

ПРИЖИЗНЕННАЯ ЭНДОМИКРОСКОПИЧЕСКАЯ КАРТИНА НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ БРОНХИТЕ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

О.В. Данилевская*, А.В. Аверьянов

Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Российская Федерация

Актуальность. Конфокальная лазерная эндомикроскопия (КЛЭМ) дистальных отделов дыхательной системы — уникальная технология, позволяющая в режиме реального времени прижизненно визуализировать структуры, содержащие естественные флюорофоры, свечение которых вызывается воздействием лазерного излучения с длиной волны 488 нм. На сегодняшний день эндомикроскопические особенности дистальных отделов дыхательных путей недостаточно изучены при заболеваниях легких, в том числе при хронической обструктивной болезни легких и хроническом бронхите. **Цель** — описать эндомикроскопическую картину дистальных отделов дыхательной системы при таких хронических воспалительных заболеваниях легких, как хроническая обструктивная болезнь легких и хронический бронхит. **Методы.** Проведено обследование 21 пациента с эмфизематозным и бронхитическим фенотипами хронической обструктивной болезни легких и хроническим бронхитом. Всем больным в процессе эндоскопического исследования выполнялась КЛЭМ дистальных отделов дыхательных путей или альвеолоскопия. На полученных эндомикроскопических снимках оценивались наиболее патогномичные изменения. **Результаты.** При каждой изученной нозологической форме хронических воспалительных заболеваний легких путем тщательного морфометрического анализа значительного числа информативных изображений были определены наиболее специфические эндомикроскопические изменения с выделением КЛЭМ-паттернов. **Выводы.** КЛЭМ дистальных отделов дыхательных путей у больных хроническими воспалительными заболеваниями легких позволяет визуализировать изменения эластического каркаса ацинуса, а также выявлять патологическое внутрипросветное содержимое, благодаря чему может быть отнесена к ценным дополнительным инструментам в ряду диагностических методов респираторной медицины.

Ключевые слова: конфокальная лазерная эндомикроскопия, альвеолоскопия, хронические воспалительные заболевания легких, дистальные отделы дыхательных путей, хроническая обструктивная болезнь легких, хронический бронхит.

(Для цитирования: Данилевская О.В., Аверьянов А.В. Прижизненная эндомикроскопическая картина нижних дыхательных путей при хроническом бронхите и хронической обструктивной болезни легких. Клиническая практика. 2018;9(4):15–24. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract9415-24>)

IN VIVO ENDOMICROSCOPIC FEATURES OF DISTAL AIRWAYS IN CHRONIC BRONCHITIS AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

O.V. Danilevskaya, A.V. Averyanov

Research Institute of Pulmonology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

Relevance: Probe-based confocal laser endomicroscopy (CLE) of distal airways is a unique technology that allows real-time visualization of structures containing natural fluorophores, which are emitted by exposure to laser radiation with a wavelength of 488 nm, in vivo. To date, the endomicroscopic features of the distal respiratory tract have not been adequately studied in lung diseases, including chronic obstructive pulmonary disease and chronic bronchitis. **The goal** of the present study is to describe the endomicroscopic signs of the distal parts of the respiratory system in chronic inflammatory lung diseases such as chronic obstructive

*pulmonary disease and chronic bronchitis. **Methods:** A total of 21 patients with emphysematous and bronchitic phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease and chronic bronchitis were examined. All the patients have undergone CLE of distal airways or alveoloscopy during bronchoscopy. The most pathognomonic changes were evaluated on the obtained endomicroscopic images. **Results:** For each studied nosological form of chronic inflammatory lung diseases, by careful morphometric analysis of a significant number of informative images, the most specific endomicroscopic changes were identified with the release of CLE patterns. **Conclusions:** CLE of distal airways in patients with chronic inflammatory lung diseases allows visualizing changes in the elastic framework of the acini, as well as identifying pathological intraluminal contents, which can be attributed to valuable additional tools in a row of diagnostic methods of respiratory medicine.*

Key words: probe-based confocal laser endomicroscopy, alveoloscopy, chronic inflammatory lung diseases, distal airways, chronic obstructive pulmonary disease, chronic bronchitis.

(For citation: Danilevskaya OV, Averyanov AV. In Vivo Endomicroscopic Features of Distal Airways in Chronic Bronchitis and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Journal of Clinical Practice*. 018;9(4):15–24. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract9415-24>)

ВВЕДЕНИЕ

Возможность использовать конфокальную лазерную эндомикроскопию (КЛЭМ) при обследовании дистальных отделов дыхательных путей появилась чуть более 10 лет назад благодаря разработке зондовой технологии. Такое событие в определенном роде произвело «революцию» в области бронхологии, позволив исследователям подобраться непосредственно к альвеолам и наблюдать за происходящими процессами при жизни в режиме реального времени. Для этого используется оптический многоволоконный минизонд Alveoflex с лазерным излучением с длиной волны 488 нм. Пространственное разрешение около 3 мкм обеспечивает визуализацию эластических волокон стенок бронхов различных порядков, межальвеолярных перегородок, кровеносных и лимфатических сосудов, отдельных клеточных и неклеточных структур. В процессе освоения КЛЭМ дистальных отделов дыхательных путей исследователями во всем мире были достигнуты определенные успехи: у ограниченного количества здоровых добровольцев и пациентов описаны нормальная картина ацинуса [1], а также эндомикроскопические изменения при раке легких [2, 3], бронхиальной астме [4], хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [5], альвеолярном протеинозе [6], пневмоцистной пневмонии [7], альвеолярном микролитиазе [8], диффузных паренхиматозных заболеваниях легких [9, 10]. Однако ввиду малой выборки ни одну из нозологических форм, описанных в мировой литературе, нельзя считать полностью изученной с точки зрения особенностей эндомикроскопических изменений ацинуса. Учитывая более высокую разрешающую способность КЛЭМ по сравнению с компьютерной

томографией высокого разрешения (КТВР) [6], любые дополнительные исследования возможностей альвеолоскопии при гетерогенных заболеваниях легких представляются весьма перспективными, особенно когда рентгенологическое обследование не позволяет четко оценить выраженность патологических изменений.

Цель исследования — описание эндомикроскопической картины при эмфизематозном и бронхитическом фенотипе ХОБЛ и хроническом бронхите с выделением наиболее патогномоничных характеристик.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Исследование основано на проспективном анализе результатов обследования и лечения пациентов с ХОБЛ и хроническим бронхитом за период с 2010 по 2015 г. в ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» ФМБА России (далее ФГБУ «ФНКЦ» ФМБА России), являющемся базой ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России.

Исследование было одобрено Этическим комитетом ФГБУ «ФНКЦ» ФМБА России. Все пациенты подписали информированное согласие на участие.

Характеристика пациентов

Всего был обследован 21 пациент в возрасте 43–67 лет с хроническим воспалительным заболеванием легких (табл. 1).

Проводилось общеклиническое, функциональное обследование, эндоскопическое обследование с КЛЭМ.

Таблица 1

Распределение больных по нозологическим формам

Нозологическая форма	Количество пациентов	Общее количество обследованных бронхолегочных областей*
Эмфизематозный фенотип ХОБЛ	9	157
Бронхитический фенотип ХОБЛ	6	102
Хронический бронхит	6	105
Всего	21	364

Примечание. * — под отдельными бронхолегочными областями имеется в виду исследование разных альвеолярных зон при заведении минизонда для альвеолоскопии в отдельные сегментарные и субсегментарные бронхи. ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

КЛЭМ дистальных дыхательных путей (альвеолоскопия)

Альвеолоскопия выполнялась всем больным при бронхоскопии после завершения эндоскопического осмотра. Использовались диагностическая система Cellvizio (Mauna Kea Technologies, Франция), минизонд Alveoflex диаметром 1,4 мм, лазерное излучение с длиной волны 488 нм. Минизонд вводился через рабочий канал видеобронхоскопа (ЕВ-530Т model; Fujinon, Япония) и далее продвигался в дистальные отделы бронхов до момента визуализации альвеолярных структур. При появлении изображения альвеол минизонд немного извлекался обратно для устранения давления на изучаемые структуры. Обследовались все технически доступные сегментарные и субсегментарные бронхи, для каждой бронхолегочной области (см. табл. 1) записывались индивидуальные видеофайлы в формате Microsoft MKT, которые анализировались и оценивались после завершения эндоскопического исследования с использованием встроенной программы (Cellvizio viewer, version 1.6.0; Mauna Kea Technologies, Франция). Количеством оценивались следующие эндомикроскопические параметры: толщина межальвеолярных перегородок (μм), размер альвеолярных макрофагов (μм), диаметр сосудов (μм), интенсивность флуоресценции межальвеолярных перегородок (усл. ед.) и альвеолярных макрофагов (усл. ед.). Полуколичественным методом оценивались признаки понижения воздушности альвеол, наличие флуоресцирующей вязкой жидкости и/или секрета в просвете альвеол, наличие гигантских форм альвеолярных макрофагов, признаки замещения альвеолярной структуры элементами соединительной ткани. При наличии полностью непораженных сегментов, по данным КТВР, производи-

лась отдельная эндомикроскопическая оценка пораженных и интактных зон.

Статистическая обработка

Для статистического анализа использовались программы Statistica 10, а также Microsoft Office Excel 12 в операционной системе macOS Sierra, версия 10.12.6.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При изучении нозологических форм хронических воспалительных заболеваний легких были установлены составляющие эндомикроскопических паттернов (табл. 2).

Особенности эндомикроскопической картины при эмфизематозном ХОБЛ

В результате обследования 9 пациентов с эмфизематозным фенотипом ХОБЛ (ЭФ ХОБЛ) среднетяжелого ($n=6$) и тяжелого ($n=3$) течения произведена КЛЭМ 157 бронхолегочных областей, получено 922 информативных изображения, выполнено 5127 измерений.

Основной отличительной особенностью эндомикроскопического паттерна было истончение межальвеолярных перегородок (рис. 1 А, Б) в 63 областях из 157, при этом они выглядели дряблыми, с ослабленным натяжением эластических волокон (см. рис. 1 Б). В 38/157 областях отмечалось значительное увеличение размеров альвеол (см. рис. 1 А). В 23/157 бронхолегочных областях на фоне расширения альвеолярных полостей отмечалось умеренное утолщение межальвеолярных перегородок (рис. 1 В). В просвете альвеол 43/157 областей отмечалось умеренное количество слизистого секрета и альвеолярных макрофагов, количество которых варьировало в пределах 1–5 баллов (рис. 1 Г). В 11/157 областях встречались

Сводные данные по характеристикам конфокальной лазерной эндомикроскопии паттерна при хронической обструктивной болезни легких и хроническом бронхите (n=21)

Параметры	ХОБЛ ЭФ	ХОБЛ БФ	Хронический бронхит
Диаметр альвеол, $\mu\text{м}$	294,7 \pm 49,8 345,4 \pm 67,8#*	271 \pm 74 298 \pm 78*	280,2 \pm 42,1 283,6 \pm 39,7
Толщина межальвеолярных перегородок, $\mu\text{м}$	9,2 \pm 1,3 7,9 \pm 3,1*	10,5 \pm 2,1 13,1 \pm 4,2*	9,3 \pm 2,8 11,7 \pm 2,5*
Размер альвеолярных макрофагов, $\mu\text{м}$	19,4 \pm 1,1 19,2 \pm 1,2	19,4 \pm 1,8 22,9 \pm 2,0	21,7 \pm 0,8 20,2 \pm 1,6
Диаметр сосудов, $\mu\text{м}$	99,7 \pm 45 96,0 \pm 28,4	122 \pm 65 144 \pm 99	90,7 \pm 57,1 88,4 \pm 36,0
Интенсивность флюоресценции межальвеолярных перегородок, усл. ед.	44,1 \pm 4,8 38,2 \pm 5,9**	42,1 \pm 5,2 47,7 \pm 8,2*	39,5 \pm 4,9 42,5 \pm 5,5*
Интенсивность флюоресценции альвеолярных макрофагов, усл. ед.	76,6 \pm 11,8 75,0 \pm 8,8	67,9 \pm 12,3 63,5 \pm 10,0	57,2 \pm 10,7 62,2 \pm 12,4
Дистелектаз (%)	24/157 (15,3)	8/102 (7,8)	5/105 (4,8)
Утолщение перегородок >12 мкм (%)	23/157 (14,6)	34/102 (33,3)	22/105 (21)
Утолщение перегородок >20 мкм (%)	3/157 (1,9)	32/102 (12,7)	1/105 (0,9)
Истончение перегородок (%)	63/157 (40,1)	22/102 (21,6)	17/105 (16,2)
Выраженное увеличение d-альвеол (%)	38/157 (24,2)	2/102 (1,9)	-
Фрагментация эластических волокон (%)	10/157 (6,4)	-	-
Фиброз частичный (%)	-	1/102 (0,9)	1/105 (0,9)
Фиброз полный (%)	-	-	-
Гигантские альвеолярные макрофаги (%)	11/157 (7,0)	13/102 (12,7)	9/105 (8,6)
Флюоресцирующие элементы, 3–7,5 мкм (%)	43/157 (27,4)	43/102 (42,2)	28/105 (26,7)
Слизистый секрет (%)	43/157 (27,4)	32/102 (31,4)	41/105 (39)
Флюоресцирующая жидкость в альвеолах (%)	-	32/102 (31,4)	-
Норма (%)	22/157 (14)	17/102 (16,7)	29/105 (27,6)

Примечание. # — при наличии двух показателей верхняя строка означает данные для сегментов с интактной паренхимой по КТВР, нижняя строка — для зон с патологическими изменениями. * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,001$ при сравнении с зонами без изменений на КТВР. ХОБЛ ЭФ/БФ — эмфизематозный/бронхитический фенотип хронической обструктивной болезни легких, КТВР — компьютерная томография высокого разрешения.

единичные гигантские макрофаги (см. рис. 1 Г). При КЛЭМ терминальных бронхиол в 5/157 областях визуализировались отдельные бронхиальные железы, устья которых были расширены (рис. 1 Д). В бронхиолах 43/157 областей также отмечалось наличие большого количества мелких ярко флюоресцирующих округлых телец с примесью макрофагов (рис. 1 Е).

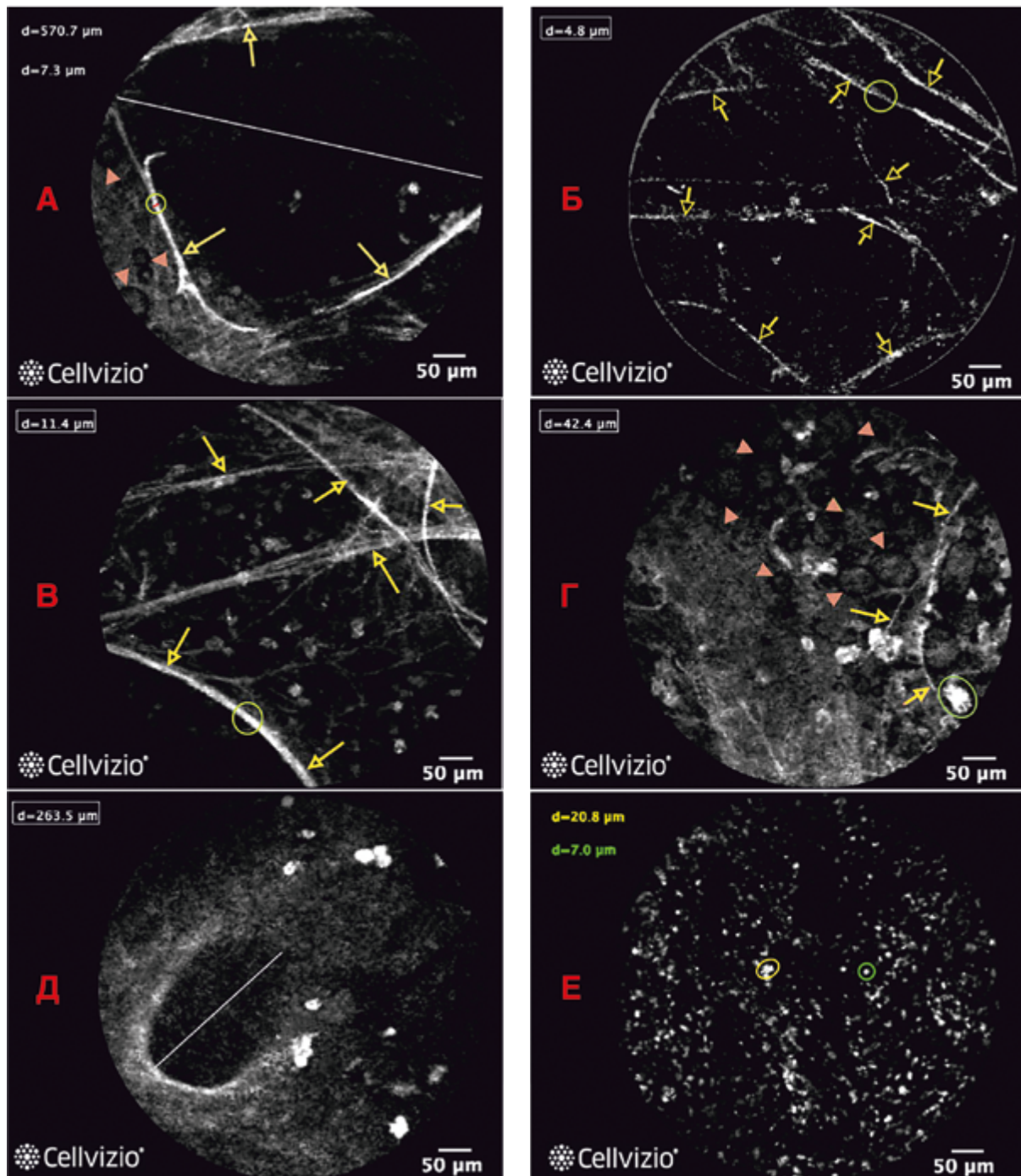
В 10 из 157 областей в отдельных полях зрения визуализировались частично или полностью фрагментированные эластические волокна межальвеолярных перегородок (рис. 2).

Особенности эндомикроскопической картины при бронхитическом ХОБЛ

У 6 пациентов с ХОБЛ (у 5 — среднетяжелого, у 1 — тяжелого течения) обследовано 102 бронхолегочные области, получено 698 информативных изображений, выполнено 3425 измерений.

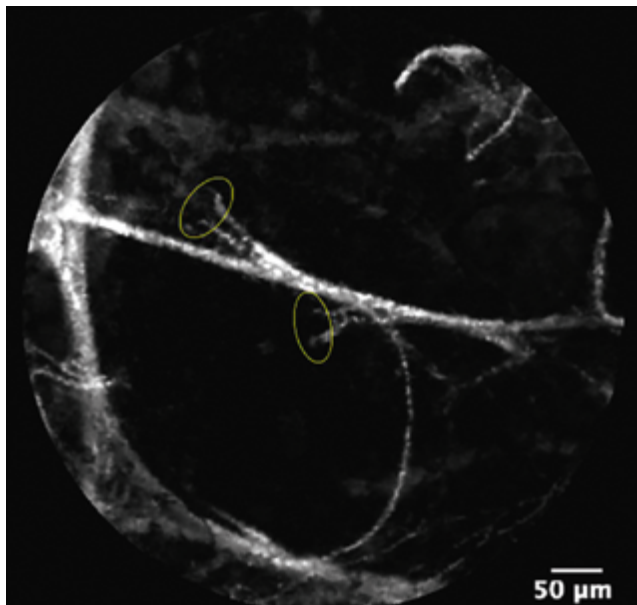
В целом эндомикроскопическая картина в данной группе пациентов, по сравнению с предыдущей, характеризовалась менее выраженным повреждением со стороны эластического каркаса альвеол. Межальвеолярные перегородки были истончены в меньшей степени (6,7–8,2 мкм)

Рис. 1. Конфокальная лазерная эндомикроскопия дистальных дыхательных путей у пациентов с эмфизематозным фенотипом хронической обструктивной болезни легких



Примечание. А — все поле зрения занимает просвет единственной альвеолярной полости, размеры которой превышают измерение 570,7 мкм. Эластические волокна стенок истончены (7,3 мкм). В просвете единичные макрофаги. Б — межальвеолярные перегородки истончены более чем в 2 раза от нормальных показателей (до 4,3 мкм), натяжение снижено за счет потери эластичности составляющих их волокон, интенсивность флюоресценции в среднем равна 73 усл.ед. В — полости альвеол увеличены в размерах, эластические волокна умеренно утолщены (11,4 мкм). Визуализируются единичные альвеолярные макрофаги. Г — слизистый секрет и альвеолярные макрофаги в количестве 1 балла в просвете альвеол. Эллипсом обведен гигантский макрофаг (42,4 мкм). Д — устье слизистой железы в просвете терминальной бронхиолы. Визуализируются единичные макрофаги. Е — мелкие флюоресцирующие структуры округлой формы (до 7,5 мкм) и единичные альвеолярные макрофаги (10–25 мкм) в просвете терминальной бронхиолы. Эластические волокна обозначены желтыми стрелками, пузырьки слизистого секрета — розовыми треугольниками, области измерений промаркированы эллипсами соответствующих цветов.

Рис. 2. Конфокальная лазерная эндомикроскопия при хронической обструктивной болезни легких, эмфизематозный фенотип



Примечание. Эллипсами обозначены свободные концы эластических волокон межальвеолярной перегородки в центре поля зрения.

и отмечались в 22 областях из 102 (рис. 3 А). При этом эластические волокна не выглядели дряблыми, визуальными свойствами эластичности были сохранены. В 15/102 областях, напротив, отмечалось их умеренное утолщение (рис. 3 Б), у одного из пациентов в 2 областях было отмечено крайне выраженное утолщение межальвеолярных перегородок (рис. 3 В). В 11/102 обследованных областях обращало на себя внимание наличие крупных сосудов (до 340 мкм) (рис. 3 Г). Содержимое просвета бронхиол и альвеол было аналогичным, как при ХОБЛ по эмфизематозному фенотипу (рис. 3 Д, Е).

Особенности эндомикроскопической картины при хроническом бронхите

У 6 пациентов с хроническим необструктивным бронхитом эндомикроскопически обследовано 105 бронхолегочных областей, получено 563 информативных изображения, выполнено 3267 измерений.

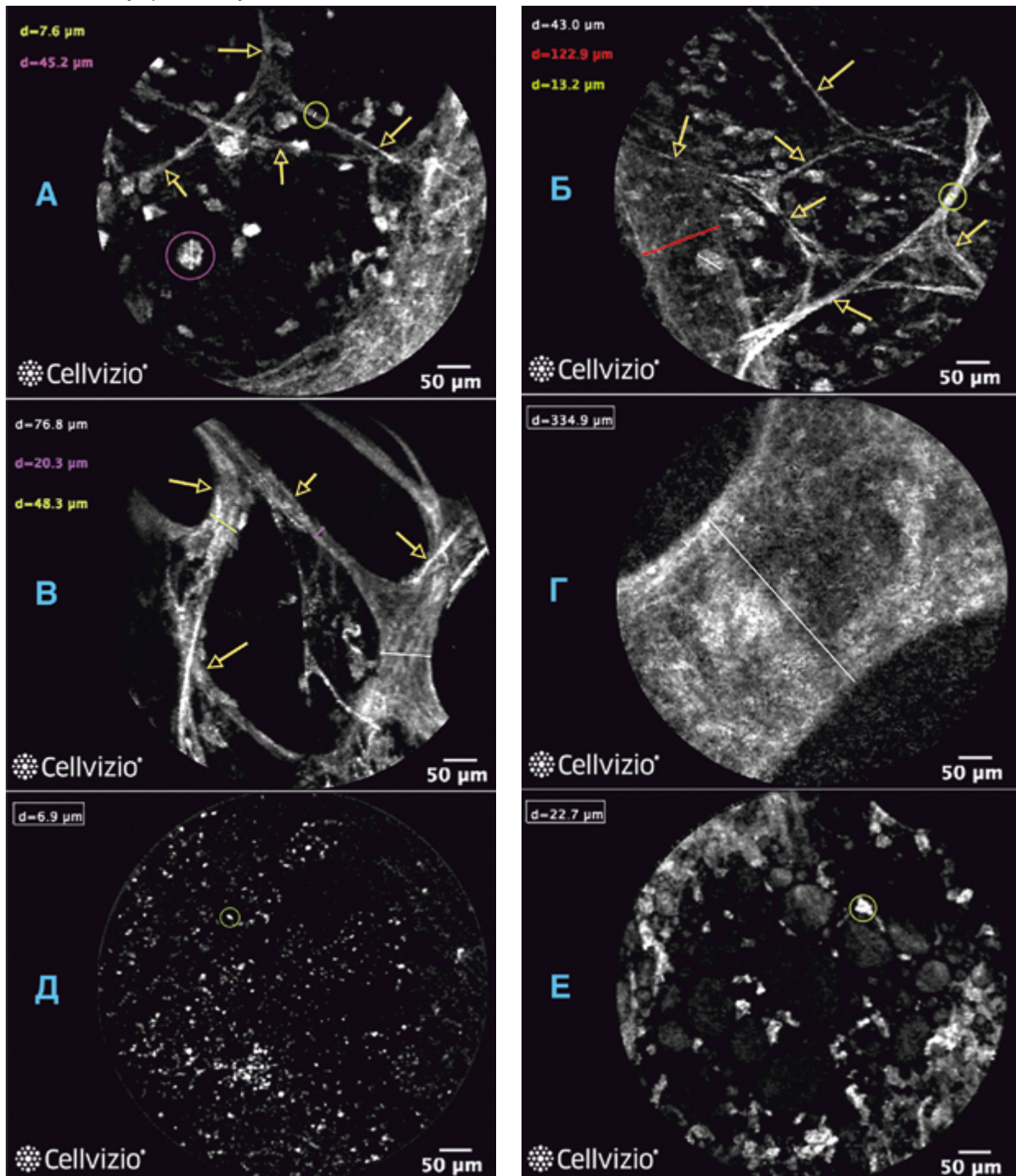
Все пациенты были курильщиками, в связи с чем даже при нормальной альвеолоскопической картине в просвете альвеол определялось умеренное количество макрофагов (1–3 балла) (рис. 4 А). В 22/105 областях отмечено умеренно выраженное утолщение межальвеолярных перегородок (рис. 4 Б). Наиболее частым вариантом — 45/105 областей — было сочетанное изменение альвеолярной структуры: в пределах одного поля

зрения встречались межальвеолярные перегородки нормальной толщины, умеренно утолщенные или истонченные (рис. 4 В). В просвете альвеол 41/105 области отмечалось наличие жидкого секрета (рис. 4 Г). Гигантские макрофаги визуализировались редко — в 9 из 105 областей (см. рис. 4 Г). В просвете терминальных бронхиол 28/105 областей отмечалось наличие ярко флуоресцирующих мелких округлых структур размером 3–7,7 мкм (рис. 4 Д). Дистелектатические изменения были довольно редки — обнаружены в 5/105 областях (рис. 4 Е).

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ эндомикроскопических изменений, выявляемых у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями нижних дыхательных путей в группе ХОБЛ, продемонстрировал как сходства, так и различия в полученных данных при эмфизематозном и бронхитическом фенотипе. Эмфизематозный фенотип эндомикроскопически характеризовался более выраженным повреждением со стороны эластического каркаса ацинусов, что проявлялось истончением межальвеолярных перегородок в 40,1% случаев против 21,6% при БФ ХОБЛ, увеличением размера альвеол ($345,4 \pm 67,8$ и 298 ± 78 мкм соответственно), а также фрагментацией отдельных эластических волокон межальвеолярных перегородок (см. рис. 2) в 6,4% случаев, чего совсем не наблюдалось при бронхитическом фенотипе (БФХОБЛ). Утолщение межальвеолярных перегородок, более чем в 2 раза превалировало у пациентов с БФ, выявляясь в 12,7% бронхолегочных областей против 1,9% при ЭФ. В отдельных полях зрения у пациентов с БФ они могли быть настолько утолщены, что практически были неотличимы от отдельно расположенных микрососудов, что подтверждают и другие авторы [9, 11], отмечая также снижение уровня флуоресценции межальвеолярных перегородок. В нашем исследовании установлено умеренно выраженное достоверное уменьшение интенсивности их флуоресценции в пораженных на КТВР зонах при ЭФ ХОБЛ и достоверное умеренное увеличение этих показателей при БФ ХОБЛ, что может быть трактовано в первом случае как течение патологического процесса по пути разрушения эластического каркаса, а во втором — с неким воспалительным компонентом. Разнонаправленность патологических изменений в виде истончения одних и утолщения других межальвеолярных перегородок при

Рис. 3. Эндомикроскопический паттерн при хронической обструктивной болезни легких по бронхитическому фенотипу



Примечание. А — межальвеолярные перегородки умеренно истончены (7,6 мкм). В просветах альвеол визуализируются единичные альвеолярные макрофаги, некоторые из них имеют размер более 40 мкм (обведено сиреневым эллипсом). Б — межальвеолярные перегородки умеренно утолщены (13,2 мкм), полости альвеол имеют правильную округлую форму. Встречаются единичные альвеолярные макрофаги, в том числе и гигантские. Красный отрезок в левой части микрофотографии показывает сосуд диаметром 122,9 мкм. В — межальвеолярные перегородки утолщены в 2–8 раз по сравнению с нормальными значениями за счет проходящих в них сосудов. Форма полостей альвеол выглядит правильной, без особенностей. Г — практически все поле зрения занимает крупный сосуд (334,9 мкм в диаметре). Д — просвет терминальной бронхиолы с большим количеством мелких ярко флуоресцирующих элементов до 7 мкм в диаметре. Е — жидкий секрет и единичные альвеолярные макрофаги в просвете альвеол (обведено эллипсом). Стенки альвеол показаны стрелками.

ЭФ ХОБЛ объясняется процессом ремоделирования структур дыхательного компартмента, подразумевающим одновременное разрушение и новый синтез эластических волокон в зонах наличия эмфиземы [12]. Умеренное увеличение размера альвеол при ЭФ ХОБЛ отражает процесс деградации и дезорганизации эластических волокон дистальных отделов дыхательных путей, потерю эластической тяги и нарушение топографических связей между альвеолами [5, 13].

Помимо прочего, общим признаком в КЛЭМ-паттернах обоих фенотипов было наличие мелких, ярко флюоресцирующих округлых телец размером до 3–7 мкм (см. рис. 1 Е и 3 Д), которое чаще (42,2 против 27,4%) встречалось при бронхитическом фенотипе. Учитывая то обстоятельство, что данный фенотип ХОБЛ характеризуется более частой колонизацией нижних дыхательных путей грам-отрицательной микрофлорой и более частыми обострениями, такой КЛЭМ-признак при ХОБЛ укладывается в рамки предположения инфекционной природы визуализируемого субстрата флюоресценции. Количество бронхолегочных сегментов с наличием слизистого секрета в просвете альвеол немного преобладало у пациентов с бронхитическим фенотипом (31,4 против 27,4%), что, впрочем, сложно расценить как значительно более активную продукцию бронхиального секрета при бронхитическом фенотипе ХОБЛ, традиционно отмечаемую экспертами [14]. Кстати, и визуализация бронхиальных желез в терминальных бронхиолах, нехарактерная в норме, присутствовала в обеих группах, ненамного в большем количестве бронхолегочных областей у пациентов с бронхитическим фенотипом (5,9 против 3,2%).

При хроническом бронхите без функциональных и рентгенологических признаков ХОБЛ эндомикроскопический паттерн также нельзя назвать специфическим. Основные его характеристики — очень умеренное утолщение межальвеолярных перегородок в 21% бронхолегочных областей и незначительное увеличение интенсивности их флюоресценции, что достоверно отличалось в зонах с наличием и отсутствием изменений на КТВР. Слизистый секрет присутствовал в просвете альвеол в 39% обследованных областей. Мелкие округлые тельца с высокой степенью флюоресцентной активности определялись в терминальных бронхиолах в 26,7% обследованных зон. Умеренное истончение межальвеолярных перегородок наблюдалось

в 16,2% сегментов. Все эти компоненты альвеолоскопической картины так же, как и при ХОБЛ, отражают активность воспалительного процесса, а одновременное умеренное истончение и утолщение межальвеолярных перегородок не исключает аналогичного процесса перестройки дистальных отделов дыхательных путей. Поскольку средний размер альвеол в целом был близок к нормальному, практически не отличаясь в сегментах с изменениями и без таковых на КТВР, можно предположить, что процесс находится либо на самых начальных этапах, либо протекает очень медленно. Многолетняя дискуссия о хроническом бронхите, как предшественнике ХОБЛ или отдельном заболевании [15, 16], по данным, установленным в нашем исследовании, скорее, поддерживает первую точку зрения. Фактически все изменения, имевшие место при ХОБЛ, наблюдались и при ХБ, только в существенно меньшей степени, при этом на КТВР патологических симптомов со стороны паренхимы легких не наблюдалось.

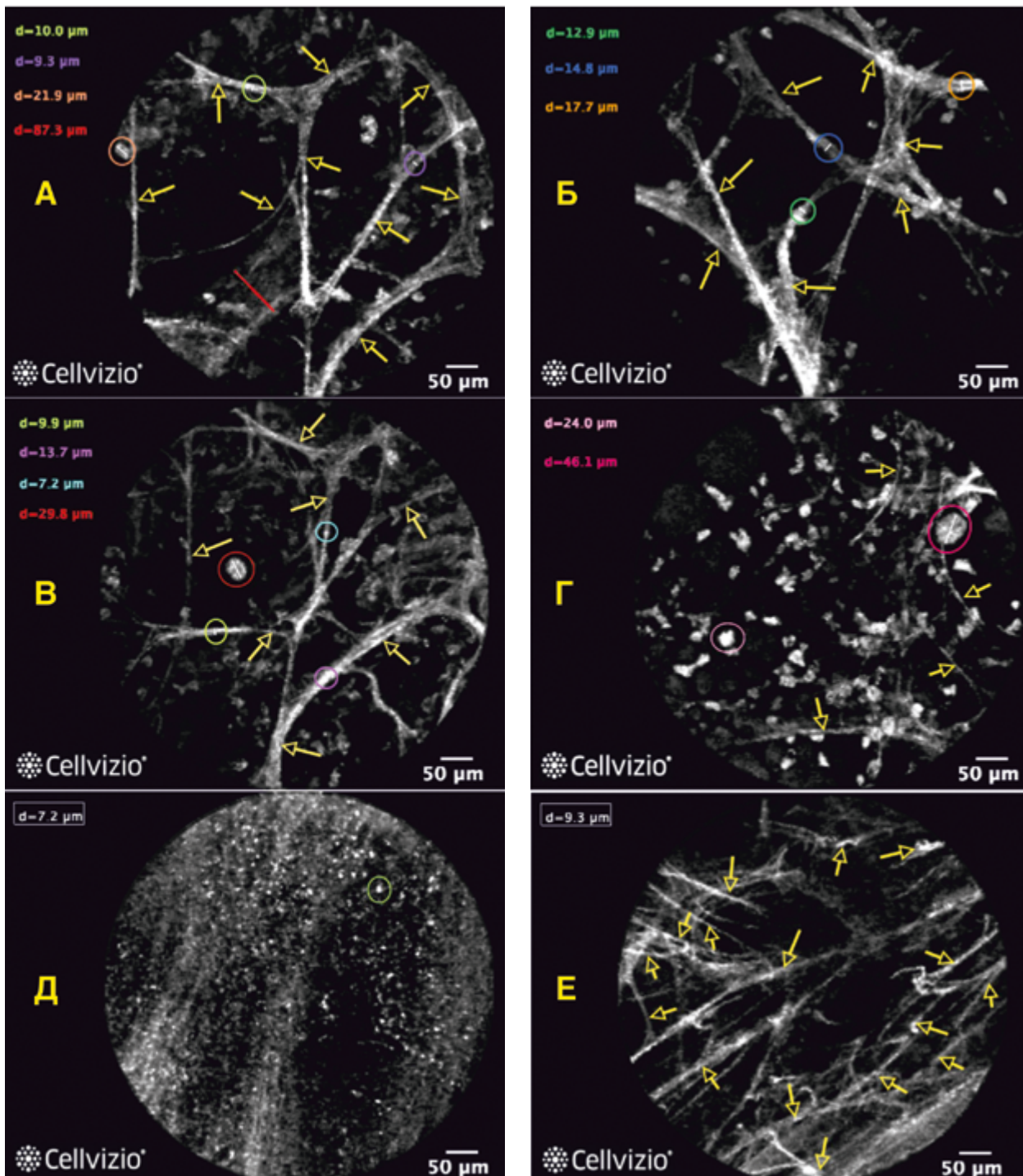
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метод КЛЭМ при хронических воспалительных заболеваниях легких позволяет визуализировать ряд нормальных структур и патологических изменений ацинуса, которые позволяют лучше понять патогенез и морфологические изменения при данных заболеваниях. Доказанная высокая разрешающая способность метода выявления патологических изменений, превосходящая КТВР, позволяет считать альвеолоскопию значимым диагностическим инструментом у пациентов с респираторной клинической симптоматикой и неясным диагнозом даже в отсутствии каких-либо КТ-изменений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Thiberville L, Salaun M, Lachkar S, et al. Human in vivo fluorescence microimaging of the alveolar ducts and sacs during bronchoscopy. *Eur Respir J.* 2009;33(5):974–985. doi: 10.1183/09031936.00083708.
2. Wellikoff AS, Holladay RC, Downie GH, et al. Comparison of in vivo probe-based confocal laser endomicroscopy with histopathology in lung cancer: A move toward optical biopsy. *Respirology.* 2015;20(6):967–974. doi: 10.1111/resp.12578.
3. Fuchs FS, Zirlik S, Hildner K, et al. Confocal laser endomicroscopy for diagnosing lung cancer in vivo. *Eur Respir J.* 2013;41(6):1401–1408. doi: 10.1183/09031936.00062512.

Рис. 4. Эндомикроскопический паттерн у пациентов с хроническим бронхитом



Примечание. А — нормальная структура альвеол с неизменными межальвеолярными перегородками. В центре поля зрения визуализируется сосуд с диаметром 87,3 мкм (показано красным отрезком). В просвете полостей — единичные альвеолярные макрофаги. Б — альвеолы имеют правильную округлую форму, межальвеолярные перегородки умеренно утолщены (от 12,9 до 17,7 мкм). В — межальвеолярные перегородки варьируют по толщине от нормальных (9,9 мкм) до умеренно истонченных (7,2 мкм) или умеренно утолщенных (13,7 мкм). В просвете визуализируются альвеолярные макрофаги (2 балла). Г — в просвете альвеол видны макрофаги, один из них гигантского размера. Д — просвет терминальной бронхиолы с обилием мелких телец, обладающих выраженной аутофлюоресценцией. Е — отдельные альвеолы сохранили округлую форму, большинство — спавшихся, с пониженной воздушностью полостей. Стенки альвеол показаны стрелками. Измерения (А-Г) промаркированы эллипсами соответствующих цветов.

4. Yick CY, von der Thüsen JH, Bel EH, et al. In vivo imaging of the airway wall in asthma: fibered confocal fluorescence microscopy in relation to histology and lung function. *Respir Res.* 2011;12(1):85. doi: 10.1186/1465-9921-12-85.
5. Black PN, Ching PS, Beaumont B, et al. Changes in elastic fibres in the small airways and alveoli in COPD. *Eur Respir J.* 2008;31(5):998–1004. doi: 10.1183/09031936.00017207.
6. Danilevskaya O, Averyanov A, Lesnyak V, et al. Confocal laser endomicroscopy for diagnosis and monitoring of pulmonary alveolar proteinosis. *J Bronchology Interv Pulmonol.* 2015;22(1):33–40. doi: 10.1097/LBR.000000000000126.
7. Shafiek H, Fiorentino F, Cosio BG, et al. Usefulness of bronchoscopic probe-based confocal laser endomicroscopy in the diagnosis of pneumocystis jirovecii pneumonia. *Respiration.* 2016;92(1):40–47. doi: 10.1159/000447431.
8. Yserbyt J, Alamé T, Dooms C, Ninane V. Pulmonary alveolar microlithiasis and probe-based confocal laser endomicroscopy. *J Bronchology Interv Pulmonol.* 2013;20(2):159–163. doi: 10.1097/LBR.0b013e31828abc03.
9. Newton RC, Kemp SV, Yang GZ, et al. Imaging parenchymal lung diseases with confocal endomicroscopy. *Respir Med.* 2012;106(1):127–137. doi: 10.1016/j.rmed.2011.09.009.
10. Meng P, Tan GL, Low SY, et al. Fibered 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.
11. Cosio BG, Shafiek H, Fiorentino F, et al. Structure-function relationship in COPD revisited: an in vivo microscopy view. *Thorax.* 2014;69(8):724–730. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-204479.
12. Vlahovic G, Russell ML, Mercer RR, Crapo JD. Cellular and connective tissue changes in alveolar septal walls in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(6):2086–2092. doi: 10.1164/ajrccm.160.6.9706031.
13. Timmins SC, Diba C, Farrow CE, et al. The relationship between airflow obstruction, emphysema extent, and small airways function in COPD. *Chest.* 2012;142(2):312–319. doi: 10.1378/chest.11-2169.
14. Zanini A, Cherubino F, Zampogna E, et al. Bronchial hyperresponsiveness, airway inflammation, and reversibility in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10:1155–1161. doi: 10.2147/COPD.S80992.
15. Kim V, Criner GJ. Chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(3):228–237. doi: 10.1164/rccm.201210-1843CI.
16. de Oca MM, Halbert RJ, Lopez MV, et al. The chronic bronchitis phenotype in subjects with and without COPD: the PLATINO study. *Eur Respir J.* 2012;40(1):28–36. doi: 10.1183/09031936.00141611.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Данилевская Олеся Васильевна*

канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории патологической анатомии
ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России;

адрес: 115682, Москва, Ореховый бульвар, д. 28, **тел.:** +7 (495) 395-63-93, **e-mail:** danless@mail.ru,

SPIN-код: 5951-8780, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7573-3554>

Аверьянов Александр Вячеславович

докт. мед. наук, главный научный сотрудник отдела фундаментальной пульмонологии
ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России;

e-mail: averyanovav@mail.ru, **SPIN-код:** 2229-7100, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-1031-6933>