплотнение эластических волокон по данным конфокальной лазерной эндомикроскопии; С – при гистологическом исследовании отмечена фибробластическая ткань в просветах альвеол, утолщение межальвеолярных перегородок за счет лимфоидной инфильтрации (окраска гематоксилином-эозином, $\times 100$)

Figure 5. Clinical case No.5. Cryptogenic organizing pneumonia: A, Computed tomography scans visualize consolidation areas in combination with a “ground glass” compaction, as well as small centrilobular foci in the peripheral parts of both lungs; B, Confocal laser endomicroscopy revealed an increase in the number and compaction of elastic fibers; C, Histological examination revealed fibroblastic tissue in the lumen of the alveoli and thickening of the interalveolar septa due to lymphoid infiltration (hematoxylin-eosin, $\times 100$)

Таблица 6
Данные конфокальной лазерной эндомикроскопии у пациентов с криптогенной организуемой пневмонией по сравнению с нормой

Table 6

Confocal laser endomicroscopy data in patients with cryptogenic organizing pneumonia compared with the reference values

Параметры	Норма [4]	Пациент № 5 (некурящая)	Пациент № 6 (активный курильщик)
Средний диаметр альвеол, мкм	278,0 \pm 53,0	263,5 \pm 32,3	355,2 \pm 92,3
Средняя толщина межальвеолярных перегородок, мкм	10,0 \pm 2,7	12,7 \pm 2,4	14,2 \pm 3,4
Средний диаметр альвеолярных клеток, мкм	10–30 (у курильщиков)	0	25,7 \pm 2,6
Количество альвеолярных клеток, баллы	0–5 (в зависимости от стажа курения)	0	4–5
Патологические паттерны	–	Дезорганизация волокон	
		Увеличение количества волокон	
		Уплотнение волокон	

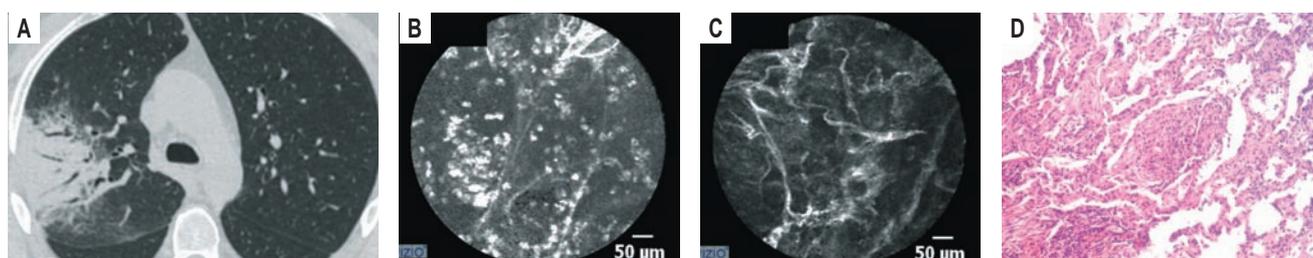


Рис. 6. Клиническое наблюдение № 6. Криптогенная организуемая пневмония: А — на компьютерно-томографических сканах визуализируется картина инфильтрата верхней доли правого легкого; В, С — большое количество альвеолярных клеток и дезорганизация эластических волокон по данным конфокальной лазерной эндомикроскопии; D — при гистологическом исследовании отмечена полиповидная фибробластическая ткань с лимфоидной инфильтрацией в просветах альвеол (окраска гематоксилином-эозином, $\times 100$)

Figure 6. Clinical case No.6. Cryptogenic organizing pneumonia: A, Computed tomography scans visualized infiltration of the upper lobe of the right lung; B, C, Confocal laser endomicroscopy showed a large number of alveolar cells and disorganization of elastic fibers; D, Histological examination revealed polypoid fibroblastic tissue with lymphoid infiltration in the lumen of the alveoli (hematoxylin-eosin, $\times 100$)

веолярных клеток (3–4 балла), утолщение и множество зон дезорганизации волокон (см. рис. 6B, C, табл. 6). По данным трансбронхиальной биопсии установлен диагноз организуемая пневмония (см. рис. 6D). Пациенту назначено лечение и наблюдение у пульмонолога.

Обсуждение

Согласно полученным результатам отмечено, что КЛЭМ-картина при различных формах ИИП соответствует характерной гистологической картине при данных заболеваниях. Однако по данным КЛЭМ различить формы ИИП достаточно сложно в связи с тем, что получаемое изображение формируется в основном за счет неспецифических изменений — утолщения, уплотнения и дезорганизации эластических волокон, часто — увеличения среднего диаметра альвеолярных структур, а также наличия альвеолярных клеток, тип которых уверенно дифференцировать затруднительно (табл. 7). По данным *О.В.Данилевской* (2019), зоны «матового стекла» и утолщения внутри- и междольковых перегородок

на КТ при неспецифической интерстициальной пневмонии значимо коррелируют с толщиной межальвеолярных перегородок при КЛЭМ [7].

Среди полученных изображений одной из наиболее специфичных является КЛЭМ-картина при ДИП. Патоморфологическая картина данного заболевания характеризуется преимущественно скоплениями макрофагов в альвеолах и утолщением межальвеолярных перегородок, что соответствует изученной картине при оптической биопсии. Из всех осмотренных некурящих пациентов с ИИП только при ДИП отмечены ярко флуоресцирующие скопления альвеолярных клеток при КЛЭМ. В норме альвеолярные клетки видны при КЛЭМ только у курящих больных, что обусловлено аутофлуоресценцией накопленных внутри макрофагов табачных смол. Однако при некоторых заболеваниях, таких как саркоидоз, амиодарон-ассоциированная пневмония или острое отторжение трансплантата, альвеолярные клетки визуализируются также у некурящих больных [7–9]. Этот феномен обычно объясняется наличием при этих заболеваниях т. н. активированных макрофагов или лимфоци-

Таблица 7
Таблица показателей конфокальной лазерной эндомикроскопии при различных формах идиопатических интерстициальных пневмоний по сравнению с нормой

Table 7
Confocal laser endomicroscopy data for various forms of idiopathic interstitial pneumonia in comparison with the reference values

Показатель	ИЛФ	НСИП	РБ ИЗЛ	ДИП	КОП
Средний диаметр альвеол	Увеличение	Увеличение	Увеличение	Увеличение	Увеличение / уменьшение
Средняя толщина межальвеолярных перегородок	Увеличение	Увеличение	Увеличение	Увеличение	Увеличение
Наличие альвеолярных клеток	У некурящих не отмечено	Отмечено у курящих	Отмечено у курящих	Отмечено у некурящих	Отмечено у курящих
Наиболее выраженные паттерны	Дезорганизация волокон. Увеличение количества волокон. Уплотнение волокон до потери легочного рисунка	Дезорганизация волокон. Увеличение количества волокон. Уплотнение волокон			

Примечание: ИЛФ — идиопатический легочный фиброз; НСИП — неспецифическая интерстициальная пневмония; РБ ИЗЛ — респираторный бронхит / интерстициальное заболевание легкого; ДИП — десквамативная интерстициальная пневмония; КОП — криптогенная организуемая пневмония.

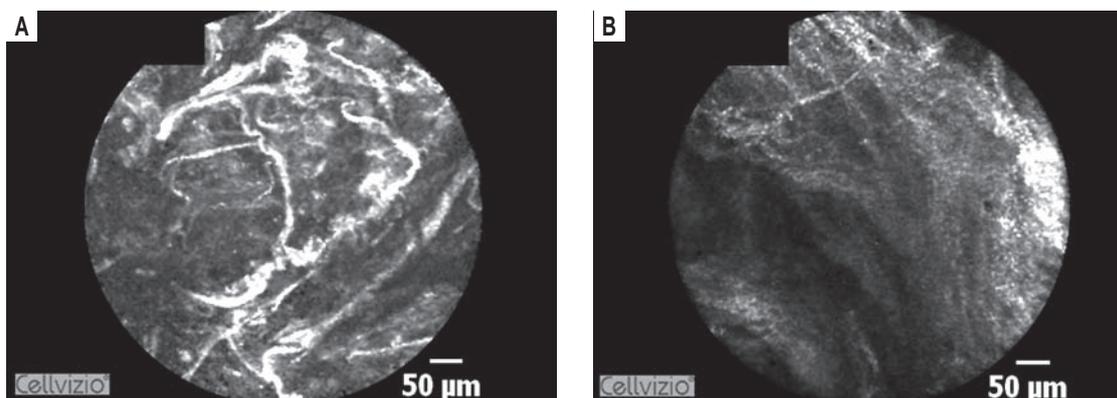


Рис. 7. Дезорганизация и утолщение эластических волокон: А – при криптогенной организуемой пневмонии; В – «компактной ткани» при аденокарциноме легкого по данным конфокальной лазерной эндомикроскопии

Figure 7. Confocal laser endomicroscopy shows disorganization and thickening of elastic fibers in COP (A) and “compact tissue” in lung adenocarcinoma (B)

тов [7, 8]. Вероятно, наличие аутофлуоресцирующих клеток может быть использовано в качестве дифференциально-диагностического признака ДИП среди других ИИП у некурящих больных. Для этого необходимы дальнейшие исследования на большей когорте пациентов.

Также КЛЭМ выглядит перспективной методикой для дифференциальной диагностики ИИП с другими заболеваниями, проявляющимися синдромом легочной диссеминации, например болезней накопления, характеризующихся накоплением специфических патологических ярко флуоресцирующих структур в альвеолах [10].

Интересной точкой приложения метода может послужить использование КЛЭМ при дифференциальной диагностике локальных форм криптогенной организуемой пневмонии (КОП) с аденокарциномой легкого [3, 11]. При муцинозной аденокарциноме (бронхиолоальвеолярный рак) могут наблюдаться сходные с КОП клиничко-рентгенологическая картина и лабораторные и функциональные показатели, что диктует необходимость морфологической верификации [12].

Отмечено, что основными паттернами при КЛЭМ у пациентов с КОП является дезорганизация, утолщение и уплотнение эластических волокон, что существенно отличается от картины «компактной ткани», характерной для опухолевого процесса (см. рис. 7А, В). Возможно, КЛЭМ найдет свое применение при дифференциальной диагностике КОП и аденокарциномы, особенно в тех случаях, когда трансбронхиальная биопсия связана с большим риском осложнений. Для этого также необходимы дальнейшие исследования.

D. Bondesson et al. (2020) опубликована статья о возможностях диагностики методом КЛЭМ с помощью математического алгоритма. При КЛЭМ у пациентов с ИЛФ, неспецифической интерстициальной пневмонией, КОП и гиперчувствительным пневмонитом при помощи полностью автоматического алгоритма, основанного на анализе средней толщины эластических волокон, стандартного отклонения толщины и структуры связей, получены различия ткани здоро-

вого легкого от патологической [13]. Не исключено, что последующая разработка подобных алгоритмов позволит в дальнейшем с высокой степенью вероятности автоматически дифференцировать различные формы ИИП.

Заключение

КЛЭМ – это активно развивающийся метод прижизненной диагностики ткани во время эндоскопического исследования. На небольшом клиническом материале продемонстрирована КЛЭМ-картина при различных наиболее распространенных формах ИИП. Несмотря на схожесть КЛЭМ-изображений, при некоторых формах ИИП наблюдаются специфические признаки, которые могут быть использованы при дифференциальной диагностике между ними и с другими заболеваниями. Для оценки возможностей этого метода при диагностике ИИП необходим дополнительный клинический материал.

Литература

1. American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS executive committee, June 2001. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165 (2): 277–304. DOI: 10.1164/ajrccm.165.2.ats01.
2. Travis W.D., Costabel U., Hansell D.M. 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; 188 (6): 733–748. DOI: 10.1164/rccm.201308-1483st.
3. Аверьянов А.В., Лесняк В.Н., Коган Е.А. Редкие заболевания легких: диагностика и лечение. М.: МИА; 2016.
4. Thiberville L., Salaün M., Lachkar S. et al. Confocal fluorescence endomicroscopy of the human airways. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2009; 6 (5): 444–449. DOI: 10.1513/pats.200902-009aw.
5. 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; 8 (12): 3505–3514. DOI: 10.21037/jtd.2016.12.60.
6. Salaün M., Guisier F., Dominique S. et al. In vivo probe-based confocal laser endomicroscopy in chronic interstitial lung diseases: specific descriptors and correlation with chest CT. *Respirology.* 2019; 24 (8): 783–791. DOI: 10.1111/resp.13507.

7. Данилевская О.В., Аверьянов А.В., Черняев А.Л. и др. Морфометрические взаимосвязи между данными конфокальной лазерной эндомикроскопии нижних дыхательных путей, компьютерной томографии высокого разрешения и световой микроскопии у пациентов с диффузными паренхиматозными заболеваниями легких. *Практическая пульмонология*. 2019; (1): 52–64. Доступно на: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_1_2019_52.pdf
 8. Yserbyt J., Doms C., Decramer M., Verleden G.M. Acute lung allograft rejection: diagnostic role of probe-based confocal laser endomicroscopy of the respiratory tract. *J. Heart Lung Transplant*. 2014; 33 (5): 492–498. DOI: 10.1016/j.healun.2014.01.857.
 9. Salaün M., Roussel F., Bourg-Heckly G. et al. In vivo probe-based confocal laser endomicroscopy in amiodarone-related pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (6): 1646–1658. DOI: 10.1183/09031936.00191911.
 10. Маменко И.С., Васильев И.В., Табанакова И.А. и др. Прижизненная конфокальная лазерная эндомикроскопия в диагностике диссеминированных заболеваний легких (обзор литературы и собственные данные). *Медицинский альянс*. 2018; (2): 61–68. Доступно на: <http://med-alyans.ru/index.php/Hahn/article/view/162/720>
 11. Винокуров А.С., Золотова Е.А., Мичурина С.В., Беленькая О.И. Особенности ведения больных организующейся пневмонией в многопрофильном стационаре на примере клинических наблюдений. *Практическая пульмонология*. 2019; (3): 66–76. Доступно на: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_3_2019_66.pdf
 12. Maldonad F., Daniels C., Hoffman E. et al. Focal organizing pneumonia on surgical lung biopsy causes, clinicoradiologic features, and outcomes. *Chest*. 2007; 132 (5): 1579–1583. DOI: 10.1378/chest.07-1148.
 13. Bondesson D., Schneider M.J., Silbernagel E. et al. Automated evaluation of probe-based confocal laser endomicroscopy in the lung. *PLoS One*. 2020; 15 (5): e0232847. DOI: 10.1371/journal.pone.0232847.
- Поступила: 14.10.20**
Принята к печати: 20.06.22
1. American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS executive committee, June 2001. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165 (2): 277–304. DOI: 10.1164/ajrccm.165.2.ats01.
 2. Travis W.D., Costabel U., Hansell D.M. 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; 188 (6): 733–748. DOI: 10.1164/rccm.201308-1483st.
 3. Aver'yanov A.V., Lesnyak V.N., Kogan E.A. [Rare lung diseases: diagnosis and treatment]. Moscow: MIA; 2016 (in Russian).
 4. Thiberville L., Salaün M., Lachkar S. et al. Confocal fluorescence endomicroscopy of the human airways. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2009; 6 (5): 444–449. DOI: 10.1513/pats.200902-009aw.
 5. 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; 8 (12): 3505–3514. DOI: 10.21037/jtd.2016.12.60.
 6. Salaün M., Guisier F., Dominique S. et al. In vivo probe-based confocal laser endomicroscopy in chronic interstitial lung diseases: specific descriptors and correlation with chest CT. *Respirology*. 2019; 24 (8): 783–791. DOI: 10.1111/resp.13507.
 7. Danilevskaya O.V., Aver'yanov A.V., Chernyaev A.L. [Morphometric data relationships between confocal laser endomicroscopy of the cheerful pathways, high-resolution computed tomography, and light microscopy in patients with diffuse parenchymal lung organs]. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2019; (1): 52–64. Available at: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_1_2019_52.pdf (in Russian).
 8. Yserbyt J., Doms C., Decramer M., Verleden G.M. Acute lung allograft rejection: diagnostic role of probe-based confocal laser endomicroscopy of the respiratory tract. *J. Heart Lung Transplant*. 2014; 33 (5): 492–498. DOI: 10.1016/j.healun.2014.01.857.
 9. Salaün M., Roussel F., Bourg-Heckly G. et al. In vivo probe-based confocal laser endomicroscopy in amiodarone-related pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (6): 1646–1658. DOI: 10.1183/09031936.00191911.
 10. Mamenko I.S., Vasil'ev I.V., Tabanakova I.A. [In vivo confocal laser endomicroscopy in diagnosis of disseminated lung diseases (review and own data)]. *Medicinskiy al'yans*. 2018; (2): 61–68. Available at: <http://med-alyans.ru/index.php/Hahn/article/view/162/720> (in Russian).
 11. Vinokurov A.S., Zolotova E.A., Michurina S.V., Belen'kaya O.I. [Features of the management of patients with organizing pneumonia in a multidisciplinary hospital on the example of clinical observations]. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2019; (3): 66–76. Available at: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_3_2019_66.pdf (in Russian).
 12. Maldonad F., Daniels C., Hoffman E. et al. Focal organizing pneumonia on surgical lung biopsy causes, clinicoradiologic features, and outcomes. *Chest*. 2007; 132 (5): 1579–1583. DOI: 10.1378/chest.07-1148.
 13. Bondesson D., Schneider M.J., Silbernagel E. et al. Automated evaluation of probe-based confocal laser endomicroscopy in the lung. *PLoS One*. 2020; 15 (5): e0232847. DOI: 10.1371/journal.pone.0232847.

Received: October 20, 2020

Accepted for publication: June 20, 2022

References

Информация об авторах / Author Information

Маменко Игорь Сергеевич — врач-эндоскопист отделения эндоскопии Федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт физиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (921) 779-01-09; e-mail: dr.mamenko.is@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8370-8594>)

Igor S. Mamenko, Endoscopist, Endoscopy Department, Saint-Petersburg State Research Institute of Phthiopulmonology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (921) 779-01-09; e-mail: dr.mamenko.is@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8370-8594>)

Васильев Игорь Владимирович — к. м. н., ведущий научный сотрудник направления «Интервенционная пульмонология» Федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт физиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (921) 993-93-49; e-mail: dr.vasilyev@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2168-5793>)

Igor V. Vasilyev, Candidate of Medicine, Leading Researcher, “Interventional pulmonology” direction, Saint-Petersburg State Research Institute of Phthiopulmonology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (921) 993-93-49; e-mail: dr.vasilyev@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2168-5793>)

Табанакова Ирина Андреевна — к. м. н., заведующая отделением эндоскопии Федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт физиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (911) 740-88-74; e-mail: tabbronch@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7919-7245>)

Irina A. Tabanakova, Candidate of Medicine, Head of Endoscopy Department, Saint-Petersburg State Research Institute of Phthiopulmonology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (911) 740-88-74; e-mail: tabbronch@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7919-7245>)

Викулова Ирина Владимировна — заведующая амбулаторно-поликлиническим отделением Федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт физиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (981) 896-33-41; e-mail: okhothiv@yandex.ru

Irina V. Vikulova, Head of the Outpatient Department, Saint-Petersburg State Research Institute of Phthiopulmonology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (981) 896-33-41; e-mail: okhothiv@yandex.ru

Асекова Нуржан Рафаелевна — врач-терапевт дифференциально-диагностического отделения Федерального государственного бюджетного

учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (931) 103-22-69; e-mail: nurzhanrafaeva@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6536-971X>)

Nurzhan R. Asekova, Physician-Therapist, Differential Diagnostic Department, Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (931) 103-22-69; e-mail: nurzhanrafaeva@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6536-971X>)

Ушков Алексей Дмитриевич – заведующий отделением лучевой диагностики Федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (951) 670-88-47; e-mail: doc.aleksey@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9405-8048>)

Alexey D. Ushkov, Head of the Department of Radiation Diagnostics, Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (951) 670-88-47; e-mail: doc.aleksey@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9405-8048>)

Новицкая Татьяна Александровна – к. м. н., заведующая патоморфологическим отделением Федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; доцент кафедры патологии медицинского факультета Фе-

дерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»; тел.: (904) 619-74-22; e-mail: nefertary2013@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5137-5126>)

Tatiana A. Novickaya, Candidate of Medicine, Head of the Pathomorphological Department, Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Associate Professor, Department of pathology, Medical Faculty, Saint-Petersburg Federal State University, Ministry of Education and Sciences of Russian Federation; tel.: (904) 619-74-22; e-mail: nefertary2013@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5137-5126>)

Яблонский Петр Казимирович – д. м. н., профессор, директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, декан медицинского факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»; тел.: (921) 947-98-05; e-mail: piotr_yablonskii@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4385-9643>)

Piotr K. Yablonskii, Doctor of Medicine, Professor, Director, Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Dean, Medical Faculty, Saint-Petersburg Federal State University, Ministry of Education and Sciences of Russian Federation; tel.: (921) 947-98-05; e-mail: piotr_yablonskii@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4385-9643>)

Участие авторов

Маменко И.С. – разработка концепции и дизайн научной работы, написание статьи и ответственность за целостность всех частей статьи

Васильев И.В. – разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Табанакова И.А., Викулова И.В., Асекова Н.Р., Ушков А.Д., Новицкая Т.А. – сбор, анализ, и интерпритация полученных данных, подготовка статьи

Яблонский П.К. – анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, утверждение окончательного варианта статьи для публикации

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Mamenco I.S. – development of the concept and design of scientific work, writing the article and responsibility for the integrity of all parts of the article

Vasiliev I.V. – development of the concept of scientific work, analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Tabanakova I.A., Vikulova I.V., Asekova N.R., Ushkov A.D., Novitskaya T.A. – collection, analysis, and interpretation of the obtained data, preparation of an article

Yablonsky P.K. – analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content, approval of the final version of the article for publication

All authors made a significant contribution to the search and analytical work and the preparation of the article, read and approved the final version before publication, and accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.