

Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии – филиал  
федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный  
медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных  
заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

**Филатова Елена Анатольевна**

**Совершенствование диагностики диссеминированных  
поражений легких туберкулезной и иной этиологии  
на основе 3D-моделирования**

3.1.26. Фтизиатрия

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
**Скорняков Сергей Николаевич,**  
доктор медицинских наук

Екатеринбург – 2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>4</b>
<b>Глава 1. ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ ДИССЕМНИРОВАННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ЛЕГКИХ (обзор литературы).....</b>	<b>13</b>
1.1. Основные составляющие проблемы диагностики диссеминированных поражений легких.....	13
1.2. Методы и алгоритмы диагностики диссеминированных поражений легких.....	15
1.3. Опыт и перспективы клинического применения 3D-моделирования в диагностике заболеваний органов дыхания .....	27
1.4. Резюме .....	30
<b>Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....</b>	<b>32</b>
2.1. Характеристика материала исследования.....	32
2.2. Характеристика методов исследования .....	35
<b>Глава 3. РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬ ТРАДИЦИОННОЙ ТАКТИКИ ДИАГНОСТИКИ ДИССЕМНИРОВАННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ЛЕГКИХ ПРИ НЕВОЗМОЖНОСТИ ИСКЛЮЧИТЬ ТУБЕРКУЛЕЗНУЮ ЭТИОЛОГИЮ ПОРАЖЕНИЯ.....</b>	<b>40</b>
3.1. Основные причины госпитализации пациентов с диссеминированным поражением легких .....	40
3.2. Анализ структуры и результатов применения инвазивных методов верификации диагноза диссеминированных поражений легких .....	50
3.3. Резюме .....	57
<b>Глава 4. КОМПЬЮТЕРНОЕ 3D-МОДЕЛИРОВАНИЕ В ДИАГНОСТИКЕ ДИССЕМНИРОВАННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ЛЕГКИХ .....</b>	<b>61</b>
4.1. Методика создания 3D-модели легких .....	61
4.2. Метод подсчета объема пораженной ткани при диссеминированном поражении легких.....	63
4.3. Метод выбора места биопсии .....	69
4.4. Оценка результатов трансбронхиальной биопсии легких с использованием 3D-моделирования.....	71
4.5. Совершенствование алгоритма диагностики диссеминированных поражений легких на основе компьютерной технологии 3D-моделирования ..	72
4.6. Резюме .....	76
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>	<b>78</b>
<b>ВЫВОДЫ .....</b>	<b>84</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>86</b>

<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....</b>	<b>87</b>
<b>СПИСОК ТЕРМИНОВ .....</b>	<b>88</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>89</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ А (справочное). Методика расчета степени согласованности оценки и мнений и компьютерной аналитической системы при диагностике ДПЛ .....</b>	<b>109</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность темы исследования**

Несмотря на существенное расширение спектра современных диагностических технологий, в широкой клинической практике сохраняются проблемы в определении нозологической принадлежности диссеминированных поражений лёгких (ДПЛ) [Авдеев С. Н., 2019; Илькович М. М., Новикова Л. Н. и др., 2016; Илькович М. М., Новикова Л. Н., 2018]. Широка структура нозологических форм (более 100 нозологий), формирующих синдром диссеминированного поражения легких, необходимость участия в диагностическом процессе представителей различных клинических специальностей [Чучалин А. Г., 2016; Визель А. А., 2017; Авдеев С. Н., 2019], достаточно часто возникающая потребность в морфологической верификации процесса и невозможность исключить туберкулезную этиологию поражения определяют необходимость госпитализации значительной части этих пациентов в диагностические отделения противотуберкулезных диспансеров и клиник профильных научно-исследовательских институтов [Стерликов С. А., Васильева И. А., Тестов В. В., 2015; Черняев А. Л., 2017; Черняев А. Л., Тюрин И. Е. и др., 2017; Авдеев С. Н., 2019; Самсонова М. В., Черняев А. Л., 2019; Шмелев Е. И. 2001; Карпина Н. Л., Посаженникова С. Ю., Перфильев А. В. и др. 2015; Петров Д. В.] в соответствии с действующим Порядком оказания медицинской помощи больным туберкулезом, однако структура госпитализируемых пациентов, основные причины диагностических затруднений изучены недостаточно, критерии выбора тактики и эффективность применения разнообразных методов верификации диагноза у этого контингента больных требуют уточнения [Иваничкина А. В., Штанзе В. А., Ануфриев А. В. и др., 2015; Зайцева А. С., Шмелев Е. И., Лепеха Л. Н. и др., 2018].

Не вызывает сомнений, что одним из основных направлений совершенствования диагностики диссеминированных поражений легких и снижения вероятности диагностических ошибок является своевременное применение морфологических и бактериологических методов верификации процесса [Сивокозов И. В., Шмелев Е. И., Ловачева О. В., 2013].

Несмотря на внушительный арсенал методов этиологической диагностики, средний уровень выявления возбудителя у вновь выявленных больных туберкулезом в РФ не превышает 50% [Global tuberculosis report: World Health Organization, 2021]. Невозможность на амбулаторном этапе достоверно исключить туберкулезную этиологию поражения определяет 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], в соответствии с действующим Порядком оказания медицинской помощи больным туберкулезом (приказ Минздрава России от 15.11.2012 № 932н (ред. от 21.02.2020) «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом»).

Среди многочисленных методов получения диагностического материала предпочтение отдается малоинвазивным видеозендоскопическим технологиям: трансбронхиальной биопсии легкого (ТББЛ) и биопсии легких из торакоскопического доступа [Самородов Н. А., Сабанчиева Ж. Х., Васильев И. В., 2021]. В настоящее время трансбронхиальная биопсия легкого (ТББЛ) является наиболее распространенной и доступной методикой для получения ткани легкого как в клиническом, так и экономическом плане [Rentz R. J., Argento A. C., Colby T. V. et al., 2017]. Для данного метода характерна хорошая переносимость процедуры больными, незначительное число осложнений [Чернеховская Н. Е., Федченко Г. Г., Андреев В. Г. и др., 2011].

Одним из недостатков ТББЛ является ее недостаточная информативность (40–70%) вследствие нередких случаев получения неизменной легочной ткани, что повышает частоту повторных вмешательств и удлиняет время пребывания пациента в стационаре [Сивокозов И. В., Ловачёва О. В., Шмелёв Е. И., 2012].

### **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 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.

В решении возможности повышения информативности ТББЛ наше внимание привлекли возможности машинного зрения, в частности – возможности компьютерного 3D-моделирования.

Клинический опыт применения современных технологий анализа данных лучевых исследований на основе компьютерного зрения дает основание предполагать, что одним из перспективных направлений решения этой задачи является применение компьютерного 3D-моделирования [Терновой С. К., Чеповский А. М., Веселова и др., 2019; Морозов С. П., Владзимирский А. В., Гомболецкий 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]. В настоящее время происходит активное развитие биомедицинских исследований в области анализа и распознавания изображений на основе данных, полученных при компьютерных исследованиях [Heimann T., Meinzer H. P., 2009; Selvaraj Assley P. S. B., Chellakkon N. S., 2014; Глыбочко П. В., Аляев Ю. Г., Терновой С. К., и др., 2012; Ерофеев С. В., Шишкин Ю. Ю., Федорова А. С., 2016; Черных А. В., Малеев Ю. В., Шевцов А. Н.]. 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 95%-й доверительный 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  $p < 0,05$ .

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

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

1. Ориентация на традиционные клиничко-рентгенологические критерии диагностики диссеминированных поражений 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 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 4 международных научных форумах: Proceedings of the IV International Young Researchers Conference, 2017; European Respiratory 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: «Схема алгоритма подсчета объема измененной ткани при диссеминированном поражении легких (ДПЛ) с применением метода трехмерной реконструкции»; RUS №113014 от 23.12.2019: Схема «Дифференциальная диагностика заболеваний, сопровождающихся диссеминированным поражением легких»).

**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.** Личный вклад автора в исследование состоял в определении идеи работы, ее обосновании по данным научной литературы, 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.

## **Глава 1. ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ ДИССЕМНИРОВАННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ЛЕГКИХ (обзор литературы)**

### **1.1. Основные составляющие проблемы диагностики диссеминированных поражений легких**

Несмотря на существенное расширение спектра современных диагностических технологий, в клинической практике сохраняются проблемы в определении нозологической принадлежности диссеминированных поражений лёгких [1; 8; 17; 26; 36; 52; 55; 68; 98; 99].

Эти трудности определяются шириной структуры нозологических форм (более 100 нозологий, часть из которых – с неизвестной этиологией), формирующих синдром диссеминированного поражения легких, сходством клинико-рентгенологической картины поражений при различных нозологиях и необходимостью участия в диагностическом процессе представителей различных клинических специальностей [55; 62; 63; 65]. Частота диагностических ошибок у данного контингента пациентов, по данным разных авторов, может достигать 25 и более (до 88) процентов [68], при этом адекватная специализированная помощь им оказывается нередко через 1,5–2 года после возникновения первых признаков заболевания [12; 22; 55; 95; 96].

Ошибки диагностики приводят к назначению неверного, зачастую достаточно агрессивного лечения с использованием глюкокортикостероидов, цитостатиков, антибиотиков, специфической химиотерапии, часто без морфологического подтверждения диагноза [55; 81; 94]. Нередко отсутствие лечебного эффекта после начала ошибочно назначенной терапии может расцениваться как проявление недостаточной интенсивности терапии и вести к замене или увеличению дозировок назначаемых средств [51; 91]. В этих условиях весьма вероятно развитие ятрогенных осложнений, существенно изменяющих клинику заболевания, что затрудняет диагностический поиск и нередко ухудшает прогноз [54; 95].

В историческом плане изучение трудностей диагностики, связанных с диссеминированным поражением легких, началось с конца 19-го века, что нашло свое

отражение в научных трудах по морфологии туберкулеза [70]. Как писал еще в 1949 г. Г. Р. Рубенштейн: «При дифференциальной диагностике легочного заболевания врач должен, прежде всего, ответить на два вопроса: имеется ли в данном случае туберкулез, а если туберкулеза нет, то какова природа имеющегося неспецифического заболевания». Уже с начала 1950-х гг. представлены работы многих известных отечественных и зарубежных ученых, посвященные изучению вопросов диагностики туберкулеза [Абрикосов А. И., Струков А. И.; Чистович А. Н.; Рабухин А. Е., 1963; Рейнберг С. А., 1964; Bottiger et al., 1962; Wurm, 1968; Steinbrück, 1971), а также сходных с ним заболеваний [70]. В этот период появились исследования, посвященные заболеваниям с лучевой картиной легочной диссеминации и содержащие классификацию этих заболеваний (от 80 до 150 нозологических форм) [70]. С 1960-х годов были описаны биоптические методы диагностики, а с 1965 г. для диагностики ДПЛ стала применяться трансбронхиальная биопсия легкого, которая впервые была выполнена Andersen и соавторами [70].

Особенности, связанные с полиэтиологичностью и мультидисциплинарностью подходов в диагностике ДПЛ, в полной мере отражены в терминологии и классификациях этих заболеваний [13; 95; 128; 141].

Анализируя данные литературы по вопросу классификации ДПЛ, можно отметить тенденции к распределению заболеваний по рентгенологическому и этиологическому факторам [95]. По рентгенологическим признакам ДПЛ предложено делить на диссеминированные и интерстициальные поражения легких [95]. Понятие диссеминированного поражения легких акцентировано на внешнее проявление болезни и включает в себя гетерогенную группу заболеваний, объединенную рентгенологическим синдромом двусторонней диссеминации [13; 95; 128; 141]. Термин «интерстициальные заболевания легких» (ИЗЛ) указывает еще и на морфологические структуры, в которых развивается патологический процесс [95; 101]. Однако данный термин не отражает суть проблемы в тех случаях, когда при заболеваниях и синдромах, входящих в эту группу, поражается не только интерстициальная ткань, но и другие структуры легочной паренхимы [95]. Кроме того, имеется ряд заболеваний (альвеолярный протеиноз легких, альвеолярный

микrolитиаз и др.), при которых интерстициальная ткань не поражается [95]. В классификации, основанной на этиологическом принципе, акцент делается на клинические и морфологические особенности [84, 95]. Несмотря на то, что среди заболеваний с синдромом ДПЛ существуют собственные классификации для каждой нозологии, видно стремление к созданию классификации, охватывающей все встречающиеся поражения легких по клинико-нозологическому принципу [95]. Однако предложенные множественные классификации не являются в полной мере объективными и не отражают в полной мере суть проблемы [95].

К настоящему времени актуальность определения нозологической принадлежности при ДПЛ продолжает сохраняться, что постоянно подчеркивается в публикациях и докладах на различных научных форумах, посвященных диагностике ДПЛ, как в нашей стране, так и за рубежом [1; 2; 27; 28; 29; 38; 87; 101; 152].

## **1.2. Методы и алгоритмы диагностики диссеминированных поражений легких**

Поскольку широкий спектр нозологий, формирующих синдром диссеминированного поражения легких, требует участия в диагностическом процессе представителей различных клинических специальностей [1; 16; 77; 88; 97], дифференциальная диагностика этих заболеваний на современном этапе носит междисциплинарный характер [53; 70; 81; 115]. Однако тактика ведения таких пациентов, в силу отсутствия единых подходов из-за большого разнообразия нозологий, остается дискуссионной и, вследствие этого, – вовлеченности в диагностический процесс большого количества специалистов [25; 26].

### **Методы диагностики диссеминированных поражений легких**

#### ***Лучевые методы исследования***

Рентгенологические методы позволяют выявить диссеминированное поражение и предположить наиболее вероятную этиологию заболевания (интерстициальные, гранулематозные поражения и пр.) [2; 26; 28; 38; 54; 84; 87; 95]. В настоящее время метод рентгенографического исследования является скрининговым для выявления ДПЛ и позволяет определить дальнейшую тактику

лучевого обследования [4; 78]. Данные обзорной рентгенограммы органов грудной клетки позволяют выявить наличие ДПЛ, но в большинстве случаев недостаточно информативны в определении этиологии, поскольку рентгенологические признаки диссеминированных процессов в легких схожи [2; 24; 26; 37; 52; 78; 80; 87, 135], кроме того при ряде патологических процессов элементы диссеминации не видны при традиционном рентгенологическом исследовании [78]. Базовым методом для неинвазивной диагностики ДПЛ, позволяющим предположить ту или иную нозологию, оценить распространенность процесса и проследить за его динамикой, является мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) [4; 5; 12; 34; 54; 59; 107; 133; 137; 147]. Так, чувствительность ее для саркоидоза органов дыхания составила 77%, специфичность 91% [6; 49]. В исследованиях подчеркивается сложность интерпретации лучевой картины при диссеминированных поражениях [5; 6; 954]; в частности, диссеминированный туберкулез легких (ДТЛ) отличается большим полиморфизмом, для него характерно многообразие рентгенологических синдромов [4; 5; 75], и хотя диссеминированный туберкулез легких не относится непосредственно к интерстициальным заболеваниям, по сходству клинико-рентгенологической картины и изменениям интерстициальной ткани диссеминированный туберкулез нередко рассматривают в общем ряду нозологий, объединенных в группу интерстициальных заболеваний легких [6; 156]. По данным МСКТ, все формы диссеминированного туберкулеза характеризуются развитием смешанных очаговых и интерстициальных изменений в легких. Степень выраженности интерстициальных изменений и их характер существенно зависят от длительности заболевания и патогенетического варианта его развития. Для саркоидоза наиболее частыми рентгенологическими проявлениями является синдром мелкоочаговой диссеминации и синдром «матового стекла», а также лимфаденопатия средостения [6; 156]. При микобактериозах легких очаги диссеминации имеют неравномерную, асимметричную распространенность и преимущественно подплевральную, перибронховаскулярную локализацию. Изменения бронхов характеризуются распространенными бронхоэктазиями проксимальных, дистальных отделов бронхов, бронхиол в нижних долях, средней

доле и язычковых сегментах легкого с признаками симптома «дерево в почках» [4; 6]. Для экзогенного аллергического альвеолита (ЭАА), особенно для острого варианта, характерно наличие симптома «матового стекла» в обоих легких и периваскулярных инфильтратов, для подострого течения ЭАА – мелкоочаговой диссеминации, для хронического – крупноочаговых изменений на фоне утолщения междольковых и межлобулярных перегородок, развитие кистозных изменений в субплевральных зонах [42].

Таким образом, МСКТ является обязательным компонентом диагностического алгоритма при постановке диагноза у пациентов с ДПЛ [4; 12; 34; 54; 59; 107; 133; 137; 147], а сопоставление выявленных рентгенологических изменений с результатами морфологического исследования позволяет устранить многие вопросы, возникающие при установлении диагноза ДПЛ [4; 71]. Вместе с тем, рентгенологическая картина при ДПЛ не всегда является характерной для определенного заболевания, что в таких случаях определяет необходимость морфологической верификации процесса [4; 49; 63; 112; 123].

### ***Микробиологические методы исследования***

Этиологическая диагностика туберкулеза в Российской Федерации включает молекулярно-генетические и бактериологические методы, при этом, основной целью диагностики является получение точных и достоверных результатов в кратчайшие сроки [35; 60; 66]. Молекулярно-генетические методы обладают высокой диагностической эффективностью и позволяют получить результат в течение 1–2 суток [35; 66], однако не дают возможности дифференцировать живые и погибшие микобактерии [35]. Традиционные бактериологические исследования, включающие микроскопию и культивирование на плотных и жидких питательных средах, обладают более низкой разрешающей способностью, а время оборота теста для них существенно больше [35; 66]. По указанным выше причинам в алгоритмы этиологической диагностики туберкулеза в настоящее время включаются все перечисленные методы (как молекулярно-генетические, так и бактериологические), однако «золотым стандартом» диагностики остаются культуральные методы [35; 66; 72; 73].

Поскольку микробиологические исследования производятся с целью этиологической диагностики и определения активности процесса [66; 72; 73], основными требованиями для этих исследований являются быстрое и достоверное обнаружение возбудителя и определение его лекарственной устойчивости [66].

Выявление бактериовыделения основывается на данных микроскопического и культурального исследования мокроты, бронхоальвеолярного смыва или биопсийного материала [35; 66; 72; 73]. Этими методами изучается интенсивность и динамика бактериовыделения, наличие лекарственной устойчивости [35; 66; 72; 73]. Ограничением данного метода является его сравнительно низкая чувствительность; кроме того, микроскопия не дает возможности дифференцировать микобактерии туберкулезного комплекса от нетуберкулезных микобактерий [35; 66]. Вместе с тем, все более широкое распространение микобактериозов диктует необходимость проведения такой дифференциации, а также определения вида НТМБ и тестирование лекарственной чувствительности возбудителей [35; 66; 72]. Видовую идентификацию нетуберкулезных микобактерий возможно провести только после получения культуры микроорганизма на плотной или жидкой питательной среде [35; 66]. В настоящее время видовую идентификацию НТМБ осуществляют с использованием технологии масс-спектрометрии, которая позволяет получить результат в течение одних суток, однако длительность роста культуры обуславливает увеличение времени оборота теста минимум (при использовании жидких питательных сред) до 2–3 недель после поступления диагностического материала в лабораторию [35; 66].

Молекулярно-генетические методы выявления специфических фрагментов дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) микобактерий в мокроте, промывных водах бронхов и аспирате производится методом ПЦР (полимеразная цепная реакция) в режиме реального времени с использованием коммерческих тест-систем [66; 72]. Получение положительного результата методом ПЦР о наличии в диагностическом материале микобактерий туберкулезного комплекса не требует дополнительной дифференциации МБТ от НТМБ, так как однозначно указывает на принадлежность возбудителя к этому комплексу [35; 66].

Несмотря на внушительный арсенал методов этиологической диагностики, средний уровень выявления возбудителя у вновь выявленных больных туберкулезом в Российской Федерации не превышает 50% [118]. При отсутствии этиологического подтверждения диагноза, ведущую роль в его верификации приобретают рентгенологические, патоморфологические, функциональные и другие клинические методы диагностики [66; 72].

### ***Другие методы исследования, используемые в определении нозологической принадлежности ДПЛ***

Кроме вышеперечисленных методов в диагностике ДПЛ, в зависимости от предполагаемой этиологии, применяется широкий спектр вирусологических, бактериологических, микологических, серологических, иммунологических [8; 50] и биохимических методов исследования, в том числе исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) [12; 41; 113; 130; 144; 153].

В ряде исследований сообщается о том, что для интерстициальных поражений характерно более высокое содержание нейтрофилов, а для саркоидоза – лимфоцитов в БАЛЖ [113; 130; 144]. Отмечено также, что для саркоидоза характерно сочетание более высокого содержания лимфоцитов (30–50%) с низким количеством гранулоцитов, в то время как для интерстициальных поражений доля лимфоцитов составляла менее 30% при повышенном содержании гранулоцитов [113; 130; 144]. Количество нейтрофилов в БАЛЖ выше при обычной интерстициальной пневмонии (7,0%), чем при неспецифической интерстициальной пневмонии (3,0%) [153]. Напротив, количество лимфоцитов в БАЛЖ было значительно выше при неспецифической интерстициальной пневмонии, чем при обычной интерстициальной пневмонии (5,5%) [153]. Однако различия в количестве клеток БАЛЖ при этих заболеваниях не всегда были статистически значимы [153].

Таким образом, анализ БАЛЖ предоставляет дополнительную информацию, на основании которой можно заподозрить нозологическую принадлежность ДПЛ, однако эти данные должны быть подтверждены другими методами диагностики [113; 130; 144]. Кроме того, проведение этих исследований сложно и достаточно затратно: необходимы специальные лаборатории и участие врачей различных специальностей [41; 53].

### *Методы получения диагностического материала*

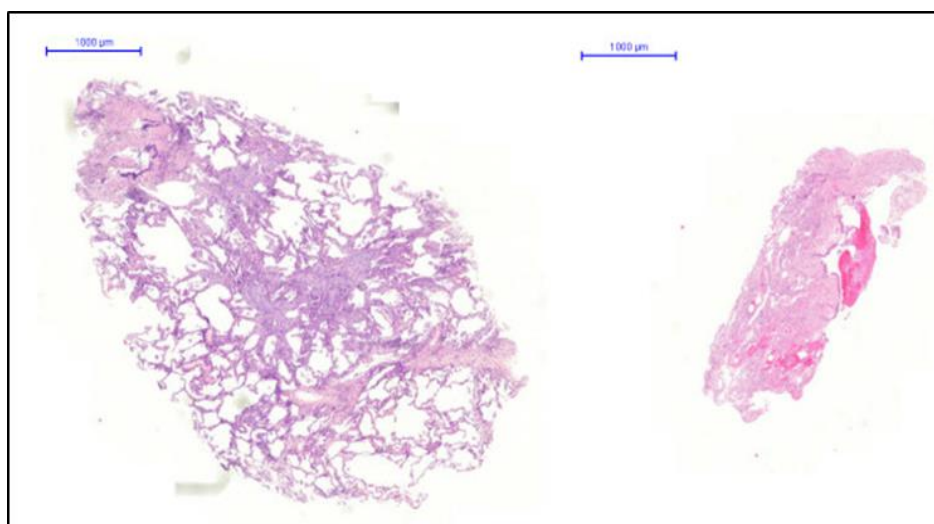
Не вызывает сомнений, что одним из основных направлений совершенствования диагностики диссеминированных поражений легких и снижения вероятности диагностических ошибок является своевременное применение морфологических и бактериологических методов верификации процесса [12; 31; 69; 76; 77; 88; 121]. Среди многочисленных методов получения диагностического материала предпочтение отдается малоинвазивным видеоэндоскопическим технологиям: ТББЛ и биопсии легких из торакоскопического доступа [22; 55; 69; 79; 103; 107; 145].

Одним из перспективных методов получения биоптата у больных ДПЛ с подозрением на гранулематозное поражение, обеспечивающий высокую частоту морфологической верификации, по данным ряда исследований, является трансторакальная игловая гистобиопсия легких (ТИГБЛ) под МСКТ навигацией [40; 121]. При этом методе получения материала частота осложнений сопоставима с частотой осложнений при ТББЛ [40; 121]. Высокая информативность ТИГБЛ у этой категории больных определяется навигационными возможностями МСКТ в выборе оптимальной зоны биопсии и техническими особенностями забора материала, что значительно повышает вероятность получения патологически измененной легочной ткани, пригодной для комплексного лабораторного исследования [40; 121]. Однако этот метод технологически дорогостоящ и сопровождается высокой лучевой нагрузкой на пациента и врача [121].

Другим, не менее значимым методом получения биоптата является трансбронхиальная тонкоигольная биопсия под контролем эндобронхиальной сонографии (EBUS-TBNA) [39; 89; 67; 90], которая наиболее широко применяется в онкологии; при использовании в целях стадирования рака легкого методика по эффективности не уступает медиастиноскопии [39; 67]. Специфичность и чувствительность EBUS-TBNA лимфоузлов средостения при дифференциальной диагностике опухолевых процессов достигает 92–100% и 97–100% соответственно [39; 86; 134], однако необходимость приобретения дорогостоящего оборудования и расходных материалов, а также сложность самого метода ограничивают

возможности его широкого клинического применения [107]. Еще одним ограничением в применении EBUS-TBNA, в первую очередь, в целях диагностики неопухолевых поражений, являются малый объем получаемого материала и возможность пунктировать только перибронхиально расположенные образования [39; 86; 134].

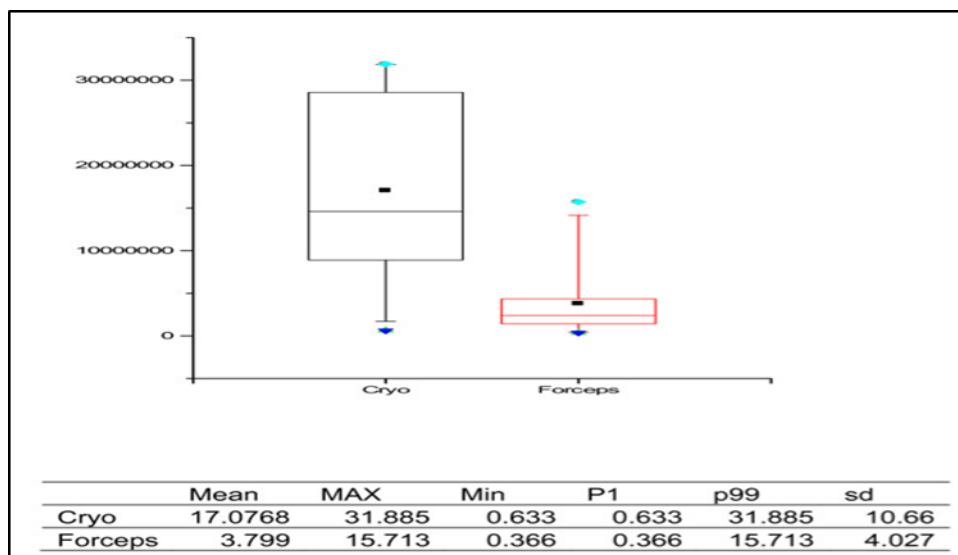
Кроме того, для морфологического подтверждения диагноза при ДПЛ в настоящее время активно исследуются возможности трансбронхиальной криобиопсии [64; 123; 136; 142; 143; 149]. Американской коллегией специалистов в области торакальной медицины (American College of Chest Physicians, CHEST) и рядом публикаций других исследовательских коллективов показаны высокая информативность метода при интерстициальных поражениях, сопоставимая с хирургической биопсией легкого: примерно 80% для трансбронхиальной криобиопсии против 95% для хирургической биопсии [123; 149]; в то же время ряд исследователей указывают, что хирургические биопсии легких сопряжены с более высокими рисками развития осложнений относительно трансбронхиальной криобиопсии [69; 103; 105; 125]. Одним из важных преимуществ криобиопсии по сравнению со щипцовой биопсией является возможность получения более крупных образцов ткани легких [102; 121] (Рисунок 1.1).



**Рисунок 1.1** – Слева: материал, полученный при криобиопсии, справа: при обычной щипцовой биопсии [121]

По данным исследований при получении материала с помощью биопсийных

щипцов средняя площадь биоптата легкого составляла 5,82 мм<sup>2</sup> (0,58–20,88 мм<sup>2</sup>), при использовании кризондов – 15,11 мм<sup>2</sup>, (2,15–54,15 мм<sup>2</sup>,  $p < 0,01$ ) (Рисунок 1.2) [102; 121].



**Рисунок 1.2** – Сравнение размеров образцов биоптата, полученного при криобиопсии и щипцовой биопсии легкого, график в мкм<sup>2</sup>, статистические данные в мм<sup>2</sup> [121]

Также несомненным достоинством криобиопсии является более высокое качество получаемого образца из-за отсутствия артефициальных изменений (повреждения материала за счет раздавливания) [102; 120; 150]. Данные преимущества заметно повышают диагностическую ценность криобиопсии в сравнении со щипцовой биопсией [102; 120], однако в настоящее время не совсем ясно, какова стоимость этой дополнительной информации с точки зрения рисков осложнений [102; 120; 150]. В ряде публикаций сообщается о пневмотораксах, тяжелых кровотечениях и нескольких случаях обострений заболевания после криобиопсии [102; 120; 150]; в то же время их количество было невелико [123]. Основное беспокойство у исследователей вызывает повышенный риск кровотечения, связанный с забором большего объема ткани, что следует учитывать при подготовке к исследованию [123; 136; 149]. Во всех представленных сообщениях подчеркивалась необходимость дальнейшего изучения безопасности трансбронхиальной криобиопсии и ее места в алгоритмах диагностики ДПЛ [123; 136; 140; 149].

Можно полагать, что в настоящее время ТББЛ является наиболее распространенной и доступной методикой для получения ткани легкого как в клиническом, так и экономическом плане [24; 39; 85; 134; 141].

Результативность выполнения ТББЛ в первую очередь определяют количество биоптатов и место забора материала [24]. По данным литературы, количество биоптатов при проведении ТББЛ у больных саркоидозом с поражением легких должно быть не менее 4, а при выявлении только внутригрудной лимфаденопатии – не менее 5; показано, что с увеличением числа биоптатов вероятность морфологической верификации саркоидоза возрастает: при исследовании 10 биоптатов (по 5 из верхней и нижней долей легкого) положительный результат отмечался, в среднем, в 97% [24]. Хотя такое большое количество одномоментных биопсий по данным авторов и не приводило к осложнениям (ни одного пневмоторакса или значимого кровотечения не наблюдалось), тем не менее, для рутинной клинической практики эти рекомендации оказываются несостоятельными в силу существенно меньшего опыта и возможностей применения таких вмешательств у практических врачей [24; 106; 158]. В одном из исследований было показано, что уменьшение числа биоптатов с 10 до 5 существенно отражалось на результативности метода, однако, если биопсию брали из максимально измененной (по данным МСКТ) доли легкого, диагноз удалось верифицировать почти у 90% пациентов, причем в каждом втором биоптате находили саркоидные гранулемы [24; 111]. Кроме того, в случаях выраженных фиброзных изменений (IV рентгенологическая стадия саркоидоза) МСКТ позволяла увеличить информативность ТББЛ, по-видимому, еще и вследствие возможности избежать биопсии из зон легочного фиброза [24]. Показано, что при саркоидозе ТББЛ имеет более высокую диагностическую ценность в стадиях II и III (70%) в сравнении с I стадией (55%) [126], однако в исследовании отмечалось, что в стадии I (при поражении только внутригрудных лимфоузлов) в полученном при ТББЛ диагностическом материале могут быть обнаружены гранулемы [126]. Авторы полагают, что наиболее значимо на диагностическую результативность метода влияет число биоптатов: вероятность

постановки диагноза в зависимости от количества биоптатов имеет вид логарифмической кривой и увеличивается с каждым биоптатом [126].

Стремление уменьшить число биопсий без снижения информативности диагностики заставляет искать пути оптимизации метода [24; 117], направленные преимущественно на совершенствование возможностей выбора места биопсии. Однако, не смотря на достаточно высокое развитие видеоподдержки при этом виде биопсии, обнаружение объектов, скрытых от прямой визуализации, представляет серьезные трудности и снижает эффективность вмешательства [24; 117].

Несмотря на значительное развитие инструментальных, в том числе биопсийных и лабораторных методов диагностики, в ряде случаев не удается верифицировать патологический процесс в легких без применения хирургического вмешательства (видеоассистированной торакоскопической биопсии, медиастиноплевроскопии или миниторакотомии) [55; 61].

Выбор конкретного метода хирургической диагностики рядом авторов предлагается осуществлять на основании синдромного принципа: при увеличении лимфатических узлов центрального средостения и наличии признаков ДПЛ рекомендуется проводить парастернальную медиастиноплевроскопию (ПМС), либо видеоторакоскопию (ВАТС); при увеличении лимфатических узлов переднего средостения – ПМС; при наличии симптомов ДПЛ без признаков лимфаденопатии – ВАТС или открытую биопсию легкого (ОБЛ) [47]. По мнению многих исследователей, видеоторакоскопия в настоящее время является методом выбора для получения хирургического биоптата ткани легкого для целей дифференциальной диагностики [55; 139]. ВАТС с биопсией легкого позволяет взять достаточное количество материала для гистологического исследования из различных мест легкого, при необходимости выполнить биопсию плевры или лимфатического узла и обладает высокой диагностической эффективностью при ДПЛ (97,5–100%) [22; 55; 139]. Можно считать общепризнанным, что достоинством хирургических методов получения биопсийного материала является их высокая информативность [22; 55; 69; 103; 105; 125].

К недостаткам данных операций можно отнести риск развития осложнений,

включая связанные с наркозом, необходимость госпитализации; отсутствие возможности мануальной пальпации патологического процесса; необходимость дополнительной подготовки хирурга в части практических навыков в эндоскопической хирургии; потребность в дорогостоящих расходных материалах [22; 55; 69; 103; 105; 125].

Выбор метода биопсии рекомендуется проводить коллегиально с участием пульмонолога, рентгенолога, патоморфолога, бронхолога и торакального хирурга для того, чтобы, при минимальной травматизации больного, получить максимальную информацию о процессе в легких [22; 51].

### **Алгоритмы диагностики диссеминированных поражений легких**

Общепринятой схемы диагностики в настоящее время нет; диагностические алгоритмы у этой группы больных включают три основных компонента: 1) тщательное исследование анамнеза и клинической симптоматики заболевания; 2) проведение МСКТ; 3) исследование биопсийного материала [55; 62]. Тем не менее, возможны существенные различия в алгоритмах диагностики в зависимости от предполагаемой нозологии [1; 12; 22; 26].

Поскольку на момент выявления диссеминированного поражения легких диагноз носит в большинстве случаев вероятностный характер в связи с недостаточным количеством объективных критериев для установления диагноза, а также оценки показаний к биопсии и другим вмешательствам [34; 51; 53; 63; 115], в большинстве исследований по проблемам диагностики ДПЛ подчеркивается важность мультидисциплинарного подхода [55; 62; 63; 65]. В некоторых исследованиях показано, что диагноз после обсуждения в ходе мультидисциплинарного консилиума оказывался изменен у 37–50% больных [51; 127; 152], однако для повышения диагностической точности каждый участник консилиума должен быть достаточно опытным и высококвалифицированным экспертом в своей области, при этом уровень авторитета у всех членов команды должен быть равноценным для исключения доминирования мнения кого-либо из них в дискуссии [51; 53].

Общим для большинства предложенных алгоритмов диагностики при

выявлении пациентов с синдромом ДПЛ является условное разделение этих пациентов на две группы [70]. В первую группу входят пациенты, у которых по результатам стандартного обследования имеются достаточные основания для предположительного диагноза и направления к специалистам: онкологам, инфекционистам, ревматологам и пр., в том числе и к фтизиатру при наличии бактериовыделения и/или достаточно специфической картины легочного поражения; во вторую группу входят пациенты, у которых диагноз после проведенного обследования остается неясным [70]. Для этой группы характерно отсутствие патогномичных клинических проявлений, симптомов и полиморфная рентгенологическая картина [70], что в большинстве случаев не позволяет исключить туберкулезную этиологию поражения. В соответствии с действующим приказом Министерства здравоохранения РФ N 932н, невозможность исключения туберкулезной этиологии поражения определяет необходимость направления таких пациентов в туберкулезные диспансеры, в структуре которых для этих целей предусмотрены отделения дифференциальной диагностики, а постановка клинического диагноза возлагается на врача-фтизиатра [9; 21; 80].

Кроме того, различия в алгоритмах обследования могут быть связаны с проблемой коморбидной и сочетанной патологии: у пациента могут быть сразу несколько заболеваний, для которых характерно наличие ДПЛ, например, у больных ВИЧ-инфекцией в сочетании с туберкулезом легких или микобактериозом, или при сочетании саркоидоза и лимфомы [15; 18; 41; 44; 97].

Различия диагностических критериев постановки диагноза для широкого спектра нозологий, формирующих синдром ДПЛ, также оказывают существенное влияние на содержание и последовательность диагностических мероприятий в алгоритме обследования. Например, для интерстициальных поражений легких, в том числе для идиопатического легочного фиброза, ведущим диагностическим критерием является совокупность данных рентгеновской компьютерной томографии высокого разрешения: преобладание изменений в базальных, кортикальных отделах легких; диффузные ретикулярные изменения; сотовое легкое с тракционными бронхоэктазами и без них, при отсутствии любых признаков,

противоречащих данной патологии; применение хирургических методов получения образцов тканей рекомендуется только при несоответствии лучевых признаков картине идиопатического легочного фиброза [1; 16].

В то же время, для очагово-фокусных поражений, характер которых не позволяет исключить инфекционную природу процесса, как правило, необходимо морфологическое или бактериологическое подтверждение диагноза, что определяет обязательное включение в алгоритм методов получения материала для проведения этих исследований, в первую очередь, хирургических [26].

При некоторых заболеваниях, например туберкулезе и саркоидозе, сходство морфологических проявлений и отсутствие патогномоничных критериев диагностики не всегда позволяют однозначно определить этиологию процесса [20], что так же добавляет специфичности в используемый алгоритм обследования.

Вследствие вышеперечисленных особенностей время постановки окончательного диагноза при диссеминированных поражениях легких значительно варьирует в зависимости от избранной тактики и может быть достаточно продолжительным, что свидетельствует о необходимости оптимизации диагностического процесса для сокращения сроков установления окончательного диагноза [14].

### **1.3. Опыт и перспективы клинического применения 3D-моделирования в диагностике заболеваний органов дыхания**

Идея применения трехмерных медицинских изображений, а именно, данных компьютерной томографии для создания физической модели впервые была предложена в 1979 году [45; 122].

В настоящее время происходит активное развитие биомедицинских исследований в области анализа и распознавания изображений на основе данных, полученных при компьютерных исследованиях [43; 122; 119; 146]. Технологии компьютерного анализа и распознавания данных, полученных при лучевых (рентгенография, МСКТ), ультразвуковых, магнитно-резонансных (МРТ) исследованиях активно разрабатываются практически во всех областях

клинической медицины [23; 43; 83; 151; 154; 155; 157]. Развитие алгоритмов машинного обучения, в том числе машинного зрения, предоставляет широкие возможности в области автоматизации биомедицинских задач [43; 45; 46; 74; 110; 122; 146; 148]. Компьютерная обработка и автоматизация анализа изображений позволяет обработать большие объемы данных, повысить точность медицинской диагностики, снизить роль человеческого фактора в принятии решений, сократить временные затраты и стоимость медицинских исследований, [43; 45; 74; 110; 122; 148]. В диагностике возможности 3D-моделей используются для оценки клинически важных параметров исследуемых объектов: формы, объема, количества и т.д. [7; 43; 83; 92].

Немаловажное значение также имеет свойство 3D-моделей и других современных средств представления визуальной информации улучшать восприятие диагностических данных, отображая процессы, которые сложно воспринимать в двухмерном изображении [11; 19; 37; 43], что все более широко используются как в работе с пациентами, так и в процессе обучения студентов и врачей. Также возможности 3D-моделирования используются для создания медицинских симуляторов и создания индивидуальных анатомических моделей и имплантатов как основы для 3D-печати [3; 19; 30; 58; 157].

Использование 3D-моделей, созданных на основе МСКТ или МРТ, позволяет детально и поэтапно спланировать оперативное пособие, провести симуляцию хирургического вмешательства до операции, основываясь на индивидуальных особенностях анатомии пациента, что облегчает интраоперационную ориентировку хирурга и снижает риск осложнений [3; 17, 19; 37; 43; 93; 114; 151].

Для получения цифрового трехмерного изображения наиболее часто применяются данные, полученные при проведении компьютерной и магнитно-резонансной томографии. В зависимости от конкретной ситуации, алгоритм создания цифровой трехмерной модели может варьироваться [19; 43; 93]. Используемые для создания 3D-моделей данные МСКТ или МРТ представлены, как правило, в файле формата DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine/ цифровое изображение и коммуникации в медицине) [19; 93; 151;]. После построения цифровой

модели имеющиеся данные используются для расчета пространственного соотношения объекта. Затем идет создание 3D-модели из первоначально полученных двухмерных слоев и сегментирование изображения [43; 93].

3D-моделирование используется в различных областях медицины [19; 37; 43]. В сосудистой хирургии применяются индивидуальные модели чревного артериального ствола; персональные модели аорты используются для разметки фенестрации трансплантата при размещении ветвей сосудов [37]. Имеются публикации, описывающие опыт симуляции патологий с использованием 3D-моделирования при подготовке к кардиоторакальным операциям по поводу эндопротезирования аорты [37; 100], а также рака паренхимы почки [3; 37]. Предоперационное моделирование позволяет более точно определить топографоанатомические взаимоотношения в области предполагаемого вмешательства печени, селезенки и поджелудочной железы [33; 48].

Опыт применения во фтизиопульмонологии ограничен отдельными сообщениями. Так имеются сообщения о применении 3D-моделирования для создания виртуальных моделей и использования их для предоперационного планирования в торакальной хирургии [104; 108; 131], а именно для детальной оценки синтопии легкого при подготовке к операциям по поводу одиночных образований (туберкулемы, рак) и оценке ангиоархитектоники легочных сосудов в зоне оперативного вмешательства [82; 83].

Описан опыт применения использования 3D-моделирования с использованием российской системы «Автоплан» в хирургии туберкулом при планировании операции с целью уточнения синтопии легкого [11]. Использование программы позволило скорректировать план операции и уточнить линию резекции с учетом анатомических особенностей верхушечного и заднего сегментов верхней доли правого легкого [129]. Кроме того, построение 3D-модели с использованием системы «Автоплан», по опыту авторов, позволяют уточнить локализацию и выраженность изменения внутригрудных лимфоузлов, поражение которых нередко наблюдается при туберкулезе легких, что позволяет сделать вывод о перспективах применения этого направления в торакальной хирургии [129].

Имеются сообщения о попытках создания 3D-моделей для печати индивидуальных анатомических моделей органов дыхания и использовании их при подготовке к операции, а также использование 3D-моделирования для создания индивидуальных имплантатов и протезов дыхательных путей [104; 108]. Однако, это направление в настоящее время в большинстве случаев не выходит за рамки экспериментальных исследований, главным образом, вследствие ограничений по применению в клинике биосовместимых материалов для 3D-печати, отсутствия стандартизированных подходов к использованию и критериев выбора как материалов, так и технологий использования 3D-принтеров [108].

В настоящее время идет разработка программ для создания виртуальной бронхоскопии на основе данных формата DICOM, полученных при МСКТ у конкретного пациента [109; 116; 119; 132]. Однако эти программы рассчитаны на получение материала из одиночных периферических образований и прикорневых лимфатических узлов [109; 116; 119; 132].

#### **1.4. Резюме**

Актуальность проблемы диагностики диссеминированных поражений легких, наряду с длительностью и в целом недостаточной эффективностью диагностического этапа, определяется сохраняющимися сложностями выбора метода верификации патологического процесса, несмотря на расширение спектра диагностических технологий [1; 8; 17; 26; 36; 52; 55; 68; 98; 99]. Трудности при постановке клинического диагноза определяются полиэтиологичностью поражений, нередкой схожестью клинических и рентгенологических проявлений, потребностью в подтверждении этиологии процесса [55; 62; 63; 65].

Невозможность исключить туберкулезную этиологию поражения на основе рутинных обследований определяет поток диагностических пациентов в противотуберкулезные учреждения [9; 21; 80].

Одним из основных направлений совершенствования диагностики диссеминированных поражений легких и снижения вероятности диагностических ошибок при отсутствии достоверных клинико-рентгенологических и

микробиологических критериев является своевременное применение морфологических методов верификации [12; 31; 69; 76; 77; 88; 121].

ТББЛ является наиболее доступным и широко применяемым методом получения гистологического материала, но ее результативность в целом невысока, что определяет необходимость поиска путей повышения ее эффективности [24; 39; 85; 134; 141].

Клинический опыт применения современных технологий анализа данных лучевых исследований на основе компьютерного зрения дает основание предполагать, что одним из перспективных направлений решения этой задачи является применение компьютерного 3D-моделирования, однако опыт его применения в диагностике диссеминированных поражений легких ограничен и требует дальнейшего изучения [43; 45; 46; 74; 82; 83; 110; 122; 129; 131; 146; 148].

## Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Характеристика материала исследования

Методология решения поставленных задач определила дизайн работы: открытое, частично рандомизированное, ретро- и проспективное клиническое исследование, графически представленное в виде схемы (Рисунок 2.1).

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. (УНИИФ с 2017 года является филиалом ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России). На основе полученных данных был проведен ретроспективный анализ структуры расхождений направительного и клинического диагнозов, дана сравнительная оценка клинической информативности основных методов диагностики ДПЛ, разработаны методы и алгоритмы клинического применения трехмерной математической модели органов грудной клетки, разработаны практические рекомендации.

Оценка результатов внедрения в клиническую практику разработанных алгоритмов дифференциальной диагностики заболеваний, сопровождающихся диссеминированным поражением легких, дана по результатам наблюдения 137 пациентов аналогичного основной исследованной группе половозрастного состава и клинического статуса (80 мужчин и 57 женщин), госпитализированных с целью определения этиологии ДПЛ 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.



**Рисунок 2.1** – Блок-схема дизайна клинического исследования

Поскольку именно классификационные признаки должны определять тактику, в том числе при выборе методов диагностики, а также, учитывая то, что представленное исследование основано на данных МСКТ пациентов с ДПЛ в качестве группирующего признака, мы выбрали те рентгенологические синдромы, которые подразделяют поражения в легких на очагово-фокусные (синдром обширной очаговой диссеминации) и интерстициальные (синдром идиопатического интерстициального пневмонита), так как эти поражения хорошо

визуализируются современными методами лучевой диагностики (МСКТ) и могут являться объективными критериями выбора.

В группу интерстициальных поражений легких были включены: ИИП, ИЛФ, интерстициальные поражения, ассоциированные с системными заболеваниями соединительной ткани, гиперсенситивный пневмонит, ВИЧ-ассоциированные пневмоцистные пневмонии.

В группу с преимущественным очагово-фокусным поражением легких вошли: диссеминированный туберкулез, саркоидоз органов дыхания, канцероматоз легких и пневмокониоз.

Альвеолярный протеиноз и гистиоцитоз Х вошли в группу «прочих» заболеваний.

Для проспективной оценки результатов трансбронхиальной биопсии легких с использованием 3D-моделирования методом простой рандомизации были сформированы две клинические группы: в основную группу (n = 20) вошли пациенты с саркоидозом II и III стадии, для которых с помощью 3D-моделирования на основании данных МСКТ грудной клетки формировалась виртуальная навигационная карта сопровождения трансбронхиальной биопсии легких, обеспечивающая выбор места выполнения ТББЛ. В контрольную группу (n = 30) вошли пациенты с саркоидозом II-III стадии (саркоидоз органов дыхания / саркоидоз ОД), которым ТББЛ проводилась по стандартной методике. Оценка информативности ТББЛ в основной и контрольной группах проводилась на основе результатов патоморфологического исследования биоптатов.

### **Половозрастные характеристики пациентов с диссеминированным поражением легких**

Из данных, представленных в Таблице 2.1, видно, что среди пациентов с установленным в клинике диагнозом заболевания, сопровождающегося формированием ДПЛ, статистически значимо преобладали женщины, составив 62,1% случаев (n = 285); мужчины составили 37,9% случаев (n = 174). Преобладали лица трудоспособного возраста: наибольшей по численности являлась возрастная группа от 21 до 60 лет – 88,5% (406 из 459 пациентов). Доля пациентов в возрасте

до 20 лет составила 0,6% (n = 3), в возрасте 21–40 лет – 32,9% (n = 151), 41–60 лет – 55,6% (n = 255), старше 61 года – 10,9% (n = 50).

**Таблица 2.1** – Распределение наблюдаемых пациентов по полу и возрасту

Клинический диагноз	Возраст								
	пол	до 20		21–40		41–60		61 и старше	
		n	%	n	%	n	%	n	%
ДТЛ (n = 19)	м	0	0,0	7	1,5	2	0,4	1	0,2
	ж	1	0,2	4	1,0	1	0,2	3	0,7
Саркоидоз ОД (n = 273)	м	0	0,0	52	11,3	37	8,1	3	0,7
	ж	0	0,0	49	10,7	121	26,4	11	2,4
ИПЛ (n = 116)	м	1	0,9	11	9,5	22	19,0	13	11,2
	ж	1	0,9	18	15,5	42	36,2	8	6,9
Канцероматоз легких (n = 25)	м	0	0	1	0,2	7	1,5	2	0,5
	ж	0	0	2	0,4	9	2,0	4	0,9
Пневмокониоз (n = 12)	м	0	0	1	0,2	5	1,1	2	0,4
	ж	0	0	0	0,0	2	0,4	2	0,4
Прочие (n = 8)	м	1	12,5	3	37,5	1	12,5	1	12,5
	ж	0	0	1	12,5	1	12,5	0	0,0
Этиология не уточнена (n = 6)	м	0	0	1	0,2	0	0,0	0	0,0
	ж	0	0	1	0,2	4	0,9	0	0,0
Всего (n = 459)	м	2	0,4	76	16,6	74	16,1	22	4,8
	ж	2	0,4	75	16,3	180	39,2	28	6,1

## 2.2. Характеристика методов исследования

### Методы общеклинического и лабораторного обследования

Проведено изучение данных направительной медицинской документации у пациентов с рентгенологически подтвержденным ДПЛ, находившихся на обследовании в отделении дифференциальной диагностики туберкулеза Уральского НИИ фтизиопульмонологии. При анализе анамнеза заболевания особое внимание обращали на заболевания, по поводу которых больные получали лечение по месту жительства, наличие и особенности течения ВИЧ-инфекции, характер жалоб пациента, особенности клинико-рентгенологических проявлений заболевания и обоснованность первичного диагностического заключения, своевременность и полноценность применения методов определения МБТ в мокроте, а также данные о проведении бронхологического обследования и наличие гистопрепаратов по результатам проведенной биопсии. Уточнялись пути госпитализации больных, причины их направления в специализированное диагностическое отделение.

Были определены основные методы, на основании которых был установлен клинический диагноз: комплекс клинико-рентгенологических данных, результаты микробиологических и/или гистологических исследований. При изучении анамнеза заболевания были уточнены пути выявления изменений в легких: при профилактическом осмотре, при обращении пациента с жалобами по поводу легочных заболеваний, при обследовании по поводу жалоб, обусловленной сопутствующей патологией. Уточнялось, врачом какой специальности был направлен больной: фтизиатром, пульмонологом или другим специалистом; фиксировали диагноз направившего учреждения и длительность заболевания до поступления в УНИИФ.

При осмотре пациента фиксировали жалобы, наличие общеклинических и специфических признаков патологии легких и других систем, оцениваемых далее в динамике при контрольных обследованиях.

Протокол обследования включал в себя лабораторные характеристики показателей периферической крови, биохимического анализа крови (протеинограмма, концентрация билирубина, АЛТ, АСТ, глюкозы, уровень мочевины, креатинина), наличия антител к ВИЧ, гепатиту В и С, общего анализа мочи. У пациентов с подозрением на ревматологические заболевания по показаниям определяли ревматоидный фактор, С-реактивный белок, АСЛО, LE-клетки, антитела к ДНК. Базовые клинико-лабораторные и бактериологические методы выполнялись в соответствии с действующими клиническими рекомендациями [57]. Лабораторные исследования проводились согласно унифицированным клиническим методам лабораторных исследований [56].

#### **Метод рентгенологического обследования**

У всех пациентов выполнялась 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.

Операции VATC выполнялись по стандартной методике с использованием видеостойки «KarlStorzAida», прямой оптики фирмы KarlStorzHOPKINS® II, совмещенной с видеокамерой и источником холодного света фирмы KarlStorzXENONNOVA® 175, диаметром 10 мм, изображение выводили на LCD монитор фирмы SonyLMD-1950MD. Также использовались торакопорты различного диаметра 5, 10, 15 мм, пластиковые и стальные AutoSuture (Manufactured by: United States Surgical division of Tyco Healthcare Group LP, Norwalk, Connecticut 06856 USA) и набор для малоинвазивных вмешательств «KarlStorz»).

Для выполнения медиастиноскопии применялся медиастиноскоп фирмы «Storz» с видеовспоможением с помощью оптики фирмы «DUFFNER instrument GmbH». Для препаровки тканей и выполнения пункционных и эксцизионных биопсий применялся набор хирургических инструментов отечественного производства и биопсийные кусачки фирмы «Storz». Для торакоскопии применялась оптика фирмы «DUFFNER instrument GmbH». Видеовспоможение осуществлялось при помощи эндоскопической видеокамеры WISAP 7735C и видеомонитора «Sony Trinitron».

Полученный диагностический материал направляли на гистологическое и микробиологическое исследования.

### **Методы микробиологических исследований микобактерий**

Микробиологическому исследованию для выявления возбудителя

туберкулеза подвергали мокроту, промывные воды бронхов и материал, полученный при трансбронхиальной биопсии легких, в соответствии с требованиями Федеральных клинических рекомендаций по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза молекулярно-генетической диагностики туберкулеза [32]. Препараты для микроскопии окрашивали по Цилю – Нильсену и флюорохромными красителями, посев материала производили на плотные (Левенштейна – Йенсена и Финн II) и жидкие питательные среды в соответствии с установленным регламентом.

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) в соответствии с инструкцией производителя.

#### **Методы патоморфологического исследования биопсийного материала**

Исследования биопсийного материала включали стандартизованное гистологическое исследование ткани легкого с помощью автоматизированного комплекса подготовки гистопрепаратов и оптического микроскопа «Olympus-SX41» (Япония). В случаях гранулематозного процесса для определения наличия эластичных волокон использовались окраски гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону, резорцин-фуксином Вейгерта. Выявление анизотропных кристаллов при подозрении на пылевую патологию производили при помощи поляризационной микроскопии. Гистологическая интерпретация типов злокачественных новообразований проводилась в соответствии с Международной классификацией опухолей легких и плевры ВОЗ [Travis W. D., Brambilla E., Noguchi M. et al., 2014]. При выявлении морфологических признаков лангергансо-клеточного гистиоцитоза дополнительно проводилось иммуногистохимическое исследование непрямым методом с использованием биотин-авидинового комплекса и набора антител (S100, CD 1a, CD 68, лантерин). 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 трёхмерной модели лёгких использовали данные в формате DICOM, полученные в результате компьютерной томографии с последующим преобразованием их в объёмное 3D-изображение с помощью специализированного программного обеспечения MeVisLab (Medical image processing and visualization, URL: <http://www.mevislab.de>) [138], 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 [10].

### **Глава 3. РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬ ТРАДИЦИОННОЙ ТАКТИКИ ДИАГНОСТИКИ ДИССЕМНИРОВАННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ЛЕГКИХ ПРИ НЕВОЗМОЖНОСТИ ИСКЛЮЧИТЬ ТУБЕРКУЛЕЗНУЮ ЭТИОЛОГИЮ ПОРАЖЕНИЯ**

Для оценки трудностей, связанных с диагностикой ДПЛ в неспециализированных медицинских организациях и в противотуберкулезных диспансерах субъектов Российской Федерации, проанализированы истории болезни 459 пациентов за период с 2013 по 2018 гг. По анамнестическим данным и медицинской документации из организации, направившей пациента для уточнения диагноза в клинику УНИИФ – филиала ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России, был проведен ретроспективный анализ основных причин госпитализации, структуры расхождения направительного и клинического диагнозов. При этом была оценена клиническая значимость биоптических исследований, в том числе трансбронхиальной биопсии легких, в верификации этиологии поражения у пациентов с установленным в клинике диссеминированным поражением легких

#### **3.1. Основные причины госпитализации пациентов с диссеминированным поражением легких**

Анализ частоты применения методов диагностики диссеминированных поражений до направления в клинику УНИИФ показал (Рисунок 3.1), что основными методами обследования у всех пациентов явились рентгенография органов грудной клетки и бактериоскопия мазка мокроты на КУМ, которые проведены в 100% (n = 459) случаев. Современные, высокоинформативные методы исследования, такие как МСКТ и детекция ДНК МБТ в мокроте, применялись только в 46,3% (n = 213) и 43,8% (n = 201), инструментальные методы получения диагностического материала – в 15,2% (n = 70) (ТББЛ в 10,8% [n = 50], другие хирургические методы в 4,4% [n = 20] случаев).

Анализ пациентов с рентгенологическим синдромом ДПЛ, госпитализированных в отделение дифференциальной диагностики УНИИФ – филиала ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России, показал, что основная часть пациентов (61,9% [n = 284]) была направлена врачами медицинских организаций

нетуберкулезного профиля; специалисты противотуберкулезных диспансеров направляли больных существенно реже (38,1% [n = 175]).



**Рисунок 3.1** – Частота применения рентгенологических, микробиологических и морфологических методов диагностики ДПЛ до направления в отделение дифференциальной диагностики УНИИФ – филиала ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России, %

Основной причиной направления в специализированный центр явилась невозможность установить этиологическую принадлежность синдрома диссеминированного поражения легких в 47,3% наблюдений (n = 217); у большинства пациентов диагноз направившего учреждения был основан на совокупности косвенных клинико-рентгенологических данных и нуждался в подтверждении. Пациенты второй по количеству группы 39,9% (n = 183) были направлены с формулировкой «для уточнения тактики ведения» вследствие неэффективности проводимой им терапии. Основанием для отнесения пациентов

этой группы к диагностическим явились сомнения в правильности установленного диагноза 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 диссеминированного туберкулеза, установленного 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 4,4% случаев ( $n = 20$ ) причиной направления пациентов в клинику явились разночтения в трактовке полученного ранее при биопсии морфологического материала. В 8,4% случаев ( $n = 39$ ) причина направления не была сформулирована (Таблица 3.1).

**Таблица 3.1** – Причины направления в диагностическое отделение УНИИФ

Причины	Всего		В том числе			
			ПТД		ОЛС	
	n	%	n	%	n	%
Уточнение диагноза	217	47,3	100	21,8	117	25,5
Уточнение тактики ведения	183	39,9	65	14,2	118	25,7
Причина направления не уточнена	39	8,4	2	0,4	37	8,1
Разночтения клинико-рентгено-морфологических данных	20	4,4	8	1,7	12	2,6
Итого	459	100,0	175	38,1	284	61,9

При анализе структуры диагнозов направившего учреждения выявлено, что преобладали случаи саркоидоза органов дыхания – 29,2% ( $n = 134$ ) и диссеминированного туберкулеза легких – 28,5% ( $n = 131$ ). Доля пациентов, направленных с предварительным диагнозом ХБНДП<sup>1</sup> составила 15,7% ( $n = 72$ ). Нозологические формы, характеризующиеся преимущественно интерстициальным поражением

<sup>1</sup> МКБ10 Класс X. Болезни дыхательной системы. Хронические болезни нижних дыхательных путей (J40-J47): Бронхиты, эмфизема, астма, бронхоэктазии и др.

легких, и синдромный диагноз ДПЛ без уточнения нозологической принадлежности диссеминации регистрировали в 10,9% (n = 50) и 7,9% (n = 36) соответственно. Направительные диагнозы карциноматоза легких и пневмокониоза составили 5,0% (n = 23) и 1,5% (n = 7) соответственно. В группу «Прочие» вошли гистиоцитоз Х (n = 3) и альвеолярный протеиноз (n = 3), составившие в сумме 1,3% (n = 6) (Таблица 3.2).

**Таблица 3.2** – 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
ХБНДП	72	15,7
Синдром ДПЛ неуточненной этиологии	36	7,9
Канцероматоз легких	23	5,0
Прочие	6	1,3
Пневмокониозы	7	1,5
Итого	459	100,0

В структуре диагнозов направившего учреждения диссеминированный туберкулез легких составил 28,5% (131 из 459). У пациентов этой группы зафиксирована наибольшая частота диагностических ошибок: в 64,1% наблюдений (84 из 131) расхождения направительного и клинического диагнозов наблюдались в ситуациях дифференциальной диагностики с саркоидозом органов дыхания; по результатам комплексного обследования в клинике с учетом патоморфологического исследования легочной ткани этим пациентам был установлен диагноз саркоидоза. В 21,4% (28 из 131) наблюдений первоначальный диагноз диссеминированного туберкулеза легких был изменен в пользу заболеваний с интерстициальным поражением легочной ткани, в 6,8% (9 из 131) в пользу канцероматоза (Таблица 3.3).

**Таблица 3.3** – Структура клинического диагноза у пациентов, направленных с диагнозом диссеминированный туберкулез легких

<i>Диагноз, установленный в клинике</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Диссеминированный туберкулез легких	9	6,9
Саркоидоз ОД	84	64,1
Интерстициальные поражения легких	28	21,4
ХБНДП	0	0
Синдром ДПЛ неуточненной этиологии	0	0
Канцероматоз легких	9	6,8
Прочие	0	0
Пневмокониозы	1	0,8
Всего:	131	100,0

В структуре диагнозов направившего учреждения саркоидоз органов дыхания составил 29,2% (134 из 459). В этой группе зафиксирована наименьшая частота диагностических ошибок, так как диагноз направившего учреждения был подтвержден результатами обследования в клинике в 97,0% (130 из 134) наблюдений. Ошибочно установленный диагноз саркоидоза органов дыхания был изменен в пользу ИПЛ в 1,5% (n = 2), диссеминированного туберкулеза – также в 1,5% (n = 2) наблюдений (Таблица 3.4).

**Таблица 3.4** – Структура клинического диагноза у пациентов, направленных с диагнозом саркоидоза органов дыхания

<i>Диагноз, установленный в клинике</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Диссеминированный туберкулез легких	2	1,5
Саркоидоз ОД	130	97,0
Интерстициальные поражения легких	2	1,5
ХБНДП	0	0
Синдром ДПЛ неуточненной этиологии	0	0
Канцероматоз легких	0	0
Прочие	0	0
Пневмокониозы	0	0
Всего:	134	100,0

В структуре диагнозов направившего учреждения нозологии с преимущественно интерстициальным поражением легких составили 10,9% (50 из 459). В этой группе пациентов ранее установленный диагноз заболевания группы ИПЛ было подтвержден в 88,0% случаев (44 из 50), при этом диагноз был изменен на саркоидоз органов дыхания в 6,0% (n = 3), канцероматоз легких в 4,0% (n = 2) наблюдений; у одного пациента (2,0%) был верифицирован гистиоцитоз Х, вошедших в группу «прочие заболевания» (Таблица 3.5).

**Таблица 3.5** – Структура клинического диагноза у пациентов, направленных с интерстициальным поражением легких

<i>Диагноз, установленный в клинике</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Диссеминированный туберкулез легких	0	0
Саркоидоз ОД	3	6,0
Интерстициальные поражения легких	44	88,0
ХБНДП	0	0
Синдром ДПЛ неуточненной этиологии	0	0
Канцероматоз легких	2	4,0
Прочие	1	2,0
Пневмокониозы	0	0
Всего:	50	100,0

В структуре диагнозов направившего учреждения канцероматоз легких составил 5,0% (23 из 459). Данная нозологическая форма была подтверждена при обследовании в клинике только в 39,1% случаев (9 из 23); в 21,8% (5 из 23) наблюдений диагноз был изменен на диссеминированный туберкулез легких, в 39,1% (9 из 23) – на саркоидоз органов дыхания (Таблица 3.6).

В структуре диагнозов направившего учреждения хронические болезни нижних дыхательных путей составили 15,7% (72 из 459). В этой группе диагноз ХБНДП не был подтвержден ни у одного пациента. Во всех случаях впервые было выявлено диссеминированное поражение легких, из которых в 58,4% (42 из 72) распознано как заболевание из группы интерстициальных поражений легких, в

31,9% (23 из 72) у пациентов верифицирован саркоидоз органов дыхания, в 6,9% (5 из 72) – канцероматоз легких, в 2,8% (2 из 72) – диссеминированный туберкулез легких (Таблица 3.7).

**Таблица 3.6** – Структура клинического диагноза у пациентов, направленных с диагнозом канцероматоз легких

<i>Диагноз, установленный в клинике</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Диссеминированный туберкулез легких	5	21,8
Саркоидоз ОД	9	39,1
Интерстициальные поражения легких	0	0
ХБНДП	0	0
Синдром ДПЛ неуточненной этиологии	0	0
Канцероматоз легких	9	39,1
Прочие	0	0
Пневмокониозы	0	0
Всего:	23	100,0

**Таблица 3.7** – Структура клинического диагноза у пациентов, направленных с диагнозом ХБНДП

<i>Диагноз, установленный в клинике</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Диссеминированный туберкулез легких	2	2,8
Саркоидоз ОД	23	31,9
Интерстициальные поражения легких	42	58,4
ХБНДП	0	0
Синдром ДПЛ неуточненной этиологии	0	0
Канцероматоз легких	5	6,9
Прочие	0	0
Пневмокониозы	0	0
Всего:	72	100,0

Направительный диагноз пневмокониоза (1,5%, 7 из 459) был подтвержден у всех пациентов. В группу «прочие» (1,3%, 6 из 459) вошли пациенты с направительными диагнозами гистиоцитоз Х (n = 3) и альвеолярный протеиноз

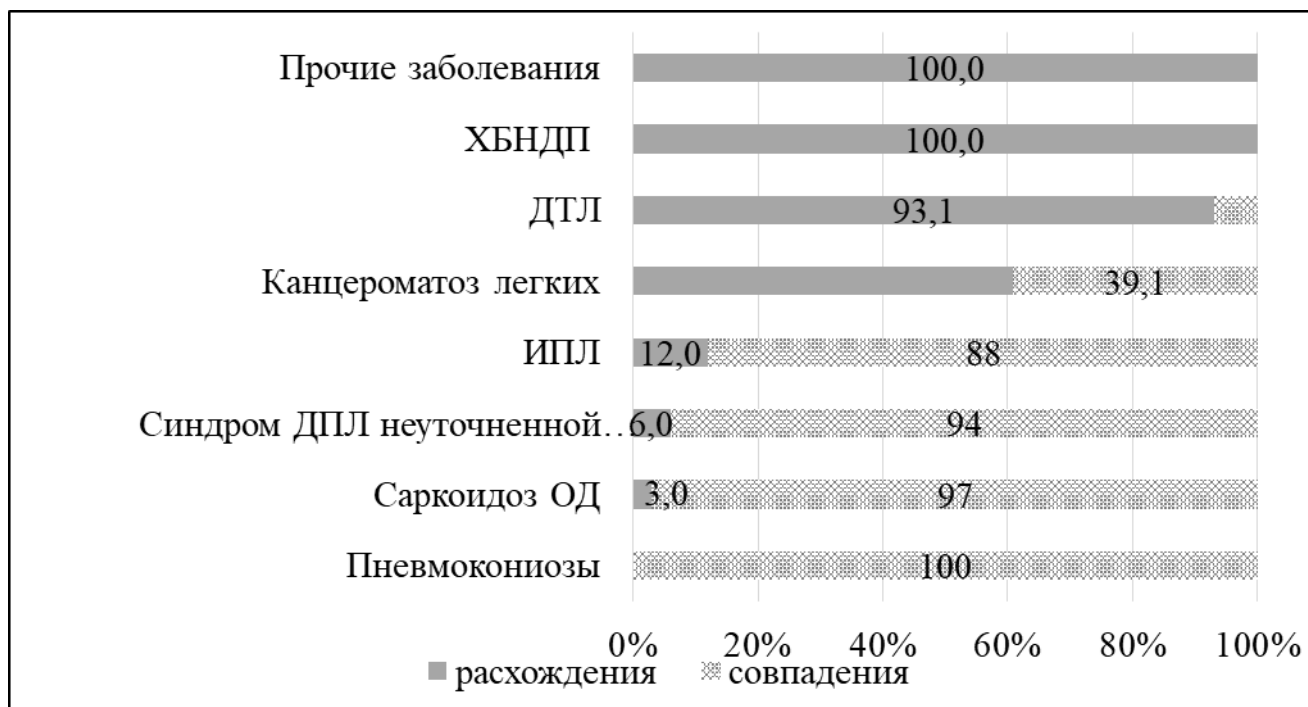
(n = 3), которые были подтверждены в 100% наблюдений. В структуре диагнозов направившего учреждения пациенты с синдромным диагнозом ДПЛ (без уточнения нозологической принадлежности) составили 7,9% (36 из 459). В большинстве наблюдений по результатам обследования в клинике был установлен диагноз саркоидоза органов дыхания – в 66,7% (24 из 36) наблюдений, в 11,1% (4 из 36) – пневмокониоза, в 2,8% (1 из 36) – диссеминированного туберкулеза легких. В 16,6% (6 из 36) наблюдений этиологию поражения установить не удалось: во всех этих наблюдениях высказаться с достаточной степенью вероятности за принадлежность к какой-либо нозологии по клинико-рентгенологической картине не представилось возможным, при этом биопсию легких в 4 наблюдениях выполнить не удалось из-за крайней тяжести состояния пациента, обусловленного поражением легких и сопутствующей патологией, в 2 случаях – вследствие отказа пациента от инструментального вмешательства (Таблица 3.8).

**Таблица 3.8** – Структура клинического диагноза у пациентов, направленных с синдромным диагнозом ДПЛ без уточнения нозологической принадлежности

<i>Диагноз, установленный в клинике</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Диссеминированный туберкулез легких	1	2,8
Саркоидоз ОД	24	66,7
Интерстициальные поражения легких	0	0
ХБНДП	0	0
Синдром ДПЛ неуточненной этиологии	6	16,6
Канцероматоз легких	0	0
Прочие	1	2,8
Пневмокониозы	4	11,1
Всего:	36	100,0

Частота расхождений диагнозов в значительной степени зависела от нозологической формы, составляя от 3,0% у пациентов с направительным диагнозом саркоидоз органов дыхания до 93,1% у пациентов с диагнозом диссеминированный туберкулез легких. Следует отметить, что диагноз саркоидоза

органов дыхания пересматривался в пользу других нозологических форм с минимальной частотой: диагноз учреждения, направившего пациента, и клинический диагнозы совпали в 97,0% наблюдений (Рисунок 3.2).



**Рисунок 3.2** – Частота расхождения диагнозов в зависимости от нозологической формы, %

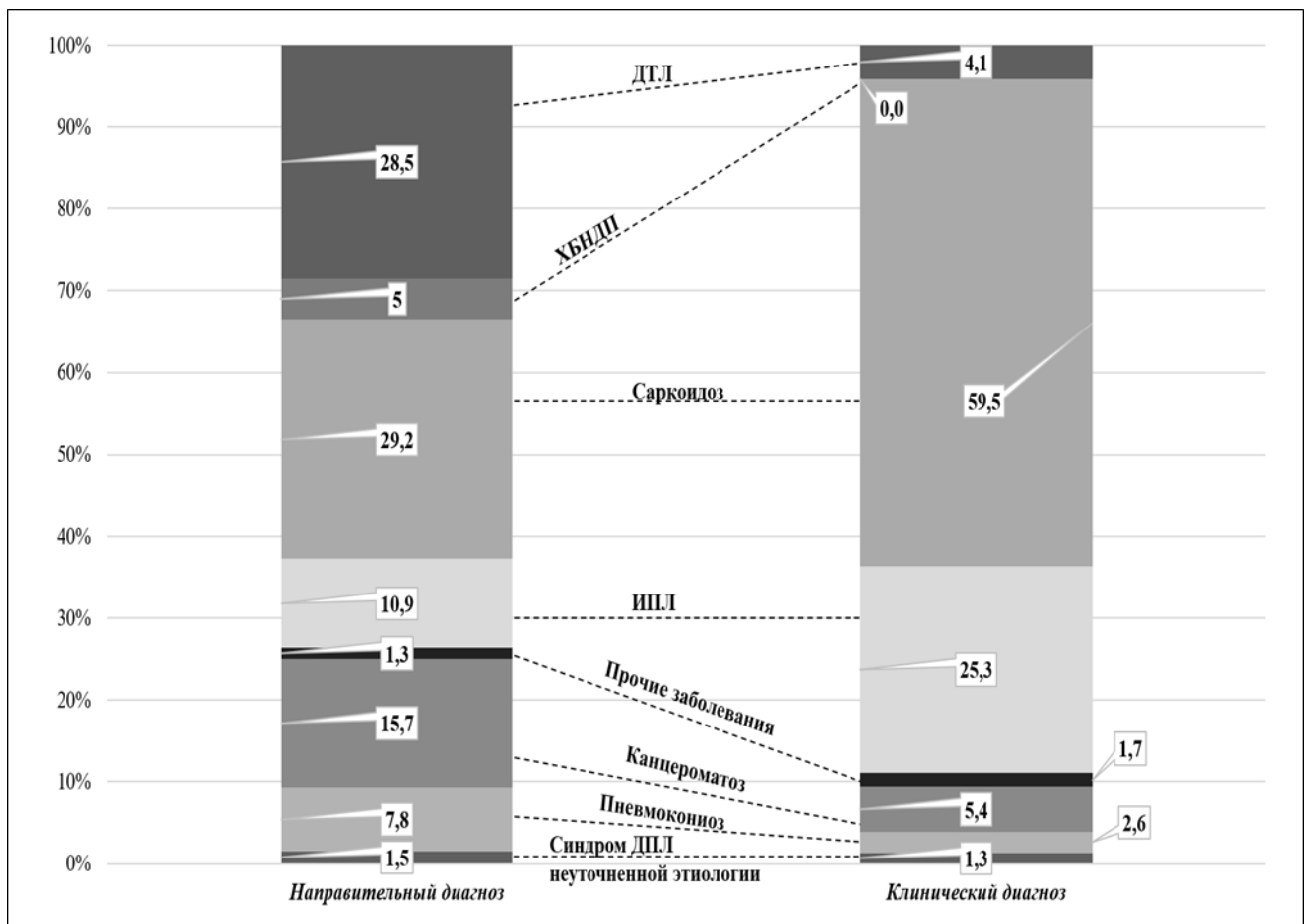
Таким образом структура клинического диагноза выглядела следующим образом (Таблица 3.9).

**Таблица 3.9** – Структура клинического диагноза у пациентов, включенных в исследование

Диагноз, установленный в клинике	<i>n</i>	%
Диссеминированный туберкулез легких	19	4,1
Саркоидоз ОД	273	59,5
Интерстициальные поражения легких	116	25,3
ХБНДП	0	0
Синдром ДПЛ неуточненной этиологии	6	1,4
Канцероматоз легких	25	5,4
Прочие	8	1,7
Пневмокониозы	12	2,6
Всего:	459	100,0

При сравнении структуры диагнозов направившего учреждения и клинических диагнозов, установленных в отделении дифференциальной диагностики на основе применения рекомендуемого современными протоколами ведения пациентов комплекса лабораторных, лучевых, инструментальных и, при их недостаточной информативности, хирургических методов диагностики было выявлено, что суммарная доля расхождений диагнозов составила 54,0%.

По результатам комплексного обследования в клинике с учетом патоморфологического исследования легочной ткани структура диагнозов существенно изменилась: 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 3.3).



**Рисунок 3.3** – Сопоставление структуры направительного и клинического диагнозов у пациентов, включенных в исследование

### 3.2. Анализ структуры и результатов применения инвазивных методов верификации диагноза диссеминированных поражений легких

Нами был проведен анализ структуры и результатов применения в клинике инвазивных методов получения материала для морфологического исследования, таких как трансбронхиальная биопсия легких, медиастиноплевроскопия, видеоассистированная торакоскопия, а также других видов биопсий (периферических лимфатических узлов и кожи) у пациентов с рентгенологическим синдромом ДПЛ, госпитализированных в отделение дифференциальной диагностики УНИИФ – филиала НМИЦ ФПИ Минздрава России. Методы морфологической верификации были применены в 81,7% наблюдений (375 из 459).

Анализ клинической информативности инвазивных методов получения материала для морфологического исследования в клинике УНИИФ показал, что метод ТББЛ у включенных в исследование пациентов явился основным для получения биоптата в 79% (n = 296) наблюдений.

Методы ВАТС и МПС с целью верификации применялись существенно реже, каждый в 9,0% случаев (34 и 34 пациента соответственно), другие виды хирургических биопсий были использованы в 3,0% (n = 11); из них: биопсия кожи – 2, периферических л/у – 5, плевры – 4 (Рисунок 3.4).

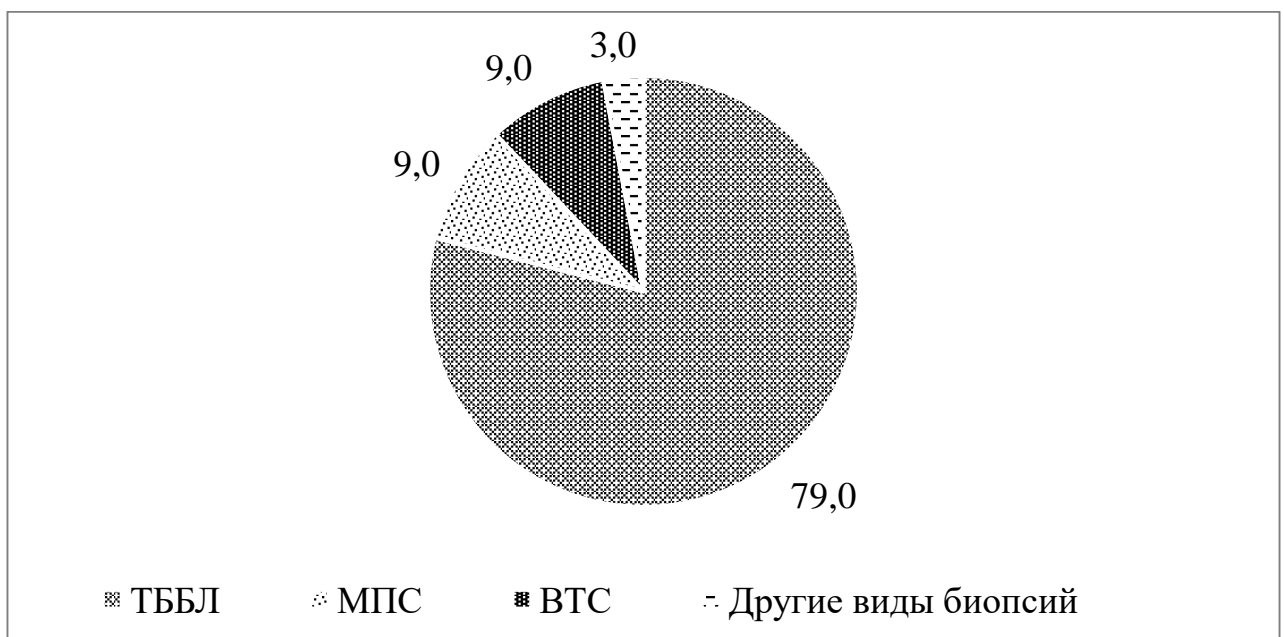
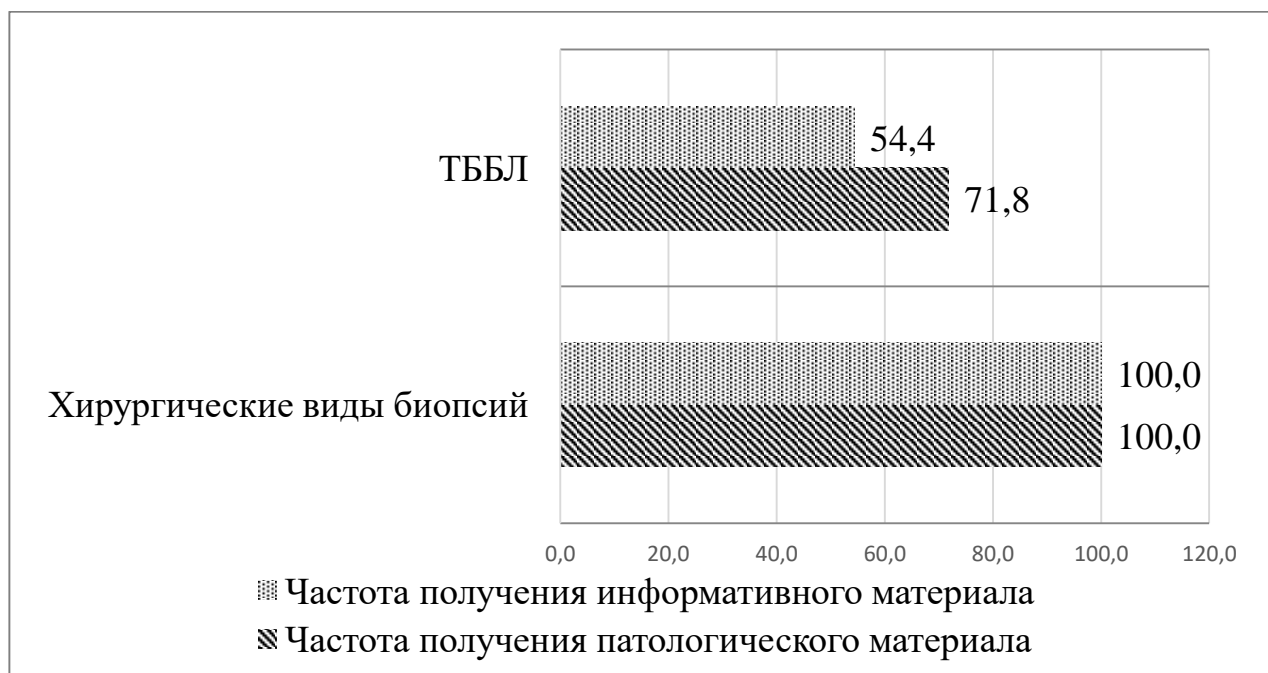


Рисунок 3.4 – Частота применения инвазивных методов верификации ДПЛ, %

Частота получения патологического материала<sup>2</sup> при ТББЛ составила 71,8% (n = 211), однако информативность биопсийного материала<sup>3</sup> не превышала 54,4% (n = 161).

При других видах биопсии (ВАТС, ПМПС, кожи, периферических лимфатических узлов, плевры) информативный материал был получен в 100% (n = 79) (Рисунок 3.5).



**Рисунок 3.5** – Диагностическая информативность инструментальных вмешательств, (%)

От морфологической верификации процесса в легких в ходе обследования клиника решено было воздержаться у 18,3% пациентов (84 из 459). В 23,8% наблюдений (20 из 84) биопсия была выполнена на догоспитальном этапе, причиной направления этих пациентов в клинику явились разночтения в трактовке полученного ранее морфологического материала. Диагноз в этих случаях был установлен на основании коллегиального заключения специалистов морфологов по результатам реэкспертизы гистопрепаратов; в 76,2% (64 из 84) наблюдений, которые составили 13,9% от общего количества (n = 459) пациентов, причинами

<sup>2</sup> Под термином «патологический материал» мы подразумеваем биоптат, имеющий любые патологические изменения, в том числе неидентифицированные при морфологическом исследовании.

<sup>3</sup> Под термином «информативный материал» мы подразумеваем биоптат, содержащий патологический материал, позволяющий судить об этиологии диссеминированного поражения легких.

отказа от морфологической верификации явились наличие достаточной для установления достоверного диагноза совокупности клинико-лабораторных и анамнестических данных, а также отказ от вмешательства по инициативе врача или пациента (Таблица 3.10).

**Таблица 3.10** – Основные причины отказа от морфологической верификации

<i>Причины отказа</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Результаты реэкспертизы патоморфологического материала	20	23,8
Выявление ДНК МБТ	4	4,8
Достаточность клинико-анамнестических и дополнительных лабораторных данных	54	64,3
Тяжесть состояния	4	4,8
Отказ пациента от проведения биопсии	2	2,4
Всего	84	100

Частота случаев постановки диагноза без морфологической верификации ДПЛ на основе полученных клинико-анамнестических и лабораторных данных, достаточных для определения нозологической формы болезни, различалась в зависимости от нозологической формы: наибольшей она была при интерстициальных поражениях – 21,1% (35 из 166) и пневмокониозе – 33,3% (4 из 12); наименьшей при саркоидозе органов дыхания – 4,8% (13 из 273) и канцероматозе легких – 8,0% (2 из 25). Выявление ДНК МБТ в мокроте с учетом характерных клинико-анамнестических и рентгенологических данных стало основанием для установления диагноза диссеминированного туберкулеза легких в 21,1% (4 из 19) наблюдений туберкулезного поражения легких.

В группе интерстициальных поражений легких клинический диагноз на основе комплексной коллегиальной оценки анамнестических, клинико-лабораторных и рентгенологических данных при отсутствии морфологической верификации был установлен у 35 из 116 пациентов. Так, диагноз гиперсенситивного пневмонита ( $n = 11$ ) был уточнен на основании выявления воздействующего антигена и положительной клинической ( $n = 7$ ), клинической и рентгенологической ( $n = 4$ ) дина-

мики при устранении контакта с антигеном при наличии характерной рентгенологической картины; при интерстициальных поражениях легких, ассоциированных с системными заболеваниями соединительной ткани ( $n = 12$ ) (ревматоидный артрит ( $n = 6$ ), системная красная волчанка ( $n = 3$ ), болезнь Шегрена ( $n = 3$ )) диагноз был установлен на основании характерных клинико-анамнестических и лабораторных данных; при идиопатическом легочного фиброза ( $n = 9$ ) – на основании отсутствия других причин ИЗЛ, наличия паттерна обычной интерстициальной пневмонии по данным МСКТ в сочетании с характерным для ИЗЛ снижением показателей функциональных тестов ( $SpO_2$  при 6 минутном тесте, ФЖЕЛ,  $DL_{CO}$ , ОЕЛ).

В случаях ВИЧ-ассоциированной пневмоцистной пневмонии у пациентов с признаками выраженного иммунодефицита ( $CD4^+$  200–349 в мкл) на поздних стадиях (4А–4Б) ВИЧ-инфекции ( $n = 3$ ) диагноз был установлен с учетом положительного ответа на этиотропную терапию (сульфаметоксазол + триметоприм).

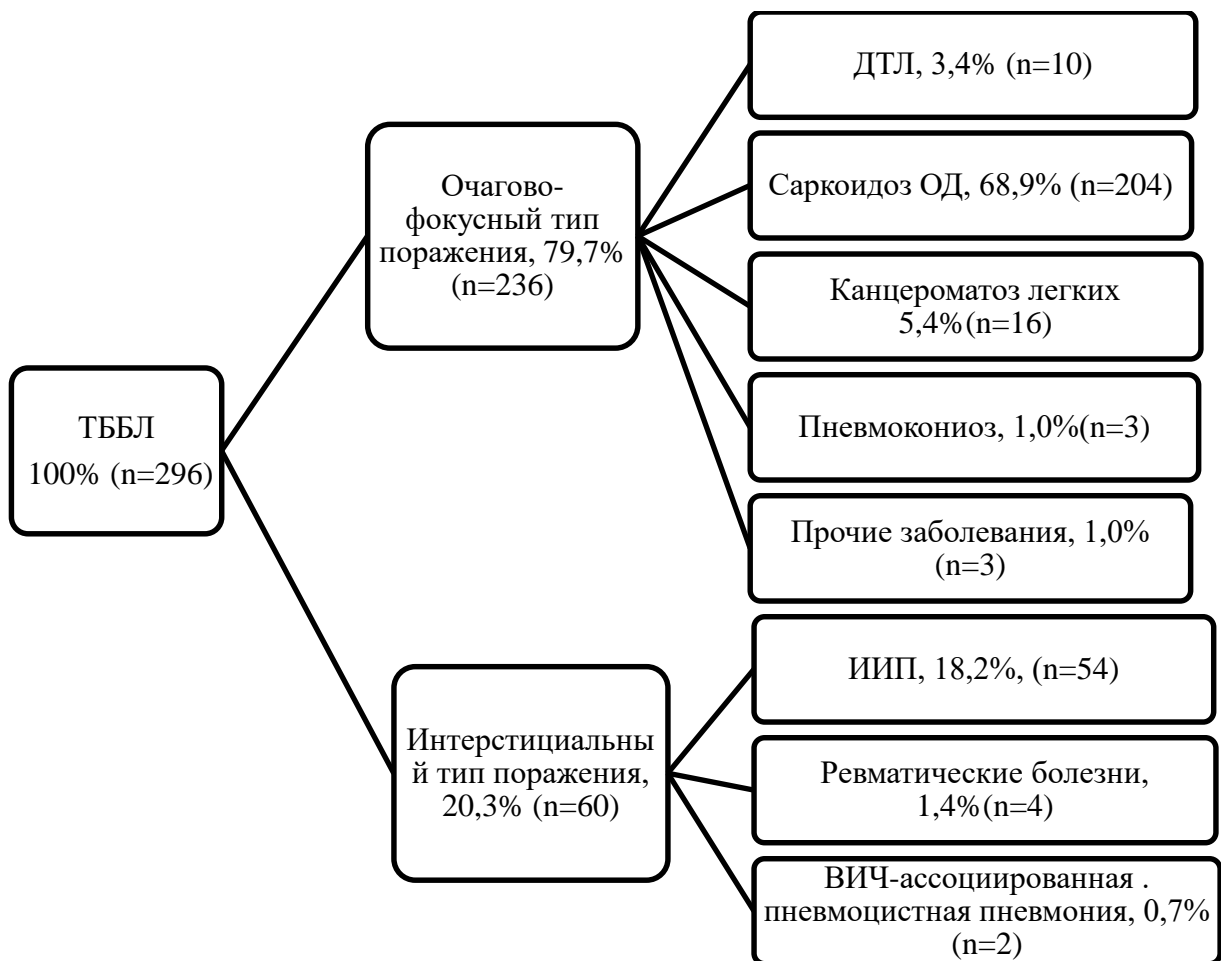
При саркоидозе органов дыхания диагноз без морфологической верификации был установлен в 10 наблюдениях на основании характерного острого начала заболевания в виде синдрома Лёфгрена ( $n = 4$ ) и Хеерфорда – Вальденстрёма ( $n = 2$ ), наличия узловатой эритемы и суставного синдрома ( $n = 1$ ), положительной рентгенологической динамики в виде уменьшения легочного компонента ( $n = 3$ ) с учетом характерной картины по данным МСКТ во всех наблюдениях [17].

При канцероматозе легких в 8% (2 из 25) наблюдений от морфологической верификации поражения легких было решено воздержаться в связи с выявлением и определением гистологической формы первичного опухолевого поражения (аденокарцинома желудка). Группу пациентов с неустановленной нозологией диссеминированного поражения легких ( $n = 6$ ) составили пациенты, которым не удалось выполнить биопсию легких из-за тяжести состояния, обусловленного поражением легких и сопутствующей патологией ( $n = 4$ ), а также, при отказе пациента от вмешательства ( $n = 2$ ).

### **Информативность трансбронхиальной биопсии легких**

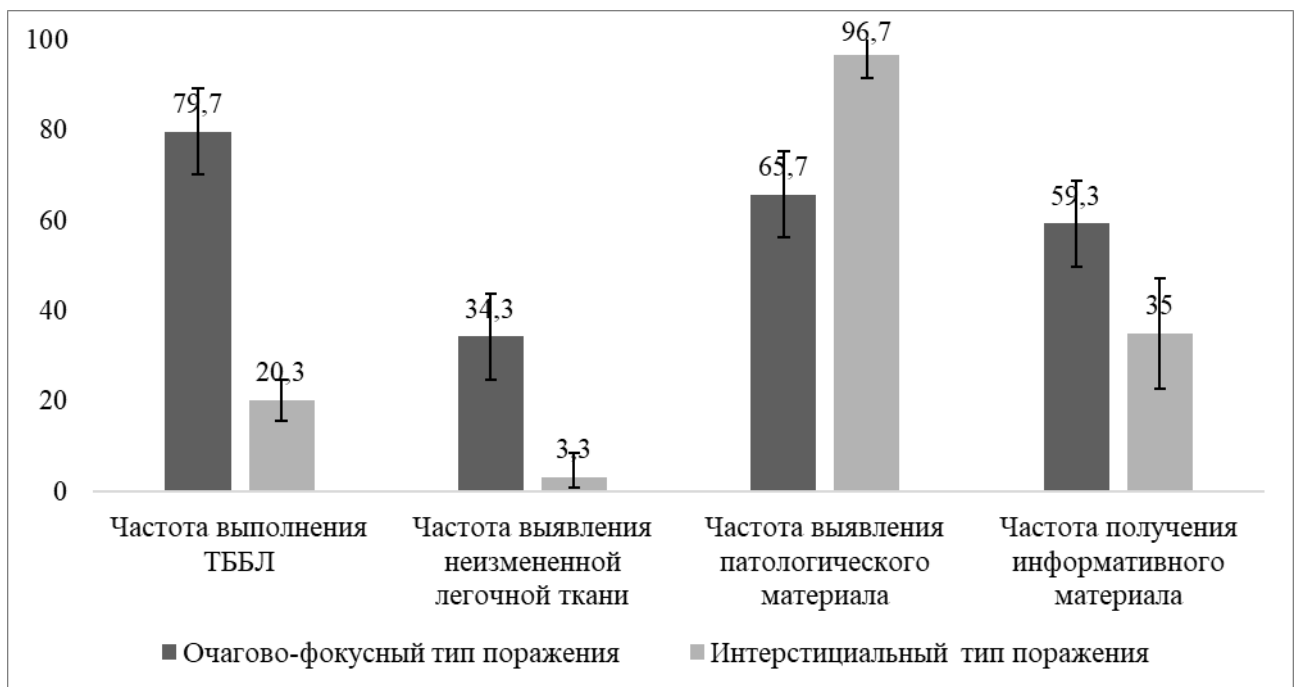
При анализе информативности ТББЛ проводилась оценка частоты получения неизменной легочной ткани, патологического материала и информативного материала в биоптате.

Все наблюдения трансбронхиальной биопсии легкого ( $n = 296$ ) на основании выявленных при МСКТ особенностей диссеминированных поражений легких были разделены на две группы, различающиеся по рентгено-морфологическим характеристикам поражения: группу очагово-фокусных поражений (79,7% всех наблюдений,  $n = 236$ ) составили больные с диссеминированным туберкулезом – 3,4% ( $n = 10$ ), саркоидозом органов дыхания – 68,9% ( $n = 204$ ), канцероматозом легких – 5,4% ( $n = 16$ ), пневмокониозом – 1,0% ( $n = 3$ ) и прочими заболеваниями, куда вошли наблюдения альвеолярного протеиноза – 1,0% ( $n = 3$ ). Группу преимущественно интерстициальных поражений легких (20,3% всех наблюдений,  $n = 60$ ) составили интерстициальные пневмонии – 18,2% ( $n = 54$ ), ревматические болезни – 1,4% ( $n = 4$ ), ВИЧ-ассоциированные пневмоцистные пневмонии – 0,7% ( $n = 2$ ) (Рисунок 3.6).



**Рисунок 3.6** – Частота применений ТББЛ в зависимости от рентгеноморфологических характеристик диссеминированных поражений

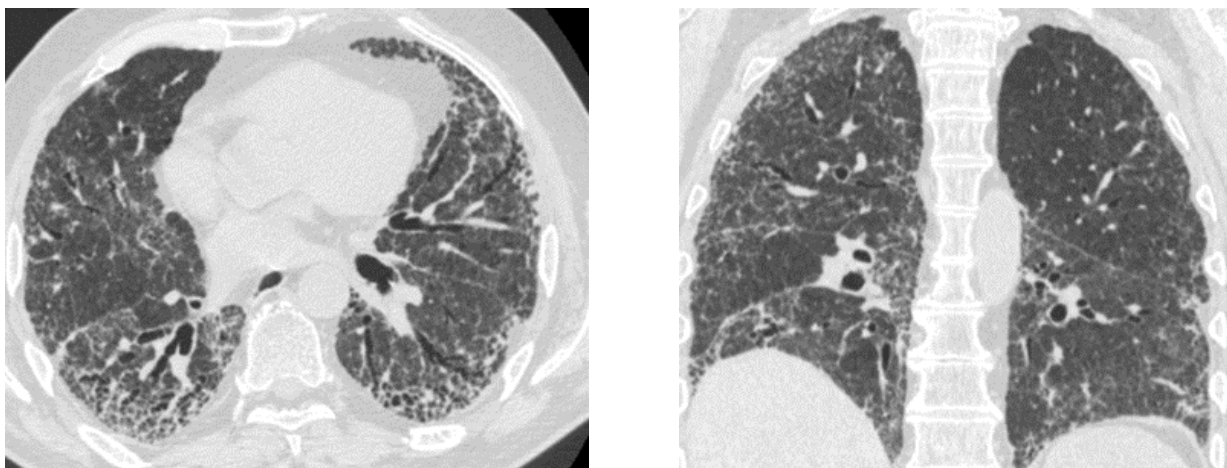
Существенные и статистически значимые ( $p < 0,05$ ) различия в частоте и информативности применения ТББЛ при различных типах диссеминации демонстрируют данные Рисунка 3.7: при очагово-фокусном типе поражения ТББЛ была проведена в 79,7% (95%-й ДИ 75,1–84) при интерстициальном – в 20,3% (95%-й ДИ 15,7–24,8) наблюдений. 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 – у 35,0% (95%-й ДИ 22,9–47,1). Таким образом, применение ТББЛ при интерстициальном поражении легких 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 3.7** – Результативность ТББЛ в зависимости от рентгеноморфологических характеристик ДПЛ, %

Мы полагаем, что высокая частота получения патологического материала при

интерстициальном типе диссеминации определяется диффузным характером поражения, позволяющим получить патологическую измененную ткань при биопсии из любых отделов легкого (Рисунок 3.8).



**Рисунок 3.8** – Диффузный характер поражения легочной ткани у пациента А., 56 лет, с диагнозом идиопатический легочный фиброз

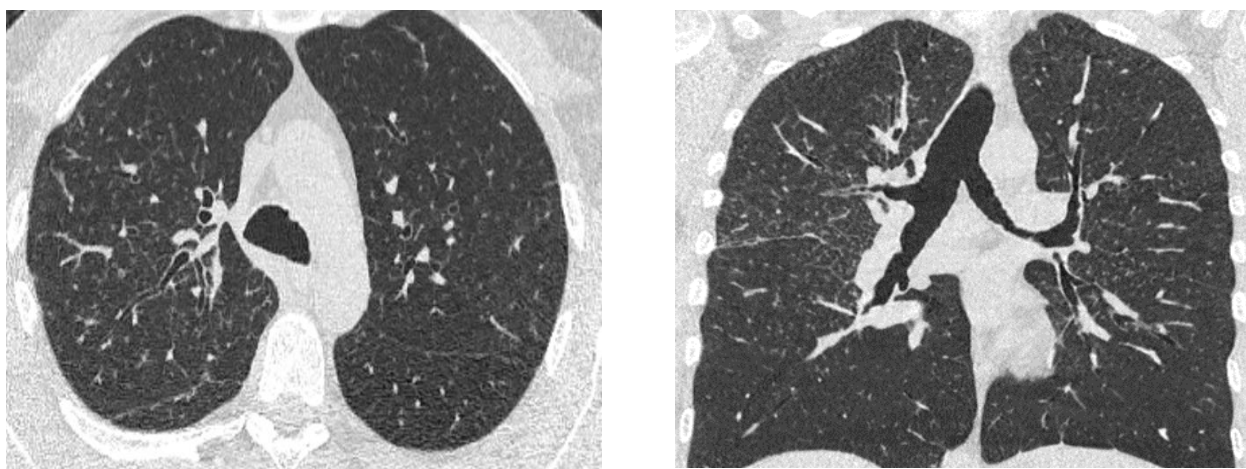
В тоже время невысокая итоговая информативность метода – 35% (95%-й ДИ 47,1–22,9) определяется трудностями морфологической интерпретации картины интерстициального поражения легкого из-за малого размера биоптата (0,58–20,88 мм [102; 121]), затрудняющих обнаружение специфических морфологических детерминант 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 (Рисунок 3.9).

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.

Анализ результативности выполнения ТББЛ при отдельных нозологиях показал наличие аналогичных закономерностей: частота выявления неизменной легочной ткани, патологического и информативного материала при заболеваниях с

преимущественно очагово-фокусным типом поражения составила при диссеминированном туберкулезе 30,0% (95%-й ДИ 1,6–58,4), 70,0% (95%-й ДИ 41,6–98,4) и 60,0% (95%-й ДИ 29,6–90,4), при саркоидозе – 37,8% (95%-й ДИ 34,1–41,8), 62,2% (95%-й ДИ 60,3–64,1) и 57,9% (95%-й ДИ 51,5–58,3), соответственно. В то же время при заболеваниях с преимущественно интерстициальным типом поражения частота выявления неизменной легочной ткани, патологического и информативного материала составила 1,9% (95%-й ДИ 0,8–9,5), 98,1% (95%-й ДИ 95,5–99,9) и 38,9% (95%-й ДИ 31,2–46,5) соответственно.



**Рисунок 3.9** – Очагово-фокусный тип поражения с неравномерным распределением элементов диссеминации у пациента В., 46 лет, с диагнозом Саркоидоз легких и внутригрудных лимфоузлов

Анализ особенностей применения ТББЛ в группах пациентов с пневмокониозом (1%,  $n = 3$ ) и прочими заболеваниями (1%,  $n = 3$ ) в связи с небольшим количеством наблюдений нами не проводился.

### 3.3. Резюме

Анализ характера обследования пациентов до направления в клинику показал недостаточный уровень применения современных диагностических технологий в определении этиологии диссеминации: МСКТ и детекция ДНК МБТ в мокроте применялись только в 46,3% ( $n = 213$ ) и 43,8% ( $n = 201$ ) случаях; охват хирургическими методами получения гистологического материала составил 15,2% (ТББЛ в 10,8% ( $n = 50$ ) и другие хирургические методы в 4,4% ( $n = 20$ )).

Анализ наблюдений, госпитализированных в клинику для уточнения диагноза диссеминированного поражения легких, показал, что основная доля пациентов – 61,9% (n = 284) была направлена врачами медицинских организаций нетуберкулезного профиля; врачи противотуберкулезных диспансеров направляли пациентов существенно реже – в 38,1% (n = 175) случаев.

Невозможность установить этиологическую принадлежность поражения легких явилась причиной для направления в специализированный центр в 47,3% наблюдений (n = 217). Доля пациентов, направленных с формулировкой «для уточнения тактики ведения» вследствие неэффективности проводимой им терапии составила 39,8% (n = 183). В большинстве случаев диагноз направившего учреждения был основан на совокупности косвенных клинико-рентгенологических данных и нуждался в подтверждении.

В структуре диагноза направившего учреждения преобладали саркоидоз органов дыхания – 29,2% (n = 134) и диссеминированный туберкулез легких – 28,5% (n = 131).

Суммарная доля расхождений направительных и клинических диагнозов достигала 54,0%; при этом доля расхождений в группах пациентов с различными нозологическими формами существенно различалась, находясь в диапазоне от 3,0% в случаях у пациентов с направительным диагнозом саркоидоза органов дыхания, до 93,1% в случаях у пациентов с предполагаемым диагнозом диссеминированный туберкулез легких.

Наибольшее количество диагностических ошибок встречалось в ситуациях дифференциальной диагностики между туберкулезом и саркоидозом органов дыхания. В большинстве 64,1% случаев (84 из 131) направительный диагноз диссеминированного туберкулеза по результатам комплексного обследования в клинике с учетом патоморфологического исследования легочной ткани был изменен на саркоидоз органов дыхания. В то же время обратной ситуации не наблюдалось – диагноз саркоидоза пересматривался в пользу других нозологий крайне редко (3,0%).

Обращало на себя внимание, что почти у каждого третьего пациента до поступления в клинику диссеминированное поражение легких выявлено не было, при

этом они получали лечение по поводу различных заболеваний, наиболее часто пневмонии и ХОБЛ.

Таким образом, ориентация на традиционные клинико-рентгенологические критерии диагностики диссеминированного поражения легких и ограниченное применение современных морфологических и микробиологических методов верификации диагноза определили объективные трудности и ошибки в оценке этиологии процесса и необходимость своевременного направления пациентов в специализированные фтизиопульмонологические центры.

Анализ клинической информативности инвазивных методов получения материала для морфологического исследования в клинике УНИИФ показал, что метод ТББЛ явился основным методом верификации этиологии в 79% наблюдений ( $n = 236$ ); его информативность составила 54,4% ( $n = 161$ ). Методы ВАТС и МПС с целью верификации применялись существенно реже, с частотой 9,0% каждый ( $n = 34/34$ ), другие виды хирургических биопсий были использованы у 3,0% ( $n = 11$ ) пациентов; информативность этих методов составила 100,0% ( $n = 79$ ).

Наиболее часто ТББЛ выполнялась у больных с очагово-фокусным типом диссеминации – 79,7% ( $n = 236$ ) (диссеминированный туберкулез, саркоидоз органов дыхания, канцироматоз легких). В случаях с преимущественно интерстициальным типом поражения ТББЛ выполнялась существенно реже – у 20,3% ( $n = 60$ ).

В ходе анализа факторов, определяющих результативность ТББЛ, установлено, что вероятность получения информативного материала, достаточного для постановки диагноза, в значительной степени определяется характером диссеминации. Отмечено, что больше половины наблюдений неэффективного проведения трансбронхиальной биопсии приходилось на пациентов с интерстициальным типом поражения. Мы полагаем, что данные результаты обусловлены как диффузным характером поражения, позволяющим получить патологический материал при биопсии из любых отделов легкого, так и малым размером биоптата, ограничивающим возможность морфологической интерпретации патологических изменений. Так, при очагово-фокусном типе

диссеминации частота получения информативного материала была существенно выше (59,3%), чем при интерстициальном (35%). В то же время, при очагово-фокусном типе поражения частота выявления патологического материала была заметно ниже (65,7%), чем при интерстициальном (96,7%) вследствие неравномерности пространственного распределения элементов диссеминации и высокой частоты забора материала вне зоны патологических изменений.

Из выше представленных данных видно, что характер диссеминированного поражения (интерстициальный или очагово-фокусный) определяет информативность и, соответственно, выбор метода верификации. Выявленные закономерности актуализируют поиск методов выбора зоны биопсии.

## **Глава 4. КОМПЬЮТЕРНОЕ 3D-МОДЕЛИРОВАНИЕ В ДИАГНОСТИКЕ ДИССЕМИНИРОВАННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ЛЕГКИХ**

Полученные данные определили целесообразность и возможности повышения эффективности ТББЛ как базового метода получения ткани легкого для гистологического исследования при очагово-фокусном типе поражения. Поскольку вероятность забора материала вне зоны патологических изменений, обусловленная неравномерностью пространственного распределения элементов диссеминации, достаточно высока, а информативность полученного при биопсии материала при очагово-фокусных поражениях легких зависит от плотности распределения элементов диссеминации в легочной ткани и выбора оптимальной зоны биопсии, то мы сочли целесообразным оценить возможности клинического применения результатов компьютерного 3D-моделирования для повышения эффективности ТББЛ.

В результате совместной работы со специалистами ФГАОУ ВО «УрФУ имени первого Президента России Б. Н. Ельцина» был разработан алгоритм создания персональной 3D-модели органов грудной клетки на основе цифровых данных, получаемых при выполнении МСКТ легких, и на основе созданной модели были разработаны два диагностических метода – определения объема пораженной легочной ткани и выбора оптимальной зоны для трансбронхиальной биопсии легких.

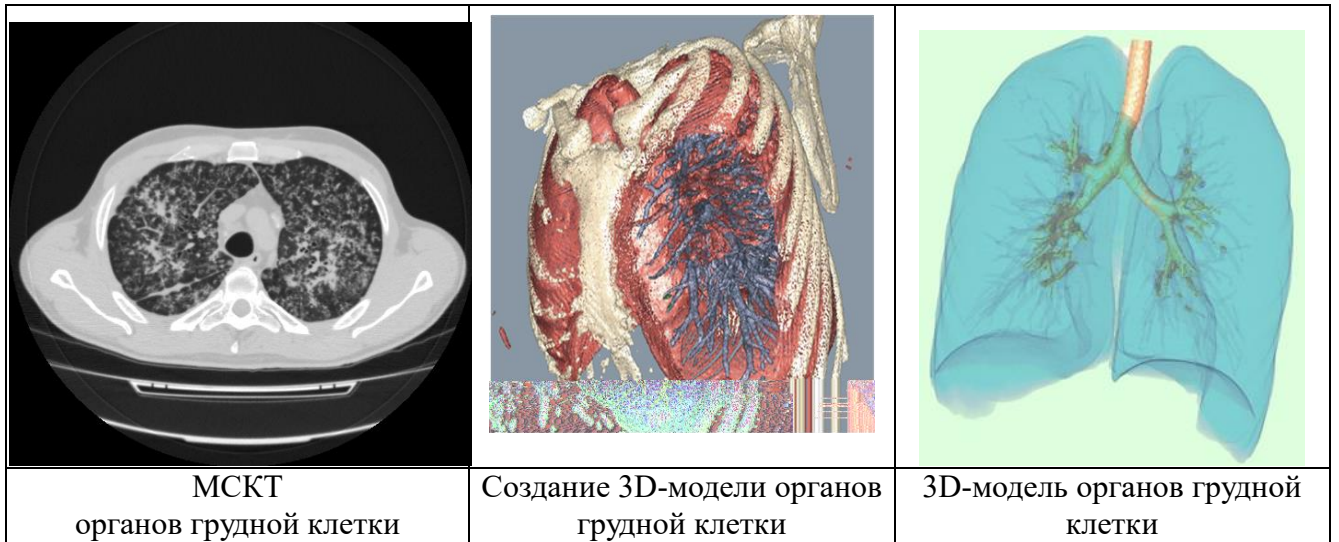
### **4.1. Методика создания 3D-модели легких**

Работа компьютерной программы осуществляется в соответствии с представленным на Рисунке 4.1 алгоритмом: данные DICOM пакета, полученные в результате компьютерной томографии, преобразуются в объёмное 3D-изображение, и программно выделяются элементы диссеминации в легких; далее модель может быть использована для подсчета объема пораженной ткани и создания навигационной карты ТББЛ для повышения вероятности забора патологического материала из зон с наибольшей плотностью элементов диссеминации.



**Рисунок 4.1** – Схема работы программы по определению объема пораженной ткани и выбору зоны биопсии легочной ткани трансбронхиальным доступом

Для создания модели лёгких используются цифровые данные в формате DICOM, полученные в результате компьютерной томографии с последующим преобразованием их в объёмное 3D-изображение (Рисунок 4.2) с помощью компьютерной программы MeVisLab. Она представляет собой платформу для обработки и визуализации данных медицинских исследований, преимущественно лучевых, и позволяет проводить разработку, интеграцию и тестирование новых диагностических алгоритмов, а также создание прототипов приложений, которые могут быть использованы в клинических условиях.



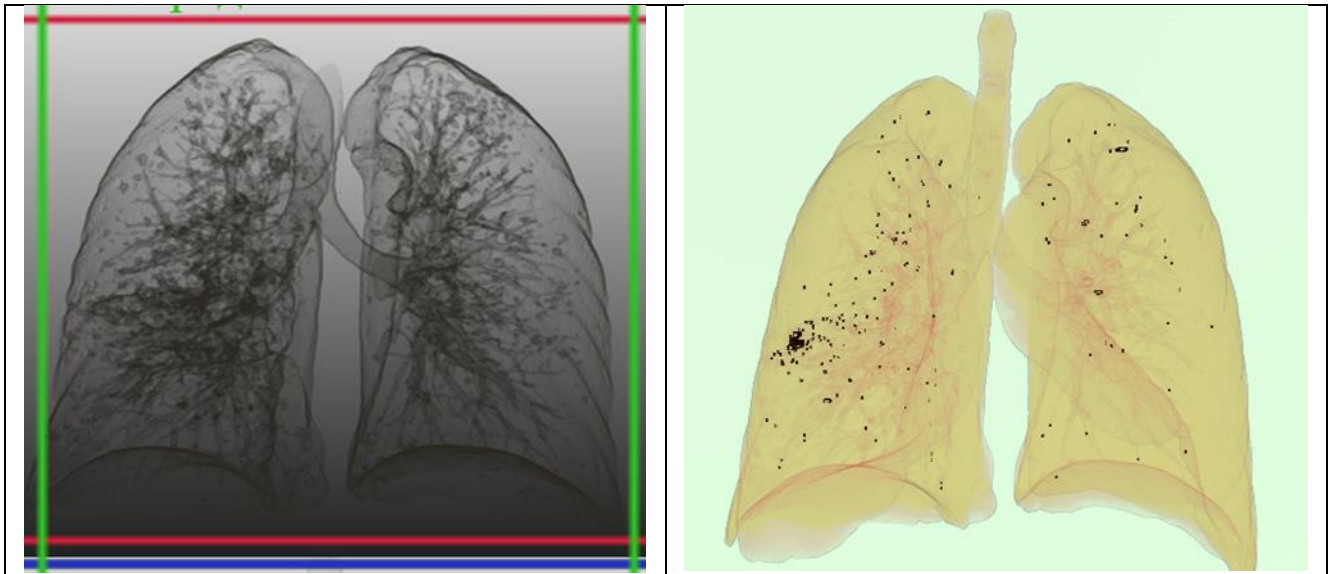
**Рисунок 4.2** – Преобразование исходных данных в 3D-модель органов грудной клетки

После создания трехмерной модели органов грудной клетки и выделения элементов диссеминации работа с помощью разработанной нами программы идет в двух направлениях: 1) расчет объема пораженной ткани; 2) определение зон с наибольшей плотностью элементов диссеминации и создание навигационной карты для ТББЛ в целях повышения вероятности забора патологического материала из зоны с максимальной плотностью элементов диссеминации.

#### **4.2. Метод подсчета объема пораженной ткани при диссеминированном поражении легких**

После преобразования данных, полученных в результате проведения МСКТ органов грудной клетки в формате DICOM в 3D-изображение, программно осуществляется определение основных структур легкого (трахеи, сосудов, бронхов и неизменной легочной ткани) с последующим виртуальным их удалением; далее определяются элементы диссеминации, не идентифицированные как нормальные атомические структуры легкого; их суммарный объем соответствует объему пораженной легочной ткани.

Выделенные патологические элементы можно рассмотреть в различных режимах, в том числе совместно с бронхами в черно-белом или в цветном варианте (Рисунок 4.3).



**Рисунок 4.3** – 3D-модель легких с элементами диссеминации и структурой бронхиального дерева

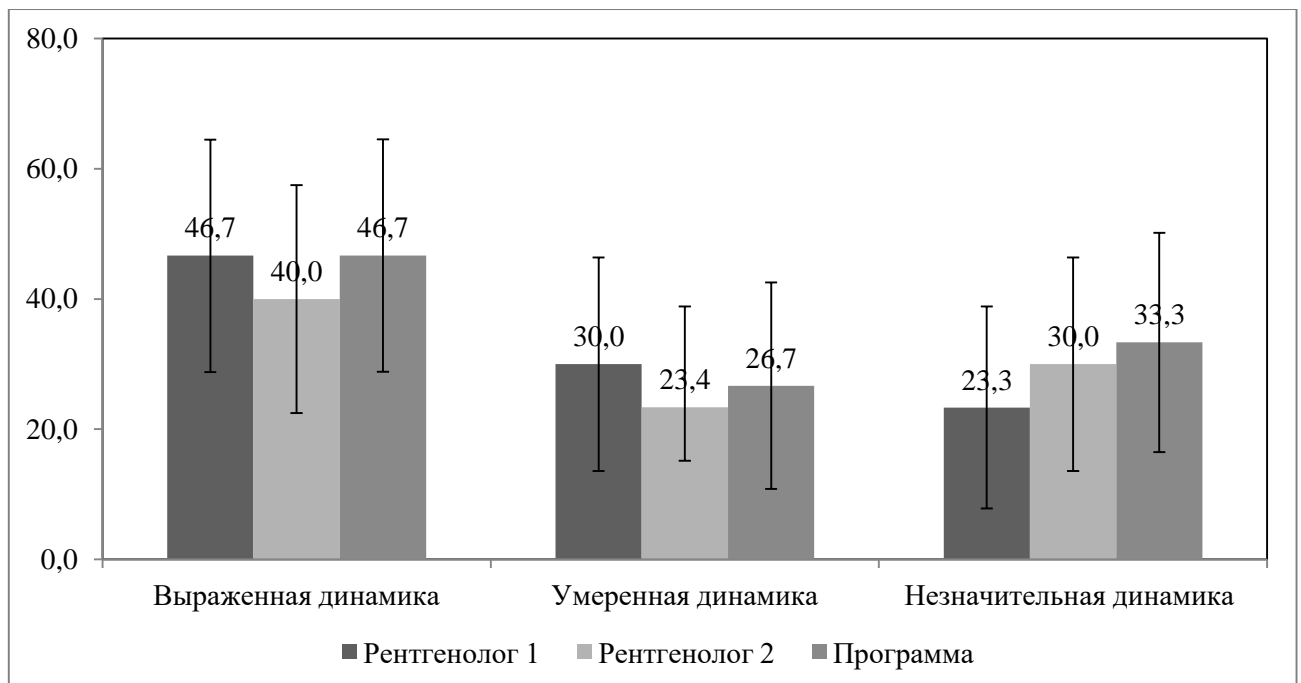
Объективность заключений программы по оценке динамики объема поражения была оценена путем сопоставления с заключениями врачей-экспертов по результатам наблюдений 30 пациентов с диссеминированным туберкулезом ( $n = 10$ ) и саркоидозом органов дыхания ( $n = 20$ ) на этапе лечения. Экспертному анализу подвергнуты пары данных МСКТ легких, проведенному до и после периода наблюдения, с интервалом от 2 до 3 месяцев. Динамику процесса, независимо друг от друга, оценивали по балльным критериям (значительная динамика – 3 балла, умеренная – 2 балла, незначительная динамика или ее отсутствие – 1 балл) 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.

Расчет средней степени согласованности мнений экспертов и компьютерной программы представлен в Приложении А.

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 28,8–64,5) и 40,0% (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 ( $p > 0,05$ ). Результаты сопоставления заключений врачей-экспертов и машинного распознавания представлены на Рисунке 4.4.



**Рисунок 4.4** – Сопоставление результатов оценки врачей-экспертов и машинного распознавания динамики объема поражения легочной ткани в процессе лечения пациентов с диссеминированным туберкулезом и саркоидозом органов дыхания, %

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. Для демонстрации использования машинного распознавания динамики объема поражения легочной ткани в процессе лечения далее представлен клиническое наблюдение пациента с впервые выявленным диссеминированным туберкулезом легких.

### **Клиническое наблюдение**

Пациент, мужчина 32 лет, поступил в тяжелом состоянии за счет интоксикационного синдрома и выраженной дыхательной недостаточности. На момент поступления предъявлял жалобы на одышку в покое, приступообразный интенсивный кашель, выраженную слабость. Не курит. Алкоголь употребляет редко. Наркотики не употребляет.

Из анамнеза известно, что пациент длительно наблюдался и лечился у ревматолога по поводу дисковидной красной волчанки. Заболевание носило волнообразный характер с эпизодами обострения и ремиссии. Периодически назначались системные глюкокортикостероиды. При очередном контрольном обследовании рентгенологически было выявлено увеличение ВГЛУ. Для уточнения этиологии процесса проведена биопсия лимфоузла средостения. В исследуемом материале определялось умеренно выраженное смешанное запыление: уголь и кварц. Пациенту был установлен диагноз – подострая кожная красная волчанка, лимфоаденопатия неясного генеза. В дальнейшем продолжил лечение и наблюдение у ревматолога. Через 12 лет от дебюта заболевания впервые выявлено диссеминированное поражение легких.

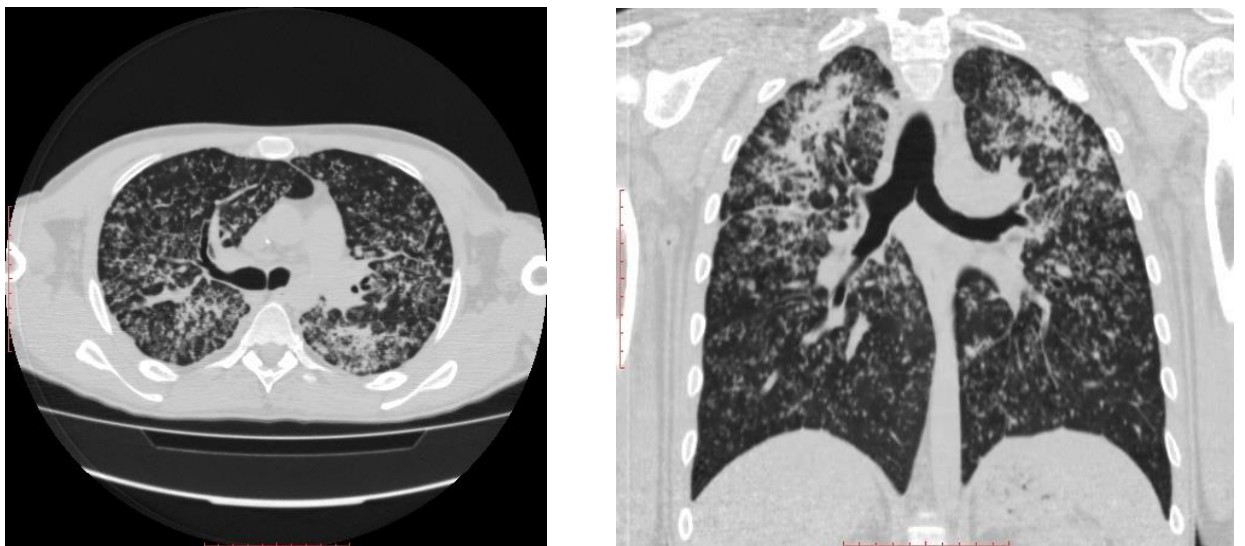
Изменения в легких были расценены как проявления основного заболевания, однако на фоне проводимой глюкокортикостероидной терапии пациент стал отмечать повышение температура тела до фебрильных цифр, постепенно нарастала одышка, общая слабость. Учитывая нарастающую тяжесть состояния, необходимость уточнения диагноза и тактики ведения, пациент был направлен для обследования и лечения в отделение дифференциальной диагностики УНИИФ.

При поступлении показатель сатурации крови кислородом SpO<sub>2</sub> составил 86%, ЧСС 150 уд/мин, ЖЕЛ 39%, зарегистрированы резкие нарушения бронхиальной проходимости, значительное снижение диффузионной способности легких (до 18% от должного), повышение температуры тела до 39 °С.

При осмотре обращали на себя внимание бледность кожных покровов, снижение тургора, пальпировались мелкие, безболезненные подчелюстные, над и подключичные, подмышечные, паховые лимфатические узлы. При аускультации

выслушивалось жесткое дыхание, крепитирующие хрипы в средних и нижних отделах легких, определялась одышка до 22 в минуту. Выслушивались приглушенные сердечные тоны с тахикардией до 150 уд. в минуту. Сатурация крови кислородом была снижена до 86%. Язык был обложен белым налетом. Пальпировался край печени (+4 см из-под реберной дуги).

Был изучен представленный рентгенологический архив, на основании которого установлено, что, в течение двух лет, по всем лёгочным полям с обеих сторон определялись множественные фокусы и очаги, местами сливающиеся между собой. Фокусы в верхних долях с обеих сторон, размерами 1,0–1,4×0,8 см, очаги по всем лёгочным полям с обеих сторон, распределены достаточно равномерно (преимущественно в задних отделах на всём протяжении), размерами 0,1–0,3 см преимущественно и более крупные до 0,4-0,6 см. Контур фокусов и очагов не везде чёткий. Признаков распада и кальцинации в них не выявляется. Видимые по МСКТ бронхи проходимы, не изменены. Визуализируются лимфоузлы паратрахеальной, парааортальной и бифуркационной групп, до 0,7–1,5 см гомогенной структуры. Лимфоузлы одиночные. При поступлении пациенту была проведена КТ органов грудной клетки (Рисунок 4.5).

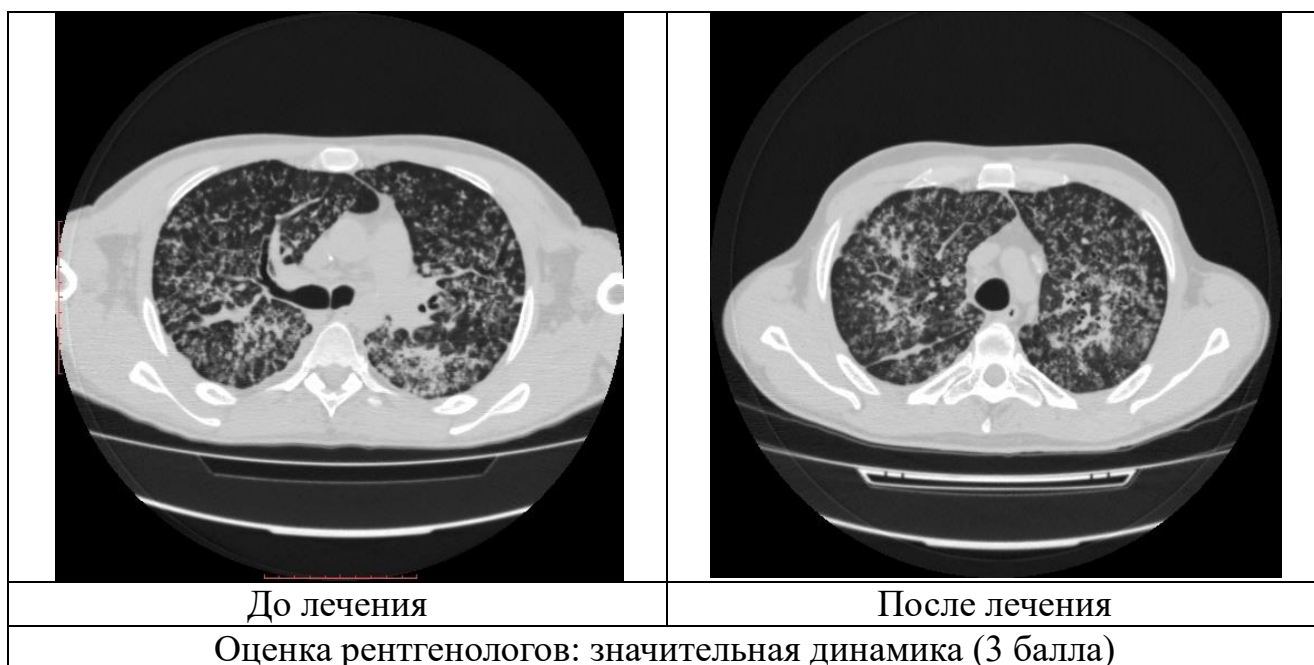


**Рисунок 4.5** – Диссеминированное поражение легких по данным КТ ОГК на момент поступления в клинику

При сравнении с предыдущей МСКТ ОГК, выполненной 6 месяцев назад, отмечалось прогрессирование процесса в лёгких в виде объединения очагов в

фокусы в верхних долях с обеих сторон и увеличение количества очагов в задних отделах с обеих сторон. Изменения в легких были расценены как диссеминированное поражение лёгких неясной этиологии в сочетании с аденопатией. ТББЛ не проведена из-за выраженных проявлений дыхательной недостаточности. МБТ в мокроте методом микроскопии не выявлены, посев отрицателен, ДНК МБТ методом ПЦР также не выявлена. Диаскин-тест отрицательный. В связи с наличием выраженного интоксикационного синдрома, невозможностью исключить туберкулезный процесс, возникший на фоне длительной стероидной терапии, назначена противотуберкулезная терапия по 3-му режиму в течение трех месяцев в условиях стационара. После проведенного лечения выполнено повторное КТ-исследование органов грудной клетки.

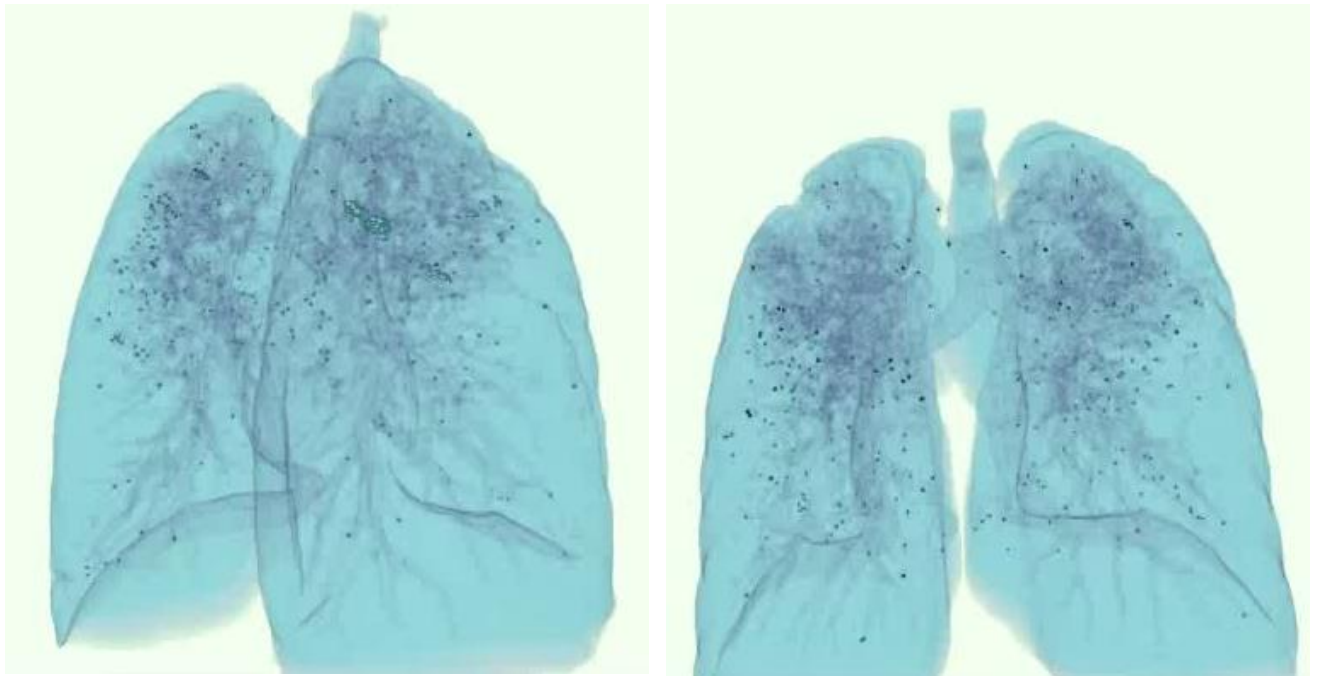
Динамику процесса, независимо друг от друга, оценили два эксперта-рентгенолога по критериям баллов (значительная динамика – 3 балла, умеренная – 2 балла, незначительная динамика или ее отсутствие – 1 балл), она соответствовала 3 баллам (значительная динамика) (Рисунок 4.6).



**Рисунок 4.6** – Данные МСКТ в динамике, оцененные экспертами-рентгенологами

На основе данных, полученных при МСКТ ОГК, была создана 3D-модель легких (Рисунок 4.7). Результаты работы программы определяли как модуль разности рассчитанных программой объемов поражения до и в конце периода

наблюдения ( $\Delta$  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.). В нашем случае она составила 2,02 усл. ед., что соответствует значительной динамике и совпадает с оценкой динамики, данной рентгенологами. Таким образом, применение разработанного метода позволяет точно и объективно определить наличие динамики диссеминированного процесса в легких и использовать полученную информацию для уточнения диагноза и определения дальнейшей тактики ведения пациента.



До лечения

После лечения

**Рисунок 4.7** – 3D-реконструкция легких с выделением патологических элементов в окне программы

### 4.3. Метод выбора места биопсии

В рамках построения навигационной карты выделяется бронхиальное дерево, в котором с помощью примененного нами программного продукта визуализируется только та часть бронхов, которая проходима для фибробронхоскопа. Программа выделяет и добавляет к модели элементы диссеминации и границы легкого, что позволяет увидеть и рассчитать расстояние от пораженного участка в легком до плевры (Рисунок 4.8).

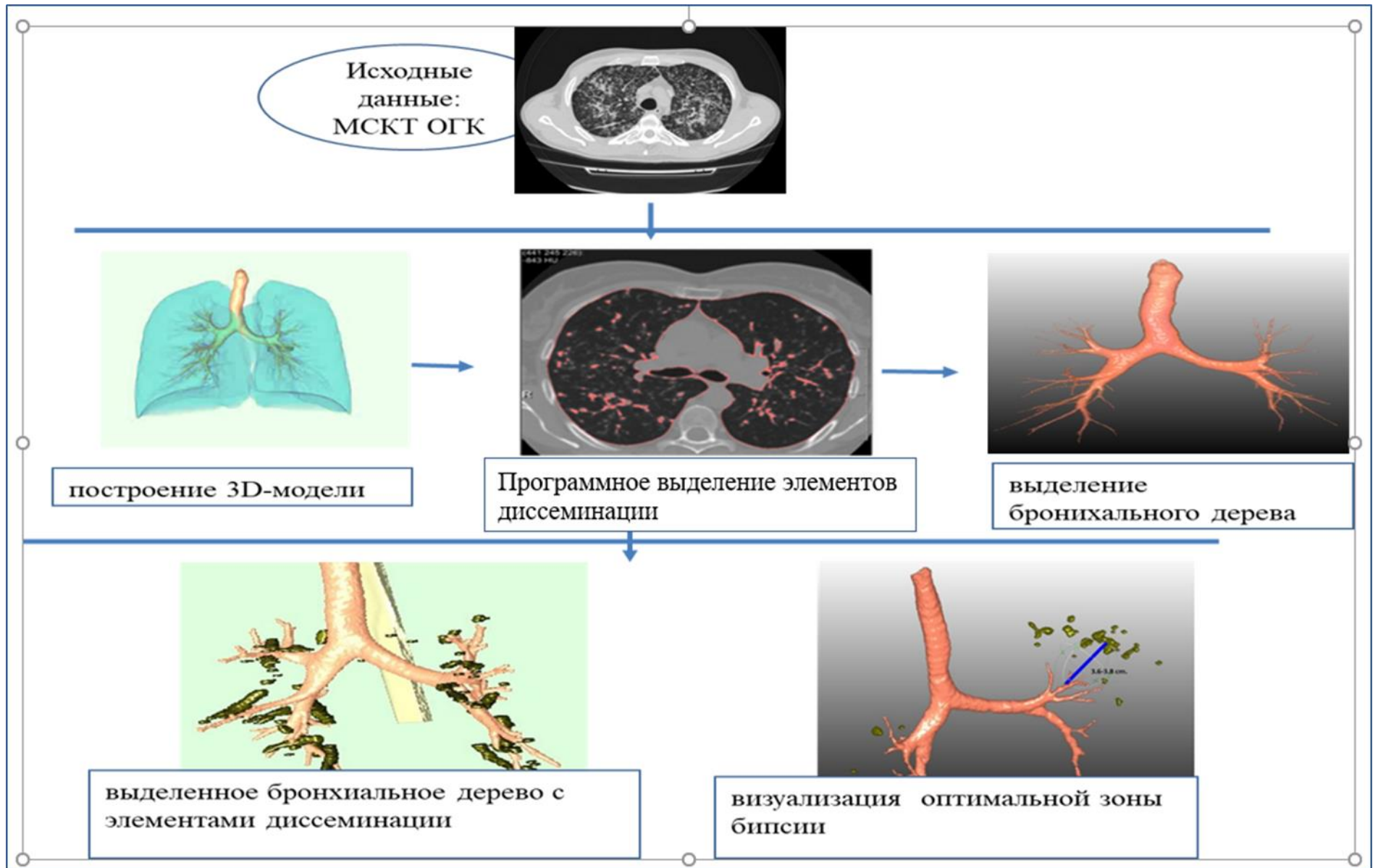


Рисунок 4.8 – Схема построения навигационной карты

Программа автоматически определяет направление движения инструмента и расстояние, на которое необходимо выдвинуть биопсийные щипцы из бронхоскопа (Рисунок 4.8).

Созданная таким образом навигационная карта, определяющая виртуальный маршрут движения бронхоскопа и параметры движения биопсийного инструмента, использовалась в дальнейшем при проведении ТББЛ и позволяла осуществить забор биоптата из зоны наибольших патологических изменений (Таблица 4.1).

**Таблица 4.1** – Локализация зоны биопсии ткани легкого на основе навигационной карты

<i>Локализация места биопсии на основе навигационных карт пациентов</i>			<i>Частота забора материала</i>
Легкое	Доли легкого	Сегменты	
Правое	Верхняя	1	1
		2	3
		3	0
	Средняя	4	2
		5	1
	Нижняя	6	2
		9	2
Левое	Верхняя	10	3
		2	2
	Нижняя	3	1
		6	2
		9	1
Итого			20

#### **4.4. Оценка результатов трансбронхиальной биопсии легких с использованием 3D-моделирования**

Сопоставление результатов разработанной и традиционной методики биопсии (Таблица 4.2) показало, что использование навигационной карты позволило повысить частоту получения патологической легочной ткани до 90% (95%-й ДИ 62,457–97,53) 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 2,547–37,53) и 46,7% (95%-й ДИ 28,9–64,5).

**Таблица 4.2** – 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	$\chi^2 = 3,9$ , $p < 0,05$
Неизмененная легочная ткань	2	10,0	14	46,7	$\chi^2 = 3,8$ , $p < 0,05$

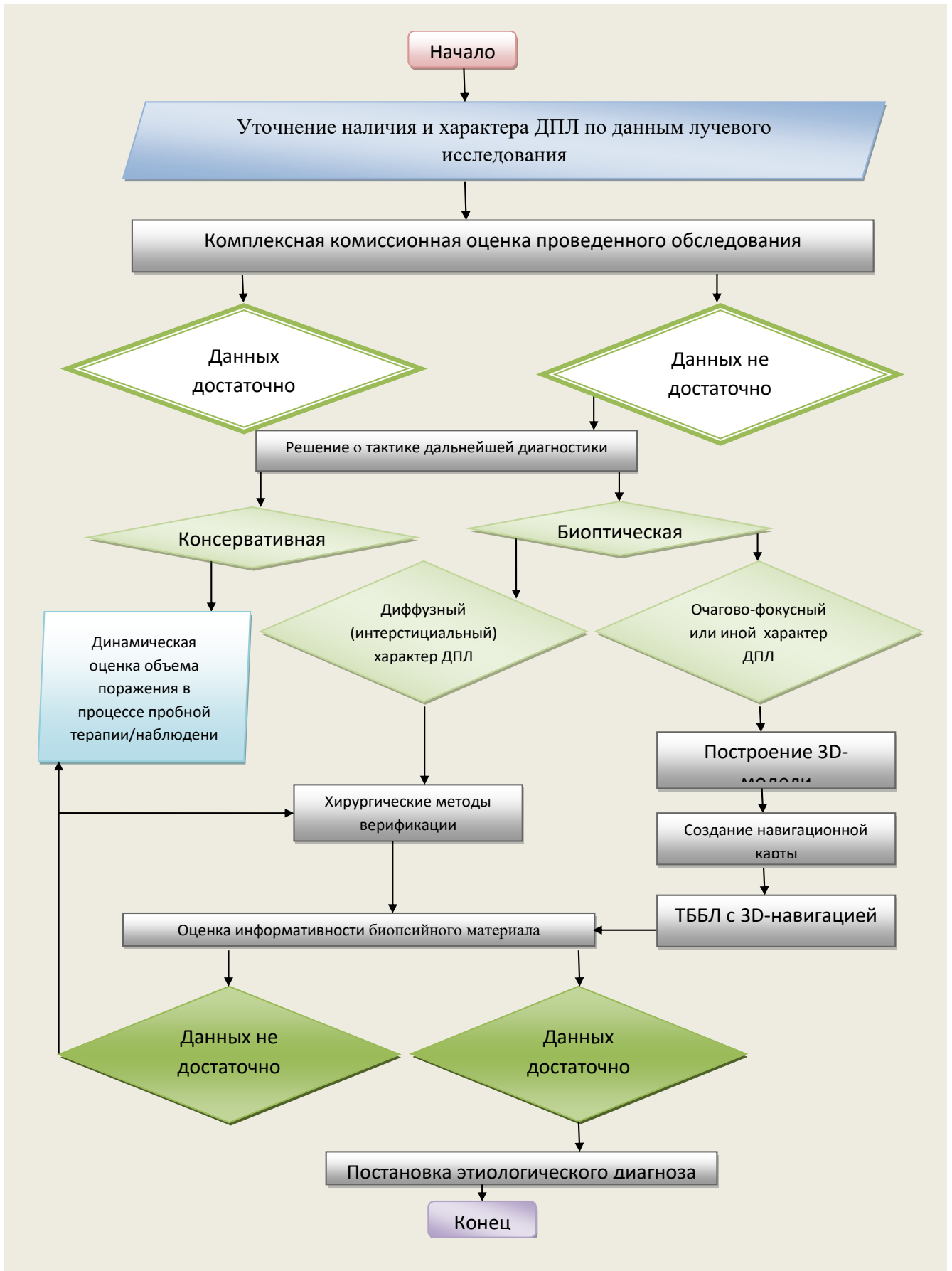
Как следует из Таблицы 4.5, при использовании виртуальной навигации при ТББЛ, информативный гистологический материал, на основе которого был поставлен диагноз, получен у 90% (n = 18) пациентов 1-й группы; и только у 2 больных этой группы (10%) нам не удалось получить диагностически значимый биоптат. Во 2-й группе, при традиционной ТББЛ, информативность получения диагностически значимого материала была существенно ниже и составила 53,3% (n = 16 пациентов), у остальных больных (n = 14) была получена неизменная легочная ткань.

Во всех случаях при морфологическом исследовании диагностически значимого материала были выявлены изменения, характерные для саркоидоза, в виде эпителиоидно-клеточных гранул без некроза.

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

#### **4.5. Совершенствование алгоритма диагностики диссеминированных поражений легких на основе компьютерной технологии 3D-моделирования**

На основе результатов исследования был разработан алгоритм дифференциальной диагностики заболеваний, сопровождающихся диссеминированным поражением легких (патент РФ № 113014 от 23.01.2019), (Рисунок 4.9).



**Рисунок 4.9** – Алгоритм дифференциальной диагностики заболеваний, сопровождающихся диссеминированным поражением легких

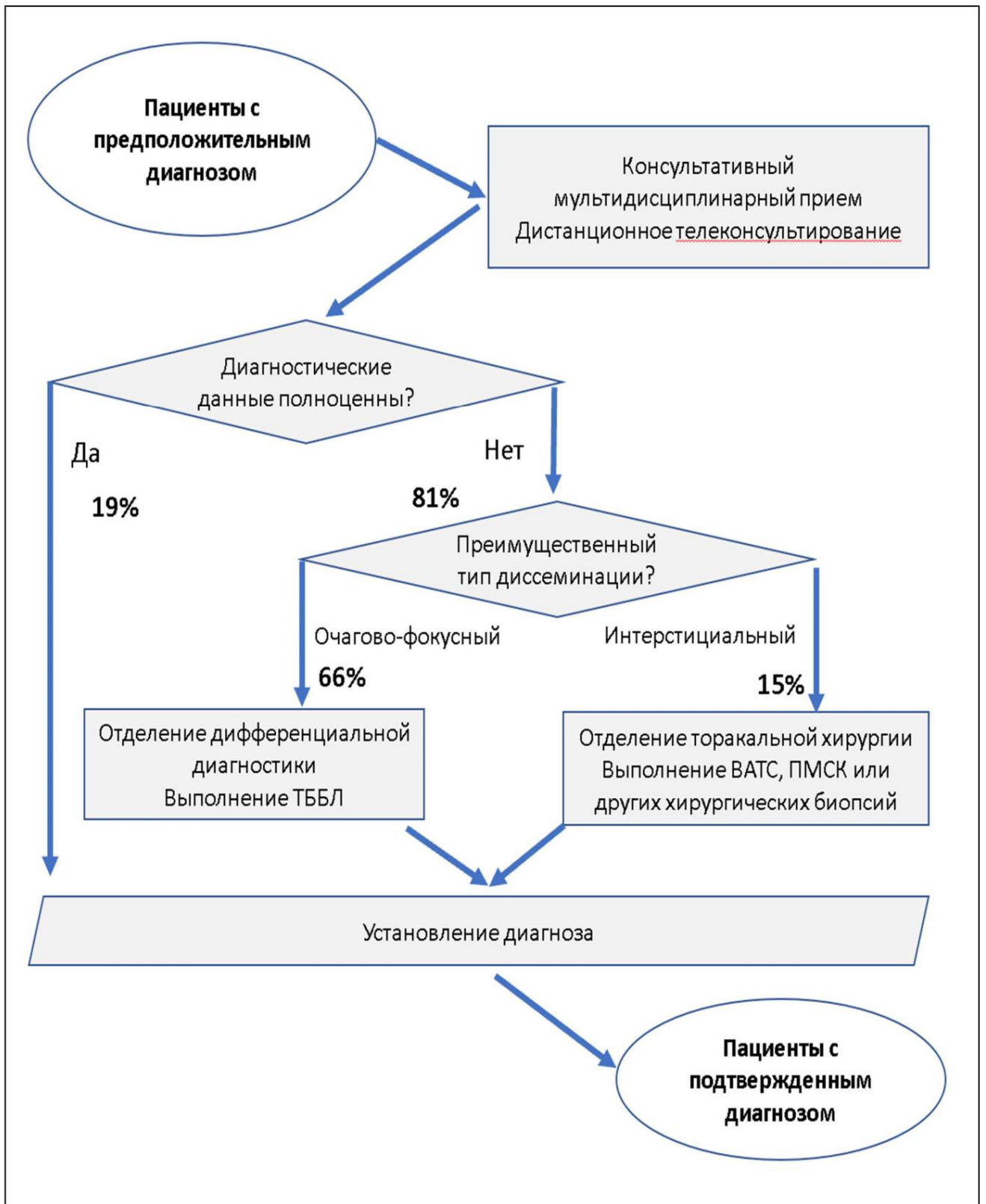
Согласно алгоритму, в начале диагностики уточняется наличие и характер ДПЛ по данным лучевого исследования. Затем производится комплексная оценка проведенного обследования и проверка наличия необходимых для постановки диагноза данных.

Если данных достаточно – устанавливается диагноз, если нет – принимается решение о дальнейшей тактике дообследования. Возможно консервативное ведение пациента, которое включает динамическую оценку объема поражения в процессе пробной терапии и/или наблюдения.

Если принимается решение о необходимости получения биоптата, следует определить характер диссеминированного поражения: интерстициальный или очагово-фокусный. При интерстициальном характере поражения биоптат получают хирургическим методом, в случае очагово-фокусного типа поражения забор биоптата производится методом ТББЛ с помощью навигационной карты, построенной на основании индивидуальной 3D-модели. После получения биопсийного материала оценивается его информативность; если данных достаточно – устанавливается диагноз, если недостаточно – осуществляется динамическое наблюдение с оценкой объема поражения или применяются хирургические методы для получения биоптата.

Таким образом, алгоритм предусматривает распределение больных в соответствии с типом диссеминации и с учетом возможности применения методов, основанных на 3D-моделировании.

Внедрение разработанных методов диагностики ДПЛ и алгоритма их применения, предусматривающего выбор на основе данных догоспитального этапа обследования оптимальных для данного типа диссеминации инструментальных методов верификации, определяющих дальнейшую маршрутизацию пациента, позволили оптимизировать потоки диагностических пациентов во фтизиопульмонологическом стационаре с учетом дифференцированных показаний к применению трансбронхиальной биопсии в зависимости от типа диссеминации (Рисунок 4.10).



**Рисунок 4.10** – Схема и результаты оптимизации потоков пациентов на основе ожидаемой результативности инструментальных методов диагностики ДПЛ

Оценка результатов внедрения разработанного алгоритма в клиническую практику была проведена по результатам наблюдения 137 пациентов аналогичного основной группе исследования половозрастного состава (80 мужчин и 57 женщин),

госпитализированных с целью уточнения нозологического диагноза ДПЛ в клинику УНИИФ в 2018–2019 гг. Результаты его применения в реальной клинической практике показали, что 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 % ( $p < 0,05$ ).

#### 4.6. Резюме

В ходе работы по повышению диагностической эффективности применения ТББЛ в оценке этиологии очагово-фокусных поражений легких была разработана методология создания персональной 3D-модели органов грудной клетки на основе цифровых данных, получаемых при выполнении МСКТ легких, позволяющая рассчитать динамику объема пораженной ткани и создать навигационную карту для проведения ТББЛ, повышающую вероятность забора информативного диагностического материала путем выбора зоны с наиболее выраженными патологическими изменениями. На основе сравнительного анализа эффективности разработанной и традиционной технологий проведения ТББЛ в рандомизированных группах пациентов установлено, что использование навигационной карты при выполнении ТББЛ вероятность получить информативный диагностический материал в 1,6 раза выше, чем при традиционной методике забора биоптата. Результаты применения метода оценки объема пораженной легочной ткани показали, что применение этого дополнительного критерия позволяет дать объективную оценку объема пораженной легочной ткани и его динамики в процессе наблюдения и/или лечения пациента, сопоставимую с результатами экспертной оценки врачей-специалистов.

Основные положения работы были реализованы в алгоритме дифференциальной диагностики заболеваний с ДПЛ. Его внедрение позволило оптимизировать потоки диагностических пациентов в стационаре в зависимости от типа диссеминации: в отделение дифференциальной диагностики для проведения трансбронхиальной биопсии госпитализировались пациенты с преимущественно очагово-фокусным типом поражения, что мы наблюдали в 66% случаев, пациенты с интерстициальным типом поражения, в нашем случае их было 15%, направлялись на госпитализацию непосредственно в отделение торакальной хирургии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на очевидный прогресс в диагностике болезней органов дыхания, сохраняются трудности в определении нозологической принадлежности ограниченных диссеминированных и очагово-фокусных поражений лёгких [1; 8; 17; 26; 52; 55; 68; 99], а необходимость исключать, в первую очередь, туберкулезную природу патологического процесса, определяет активное участие фтизиатрической службы в решении этой задачи.

Поскольку сходство клинико-рентгенологических данных у пациентов с ДПЛ вызывает серьёзные трудности в определении нозологической принадлежности заболевания [55; 62; 63; 65], постановка диагноза при ДПЛ является комплексным процессом, который включает в себя оценку клинических, лабораторных, лучевых и/или гистологических данных, что подразумевает междисциплинарный характер взаимодействия специалистов в процессе определения этиологии ДПЛ, что, тем не менее, в значительной части случаев не позволяет с достаточной степенью вероятности судить об этиологии поражения легких и определяет необходимость морфологической верификации процесса [1; 16; 77; 88; 97].

Для оценки особенностей, связанных с диагностикой ДПЛ в терапевтических подразделениях МО общего профиля, в противотуберкулезных диспансерах и в специализированном диагностическом отделении фтизиопульмонологической клиники был проведен ретроспективный анализ структуры расхождения направительного и клинического диагнозов у 459 пациентов с установленным в клинике диссеминированным поражением легких, дана оценка сравнительной информативности инструментальных методов верификации диагноза, в том числе наиболее широко применяемого метода трансбронхиальной биопсии легких, в постановке клинического диагноза.

Анализ характера обследования пациентов до направления в институт показал, что имеется недостаточный уровень охвата современными высокоинформативными методами исследования, такими как МСКТ, ТББЛ и др. хирургических биопсий, которые применялись только в 46,3%; 10,8% и 4,4% соответственно. Также недостаточно – в 43,8% – использовались молекулярно-

генетические методы, что не позволяло исключить туберкулезную этиологию процесса. Было установлено, что затруднения при постановке диагноза возникали преимущественно (61,9%) у врачей медицинских организаций нетуберкулезного профиля; специалисты противотуберкулезных диспансеров направляли больных в специализированный фтизиопульмонологический стационар существенно реже – в 38,1% наблюдений.

Основной причиной направления в специализированный центр явилась невозможность установить этиологическую принадлежность синдрома диссеминированного поражения легких (у 47,3% пациентов); у большинства направленных больных диагноз был основан на совокупности косвенных клинико-рентгенологических данных и нуждался в подтверждении. Пациенты второй по значимости группы (39,9% в структуре нуждающихся в диагностике) были направлены с формулировкой «для уточнения тактики ведения» вследствие неэффективности проводимой им терапии и несоответствия клинико-рентгенологической динамики процессу установленному ранее диагнозу; это определило сомнения лечащего врача в правильности определения этиологии процесса и послужило нам основанием для отнесения этих случаев к диагностическим. Наиболее характерными представителями этой группы были пациенты с направительным диагнозом диссеминированного туберкулеза, установленным по данным рутинного клинико-рентгенологического обследования при отрицательных данных бактериологических исследований; длительность противотуберкулезной терапии у них составила в среднем 10,0 месяцев, у большинства зафиксированы смена режимов лечения или индивидуализация терапии с использованием ПТП резерва.

В структуре диагнозов направившего учреждения преобладали случаи саркоидоза органов дыхания – 29,2% (n = 134) и диссеминированного туберкулеза легких – 28,5% (n = 131).

Обращает на себя внимание, что практически у каждого третьего больного диссеминированное легочное поражение на этапе первичной медицинской помощи выявлено не было, и эти пациенты получали лечение по поводу различных

предполагаемых заболеваний, наиболее часто по поводу пневмонии и ХОБЛ.

При сравнении структуры направительного и клинического диагноза было установлено, что суммарная доля расхождений диагнозов составила 54,0%, при этом доля расхождений в группах пациентов с различными нозологическими формами существенно различалась, составляя от 3,0% у пациентов с направительным диагнозом саркоидоза органов дыхания, до 93,0% у пациентов с диагнозом диссеминированного туберкулеза легких. Наибольшее количество диагностических ошибок встречалось в ситуациях дифференциальной диагностики между диссеминированным туберкулезом легких и саркоидозом органов дыхания: у 64,1% больных направительный диагноз диссеминированного туберкулеза по результатам комплексного обследования в клинике с учетом патоморфологического исследования легочной ткани был изменен на саркоидоз. В то же время диагноз саркоидоз пересматривался в пользу других нозологических форм крайне редко: направительный и клинический диагнозы совпали в 97,0% наблюдений.

Анализ клинической информативности инвазивных методов получения материала для морфологического исследования в клинике УНИИФ показал, что метод ТББЛ явился основным методом верификации этиологии у 79% пациентов, однако его информативность составила только 54,4%. В большинстве случаев ТББЛ позволила исключить диагноз туберкулеза и заменить его на диагноз саркоидоза органов дыхания.

Методы ВАТС и МПС с целью верификации применялись существенно реже, с частотой 9,0% каждый ( $n = 34/34$ ), другие виды хирургических биопсий были использованы у 3,0% ( $n = 11$ ) пациентов; информативность этих методов 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. При интерстициальных поражениях ТББЛ характеризуется высокой – 96,7% (95%-й ДИ 88,6–99,1) частотой получения патологического материала и его низкой 35,0%

(95%-й ДИ 22,9–47,1) информативностью вследствие диффузного характера поражения, позволяющим получить патологическую измененную ткань при биопсии из практически любых отделов легкого. В тоже время невысокая итоговая информативность метода определяется трудностями морфологической интерпретации картины интерстициального поражения легкого из-за малого размера биоптата. При очагово-фокусном типе поражения частота получения патологического материала заметно ниже – 65,7% (95%-й ДИ 59,6–71,7), чем при интерстициальном – 96,7% (95%-й ДИ 88,6–99,1), вследствие высокой вероятности забора материала вне зоны патологических изменений, обусловленной неравномерностью пространственного распределения элементов диссеминации. Об этом же свидетельствуют значительные различия в частоте получения не измененной 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 особенности определили целесообразность и перспективы применения метода компьютерного 3D-моделирования органов грудной клетки с целью выбора зоны биопсии.

Таким образом, ранняя и точная диагностика большинства заболеваний, проявляющихся синдромом диссеминированного поражения легких, требует морфологической верификации процесса. ТББЛ является наиболее распространенной и доступной методикой как в клиническом, так и экономическом плане [22; 55; 69; 107; 103], однако ее недостаточная информативность (40–70%) определяет необходимость поиска путей повышения ее эффективности [13].

С целью разработки новых направлений повышения эффективности диагностики диссеминированных поражений лёгких совместно со специалистами ФГАОУ ВО «УрФУ имени первого Президента России Б. Н. Ельцина» была разработана методика создания персональной 3D-модели органов грудной клетки на основе цифровых данных, позволяющая объективизировать выбор зоны биопсии при ТББЛ и определить динамику объема пораженной ткани при ДПЛ. На основании

проведенного исследования были разработаны рекомендации для оптимизации диагностики ДПЛ, которые были внедрены в работу клиники Уральского НИИ фтизиопульмонологии.

Методология создания персональной 3D-модели органов грудной клетки на основе цифровых данных, получаемых при выполнении МСКТ заключается в преобразовании данных DICOM-пакета в объемное 3D-изображение, затем программно выделяются элементы диссеминации в легких; далее модель может быть использована как для расчета объема пораженной ткани, так и для определения зон с наибольшей плотностью элементов диссеминации. Определение и выбор таких зон с учетом заложенных в компьютерную программу данных об анатомических особенностях легкого и технических возможностях бронхоскопа являются основой создания навигационной карты для ТББЛ с целью получения патологического материала из зоны с максимальной плотностью элементов диссеминации.

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 ( $n = 20$ ).

Анализ показал высокую степень согласованности мнений экспертов и компьютерной аналитической системы ( $W$ :  $\chi^2$  расчетный 83,09 > табличного 49,6). Таким образом, применение дополнительного исчисляемого критерия для оценки объема поражения позволяет объективно оценить объем пораженной ткани и динамику течения заболевания.

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 был разработан алгоритм дифференциальной диагностики заболеваний, сопровождающихся

диссеминированным поражением легких (патент РФ № 113014 от 23.01.2019), предусматривающий распределение больных в соответствии с типом диссеминации и с учетом ожидаемой эффективности применения методов, основанных на 3D-моделировании.

Оценка результатов внедрения разработанного алгоритма в клиническую практику по результатам наблюдения 137 пациентов аналогичного основной группе исследования половозрастного состава, госпитализированных с целью уточнения нозологического диагноза ДПЛ в клинику УНИИФ в 2018–2019 гг. показала, что 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% ( $p < 0,05$ ).

## 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 клинико-рентгенологическим 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 СОКРАЩЕНИЙ**

БАЛЖ – бронхоальвеолярная лаважная жидкость

ВАТС – видеоассистированная торакоскопия

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ДИ – доверительный интервал

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ДПЛ – диссеминированное поражение легких

ДТЛ – диссеминированный туберкулез легких

ИИП – идиопатическая интерстициальная пневмония

ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких

ИПЛ – интерстициальные поражения легких

КУМ – кислотоустойчивые микобактерии

МПС – парастернальная медиастиноплевроскопия

МБТ – микобактерии туберкулеза

МПС – медиастиноплевроскопия

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

ОД – органы дыхания

ПТД – противотуберкулезный диспансер

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ТББЛ – трансбронхиальная биопсия легких

ТИГБЛ – трансторакальная игловая гистобиопсия легких

УНИИФ – филиала ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России

ХБНДП – хронические болезни нижних дыхательных путей

ЭАА – экзогенный аллергический альвеолит

DICOM – Digital Imaging and Communications in Medicin = Цифровое изображение и коммуникации в медицине

EBUS-TBNA – трансбронхиальная тонкоигольная биопсия под контролем эндобронхиальной сонографии

P\_value – вероятность ошибки при отклонении нулевой гипотезы

**СПИСОК ТЕРМИНОВ**

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

*Информативный материал* – биоптат, содержащий патологический материал, позволяющий судить о этиологии диссеминированного поражения легких.

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

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Авдеев, С. Н. Идиопатический легочный фиброз: новые международные клинические рекомендации / С. Н. Авдеев, С. Ю. Чикина, О. В. Нагаткина // Пульмонология. – 2019. – Т. 29? – № 5. – С. 525–554.
2. Александрова, К. А. Лучевые методы оценки очаговых заболеваний легких / К. А. Александрова, Н. С. Серова // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2016. – Т. 6, № 4. – С. 109–116.
3. Аляев, Ю. Г. Виртуальное планирование органосохранных лапароскопических операций при лечении локализованного рака паренхимы почки / Ю. Г. Аляев, Е. С. Сирота, Е. А. Безруков // Уральский медицинский журнал. – 2018. – № 9 (164). – С. 69–78.
4. Амансахедов, Р. Б. Лучевая семиотика диссеминированного туберкулеза и микобактериозов легких / Р. Б. Амансахедов, Л. И. Дмитриева, О. Г. Комиссарова, [и др.] // Вестник ЦНИИТ. – 2021. – № 3. – С. 61–70.
5. Амансахедов, Р. Б. КТАР диагностика бронхогенных форм легочных диссеминаций при туберкулезе легких / Л. И. Дмитриева, Н. Л. Карпина, Р. М. Кажо [и др.] // Кардиоторакальная радиология, Сборник тезисов VII международного конгресса и школы для врачей (Санкт-Петербург, 2020). – С. 4–5.
6. Амансахедов, Р. Б. Дифференциальная диагностика диссеминированного туберкулеза с нетуберкулезными микобактериозами, экзогенным аллергическим альвеолитом и саркоидозом органов дыхания : дис...д-ра мед. наук : 14.01.16; 14.01.13 / Амансахедов Ресулгулы Бердигулыевич. – М., 2020. – С. 31–33.
7. Баиндурашвили, А. Г. Применение трехмерной печати в хирургии позвоночника и другой костной патологии / А. Г. Баиндурашвили, С. В. Виссарионов, М. С. Познович [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 6. – С. 194.
8. Белокуров, М. А. Дифференциальная диагностика саркоидоза и туберкулеза органов дыхания с применением иммунологических методов / М. А. Белокуров, А. А. Старшинова, В. Ю. Журавлев [и др.] // Медицинский альянс.

- 2015. – № 1. – С. 213–214.
9. Богородская, Е.М. Показания для госпитализации пациентов в медицинские организации противотуберкулезного профиля департамента здравоохранения города Москвы / Е.М. Богородская, С.Е. Борисов, Е.Я. Кочеткова [и др.] – Москва: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом департамента здравоохранения города Москвы», 2014. – 15 с.
  10. ГОСТ Р 50779.10-2000 (ИСО 3534-1-93) Статистические методы. Вероятность и основы статистики. Термины и определения; Методология и организация доказательных научно-медицинских исследований во фтизиатрии. – М., 2017. – 175 с.
  11. Бородулина, Е. А. Применение 3D-моделирования для определения параметров хирургического вмешательства при туберкулезе легких / Е. А. Бородулина, А. В. Колсанов, П. В. Рогожкин, А.А. Манукян. – DOI 10.21292/2075-1230-2020-98-6-47-51 // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 6. – С. 47–51.
  12. Бородулина, Е. А. Диссеминированный туберкулез легких: современные аспекты / Е. А. Бородулина, Е. В. Яковлева // Наука и инновации в медицине. – 2017. – № 2 (6). – С. 39–43.
  13. Бородулина, Е. А. Современные факторы риска диссеминированных заболеваний легких / Е. А. Бородулина, Е. В. Яковлева // Анализ риска здоровью. – 2020. – № 2. – С. 181–187.
  14. Визель, А. А. Диагностический путь больных саркоидозом / А. А. Визель, И. Ю. Визель // Медицинский альянс. – 2015. – № 1. – С. 93–94.
  15. Визель, А. А. Саркоидоз: что мы знаем и что мы можем / А. А. Визель, И. Ю. Визель // Практическая пульмонология. – 2018. – № 1. – С. 65–68.
  16. Визель, А. А. Идиопатический легочный фиброз: состояние проблемы / А. А. Визель, И. Ю. Визель, Н. Б. Амиров // Вестник современной клинической медицины. – 2017. – Т. 10 № 1. – С. 14–21.
  17. Визель, А. А. Саркоидоз в материалах Европейского (Париж) и Российского

- (Москва) респираторных конгрессов 2018 года / А. А. Визель, И. Ю. Визель, Н. Б. Амиров, П. Е. Колесников // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – Т. 12, № 1. – С. 85–98.
18. Винокуров, А. С. Особенности лимфогенного диссеминированного туберкулеза легких. Обзор и клиническое наблюдение / А. С. Винокуров, О. О. Бережная, И. А. Соколина, А. С. Зайцева / Болезни органов дыхания (Прил. к журн. Consilium Medicum). – 2019. – С. 23–30.
  19. Глыбочко, П. В. Компьютерное моделирование – инновационная методика в диагностике и планировании лечения пациентов с хирургическими заболеваниями почек / П. В. Глыбочко, Ю. Г. Аляев, С. К. Терновой [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2012. – № 9 (101). – С. 84–87.
  20. Двораковская, И. В. Морфологическое исследование в дифференциальной диагностике туберкулеза и саркоидоза / И. В. Двораковская, М. Ю. Майская, Р. А. Насыров [и др.] // Архив патологии. – 2014. – Т. 76, № 1. – С. 27–31.
  21. Демихова, О. В. Пути оптимизации диагностики и дифференциальной диагностики диссеминированного туберкулеза легких / О. В. Демихова, Н. Л. Карпина, Л. Н. Лепеха [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2012. – Т. 67, № 11. – С. 15–21.
  22. Дужий, А. И. Дифференциальная диагностика диссеминированных заболеваний легких с помощью видеоассистированной торакоскопии / А. И. Дужий, А. В. Ануфриев, А. В. Иваничкина // Военная медицина. – 2016. – № 3 (40). – С. 38–40.
  23. Ерофеев, С. В. Актуальные направления применения 3D-технологий в судебной медицине / С. В. Ерофеев, Ю. Ю. Шишкин, А. С. Федорова // Судебная медицина. – 2016. – № 2 (2). – С. 159–160.
  24. Ершова, К. И. Оценка эффективности различных методов биопсии легкого и внутригрудных лимфоузлов при саркоидозе / К. И. Ершова, С. А. Терпигорев В. А. Кузмичев [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2011. – № 25. – С. 41–147.
  25. Зайцева, А. С. Дифференциальная диагностика гранулематоза

- с полиангиитом и туберкулеза / А. С. Зайцева, Е. И. Шмелев, Л. Н. Лепеха, И. Э. Степанян // Вестник центрального научно-исследовательского института туберкулеза. – 2018. – № 1. – С. 19–25.
26. Иваничкина, А. В. Дифференциальная диагностика диссеминированных заболеваний легких / А. В. Иваничкина, В. А. Штанзе, А. В. Ануфриев, А. И. Дужий // Новое слово в науке и практике: гипотезы и апробация результатов исследований. – 2015. – № 20. – С. 35–38.
27. Илькович, М. М. Идиопатические интерстициальные пневмонии: объединительная концепция / М. М. Илькович, Л. Н. Новикова // Доктор.ру. – 2018. – № 4 (148). – С. 14–17.
28. Илькович, М. М. Идиопатические интерстициальные пневмонии: дискуссионные аспекты проблемы / М. М. Илькович, Л. Н. Новикова, Ю. М. Илькович // Современная медицина. – 2016. – № 3 (3). – С. 68–70.
29. Илькович, М. Н. Противоречия в представлениях об интерстициальных заболеваниях легких / М. М. Илькович, Л. Н. Новикова, Ю. М. Илькович // Доктор.ру. – 2013. – № 8 (86). – С. 41–45.
30. Итинсон, К. С. Роль симуляционных образовательных технологий в формировании профессиональных компетенций будущих врачей / К. С. Итинсон, В. М. Чиркова // Балтийский гуманитарный журнал. – 2015. – № 4 (8). – С. 71–73.
31. Карпина, Н. Л. Диагностика туберкулеза органов дыхания у больных со злокачественными образованиями различной локализации / Н. Л. Карпина, Е. В. Попов, М. А. Якимова // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. – 2019. – № S2. – С. 31–32.
32. Клинические рекомендации: Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза / ред. совет: Л. А. Черноусова [и др.]. – Москва, 2014. – 33 с.
33. Колсанов, А. В. Виртуальное планирование в абдоминальной хирургии: опыт использования в хирургии печени, селезенки и поджелудочной железы / А. В.

- Колсанов, С. Е. Каторкин, П. М. Зельтер [и др.] // Клиническая и экспериментальная хирургия. – 2017. – Т. 5, № 1. – С. 31–36.
34. Королева, И. М. Гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера): многообразие клинико-рентгенологических проявлений / И. М. Королева, Н. В. Чичкова, И. А. Соколина, А. В. Бучнева // *Consilium medicum*. – 2019. – Т. 21, № 11. – С. 80–85.
35. Ларионова, Е. Е. Методы идентификации микобактерий / Е. Е. Ларионова, С. Н. Андреевская, Т. Г. Смирнова [и др.] // *Вестник «ЦНИИТ»* – 2021. – № 1. – С. 87–98.
36. Лепеха, Л. Н. Дифференциальная диагностика диссеминированного туберкулёза лёгких и некротизирующего саркоидного граиулематоза по данным морфологического исследования / Л. Н. Лепеха, Ю. С. Березовский, С. А. Бурцева [и др.] // *Туберкулез и болезни легких*. – 2013. – Т. 90, № 2. – С. 036–041.
37. Лепилин, П. М. Применение интраоперационной системы трехмерной визуализации при операциях эндопротезирования аорты / П. М. Лепилин, А. С. Колегаев, Д. В. Саличкин [и др.] // *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. – 2019. – Т. 9, № 4. – С. 77–81.
38. Лепшина, С. М. Сложности диагностики диссеминированных заболеваний легких / С. М. Лепшина, М. А. Миндрул, Д. С. Мирошниченко [и др.] // *Университетская клиника*. – 2016. – Т. 12, № 3. – С. 60–63.
39. Ловачева, О. В. Методы диагностики внутригрудной лимфаденопатии / О. В. Ловачева // *Туберкулез и социально-значимые заболевания*. – 2015. – № 1. – С. 62–66.
40. Мальцева, А. С. Возможности трансторакальной игловой гистобиопсии под контролем МСКТ в верификации диссеминированных поражений легких / А. С. Мальцева, С. Н. Скорняков, А. В. Баженов [и др.] // *Конгресс российского общества рентгенологов и радиологов*. – 2018. – С. 62–66.
41. Мишин, В. Ю. Диссеминированные поражения легких у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммуносупрессией / В. Ю. Мишин, А. В. Мишина,

- А. Э. Эргешов, В. В. Романов // Вестник центрального научно-исследовательского института туберкулеза. – 2019. – № 4. – С. 14–29.
42. Макарьянц, Н. Н. Клинико-рентгенологические особенности различных вариантов экзогенного аллергического альвеолита / Н. Н. Макарьянц, Р. Б. Амансахедов, Л. Н. Лепеха [и др.] // Вестник рентгенологии и радиологии. 2019 – Т. 100, № 3. –С. 136–144.
43. Маркина, С. Э. О возможностях компьютерной визуализации медицинских данных в программе mevislab / С.Э. Маркина, В.Е. Памятных // Успехи современного естествознания. – 2012. – № 6. – С. 108–109.
44. Мишин, В. Ю. Диагностика и дифференциальная диагностика диссеминированных поражений легких у больных с ВИЧ-инфекцией (обзор) / В. Ю. Мишин, А. Э. Эргешов, А. В. Мишина // Consilium medicum. – 2018. – Т. 20, № 3. – С. 8–13.
45. Михелев, В. М. Компьютерная система предварительной обработки МРТ снимков головного мозга / В. М. Михелев, Е. С. Коняева // Научный результат. Информационные технологии. – 2020. – Т. 5, № 1. – С. 40–53.
46. Морозов, С. П. Искусственный интеллект в скрининге рака легкого: оценка диагностической точности алгоритма для анализа низкодозовых компьютерных томографий / С. П. Морозов, А. В. Владзимирский, В. А. Гомболевский [и др.]. – DOI 10.21292/2075-1230-2020-98-6-47-51 // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – № 8 (98). – С. 24–31.
47. Мотус, И. Я. Хирургическая диагностика диффузных поражений легких и внутригрудных лимфаденопатий. Состояние вопроса / И. Я. Мотус, А. В. Баженов, Н. В. Раевская [и др.] // РМЖ. – 2017. – № 3. – С. 214–217.
48. Назаров, Р. М. Применение предоперационного 3D-моделирования спленэктомии у больных с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой / Р. М. Назаров, С. Е. Каторкин, С. А. Быстров // Врач-аспирант. – 2017. – Т. 81, № 2. – С. 215–221.
49. Орлов, С. С. Миниинвазивные вмешательства в диагностике диссеминированных заболеваний легких : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.27 /

Орлов Сергей Сергеевич – М., 2005. – 113 с.

50. Павлова, М. В. Трудности дифференциальной диагностики туберкулеза и саркоидоза органов дыхания / М. В. Павлова, М. А. Белокуров, И. В. Чернохаева [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 3. – С. 57–61.
51. Петров, Д. В. «Возможный» или «вероятный»: новый подход в диагностике идиопатического легочного фиброза / Д. В. Петров, С. Н. Авдеев, О. В. Гаус [и др.] // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2018. – Т. 99, № 4. – С. 216–226.
52. Петров, Д. В. Интерстициальные заболевания легких: точка зрения практического врача / Д. В. Петров, Н. В. Овсянников, Э. А. Капралов, О. В. Капустьян // Практическая пульмонология. – 2014. – № 1. – С. 34–38.
53. Петров, Д. В. Возможности мультидисциплинарной дискуссии в диагностике идиопатического легочного фиброза: альянс клиницист-рентгенолог-патолог / Д. В. Петров, И. Е. Тюрин, А. Л. Черняев, О. В. Гаус // Практическая пульмонология. – 2016. – № 3. – С. 55–61.
54. Петров, Д. В. Клинико-рентгеноморфологический паттерн обычной интерстициальной пневмонии при гиперчувствительном пневмоните / Д. В. Петров, А. Л. Черняев, И. Е. Тюрин, О. В. Гаус // Практическая пульмонология. – 2017. – № 4. – С. 52–57.
55. Пилькевич, Д. Н. Возможности видеоторакоскопии в дифференциальной диагностике диффузных поражений легких / Д. Н. Пилькевич, С. Н. Скорняков, И. А. Дьячков [и др.] // Фтизиатрия и пульмонология. – 2017. – № 2 (15). – С. 32–41.
56. Приказ Минздрава России от 15.11.2012 N 932н (ред. от 21.02.2020) «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом»
57. Приказ Минздрава России от 21.02.2000 № 64 «Об утверждении номенклатуры кинических лабораторных исследований»
58. Приходько, С. А. Применение 3D-моделирования и компьютерной навигации

- в хирургическом лечении пациентов с доброкачественными опухолями и опухолеподобными заболеваниями трубчатых костей скелета / С. А. Приходько, Г. П. Котельников, А. Н. Николаенко [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2017. – Т. 9, № 3 – С. 64–70.
59. Ратобыльский, Г. В. Современные рентгенологические методы в выявлении и дифференциальной диагностике туберкулёза различных органов и систем / Г. В. Ратобыльский, М. М. Никитин // Поликлиника. – 2014. – № 3. – С. 33–35.
60. Русакова, Л. И. Микробиологическая диагностика туберкулеза в России в 2020: достижения и вызовы / Л. И. Русакова, В. Б. Галкин, С. А. Стерликов // Медицинский альянс – 2021. – Т. 9, № 3. – С. 12–21.
61. Самородов, Н. А. Применение видеоассистированных торакоскопических резекций легкого для дифференциальной диагностики заболеваний легких / Н. А. Самородов, Ж. Х. Сабанчиева, И. В. Васильев // Туберкулез и болезни легких – 2021. – Т. 99, № 2. – С. 6–20.
62. Самсонова, М. В. Гистологическая дифференциальная диагностика гранулематозных болезней легких (часть I) / М. В. Самсонова, А. Л. Черняев // Архив патологии. – 2019. – Т. 81, № 1. – С. 65–70.
63. Самсонова, М. В. Гистологическая дифференциальная диагностика гранулематозных болезней легких (часть II) / М. В. Самсонова, А. Л. Черняев // Архив патологии. – 2019. – Т. 81, № 2. – С. 59–65.
64. Самсонова, М. В. Трансбронхиальная криобиопсия легкого / М. В. Самсонова, А. Л. Черняев // Практическая пульмонология. – 2018. – № 1. – С. 69–72.
65. Самсонова, М. В. Гранулематозные заболевания легких / М. В. Самсонова, А. Л. Черняев // Пульмонология. – 2017. – Т. 27, № 2. – С. 250–261.
66. Севастьянова, Э. В. Современные алгоритмы микробиологической диагностики туберкулеза / Э. В. Севастьянова, Л. Н. Черноусова // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 7. – С. 11–17.
67. Сивокозов, И. В. Возможности бронхоскопии и эндосонографии в дифференциальной диагностике туберкулезного и метастатического

- поражения средостения / И. В. Сивокозов, Г. В. Евгущенко, Ю. С. Березовский и др. // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2019. – Т. 100, № 4. – С. 209–214.
68. Сивокозов, И. В. Трудности дифференциальной диагностики диссеминированных процессов в легких / И. В. Сивокозов, Е. И. Шмелёв, О. В. Ловачёва // Медицинский совет. – 2013. – № 11 – С. 58–61.
69. Сивокозов, И. В. Современные возможности диагностики саркоидоза органов дыхания / И. В. Сивокозов, О. В. Ловачёва, Е. И. Шмелёв // Доктор.ру. – 2012. – № 8 (76). – С. 24–27.
70. Соколов, В. А. Рентгенодиагностика и дифференциальная диагностика диссеминированного туберкулеза легких : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.19 / Соколов Владислав Александрович. – Свердловск, 1975.
71. Сперанская, А. А. Лучевая диагностика редких форм саркоидоза органов дыхания / А. А. Сперанская, О. П. Баранова, М. А. Васильева, И. В. Амосов // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2018. – Т. 99, № 4. – С. 175–183.
72. Степанян, И. Э. Диагностика туберкулеза органов дыхания в XXI в.: что изменилось? / И. Э. Степанян // Consilium medicum. – 2019. – Т. 21, № 3. – С. 37–40.
73. Стерликов, С. А. Эффективность лечения больных туберкулезом: проблемы и пути решения / С. А. Стерликов, И. А. Васильева, В. В. Тестов // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 6. – С. 146–147.
74. Терновой, С. К. Математическое моделирование коронарного кровотока для оценки функциональной значимости стенотического поражения по данным компьютерной томографии / С. К. Терновой, А. М. Чеповский, Т. Н. Веселова [и др.] // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2019. – Т. 9, № 2. – С. 205–212.
75. Туберкулез органов дыхания. Руководство для врачей / под. ред. А. Э. Эргешева. – М. : Галлея-Принт, 2017. – 523 с.
76. Тусупбекова, М. М. Принципы клинико-морфологической верификации диссеминированных заболеваний легких / М. М. Тусупбекова, Р. А. Бакенова,

- Л. М. Стабаева, Р. Ж. Ныгызбаева // Аллергология и иммунология. – 2016. – Т. 17, №1. – С. 38.
77. Тюлькова, Т. Е. Дифференциальная диагностика диссеминированных заболеваний легких в практике участкового врача / Т. Е. Тюлькова, Н. В. Козлов, Н. Г. Белобородова, Л. В. Щипунова // Фтизиатрия и пульмонология. – 2015. – № 1 (9). – С. 11–19.
78. Тюрин, И. Е. Дифференциальная диагностика очаговых изменений в легких при тонкослойной компьютерной томографии / И. Е. Тюрин // Атмосфера. Пульмонология и аллергология – 2009. – № 4 – С. 1–7.
79. Филиппов, В. П. Бронхоскопия при заболеваниях легких / В. П. Филиппов, Н. В. Черниченко. – М. : Бином, 2014. – С. 183.
80. Ханин, А. Л. Причины ошибочной диагностики туберкулеза у пациентов с саркоидозом / А. Л. Ханин, О. И. Бондарев, Я. С. Красинькова ; под ред. акад. А. Г. Чучалина // XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания : сб. тр. конгр. – М. : ДизайнПресс, 2018. – Реф. 152. – С. 128.
81. Харитонов, М. А. Диагностика и дифференциальная диагностика саркоидоза легких / М. А. Харитонов, В. В. Салухов, В. А. Казанцев [и др.] // Вестник российской военно-медицинской академии. – 2018. – № 1 (61). – С. 13–18.
82. Халимон, А. И. Возможности трехмерного компьютерного моделирования легочных сосудов, выполненного на основе данных рентгеновской компьютерно-томографической ангиопульмонографии, в планировании видеоассистированных сегментэктомий легких / А. И. Халимон // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2017. – Т. 7, № 3. – С. 83–89.
83. Черных, А. В. Современные направления трансплантологии с использованием высокотехнологичных методик / А. В. Черных, Ю. В. Малеев, А. Н. Шевцов [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2017. – Т. 10, № 2. – С. 96–102.
84. Черняев, А. Л. Диагностика идиопатических интерстициальных пневмоний / А. Л. Черняев, М. В. Самсонова // Уральский медицинский журнал. – 2017. – № 4 (148). – С. 5–8.

85. Чернеховская, Н. Е. Рентгено-эндоскопическая диагностика заболеваний органов дыхания / Н. Е. Чернеховская, Г. Г. Федченко, В. Г., Андреев, А. В. Поваляев. – 2-е изд. – М. : МЕДпрессинформ, 2011. – 239 с.
86. Чесалина, Я. О. Сравнительная эффективность виртуальной бронхоскопии и эндобронхиальной ультрасонографии в малоинвазивной диагностике периферических образований легких: первый опыт / Я. О. Чесалина, Н. Л. Карпина, Ю. С. Березовский [и др.] // Пульмонология. – 2021. – Т. 31, № 6. – С. 718–728.
87. Чучалин, А. Г. Диагностика и лечение идиопатического легочного фиброза: Федеральные клинические рекомендации / А. Г. Чучалин. – DOI 10.18093/0869-0189-2016-26-4-399-419 // Пульмонология. – 2016. – № 26 (4). – Р. 399–419.
88. Чучалин, А. Г. Диагностика и лечение саркоидоза: резюме федеральных согласительных клинических рекомендаций (часть 2. диагностика, лечение, прогноз) / А. Г. Чучалин, А. А. Визель, М. М. Илькович [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – Т. 7, № 5. – С. 73–81.
89. Шабалина, И. Ю. Бронхоскопические биопсии с навигацией радиальной эндобронхиальной ультрасонографией в диагностике туберкулеза и микобактериоза у пациентов с периферическими образованиями легких / И. Ю. Шабалина, А. С. Зайцева, А. И. [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – Т. 99, № 5 – С. 25–34.
90. Шабалина, И. Ю. Оценка сравнительной эффективности радиальной эндобронхиальной ультрасонографии (rebus) и классической бронхоскопии в диагностике туберкулеза легких / И. Ю. Шабалина, И. В. Сивокозов, Е. Е. Ларионова [и др.] // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. – 2019. – № S2. – С. 91–92.
91. Шилова, М. В. Совершенствование системы диспансерного наблюдения контингентов противотуберкулезных учреждений на основе персонального мониторинга пациентов с применением компьютерных технологий (обоснование и условия выполнения) / М. В. Шилова // Туберкулез и болезни

- легких. – 2014. – Т. 91, № 7. – С. 8–15.
92. Шкрум, А. С. Тенденции применения аддитивных технологий в различных предметных областях и в медицинской сфере / А. С. Шкрум, Г. Р. Катасонова // Уральский медицинский журнал. – 2020. – № 5. – С. 216–220.
93. Щекотуров, И. О. Возможности трехмерного компьютерного моделирования, выполненного на основе данных компьютерной томографии в планировании резекций печени при ее очаговых заболеваниях / И. О. Щекотуров, Р. Ф. Бахтиозин, А. А. Ширяев, [и др.] // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2018. – Т. 8, № 2. – С. 72–78.
94. Щепихин, Е. И. Саркоидоз под маской туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя / Е. И. Щепихин, А. С. Зайцева, Л. А. Семенова [и др.] // Вестник «ЦНИИТ». – 2021. – № 4. – С. 52–58.
95. Шмелев, Е. И. Дифференциальная диагностика диссеминированных заболеваний легких неопухоловой природы / Е. И. Шмелев // Российский медицинский журнал. – 2001. – №21. – С. 102–108.
96. Шмелев Е. И. Дифференциальная диагностика интерстициальных болезней легких / Е. И. Шмелев // Consilium Medicum. – 2003. – Т. 5, № 4. – С. 176–181.
97. Шмелев, Е. И. Дифференциальная диагностика идиопатического легочного фиброза / Е. И. Шмелев, А. Э. Эргешов, В. Я. Гергерт. – DOI 10.26442/00403660.2020.03.000346 // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, № 3. – С. 102–108.
98. Яблонский, П. К. Инновации в диагностике, лечении, прогнозировании и профилактике туберкулеза / П. К. Яблонский // Академический журнал Западной Сибири. – 2018. – Т. 14, № 6 (77). – С. 37–47.
99. Янковская, А. Е. Влияние способа вычисления весовых коэффициентов признаков и построения безыбыточных безусловных диагностических тестов для гибридной интеллектуальной системы дифференциальной диагностики диссеминированных заболеваний легких / А. Е. Янковская, И. В. Горбунов, Г. Э. Черногорюк // Нечеткие системы, мягкие вычисления и интеллектуальные технология (НСМВИТ-2017): труды VII Всероссийской

- научной-практической конференции. – 2017. – С. 191–200.
100. Azimian, H. A semi-infinite programming approach to preoperative planning of robotic cardiac surgery under geometric uncertainty / H. Azimian, R. V. Patel, M. D. Naish, B. Kiaii // *IEEE journal of biomedical and health informatics*. – 2012. – Vol. 17, № 1. – P. 172–182.
101. American Thoracic Society (ATS) and the European Respiratory Society (ERS). Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement / ATS, ERS. – DOI 10.1164/ajrccm.161.2.ats3-00/ // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2000. – № 161 (2, Pt. 1). – P. 646–664.
102. Babiak, A. Transbronchial cryobiopsy: a new tool for lung biopsies / A. Babiak, J. Hetzel, G. Krishna [et al.]. – DOI 10.1159/000203987. – PMID: 19246874 // *Respiration*. – 2009. – № 78 (2). – P. 203–208.
103. Bagheri, R. Efficacy of minimally invasive surgery in diagnosis of interstitial lung disease / R. Bagheri, S. Z. Haghi, D. Attaran [et al.]. – DOI 10.1177/0218492315593694. – PMID: 26124432 // *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* – 2015. Sep. – № 23 (7). – P. 851–854.
104. Bergquist, J. R. 3D printed modeling contributes to reconstruction of complex chest wall instability / J. R. Bergquist, J. M. Morris, J. M. Matsumoto [et al.]. – DOI 10.1016/j.tcr.2019.100218. – PMID: 31249855. – PMCID: PMC6584793 // *Trauma Case Rep.* – 2019 Jun 19. – № 22. – P. 100218.
105. Blanco, M. Surgical lung biopsy for diffuse lung disease. Our experience in the last 15 years / M. Blanco, G. A. Obeso, J. C. Durán [et al.]. – DOI 10.1016/j.rppneu.2012.11.003. – PMID: 23395290 // *Rev. Port. Pneumol.* – 2013 Mar-Apr. – № 19 (2). – P. 59–64.
106. Bahrmand, A. R. Treatment monitoring and prevalence of drug resistance in tuberculosis patients in Tehran / A. R. Bahrmand, A. A. Velayati, V. V. Bakayev // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2000. – Vol. 4 (6). – P. 544–549.
107. Cardinale, L. La tubercolosi polmonare nella diagnostica per immagini: il grande mimo = Pulmonary tuberculosis in diagnostic imaging: the great mime / L. Cardinale, L. Nika, M. Teti [et al.]. – DOI 10.1701/2896.29193. – PMID:

- 29689037 // *Recenti. Prog. Med.* – 2018 Apr. – № 109 (4). – P. 220–225. [Italian].
108. Cheng, G. Z. Three-dimensional Printing and 3D Slicer: Powerful Tools in Understanding and Treating Structural Lung Disease / G. Z. Cheng, R. San Jose Estepar, E. Folch [et al.]. – DOI 10.1016/j.chest.2016.03.001. – PMID: 26976347. – PMCID: PMC6026246 // *Chest.* – 2016 May. – № 149 (5). – P. 1136–1142.
109. Chung, A. J. Patient-specific bronchoscopy visualization through BRDF estimation and disocclusion correction / A. J. Chung, F. Deligianni, P. Shah [et al.]. – DOI 10.1109/TMI.2006.871550. – PMID: 16608065 // *IEEE Trans Med Imaging.* – 2006 Apr. – № 25 (4). – P. 503–513.
110. Dai, W. SCAN: Structure Correcting Adversarial Network for Organ Segmentation in Chest X-Rays / W. Dai, N. Dong, Z. Wang [et al.] // 4th International Workshop, DLMIA, and 8th International Workshop, ML-CDS // *Lecture Notes in Computer Science.* Springer, Cham. – 2018. – Vol. 11045. – P. 263–273.
111. Descombes, E. Transbronchial lung biopsy: an analysis of 530 cases with reference to the number of samples / E. Descombes, D. Gardiol, P. H. Leuenberger // *Monaldi Arch. Chest Dis.* – 1997. – V. 52. – P. 324–329.
112. Sugarbaker, D. J. Adult chest surgery / D. J. Sugarbaker, R. Bueno, Y. L. Colson [et al.]. – New York : McGraw-Hill Education, 2015.
113. Efares, B. The diagnostic value of the bronchoalveolar lavage in interstitial lung diseases / B. Efares, G. Ebang-Atsame, S. Rabiou [et al.]. – DOI 10.1186/s12952-017-0069-0 // *J. Negat. Results Biomed.* – 2017. – № 16 (1). – P. 4.
114. Enquobahrie, A. Patient-specific port placement for laparoscopic surgery using atlas-based registration / A. Enquobahrie, V. Shivaprabhu, S. Aylward [et al.] // *Medical Imaging.* – 2013: Image-Guided Procedures, Robotic Interventions, and Modeling // *International Society for Optics and Photonics.* – 2013. – T. 8671. – P. 86711M.
115. Galvin, J. R. Collaborative radiologic assessment of fibrotic lung disease / J. R. Galvin, A. A. Frazier, T. J. Francis // *Radiology.* – 2010. – № 255 (3). – P. 692–706.
116. Gil, D. Segmentation of distal airways using structural analysis / D. Gil, C. Sanchez, A. Borrás [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0226006. – PMID:

31856216. – PMID: PMC6922352 // PLoS One. – 2019 Dec 19. – № 14 (12). – P. e0226006.
117. Gildea, T. R. Electromagnetic navigation diagnostic bronchoscopy – A prospective study / T. R. Gildea, P. J. Mazzone, Karnak [et al.]. – DOI 10.1164/rccm.200603-344OC2 // American journal of respiratory and critical care medicine. – 2006. – Vol. 174. – P. 982–989.
118. Global tuberculosis report. – World Health Organization, 2021. – 57 p.
119. Graham, M. W. Robust 3-D airway tree segmentation for image-guided peripheral bronchoscopy / M. W. Graham, J. D. Gibbs, D. C. Cornish, W. E. Higgins. – DOI 10.1109/TMI.2009.2035813. – PMID: 20335095 // IEEE Trans Med. Imaging. – 2010 Apr. – № 29 (4). – P. 982–997.
120. Griff, S. Morphometrical analysis of transbronchial cryobiopsies / S. Griff, W. Ammenwerth, N. Schönfeld [et al.]. – DOI 10.1186/1746-1596-6-53. – PMID: 21679402. – PMID: PMC3127816 // Diagn Pathol. 2011 Jun 16. – № 6. – P. 53..
121. Han, Y. Diagnosis of small pulmonary lesions by transbronchial lung biopsy with radial endobronchial ultrasound and virtual bronchoscopic navigation versus CT-guided transthoracic needle biopsy: A systematic review and meta-analysis / Y. Han, H. J. Kim, K. A. Kong [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0191590. – PMID: 29357388. – PMID: PMC5777651 // PLoS One. – 2018 Jan 22. – № 13 (1). – P. e0191590.
122. Heimann, T. Statistical shape models for 3D medical image segmentation: a review / T. Heimann, H. P. Meinzer. – DOI 10.1016/j.media.2009.05.004. – PMID: 19525140 // Med Image Anal. – 2009 Aug. – № 13 (4). – P. 543–563.
123. Hetzel, J. Bleeding risk of transbronchial cryobiopsy compared to transbronchial forceps biopsy in interstitial lung disease – a prospective, randomized, multicentre cross-over trial / J. Hetzel, R. Eberhardt, C. Petermann [et al.]. – DOI 10.1186/s12931-019-1091-1. – PMID: 31277659. – PMID: PMC6612220 // Respir. Res. – 2019 Jul 5. – № 20 (1). – P. 140.
124. Hours, S. Pulmonary cavitory sarcoidosis: clinico-radiologic characteristics and natural history of a rare form of sarcoidosis / S. Hours, H. Nunes, M. Kambouchner

- [et al.]. – DOI 10.1097/MD.0b013e3181775a73. – PMID: 18520323 // *Medicine (Baltimore)*. – 2008 May. – № 87(3). – P. 142–151.
125. Hunninghake, G. W. Utility of a lung biopsy for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis / G. W. Hunninghake, M. B. Zimmerman, D. A. Schwartz [et al.]. – DOI 10.1164/ajrccm.164.2.2101090 // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – № 164 (2). – P. 193–196.
126. Chapman, J. T. Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, The Cleveland Clinic Foundation, Ohio, USA / J. T. Chapman, A. C. Mehta. // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2003. – Vol. 9 (5). – P. 402–407.
127. Jo, H. E. Clinical impact of the interstitial lung disease multidisciplinary service / H. E. Jo, I. N. Glaspole, K. C. Levin [et al.]. – DOI 10.1111/ resp.12850 // *Respirology*. – 2016. – № 21 (8). – P. 1438–1444.
128. Neurohr, C. Changes in the current classification of IIP: a critical review / C. Neurohr, J. Behr // *Respirology*. – 2015. – № 20 (5). – P. 699–704.
129. Oizumi, H. Anatomic thoracoscopic pulmonary segmentectomy under 3-dimensional multidetector computed tomography simulation: a report of 52 consecutive cases / H. Oizumi, N. Kanauchi, H. Kato [et al.]. // *J. Thor. Cardiovasc. Surg.* – 2011. – Vol. 141, no. 3. – P. 678–682.
130. Ohshimo, S. Significance of bronchoalveolar lavage for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis / S. Ohshimo, F. Bonella, A. Cui [et al.]. – DOI 10.1164/rccm.200808-1313OC // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2009. – № 179 (11). – P. 1043–1047.
131. Kanzaki, M. Complete video-assisted thoracoscopic multi-subsegmentectomy based on patients' specific virtual 3-D pulmonary models / M. Kanzaki, H. Maeda N. Wachi [et al.]. – DOI 10.1111/ases.12015. – PMID: 23323687 // *Asian J. Endosc. Surg.* – 2013 May. – № 6 (2). – P. 110–115.
132. Kiraly, A. P. Three-dimensional path planning for virtual bronchoscopy / A. P. Kiraly, J. P. Helferty, E. A Hoffman [et al.]. – DOI 10.1109/TMI.2004.829332. – PMID: 15554125 // *IEEE Trans Med Imaging*. – 2004 Nov. – № 23(11). – P. 1365–1379.

133. Lynch, D. A. High-resolution computed tomography in idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and prognosis / D. A. Lynch, J. D. Godwin, S. Safrin [et al.]. – DOI 10.1164/rccm.200412-1756OC // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2005. – № 172 (4). – P. 488–493.
134. Nakajima, T. Recent advances in endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration / T. Nakajima, K. Yasufuku, T. Fujiwara, I. Yoshino. – DOI 10.1016/j.resinv.2016.02.002. – PMID: 27424821 // Respir. Investig. – 2016 Jul. – № 54 (4). – P. 230–236.
135. Nunes, H. Imaging of sarcoidosis of the airways and lung parenchyma and correlation with lung function / H. Nunes, Y. Uzunhan, T. Gille [et al.]. – DOI 10.1183/09031936.00025212. – PMID: 22790910 // Eur. Respir. J. – 2012 Sep. – № 40 (3). – P. 750–765.
136. Maldonado, F. Transbronchial Cryobiopsy for the Diagnosis of Interstitial Lung Diseases: CHEST Guideline and Expert Panel Report / F. Maldonado, S. K. Danoff, A. U. Wells [et al.]. – DOI 10.1016/j.chest.2019.10.048. – PMID: 31783014 // Chest. – 2020 Apr. – № 157 (4). – P. 1030–1042.
137. Martin, S. G. High-resolution computed tomography to differentiate chronic diffuse interstitial lung diseases with predominant ground-glass pattern using logical analysis of data / S. G. Martin, L. P. Kronek, D. Valeyre [et al.]. – DOI 10.1007/s00330-009-1671-4. – PMID: 19997848 // Eur. Radiol. – 2010 Jun. – № 20 (6). – P. 1297–1310.
138. MeVisLab. Medical image processing and visualization. – URL: <http://www.mevislab.de/23.12.2012>. – Text: electronic.
139. Morris, D. The efficacy of video-assisted thoracoscopic surgery lung biopsies in patients with interstitial lung disease: a retrospective study of 66 patients / D. Morris, V. Zamvar. – DOI 10.1186/1749-8090-9-45. // J. Cardiothorac. Surg. – 2014. – № 9. – P. 45–52.
140. Pourabdollah, M. Transbronchial lung biopsy: the pathologist's point of view / M. Pourabdollah, M. Shamaei, S. Karimi [et al.]. – DOI 10.1111/crj.12207 // Clin. Respir. J. – 2016. – № 10 (2). – P. 211–216.

141. Raghu, G. An official ats/ers/jrs/alat clinical practice guideline: treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: executive summary/ G. Raghu, B. Rochwerg, Y. Zhang [et al.]. // *Am. j. respir. crit. care med.* – 2015. – № 192 (2). – P. 238–248.
142. Ravaglia, C. Safety and diagnostic yield of transbronchial lung cryobiopsy in diffuse parenchymal lung diseases: a comparative study versus video-assisted thoracoscopic lung biopsy and a systematic review of the literature / C. Ravaglia, M. Bonifazi, A. U. Wells [et al.]. – DOI 10.1159/000444089 // *Respiration.* – 2016. – № 91 (3). – P. 215–227.
143. Rentz, R. J. Transbronchial cryobiopsy for diffuse parenchymal lung disease: a state-of-the-art review of procedural techniques, current evidence, and future challenges / R. J. Rentz, A. C. Argento, T. V. Colby [et al.] // *J. Thorac. Dis.* – 2017. – Vol. 9, №7. – P. 2186–2203.
144. Ryu, Y. J. Bronchoalveolar lavage in fibrotic idiopathic interstitial pneumonias / Y. J. Ryu, M. P. Chung, J. Han [et al.]. – DOI 10.1016/j.rmed.2006.06.003 // *Respir. Med.* – 2007. – № 101 (3). – P. 655–660.
145. Sehgal, I. S. Predictors of Successful Yield of Transbronchial Lung Biopsy in Patients with Sarcoidosis / I. S. Sehgal, A. Bal, S. Dhooria [et al.] // *J. Bronchology Interv. Pulmonol.* – 2018. – Vol. 25, № 1. – P. 31–36.
146. Selvaraj Assley, P. S. B. A Comparative Study on Medical Image Segmentation Methods / P. S. B. Selvaraj Assley, H. S. Chellakkon // *Appl. Med. Informatics.* – 2014. – Vol. 34, N 1. – P. 31–45.
147. Sundaram, B. Accuracy of high-resolution CT in the diagnosis of diffuse lung disease: effect of predominance and distribution of findings / B. Sundaram, B. H. Gross, F. J. Martinez [et al.]. – DOI 10.2214/AJR.07.3177 // *Am. J. Roentgenol.* – 2008. – № 191 (4). – P. 1032–1039.
148. Syeda-Mahmood, T. Role of Big Data and Machine Learning in Diagnostic Decision Support in Radiology / T. Syeda-Mahmood – DOI 10.1016/j.jacr.2018.01.028 // *J. Am. Coll. Radiol.* – 2018. – № 15(3 Pt B). – P. 569–760.
149. Troy, L. K. Diagnostic accuracy of transbronchial lung cryobiopsy for interstitial

- lung disease diagnosis (COLDICE): a prospective, comparative study / L. K. Troy, C. Grainge, T. J. Corte [et al.] ; Cryobiopsy versus Open Lung biopsy in the Diagnosis of Interstitial lung disease alliance (COLDICE) Investigators. – DOI 10.1016/S2213-2600(19)30342-X. – PMID: 31578168 // *Lancet Respir. Med.* – 2020 Feb. – № 8 (2). – P. 171–181.
150. Tomassetti, S. Bronchoscopic lung Cryobiopsy increases diagnostic confidence in the multidisciplinary diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis / S. Tomassetti, A. U. Wells, U. Costabel [et al.]. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2016. – № 193. – P. 745–752.
151. Volonte, F. augmented reality to the rescue of the minimally invasive surgeon. The usefulness of the interposition of stereoscopic images on the Da Vinci™ robotic console / F. Volonte, N. Buch // *Intern. J. Med. Robotics.* – 2013. – Vol. 9, № 3. – P. 34–38.
152. Walsh, S. L. Multicentre evaluation of multidisciplinary team meeting agreement on diagnosis in diffuse parenchymal lung disease: a case-cohort study / S. L. Walsh, A. U. Wells, S. R. Desai [et al.]. – DOI 10.1016/S2213-2600(16)30033-950 // *Lancet Respir. Med.* – 2016. – № 4 (7). – P. 557–565.
153. Welker, L. Predictive value of BAL cell differentials in the diagnosis of interstitial lung diseases / L. Welker, R. A. Jörres, U. Costabel, H. Magnussen. – DOI 10.1183/09031936.04.00101303 // *Eur. Respir. J.* – 2004. – № 24 (6). – P. 1000-1006.
154. Ronneberger, O. U-net: Convolutional networks for biomedical image segmentation / O. Ronneberger, P. Fischer, T. Brox // *Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)*. – 2015. – P. 234–241.
155. Saturi, R. Implementation of Efficient Segmentation Method for Histopathological Images / R. Saturi, P. Prem Chand // *Proceedings of the 5th International Conference on Inventive Computation Technologies, ICICT 2020.* – P. 419– 423.
156. Savic, I. Clinically unrecognized miliary tuberculosis: an autopsy study / I. Savic, V. Trifunovic-Skodric, D. Mitrovica // *Ann. Saudi Med.* – 2016. – Vol. 36 (1). – P. 42–50.

157. Zhang, Y. Deep Learning for Imaging and Detection of Microorganisms / Y. Zhang, H. Jiang, T. Ye, M. Juhas // Trends Microbiol. – 2021.
158. Koontz, C. H. Transbronchial lung biopsy via the fiberoptic bronchoscope in sarcoidosis / C. H. Koontz, L. R. Joyner, R. A. Nelson // Ann. Intern. Med. –1976. – V. 85. – P. 64–66.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ А** **(справочное).**

### **Методика расчета степени согласованности оценки и мнений и компьютерной аналитической системы при диагностике ДПЛ**

Экспертному анализу подвергнуты пары данных МСКТ ОГК, проведенных до и после периода наблюдения, с интервалом от 2 до 3 месяцев, представленных в формате DICOM.

Динамику процесса, независимо друг от друга, оценивали по балльным критериям (значительная динамика – 3 балла, умеренная – 2 балла, незначительная динамика или ее отсутствие – 1 балл) 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 DICOM – данных рентгеновских изображений.

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 (Таблица А.1).

Оценку степени значимости параметров эксперты производили путем присвоения им рангового номера.

Случаю, которому эксперт дает наивысшую оценку, присваивался ранг 1. Если эксперт признавал несколько факторов равнозначными, то им присваивался одинаковый ранговый номер.

На основе данных составлена сводная матрица рангов (Таблица А.2).

Так как в матрице имеются связанные ранги (одинаковый ранговый номер) в оценках 1, 2 и 3 экспертов, производится их переформирование, на основании чего строится новая матрица (Таблица А.3).

**Таблица А.1 – Сопоставление результатов экспертной и программной оценки динамики объема легочного поражения**

№	<i>Рентгенолог 1</i>	<i>Рентгенолог 2</i>	<i>Программа</i>	
	Оценка динамики в баллах			Δ усл. ед.
1	3	3	3	3,14
2	3	3	3	3,11
3	3	3	3	3,10
4	3	3	3	2,87
5	3	3	3	2,63
6	3	3	3	1,58
7	3	3	3	1,26
8	3	3	3	1,18
9	3	3	3	1,15
10	3	3	3	1,13
11	3	3	3	1,12
12	3	3	3	1,12
13	3	2	2	0,43
14	3	2	2	0,39
15	2	2	2	0,38
16	2	2	2	0,34
17	2	2	2	0,32
18	2	2	2	0,31
19	2	2	2	0,213
20	2	2	2	0,151
21	2	1	1	0,14
22	2	1	1	0,135
23	2	1	1	0,126
24	2	1	1	0,024
25	1	1	1	0,095
26	1	1	1	0,02
27	1	1	1	0,005
28	1	1	1	0,005
29	1	1	1	0,003
30	1	1	1	0,002

**Таблица А.2 – Составление сводной матрицы рангов**

<i>№</i>	<i>Рентгенолог 1</i>	<i>Рентгенолог 2</i>	<i>Программа</i>
1	3	3	3
2	3	3	3
3	3	3	3
4	3	3	3
5	3	3	3
6	3	3	3
7	3	3	3
8	3	3	3
9	3	3	3
10	3	3	3
11	3	3	3
12	3	3	3
13	3	2	2
14	3	2	2
15	2	2	2
16	2	2	2
17	2	2	2
18	2	2	2
19	2	2	2
20	2	2	2
21	2	1	1
22	2	1	1
23	2	1	1
24	2	1	1
25	1	1	1
26	1	1	1
27	1	1	1
28	1	1	1
29	1	1	1
30	1	1	1

Таблица А.3 – Переформированная матрица рангов

Случай/Эксперт	Рентгенолог 1	Рентгенолог 2	Программа	Сумма рангов	$d$	$d^2$
X <sub>1</sub>	23,5	24,5	24,5	72,5	26	676
X <sub>2</sub>	23,5	24,5	24,5	72,5	26	676
X <sub>3</sub>	23,5	24,5	24,5	72,5	26	676
X <sub>4</sub>	23,5	24,5	24,5	72,5	26	676
X <sub>5</sub>	23,5	24,5	24,5	72,5	26	676
X <sub>6</sub>	23,5	24,5	24,5	72,5	26	676
X <sub>7</sub>	23,5	24,5	24,5	72,5	26	676
X <sub>8</sub>	23,5	24,5	24,5	72,5	26	676
X <sub>9</sub>	23,5	24,5	24,5	72,5	26	676
X <sub>10</sub>	23,5	24,5	24,5	72,5	26	676
X <sub>11</sub>	23,5	24,5	24,5	72,5	26	676
X <sub>12</sub>	23,5	24,5	24,5	72,5	26	676
X <sub>13</sub>	23,5	14,5	14,5	52,5	6	36
X <sub>14</sub>	23,5	14,5	14,5	52,5	6	36
X <sub>15</sub>	11,5	14,5	14,5	40,5	-6	36
X <sub>16</sub>	11,5	14,5	14,5	40,5	-6	36
X <sub>17</sub>	11,5	14,5	14,5	40,5	-6	36
X <sub>18</sub>	11,5	14,5	14,5	40,5	-6	36
X <sub>19</sub>	11,5	14,5	14,5	40,5	-6	36
X <sub>20</sub>	11,5	14,5	14,5	40,5	-6	36
X <sub>21</sub>	11,5	5,5	5,5	22,5	-24	576
X <sub>22</sub>	11,5	5,5	5,5	22,5	-24	576
X <sub>23</sub>	11,5	5,5	5,5	22,5	-24	576
X <sub>24</sub>	11,5	5,5	5,5	22,5	-24	576
X <sub>25</sub>	3,5	5,5	5,5	14,5	-32	1024
X <sub>26</sub>	3,5	5,5	5,5	14,5	-32	1024
X <sub>27</sub>	3,5	5,5	5,5	14,5	-32	1024
X <sub>28</sub>	3,5	5,5	5,5	14,5	-32	1024
X <sub>29</sub>	3,5	5,5	5,5	14,5	-32	1024
X <sub>30</sub>	3,5	5,5	5,5	14,5	-32	1024
$\Sigma$	465	465	465	1395		16848

где

$$d = \sum x_{ij} - \frac{\sum \sum x_{ij}}{n} = \sum x_{ij} - 46.5.$$

Проверка правильности составления матрицы на основе исчисления контрольной суммы:

$$\sum x_{ij} = \frac{(1+n)n}{2} = \frac{(1+30)30}{2} = 465.$$

Суммы по столбцам матрицы равны между собой и контрольной сумме, следовательно, матрица составлена правильно.

Для оценки средней степени согласованности мнений всех экспертов был применен коэффициент конкордации для случая, когда имеются связанные ранги (одинаковые значения рангов в оценках одного эксперта):

$$W = \frac{S}{\frac{1}{12} \cdot m^2(n^3 - n) - m \cdot \sum T_i},$$

где  $S = 16848$ ,  $n = 30$ ,  $m = 3$ ,

$$T_i = \frac{1}{12} \cdot \sum (t_i^3 - t_i),$$

где  $L_i$  – число связей (видов повторяющихся элементов) в оценках 1-го эксперта;  
 $t_i$  – количество элементов в 1-й связке для 2-го эксперта (количество повторяющихся элементов).

$$T_1 = [(14^3 - 14) + (10^3 - 10) + (6^3 - 6)]/12 = 327,5;$$

$$T_2 = [(12^3 - 12) + (8^3 - 8) + (10^3 - 10)]/12 = 267,5;$$

$$T_3 = [(12^3 - 12) + (8^3 - 8) + (10^3 - 10)]/12 = 267,5;$$

$$\sum T_i = 327,5 + 267,5 + 267,5 = 862,5;$$

$$W = \frac{16848}{\frac{1}{12} \cdot 3^2(30^3 - 30) - 3 \cdot 862,5} = 0,96.$$

$W = 0,96$  говорит о наличии высокой степени согласованности мнений экспертов.

### **Оценка значимости коэффициента конкордации**

Для этой цели вычислили критерий согласования Пирсона:

$$\chi^2 = \frac{S}{\frac{1}{12} \cdot mn(n+1) + \frac{1}{n-1} \cdot \sum T_i},$$

$$\chi^2 = \frac{16848}{\frac{1}{12} \cdot 3 \cdot 30(30+1) + \frac{1}{30-1} \cdot 862.5} = 83.09$$

Вычисленный  $\chi^2$  сравним с табличным значением для числа степеней свободы  $K = n-1 = 30-1 = 29$  и при заданном уровне значимости  $\alpha = 0,01$

Так как  $\chi^2$  расчетный  $83,09 >$  табличного  $(49,58788)$ , то коэффициент конкордации ( $W = 0,96$ ) показал высокую степень согласованности мнений экспертов и компьютерной аналитической системы, а потому полученные результаты имеют смысл и могут использоваться в дальнейших исследованиях.