

*На правах рукописи*



**МАМЕНКО**

**Игорь Сергеевич**

**ВОЗМОЖНОСТИ КОНФОКАЛЬНОЙ ЛАЗЕРНОЙ ЭНДОМИКРОСКОПИИ  
В ИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ТУБЕРКУЛЕЗА И ДРУГИХ  
ДИССЕМИНИРОВАННЫХ ПРОЦЕССОВ В ЛЕГКИХ**

3.1.9. Хирургия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» и в федеральном государственном бюджетном учреждении «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор **Яблонский Пётр Казимирович**

**Официальные оппоненты:**

**Корымасов Евгений Анатольевич** - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра хирургии Института профессионального образования, заведующий кафедрой

**Дробязгин Евгений Александрович** - доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной и детской хирургии, профессор кафедры

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»

Защита диссертации состоится «06» июня 2023 года в \_\_\_\_\_ на заседании диссертационного совета 21.1.065.01 при федеральном государственном бюджетном учреждении “Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии” Министерства здравоохранения Российской Федерации (191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2-4, тел. (812) 775-75-55).

С диссертацией можно ознакомиться на официальном сайте [www.spbniif.ru](http://www.spbniif.ru) федерального бюджетного учреждения “Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии” Министерства здравоохранения Российской Федерации (191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2-4, тел. (812) 775-75-55).

Автореферат диссертации разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, профессор

**Виноградова Татьяна Ивановна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Диссеминированные процессы в легких (ДПЛ) - это гетерогенная группа болезней, объединяемых на основании характерного рентгенологического синдрома легочной диссеминации, проявляющегося распространенными изменениями в обоих легких узелкового, сетчатого или смешанного характера, как правило, в начале своего развития имеющих бессимптомное течение (Аверьянов А.В., 2016; Antoniou, К.М., 2014; Kreuter, М., 2015).

Этот термин объединяет более 200 заболеваний различной этиологии, среди которых хирургические заболевания, такие как инвазивная аденокарцинома легких, лимфогенный карциноматоз легких и вторичное очаговое опухолевое поражение легких (Илькович, М.М., 2016).

По данным научной литературы туберкулез может занимать в структуре ДПЛ до 35% (Бородулина, Е.А., 2017).

Основной метод неинвазивной диагностики – компьютерная томография обладает невысокой чувствительностью (53-78%) и специфичностью (52-71%) в дифференциальной диагностике ДПЛ (Кизименко Н.Н., 2014). В связи с этим ключевым способом диагностики являются инвазивные методики, включающие чрезбронхиальную биопсию легкого и криобиопсию. Все они связаны с известными рисками легочного кровотечения (12-39%), пневмоторакса (1-6%), а информативность их составляет 16%-80% (Johannson, К.А., 2016; Durheim М.Т., 2017). Торакоскопическая биопсия позволяет достигнуть информативности 94%-100%, но при этом имеет достаточно высокий риск осложнений (2,9%-5%) и летальность (1,5%-1,7%) (Акопов А.Л., 2020, Durheim М.Т., 2017, Rodrigues, I., 2022).

С 2007 года в пульмонологии применяется конфокальная лазерная эндомикроскопия (КЛЭМ), позволяющая оценить структуры паренхимы легкого («оптическая биопсия» или «альвеолоскопия») (Аверьянов А.В., 2011; Thiberville L., 2007). На настоящий момент в мире опубликовано всего 5 крупных оригинальных статей, посвященных дифференциальной диагностике диссеминированных процессов в легких (Данилевская О.В., 2019; Meng P., 2016; Salaün M., 2019; Sibernagel E., 2022; Wijmans L., 2022). По использованию данного метода в дифференциальной диагностике туберкулеза нет публикаций. Методика используется для навигации чрезбронхиальной биопсии при периферических новообразованиях легких, существует единичная публикация об использовании КЛЭМ в качестве навигации при криобиопсии легкого, но нет данных об ее применении для навигации при стандартной чрезбронхиальной биопсии при ДПЛ (Данилевская О.В., 2018; Hassan T., 2015; Wijmans L., 2019).

Таким образом, представляло интерес оценить возможности применения конфокальной лазерной эндомикроскопии в диагностике туберкулеза и диссеминированных заболеваний легких.

**Степень разработанности темы исследования.** Анализ литературы по электронным базам данных PubMed, eLibrary, Web of Science, Cochrane свидетельствует, что опытом применения КЛЭМ в диагностике диссеминированных процессов в легких

обладают лишь несколько центров, при этом большинство публикаций представлено единичными клиническими случаями. Использование конфокальной лазерной эндомикроскопии в диагностике туберкулеза ранее не изучалось.

### **Цель исследования**

Улучшение результатов диагностики диссеминированных процессов в легких путем выявления и систематизации основных характеристик легочной ткани, полученных с помощью конфокальной лазерной эндомикроскопии, а также ее возможностей в качестве метода навигации при выполнении чрезбронхиальной биопсии.

### **Задачи исследования**

1. Изучить визуальные признаки (паттерны), выявляемые во время проведения конфокальной лазерной эндомикроскопии, характерные для различных заболеваний, сопровождающихся синдромом легочной диссеминации.

2. Оценить эффективность и безопасность использования конфокальной лазерной эндомикроскопии для навигации при чрезбронхиальной биопсии у больных с диссеминированными процессами в легких по сравнению со стандартной методикой.

3. Определить значимость выявленных паттернов в дифференциальной диагностике туберкулеза и диссеминированных процессов в легких.

4. Создать алгоритм выбора метода инвазивной диагностики у больных с диссеминированными процессами в легких с использованием метода конфокальной лазерной эндомикроскопии.

### **Научная новизна исследования.**

Впервые были описаны основные типы изменений легочной ткани, выявляемые при выполнении конфокальной эндомикроскопии при диссеминированном туберкулезе в сравнении с другими диссеминированными процессами в легких.

Впервые оценена диагностическая значимость конфокальной лазерной эндомикроскопии в качестве навигационной системы для улучшения результатов чрезбронхиальной биопсии легкого при диссеминированных процессах в легких.

По данным доступной литературы, впервые описана конфокальная эндомикроскопическая картина при метастатическом кальцинозе и новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

**Теоретическая и практическая значимость исследования.** Впервые показано, что использование конфокальной лазерной эндомикроскопии для навигации при чрезбронхиальной биопсии у пациентов с заболеваниями, сопровождающимися синдромом легочной диссеминации, значимо увеличивает чувствительность метода по сравнению с обычной биопсией под рентгеноскопическим контролем (80,8% и 61,6% соответственно,  $p < 0,05$ ). Впервые определены показатели информативности метода конфокальной лазерной эндомикроскопии при туберкулезе легких.

**Методология и методы исследования.** Методологической основой диссертационной работы явилось последовательное применение общенаучных (эмпирических, теоретических и общелогических) методов познания. Для определения актуальности, цели и задач исследования выполнен анализ отечественной и зарубежной научной литературы. Объектом исследования явились 80 пациентов, находившихся на

обследовании и лечении в ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России с рентгенологическим синдромом легочной диссеминации. Для получения необходимой информации применялись клинические, лабораторные и инструментальные методы обследования. Предметом исследования были непосредственные результаты конфокальной лазерной эндомикроскопии при туберкулезе и диссеминированных процессах в легких. На первом этапе была описана методика и особенности выполнения конфокальной лазерной эндомикроскопии у исследуемых пациентов. Затем была адаптирована методика использования этого метода в качестве навигации при чрезбронхиальной биопсии легких. После чего был выполнен анализ и сопоставление результатов обычной чрезбронхиальной биопсии и чрезбронхиальной биопсии, выполненной по разработанной методике. При проведении данного исследования соблюдались требования Национального стандарта Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика» ГОСТ Р 52379-2005, использовались современные методы обработки информации и статистического анализа. Исследование одобрено решением Независимого этического комитета при «ФГБУ СПб НИИФ» Минздрава России (протокол от 16.10.2019 г. № 62).

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

1. КЛЭМ – высокоинформативный метод исследования легочной ткани, позволяющий прижизненно оценить структуру и особенности альвеол, однако постоянное присутствие альвеолярных клеток у всех курящих больных, независимо от наличия или отсутствия патологии легких по данным компьютерной томографии, значительно ограничивает его возможности в диагностике ДПЛ.

2. Использование КЛЭМ в качестве метода навигации позволяет повысить диагностическую значимость чрезбронхиальной биопсии легкого у пациентов с диссеминированными заболеваниями легких без увеличения количества осложнений.

3. Паттерн альвеолярных клеток является одним из самых частых КЛЭМ симптомов специфического поражения легких и может использоваться при дифференциальной диагностике туберкулеза и других ДПЛ у некурящих больных. Среди всех выявленных паттернов наибольшей диагностической ценностью обладает паттерн включений, что позволяет считать его патогномичным признаком болезней накопления.

4. Выявленные преимущества метода конфокальной лазерной эндомикроскопии позволяют включить его в алгоритм инвазивной диагностики диссеминированных процессов в легких.

**Степень достоверности и апробация результатов исследования.** Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается достаточным количеством наблюдений, а также использованием современных методов обработки информации и статистического анализа.

Результаты научного исследования внедрены в практику работы Центра торакальной хирургии ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России (г. Санкт-Петербург), а также используются учебным отделом ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России (г. Санкт-

Санкт-Петербург) и ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет» в программах циклов усовершенствования врачей-эндоскопистов, пульмонологов и торакальных хирургов. Материалы диссертации положены в основу протокола клинической апробации «Оказание специализированной медицинской помощи в рамках клинической апробации пациентам с патологией легких с применением метода конфокальной эндомикроскопии».

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на 4-м и 5-ом Европейских конгрессах по бронхологии и интервенционной пульмонологии (Белград, 2017; Дубровник, 2019), 28-ом, 29-ом Международных конгрессах Европейского респираторного общества (Париж, 2018; Мадрид 2019), 30-ом и 31-ом виртуальных Международных конгрессах Европейского респираторного общества (2020; 2021), VIII Конгрессе Национальной ассоциации фтизиатров (Санкт-Петербург, 2019), на XII-ой Научно-практической конференции «Актуальные вопросы эндоскопии» (Санкт-Петербург, 2021), на XXXII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2022), IX Московском Международном фестивале эндоскопии и хирургии Endofest (Москва, 2022).

Апробация диссертации состоялась на заседании Ученого совета ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России 21 ноября 2022 года (протокол №9/22).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, из них 2 статьи в журналах из Перечня рецензируемых научных изданий ВАК Министерства науки и образования Российской Федерации, 3 статьи в научных изданиях, которые входят в международные реферативные базы данных Scopus, PubMed и считаются включенными в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

**Личный вклад автора.** Определена цель научной работы, поставлены задачи, разработан дизайн исследования, произведен поиск, а также анализ отечественной и зарубежной литературы. Автор самостоятельно выполнил все 80 конфокальных эндомикроскопических исследований. Все результаты исследования получены, статистически обработаны и проанализированы автором самостоятельно.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 112 страницах, состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы исследования и списка литературы. Работа иллюстрирована 33 таблицами, 24 рисунками. Список литературы включает 92 источника, среди которых 19 работ отечественных авторов и 73 зарубежных.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

Во **введении** отражена проблема актуальности и сложности диагностики ДПЛ, отмечена недостаточная разработанность КЛЭМ в диагностике этой группы заболеваний, сформулированы цель и задачи исследования, изложены научная новизна, практическая и теоретическая значимость работы, описаны методология и методы исследования, представлены основные положения, выносимые на защиту.

В первой главе представлен анализ современной научной литературы, посвященной терминологии, классификации и диагностике ДПЛ. Освещены различные методы морфологической диагностики диссеминированных процессов в легких, такие как чрезбронхиальная биопсия, криобиопсия, и видеоторакоскопическая биопсия, а также их диагностическая ценность и возможные осложнения, отражены основные принципы работы метода КЛЭМ и изученное на настоящий момент его применение при ДПЛ.

Во второй главе диссертации описаны материалы и методы проведенного в ФГБУ «СПб НИИ Фтизиопульмонологии» Минздрава РФ с декабря 2017 года по декабрь 2020 года ретроспективно-проспективного исследования 80 пациентов с диагнозом поступления «диссеминированный процесс в легком неизвестной этиологии». 73 из них выполнялась чрезбронхиальная биопсия, где в качестве метода навигации использовался КЛЭМ. Также, с целью освоения методики и определения паттернов здорового легкого, в исследование были включены 5 здоровых некурящих добровольцев.

Критериями включения были: наличие синдрома легочной диссеминации по данным компьютерной томографии, планируемая морфологическая верификация диагноза, подписанное информированное согласие на инвазивную диагностику. Критериями исключения были: отказ пациента от инвазивной диагностики, наличие тяжелой сопутствующей патологии, не позволяющее пациенту перенести трансбронхиальную или видеоторакоскопическую биопсию.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

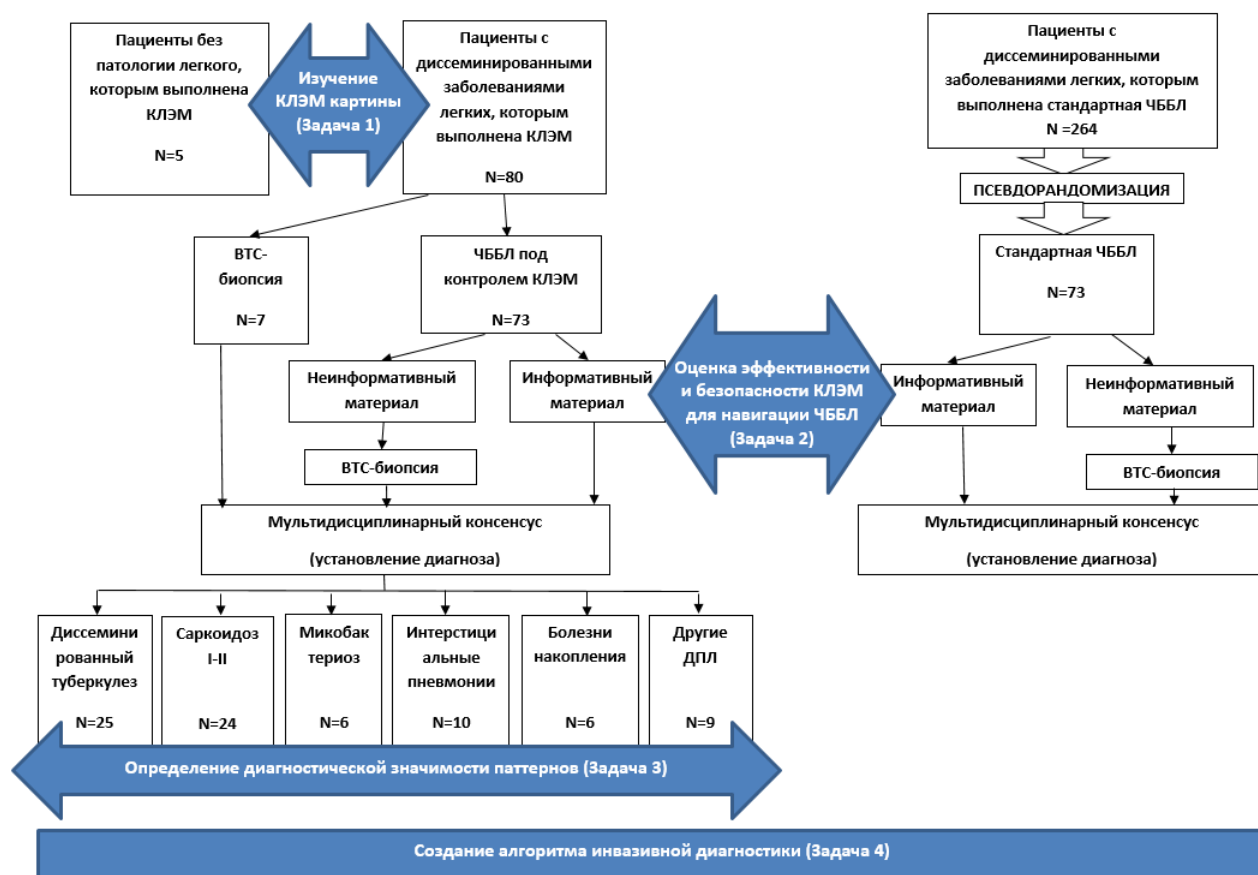


Рисунок 1 - Дизайн исследования

Характеристика исследуемых пациентов. Большая часть пациентов основной группы (55,0%) были мужчинами. Средний возраст пациентов составил  $45,5 \pm 16,4$  лет (таблица 1).

Таблица 1 - Распределение больных основной группы по полу и возрасту

Пол	Возрастные группы, лет													
	19-30		31-40		41-50		51-60		61-70		71-87		Итого	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Мужчины	10	12,5	10	12,5	4	5,0	9	11,2	8	10,0	3	3,8	44	55,0
Женщины	8	10,0	6	7,5	9	11,2	8	10,0	4	5,0	1	1,3	36	45,0
Всего	18	22,5	16	20,0	13	16,3	17	21,2	12	15,0	4	5,0	80	100,0

Среди 5 здоровых добровольцев было 4 мужчин и 1 женщина, средний возраст составил  $35,4 \pm 5,6$  лет.

Из 80 пациентов основной группы было 25 активных курильщиков (31,3%) (таблица 2). К некурящим (68,7%) были отнесены пациенты, которые либо никогда не курили, либо курили последний раз более 6 месяцев до исследования (в связи с данными научной литературы (Pauly J., 2005) о том, что индуцированная табачными смолами аутофлюоресценция макрофагов сохраняется 3-6 месяцев).

Таблица 2 - Распределение пациентов основной группы по статусу курения

Пациенты	Количество		Средний индекс курения (пачка/лет)
	абс.	%	
Курильщики	25	31,3	$17,5 \pm 12,0$
Не курящие	55	68,7	$14,3 \pm 13,5$ (у бывших курильщиков)

Среди здоровых добровольцев 4 никогда не курили, 1 курящий со стажем 3 пачка/лет.

Методы исследования. Всем пациентам из основной группы был выполнен стандартный клиничко-диагностический минимум: клинический и биохимический анализы крови, анализ мочи, коагулограмма, анализы мокроты на МБТ, ЭКГ, спирометрия. У всех пациентов из основной группы при МСКТ отмечалась картина синдрома легочной диссеминации, у 26 (32,5%) из них - в сочетании с внутригрудной лимфаденопатией. 80 пациентам выполнялась конфокальная лазерная эндомикроскопия, 73 из них была выполнена чрезбронхиальная биопсия под навигацией конфокальной лазерной эндомикроскопии.

5 здоровым добровольцам также была выполнена конфокальная лазерная эндомикроскопия, но без последующей биопсии.



Методика конфокальной лазерной эндомикроскопии. Конфокальная лазерная эндомикроскопия дыхательных путей и альвеол проводилась после стандартного бронхоскопического осмотра. Для выполнения процедуры использовался прибор Cellvizio (Mauna Kea Technologies, Франция) с лазером длиной волны 488 нм и полугибкий зонд Alveoflex с диаметром 1,4 мм (разрешающая способность 3,5 мкм, глубина исследования 0-50 мкм, диаметр оптического поля 600 мкм). Через инструментальный канал бронхоскопа проводился зонд AlveoFlex диаметром 1,4 мм, который, скользя по стенке бронха, смещался в дистальном направлении до момента визуализации альвеолярных перегородок. При этом на экране монитора визуализировалась динамическая монохромная микроскопическая картина бронхиального дерева и альвеол. У одного пациента осматривалось от 2 до 6 сегментов только с одной стороны. Время процедуры конфокальной лазерной эндомикроскопии без учета анестезии и стандартной бронхоскопии составило в среднем 10-15 минут.

Использование конфокальной лазерной эндомикроскопии для навигации чрезбронхиальной биопсии при диссеминированных процессах в легких. Для выполнения второй задачи была адаптирована методика использования конфокальной лазерной эндомикроскопии для навигации при чрезбронхиальной биопсии легкого у больных с диссеминированными процессами в легких. Сначала выполнялась стандартная конфокальная лазерная эндомикроскопия, описанная ранее. Конфокальный зонд вводился в различные субсегментарные бронхи исследуемых сегментов с осмотром изображения на предмет наиболее выраженных патологических паттернов. Позиция зонда относительно плевры и инфильтративных изменений в легком периодически контролировалась при рентгеноскопии благодаря рентгеноконтрастному участку на его конце. Направляющая оболочка «guide-sheath» (Olympus, Япония) проводилась через инструментальный канал, после чего зонд проводился через нее. При выявлении наиболее выраженных патологических паттернов (зон увеличения количества эластических волокон, патологических включений) оболочка фиксировалась, зонд убирался и по тому же пути проводились щипцы. При этом выполнялась биопсия не менее 5 образцов легочной ткани для гистологического исследования под контролем рентгеноскопии. Один образец легочной ткани отправлялся на бактериологические (люминесцентная бактериоскопия, посев в жидкую питательную среду ВАСТЕС) и молекулярно-биологическое (ПЦР) исследование. После выполнения процедуры осуществлялся рентгеноскопический контроль для исключения пневмоторакса.

Оценка конфокальной эндомикроскопической картины. Анализ изображения производился с помощью соответствующего программного обеспечения – Cellvizio Viewer- 1.4.2. (Mauna Kea Technologies, Франция). Анализ конфокальной эндомикроскопической картины проводился с использованием стоп-кадра, при этом документировалось наличие характерных изображений, соответствующих патологическим изменениям (паттернов), отличающихся от нормы, и выполнялся морфометрический анализ. Выявленные паттерны оценивались в процентном соотношении. Было отмечено наличие того или иного паттерна в поле зрения в пределах одной анатомической области бронхолегочной системы (при заведении зонда в

отдельные субсегментарные бронхи). При оценке некоторые паттерны не исключали наличие других в пределах одного стоп-кадра. Доступные для измерения параметры, такие как диаметр альвеол, толщина альвеолярных стенок, диаметр сосудов, диаметр альвеолярных клеток и включений, оценивались в абсолютных величинах и вычислялись их средние значения. Получаемые паттерны были сравнены с гистологической картиной, полученной из тех же субсегментов.

Статистическая обработка материала. Статистический анализ данных производился с помощью компьютерной программы электронных таблиц Microsoft Excel 2013 (корпорации Microsoft, серийный номер 00197-17922-15426-AA225), пакета программ SPSS Statistics (IBM, версия 23). Для сравнения совокупностей по количественным признакам использовался U-тест Манна–Уитни, по качественным признакам — критерий  $\chi^2$ . Конфокальная эндомикроскопическая картина оценивалась двумя независимыми специалистами (1 эндоскопист и 1 торакальный хирург). Для определения достоверности при оценке с помощью программы Cellvizio Viewer получаемого изображения для каждого паттерна при каждой патологии был высчитан коэффициент согласия наблюдателей - коэффициент каппа Коэна (к-соглашение). При значении коэффициента к менее 0,00 - согласие отсутствует, при значении коэффициента каппа 1 считается, что согласие полное. Также 0,00–0,20 – сомнительный уровень согласия, 0,21–0,40 – низкий уровень согласия, 0,41–0,60 – средний уровень согласия, 0,61–0,80 – хороший уровень согласия, 0,81–1,00 – полное или почти полное согласие.

Для сравнения основной группы пациентов, которым выполнялась чрезбронхиальная биопсия с навигацией КЛЭМ, с группой, у которой использовалась стандартная чрезбронхиальная биопсия, использовался метод «Propensity Score Matching» (PSM, псевдорандомизация) (Гржибовский А.М., 2016). Этот метод обеспечивает максимальную однородность основной группы и группы сравнения по имеющимся кофакторам, позволяя, таким образом, провести корректную сравнительную оценку различных методов биопсии. Для формирования сопоставимых групп с помощью метода «ближайшего соседа» 1:1 без замены к пациентам из основной группы были подобраны пациенты из групп сравнения, соответствовавшие по исходным параметрам. В качестве кофакторов были использованы: возраст, пол, стаж курения, количество субсегментов, в которых выполнялась биопсия, индекс коморбидности Чарльсона.

Основными параметрами диагностической ценности метода КЛЭМ при выявлении определенного паттерна считали: чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного ответа (ПЦПО), прогностическая ценность отрицательного ответа (ПЦОО), точность, которые вычисляли по стандартным формулам. Эти параметры оценивались, исходя из общего количества случаев применения метода в данном исследовании с указанием 95% доверительного интервала (95% ДИ).

**Третья глава** диссертационного исследования содержит результаты использования конфокальной лазерной эндомикроскопии у пациентов с туберкулезом и диссеминированными процессами в легких. Конфокальная лазерная эндомикроскопия была выполнена 80 пациентам с диагнозом «диссеминированный процесс в легком», которые проходили обследование и лечение в ФГБУ «СПб НИИ Фтизиопульмонологии»

Минздрава РФ с 2017 по 2020 гг. Диагноз устанавливался мультидисциплинарной группой специалистов на основании данных анамнеза, рентгенологических, бактериологических, молекулярно-биологических и гистологических методов исследования. Хотя бы один из видов биопсии (чрезбронхиальная или торакоскопическая) был выполнен всем пациентам (100 %). В качестве группы контроля использовались данные, полученные при КЛЭМ у 5 здоровых добровольцев (исследовано 20 легочных субсегментов).

У 80 пациентов с диссеминированными процессами в легких с помощью КЛЭМ было исследовано 406 легочных субсегментов. Перечень выявленных заболеваний представлен в таблице 3.

Таблица 3 - Структура нозологических форм пациентов, которым была выполнена КЛЭМ

Патология		Абс. количество пациентов	% от общего количества пациентов	Абс. количество субсегментов	% от общего числа субсегментов
Диссеминированный туберкулез		25	32,0	105	25,9
Саркоидоз		24	30,0	107	26,4
Микобактериоз		6	7,5	28	6,9
Идиопатические интерстициальные пневмонии	Криптогенная организуемая пневмония	4	5,0	23	5,7
	Идиопатический легочный фиброз	2	2,5	22	5,4
	Неспецифическая интерстициальная пневмония	2	2,5	16	3,9
	Десквамативная пневмония	1	1,25	2	0,5
	Респираторный бронхоолит-ИЗЛ	1	1,25	3	0,7
Болезни накопления	Альвеолярный протеиноз	4	5,0	30	7,4
	Трахеобронхолегочный амилоидоз	1	1,25	6	1,5
	Метастатический кальциноз	1	1,25	12	3,0
Другие ДПЛ	Поствоспалительный пневмофиброз	3	3,75	13	1,6
	COVID-19	2	2,5	11	2,7
	Лекарственно-индуцированное ИЗЛ	1	1,25	4	0,9
	Поражение легких при ревматоидном артрите	1	1,25	6	1,5
	Бактериальная пневмония	1	1,25	6	1,5
	Гистиоцитоз Х	1	1,25	12	3,0
ВСЕГО		80	100	406	100

Как видно из таблицы 3, диссеминированный туберкулез составил бóльшую часть - 32,0% от общего числа пациентов.

Морфометрический анализ и оценка паттернов в норме. У каждого здорового добровольца было исследовано по 4 субсегмента (всего 20 альвеолярных областей). Показатели морфометрии были в пределах нормы в сопоставлении с данными научной литературы (Thiberville L., 2009) (таблица 4).

Таблица 4 - Данные морфометрического анализа у здоровых добровольцев

Морфометрический показатель	Значения
Средний диаметр альвеол, $\mu\text{m}$	$258,0 \pm 45,0 \mu\text{m}$
Средняя толщина альвеолярной стенки, $\mu\text{m}$	$10,5 \pm 2,9 \mu\text{m}$
Средний диаметр микрососудов	$80,6 \pm 38,0$
Средний диаметр альвеолярных клеток, $\mu\text{m}$	$22,0 \pm 4,2$

Во всех исследуемых субсегментах у здоровых некурящих добровольцев из паттернов был отмечен только паттерн нормальной легочной ткани, у курящего исследуемого во всех субсегментах кроме паттерна нормальной легочной ткани был также отмечен паттерн альвеолярных клеток.

По полученным данным, в норме у курящих пациентов даже при отсутствии изменений в легких по данным МСКТ присутствует паттерн альвеолярных клеток, что согласуется с данными научной литературы (Thiberville L., 2009).

Основные эндомикроскопические паттерны у пациентов с диссеминированными процессами в легких. В связи с отсутствием единой унифицированной классификации эндомикроскопических паттернов дыхательной системы, нами было выделены паттерны, которые могут быть наиболее различимы друг от друга, основываясь на полученных наиболее часто встречающихся изображениях, отличающихся от нормы, и данных научной литературы, в частности признаков, отмеченных D.A. Arenberg et al. (2011), P. Meng et al. (2016), Данилевской О.В. и соавт. (2018), M. Salaun et al. (2019). При анализе КЛЭМ-картины у пациентов с диссеминированными процессами в легких было отмечено 7 характерных паттернов (таблица 5, рисунок 2).

Таблица 5 - Характеристика выделенных КЛЭМ паттернов

№	Название паттерна	Морфометрические данные	Описание
0	Норма	средний диаметр альвеолярных структур 278,0±53,0 μм Средняя толщина альвеолярной стенки 10,0±2,7 μм	округлые или овальные альвеолярные структуры
1	Увеличенного количества волокон	средний диаметр альвеолярных структур 148,8±54,5 μм	дополнительные эластические волокна с сохранением альвеолярного рисунка.
2	Уплотненного расположения волокон	альвеолярные структуры неразличимы	значительное количество дополнительных волокон с отсутствием различного альвеолярного рисунка во всем поле зрения или его части
3	Утолщенных волокон	Средняя толщина альвеолярной стенки более 20 μм	различимое утолщение межальвеолярных перегородок при различной структуре
4	Дезорганизованных волокон (разрушенных альвеол)	альвеолярные структуры неразличимы	дезорганизация эластического каркаса со скоплением прерывистых эластических волокон без различной структуры альвеол
5	Альвеолярных клеток	средний диаметр клеток 26,2±5,3 μм	округлые высоко флюоресцентные клетки в альвеолах
6	Дополнительных аутофлюоресцентных структур (включений)	средний диаметр включений 94,5±33,4 μм	нахождение в просвете альвеол или в межальвеолярных перегородках ярко флюоресцирующих комплексов различной формы, которые могут сливаться в конгломераты.
7	Альвеолярного секрета	средний диаметр капель секрета 61,4±29,5	Крупные капли жидкости в просвете альвеолярных структур.

Рисунок 2 демонстрирует паттерны, обнаруженные при конфокальной эндомикроскопии.

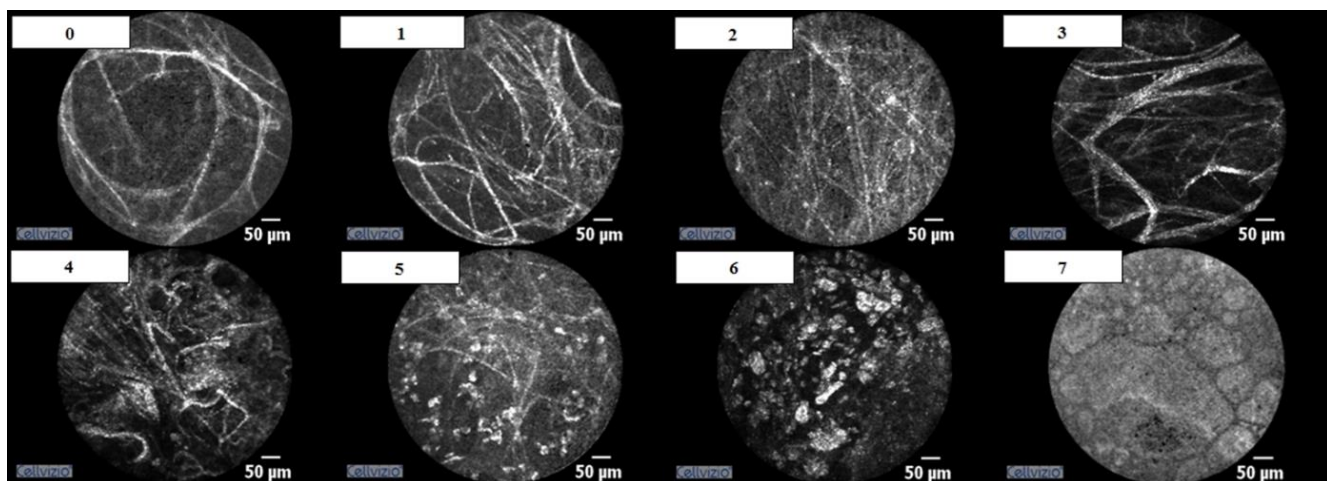


Рисунок 2 - Паттерны, выделенные в конфокальной эндомикроскопической картине у больных с диссеминированными процессами в легких: 0 - Норма, 1 - Увеличенного количества волокон, 2 - Уплотненного расположения волокон, 3 - Утолщенных волокон, 4 - Дезорганизованных волокон (разрушенных альвеол), 5 - Альвеолярных клеток, 6 - Дополнительных аутофлюоресцентных структур (включений), 7 - Альвеолярного секрета

Для оценки влияния статуса курения на КЛЭМ-картину у пациентов с диссеминированными процессами в легких было проведено сравнение частоты паттернов у курящих и некурящих пациентов (таблица 6).

Таблица 6 - Сравнение частоты паттернов у курящих и некурящих пациентов

Паттерн	Не курящие (N=55)	Курящие (N=25)	Значение p
Паттерн увеличенного количества волокон	47/55 (85,5%)	21/25 (84,0%)	P>0,05
Паттерн уплотненных волокон	40/55 (72,7%)	20/25 (80,0%)	P>0,05
Паттерн утолщенных волокон	46/55 (83,6%)	20/25 (80,0%)	P>0,05
Паттерн дезорганизованных волокон	40/55 (72,7%)	22/25 (88,0%)	P>0,05
Паттерн аутофлюоресцентных клеток	31/55 (56,4%)	25/25 (100,0%)	P <0,001
Паттерн дополнительных структур (включений)	5/55 (7,3%)	2/25 (8,0%)	P>0,05
Паттерн альвеолярного секрета	47/55 (85,5%)	19/25 (76,0%)	P>0,05

Паттерн альвеолярных клеток представлен у 100% курящих пациентов, что статистически значимо чаще, чем у некурящих.

Таким образом, паттерн альвеолярных клеток неспецифичен и не имеет диагностической ценности при выполнении КЛЭМ у курящих больных.

Конфокальная эндомикроскопическая картина при различных диссеминированных процессах в легких и сравнение с гистологической.

Выполнены морфометрический анализ и оценка частоты паттернов при КЛЭМ при 17 различных нозологических формах. Уровень каппа-соглашения Коэна между исследователями варьировал от 0,61 (хороший уровень согласия) до 1,0 (полный уровень согласия), что говорит о том, что полученные данные воспроизводимы. При сравнении полученных КЛЭМ-изображений с гистологической картиной из тех же альвеолярных областей отмечено соответствие выделенных паттернов с патоморфологией (таблица 7, рисунок 3).

Таблица 7 - Сопоставление эндомикроскопических паттернов с данными гистологического исследования

№ паттерна	Название паттерна	Соответствие с гистологической картиной
1	Увеличенного количества волокон	соответствует зонам умеренного пневмофиброза
2	Уплотненного расположения волокон	соответствует зонам выраженного пневмофиброза
3	Утолщенных волокон	соответствует фиброзу межальвеолярных перегородок
4	Дезорганизованных волокон (разрушенных альвеол)	соответствует деструктивным процессам в альвеолах, иногда может быть связан с травматизацией легочной ткани при введении зонда.
5	Альвеолярных клеток	соответствует скоплениям различных видов воспалительных клеток (в основном макрофагов и лимфоцитов)
6	Дополнительных аутофлюоресцентных структур (включений)	соответствовали патологически накопленным веществам (амилоид, липопропротеиды, кальцинаты)
7	Альвеолярного секрета	Соответствует накоплению секрета в просвете альвеол

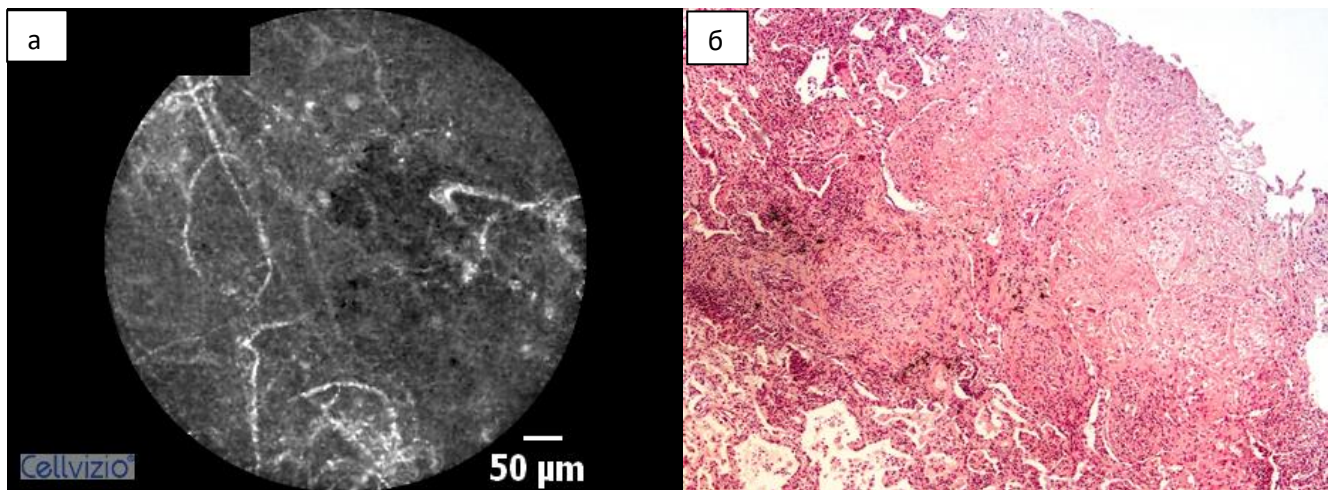


Рисунок 3 - Сравнение КЛЭМ и гистологической картины. При КЛЭМ (а) визуализируется дезорганизация эластических волокон, альвеолярные макрофаги, при гистологическом исследовании материала биопсии из той же альвеолярной области (б) видны формирующийся участок некроза, эпителиоидно-клеточные гранулемы с клетками Лангханса, окраска гематоксилином и эозином, х 40

Результаты использования конфокальной лазерной эндомикроскопии для навигации чрезбронхиальной биопсии при диссеминированных процессах в легких. Из 80 больных чрезбронхиальная биопсия легкого под навигацией конфокальной лазерной микроскопии с использованием «guide-sheath» была выполнена 73 пациентам. Диагностическая ценность чрезбронхиальной биопсии под навигацией КЛЭМ с использованием направляющей оболочки составила 80,8%.

Для сравнения информативности методики к пациентам из основной группы с помощью метода «ближайшего соседа» была подобрана сопоставимая группа (73 пациента) из ретроспективного материала 264 пациентов, которым выполнялась стандартная чрезбронхиальная биопсия с 2017 по 2020 года под рентгеноскопической навигацией без использования КЛЭМ. Из таблицы 8 видно отсутствие статистически значимых различий между кофандерами.



Таблица 8 - Параметры основной группы пациентов и группы, сформированной методом псевдорандомизации

Параметр		Основная группа (навигация КЛЭМ)	Группа сравнения (без навигации КЛЭМ)	Значение p
Возраст		46,9±16,4	46,8±16,2	>0,05
Стаж курения		9,3±11,8	8,6±10,5	>0,05
Количество биопсируемых субсегментов		1,7±0,7	1,6±0,7	>0,05
Количество биоптатов		5,1±1,3	5,1±0,5	>0,05
Индекс Чарльсона		1,7±1,6	1,6±1,5	>0,05
Нозологическая форма	Диссеминированный туберкулез	23	24	>0,05
	Саркоидоз	24	27	>0,05
	Микобактериоз	6	5	>0,05
	Альвеолярный протеиноз	2	2	>0,05
	Криптогенная организующаяся пневмония	4	3	>0,05
	Идиопатический легочный фиброз	1	2	>0,05
	COVID-19	2	0	>0,05
	Бактериальная пневмония	1	1	>0,05
	Неспецифическая интерстициальная пневмония	2	4	>0,05
	Десквамативная пневмония	1	0	>0,05
	Респираторный бронхиолит-ИЗЛ	1	1	>0,05
	Лекарственно- индуцированное ИЗЛ	1	0	>0,05
	Трахеобронхолегочный амилоидоз	1	0	>0,05
	Метастатический кальциноз	1	0	>0,05
Поствоспалительный пневмофиброз	3	4	>0,05	

Чувствительность чрезбронхиальной биопсии с навигацией КЛЭМ составила 80,8%, а чувствительность чрезбронхиальной биопсии у подобранной методом псевдорандомизации 61,6%. При статистическом сравнении чувствительность чрезбронхиальной биопсии с навигацией КЛЭМ оказалась статистически значимо выше (таблица 9).

Таблица 9 - Сравнение чувствительности методик чрезбронхиальной биопсии с навигацией и без навигации КЛЭМ

Метод верификации	Основная группа (навигация КЛЭМ) N=73	Группа сравнения (без навигации КЛЭМ) N=73	Значение p
Гистологическая верификация	53/73 (72,6%)	40/73 (54,8%)	<0,05
Люминесцентная бактериоскопия	5/25 (20,0%)	3/25 (12,0%)	>0,05
ПЦР	6/25 (24,0%)	5/25 (20,0%)	>0,05
Посев в жидкую питательную среду (ВАСТЕС)	8/25 (32,0%)	6/25 (24,0%)	>0,05
Чувствительность	59/73 (80,8%)	45/73 (61,6%)	<0,05

Таким образом, метод чрезбронхиальной биопсии под контролем КЛЭМ позволяет увеличить чувствительность методики.

При анализе материала в обеих исследуемых группах при выполнении чрезбронхиальной биопсии пневмотораксов или значимых кровотечений, требующих дополнительных методов остановки, не было. В обеих группах были отмечены только незначительные отклонения, не требующие коррекции (повышение температуры тела, дискомфорт в грудной клетке, кровохарканье в течение дня после процедуры) (таблица 10).

Таблица 10 – Осложнения и отклонения в обеих исследуемых группах во время и после процедуры чрезбронхиальной биопсии легкого

Название	Основная группа	Контрольная группа	Значение p
Легочное кровотечение объемом 20 мл	0	0	>0,05
Пневмоторакс	0	0	>0,05
Отклонения (не требующие коррекции)	3/73 (4,1%)	4/73 (5,6%)	>0,05

Из данных таблицы 10 следует, что использование КЛЭМ при навигации чрезбронхиальной биопсии не сопровождается большими рисками, чем обычная чрезбронхиальная биопсия.

42-м пациентам, диагноз которых не был установлен методом чрезбронхиальной биопсии, была выполнена видеоторакоскопическая биопсия легкого – 14 пациентов из группы с навигацией КЛЭМ и 28 пациентов из группы без навигации КЛЭМ.

Послеоперационные осложнения отмечены у одного пациента (2,4%) – продленный сброс воздуха, купированный установкой клапанного бронхоблокатора.

Результаты сравнения групп заболеваний по конфокальной эндомикроскопической картине. На основании полученных данных все пациенты были разделены на 6 групп по нозологическому принципу на основе клинко-рентгенологической и морфологической картины: диссеминированный туберкулез легких, саркоидоз органов дыхания, нетуберкулезный микобактериоз, идиопатические интерстициальные пневмонии, болезни накопления и другие ДПЛ (гистиоцитоз Х, поражение легких при ревматоидном артрите, лекарственно-индуцированное ИЗЛ, COVID-19, бактериальная пневмония, пневмофиброз). Были сопоставлены частоты паттернов у всех 6 групп пациентов. Наличие каждого паттерна хотя бы в одной из альвеолярных областей считалось положительным значением, отсутствие во всех областях – отрицательным (таблица 11).

Как видно из таблицы 11, паттерны увеличенного количества, уплотненных, утолщенных, дезорганизованных волокон и альвеолярного секрета были представлены во всех нозологических группах, а их частота статистически значимо не различалась. Паттерн включений отмечался только в группе болезней накопления, что было статистически значимо чаще ( $p < 0,001$ ), чем в других группах.

Таблица 11 - Сравнение частоты выявляемых паттернов у больных из разных групп патологий

Паттерн	Группы патологий (количество пациентов)						p
	ДТЛ (N=25)	СОД (N=24)	НТМБ (N=6)	ИИП (N=10)	БН (N=6)	Другие ДПЛ (N=9)	
Паттерн увеличенного количества волокон	17/25 (68%)	22/24 (91,7%)	6/6 (100%)	9/10 (90%)	5/6 (83,3%)	8/9 (88,9%)	>0,05
Паттерн уплотненных волокон	17/25 (68%)	18/24 (75,0%)	6/6 (100%)	8/10 (80%)	5/6 (83,3%)	6/9 (66,7%)	>0,05
Паттерн утолщенных волокон	18/25 (72%)	22/24 (91,7%)	5/6 (83,3%)	10/10 (100%)	5/6 (83,3%)	7/9 (77,8%)	>0,05
Паттерн дезорганизованных волокон	19/25 (76%)	18/24 (75,0%)	5/6 (83,3%)	8/10 (80%)	4/6 (66,7%)	8/9 (88,9%)	>0,05
Паттерн включений	0/25 (0%)	0/24 (0%)	0/6 (0%)	0/10 (0%)	6/6 (100%)	0/9 (0%)	<0,001
Паттерн альвеолярного секрета	23/25 (92%)	16/24 (66,7%)	6/6 (100%)	10/10 (100%)	6/6 (100%)	8/9 (88,9%)	>0,05

Примечание: ДТЛ – диссеминированный туберкулез легких, СОД – саркоидоз органов дыхания, НТМБ – нетуберкулезный микобактериоз, ИИП – идиопатические интерстициальные пневмонии, БН – болезни накопления

На основании этих данных была рассчитана диагностическая ценность КЛЭМ в диагностике болезней накопления по отношению ко всем остальным группам ДПЛ при выявлении данного паттерна (таблица 12).

Таблица 12 - Диагностическая значимость паттерна включений в дифференциальной диагностике болезней накопления и других групп ДПЛ

Диагностическая ценность теста	Значение (95% ДИ)
Чувствительность	100% (54,1% - 100,0%)
Специфичность	100% (95,1% - 100,0%)
Прогностическая ценность положительного результата	100% (54,1% - 100,0%)
Прогностическая ценность отрицательного результата	100% (95,1% - 100,0%)
Точность	100% (95,5% - 100,0%)

Таким образом, метод КЛЭМ обладает максимальной чувствительностью и специфичностью для болезней накопления по отношению к «золотому стандарту» - биопсии легкого. Это позволяет утверждать, что данная методика может использоваться для диагностики болезней накопления без морфологической верификации.

В связи с тем, что, как было показано выше, альвеолярные клетки всегда визуализируются у курящих больных, были сопоставлены частоты этого паттерна среди групп нозологий только у некурящих пациентов (таблица 13).

Таблица 13 - Сравнение частоты паттерна альвеолярных клеток у некурящих больных из разных групп патологий

Паттерн	Группы патологий (количество пациентов)						p
	ДТЛ (N=15)	СОД (N=17)	НТМБ (N=6)	ИИП (N=7)	БН (N=4)	Другие ДПЛ (N=6)	
Паттерн альвеолярных клеток у некурящих	15/15 (100%)	10/17 (58,8%)*	0/6 (0%)*	1/7 (14,3%)*	3/4 (75%)**	2/6 (33,3%)*	*<0,05  **>0,05

*Примечание: ДТЛ – диссеминированный туберкулез легких, СОД – саркоидоз органов дыхания, НТМБ – нетуберкулезный микобактериоз, ИИП – идиопатические интерстициальные пневмонии, БН – болезни накопления*

Из таблицы 13 видно, паттерн альвеолярных клеток во всех случаях (100%) встречался у некурящих пациентов с диссеминированным туберкулезом легкого. При этом частота этого паттерна статистически значимо чаще встречалась при туберкулезе в сравнении с другими нозологическими группами (за исключением болезней накопления).

Основываясь на полученных данных, были рассчитаны показатели диагностической ценности паттерна альвеолярных клеток в диагностике туберкулеза у

некурящих больных с учетом 95% доверительного интервала (таблица 14). Поскольку ранее был выявлен характерный паттерн для болезней накопления, пациенты из этой группы болезней не учитывались при расчете диагностической значимости.

Таблица 14 - Диагностическая значимость паттерна альвеолярных клеток в выявлении туберкулеза при дифференциальной диагностике с другими группами ДПЛ

Диагностическая ценность теста	Значение (95% ДИ)
Чувствительность	100,0% (78,2% - 100,0%)
Специфичность	63,9% (46,2% -79,2%)
Прогностическая ценность положительного результата	53,6% (42,8%-64,1%)
Прогностическая ценность отрицательного результата	100% (79,1%-100%)
Точность	74,5% (60,4% -85,7%)

Таким образом, наличие паттерна альвеолярных клеток при КЛЭМ у некурящих больных с синдромом легочной диссеминации с высокой долей вероятности может свидетельствовать о туберкулезе (специфичность 63,9%), а отсутствие паттерна позволяет с высокой долей вероятности исключить туберкулез (прогностическая ценность отрицательного результата 100%).

Для оценки численного значения клинической значимости теста был использован Receiver Operating Characteristic (ROC) анализ и сосчитана площадь под кривой (AUC) (рисунок 4)

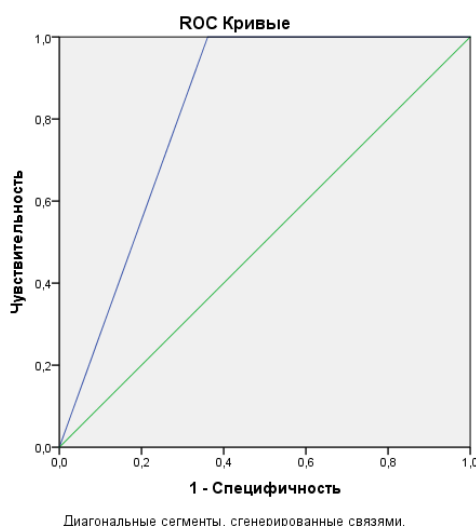


Рисунок 4 – ROC-кривая диагностической ценности КЛЭМ в диагностике туберкулеза среди других ДЗЛ (AUC=0,819) – синий цвет, диагональная опорная линия – зеленый цвет)

По полученным данным, качество модели КЛЭМ (площадь под кривой, AUC) при выявлении туберкулеза в группе с другими группами ДЗЛ – 0,819 (0,708-0,931, 95% ДИ), что оценивается как очень хорошее. Таким образом, выявление паттерна альвеолярных клеток у некурящих пациентов имеет высокую диагностическую ценность в диагностике туберкулеза.

Алгоритм использования конфокальной лазерной эндомикроскопии в диагностике диссеминированных процессов в легких. На основании полученных данных об эффективности и безопасности КЛЭМ для навигации чрезбронхиальной биопсии и диагностической ценности паттернов включений и альвеолярных клеток у некурящих больных и создан алгоритм применения конфокальной лазерной эндомикроскопии для диагностики диссеминированных процессов в легких (рисунок 5).

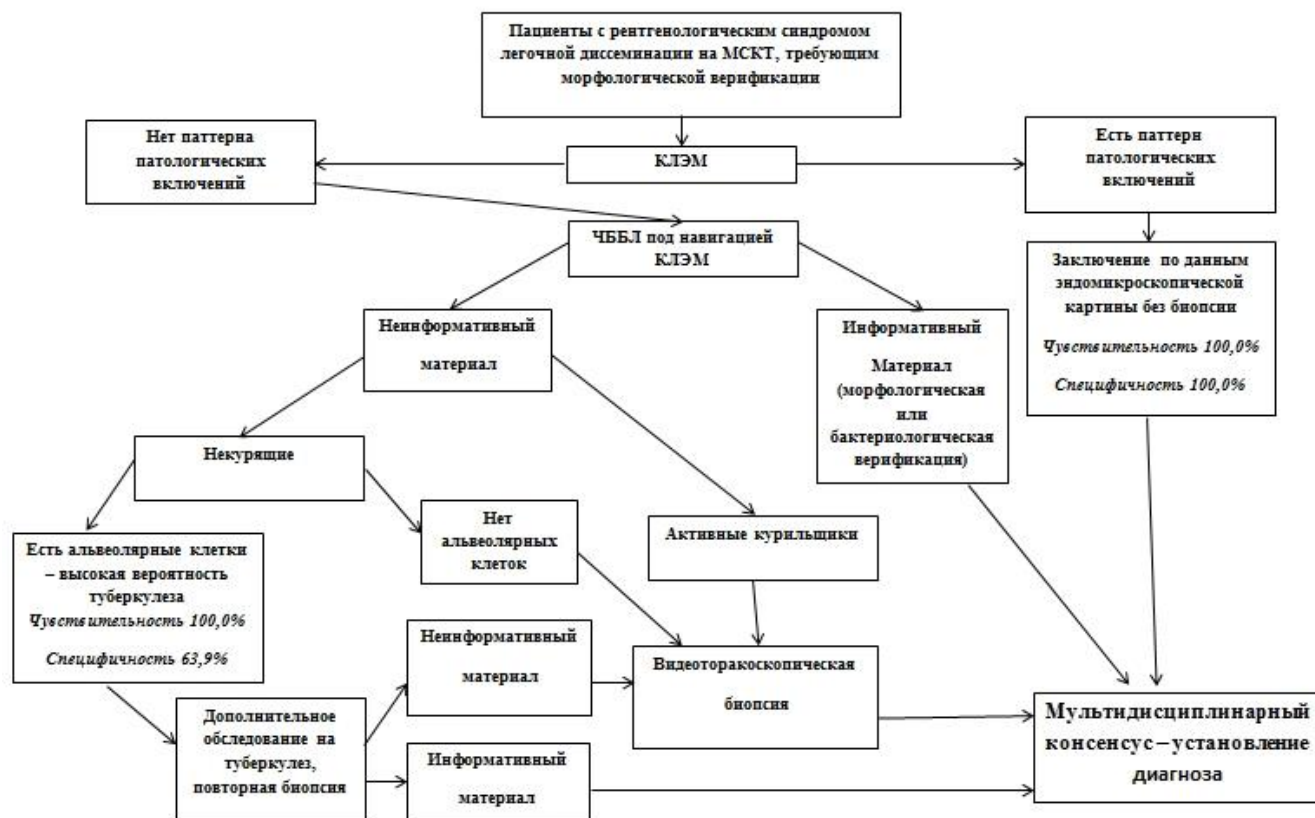


Рисунок 5 - Алгоритм использования КЛЭМ в диагностике диссеминированных процессов в легких

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании полученной КЛЭМ-картины, было выделено 7 основных паттернов для диссеминированных заболеваний легких: паттерн увеличенного количества волокон, паттерн уплотнения волокон, паттерн утолщения волокон, паттерн дезорганизованных волокон, паттерн альвеолярных клеток, паттерн дополнительных аутофлюоресцентных включений и паттерн альвеолярного секрета.

Была адаптирована методика использования КЛЭМ для навигации при чрезбронхиальной биопсии. По полученным данным метод КЛЭМ для навигации при чрезбронхиальной биопсии оказался статистически значимо ( $p < 0,05$ ) более информативен, чем стандартная чрезбронхиальная биопсия в группе сравнения (80,8% против 61,6%).

По результатам нашего исследования КЛЭМ наиболее информативна у пациентов с болезнями, которые характеризуются патологическим накоплением высокофлюоресцирующих включений в альвеолах (чувствительность 100%, специфичность 100%). Впервые в проведенном исследовании была изучена

эндомикроскопическая картина при диссеминированном туберкулезе легкого, установлено, что выявление паттерна альвеолярных клеток имеет чувствительность 100%, специфичность 63,9% в выявлении туберкулеза, но только у некурящих больных.

На основании полученных данных создан алгоритм использования КЛЭМ в инвазивной диагностике диссеминированных процессов в легких.

## **ВЫВОДЫ**

1. Конфокальная лазерная эндомикроскопия позволяет получить дополнительную информацию о состоянии легочной ткани во время бронхоскопического исследования, при этом картина диссеминированных процессов в легких представлена 7 основными паттернами. Паттерн альвеолярных клеток всегда присутствует у курящих вне зависимости от наличия или отсутствия патологии легких по данным компьютерной томографии, что ограничивает диагностические возможности метода.

2. Использование конфокальной лазерной эндомикроскопии для навигации чрезбронхиальной биопсии у пациентов с диссеминированными процессами в легких достоверно повышает информативность последней и не влияет на ее безопасность.

3. Выявление паттерна альвеолярных клеток при конфокальной лазерной эндомикроскопии у некурящих больных имеет высокую ценность в диагностике туберкулеза легких, а паттерна включений – в выявлении болезней накопления. Остальные паттерны (увеличенного количества волокон, уплотненного расположения волокон, утолщенных волокон, дезорганизованных волокон, альвеолярного секрета) неспецифичны и не позволяют производить дифференциальную диагностику между туберкулезом и различными диссеминированными процессами в легких.

4. Высокая информативность и безопасность конфокальной лазерной эндомикроскопии позволяет включить этот метод в алгоритм инвазивной диагностики диссеминированных процессов в легких.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. У пациентов с заболеваниями легких, сопровождающихся диссеминированным процессом, рекомендуется включать конфокальную эндомикроскопию в алгоритм дифференциальной диагностики.

2. У пациентов с характерным признаком болезней накопления (паттерн включений), выявленным при КЛЭМ, от выполнения биопсии можно воздержаться.

3. При выполнении чрезбронхиальной биопсии легких у пациентов с диссеминированными процессами в легких рекомендуется использовать КЛЭМ в качестве метода навигации.

4. КЛЭМ может использоваться для диагностики диссеминированного туберкулеза легких у курящих пациентов только в качестве навигации.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В результате проведенного диссертационного исследования установлены основные КЛЭМ-паттерны, характерные для диссеминированных процессов в легких,

описана ранее не изученная конфокальная эндомикроскопическая картина при некоторых нозологиях. Полученные данные открывают перспективы для создания атласа КЛЭМ заболеваний легких, который будет систематизировать полученные знания для практического применения.

В диссертационной работе впервые была изучена КЛЭМ-картина при диссеминированном туберкулезе и получены данные по преобладанию паттерна альвеолярных клеток у этой группы больных. Полученные результаты могут послужить основой для дальнейших исследований по созданию и внедрению экзогенных флюорофоров и флюоресцентных меток, увеличивающих специфичность методики в выявлении туберкулеза.

Также, перспективы дальнейшей разработки темы связаны с дальнейшим изучением информативности и безопасности использования КЛЭМ для навигации при чрезбронхиальной биопсии на большем клиническом материале, организации многоцентровых исследований и широкого внедрения положительного опыта диссертационной работы в деятельность медицинских организаций.

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

#### **Работы, опубликованные в рецензируемых научных изданиях из Перечня рецензируемых научных изданий ВАК Министерства науки и образования РФ**

1. **Маменко И.С.** Прижизненная конфокальная лазерная эндомикроскопия в диагностике диссеминированных заболеваний легких / **И.С. Маменко**, И.В. Васильев, И.А. Табанакова, Е.Г. Соколович, П.К. Яблонский // Медицинский Альянс- 2018 - №2 - С. 61-68.

2. **Маменко И.С.** Метод зондовой конфокальной лазерной эндомикроскопии в диагностике идиопатических интерстициальных пневмоний / **И.С. Маменко**, И.В. Васильев, И.А. Табанакова, И.В. Викулова, Н.Р. Асекова, А.Д. Ушков, Т.А. Новицкая, П.К. Яблонский // Пульмонология – 2022. – Том 32, №4. – С. 631-640.

#### **Работы, опубликованные в рецензируемых научных изданиях, которые входят в международные реферативные базы данных и считаются включенными в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК Министерства науки и образования РФ**

1. Vasilev I. Probe-based Confocal Laser Endomicroscopy in Metastatic Pulmonary Calcification / I. Vasilev, **I. Mamenko**, I. Tabanakova, I. Vikulova, V. Shevel, A. Ushkov, T. Novickaya, L. Archakova, E. Sokolovich, P. Yablonskii // J Bronchology Interv Pulmonol. - 2018. – Vol. 25, №1. – P. 60-62. (PubMed, Scopus)

2. **Mamenco I.S.** Probe-based confocal laser endomicroscopy in diagnosis of desquamative interstitial pneumonia in nonsmoker / **I.S Mamenko**, I.V. Vasilev, I.A. Tabanakova, S.M. Gasanmagomedov, V.V. Sysoeva, A.D. Ushkov., T.A. Novickaya, P.K. Yablonskii Monaldi Arch Chest Dis. – 2019. – Vol. 89, №3. – P. 5-8. (PubMed, Scopus)

3. Vasilev I. Probe-based confocal laser endomicroscopy in COVID-19 / I.V. Vasilev, **I.S. Mamenko**, A.V. Makarova, O.P. Sokolova, V.F. Lee, M.M. Mortada, T.A.



Novickaya, P.K. Yablonskii // *Advances in Respiratory Medicine* – 2021. – Vol. 89, №4. – P. 456–459. (PubMed, Scopus)

#### **Работы, опубликованные в других изданиях**

1. **Маменко И. С.** Зондовая конфокальная лазерная эндомикроскопия при редких заболеваниях легких / **И. С. Маменко**, И.В. Васильев, И.А. Табанакова, С.М. Гасанмагомедов, Г.С. Беляев, П.К. Яблонский // XI Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы эндоскопии» (17-18 сентября 2020). Сборник материалов конференции. СПб, 2020. - С. 39.

2. **Mamenco I.** The using of probe-based confocal laser endomicroscopy and fluoroscopic guidance as navigation system for transbronchial lung biopsy in patients with solitary pulmonary nodules / **I. Mamenco**, I. Vasilev, I. Tabanakova, R. Velshikaev, T. Novickaya //4th European Congress for Bronchology & Interventional Pulmonology (ECBIP) (April 27-30, 2017-Crown Plaza Belgrade, Serbia). Abstract book. - P.35

3. **Mamenco I.** Probe-based confocal laser endomicroscopy in differential diagnosis of interstitial lung diseases / **I. Mamenco**, I. Vasilev, I. Tabanakova, R. Velshikaev, S. Gasanmagomedov, P. Yablonskii // *European Respiratory Journal*. - 2018. - Vol. 52, Iss. S62.- P. 3377.

4. **Mamenco I.** Differences between confocal laser endomicroscopy images in patients with pulmonary tuberculosis and sarcoidosis / **I. Mamenco**, I. Vasilev, I. Tabanakova, S. Gasanmagomedov, G. Beliaev, P. Yablonskii //5th European Congress for Bronchology & Interventional Pulmonology (ECBIP) (May 8-11, 2019-Hotel Lacroma, Dubrovnik). Book of abstracts. - P.42.

5. **Mamenco I.** Differential diagnosis of peripheral lung cancer and pulmonary TB by using probe-based confocal laser endomicroscopy / **I. Mamenco**, I. Vasilev, I. Tabanakova, S. Gasanmagomedov, G. Beliaev, T. Novickaya, P. Yablonskii // *European Respiratory Journal*. – 2019. -Vol.54, Iss. S63.- P. 3400.

6. **Mamenco I.** Comparison of probe-based confocal laser endomicroscopy images in patients with pulmonary TB and nontuberculous mycobacteriosis: Preliminary report / **I. Mamenco**, I.Vasilev, I. Tabanakova, S. Gasanmagomedov, G. Beliaev, I. Vikulova, T. Novickaya, P. Yablonskii // *European Respiratory Journal*. - 2019.- Vol.54, Iss. S63. – P. 3401.

7. **Mamenco I.** Potential of using probe-based confocal laser endomicroscopy (pCLE) in differential diagnosis of pulmonary TB and sarcoidosis / **I. Mamenco**, I. Vasilev, I. Tabanakova, S. Gasanmagomedov, G. Beliaev, T. Novickaya, P. Yablonskii. // *European Respiratory Journal*. – Vol.56, Iss. S64. – P. 2847

#### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

ДЗЛ – диссеминированные заболевания легких

ДПЛ – диссеминированные процессы в легких

ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких

КЛЭМ – конфокальная лазерная эндомикроскопия

КТ – компьютерная томография

ЧББЛ- чрезбронхиальная биопсия легкого.