

**ФИЛАТОВА ЕЛЕНА АНАТОЛЬЕВНА**

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ДИАГНОСТИКИ ДИССЕМНИРОВАННЫХ  
ПОРАЖЕНИЙ ЛЕГКИХ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ И ИНОЙ ЭТИОЛОГИИ  
НА ОСНОВЕ 3D-МОДЕЛИРОВАНИЯ**

3.1.26. Фтизиатрия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Уральском научно-исследовательском институте фтизиопульмонологии – филиале федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук **Скорняков Сергей Николаевич**

**Официальные оппоненты:**

**Бородулина Елена Александровна**, доктор медицинских наук, профессор ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра фтизиатрии и пульмонологии, заведующий

**Пантелеев Александр Михайлович**, доктор медицинских наук, СПб ГБУЗ «Городской противотуберкулезный диспансер», главный врач.

**Ведущая организация:** ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России

Защита состоится «14» марта 2023 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета 24.1.264.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», по адресу: 107564, г. Москва, ул. Яузская аллея, дом 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (107564, г. Москва, ул. Яузская аллея, дом 2; [www.critub.ru](http://www.critub.ru))

*Автореферат разослан « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2022 г.*

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
доктор медицинских наук

Юхименко Наталья Валентиновна

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы исследования**

Несмотря на существенное расширение спектра современных диагностических технологий, сохраняются трудности в определении нозологической принадлежности диссеминированных поражений лёгких (ДПЛ) (Авдеев С. Н., 2019; Илькович М. М., Новикова Л. Н., Илькович Ю. М., 2016; Илькович М. М., Новикова Л. Н., 2018).

Достаточно часто возникающая потребность в морфологической верификации процесса и невозможность на амбулаторном этапе достоверно исключить туберкулезную этиологию поражения определяют необходимость госпитализации значительной части этих пациентов в диагностические отделения противотуберкулезных диспансеров (ПТД) и клиник профильных научно-исследовательских институтов (Авдеев С. Н., 2019; Стерликов С. А., Васильева И. А., Тестов В. В., 2015; Самсонова М. В., Черняев А. Л., 2019; Черняев А. Л., 2017), однако структура госпитализируемых, основные причины диагностических затруднений изучены недостаточно, критерии выбора тактики и эффективность применения разнообразных методов верификации диагноза этого контингента больных ДПЛ не уточнены.

### **Степень разработанности темы исследования**

Одним из основных направлений совершенствования диагностики ДПЛ и снижения вероятности диагностических ошибок является своевременное применение морфологических и бактериологических методов верификации процесса (Чучалин А. Г., 2016; Илькович М. М., Новикова Л. Н., 2018). Среди многочисленных методов получения диагностического материала предпочтение отдаётся малоинвазивным видеоэндоскопическим технологиям: трансбронхиальной биопсии легкого (ТББЛ) и биопсии легких из торакоскопического доступа (Сивокозов И. В., Ловачёва О. В., Шмелёв Е. И., 2012). ТББЛ является наиболее распространенной и доступной методикой, однако ее недостаточная информативность (40–70%) (Самсонова М. В., Черняев А. Л., 2017) определяет необходимость поиска путей повышения ее эффективности.

Клинический опыт применения современных технологий анализа данных лучевых исследований на основе технологий компьютерного зрения дает основание предполагать, что одним из перспективных направлений решения этой задачи является использование компьютерного 3D-моделирования (Терновой С. К., Чеповский А. М., Веселова и др., 2019; Морозов С. П., Владзимирский А. В., Гомболевский В. А., 2020, Bergquist J. R., Morris J. M., Matsumoto J. M., 2019; Kim B. D., Cheng G. Z., San Jose Estepar R., Folch E., 2016), однако опыт

применения 3D-моделей легкого во фтизиопульмонологической клинике ограничен, а возможности их применения в диагностике диссеминированных поражений легких требуют дальнейшего изучения (Бородулина Е. А., Колсанов А. В., 2020), что и определило актуальность и задачи настоящего исследования.

**Цель исследования** – совершенствование диагностики диссеминированных поражений легких на этапе специализированной медицинской помощи с использованием методов трехмерного компьютерного моделирования органов грудной клетки по данным мультиспиральной компьютерной томографии.

### **Задачи исследования**

1. Изучить структуру расхождений направительного и клинического диагнозов в специализированном фтизиопульмонологическом стационаре и определить основные причины трудностей и ошибок диагностики диссеминированных поражений легких в неспециализированных медицинских организациях.

2. Оценить клиническую информативность, уточнить тактику и дифференцировать показания к применению трансбронхиальной биопсии в диагностике диссеминированных поражений легких.

3. Оценить клинические возможности трехмерного компьютерного моделирования органов грудной клетки по данным мультиспиральной компьютерной томографии в диагностике диссеминированных поражений легких.

4. Разработать методы и алгоритмы диагностики диссеминированных поражений легких на основе использования индивидуальной 3D-компьютерной модели органов грудной клетки пациента, и дать оценку их клинической эффективности.

### **Научная новизна исследования**

Впервые установлено, что ведущей причиной расхождения направительного и клинического диагнозов в специализированном фтизиопульмонологическом стационаре явилась гипердиагностика диссеминированного туберкулеза вследствие ошибочной интерпретации клинико-рентгенологической картины саркоидного поражения легких в условиях недостаточного применения комплекса современных молекулярно-генетических и морфологических методов верификации диагноза.

Впервые показано, что информативность метода трансбронхиальной биопсии легких в определении этиологии диссеминированного поражения легких в значительной степени зависит от рентгено-морфологических особенностей диссеминации, что может быть положено в основу выбора метода хирургической верификации и техники выполнения трансбронхиальной биопсии легких.

Впервые доказано, что использование трехмерной компьютерной модели при очагово-фокусном типе диссеминации повышает эффективность диагностики диссеминированного поражения легких путем объективизации оценки динамики объема пораженной легочной ткани и оптимизации выбора зоны биопсии.

**Теоретическая и практическая значимость работы** определяется научным обоснованием новых методов повышения эффективности диагностики ДПЛ, в том числе диагностики диссеминированного туберкулеза, на основе применения 3D-моделирования для решения клинических задач определения этиологии и оценки динамики очагово-фокусных поражений легких.

Использование разработанных методов, основанных на применении результатов компьютерного 3D-моделирования, позволяет объективно оценить динамику объема пораженной легочной ткани в процессе наблюдения, осуществить выбор оптимальной зоны биопсии при выполнении ТББЛ, повысить информативность и безопасность ее применения у пациентов с очагово-фокусным типом диссеминации и сократить сроки верификации процесса.

#### **Методология и методы диссертационного исследования**

Для достижения поставленной цели проведено открытое, частично рандомизированное, ретро- и проспективное клиническое исследование 459 пациентов в возрасте от 18 до 76 лет с рентгенологически подтвержденным синдромом ДПЛ, госпитализированных с целью уточнения диагноза и/или дальнейшей тактики ведения в клинику Уральского НИИ фтизиопульмонологии за период 2013–2018 гг. На основе полученных данных был проведен ретроспективный анализ структуры расхождений диагноза направившего учреждения и клинического диагноза, выявивший ориентацию на традиционные клиничко-рентгенологические критерии диагностики ДПЛ и ограниченное применение современных морфологических и микробиологических методов верификации процесса, являющихся основной причиной гипердиагностики диссеминированного туберкулеза.

Проведение сравнительной оценки эффективности основных методов диагностики ДПЛ и причин недостаточно высокой результативности трансбронхиальной биопсии легкого как ведущего метода верификации этиологии ДПЛ показало, что информативность ТББЛ в значительной степени определяется рентгено-морфологическими особенностями диссеминации; сопоставления рентгено-морфологических характеристик процесса и клинической информативности методов инструментальной верификации позволили дифференцировать показания к применению ТББЛ и

интраторакальных хирургических методов диагностики в зависимости от преимущественного очагово-фокусного или инстерстициального характера поражения легких.

Анализ зависимости частоты получения информативного биопсийного материала от рентгено-морфологических характеристик процесса, обусловленной неоднородностью распределения элементов диссеминации в легочной ткани у пациентов с очагово-фокусным типом поражения, определили целесообразность формирования по данным МСКТ индивидуальной 3D-модели органов грудной клетки и позволили разработать на этой основе методы определения объема пораженной легочной ткани и выбора оптимальной зоны биопсии с использованием навигационной карты.

Проведенный анализ результативности ТББЛ с использованием навигационной карты в сравнении с традиционной методикой выполнения биопсии у пациентов с очагово-фокусным типом диссеминации подтвердил гипотезу о целесообразности клинического применения трехмерной компьютерной модели и позволил оценить клиническую эффективность разработанных методов диагностики и алгоритма их применения в диагностике ДПЛ.

Для оценки значимости различий при межгрупповом анализе данных использовали доверительный 95%-q интервал (ДИ) для доли, критерий  $\chi^2$ , точный критерий Фишера; для сопоставления результатов экспертной оценки и машинного распознавания – коэффициент согласия Кендалла; различия полагали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

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

1. Ориентация на традиционные клиничко-рентгенологические критерии диагностики диссеминированного поражения легких и ограниченное применение современных морфологических и микробиологических методов верификации диагноза обуславливают объективные трудности и ошибки в оценке этиологии процесса и необходимость своевременного направления пациентов в специализированные фтизиопульмонологические центры.

2. Характер диссеминированного поражения (интерстициальный или очагово-фокусный) определяет информативность и выбор приоритетного метода верификации, а также критерии определения оптимальной зоны биопсии.

3. Технологии, основанные на трехмерной компьютерной визуализации математической модели (методы определения объема поражения легочной ткани и выбора зоны биопсии), способствуют повышению эффективности и сокращению сроков диагностики очагово-фокусных поражений легких.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность результатов работы подтверждается достаточным для решения поставленных задач объемом клинических наблюдений, применением комплекса объективных методов исследования пациентов, данными оценки эффективности разработанных методов диагностики и результатами статистической обработки полученных материалов.

Основные положения диссертации доложены на 6 всероссийских научных форумах: Конгресс Российского общества рентгенологов и радиологов (2018), Конгрессы Национальной Ассоциации Фтизиатров (2012, 2015, 2021), Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Новые технологии в развитии фтизиатрии и инфекционных заболеваний» (2021), Юбилейная конференция УНИИФ (2021); и на 4 международных научных форумах: Proceedings of the IV International Young Researchers Conference (2017), ERS International Congress (2013, 2014, 2017).

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности.** По тематике, методам исследования, основным научным положениям и выводам диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.26. Фтизиатрия (медицинские науки), пункту 4 «Средства и методы диагностики социально-значимых инфекций, предикторы их неблагоприятного течения».

**Внедрение результатов исследования в практику.** Разработанные практические рекомендации внедрены в практическую деятельность отделений эндоскопии, дифференциальной диагностики туберкулеза и консультативно-диагностического отделения УНИИФ – филиала ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России, клинических подразделений ГБУЗ ТО «Областной клинический фтизиопульмонологический центр», ГБУЗ СО «Противотуберкулезный диспансер» в виде алгоритмов диагностики диссеминированных поражений легких. Результаты исследования включены в образовательные программы последипломной подготовки врачей на кафедре фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «УГМУ» Минздрава России, учебного центра УНИИФ – филиала ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России.

**Публикации результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 12 работ, в том числе 3 статьи – в изданиях, рекомендуемых ВАК при Минобрнауки России для публикаций результатов диссертационных исследований. Получено 2 патента РФ на промышленный образец (RUS № 90058 от 18.07.2013; RUS №113014 от 23.12.2019).

**Связь темы диссертации с планом научных работ организации.** Диссертационная работа выполнена в рамках Государственного задания по теме

НИР «Разработка технологии 3D-навигации при осуществлении мини-инвазивных диагностических и лечебных хирургических эндоскопических вмешательств у больных туберкулезом и другими заболеваниями легких на основе персонализированного компьютерного моделирования легких», № гос. регистрации 114032140002 от 21.03.2014.

**Личный вклад автора в исследование** состоял в определении идеи работы, разработке дизайна исследования, постановке цели и задач, сборе, математической обработке и систематизации материалов диссертации. Автор принимал непосредственное участие в обследовании и ведении включенных в исследование пациентов. Основные положения диссертационной работы, выводы и практические рекомендации сформулированы автором лично.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 114 страницах печатного текста, состоит из введения, обзора литературы, трех глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертационная работа иллюстрирована 22 рисунками и 16 таблицами. Список литературы содержит 158 источников, из которых 58 – зарубежных.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Материалом исследования послужили данные 459 пациентов в возрасте от 18 до 76 лет (286 женщин и 173 мужчин), прошедших комплексное обследование с целью определения этиологии ДПЛ в отделении дифференциальной диагностики ФГБУ «УНИИФ» Министерства здравоохранения Российской Федерации в период с 2013 по 2018 гг. (с 2017 года УНИИФ является филиалом ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России).

Оценка результатов внедрения разработанных алгоритмов в клиническую практику дана по результатам наблюдения 137 пациентов аналогичного половозрастного состава (80 мужчин и 57 женщин), госпитализированных с той же целью в клинику УНИИФ в 2018–2019 гг.

**Критериями включения** в исследование являлись наличие рентгенологического синдрома диссеминированного поражения легких, анамнестических, эпидемиологических данных и результатов клинического обследования, предусмотренных протоколом исследования.

**Критериями исключения** являлись отсутствие или отзыв информированного согласия пациента на проведение необходимых лабораторных и инструментальных исследований, а также несоблюдение протокола исследования.



## **Методы исследования**

**Базовые клинико-лабораторные, лучевые и бактериологические методы** обследования выполнялись в порядке и объемах, предусмотренных действующими клиническими рекомендациями;

**Рентгенологическое обследование** у всех пациентов включало выполнение МСКТ на спиральном компьютерном томографе Toshiba Aquilion с толщиной среза 1,0 мм: при необходимости контроля динамики выполнялась повторная МСКТ с теми же техническими характеристиками;

### **Методы получения биоптатов легочной ткани:**

– ТББЛ выполнялась при помощи фибро- и видеобронхоскопов OLYMPUSBF-TE2, OLYMPUS 1T150 с биопсийным каналом 2,8 мм под местной анестезией по стандартной методике (Филлипов В. П., Черниченко Н. В., 2014) или, при использовании трехмерной компьютерной навигации, из наиболее пораженного легочного сегмента в соответствии с данными навигационной карты;

– интраторакальные хирургические вмешательства: видеоассистированная торакоскопическая биопсия, парастернальная медиастиноплевроскопия по общепринятым методикам (David J., Sugarbaker, 2015), – по показаниям в сочетании с биопсией внутригрудных лимфатических узлов, выполняли в условиях легочно-хирургического стационара. Полученный диагностический материал направляли на гистологическое и микробиологическое исследования;

**Микробиологические методы** исследования мокроты, промывных вод бронхов и материала, полученного при ТББЛ, выполняли в соответствии с требованиями Федеральных клинических рекомендаций по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза (Москва, 2014). Препараты для микроскопии окрашивали по Цилю – Нильсену и флюорохромными красителями; посев материала производили на плотные (Левенштейна – Йенсена и Финн II) и жидкие питательные среды; молекулярно-генетические методы выявления ДНК *M. tuberculosis* и детерминант лекарственной устойчивости возбудителя были реализованы на основе тест-систем «АмплиСенс *Mycobacterium tuberculosis complex* – FL» (ИнтерЛабсервис, Москва) и ТБ-ТЕСТ (БИОЧИП-ИМБ, Москва);

**Патоморфологический метод** исследования биопсийного материала включал стандартизованное гистологическое исследование ткани легкого с помощью автоматизированного комплекса подготовки гистопрепаратов и оптического микроскопа «Olympus-SX41» (Япония). Результаты проведенной ранее в других медицинских организациях биопсии подвергали реэкспертизе на основе имеющихся гистологических препаратов.

**Методика создания персональной 3D-модели органов грудной** клетки на основе цифровых данных, получаемых при выполнении МСКТ легких, была разработана совместно с коллективом кафедры вычислительной техники (зав. – проф. С. Л. Гольдштейн) ФГАОУ ВО «УрФУ имени Первого Президента России Б. Н. Ельцина». Для создания модели лёгких использовали данные в формате DICOM, полученные в результате мультиспиральной компьютерной томографии с последующим преобразованием их в объёмное 3D-изображение с помощью специализированного программного обеспечения MeVisLab (Medical image processing and visualization, <http://www.mevislab.de>), представляющую собой платформу для обработки и визуализации медицинских изображений, интеграции и тестирования новых алгоритмов распознавания образов, разработку прототипов приложений, которые могут быть использованы в клинических условиях; в данной работе программная среда использовалась для подсчета объема пораженной ткани и создания навигационной карты ТББЛ.

**Статистическая обработка данных** проводилась с использованием пакета статистических программ BioStat 2009 Professional 5.8.4.3. Для оценки значимости различий при межгрупповом анализе данных рассчитывали доверительный 95%-й интервал (ДИ) для доли, для количества исследований более/либо равных 5 использовали критерий  $\chi^2$ , точный критерий Фишера для количества исследований менее 5. Для сопоставления результатов экспертной оценки и машинного распознавания был использован коэффициент согласия Кендалла (коэффициент конкордации). В качестве критической величины достоверности различий был принят уровень значимости 0,05.

Исследование одобрено Комитетом по этике ФГБУ «УНИИФ» Минздрава России, протокол № 8 от 01.02.2013.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ частоты применения методов диагностики диссеминированных поражений до направления в клинику УНИИФ показал, что основными методами обследования у всех больных явились рентгенография органов грудной клетки и бактериоскопия мазка мокроты на КУМ, которые проведены в 100% (n = 459) наблюдений. Современные высокоинформативные методы исследования, такие как МСКТ и детекция ДНК МБТ в мокроте, применялись только в 46,3% и 43,8% случаев, инструментальные методы получения диагностического материала – в 15,2% наблюдений (ТББЛ в 10,8% и другие хирургические методы в 4,4%).

Анализ пациентов с рентгенологическим синдромом ДПЛ, госпитализированных в отделение дифференциальной диагностики показал, что основная часть

пациентов (61,9%) была направлена врачами медицинских организаций нетуберкулезного профиля; специалисты ПТД направляли больных существенно реже (38,1% наблюдений).

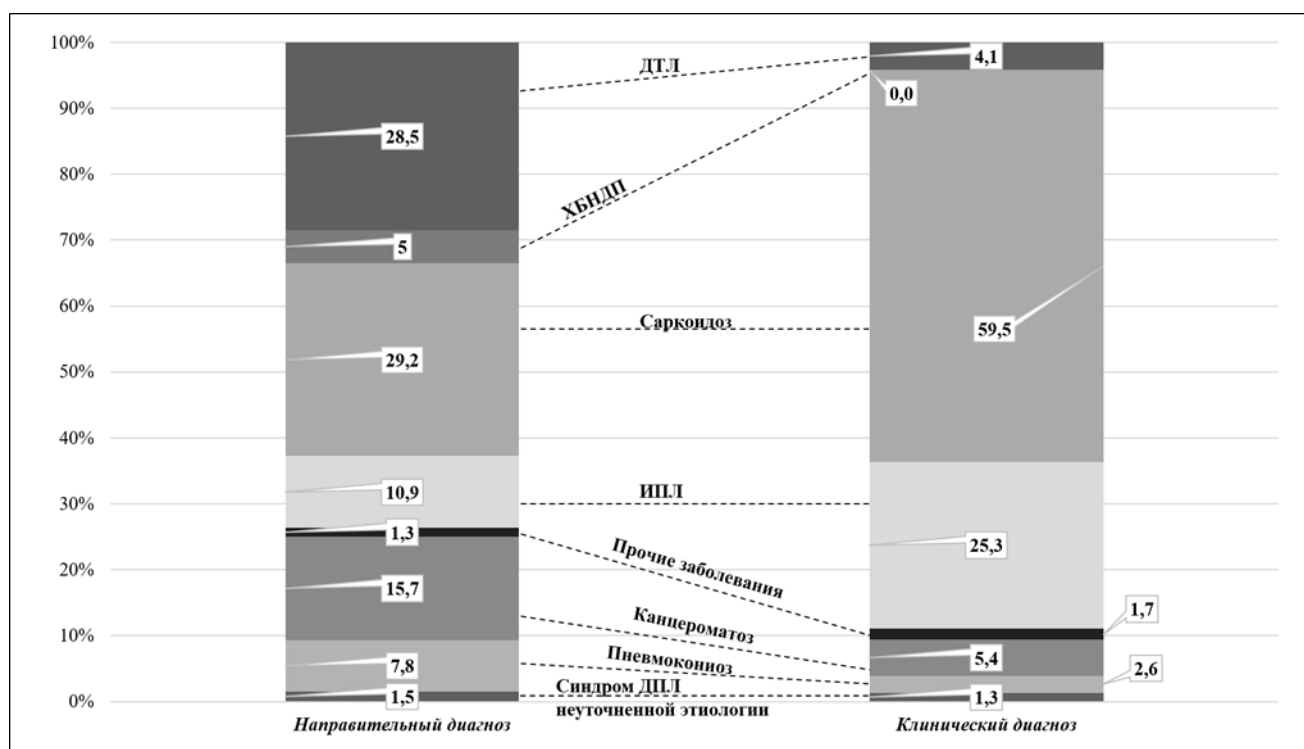
Основной причиной направления в специализированный центр явилась невозможность установить этиологическую принадлежность синдрома ДПЛ (47,3%); у большинства больных диагноз направившего учреждения был основан на совокупности косвенных клинико-рентгенологических данных и нуждался в подтверждении. Пациенты второй по значимости группы (39,9%) были направлены с формулировкой «для уточнения тактики ведения» вследствие неэффективности проводимой им терапии и несоответствия клинико-рентгенологической динамики легочного процесса установленному ранее диагнозу. Наиболее характерными представителями этой группы были пациенты, направленные с диагнозом диссеминированный туберкулез, установленным по данным рутинного клинико-рентгенологического обследования при отрицательных данных микробиологических исследований; длительность противотуберкулезной терапии у них составила в среднем 10,0 месяцев, у большинства зафиксированы смена режимов лечения или индивидуализация терапии с использованием противотуберкулезных препаратов резерва.

В структуре диагнозов направившего учреждения (Таблица 1) преобладали саркоидоз – 29,2% (n = 134) и диссеминированный туберкулез легких – 28,5% наблюдений (n = 131).

**Таблица 1** – Структура диагнозов направившего учреждения у пациентов, включенных в исследование

<i>Диагноз направившего учреждения</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Диссеминированный туберкулез легких	131	28,5
Саркоидоз ОД	134	29,2
Интерстициальные поражения легких	50	10,9
хронические болезни нижних дыхательных путей	72	15,7
Синдром ДПЛ неуточненной этиологии	36	7,8
Канцероматоз легких	23	5,0
Прочие	6	1,3
Пневмокониозы	7	1,5
Итого	459	100,0

При сравнении структуры диагнозов, зарегистрированных при поступлении пациентов в отделение дифференциальной диагностики туберкулеза, и клинических диагнозов, обоснованных применением рекомендуемого современными протоколами ведения пациентов комплекса лабораторных, лучевых, инструментальных и, при их недостаточной информативности, хирургических методов диагностики было установлено, что суммарная доля расхождений врачебных заключений в оценке нозологической принадлежности процесса составила 54,0%. Немаловажно отметить, что частота расхождений диагнозов в значительной степени зависела от нозологической формы существенно различалась, в значительной степени, составляя от 3,0% у пациентов с направительным диагнозом саркоидоза до 93,1% у пациентов с диагнозом диссеминированного туберкулеза легких. Значительно уменьшилась доля диссеминированного туберкулеза легких до 4,1% (19 из 459), увеличилась доля саркоидоза органов дыхания до 59,5% (273 из 459) и интерстициальных поражений легких до 25,3 (116 из 459) (Рисунок 1).



**Рисунок 1** – Сопоставление структуры направительного и клинического диагнозов у пациентов, включенных в исследование

Наибольшая частота диагностических ошибок встречалась в ситуациях дифференциальной диагностики между ДТЛ и саркоидозом органов дыхания: в 64,1% наблюдений (у 84 из 131) пациентов, госпитализированных с диагнозом диссеминированного туберкулеза легких, по результатам комплексного обследования в клинике с учетом патоморфологического исследования легочной ткани

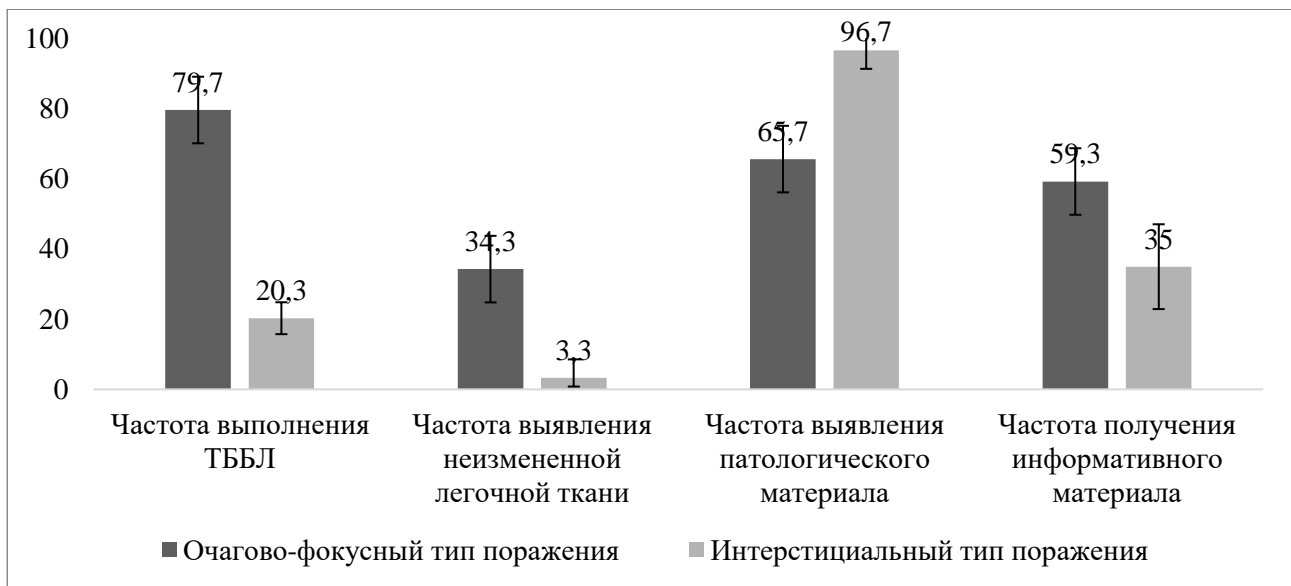
был установлен диагноз саркоидоза органов дыхания. В то же время диагноз саркоидоза пересматривался в пользу других нозологических форм крайне редко: диагноз учреждения, направившего пациента, и клинический диагноз совпали в 97,0% наблюдений (у 130 из 134 пациентов).

Анализ клинической информативности инвазивных методов получения материала для морфологического исследования в клинике УНИИФ показал, что метод ТББЛ у включенных в исследование пациентов явился основным методом верификации процесса в 79% наблюдений; информативность ТББЛ составила 54,4% ( $n = 161$ ). Методы ВАТС и МПС с целью верификации применялись существенно реже, в 9,0% наблюдений (34 и 34 пациента соответственно), другие виды хирургических биопсий были использованы в 3,0% ( $n = 11$ ); информативность последних была наибольшей и составила 100,0% ( $n = 79$ ).

В ходе анализа факторов, определяющих результативность ТББЛ, было установлено, что вероятность получения информативного биопсийного материала, достаточного для суждения о морфологическом субстрате патологического процесса, в значительной степени определяется характером диссеминации. На основании выявленных при МСКТ особенностей ДПЛ все наблюдения были разделены на две группы, различающиеся по рентгеноморфологическим характеристикам поражения: группу очагово-фокусных поражений составили преимущественно больные диссеминированным туберкулезом, саркоидозом органов дыхания, канцероматозом легких; в группу преимущественно интерстициальных поражений вошли идиопатические интерстициальные пневмонии, ревматические болезни, ВИЧ-ассоциированная пневмоцистная пневмония.

Существенные и статистически значимые различия в частоте и информативности применения ТББЛ при различных типах диссеминации демонстрируют данные Рисунка 2: при очагово-фокусном типе поражения ТББЛ была проведена в 79,7% (95%-й ДИ 75,1–84), при интерстициальном – в 20,3% (95%-й ДИ 15,7–24,8). Важно отметить, что частота выявления неизменной легочной ткани при очагово-фокусном типе поражения составила 34,3% (95%-й ДИ 28,3–40,4) при интерстициальном – только 3,3% (95%-й ДИ 0,9–11,4); соответственно частота выявления патологического материала при очагово-фокусном типе поражения составила 65,7% (95%-й ДИ 59,6–71,7), при интерстициальном – 96,7% (95%-й ДИ 88,6–99,1). Нозологическая принадлежность морфологических изменений в биоптате при очагово-фокусном типе поражения была определена в 59,3% (95%-й ДИ 53,0–65,6) наблюдений, при интерстициальном – в 35,0% (95%-й ДИ 22,9–47,1). Таким образом, при интерстициальном поражении легких ТББЛ характеризуется

высокой – 96,7% (95%-й ДИ 88,6–99,1) частотой получения патологического материала и его низкой информативностью – 35,0% (95%-й ДИ 22,9–47,1).



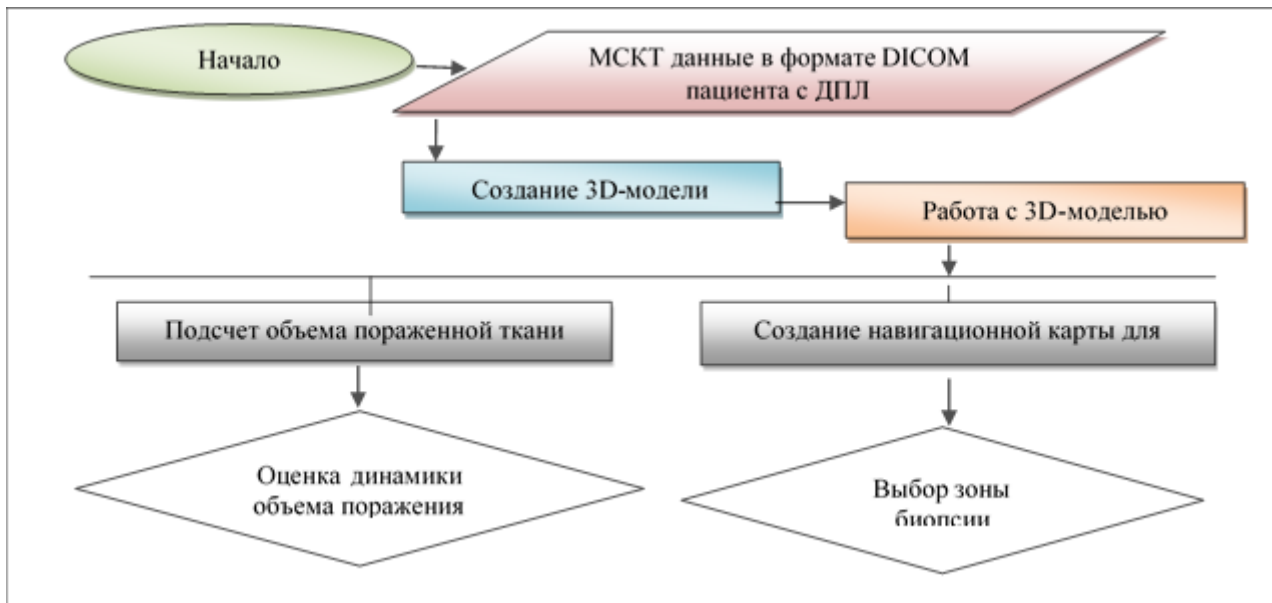
**Рисунок 2** – Результативность ТББЛ в зависимости от рентгеноморфологических характеристик ДПЛ, %

Мы полагаем, что высокая частота получения патологического материала при интерстициальном типе диссеминации определяется диффузным характером поражения легких, позволяющим получить патологическую измененную ткань при биопсии из любых отделов легкого. В то же время невысокая итоговая информативность метода – 35% (95%-й ДИ 47,1–22,9) определяется трудностями морфологической интерпретации картины интерстициального поражения легкого из-за малого размера биоптата, затрудняющих обнаружение специфических морфологических детерминант процесса. При очагово-фокусном типе поражения частота получения патологического материала оказалась ниже, чем при интерстициальном – 65,7% (95%-й ДИ 59,6–71,7) против 96,7% (95%-й ДИ 88,6–99,1) вследствие нередких случаев забора материала вне зоны патологических изменений, обусловленных неравномерностью пространственного распределения элементов диссеминации. Об этом же свидетельствуют значительные различия в частоте получения неизменной легочной ткани при очагово-фокусном типе поражения относительно интерстициального: 34,3% (95%-й ДИ 28,3–40,4) и 3,3% (95%-й ДИ 0,9–11,4) соответственно. Выявленные закономерности актуализируют поиск методов выбора зоны биопсии.

Полученные данные определили возможности повышения эффективности ТББЛ: поскольку вероятность получения информативного биопсийного матери-

ала при очагово-фокусных поражениях легких зависит от плотности распределения элементов диссеминации в паренхиме легкого, мы сочли целесообразным предпринять попытку клинического применения результатов компьютерного 3D-моделирования органов грудной клетки и разработать на этой основе два диагностических метода – определения объема пораженной легочной ткани и выбора оптимальной зоны для трансбронхиальной биопсии легких.

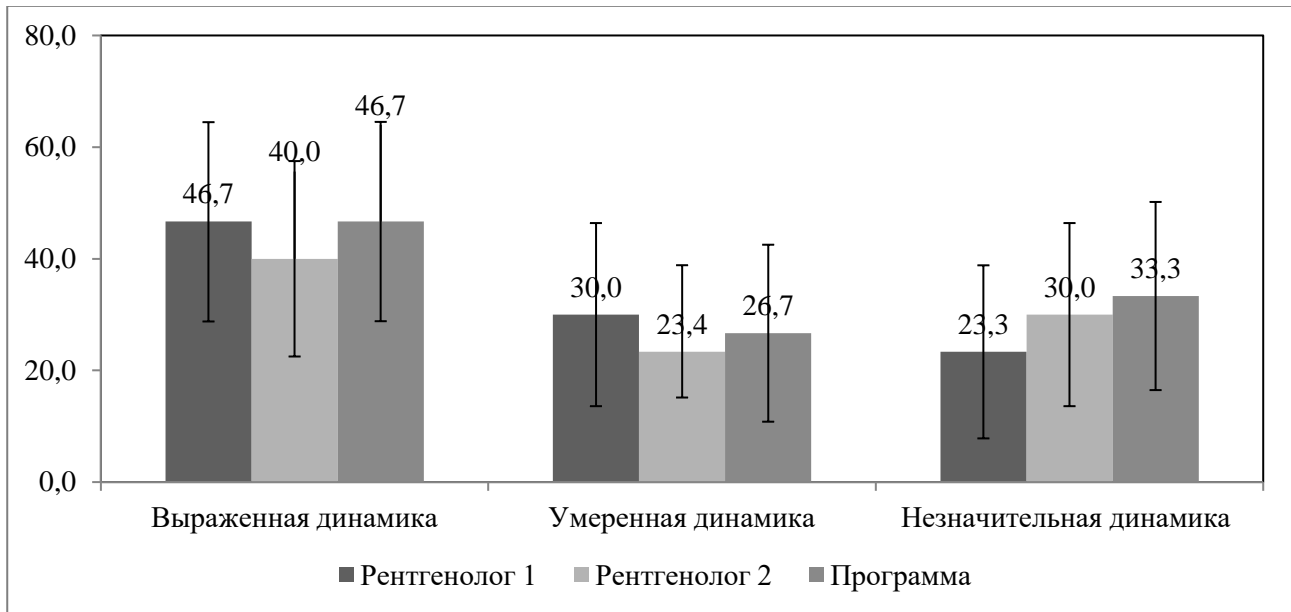
Алгоритм работы компьютерной программы, разработанной совместно со специалистами ФГАОУ ВО «УрФУ имени первого Президента России Б. Н. Ельцина», представлен на Рисунке 4: данные DICOM-пакета преобразуются в объёмное 3D-изображение, программно выделяются элементы диссеминации в легких; далее модель может быть использована как для подсчета объема пораженной ткани, так и для определения зон с наибольшей плотностью элементов диссеминации.



**Рисунок 4** – Схема работы программы по определению объема пораженной ткани и выбору зоны биопсии легочной ткани трансбронхиальным доступом

Объективность заключений программы по оценке динамики объема поражения была оценена путем сопоставлений с заключениями врачей-экспертов по результатам наблюдений 30 пациентов с диссеминированным туберкулезом ( $n = 10$ ) и саркоидозом органов дыхания ( $n = 20$ ) на этапе лечения. Экспертному анализу подвергнуты данные МСКТ легких, проведенной с интервалом от 2 до 3 месяцев; динамику процесса (выраженная, умеренная, незначительная) независимо друг от друга оценивали два высококвалифицированных рентгенолога. Результаты работы программы определяли как модуль разности рассчитанных программой объемов поражения до и в конце периода наблюдения ( $\Delta$  усл. ед.) по тем

же парам полученных при МСКТ данных. На основе анализа частот распределения были выделены три диапазона значений  $\Delta$  усл. ед., соответствующих врачебным заключениям о наличии выраженной, умеренной или незначительной динамики объемов легочного поражения: от 3,14 до 1,12, от 1,11 до 0,43 и ниже 0,42 усл. ед. соответственно. Результаты сопоставлений представлены на Рисунке 5.



**Рисунок 5** – Сопоставление результатов оценки врачей-экспертов и машинного распознавания динамики объема поражения легочной ткани в процессе лечения пациентов с диссеминированным туберкулезом и саркоидозом легких, %

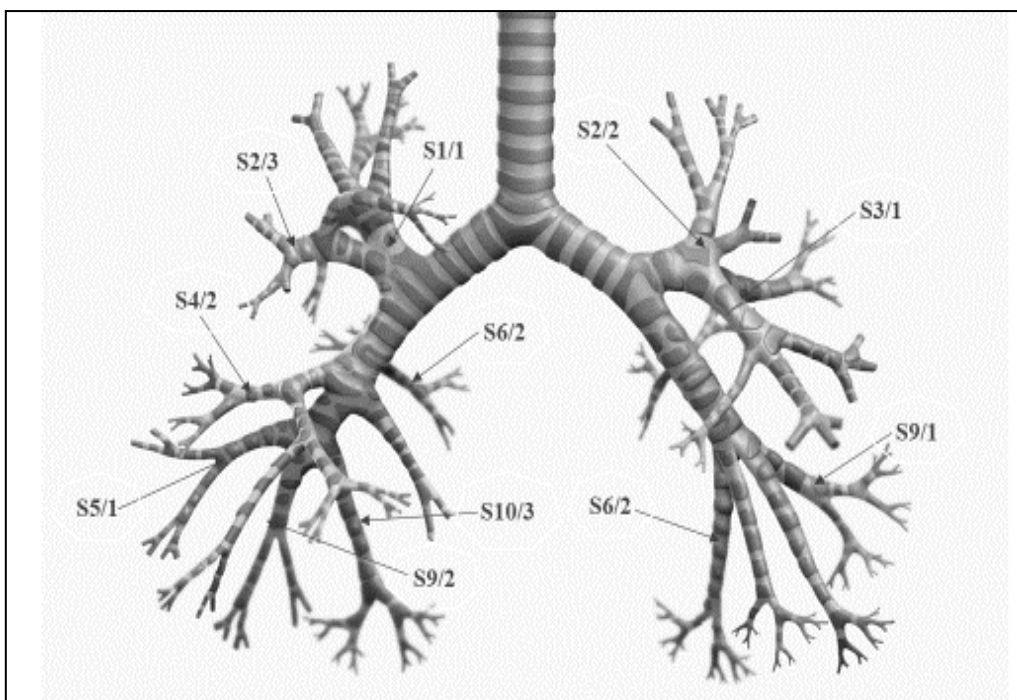
Анализ показал существенное сходство заключений: по данным программы выраженная динамика процесса была зарегистрирована в 46,7% (95%-й ДИ 28,8–64,5) наблюдений, по данным экспертов – в 46,7% (95%-й ДИ 22,5–57,5) и 46,0% (95%-й ДИ 22,5–57,5) соответственно. Доли врачебных и компьютерных заключений об умеренной (30,0% [95%-й ДИ 13,6–46,4], 23,4% [95%-й ДИ 8,2–38,5] и 26,7% [95%-й ДИ 10,8–42,5]) и незначительной динамике процесса (данные экспертов 30,0% (95%-й ДИ 13,6–46,4) и 23,3% (95%-й ДИ 8,2–38,5), программы – 33,3% (95%-й ДИ 16,5–50,2) также значимо не различались ( $p > 0,05$ ).

Расчет коэффициента конкордации ( $W = 0,96$ ) показал высокую степень согласованности мнений экспертов и компьютерной аналитической системы. Оценка его статистической значимости доказала не случайный характер величины  $W$ :  $\chi^2$  расчетный 83,09 > табличного 49,6.



Построение навигационной карты осуществлялось путем визуализации части бронхиального дерева, технически доступной для введения фибробронхоскопа, с прилежащими к ней скоплениями элементов диссеминации. На представленной на экране монитора трехмерной модели врач-эндоскопист выбирал оптимальную точку введения биопсийных щипцов, соответствующую зоне наибольшего легочного поражения; программа рассчитывала траекторию движения инструмента и глубину проникновения биопсийных щипцов в легочную ткань. Созданная таким образом навигационная карта, определяющая оптимальный маршрут бронхоскопа и параметры движения биопсийного инструмента, использовалась в дальнейшем при проведении ТББЛ и позволяла осуществить забор биоптата из зоны наиболее выраженных патологических изменений.

Оценка результатов клинического использования навигационной карты у 20 пациентов с очагово-фокусным типом поражения показала достаточно широкий диапазон локализаций зоны биопсии легочной ткани (Рисунок 6).



**Рисунок 6** – Локализация зоны биопсии ткани легкого на основе навигационной карты (номер сегмента/количество биопсий из соответствующего сегмента)

Сопоставление результатов разработанной и традиционной методик биопсии (Таблица 2) показало, что использование навигационной карты позволило

повысить частоту получения патологической легочной ткани до 90% (95%-й ДИ 62,5–97,5) против 53,3% (95%-й ДИ 35,5–71,8) при использовании традиционной технологии. Частота получения неизменной легочной ткани у этих групп пациентов составила соответственно 10% (95%-й ДИ 2,5–37,5) и 46,7% (95%-й ДИ 28,9–64,5).

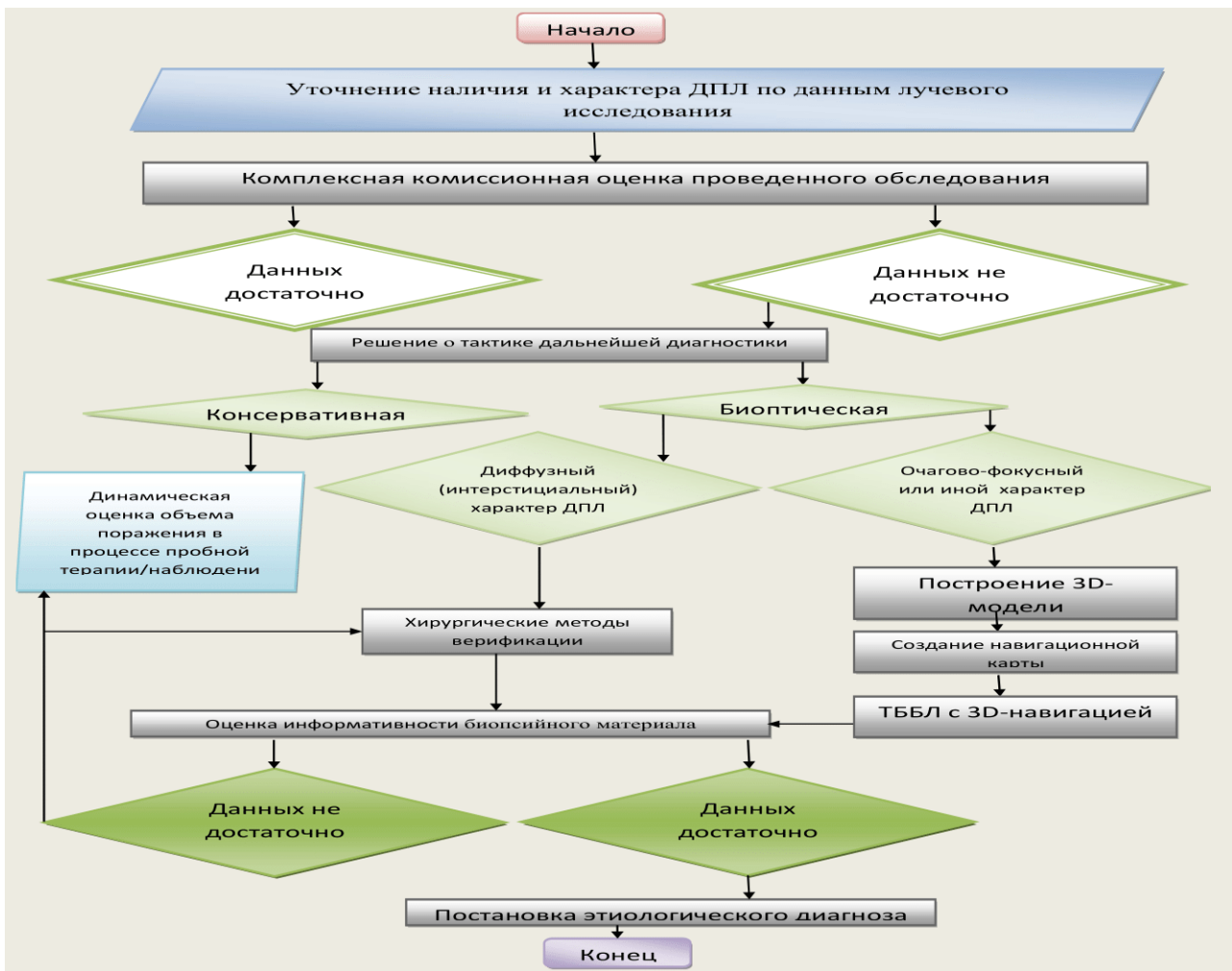
**Таблица 2** – Диагностическая информативность традиционной ТББЛ и ТББЛ с 3D-навигацией

Информативность биоптата	Методика ТББЛ				Значимость различий
	С применением навигационной карты (n = 20)		Традиционная (n = 30)		
	абс.	%	абс.	%	
Патологически измененная легочная ткань	18	90,0	16	53,3	$\chi^2 = 3,9$ , $p < 0,05$
Неизменная легочная ткань	2	10,0	14	46,7	$\chi^2 = 3,8$ , $p < 0,05$

Таким образом, эффективность применения ТББЛ с навигацией относительно традиционной технологии, оцененная по критерию частоты получения патологически измененной ткани, оказалась выше в 1,6 раза, при этом существенно снизилась частота выполнения повторных ТББЛ (1,03 при использовании навигационной карты и 1,99 при традиционной технологии).

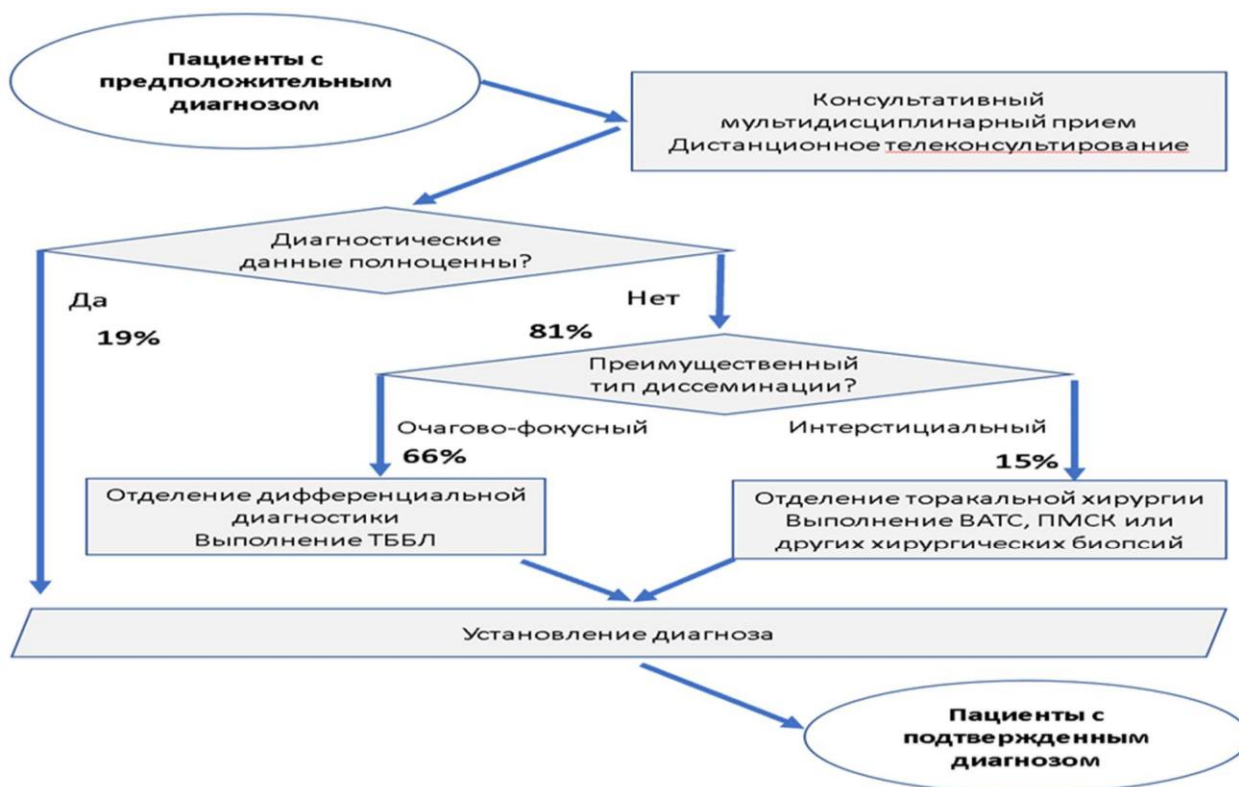
На основе результатов исследования и клинической практики был разработан алгоритм (Рисунок 7), предусматривающий выбор оптимальных для данного типа диссеминации инструментальных методов верификации и дальнейшую маршрутизацию пациента во фтизиопульмонологическом стационаре.

Оценка эффективности применения алгоритма в клинике УНИИФ по дополнительной группе больных ДПЛ, аналогичной по половозрастному составу и целям госпитализации изученной нами группе пациентов показала, что внедрение разработанных методов диагностики и алгоритма их применения позволили оптимизировать потоки диагностических пациентов во фтизиопульмонологическом стационаре (Рисунок 8).



**Рисунок 7** – Алгоритм дифференциальной диагностики заболеваний, сопровождающихся диссеминированным поражением легких

Маршрутизация диагностических пациентов внутри стационара на основе рентгено-морфологических характеристик диссеминированного процесса (госпитализация пациентов с очагово-фокусными поражениями преимущественно в отделение дифференциальной диагностики, с интерстициальными поражениями – в легочно-хирургическое отделение) и оптимизация тактики применения ТББЛ позволили снизить частоту переводов больных внутри стационара с 9,4 до 5,3%, сократить сроки пребывания в стационаре на 10,3% при повышении доли морфологически подтвержденных клинических диагнозов с 54,4% до 69,1% ( $p < 0,05$ ).



**Рисунок 8** – Схема и результаты оптимизации потоков пациентов на основе ожидаемой результативности инструментальных методов диагностики ДПЛ

## ВЫВОДЫ

1. Частота расхождений направительного и клинического диагнозов у нуждающихся в уточнении этиологии ДПЛ пациентов ( $n = 459$ ) составила в среднем 54,0%, существенно различаясь в зависимости от нозологической формы болезни (от 3,0% у госпитализированных с направительным диагнозом саркоидоза органов дыхания до 93,1% у пациентов с клинкорентгенологическим диагнозом диссеминированного туберкулеза легких). Ведущими причинами направления пациентов во фтизиопульмонологический центр и расхождений врачебных заключений в оценке нозологической принадлежности процесса явились трудности распознавания этиологии гранулематозных поражений легких (57,7% в структуре госпитализированных,  $n = 265$ ), проявляющиеся главным образом гипердиагностикой диссеминированного туберкулеза вследствие недостаточного применения современных (молекулярно-генетических – 43,8% [ $n = 201$ ] и морфологических – 15,2% [ $n = 70$ ]) методов диагностики на предшествующем этапе обследования.

2. Трансбронхиальная биопсия легких является наиболее часто применяемым методом (79%) верификации этиологии диссеминированного поражения легких, при этом ее клиническая информативность невысока (54,4%) и в значительной степени определяется особенностями лучевой картины диссеминации: при очагово-фокусном типе поражения частота верификации

составила 59,3%, при интерстициальном – 35% ( $p < 0,05$ ), что определяет приоритет выбора тактики ее применения.

3. Использование компьютерной 3D-модели при очагово-фокусном типе диссеминированного поражения легких позволяет объективно оценить динамику объема пораженной легочной ткани в процессе наблюдения (коэффициент конкордации = 0,96) и осуществить забор биоптата из зоны наибольших патологических изменений в лёгких, что в сравнении с традиционной методикой трансбронхиальной биопсии повышает частоту получения информативного биопсийного материала, пригодного для морфологической верификации процесса, в 1,6 раза.

4. Выбор метода верификации ДПЛ определяется с учетом особенностей лучевой картины диссеминации: при очагово-фокусном типе поражения целесообразно проведение трансбронхиальной биопсии легких с использованием навигационной карты, при интерстициальном характере диссеминации показано применение интраторакальных видеоассистированных хирургических вмешательств.

5. Применение разработанных методов повышения эффективности диагностики диссеминированных поражений легких и алгоритмов их применения показало статистически значимое сокращение сроков пребывания пациентов в стационаре (на 10,3%), сокращение частоты (на 15%) и кратности (с 1,99 до 1,03) использования трансбронхиальной биопсии легких при повышении доли морфологически подтвержденных диагнозов с 54,4% до 69,1 %.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. При отсутствии достоверных критериев диагноза диссеминированного поражения легких и невозможности исключить туберкулезную этиологию процесса по результатам выполнения стандарта обследования пациентов необходимо направлять в специализированные центры для проведения инструментальной верификации.

2. Выбор приоритетного метода верификации и маршрутизация пациента внутри стационара определяются в ходе предварительного мультидисциплинарного консультирования пациента: при очагово-фокусном характере поражения целесообразно проведение ТББЛ в условиях отделения дифференциальной диагностики, при интерстициальном типе поражения целесообразна госпитализация в легочно-хирургическое отделение для проведения интраторакальных биоптических вмешательств.

3. В качестве дополнительного критерия объективной оценки динамики легочного процесса у пациентов с очагово-фокусным типом диссеминации целесообразно использовать методику определения объема поражения легочной

ткани с использованием компьютерного моделирования.

4. При необходимости морфологической верификации диссеминированных поражений легких очагово-фокусного типа целесообразно использование навигационной карты для выбора оптимального трансбронхиального доступа.

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

*Работы, опубликованные в рецензируемых научных изданиях, рекомендуемых ВАК РФ, для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук:*

1. Применение технологии 3D-моделирования органов грудной клетки для повышения эффективности диагностических вмешательств во фтизиопульмонологии / **Е. А. Филатова**, С. Н. Скорняков, И. Д. Медвинский, А. В. Баженов, В. А. Шibaев, Н. А. Хлебников // **Туберкулез и болезни легких**. – 2019. – Т. 97, № 10. – С. 45–52.

2. Роль 3D-моделирования органов грудной клетки в диагностике диссеминированных поражений легких / **Е. А. Филатова**, С. Н. Скорняков, И. Д. Медвинский, А. В. Савельев, А. С. Цвиренко, И. А. Черняев, О. К. Федорова, Р. Б. Бердников, В. Н. Валуева // **Русский медицинский журнал**. – 2016. – Т. 24, № 16. – С. 1046–1050.

3. Методология диагноза: логика, алгоритмы и решения / **Е. А. Филатова**, С. Н. Скорняков, И. А. Черняев, И. Д. Медвинский, А. Г. Рямов // **Уральский медицинский журнал**. – 2013. – № 2 (107). – С. 161–166.

*Работы, опубликованные других изданиях:*

4. Возможности трансторакальной игловой гистобиопсии под контролем МСКТ в верификации диссеминированных поражений легких / А. С. Мальцева, С. Н. Скорняков, А. В. Баженов, **Е. А. Филатова**, А. С. Цвиренко, Р. Б. Бердников // Конгресс Российского общества рентгенологов и радиологов. Сборник тезисов. – 2018. – С. 100–101.

5. Technology of choosing a place of lung biopsy for disseminated lung interstitial lesions on the base of 3D-modeling / A. Bazhenov, **E. Filatova**, S. Skornyakov, I. Medvinsky, A. Tsvirenko, R. Berdnikov, A. Savelev, I. Chernyaev, I. Obabkov, V. Shibaev, E. Eremina, N. Khlebnikov, O. Limanovskaia, O. Bazhenov. – DOI 10.1183/1393003.congress-2017.PA2965 // **European Respiratory Journal**. – 2017. – № 50. – Article ID: PA2965.

6. The experience of software development for thoracic surgeon assistance during thoracoscopy / E. K. Eremina, V. A. Shibaev, N. A. Khlebnikov, O. W. Limanovskaia, I. N. Obabkov, **E. A. Filatova**, A. V. Bazhenov // AIP Conference Proceedings. 4. Сер. «Physics, Technologies and Innovation, PTI 2017: Proceedings of the IV International Young Researchers Conference». – 2017. – P. 020091.

7. The experience of software development for bronchologist assistance during transbronchial biopsy / V. A. Shibaev, E. K. Eremina, O. V. Limanovskaia, N. A. Khlebnikov, I. N. Obabkov, **E. A. Filatova** // AIP Conference Proceedings. 4. Сер. «Physics, Technologies and Innovation, PTI 2017: Proceedings of the IV International Young Researchers Conference». – 2017. – P. 020083.

8. Технология выбора места биопсии при диссеминированном поражении легких на основе 3D-моделирования / **Е. А. Филатова**, С. Н. Скорняков, И. Д. Медвинский, И. А. Черняев, А. В. Савельев, А. С. Цвиренко, Р. Б. Бердников, В. Н. Валуева, С. Э. Маркина, Н. Н. Зайцев // IV Конгресс Национальной ассоциации фтизиатров (19–21 ноября 2015 г.): тезисы докладов. – СПб., 2015. – С. 250–252.

9. Virtual navigation for transbronchial biopsy. / E. Filatova, A. Tsvirenko, I. Chernyaev, S. Markina, R. Berdnikov, O. Fedorova, V. Valueva, S. Skorniakov, I. Medvinsky, A. Saveliev, D. Repin // European Respiratory Journal. – 2014. – Vol. 44, № S58. – P. 4980.

10. Computer model for searching an optimal instruments placement in miniinvasive thoracic surgery / A. V. Bazhenov, I. Ya. Motus, I. A. Chernyaev, S. E. Markina, **E. A. Filatova**, I. D. Medvinsky // European Respiratory Journal. – 2014. – Vol. 44, № S58. – P. 3259. – URL: <http://www.ers-education.org/media/share.aspx?id=135761#sthash.7yAnwbhC.dpuf>.

11. D-simulation in an integrated assessment of the dynamics in patients with disseminated pulmonary lesions (DPLI) / **E. A. Filatova**, I. D. Medvinsky, S. N. Skornyakov, I. A. Chernyaev, S. E. Markina // European Respiratory Journal. – 2013. – Vol. 42, № S57. – P. 2352. – URL: <http://www.ers-education.org/media/share.aspx?id=127753#sthash.GeInIzIR.dpuf>.

12. **Филатова, Е. А.** Особенности диагностики диссеминированных поражений лёгких во фтизиатрической практик / Е. А. Филатова, С. Н. Скорняков, О. К. Федоров // Тезисы докладов. Актуальные проблемы и перспективы развития противотуберкулезной службы в Российской Федерации. I Конгресс Национальной Ассоциации Фтизиатров. – 2012. – С. 384–385.

#### **Патенты:**

1. Патент № 90058 Российская Федерация. МКПО 19-07 Схема алгоритма подсчёта объёма изменённой ткани при диссеминированном поражении лёгких

(ДПЛ) с применением метода трёхмерной реконструкции: 2013502810: заявл. 18.07.2013; опубл. 16.09.2014 / Репин Д. В., Савельев А. В., Скорняков С. Н., **Филатова Е. А.**, Черняев И. А., Гольдштейн С. Л., Маркина С. Э., Гайниров И. М. – 3 с. – Текст: непосредственный.

2. Патент № 113014 Российская Федерация. МКПО 19-07 Схема «Дифференциальная диагностика заболеваний, сопровождающихся диссеминированным поражением легких»: 2017502160: заявл. 10.05.2017; опубл. 23.01.2019 / **Филатова Е. А.**, Скорняков С. Н., Медвинский И. Д., Цвиренко А. С., Шibaев В. А., Хлебников Н. А. – 2 с. – Текст: непосредственный.

### **Список сокращений**

ВАТС – видеоассистированная торакоскопия

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ДИ – доверительный интервал

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ДПЛ – диссеминированные поражения легких

ДТЛ – диссеминированный туберкулез легких

ИИП – идиопатическая интерстициальная пневмония

КУМ – кислотоустойчивые микобактерии

МПС – парастернальная медиастиноплевроскопия

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

ПТД – противотуберкулезный диспансер

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ТББЛ – трансбронхиальная биопсия легких

DICOM – Digital Imaging and Communications in Medicine

### **Список терминов**

*Информативный материал:* биоптат, содержащий диагностически значимый материал, позволяющий судить о этиологии диссеминированного поражения легких.

*Патологический материал:* биоптат легочной ткани, имеющей любые патологические изменения, в том числе не уточненной при морфологическом исследовании природы.

*Направительный диагноз:* диагноз, указанный в медицинской документации учреждения, направившего пациента для дальнейшего обследования в специализированный фтизиопульмонологический центр.