

УДК 616.24-008.4

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-2-129-140>

К ВОЗМОЖНОСТЯМ ОЦЕНКИ КЛИРЕНСА РЕСПИРАТОРНЫХ ОТДЕЛОВ ЛЁГКИХ (АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР)

КОБЫЛЯНСКИЙ В.И. *

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Омск, Россия

Резюме

Гомеостаз органов дыхания обусловлен состоянием их разных защитных механизмов, находящихся в тесной функциональной взаимозависимости, нарушения которых играют принципиальную роль в развитии заболеваний лёгких. Это преимущественно физические, в проводящих дыхательных путях, происходящие благодаря процессам отложения ингалированных веществ и очищения от них лёгких или мукоцилиарному клиренсу, а также осуществляемые за счёт процессов абсорбции функции альвеолярной макрофагально-сурфактантной системы и других иммунологических механизмов, в респираторных отделах лёгких или альвеолярному клиренсу. Наиболее труднодоступным и, следовательно, наименее изученным является клиренс респираторных отделов лёгких или альвеолярный клиренс, что требует более детального рассмотрения возможностей его оценки для повышения точности диагностики и расширения возможностей лечения заболеваний лёгких. С этой целью проведен анализ соответствующей литературы с использованием баз данных биомедицинской научной информации, включая такие, как Index Medicus, PubMed, Embase, Cochrane реестр клинических исследований ClinicalTrials.gov и патентные базы. В результате оценены разные способы определения клиренса респираторных от-

делов лёгких, в разных аспектах отражены их достоинства и недостатки, установлены целесообразность и перспективы их использования. В заключении отмечается, что наиболее доступным и при этом информативным и недорогим методом, позволяющим оценивать состояние клиренса респираторных отделов лёгких, является бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) и исследование бронхоальвеолярной жидкости (БАЛЖ) разными способами. Метод конфокальной лазерной эндомикроскопии (КЛЭМС) в области практической пульмонологии пока не оправдал надежд, оставаясь прилагаемым в научной медицине. Весьма перспективным представляется неинвазивный радиоаэрозольный метод исследования альвеолярного клиренса *in vivo*, требующий адаптации к современным условиям.

Ключевые слова: альвеолярный клиренс, бронхоальвеолярный лаваж, исследование бронхоальвеолярной жидкости, конфокальная лазерная эндомикроскопия, альвеолярный протеиноз, компьютерная томография высокого разрешения.

Конфликт интересов

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Кобылянский В.И. К возможностям оценки клиренса респираторных отделов лёгких (аналитический обзор) *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2023;8(2): 129-140. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-2-129-140>

*Корреспонденцию адресовать:

Кобылянский Вячеслав Иванович, 150682, Россия, г. Москва, ул. Ореховый бульвар, д. 28.

E-mail: kobylyansky@mail.ru

© Кобылянский В.И.

REVIEW ARTICLE

ASSESSMENT OF THE ALVEOLAR CLEARANCE: A CRITICAL REVIEW

VYACHESLAV I. KOBLYANSKIY *

Research Institute of Pulmonology, Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russia

English ►

Abstract

Respiratory homeostasis is fine-tuned system largely dependent on the clearance of inhaled substances from both upper and lower airways. The least studied is alveolar clearance, which, however, is crucial for the proper lung function and requires a detailed examination in order to improve the accuracy of diagnosis and treatment of lung diseases. Here, I analysed relevant literature from publicly available databases (Index Medicus, PubMed, Embase, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov, Google Patents) to compare various methods for determining alveolar clearance, their advantages and shortcomings, their applicability in routine clinical practice and prospects for their use. The most accessible,

informative, and inexpensive method to assess the alveolar clearance is bronchoalveolar lavage and the study of bronchoalveolar lavage fluid. Confocal laser endomicroscopy, a new and powerful imaging modality, has not been widely implemented hitherto. A non-invasive inhalation of a radioaerosol tracer for studying alveolar clearance *in vivo* seems to be promising but still requires adaptation for the broad use.

Keywords: alveolar clearance, bronchoalveolar lavage, bronchoalveolar lavage fluid, confocal laser endomicroscopy, pulmonary alveolar proteinosis, high-resolution computed tomography.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

For citation:

Vyacheslav I. Koblyanskiy. Assessment of the alveolar clearance: a critical review. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2023;8(2): 129-140. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-2-129-140>

***Corresponding author:**

Vyacheslav I. Koblyanskiy, 28, Orekhovyi Boulevard Street, Moscow, 150682, Russian Federation, E-mail: koblyanskiy@mail.ru

© Vyacheslav I. Koblyanskiy

Введение

Как известно, клиренс лёгких зависит от состояния ряда защитных механизмов. В центральных отделах лёгких он определяется преимущественно аэродинамической фильтрацией ингалируемых из воздушной среды веществ и механизмами их отложения, а также функцией мукоцилиарной системы или мукоцилиарным клиренсом (МЦК). В респираторных отделах он осуществляется главным образом за счёт процессов абсорбции, определяющихся состоянием аэрогематического барьера, а также функции альвеолярной макрофагально-сурфактантной системы и других иммунологических механизмов или альвеолярного клиренса (АК) [1, 2]. Оба эти клиренса находятся в тесной взаимосвязи. Естественно, различные виды лечения заболеваний лёгких, включая хирургические технологии, будут существенно

воздействовать на состояния защитных механизмов органов дыхания, что требует их коррекции, а следовательно, и направленного контроля, от которых зависит результирующий эффект лечения [3, 4]. И если существуют разные подходы и способы оценки МЦК, касающиеся проводящих дыхательных путей (ДП), доступ к которым более возможен, то подходов к исследованию и методов оценки АК немного, учитывая труднодоступность респираторных отделов лёгких. Это значительно ограничивает диагностические и лечебные возможности и требует более детального рассмотрения состояния данной проблемы с целью её разрешения.

Цель исследования

Анализ возможностей оценки клиренса респираторных отделов лёгких с помощью раз-

ных методов и оценка целесообразности их использования.

Методологически для анализа использовались литературные источники, включая оригинальные исследования и обзорные работы, найденные в базах данных PubMed, Embase, Cochrane, Index Medicus, в открытых источниках по патентам, а также ClinicalTrials.gov. Для поиска применялись такие ключевые слова и словосочетания, как альвеолярный клиренс, бронхоальвеолярный лаваж, бронхоальвеолярная жидкость, конфокальная лазерная эндомикроскопия, альвеолярный протеиноз, компьютерная томография высокого разрешения. В анализ были включены 48 публикаций (рисунки 1).

Анализировались полнотекстовые литературные источники с сужением на каждом этапе, а затем выбранные данные были структурированы и использованы для подготовки обзорной статьи.

Методы оценки альвеолярного клиренса

Методы оценки АК могут быть *in vitro* и *in vivo*, которые, в свою очередь, являются инвазивными и неинвазивными. Часть из них давно вошла в практику и используется в качестве скрининговых методов, часть – только лишь разработана и находится на стадии апробации.

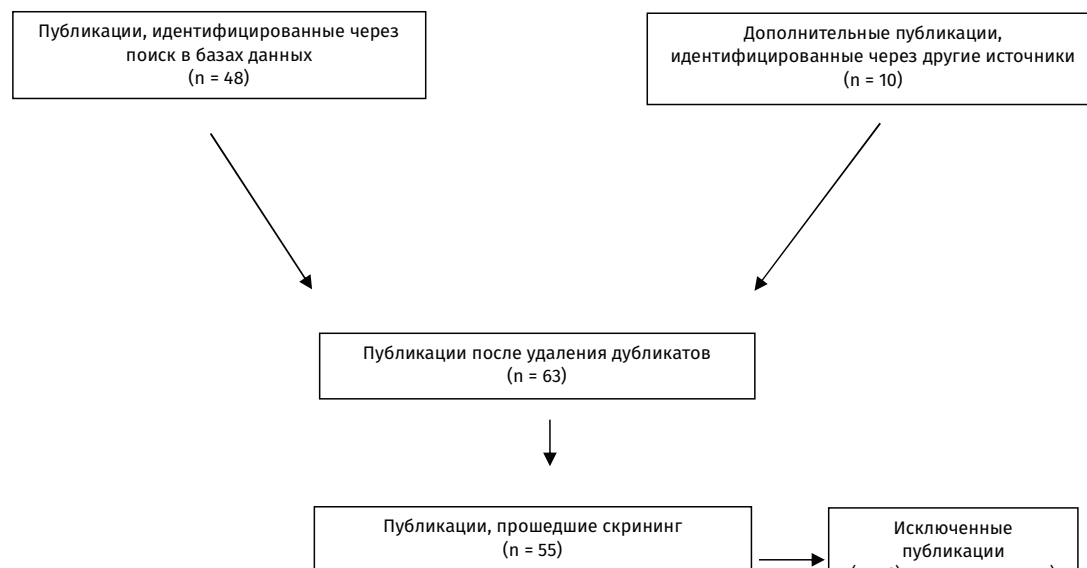


Рисунок 1.
Схема отбора публикаций

Figure 1.
Selection of relevant publications

Методы *in vitro*. Инвазивные

Базируются главным образом на гистологическом исследовании различного материала, получаемого с помощью биопсии во время бронхоскопии из разных участков бронхолегочной системы, а также на оценке содержимого терминальных ДП, которое можно получить главным образом с помощью технологии бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ). Благодаря этим технологиям можно тонко и количественно оценивать структуры и содержимое дистальных отделов ДП вплоть до альвеол. При этом арсенал методов исследований материала, в частности бронхоальвеолярной жидкости (БАЛЖ), полученного с помощью БАЛ, значителен. К ним можно отнести масс-спектрометрию, гистологическое, иммунологическое, генетические методы исследования и другие.

БАЛ представляет собой стандартную технологию получения материала из дистальных отделов ДП путём проведения эндоскопии, позволяющей его исследовать и получать важную дополнительную информацию для более точного установления характера лёгочного заболевания и существенного повышения эффективности лечения. При этом сам БАЛ может являться важной лечебной процедурой, как это имеет место, например, при альвеолярном протеинозе (АП). Для этого при бронхофиброскопии в просвет чаще сегментарного бронха вводится поэтапно 150 ± 50 мл изотонического раствора хлорида натрия, который затем аспирируется с помощью бронхофиброскопа.

При этом в получаемой жидкости (БАЛЖ) присутствуют клетки не только из просвета самых мелких бронхов, но и альвеол. Диагно-

стический БАЛ показан пациентам, у которых при рентгенографии органов грудной полости обнаружены неясные изменения в лёгких, которые могут быть инфекционной, неинфекционной, злокачественной этиологии, а также изменения диффузного характера, называемые «диффузные интерстициальные заболевания лёгких» [5]. К последним относятся различные гетерогенные группы множественных заболеваний, включая фиброзирующие альвеолиты, гранулематозы, васкулиты при коллагеновых заболеваниях, группу болезней накопления, лёгочные диссеминации опухолевой природы. БАЛ может быть успешно использован не только для дифференциальной диагностики интерстициальных заболеваний лёгких, в том числе путём применения определённых алгоритмов, но и для установления степени активности заболевания, для определения прогноза и направленной терапии, что определяет его практическую эффективность. При этом используются точные количественные показатели, полученные с позиции разных аспектов исследования, и, соответственно, четкие критерии для верификации того или иного патологического процесса. В плане АК наибольший интерес представляет заболевание из группы болезней накопления, а именно вышеупомянутый АП, связанный с несостоятельностью альвеолярной макрофагально-сурфактантной системы и нарушением АК, в частности с нарушением клиренса сурфактанта [6]. Исследование БАЛЖ с высокоточным определением содержания белка и уровня концентрации антител против гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), являющегося

ся патогномичным при данной патологии, с учётом данных компьютерной томографии высокого разрешения в совокупности антител, позволяет поставить высоковероятный диагноз АП [7, 8]. Однако всё же требуется подтверждение диагноза путём получения материала из лёгкого и его патоморфологическое исследование, хотя наряду с этим ряд авторов считают, что материал, получаемый с помощью БАЛ, может существенно снизить потребность в гистологическом подтверждении, и тому имеются клинические примеры [9]. Не зря в результате возможностей, которые обеспечивает БАЛ, его ещё называют жидкой биопсией [10, 11, 12]. То есть результаты исследований с помощью БАЛ являются одними из ведущих в данном диагностическом комплексе, позволяя выявлять нарушения АК и верифицировать АП. Таким образом, данные, полученные путём использования БАЛ, могут быть базовыми о состоянии респираторных отделов лёгких или существенно дополнять, но не дублировать те, что получены с помощью других методов исследования. Кроме того, БАЛ может многократно применяться и предсказывать необходимость последующего терапевтического лаважа бронхов, расширяя тем самым роль разных методов лечения, в частности терапевтического подхода, предусматривающего использование антител против GM-CSF [13].

Сам метод является относительно недорогим, составляя в России \$ 100-150.

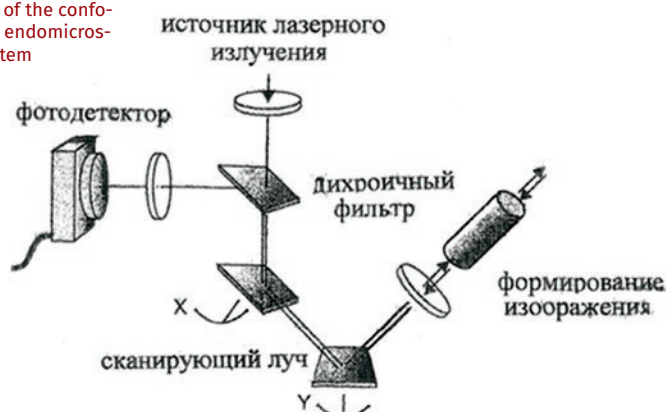
Методы *in vivo*. Инвазивные методы.

К технологиям *in vivo* можно отнести относительно новый диагностический метод - конфокальную лазерную эндомикроскопию (КЛЭМС). Отличительной её особенностью является обеспечение возможности проникновения в терминальные отделы ДП, вплоть до бронхиол, и в режиме реального времени электронно-микроскопически оценивать морфологию респираторных отделов ДП (рисунк 2).

Лазерный луч с длиной волны 488 нм, генерируемый источником в рабочей станции, передаётся с помощью систем зеркал, качающихся во взаимно-перпендикулярных направлениях. На выходе из рабочей станции лазерный луч проходит через многоволоконный фиброоптический зонд и попадает на поверхность исследуемой ткани. Индуцируемый лазером эффект флуоресценции вызывает свечение тканей, ко-

Рисунок 2.
Принципиальная
схема системы кон-
фокальной лазерной
эндомикроскопии
дыхательных путей

Figure 2.
Diagram of the confo-
cal laser endomicros-
copy system



торое идентифицируется конфокальным микроскопом и обрабатывается компьютером, позволяя получить динамическое монохромное изображение на мониторе с частотой 11 Гц разрешением 600 мкм [14]. То есть при КЛЭМС можно достигнуть визуализации тех структур, которые обладают эффектом аутофлюоресценции. К ним относятся лишь несколько элементов, включая альвеолярные макрофаги, эластические волокна, сосуды и некоторые белковые включения. К основным эндогенным флюорофорам биологических тканей относятся флавины, протеины и порфирины. Каждый флюорофор имеет характерные спектры поглощения и эмиссии, так что при использовании монохроматического света с длиной волны 488 нм возникает свечение биологических субстанций, богатых NADH, липопигментами, а также коллагена и эластина [15]. Существенным преимуществом, открывающим перспективы, является то, что данный принцип можно сопрягать с эндоскопической аппаратурой и обеспечивать проникновение в периферические регионы визуализируемых полых органов, в том числе и в ДП, в которые доступ затруднен. К недостаткам КЛЭМС относятся: сложность настройки прибора, отсутствие «оптического» изображения, высокая стоимость оборудования. Разработка была направлена, в первую очередь, на желудочно-кишечный тракт. И с этой позиции подобная методика в значительной мере реализована, и не только в техническом аспекте, но и в плане стандартизации диагностических критериев, которые обеспечивают диагностическую ценность метода и позволяют его использовать в скрининговом режиме, что является одной из наиболее важных характеристик любого метода. В этом случае выделены определенные диагностические алгоритмы, позволяющие дифференцировать онкопатологию на основании точной количественной оценки. Так, например, флюоресцентом окрашивают слизистую пищевода и с помощью КЛЭМС выявляют определенное изменение картины сосудов на основании точной количественной оценки их плотности, свидетельствующей о неопластическом процессе в нижней трети пищевода или пищевода Барретта, открывшего данную патологию. Последняя возникает, как правило, на фоне гастроэзофагеального рефлюкса, способствующего перерождению плоского эпителия слизистой пищевода в цилиндрический и развитию аденокарциномы [16]. При этом КЛЭМС яв-

ляется лишь дополняющим, но не замещающим другие базовые диагностические методы, включая морфологическое исследование биоптата [17, 18]. Что же касается бронхолёгочной системы, то это направление не нашло широкого применения в силу различных причин, которые нивелируют результаты исследования и требуют их исключения, без чего практическое применение КЛЭМС теряет целесообразность. Такой причиной является, например, курение табака в силу того, что в результате проникновения табачного дыма смолы, содержащиеся в нём, оседают в альвеолах, захватываются альвеолярными макрофагами и, имитируя содержимое альвеол, имеющее место, например, при АП, ведут к диагностической ошибке. Существенное влияние на точность исследования оказывает также ретракция лёгочной ткани, имеющая место при проведении дистального конца бронхофиброскопа в альвеолы, варьирование угла его наклона и др. Необходимо учитывать, что КЛЭМС может обеспечивать визуализацию у некурящих лиц только эластина периферической и осевой соединительной ткани, что лишь в некоторой мере может быть полезным при единичных заболеваниях периферических отделов лёгких, включая некоторые аденокарциномы, эмфизему, когда имеет место снижение объёмной доли эластических волокон [19–22]. Интерес представляет некоторая корреляция между действием бронхолитиков и гистологическими и КЛЭМС паттернами эластических волокон, указывающими на структурно-функциональную связь между клеточным матриксом в стенке ДП и функцией лёгких. Это несколько обогащает относительно возможностей КЛЭМС в качестве критерия оценки эффективности терапевтического лечения и прогноза эффективности хирургических технологий [23]. Однако прежде чем будет дана оценка этому методу, требуется объёмное сравнительное исследование с включением группы здоровых добровольцев, что, однако, до сих пор не осуществлено. Таким образом, КЛЭМС, являясь достаточно информативным диагностическим методом относительно желудочно-кишечного тракта, представляет относительно лёгочной патологии всего лишь дополняющий и далеко не базовый метод диагностики, не играя самостоятельной роли в диагностическом процессе. При этом в последнем случае он и позволяет осуществлять преимущественно качественную, а не количественную, то есть субъ-

ективную оценку, не основанную на каких-либо стандартах. В силу значительной трудности не представляется возможным их разработать в том числе из-за наличия разных факторов, влияющих на неё.

С целью расширения возможностей КЛЭМС, в частности относительно диагностики АП, производились попытки ее совершенствования при его использовании [24]. Осуществлялось это в три этапа путём того, что при компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) лёгких и выявлении сегментов с изменениями паренхимы и без таковых проводят КЛЭМС, выявляя наличие белковых и/или липидных субстанций. Затем повторно наряду с КЛЭМС проводят и КТВР в сегментах с изменениями паренхимы и без изменений по данным первоначально проведенной КТВР. При этом авторы предлагаемого способа декларируют, что он направлен на подтверждение наличия заболеваний, сопровождающихся накоплением в альвеолах белковых и липидных субстанций, включая альвеолярный протеиноз, липоидную пневмонию, болезнь Гоше, альвеолярный микролитиаз и др., которые, по данным КТВР, значительно схожи с такими заболеваниями, как экзогенный аллергический альвеолит, легочная аденокарцинома, пневмоцистная пневмония и др. По их мнению, в противном случае требовался бы дополнительный, более инвазивный, диагностический метод, такой как биопсия ткани лёгкого. Однако с этим никак нельзя согласиться, так как подобную проблему можно решать с помощью намного менее инвазивных методов, в частности с помощью вышеупомянутой технологии БАЛ с исследованием БАЛЖ и использованием PAS-реакции и выделением антител к GM-CSF, носящим патогномичный характер при АП. Подобное исследование позволяет установить или исключить наличие в альвеолах белковых и липидных субстанций, обеспечивает дифференциальную диагностику АП, сопровождающуюся их наличием, а следовательно, и положительной реакцией, и липоидной пневмонией, при которой они отсутствуют и PAS-реакция отрицательная [25-27]. То есть и в случае проведения КЛЭМС предложенным способом можно констатировать, что данный метод остаётся лишь дополнительным, так как и без его использования диагноз АП представляется не только вполне возможным установить при применении того стандартного комплекса исследований, который отражён

выше и включает БАЛ, но и даже с более высокой вероятностью. Проведённая нами сравнительная оценка возможностей исследований, сопряжённых с БАЛ и изучением бронхоальвеолярного содержимого, обеспечивающими возможность стандартизированной точной количественной оценки, явно не в пользу КЛЭМС, которая базируется лишь на качественной, то есть на субъективной, а не на количественной оценке (таблица 1).

Кроме того, как видно из таблицы 1, в случае КЛЭМС не исключаются факторы, влияющие на эту оценку. В частности имеет место вклад флюоресцирующих структур, например, никотиновых смол, имеющихся в результате воздействия табачного дыма, влияющего к тому же по-разному на альвеолярную макрофагально-сурфактантную систему в зависимости от стажа курения, генетических особенностей исследуемых и пр. Подход к оценке характеристик эластина, играющих диагностическую роль, является во многом неточным: не учитывается варьирование толщины эластина в зависимости от влияния его конфигурации, которая может меняться при разных заболеваниях [28]. Попытки некоторых авторов объективизировать данные по эластину с помощью автоматизированного анализа несколько оптимизировали возможность дифференцировать норму и патологию, но принципиальных сдвигов в плане дифференциации самой патологии это не принесло [29]. К тому же предлагаемый способ КЛЭМС предусматривает, наряду с фибробронхоскопией, не исключающей общей анестезии, повторное проведение КТВР, сопряжённой с высокой лучевой нагрузкой, превышающей более чем в 10 раз те, которые используются в пульмонологии [1]. Метод КЛЭМС, в отличие от БАЛ, обеспечивающего многоплановость и комплексность как в диагностическом, так и лечебном аспектах, несёт только диагностическую функцию и значительно ограничена объектом исследования, так как позволяет визуализировать лишь несколько элементов, имеющих аутофлюоресценцию, включая альвеолярные макрофаги, эластические волокна, сосуды, некоторые белковые включения, а также видами исследований. В заявленном способе КЛЭМС по-прежнему отсутствуют: стандарты её проведения и оценки результатов, а также нормальных показателей, специфичность выявляемых

изменений. Недавнее изучение возможностей КЛЭМС в диагностике идиопатических интерстициальных пневмоний в сопоставлении с данными КТ и гистологического исследования свидетельствовали о том, что с помощью КЛЭМС сложно различать эти пневмонии между собой. Объясняется это тем, что полученные изображения при КЛЭМС формируются за счёт утолщения, уплотнения и дезорганизации эластических волокон, паттерн чего дифференцировать затруднительно. При этом данные визуальной картины, на которой базируется КЛЭМС, существенно нивелировались наличием АМ, содержащих табачные смолы [30]. Предложенный метод КЛЭМС преимущественно касается одной редкой генетически детерминированной патологии, сопровождающейся накоплением избыточного количества фосфолиппротеинового материала в альвеолах, альвеолярного протеиноза, при котором он в определенной мере «работает», в отличие от БАЛ, который, считаясь «золотым стандартом» диагностики АП, позволяет диагностировать ещё целый ряд заболеваний, являясь при этом намного менее инвазивной, более информативной и экономичной технологией [31, 32]. Сравнительная оценка, продемонстрированная в **таблице 1**, также свидетельствует и об отсутствии существенной новизны и преимущества предложенного способа КЛЭМС относительно известного способа КЛЭМС, так как КЛЭМС в известном способе входит в комплекс исследований, предусматривающих КТВР, а повторное проведение КТВР в предлагаемом способе лишь значительно увеличивает лучевую нагрузку. При этом положительный эффект оценки внутри альвеолярных субстанций по балльной системе не подтверждён, как и одновременное использование КЛЭМС и КТВР. Учитывая это, вряд ли можно говорить о каких-либо преимуществах по отношению к аналогичному методу исследования с помощью КЛЭМС, взятого за прототип, так как в случае использования данного способа имеется больше существенных негативных сторон (более значительная лучевая нагрузка и продолжительность исследования, существенно увеличивающие его инвазивность за счет 2-кратного применения КЛЭМС и КТВР, намного превышающие стоимость исследования). Но главное, что наличие подобной ситуации при КЛЭМС не является основани-

Способы исследования Diagnostic methods	Оценка Estimation			Влияния на нее Effect	Роль Role		Период времени Time period	Лучевая нагрузка Radiation exposure	Инвазивность Invasiveness	Многоплановость Versatility	Стоимость, \$ Cost, \$
	Количественная Quantitative	Качественная Qualitative	Основная Basic		Вспомогательная Additional						
БАЛЖ Bronchoalveolar fluid	+	+	+	+	-	+	+	-	+	+	До 100-150 ≤ 150
Предложенный способ КЛЭМС Proposed confocal laser endomicroscopy	-	+	+++	+	-	+	++++	++	++++	-	До 2000 и более ≤ 2000
Известный КЛЭМС Conventional confocal laser endomicroscopy	-	+	+++	+	-	+	++	+	++	-	До 1000 и более ≤ 1000

Таблица 1.

Сравнительная оценка некоторых методов исследования клиренса респираторных отделов легких.

Table 1.

Comparative evaluation of some methods for studying the clearance of the respiratory sections of the lungs.

ем для верификации данного диагноза, который неизменно устанавливается в результате стандартного диагностического комплекса, не обязательно включающего КЛЭМС. Таким образом, важность получаемой диагностической информации невелика и несоизмерима с теми негативными воздействиями, которые присущи предлагаемому методу КЛЭМС, сохраняющему при этом лишь вспомогательную роль. Но при этом главное то, что данный метод значительно уступает по всем аспектам другой вышеописанной диагностической технологии, БАЛ, используемой для оценки АК и описанной кратко выше, которую, по сути, и надо было бы взять за прототип. При этом результаты БАЛ являются также и дополнением, но существенно более многогранным и весомым в диагностическом плане и менее инвазивным в разных аспектах. И конечно же, подтвердить диагноз АП без морфологического исследования КЛЭМС не позволяет, как и более точный и комплексный БАЛ, который иногда это обеспечивает. Как правило, показания к проведению КЛЭМС отсутствуют при нормальной рентгенологической картине, а при наличии отклонений в последней ясно, что навига-

ция трансбронхиальной биопсии будет основываться, прежде всего, или даже исключительно на рентгенологических данных. При этом КЛЭМС не исключает проведение БАЛ с целью верификации нарушений сурфактанта, тогда как БАЛ, обеспечивая выявление нарушений гомеостаза и клиренса сурфактанта, исключает необходимость осуществления КЛЭМС [33]. Немаловажным фактом является также то, что КЛЭМС является труднодоступным и дорогостоящим исследованием, которое с учетом его повтора с КТВР будет оценено в сумму свыше \$2000, что более чем в 10 раз дороже вполне доступного стандартного БАЛ. В клиниках, обладающих техническими возможностями КЛЭМС дыхательных путей, данная технология у пульмонологического контингента больных не используется на протяжении более чем 10 лет. Данные, которые обеспечивали бы перспективность ее выхода на уровень практического применения, отсутствуют.

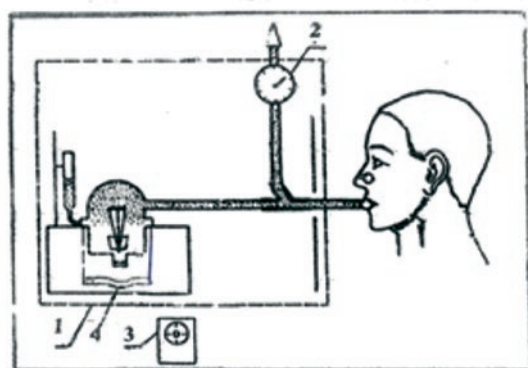
Неинвазивные методы

Необходимо отметить, что существует также и неинвазивный метод исследования АК, радиоаэрозольный (рисунк 3)

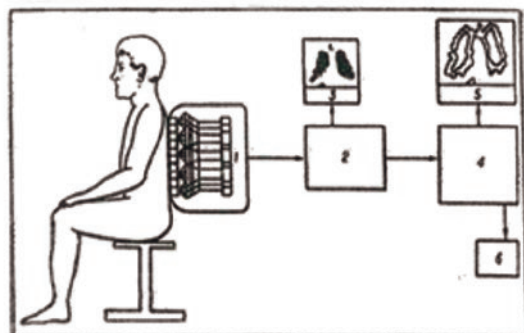
Данный метод предусматривает ингаляцию мелкодисперсного радиоаэрозоля субмикронного размера и количественную оценку его распределения в лёгких и выведения из их периферических регионов за счет АК, регистрируемого с помощью радиодиагностической аппаратуры и фиксации времени его появления в крови и лимфе [34, 35]. Ингаляция радиоаэрозоля осуществляется в вентиляционной системе (рисунк 3) с вытяжным шкафом (рисунк 3, А, 1) по контролируемым параметрам объема и частоты дыхания с помощью волномера (рисунк 3, А, 2) и звукового метронома (рисунк 3, А, 3), а также работы ингалятора (рисунк 3, А, 4). Регистрация распределения радиоаэрозоля в лёгких и выведения его из них (рисунк 3, Б) происходит с помощью детектора гамма-камеры (рисунк 3, Б, 1), сопряжённой с системой обработки электронных импульсов (рисунк 3, Б, 2) и системой обработки информации (рисунк 3, Б, 4). Качественную (визуальную) характеристику отложения и выведения радиоаэрозоля проводят на экране персистенскопа гамма-камеры (рисунк 3, Б, 3) с регистрацией на поляроиде или цветном дисплее ком-

Рисунок 3. Принципиальная схема системы для исследования альвеолярного клиренса радиоаэрозольным методом (пояснения даны в тексте).

Figure 3. Non-invasive inhalation of a radioaerosol tracer for studying alveolar clearance (explanations are given in the text).



А



Б

пьютера (рисунки 3, Б, 5). Количественную оценку отложения и выведения радиоаэрозоля проводят с помощью компьютера и регистрируют её посредством цифropечатающего устройства (рисунки 3, Б, 6).

Клиренс ^{99m}Tc -ДТРА является показателем состояния эпителия и кровеносной системы лёгких. Этот метод является относительно недорогим, с низким уровнем радиации, и его легко выполнять с использованием стандартного оборудования в радиодиагностическом отделении больницы [36, 37]. Повышенная проницаемость сосудов является важным патогенетическим звеном при синдроме капиллярной утечки, вызванной ожогами, травмами, сепсисом, аллергией и другими причинами, оказывающими значительное влияние на течение и прогноз патологического процесса. Поэтому в многочисленных исследованиях изучались механизмы регулирования проницаемости лёгочных капилляров и того, как они влияют на течение заболевания. При этом измеряли динамику степени проницаемости лёгочных капилляров *in vivo* или *in vitro*. Обычно используемые методы включают электронную микроскопию, измерение содержания белка в БАЛЖ и количественную оценку измерения сосудистой проницаемости или экстравазации плазмы, в котором используется свойство связывания альбумина синего красителя Эванса, что представляется достаточно точным методом, простым и экономичным, безопасным и обеспечивающим определение экстравазации плазмы из нескольких тканей сразу, при необходимости. В клинических исследованиях степень отёка лёгких в основном используется для косвенного отражения проницаемости лёгочных капилляров. Клиницисты, как правило, для проведения эмпирических оценок основываются на причинах травмы, физикальном обследовании, анализе газов крови и визуализационном исследовании. Хотя эти методы оценки просты и удобны в применении, ни один из них не позволяет получить точные результаты с использованием неинвазивных прямых методов исследования. Поэтому в этом плане существенным преимуществом обладает радиоаэрозольный, учитывая его описанные выше характеристики. Показано, что он может быть полезным при оценке роли сурфактанта и состоянии альвеолокапиллярной мембраны при интерстициальных заболеваниях лёгких и их ранней диагностике, а также при острых поражениях лёгких, вклю-

чая острый респираторный дистресс-синдром, и других заболеваний, в том числе не респираторной системы, могущих сопровождаться нарушениями в проницаемости альвеоларно-капиллярной мембраны [38-40]. Однако, хотя определенные аспекты АК с помощью данного метода исследовались, показав его перспективу, пока широкого практического применения они не получили. Обусловлено это реалиями сегодняшнего дня, сопряжёнными с техническими и экономическими сложностями, связанными не столько с аппаратурой, которая имеется почти в каждом более-менее крупном медицинском учреждении, сколько с носителями-индикаторами, которые вводятся ингаляционным путем, в силу отсутствия их на рынке и кризиса производства их в мире. Это требует разработки модификации, позволяющей применение его в современных условиях, включая оценку носителей-индикаторов, реально присутствующих на рынке радиофармпрепаратов. За последнее время «модными» технологиями стали исследования проницаемости аэрогематического барьера на моделях *in vitro*, которые предусматривают использование так называемое «лёгкое-на-чипе» [41]. Возможно, эта технология представляет какие-то дополнительные возможности для фармакологов или токсикологов в исследованиях влияния веществ. Но, по мнению ряда ученых, модели *in vitro* далеки от результатов в условиях *in vivo*, когда присутствует целый ряд взаимосвязанных факторов, влияющих на процессы как МЦК, так и АК, что было рассмотрено и подробно отражено в литературе [1].

Заключение

Таким образом, с практической точки зрения действующим на сегодняшний день методом, позволяющим оценивать состояние клиренса респираторных отделов лёгких, остаётся стандартный БАЛ и исследование БАЛЖ разными способами с возможными модификациями. Метод КЛЭМС, в отличие от его использования в области гастроэнтерологии, пока не оправдал надежд, возлагаемых на него в практической пульмонологии, оставаясь прилаживаемым в научной медицине. Весьма перспективным для оценки АК является радиоаэрозольный метод исследования, требующий адаптации к современным условиям с позиции выбора оптимального радиофармпрепарата из имеющихся на рынке.

Литература:

1. Кобылянский В.И. *Мукоцилиарная система: фундаментальные и прикладные аспекты*. М.: Бином, 2008. 416 с.
2. Кобылянский В.И. Морфофункциональные изменения в проводящих и респираторных отделах бронхолегочной системы при COVID-19. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2021;10(2):69-77. <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2021-10-2-69-77>
3. Paul A., Marelli D., Shennib H., King M., Wang N.S., Wilson J.A., Mulder D.S., Chiu R.C. Mucociliary function in autotransplanted, allotransplanted, and sleeve resected lungs. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1989;98(4):523-528.
4. Bhashyam A.R., Mogayzel P.J. Jr, McGrath-Morrow S., Neptune E., Malinina A., Fox J., Laube B.L. A pilot study to examine the effect of chronic treatment with immunosuppressive drugs on mucociliary clearance in a vagotomized murine model. *PLoS One*. 2012;7(9):e45312. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045312>
5. Kapnadak S.G., Raghu G. Lung transplantation for interstitial lung disease. *Eur. Respir. Rev.* 2021;30(161):210017. <https://doi.org/10.1183/16000617.0017-2021>
6. Kapnadak S.G., Raghu G. Lung transplantation for interstitial lung disease. *Eur. Respir. Rev.* 2021;30(161):210017. <https://doi.org/10.1183/16000617.0017-2021>
7. Cimpoca Raptis B.A., Panaiteanu A.M., Peltecu G., Gica N., Botezatu R., Popescu M.R., Macri A., Constantin A., Pavel B. Pulmonary Alveolar Proteinosis and Pregnancy: A Review of the Literature and Case Presentation. *Medicina* (Kaunas). 2022;58(8):984. <https://doi.org/10.3390/medicina58080984>
8. Salvaterra E., Campo I. Pulmonary alveolar proteinosis: from classification to therapy. *Breathe* (Sheff). 2020;16(2):200018. <https://doi.org/10.1183/20734735.0018-2020>
9. Kadota N., Nakahira N., Miyauchi M., Naruse K., Takeuchi E., Shino-hara T. Usefulness of bronchoalveolar lavage (BAL) in the diagnosis of pulmonary alveolar proteinosis. *QJM*. 2022;115(11):767-768. <https://doi.org/10.1183/20734735.0018-2020>
10. Bonella F., Bauer P.C., Griese M., Ohshima S., Guzman J., Costabel U. Pulmonary alveolar proteinosis: new insights from a single-center cohort of 70 patients. *Respir. Med.* 2011;105(12):1908-1916. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.08.018>
11. Zeng D., Wang C., Mu C., Su M., Mao J., Huang J., Xu J., Shao L., Li B., Li H., Li B., Zhao J., Jiang J. Cell-free DNA from bronchoalveolar lavage fluid (BALF): a new liquid biopsy medium for identifying lung cancer. *Ann. Transl. Med.* 2021;9(13):1080. <https://doi.org/10.21037/atm-21-2579>
12. Li T., Liu Y., Zhang W., Lin L., Zhang J., Xiong Y., Nie L., Liu X., Li H., Wang W. A rapid liquid biopsy of lung cancer by separation and detection of exfoliated tumor cells from bronchoalveolar lavage fluid with a dual-layer "PERFECT" filter system. *Theranostics*. 2020;10(14):6517-6529. <https://doi.org/10.7150/thno.44274>
13. Kim I.A., Hur J.Y., Kim H.J., Kim W.S., Lee K.Y. Extracellular Vesicle-Based Bronchoalveolar Lavage Fluid Liquid Biopsy for EGFR Mutation Testing in Advanced Non-Squamous NSCLC. *Cancers* (Basel). 2022;14(11):2744. <https://doi.org/10.3390/cancers14112744>
14. Lin F.C., Chang G.D., Chern M.S., Chen Y.C., Chang S.C. Clinical significance of anti-GM-CSF antibodies in idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. *Thorax*. 2006;61(6):528-534. <https://doi.org/10.1136/thx.2005.054171>
15. Thiberville L., Salaün M., Lachkar S., Dominique S., Moreno-Swirc S., Vever-Bizet C., Bourg-Heckly G. Human in vivo fluorescence microimaging of the alveolar ducts and sacs during bronchoscopy. *Eur. Respir. J.* 2009;33(5):974-985. <https://doi.org/10.1183/09031936.00083708>
16. Toshima M., Ohtani Y., Ohtani O. Three dimensional architecture of elastin and collagen fiber networks in the human and rat lung. *Arch. Histol. Cytol.* 2004;67(1):31-40. <https://doi.org/10.1007/s00403-003-0031-0>
17. Shaheen N.J., Falk G.W., Iyer P.G., Souza R.F., Yadlapati R.H., Sauer B.G., Wani S. Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus: An Updated ACG Guideline. *Am. J. Gastroenterol.* 2022;117(4):559-587. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001680>
18. Тибервилль Л., Салаун М., Бург-Хекли Д. Конфокальная микроскопия in vivo от проксимальных бронхов к альвеолярному дереву легких. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2013;15(2):81-108. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2013-2-81-108>
19. Солодкий В.А., Синеев Ю.В., Иванова О.В., Грунин И.Б., Коломацкая П.Б. Конфокальная лазерная эндомикроскопия в диагностике заболеваний органов желудочно-кишечного тракта. Вестник Российского государственного медицинского университета. 2012;6:17-20.
20. Mecham R.P. Elastin in lung development and disease pathogenesis. *Matrix Biol.* 2018;73:6-20. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018;01.005>
21. Li J., Xu X., Jiang Y., Hansbro N.G., Hansbro P.M., Xu J., Liu G. Elastin is a key factor of tumor development in colorectal cancer. *BMC Cancer*. 2020;20(1):217. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-6686-x>
22. Black P.N., Ching P.S., Beaumont B., Ranasinghe S., Taylor G., Merrilees M.J. Changes in elastic fibres in the small airways and alveoli in COPD. *Eur. Respir. J.* 2008;31(5):998-1004. <https://doi.org/10.1183/09031936.00017207>
23. Honda T., Ota H., Sano K., Yoshizawa A., Fujimoto K., Yamazaki Y., Yamada T., Haniuda M., Sone S. Alveolar shrinkage in bronchioloalveolar carcinoma without central fibrosis. *Lung Cancer*. 2002;36(3):283-288. [https://doi.org/10.1016/s0169-5002\(02\)00002-8](https://doi.org/10.1016/s0169-5002(02)00002-8)
24. Yick C.Y., von der Thüsen J.H., Bel E.H., Sterk P.J., Kunst P.W. 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. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-12-85>
25. Данилевская О.В., Аверьянов А.В., Лесняк В.Н., Сотникова А.Г. Способ диагностики и мониторинга течения заболеваний легких, сопровождающихся накоплением в альвеолах белковых и липидных субстанций. Патент РФ на изобретение № 2593229 от 29.12.2014. Ссылка активна на 26.03.2023. https://yandex.ru/patents/doc/RU2593229C2_20160810
26. Lau C., Abdelmalak B.B., Farver C.F., Culver D.A. Whole lung lavage for lipid pneumonia. *Thorax*. 2016;71(11):1066-1067. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208620>
27. Quan M.A., Hoerger J.L., Mullins E.H., Kuhn B.T. A 66-Year-Old Man With Subacute Cough and Worsening Dyspnea Previously Diagnosed With COVID-19 Pneumonia. *J. Investig. Med. High Impact Case Rep.* 2022;10:2324 <https://doi.org/10.1177/2324709621105533>
28. Shabbir A., Das A., Sehgal S., Lau C., Highland K.B. A 40-Year-Old Woman with Progressive Shortness of Breath, Cough, and Recurrent "Pneumonia". *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2016;13(5):746-750. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201510-674CC>
29. Thunnissen E., Motoi N., Minami Y., Matsubara D., Timens W., Nakatani Y., Ishikawa Y., Baez-Navarro X., Radonic T., Blaauwgeers H., Borczuk A.C., Noguchi M. Elastin in pulmonary pathology: relevance in tumours with a lepidic or papillary appearance. A comprehensive understanding from a morphological viewpoint. *Histopathology*. 2022;80(3):457-467. <https://doi.org/10.1111/his.14537>
30. Bondesson D., Schneider M.J., Silbernagel E., Behr J., Reichenberger F., Dinkel J. Automated evaluation of probe-based confocal laser endomicroscopy in the lung. *PLoS One*. 2020;15(5):e0232847. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232847>
31. 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. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-4-631-640>
32. Davidson K.R., Ha D.M., Schwarz M.I., Chan E.D. Bronchoalveolar lavage as a diagnostic procedure: a review of known cellular and molecular findings in various lung diseases. *J. Thorac. Dis.* 2020;12(9):4991-5019. <https://doi.org/10.21037/jtd-20-651>
33. Carrington J.M., Hershberger D.M. *Pulmonary Alveolar Proteinosis*. 2022 Jul 25. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. PMID: 29493933.
34. Devendra G., Spragg R.G. Lung surfactant in subacute pulmonary disease. *Respir. Res.* 2002;3(1):19. <https://doi.org/10.1186/tr168>
35. Intepe H.S., Karacavus S. Assessment of alveolar clearance with technetium-99m-DTPA radio-aerosol in patients who are active, passive and former smokers; preliminary study. *European Respiratory Journal*. 2012;40:4513.

36. O'Doherty M.J., Peters A.M. Pulmonary technetium-99m diethylene triamine penta-acetic acid aerosol clearance as an index of lung injury. *Eur. J. Nucl. Med.* 1997;24(1):81-87. <https://doi.org/10.1007/BF01728316>
37. Susskind H. Technetium-99m-DTPA aerosol to measure alveolar-capillary membrane permeability. *J. Nucl. Med.* 1994;35(2):207-209.
38. Кобылянский В.И., Артюшкин А.В. Исследование клиренса легкого через кровяное русло у лиц без патологии органов дыхания и больных с заболеваниями легких. Роль бронхиального и легочного кровообращения в обмене жидкости и белка в легком: тез. докл. междунар. симпози. Л., 1989:42-43.
39. Barrowcliffe M.P., Jones J.G. Pulmonary clearance of 99mTc-DTPA in the diagnosis and evolution of increased permeability pulmonary oedema. *Anaesth. Intensive Care.* 1989;17(4):422-432. <https://doi.org/10.1177/0310057X8901700405>
40. Gumuser F.G., Pirildar T., Batok D., Sakar A., Ruksen E., Sayit E. Assessment of alveolar epithelial permeability in Behçet's disease with 99mTc-DTPA aerosol scintigraphy. *Ann. Nucl. Med.* 2008;22(5):349-355. <https://doi.org/10.1007/s12149-007-0138-4>
41. Mousa K., Onadeko B.O., Mustafa H.T., Mohamed M., Nabilla A., Omar A., Al-Bunni A., Elgazzar A. Technetium 99mTc-DTPA clearance in the evaluation of pulmonary involvement in patients with diabetes mellitus. *Respir. Med.* 2000;94(11):1053-1056. <https://doi.org/10.1053/rmed.2000.0887>
42. Stucki A.O., Stucki J.D., Hall S.R., Felder M., Mermoud Y., Schmid R.A., Geiser T., Guenat O.T. A lung-on-a-chip array with an integrated bio-inspired respiration mechanism. *Lab. Chip.* 2015;15(5):1302-1310. <https://doi.org/10.1039/c4lc01252f>

References:

1. Kobylansky VI. *Mukotsiliarnaya sistema: fundamental'nye i prikladnye aspekty*. Moscow : Binom; 2008. 416 p. (In Russ).
2. Kobylansky VI. Morphofunctional changes in the conducting and respiratory parts of the bronchopulmonary system in COVID-19 (analytical review). *Infectious diseases: news, views, education.* 2021;10(2):69-77. (In Russ). <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2021-10-2-69-77>
3. Paul A, Marelli D, Shennib H, King M, Wang NS, Wilson JA, Mulder DS, Chiu RC. Mucociliary function in autotransplanted, allotransplanted, and sleeve resected lungs. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1989;98(4):523-528.
4. Bhashyam AR, Mogayzel PJ Jr, McGrath-Morrow S, Neptune E, Malinina A, Fox J, Laube BL. A pilot study to examine the effect of chronic treatment with immunosuppressive drugs on mucociliary clearance in a vagotomized murine model. *PLoS One.* 2012;7(9):e45312. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045312>
5. Kapnadak SG, Raghu G. Lung transplantation for interstitial lung disease. *Eur Respir Rev.* 2021;30(161):210017. <https://doi.org/10.1183/16000617.0017-2021>
6. Kapnadak SG, Raghu G. Lung transplantation for interstitial lung disease. *Eur Respir Rev.* 2021;30(161):210017. <https://doi.org/10.1183/16000617.0017-2021>
7. Cimpoca Raptis BA, Panaiteanu AM, Peltecu G, Gica N, Botezatu R, Popescu MR, Macri A, Constantin A, Pavel B. Pulmonary Alveolar Proteinosis and Pregnancy: A Review of the Literature and Case Presentation. *Medicina (Kaunas).* 2022;58(8):984. <https://doi.org/10.3390/medicina58080984>
8. Salvaterra E, Campo I. Pulmonary alveolar proteinosis: from classification to therapy. *Breathe (Sheff).* 2020;16(2):200018. <https://doi.org/10.1183/20734735.0018-2020>
9. Kadota N, Nakahira N, Miyauchi M, Naruse K, Takeuchi E, Shinohara T. Usefulness of bronchoalveolar lavage (BAL) in the diagnosis of pulmonary alveolar proteinosis. *QJM.* 2022;115(11):767-768. <https://doi.org/10.1183/20734735.0018-202010.1093/qjmed/hcac168>
10. Bonella F, Bauer PC, Griesse M, Ohshimo S, Guzman J, Costabel U. Pulmonary alveolar proteinosis: new insights from a single-center cohort of 70 patients. *Respir Med.* 2011;105(12):1908-1916. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.08.018>
11. Zeng D, Wang C, Mu C, Su M, Mao J, Huang J, Xu J, Shao L, Li B, Li H, Li B, Zhao J, Jiang J. Cell-free DNA from bronchoalveolar lavage fluid (BALF): a new liquid biopsy medium for identifying lung cancer. *Ann Transl Med.* 2021;9(13):1080. <https://doi.org/10.21037/atm-21-2579>
12. Li T, Liu Y, Zhang W, Lin L, Zhang J, Xiong Y, Nie L, Liu X, Li H, Wang W. A rapid liquid biopsy of lung cancer by separation and detection of exfoliated tumor cells from bronchoalveolar lavage fluid with a dual-layer "PERFECT" filter system. *Theranostics.* 2020;10(14):6517-6529. <https://doi.org/10.7150/thno.44274>
13. Kim IA, Hur JY, Kim HJ, Kim WS, Lee KY. Extracellular Vesicle-Based Bronchoalveolar Lavage Fluid Liquid Biopsy for EGFR Mutation Testing in Advanced Non-Squamous NSCLC. *Cancers (Basel).* 2022;14(11):2744. <https://doi.org/10.3390/cancers14112744>
14. Lin FC, Chang GD, Chern MS, Chen YC, Chang SC. Clinical significance of anti-GM-CSF antibodies in idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. *Thorax.* 2006;61(6):528-534. <https://doi.org/10.1136/thx.2005.054171>
15. Thiberville L, Salaün M, Lachkar S, Dominique S, Moreno-Swirc S, Vever-Bizet C, Bourg-Heckly G. Human in vivo fluorescence microimaging of the alveolar ducts and sacs during bronchoscopy. *Eur Respir J.* 2009;33(5):974-985. <https://doi.org/10.1183/09031936.00083708>
16. Toshima M, Ohtani Y, Ohtani O. Three dimensional architecture of elastin and collagen fiber networks in the human and rat lung. *Arch Histol Cytol.* 2004;67(1):31-40. <https://doi.org/10.1679/aohc.67.31>
17. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, Souza RF, Yadlapati RH, Sauer BG, Wani S. Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus: An Updated ACG Guideline. *Am J Gastroenterol.* 2022;117(4):559-587. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001680>
18. Thiberville L, Salaün M, Bourg-Heckly G. In vivo confocal microendoscopy: from the proximal bronchus down to the pulmonary acinus. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2013;15(2):81-108. (In Russ.) <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2013-2-81-108>
19. Solodkiy VA, Sineev YuV, Ivanova OV, Grunin IB, Kolomatskaya PB. Confocal laser endomicroscopy in the diagnosis of gastrointestinal tract diseases. *Bulletin of RSMU.* 2012;6:17-20. (In Russ).
20. Mecham RP. Elastin in lung development and disease pathogenesis. *Matrix Biol.* 2018;73:6-20. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.01.005>
21. Li J, Xu X, Jiang Y, Hansbro NG, Hansbro PM, Xu J, Liu G. Elastin is a key factor of tumor development in colorectal cancer. *BMC Cancer.* 2020;20(1):217. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-6686-x>
22. Black PN, Ching PS, Beaumont B, Ranasinghe S, Taylor G, Merrilees MJ. Changes in elastic fibres in the small airways and alveoli in COPD. *Eur Respir J.* 2008;31(5):998-1004. <https://doi.org/10.1183/09031936.00017207>
23. Honda T, Ota H, Sano K, Yoshizawa A, Fujimoto K, Yamazaki Y, Yamada T, Haniuda M, Sone S. Alveolar shrinkage in bronchioloalveolar carcinoma without central fibrosis. *Lung Cancer.* 2002;36(3):283-288. [https://doi.org/10.1016/s0169-5002\(02\)00002-8](https://doi.org/10.1016/s0169-5002(02)00002-8)
24. Yick CY, von der Thüsen JH, Bel EH, Sterk PJ, Kunst PW. 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. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-12-85>
25. Danilevskaya OV, Aver'yanov AV, Lesnyak VN, Sotnikova AG. *Method of diagnosing and monitoring clinical course of lung diseases accompanied by accumulation of protein and lipid substances in alveoli*. Patent RF № 2593229 29.12.2014. (In Russ). https://yandex.ru/patents/doc/RU2593229C2_20160810
26. Lau C, Abdelmalak BB, Farver CF, Culver DA. Whole lung lavage for lipid pneumonia. *Thorax.* 2016;71(11):1066-1067. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208620>
27. Quan MA, Hoerger JL, Mullins EH, Kuhn BT. A 66-Year-Old Man With Subacute Cough and Worsening Dyspnea Previously Diagnosed With COVID-19 Pneumonia. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2022;10:2324. <https://doi.org/10.1177/2324709621105533>
28. Shabbir A, Das A, Sehgal S, Lau C, Highland KB. A 40-Year-Old Woman with Progressive Shortness of Breath, Cough, and Recurrent "Pneumonia". *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13(5):746-750. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208620>

- org/10.1513/AnnalsATS.201510-674CC
29. Thunnissen E, Motoi N, Minami Y, Matsubara D, Timens W, Nakatani Y, Ishikawa Y, Baez-Navarro X, Radonic T, Blaauwgeers H, Borczuk AC, Noguchi M. Elastin in pulmonary pathology: relevance in tumours with a lepidic or papillary appearance. A comprehensive understanding from a morphological viewpoint. *Histopathology*. 2022;80(3):457-467. <https://doi.org/10.1111/his.14537>
30. Bondesson D, Schneider MJ, Silbernagel E, Behr J, Reichenberger F, Dinkel J. Automated evaluation of probe-based confocal laser endomicroscopy in the lung. *PLoS One*. 2020;15(5):e0232847. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232847>
31. Mamenko IS, Vasilev IV, Tabanakova IA, Vikulova IV, Asekova NR, Ushkov AD, Novickaya TA, Yablonskii PK. The method of probe-based confocal laser endomicroscopy in the diagnosis of idiopathic interstitial pneumonias. *Pul'monologiya*. 2022;32(4):631-640. (in Russ). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-4-631-640>
32. Davidson KR, Ha DM, Schwarz MI, Chan ED. Bronchoalveolar lavage as a diagnostic procedure: a review of known cellular and molecular findings in various lung diseases. *J Thorac Dis*. 2020;12(9):4991-5019. <https://doi.org/10.21037/jtd-20-651>
33. Carrington JM, Hershberger DM. *Pulmonary Alveolar Proteinosis*. 2022 Jul 25. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. PMID: 29493933
34. Devendra G, Spragg RG. Lung surfactant in subacute pulmonary disease. *Respir Res*. 2002;3(1):19. <https://doi.org/10.1186/r1168>
35. Intepe HS, Karacavus S. Assessment of alveolar clearance with technetium-99m-DTPA radio-aerosol in patients who are active, passive and former smokers; preliminary study. *European Respiratory Journal*. 2012;40:4513.
36. O'Doherty MJ, Peters AM. Pulmonary technetium-99m diethylene triamine penta-acetic acid aerosol clearance as an index of lung injury. *Eur J Nucl Med*. 1997;24(1):81-87. <https://doi.org/10.1007/BF01728316>
37. Susskind H. Technetium-99m-DTPA aerosol to measure alveolar-capillary membrane permeability. *J Nucl Med*. 1994;35(2):207-209.
38. Kobylanskiy VI, Artyushkin AV. Issledovanie klirensa legkogo cherez krovyanoie ruslo u lits bez patologii organov dykhaniya i bol'nykh s zabolevaniyami legkikh. *Rol' bronkhial'nogo i legochnogo krovoobrashcheniya v obmene zhidkosti i belka v legkom: tez. dokl. mezhdunar. simpoz. Leningrad*, 1989:42-43. (In Russ).
39. Barrowcliffe MP, Jones JG. Pulmonary clearance of 99mTc-DTPA in the diagnosis and evolution of increased permeability pulmonary oedema. *Anaesth Intensive Care*. 1989;17(4):422-432. <https://doi.org/10.1177/0310057X8901700405>
40. Gumuser FG, Pirildar T, Batok D, Sakar A, Ruksen E, Sayit E. Assessment of alveolar epithelial permeability in Behçet's disease with 99mTc-DTPA aerosol scintigraphy. *Ann Nucl Med*. 2008;22(5):349-355. <https://doi.org/10.1007/s12149-007-0138-4>
41. Mousa K, Onadeko BO, Mustafa HT, Mohamed M, Nabilla A, Omar A, Al-Bunni A, Elgazzar A. Technetium 99mTc-DTPA clearance in the evaluation of pulmonary involvement in patients with diabetes mellitus. *Respir Med*. 2000;94(11):1053-1056. <https://doi.org/10.1053/rmed.2000.0887>
42. Stucki AO, Stucki JD, Hall SR, Felder M, Mermoud Y, Schmid RA, Geiser T, Guenat OT. A lung-on-a-chip array with an integrated bio-inspired respiration mechanism. *Lab Chip*. 2015;15(5):1302-1310. <https://doi.org/10.1039/c4lc01252f>

Сведения об авторе

Кобылянский Вячеслав Иванович, доктор медицинских наук, профессор образовательного центра ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России» (115682, Россия, г. Москва, Ореховый б-р, д. 28).
ORCID: 0000-0002-1523-9669

Статья поступила: 15.02.2023 г.

Принята в печать: 30.05.2023 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Author

Prof. Vyacheslav I. Kobylanskiy, MD, DSc, Professor, Educational Centre, Research Institute of Pulmonology, Federal Medical-Biological Agency of Russian Federation (28, Orekhovyi Boulevard, Moscow, 115682, Russian Federation).
ORCID: 0000-0002-1523-9669

Received: 15.02.2023

Accepted: 30.05.2023

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.