

На правах рукописи

Кулешов Дмитрий Андреевич

**ВОЗМОЖНОСТИ ВЫСОКОРАЗРЕШАЮЩЕЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ
ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ ФИБРОЗИРУЮЩЕГО
ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОГО ПНЕВМОНИТА**

3.1.25. Лучевая диагностика (медицинские науки)

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Москва - 2023

Работа выполнена в Федеральном Государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Тюрин Игорь Евгеньевич - доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Сперанская Александра Анатольевна - доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» МЗ РФ, профессор кафедры рентгенологии и радиационной медицины

Лесняк Виктор Николаевич – кандидат медицинских наук, ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России», заведующий рентгенологическим отделением с кабинетами КТ и МРТ.

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится:

С диссертацией можно ознакомиться в

Автореферат диссертации разослан « ____ » _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

Самсонова Любовь Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертационного исследования

Гиперчувствительный пневмонит (ГП) представляет собой интерстициальное заболевание лёгких (ИЗЛ), вызываемое при повторном воздействии различных антигенов широкого спектра (органической или неорганической природы). К ним относят бактерии, грибки и дрожжи, белки растительного и животного происхождения, химические соединения, лекарства и металлы. Данные антигены могут встречаться как в повседневном окружении, так и в профессиональной среде, что обуславливает весьма широкую потенциальную распространённость заболевания.

Роль рентгенологического исследования в диагностике ГП до 90-х годов прошлого столетия была относительно низкой в связи с невысокой чувствительностью и специфичностью рентгенологических проявлений. Применение высокоразрешающей компьютерной томографии (ВРКТ) позволило существенно расширить понимание рентгенологических проявлений ГП [Silver S.F. et al., 1989]. Таким образом, в 1989 году были выделены основные признаки ГП в зависимости от формы заболевания: при остром варианте течения преобладали диффузные участки уплотнения по типу матового стекла или консолидации и центрилобулярными очагами, подострый вариант характеризовался наличием центрилобулярных очагов, участков уплотнения по типу матового стекла и мозаичной перфузией, а хроническая форма проявляется множественными ретикулярными изменениями. Несмотря на разделение признаков, они по-прежнему имели весьма низкую специфичность и могли проявляться и в других формах заболевания, поэтому их использование было ограничено. С течением времени возросла роль ВРКТ в диагностике и дифференциальной диагностике ГП с другими интерстициальными заболеваниями. Так, в 2008 году было проведено крупное исследование, посвящённое дифференциальной диагностике фиброзирующих заболеваний лёгких при помощи ВРКТ, таких как хронический ГП (ХГП), обычная интерстициальная пневмония (ОИП) и фиброзная неспецифическая интерстициальная пневмония (фНСИП) [Silva C.I.S. et al., 2008]. Было установлено, что ряд признаков имеют большое значение в дифференциальной диагностике ГП, например, центрилобулярные очаги и симптом мозаичной плотности. Несмотря на это, выраженность признаков

фиброза при ХГП и ОИП были примерно сопоставимы – в обоих случаях у 100% пациентов присутствовали ретикулярные изменения, у 64% пациентов с ХГП и у 67% с ОИП присутствовала картина сотового лёгкого, тракционные бронхоэктазы присутствовали в 94% и 100% случаях соответственно. На основании полученных данных можно предположить, что ВРКТ – картина при ХГП может быть аналогична таковой при ОИП, что в результате приводило к неверному диагнозу.

В 2020 году были изданы общие рекомендации по диагностике ГП, разработанные Американским, Японским и Латиноамериканским торакальными обществами [Raghu G. et al, 2020]. Их отличает несколько важных особенностей: упразднение острой, подострой и хронической форм ГП, рекомендация разделять заболевание на нефиброзный ГП (нфГП) и фиброзный ГП (фГП), систематизация признаков нфГП и фГП: типичных ВРКТ- и патоморфологических признаков, возможных ВРКТ- и патоморфологических признаков других ИЗЛ, которыми ГП может проявляться, а также выделение общего диагностического алгоритма при данном заболевании. Несколько позже, в 2021 году была разработана ещё одна версия клинических рекомендаций, дополняющих рекомендации 2020 года [Perez F. et al. 2021]. Среди основных изменений можно выделить появившееся определение фиброза с точки зрения ВРКТ, указание на симптом трёх плотностей (ранее называемый “headcheese sign”) как на вид мозаичной плотности, типичный для ГП. Патогистологические критерии были разделены на большие и малые особенности, вносящие определённый вклад в диагностический алгоритм. Важной особенностью диагностических алгоритмов рекомендаций 2020 и 2021 годов является обязательное междисциплинарное взаимодействие при диагностике заболевания.

Тем не менее, несмотря на выдающийся прогресс в лучевой диагностике ГП, всё ещё сохраняется ряд задач. При развитии и прогрессировании хронического или фиброзного ГП вероятность неблагоприятного прогноза заболевания значительно увеличивается. Соответственно для успешного лечения и предотвращения развития обширного фиброза лёгких необходима как можно более ранняя диагностика ГП, проведенная до формирования признаков фиброзных изменений лёгочной ткани, таких как, тракционные бронхоэктазы и симптом сотового лёгкого.

Использование высокоразрешающей компьютерной томографии для решения данной задачи представляется наиболее оптимальным в условиях клинической практики. Однако для этого необходимо определить взаимосвязь признаков, выявляемых при ВРКТ, и патогистологическими признаками, что представляется особенно ценным при определении наличия фиброза. Одновременно сохраняется проблема дифференциальной диагностики с другими интерстициальными заболеваниями лёгких, учитывая большое количество схожих фенотипических особенностей ВРКТ-картины между фГП и ОИП.

Степень разработанности темы диссертационной работы

Одной из первых работ, посвящённых визуализации ГП с помощью высокоразрешающей КТ была выполнена в 1989 году, в которой сформировались основные представления о характеристике рентгенологических проявлений ГП в зависимости от формы при КТ-исследовании [Silver S.F. et al., 1989]. В 1991 году была опубликована похожая работа, в которой также описывались рентгенологические проявления при КТ, но указывалось на их низкую специфичность [Hansell D. M., Moskovic, E., 1991]. Подобные данные подтверждались некоторыми последующими работами, акцентировавшими внимание на схожесть проявлений ГП с другими интерстициальными заболеваниями лёгких [Silva C.I.S., Churg A., Müller N.L., 2007]. Учитывая подобные сложности в дифференциальной диагностике, предлагались различные варианты решения – формирование крупных диагностических моделей, основанных на качественном и полуколичественном анализе ВРКТ-признаков и сопоставленных с клинической картиной заболевания и результатами функциональной диагностики [Johannson K., Elicker B., 2017; Salisbury M. et al., 2018], некоторые исследования акцентировали внимание на отдельных ВРКТ-признаках, имевших важное дифференциально-диагностическое значение, например, наличие и распространённость симптома мозаичной плотности [Barnett et al., 2019]. Однако данные исследования не опирались на патогистологическую картину ГП и не описывали сопоставление рентгенологических и патогистологических признаков. Существовали единичные работы по проведению подобных сопоставлений, описывающие связь ретикулярных изменений, тракционных бронхоэктазов и симптома сотового лёгкого как

признаки фиброзных изменений лёгких [Sahin H. et al, 2007]. Для систематизации сведений о признаках ГП в 2020 и 2021 годах были созданы диагностические рекомендации, описывающие типичные и возможные при ГП ВРКТ-признаки [Raghu G. et al, 2020; Perez F. et al. 2021]. Однако, несмотря на введение рекомендаций, до настоящего времени сохраняется значительная сложность ранней диагностики ГП, и решение подобной задачи является необходимым при определении тактики лечения ГП.

Цель исследования

Определение возможностей метода высокоразрешающей компьютерной томографии в диагностике и дифференциальной диагностике фиброзирующего гиперчувствительного пневмонита.

Задачи исследования

1. Изучить КТ-семиотику нефиброзного и фиброзного фенотипов гиперчувствительного пневмонита
2. Сопоставить компьютерно-томографических признаков фиброзирующего ГП с данными патоморфологического исследования
3. Определить возможности компьютерной томографии в дифференциальной диагностике фиброзирующего гиперчувствительного пневмонита с другими интерстициальными заболеваниями, в том числе, с обычной интерстициальной пневмонией.
4. Разработать критерии диагностики фенотипов гиперчувствительного пневмонита на основании данных рентгенологических и рентгеноморфологических сопоставлений.

Объект и предмет исследования

Объектом исследования являются пациенты с морфологически верифицированным диагнозом фиброзный гиперчувствительный пневмонит. Предмет исследования – сопоставление результатов рентгенологических и патогистологических исследований для определения возможностей метода высокоразрешающей компьютерной томографии в диагностике и дифференциальной диагностике фиброзирующего гиперчувствительного пневмонита.

Научная новизна результатов диссертационной работы

Определены ВРКТ-признаки, указывающие на ряд патогистологических признаков фиброза лёгких с большой степенью достоверности, такие как тракционные бронхоэктазы.

Определена роль менее специфичных ВРКТ-признаков, таких как матовое стекло и ретикулярные изменения, в формировании картины фиброзных изменений.

Установлены критерии ВРКТ для определения фиброзного гиперчувствительного пневмонита, основанные на наличии и распространённости рентгенологических симптомов.

Установлены критерии дифференциальной диагностики фиброзного гиперчувствительного пневмонита с другими заболеваниями легких с фиброзным фенотипом на основании изучения рентгенологической семиотики пациентов с ВРКТ-картиной типичной обычной интерстициальной пневмонии.

Теоретическая и практическая значимость результатов диссертационной работы

Разработана и обоснована научная концепция о роли тракционных бронхоэктазов как наиболее раннего достоверного рентгенологического признака фиброзных изменений при ВРКТ, при этом наличие таких симптомов как матовое стекло и ретикулярные изменения не позволяет с достаточной достоверностью судить о наличии или отсутствии фиброза. Однако была выявлена достоверная разница в распространённости симптомов матового стекла и ретикулярных изменений в лёгких, что послужило основанием для формирования диагностических критериев фиброзного гиперчувствительного пневмонита.

Применение полученных в диссертационной работе диагностических критериев фиброзного гиперчувствительного пневмонита обуславливает возможность внедрения подобных критериев в рекомендации по диагностике гиперчувствительного пневмонита. Использование полуколичественного метода оценки распространённости рентгенологических изменений в диссертационной работе показало высокую эффективность и указывает на целесообразность применения вспомогательных компьютерных программ для анализа компьютерно-томографических изображений в клинической практике врача-рентгенолога.

Методология и методы исследования

Методология исследования планировалась в соответствии с современными принципами научного познания и определённой целью. Работа основана на принципах доказательной медицины в соответствии с современными представлениями о заболевании.

Проведено ретроспективное, одноцентровое, поперечное, выборочное, сравнительное клиническое исследование с использованием клинических, рентгенологических и патогистологических методов с участием пациентов с морфологически верифицированным диагнозом гиперчувствительный пневмонит. Анализ полученных результатов проводили с использованием общепринятых статистических методов анализа медицинских данных с использованием параметрических и непараметрических методов с использованием программных пакетов SPSS Statistics версии 23.0 (IBM, США) и R Software версии 4.0.2., что обеспечило достоверность результатов исследования. Полученные данные легли в основу разработанных диагностических критериев фиброзного гиперчувствительного пневмонита.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Установлено, что наличие тракционных бронхоэктазов, степень выраженности симптомов матового стекла и ретикулярных изменений позволяет отличать фиброзный вариант гиперчувствительного пневмонита от нефиброзного варианта по данным ВРКТ легких, что имеет значение для прогноза и выбора тактики лечения пациентов.

2. Установлено, что наличие центрилобулярных очагов, наличие выраженного симптома мозаичной плотности и равномерное распределение изменений в аксиальной плоскости при ВРКТ легких позволяет проводить дифференциальную диагностику фиброзного варианта гиперчувствительного пневмонита и обычной интерстициальной пневмонии.

3. Доказана эффективность разработанных моделей бинарной логистической регрессии для описания ВРКТ картины фиброзного варианта гиперчувствительного пневмонита, модели имеют высокую точность, показатели качества и воспроизводимости, что позволяет оценивать их как надежные дифференциально-диагностические критерии вариантов течения гиперчувствительного пневмонита.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов исследования подтверждена количеством участников исследования (97 пациентов), использованием теоретической и методической базы трудов

составленных из работ ведущих отечественных и зарубежных учёных в области лучевой диагностики и пульмонологии, применением современного оборудования и программного обеспечения. Анализ полученных результатов также проводился с использованием современных статистических методов обработки медицинских данных, соответствующих задачам исследования.

Проведение диссертационной работы одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол № 14 от 10.12.2019)

Апробация диссертации состоялась «12» декабря 2023 г. на расширенном заседании сотрудников кафедры рентгенологии и радиологии; кафедры пульмонологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России и сотрудников ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), ФГБНУ «ЦНИИТ» (протокол № 31)

Основные результаты и положения диссертационной работы доложены в виде научных докладов на следующих конференциях: XXXII Национальный конгресс по болезням органов дыхания (Москва, 2022), X Международный конгресс и школа для врачей «Кардиоторакальная радиология» (Москва, 2023).

Внедрение результатов диссертационной работы

Результаты диссертационной работы внедрены в практику работы пульмонологического отделения Университетской клинической больницы № 4 Сеченовского Университета (акт внедрения от 06.12.2022 г.).

Полученные в результате исследования данные используются в учебном процессе кафедры рентгенологии и радиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (акт внедрения от 16.12.2022).

Личный вклад автора

Вклад автора заключался в исследовании роли отдельных рентгенологических признаков и их распространённости в диагностике фиброзного гиперчувствительного пневмонита, основываясь на сопоставлении с данными патогистологического исследования. Автор участвовал в разработке и осуществлении всех этапов исследования, в частности постановке задач, формировании методологии исследования, статистической обработке и оценке полученных результатов исследования, написании диссертации и автореферата, обсуждение результатов в

научных публикациях и их внедрение в практическую деятельность учреждений здравоохранения и образовательных организациях.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа “Возможности высокоразрешающей компьютерной томографии в диагностике хронического гиперчувствительного пневмонита” соответствует формуле специальности 3.1.25. Лучевая диагностика (медицинские науки) и направлению исследования под пунктом 1 “Диагностика и мониторинг физиологических и патологических состояний, заболеваний, травм и пороков развития (в том числе внутриутробно) путем оценки качественных и количественных параметров, получаемых с помощью методов лучевой диагностики” и пунктом 3 “Определение информативности отдельных параметров и их сочетания для углубленного изучения этиологии, патогенеза, диагностики, эффективности лечения и исхода заболеваний, травм, патологических состояний и врожденных пороков развития (в том числе внутриутробно) с помощью методов лучевой диагностики”.

Научные публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 4 научные работы в отечественных изданиях, из которых 3 – в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 128 страницах машинописного текста. Состоит из введения, трёх глав, обсуждения, заключения и списка литературы, включающего 184 источников, из которых 19 отечественных и 165 иностранных. Иллюстрирована 22 рисунками и 30 таблицами.

Материал и методы исследования

В исследование были включены сведения о 97 пациентах, обследованные пациенты были разделены на 3 группы. Группу 1 составляет 21 пациент, 12 мужчин и 9 женщин, средним возрастом $43,9 \pm 13,8$ лет с морфологически верифицированным диагнозом гиперчувствительный пневмонит, нефиброзный фенотип. Группа 2 состоит из 52 пациентов, 28 мужчин и 24 женщины, средним возрастом $50,7 \pm 13,6$ лет с морфологически верифицированным диагнозом гиперчувствительный пневмонит, фиброзный фенотип. При этом группа контроля составляет 24 пациента, 22 мужчины и 2

женщины, средним возрастом $67,8 \pm 8,1$ лет, имеющими рентгенологический диагноз обычная интерстициальная пневмония.

Критериями включения в исследование было наличие протоколов компьютерно-томографического исследования с алгоритмом реконструкции высокого разрешения, а также морфологической верификации диагноза гиперчувствительный пневмонит. Включение в 1 группу требовало наличие нефиброзного фенотипа заболевания, для включения во 2 группу – фиброзного фенотипа. Для группы контроля требовалось наличие протоколов компьютерно-томографического исследования с алгоритмом реконструкции высокого разрешения и наличием рентгенологического диагноза типичная обычная интерстициальная пневмония.

Критериями невключения в исследование являются отсутствие исследования высокоразрешающей компьютерной томографии, а также отсутствие морфологической верификации диагноза гиперчувствительный пневмонит, как нефиброзного так и фиброзного фенотипа.

Специальные методы исследования

Проведен анализ компьютерно-томографических изображений органов грудной клетки, с толщиной среза не менее 1,5 мм и применением алгоритмов реконструкции высокого разрешения, без использования рентгенконтрастных препаратов. Исследования проводились в положении на спине, изображения были получены на фазе вдоха. Оценка полученных компьютерно-томографических изображений проводилась с помощью свободно распространяемого программного обеспечения Slicer 3D 4.11.20210226 и встроенного в него пакета программ Chest Imaging Platform (NA-MIC на базе Brigham and Women's Hospital, Бостон, Соединённые Штаты Америки). Помимо анализа аксиальных компьютерно-томографических срезов были применены дополнительные методы реконструкции, такие как многоплоскостная реконструкция (MPR), а также проекции максимальной интенсивности (MIP) и минимальной интенсивности (MinIP).

Для оценки патологических изменений был выбран ряд рентгенологических признаков: симптом матового стекла, симптом консолидации, центрилобулярные очаги, симптом мозаичной плотности, эмфизематозные изменения, ретикулярные изменения,

симптом сотового лёгкого и тракционные бронхоэктазы. Определения были даны в соответствии с глоссарием терминов Флейшнеровского сообщества. Локализация изменений была также оценена и включала в себя данные о кранио-каудальном и аксиальном распределении изменений.

Была проведена качественная и полуколичественная оценка выбранных патологических изменений. Качественная оценка признака была применена к симптомам центрилобулярных очагов, эмфиземе и тракционным бронхоэктазам, которые были оценены как присутствующие (1) или отсутствующие (0) признаки в ВРКТ-исследовании. Симптом матового стекла, симптом консолидации, ретикулярные изменения и симптом “сотового лёгкого” были подвергнуты количественной оценке в соответствии со следующим алгоритмом:

1. Проведение автоматической разметки ВРКТ-исследований и выделение обоих лёгких в единый сегмент;
2. Проведение ручной разметки выявленных патологических изменений и формирование сегмента на её основе,
3. Вычисление объёма обоих лёгких и объёма выделенных сегментов, выраженных в кубических сантиметрах (см³),
4. Вычисление соотношения объёма патологических изменений относительно объёма обоих лёгких, выраженное в процентах.

Была проведена полуколичественная оценка выраженности симптома мозаичной плотности. Оценка проводилась в зависимости от наличия данного симптома в пределах доли лёгкого, степень выраженности признака соответствовала количеству долей лёгких, в которых выявлялась мозаичная плотность, и имела степени от 0 (отсутствие признака) до 5 (признак проявляется во всех долях лёгких).

Кранио-каудальная локализация изменений оценивалась по наличию большинства патологических изменений в верхних и средних долях (1), нижних долях (2), или равномерному диффузному распределению по всем долям лёгких (3). Аксиальное распределение изменений было оценено с позиций преимущественного перибронховаскулярного распределения изменений (1), субплевральному распределению (2) или равномерному диффузному распределению без существенного преобладания (3). Полуколичественные признаки также были

оценены, в виде процентов выраженности признаков в верхних и нижних долях.

Были собраны данные клинической картины у части пациентов с гиперчувствительным пневмонитом вне зависимости от фенотипа заболевания, и включали в себя сведения о предполагаемом этиологическом факторе. Этиологический фактор заболевания определяется характером антигенов, которые в свою очередь были разделены на бытовые антигены (в том числе наличие домашних животных, домашняя пыль, плесень) и антигены профессионального генеза (работа с металлом, химическими реагентами, лакокрасочными материалами, дрожжами). Также в исследование вошли данные анамнеза курения пациентов в виде наличия или отсутствия курения, вне зависимости от длительности табакокурения.

Гистологическая оценка материала была проведена с выявлением следующих признаков – утолщение стенок альвеол за счёт инфильтративных или фиброзных изменений, соответствующих паттерну неспецифической интерстициальной пневмонии; перибронхиолярная инфильтрация или перибронхиолярный фиброз; клеточный, облитерирующий или констриктивный бронхиолит; организуемая пневмония; наличие гранулём; наличие отдельных клеточных популяций – гладкомышечных клеток (в альвеолах, бронхиолах или интерстиции), пенистых макрофагов; появление гладкомышечной метаплазии; наличие телец Шаумана; патоморфологические признаки лёгочной артериальной гипертензии; признаки, характерные для паттерна обычной интерстициальной пневмонии – фибробластные фокусы, бронхиолоэктазы и формирование сотового лёгкого.

Статистическая обработка осуществлялась с использованием программных пакетов SPSS Statistics версии 23.0 (IBM, США) и R Software версии 4.0.2. Нулевую гипотезу отвергали при уровне значимости $p \leq 0,05$. Для описания полуколичественных переменных применяли среднее арифметическое и стандартное отклонение или медиану и квартили, для качественных – частоту и долю (в процентах). Соответствие распределения количественных переменных нормальному проверяли методом построения частотных гистограмм. Для качественных зависимых переменных сравнения частот между категориями независимых переменных

выполняли посредством критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера. Для количественных зависимых переменных сравнения осуществлялись при помощи дисперсионного анализа с последующими попарными сравнениями по методу Даннета или (в случае несоответствия распределения переменной нормальному) - критерия Краскела-Уоллиса с попарными сравнениями, критерием Манну-Уитни (с поправкой Бонферрони на множественность сравнений). При изучении корреляций между количественными или порядковыми переменными использовали метод расчета коэффициента корреляции по Спирмену. После выделения потенциальных предикторов вышеописанными методами, выявление сочетаний показателей, позволяющих дифференцировать формы пневмонита и ОИП (попарно) осуществляли при помощи бинарной логистической регрессии с последовательным подбором предикторов по Вальду и ручным подбором предикторов. Оценку качества полученных регрессионных моделей проводили в том числе путем ROC анализа с использованием предсказанных вероятностей в качестве тестируемой переменной.

Благодарности

Автор выражает глубокую признательность за помощь в выполнении отдельных этапов диссертационной работы заведующему отделом фундаментальной пульмонологии ФГБНУ “НИИ пульмонологии” ФМБА д.м.н., профессору А.Л.Черняеву; заведующей лабораторией патологической анатомии и иммунологии ФГБНУ “НИИ пульмонологии” ФМБА д.м.н. М.В. Самсоновой; доцентам кафедры пульмонологии ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М.Сеченова Н.В. Трушенко и С.Ю.Чикиной, а также заведующего кафедрой пульмонологии и директора клиники пульмонологии и респираторной медицины ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М.Сеченова д.м.н., профессора, академика РАН С.Н.Авдееву.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Сопоставление ВРКТ-признаков

Сравнительная характеристика ВРКТ-признаков и их распределение в лёгких у пациентов из групп нфГП, фГП и ОИП представлена в таблицах 1 и 2.

Таблица 1. Сравнительная характеристика ВРКТ-признаков

Признак	Параметр представления	нфГП	фГП	ОИП	P (нфГП/фГП)	P (фГП/ОИП)
Матовое стекло	наличие	10/21 (47,6%)	46/52 (88,5%)	24/24 (100%)	<0,001	0,168
	SЗ ± СО	5,19±8,9	10,8±18,3	7,92±4,6	0,008	0,108
	медиана	0,0	4,85	7,6		
	максимум	27,4	92,0	19,0		
	минимум	0,0	0,0	1,7		
Консолидация	наличие	1/21 (4,8%)	6/52 (11,5%)	1/24 (4,2%)	0,665	0,421
	SЗ ± СО	0,1±0,3	0,3±1,1	0,0±0,0	0,301	0,160
	медиана	0,0	0,0	0,0		
	максимум	1,4	7,8	0,2		
	минимум	0,0	0,0	0,0		
Центрилобулярные очаги	наличие	9/21 (42,9%)	24/52 (46,2%)	1/24 (4,2%)	1,000	<0,001
Мозаичная плотность	наличие	9/21 (42,8%)	27/52 (51,9%)	5/24 (20,8%)	0,506	<0,001
	1	0 (0,0%)	4 (7,7%)	0 (0,0%)	0,618	0,008
	2	2 (9,5%)	4 (7,7%)	3 (12,5%)		
	3	2 (9,5%)	3 (5,8%)	1 (4,2%)		
	4	1 (4,8%)	6 (11,5%)	0 (0,0%)		
	5	4 (19,0%)	10 (19,2%)	1 (4,2%)		
Эмфизема, кисты	наличие	9/21 (42,9%)	22/52 (42,3%)	16/24 (66,7%)	1,000	0,083
Ретикулярные изменения	наличие	12/21 (57,1%)	50/52 (96,2%)	24/24 (100%)	<0,001	1,000
	SЗ ± СО	4,92±7,2	9,73±10,6	13,1±7,5	0,005	0,006
	медиана	1,0	7,8	11,35		
	максимум	18,9	56,5	28,4		
	минимум	0,0	0,0	3,7		
Сотовое лёгкое	наличие	0/21 (0,0%)	12/52 (23,1%)	24/24 (100%)	<0,001	<0,001
	SЗ ± СО	0,0	1,2±4,5	6,4±7,2	0,017	<0,001
	медиана	0,0	0,0	2,7		
	максимум	0,0	24,2	29,2		
	минимум	0,0	0,0	0,3		
Бронхоэктазы	наличие	2/21 (9,5%)	34/52 (65,4%)	24/24 (100%)	<0,001	<0,001

Пациенты из групп нфГП и фГП достоверно отличаются по таким признакам как наличие и выраженность симптомов

“матового стекла”, ретикулярных изменений и симптому сотового лёгкого, а также по наличию тракционных бронхоэктазов. Пациенты из групп фГП и ОИП отличаются по таким признакам как наличие центрилобулярных очагов, наличию и выраженности мозаичной плотности, выраженности ретикулярных изменений, наличию тракционных бронхоэктазов, а также наличию и выраженности симптома сотового лёгкого.

Таблица 2. Сравнительная характеристика распространённости ВРКТ-признаков

Признак	Элементы статистики	нфГП	фГП	ОИП	p (нфГП/фГП)	p (фГП/ОИП)
Кранио-каудальная локализация изменений	Верхние доли	1/18 (5,6%)	4/51 (7,8%)	0/24 (0,0%)	0,912	0,019
	Нижние доли	7/18 (38,9%)	22/51 (43,1%)	4/24 (16,7%)		
	Все доли	10/18 (55,6%)	25/51 (49,0%)	20/24 (83,3%)		
Аксиальная локализация изменений	Перибронховаскулярное	4/18 (22,2%)	2/51 (3,9%)	0/24 (0,0%)	0,023	0,001
	Субплевральное	4/18 (22,2%)	15/51 (29,4%)	18/24 (75,0%)		
	Диффузное	10/18 (55,6%)	34/51 (66,1%)	6/24 (25,0%)		
Локализация бронхоэктазов	Верхние доли	0/2 (0,0%)	4/34 (11,8%)	0/24 (0,0%)	1,000	0,257
	Нижние доли	0/2 (0,0%)	6/34 (17,6%)	4/24 (16,7%)		
	Все доли	2/2 (100,0%)	24/34 (70,6%)	20/24 (83,3%)		
Сочетание бронхоэктазов и матового стекла	только в верхних долях	0/1 (0,0%)	4/30 (13,3%)	0/23 (0,0%)	1,000	0,248
	только в нижних долях	0/1 (0,0%)	8/30 (26,7%)	7/23 (30,4%)		
	во всех долях	1/1 (100,0%)	18/30 (60,0%)	16/23 (69,6%)		

При оценке распределения признаков между группами нфГП и фГП были выявлены достоверные различия при аксиальном распределении признаков. Группы фГП и ОИП достоверно различались кранио-каудальным и аксиальным распределением признаков. Наличие большого количества случаев сочетания

тракционных бронхоэктазов и матового стекла указывает на связь симптома матового стекла с фиброзными изменениями.

Сопоставление рентгенологических и патогистологических проявлений ГП

В таблице 3 представлены результаты сопоставления ВРКТ и патогистологических признаков, имеющие достоверные различия.

Таблица 3. ВРКТ/патогистологическое сопоставление признаков

ВРКТ-признак	Патогистологический признак	Чувствительность признака	Специфичность признака	Сила корреляционной связи
Матовое стекло	НСИП фиброзный паттерн	88,9%	30,4%	0,22
	Перибронхиолярный фиброз	88,6%	41,4%	0,35
	Гладкомышечная метаплазия	90,0%	32,6%	0,26
	Микросоты	94,6%	41,7%	0,43
Ретикулярные изменения	НСИП фиброзный паттерн	96,3%	21,7%	0,24
	Облитерирующий бронхиолит	91,7%	46,2%	0,4
	Перибронхиолярный фиброз	97,7%	34,5%	0,44
	Гладкомышечная метаплазия	100%	25,6%	0,35
	Микросоты	100%	30,6%	0,42
	Бронхиолоэктазы	100%	20,8%	0,26
Сотовое лёгкое	Перибронхиолярный фиброз	25,0%	96,6%	0,28
	Микросоты	27,0%	94,4%	0,3
	Фибробластные фокусы	44,4%	87,5%	0,3
	Бронхиолоэктазы	30,0%	88,7%	0,24
Бронхоэктазы	Гладкомышечные клетки в фиброзе	76,5%	58,9%	0,3
	Перибронхиолярный фиброз	72,7%	86,2%	0,58
	Гладкомышечная метаплазия	83,3%	74,4%	0,57
	Микросоты	75,7%	77,8%	0,53
	Бронхиолоэктазы	70,0%	58,5%	0,25

Наиболее сильные взаимосвязи были выявлены между тракционными бронхоэктазами и рядом патогистологических признаков: перибронхиолярный фиброз, гладкомышечная метаплазия и наличие микросот. Примечательным является наличие корреляционных связей слабой и умеренной силы между

симптомом матового стекла и ретикулярными изменениями с патогистологическими признаками фиброза. При этом определяется высокая чувствительность и весьма низкая специфичность. Подобные результаты могут указывать на множественность проявления симптомов “матового стекла” и ретикулярных изменений, в том числе их проявления как фиброзные изменения.

Выявление критериев дифференциальной диагностики фГП при сравнении с нфГП

Модель бинарной логистической регрессии представлена в таблице 4.

Таблица 4. Регрессионная модель нфГП/фГП

предиктор	Значение предиктора	Значимость параметра	Отношение шансов	Доверительный интервал (CL=95%)	
				Нижняя граница	Верхняя граница
Наличие тракционных бронхоэктазов	3,037	<0,001	20,852	3,802	114,363
Процент матового стекла	0,047	0,138	1,048	0,985	1,114
Выраженность мозаичной плотности	-0,139	0,418	0,871	0,622	1,218
Процент ретикулярных изменений	0,011	0,816	1,011	0,923	1,108

Качество и воспроизводимость модели находится на удовлетворительном уровне – показатель $R^2 = 0,421$, значимость результата теста Хосмера-Лемешоу соответствовала 0,365. Точность модели составляла 79,5%. Низкие показатели значимости параметров показывают незначительное влияние на исход диагностики при небольших изменениях процентов выраженности. Однако при значительном проценте выраженности представленных полуколичественных признаков (более 20%), итоговый коэффициент предсказанной вероятности смещается в сторону фГП. Вследствие низкой специфичности симптомов матового стекла и ретикулярных изменений, их использование в дополнение к симптому тракционных бронхоэктазов представляется наиболее точным и эффективным, и поможет избежать ошибки диагностики фГП в случае больших значений процентов выраженности ВРКТ-признаков при нфГП.

Для определения возможности практического использования модели необходимо оценить параметры чувствительности и специфичности коэффициентов предсказанной вероятности, представленных в таблице 5.

Таблица 5. Параметры чувствительности и специфичности коэффициентов предсказанной вероятности модели нфГП/фГП.

коэффициент	Чувствительность	Специфичность
0,2669-0,4927	98,1%-82,7%	0,5%-66,7%
0,5046-0,7561	82,7%-71,2%	71,4%-99,1%
0,8538-1,0000	69,2%-0,0%	99,1%-100,0%

Коэффициенты предсказанной вероятности выше 0,75 имеют сбалансированные высокие показатели чувствительности и специфичности, поэтому значение коэффициента 0,75 и выше с высокой вероятностью указывает на фиброзный фенотип ГП.

Выявление критериев дифференциальной диагностики фГП при сравнении с ОИП

Выделенные признаки регрессионной модели фГП/ОИП указаны в таблице 6.

Таблица 6. Признаки регрессионной модели фГП/ОИП

Предиктор	Значение предиктора	Значимость параметра	Отношение шансов	Доверительный интервал (CL=95%)	
				Нижняя граница	Верхняя граница
Наличие центрилобулярных очагов	4,441	0,005	84,844	3,702	1944,304
Процент сотового лёгкого	-0,252	0,009	0,778	0,643	0,940
Процент ретикулярных изменений	-0,075	0,091	0,928	0,850	1,012
Выраженность мозаичной плотности	0,434	0,141	1,543	0,866	2,750
Преимущественная локализация изменений – все доли	-1,900	0,046	0,150	0,023	0,966
Преимущественное диффузное аксиальное распределение	2,179	0,020	8,841	1,412	55,360

Показатели качества и воспроизводимости модели демонстрируют высокие значения – показатель псевдо- R^2 равен 0,724, значимость теста Хосмера – Лемешоу – 0,903. Точность регрессионной модели – 88,7%. Как указывается в модели, достоверными признаками фГП являются центрилобулярные очаги

и диффузное аксиальное распределение признаков. Значимость выраженности мозаичной плотности и процента распространённости ретикулярных изменений прямо пропорциональна выраженности признака, и наличие симптома мозаичной плотности в 4 или 5 долях значительно увеличивают показатель коэффициента предсказанной вероятности.

Показатели чувствительности и специфичности для коэффициентов предсказанной вероятности указаны в таблице 7.

Таблица 7. Параметры чувствительности и специфичности коэффициентов предсказанной вероятности модели фГП/ОИП.

коэффициент	Чувствительность	Специфичность
0,0-0,5122	100,0%-93,6%	4,2%-79,2%
0,5600-0,8872	93,6%-70,2%	83,7%-95,8%
0,9074-1,0	68,1%-2,1%	95,8%-100,0%

Исходя из данных таблицы 7, достижение высокой чувствительности и специфичности возможно при значениях коэффициента предсказанной вероятности от 0,6 и выше.

Заключение

В рамках диссертационной работы был выполнен сравнительный анализ рентгенологической картины нефиброзного и фиброзного ГП, а также фиброзного ГП и ОИП. Также было проведено сопоставление рентгенологических и патогистологических признаков ГП, где были выявлены множественные взаимосвязи ВРКТ-признаков с патогистологическими признаками фиброза. Были разработаны диагностические модели позволяющие проводить дифференциальную диагностику фиброзного ГП при его сопоставлении между нефиброзным ГП, а также между ОИП.

Выводы

1. Изучение рентгенологической семиотики пациентов с гиперчувствительным пневмонитом при высокоразрешающей компьютерной томографии показало достоверные различия нефиброзного и фиброзного вариантов заболевания по наличию и степени выраженности симптома матового стекла, ретикулярных изменений и симптома сотового лёгкого, а также наличию тракционных бронхоэктазов в группе пациентов с фиброзным гиперчувствительным пневмонитом.

2. Полученные данные о достоверных различиях групп пациентов позволили создать регрессионную модель прогноза фиброзного гиперчувствительного пневмонита относительно его нефиброзной формы, которая включает наличие тракционных бронхоэктазов, процент выраженности симптома матового стекла и ретикулярных изменений, а также выраженность мозаичной плотности.
3. Сопоставление результатов высокоразрешающей компьютерной томографии с данными морфологического исследования биоптатов легочной ткани выявило наличие устойчивых корреляционных связей между рентгенологическим признаком тракционные бронхоэктазы с ключевыми патогистологическими признаками фиброза – перибронхиолярный фиброз ($r=0,58$), гладкомышечная метаплазия ($r=0,57$) и наличие микросот ($r=0,53$). При этом отмечена высокая чувствительность и специфичность этого типа взаимосвязи, что имеет важное значение в определении алгоритма диагностики фиброзирующего заболевания легких.
4. Изучение семиотики фиброзного гиперчувствительного пневмонита и обычной интерстициальной пневмонии показало, что основными дифференциально-диагностическими признаками между ними являются центрилобулярные очаги, симптом мозаичной плотности, степень выраженности ретикулярных изменений, наличие и степень выраженности симптома сотового лёгкого, а также тракционные бронхоэктазы.
5. Разработанная регрессионная модель прогноза вероятности фиброзного гиперчувствительного пневмонита относительно обычной интерстициальной пневмонии показывает, что дифференциальная диагностика основана на наличии центрилобулярных очагов, наличии и степени выраженности симптома мозаичной плотности, а также диффузному аксиальному распределению признаков у пациентов с фиброзным гиперчувствительным пневмонитом. При этом увеличение степени выраженности симптома сотового лёгкого и ретикулярных изменений, а также диффузное кранио-каудальное распределение в большей степени указывает на рентгенологическую картину обычной интерстициальной пневмонии.

Практические рекомендации

Для оценки ИЗЛ рекомендуется применение методики ВРКТ, которая позволяет выявить важные рентгенологические признаки конкретного заболевания, разграничивать признаки фиброзного и

нефиброзного фенотипа заболевания, что имеет больше значение в дифференциальной диагностике и определении прогноза заболевания.

Использование полуколичественного метода определения степени выраженности ВРКТ-признаков позволяет повысить эффективность диагностики и дифференциальной диагностики ИЗЛ, в том числе при фиброзирующем фенотипе их развития.

Симптомы матового стекла и ретикулярных изменений имеют весьма низкую специфичность и могут характеризовать множество патологических процессов, однако они могут быть расценены как часть фиброзного процесса при обнаружении таких признаков как тракционные бронхоэктазы и симптом сотового лёгкого.

Симптом мозаичной плотности является отличительным ВРКТ-признаком фГП при сравнении с ОИП, однако он имеет высокое диагностическое значение только при значительной распространенности изменений, в частности при выявлении этого симптома в более чем четырех долях обоих легких.

В случае дифференциальной диагностики фГП и ОИП наиболее целесообразным представляется использование регрессионных моделей, основанных только на ВРКТ-признаках по причине уменьшения количества ошибок диагностики у пациентов мужского пола, а также у пациентов пожилого возраста.

У пациентов с неоднозначной клинической и/или ВРКТ-картиной заболевания рекомендуется мультидисциплинарное обсуждение для уточнения клинического значения выявленных признаков, вероятности клинического предположения о характере заболевания и определения показаний к возможной биопсии легкого с патогистологическим исследованием.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Возможности высокоразрешающей компьютерной томографии в диагностике фиброзирующей формы гиперчувствительного пневмонита требуют дальнейшего изучения. Полученные результаты исследования указывают на следующие перспективы дальнейшей разработки темы

- Возможность дифференциальной диагностики фиброзирующего гиперчувствительного пневмонита при помощи полуколичественных методов анализа компьютерно-томографических изображений.

- Продолжение изучения рентгеноморфологических сопоставлений для оценки роли отдельных рентгенологических признаков в определении наличия фиброзных изменений при анализе компьютерно-томографических изображений.

Список работ, опубликованных автором по теме диссертации

- 1. Кулешов Д.А. Роль высокоразрешающей компьютерной томографии в диагностике фиброзного варианта гиперчувствительного пневмонита / Кулешов Д.А., Тюрин И.Е. // Consillium Medicum. – 2022. – № 24. – С. 160-165. - 6/3 с. ИФ – 0,539**
- 2. Кулешов Д.А. Роль высокоразрешающей компьютерной томографии в ранней диагностике фиброзирующего гиперчувствительного пневмонита. / Кулешов Д.А., Тюрин И.Е., Самсонова М.В., Черняев А.Л. // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2022. – №103. – С. 38-49.- 11/2,75 с. ИФ – 0,422**
- 3. Гиперчувствительный пневмонит: Рентгеноморфологический атлас / Авдеев С.Н., Кулешов Д.А., Кусраева Э.В., Михайличенко К.Ю., Самсонова М.В., Трушенко Н.В., Тюрин И.Е., Черняев А.В. – М.: Издательское предприятие “Атмосфера”, 2022. – 76 с., ил.,табл. 76/9,5 с.**
- 4. Кусраева Э.В. Нефиброзный и фиброзный гиперчувствительный пневмонит: рентгеноморфологические параллели / Кусраева Э.В., Кулешов Д.А. // Сборник материалов XXXII Национального конгресса по болезням органов дыхания. – 2022. Москва. – С. 1-17 14/7 с.**
- 5. Кулешов Д.А. ВРКТ в диагностике фиброзирующих форм гиперчувствительного пневмонита / Кулешов Д.А., Тюрин И.Е., Трушенко Н.В., Самсонова М.В., Черняев А.Л., Авдеев С.Н. // Сборник материалов X Международного конгресса и школы для врачей Кардиоторакальная радиология. – 2023. Москва С. 1-19. 19/3,16 с.**
- 6. Кулешов Д.А. Дифференциальная диагностика фибротического гиперчувствительного пневмонита с его нефибротическим фенотипом и обычной интерстициальной пневмонией при высокоразрешающей компьютерной томографии./ Тюрин И.Е., Кулешов Д.А., Самсонова М.В., Черняев А.Л., Кусраева Э.В., Трушенко Н.В., Чикина С.Ю.,**

Авдеев С.Н.// Вестник рентгенологии и радиологии. – 2023. – №104. – 168-181. – 13/1,625 с. ИФ – 0,422.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ВРКТ – высокоразрешающая компьютерная томография
ГП – гиперчувствительный пневмонит
ИЗЛ – интерстициальное заболевание лёгких
ИЛФ – идиопатический лёгочный фиброз
КТ – компьютерная томография
НСИП – неспецифическая интерстициальная пневмония
нфГП – нефиброзный гиперчувствительный пневмонит
ОИП – обычная интерстициальная пневмония
СЗ+СО – среднее значение + среднее квадратичное отклонение
фГП – фиброзный гиперчувствительный пневмонит
фНСИП – фиброзная неспецифическая интерстициальная пневмония
ХГП – хронический гиперчувствительный пневмонит