

На правах рукописи

НИКОЛАЕВА

НАТАЛИЯ ГЕОРГИЕВНА

ВОЗМОЖНОСТИ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ
ХРОНИЧЕСКОГО АСПЕРГИЛЛЕЗА ЛЁГКИХ

3.1.25. Лучевая диагностика

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт – Петербург

2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Ицкович Ирина Эммануиловна

Официальные оппоненты: Тюрин Игорь Евгеньевич
доктор медицинских наук, профессор, заведующий
кафедрой рентгенологии и радиологии ФГБОУ
ДПО «Российская медицинская академия непре-
рывного профессионального образования»
Минздрава России

Сперанская Александра Анатольевна
доктор медицинских наук, профессор, профессор
кафедры рентгенологии и радиационной медицины
с рентгенологическим и радиологическим отделе-
ниями ФГБОУ ВО «Первый Санкт – Петербургский
государственный медицинский университет им.
акад. И.П. Павлова» Минздрава России

Ведущая организация: ФГБУ «Национальный медицинский исследова-
тельский центр онкологии им. Н.Н. Петрова»
Минздрава России

Защита состоится «__» _____ 2024 года в ____ час на заседании
диссертационного совета 21.1.028.03 при ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (191014, Санкт-
Петербург, ул. Маяковского, д. 12).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Российского
научно-исследовательского нейрохирургического института им. А.Л. Поленова и
на сайте: <http://www.almazovcentre.ru>

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор Иванова Наталия Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Хронический аспергиллез лёгких (ХАЛ) – медленно протекающее деструктивное заболевание с полиморфной клинической картиной и разнообразными компьютерно-томографическими признаками. Распространенность ХАЛ, как и других грибковых заболеваний, в мире растёт: более 1,8 млн случаев регистрируется ежегодно (Гаврилов П.В., Шульгина М.В., 2023; Denning D.W., 2024). В отсутствии своевременной диагностики и терапии летальность достигает 18,5% в течение первого года, и около 50% в течение 5 лет (Kimura Y. et al., 2021; Maitre T. et al., 2021; Denning D.W., 2024).

Диагностические критерии ХАЛ включают в себя изменения на компьютерных томограммах в совокупности с верификацией грибковой инфекции серологическими, микробиологическими и гистологическими методами. Однако, интерпретация лабораторных тестов, их информативность широко варьируют в зависимости от подтипа и клинических проявлений заболевания (Zhong H. et al., 2022). Необходимо учитывать возможность ложноположительных результатов лабораторных исследований, а также поверхностную колонизацию дыхательных путей *Aspergillus spp.*, которая не приводит к специфическим гистологическим изменениям, не трактуется как аспергиллез и не является показанием к назначению антимикотической терапии (Shinfuku K. et al., 2022).

Таким образом, компьютерная томография (КТ) играет ключевую роль в установлении диагноза, а также в определении варианта ХАЛ, оценке распространенности процесса в легких, контроле осложнений и мониторинге оперативного и консервативного лечения (Garg M. et al., 2023). Тем не менее, существуют определенные трудности интерпретации КТ-изображений: наличие изменений в лёгких, обусловленных фоновым заболеванием, атипичные формы и бессимптомное течение ХАЛ требуют детального анализа КТ-сканов в совокупности с клиническими данными и лабораторными показателями.

В результате клинических исследований оценены фармакологические свойства, эффективность и лекарственные взаимодействия различных вариантов консервативной антимикотической терапии препаратами на основе азолов (Sehgal I.S. et al., 2020; Nwankwo L. et al., 2022). Для оценки динамики изменений использовались различные параметры, включающие клинические симптомы, лабораторные данные и результаты КТ. Однако, КТ-признаки ответа на антимикотическую терапию, а также конечные точки исхода лечения не определены.

Экспертами портала CPAnet (Chronic pulmonary aspergillosis network – исследовательская сеть по изучению хронического аспергиллеза легких) сформулированы ключевые исследовательские задачи в изучении ХАЛ, которые могут улучшить прогноз заболевания (Van Braeckel E. et al., 2022). При этом основное внимание уделено нерешенным вопросам своевременной диагностики и оценке результатов лечения, что также определяет актуальность настоящего исследования.

Степень разработанности темы исследования

Информация о диагностике, КТ-семиотике, классификации ХАЛ, сочетании с фоновыми заболеваниями в отечественной литературе немногочисленна (Евсеев П.С. и соавт., 2018; Шагдилеева Е.В. и соавт., 2020; Кузнецов В.Д. и соавт., 2020; Гаврилов П.В., Шульгина М.В., 2023). Большинство научных работ, посвященных ХАЛ, зарубежные. Эпидемиология, клинические особенности, эффективность лабораторных тестов и прогноз представлены в основном в когортных исследованиях, проведенных в странах с высоким бременем туберкулёза (Denning D.W. et al., 2011; Page I.D. et al., 2019). В литературных источниках недостаточно полно освещены вопросы дифференциальной диагностики различных подтипов ХАЛ, а также весь спектр выявляемых КТ - симптомов и особенностей КТ-картины в зависимости от фонового заболевания.

Первые рекомендации по диагностике и лечению ХАЛ опубликованы в 2016 году. совместно Европейским обществом клинической микробиологии и инфекционных болезней (ESCMID) и Европейским респираторным обществом

(ERS). Однако, в диагностических рекомендациях не сформулированы критерии оценки эффективности лечения. Обзор литературы по данной проблеме показал, что клинические, лабораторные и КТ-данные пациентов, получавших антимикотическую терапию не стандартизированы.

Все вышеперечисленное определило необходимость дальнейшего изучения темы.

Цель исследования

Повышение эффективности дифференциальной диагностики и результатов лечения хронического аспергиллеза лёгких с помощью компьютерной томографии.

Задачи исследования

1. Определить возможности компьютерной томографии в дифференциальной диагностике хронического аспергиллеза и немикотических заболеваний путем сопоставления частоты встречаемости лучевых признаков.

2. Уточнить диагностическую значимость лабораторных данных, оценить их взаимосвязи с клинико-лучевыми подтипами хронического аспергиллеза лёгких.

3. Разработать дискриминантную математическую модель дифференциальной диагностики хронического аспергиллеза и немикотических поражений лёгких с учетом клинико-лабораторных и КТ-данных.

4. Оценить результаты лечения хронического аспергиллеза лёгких с помощью компьютерно-томографического мониторинга.

Научная новизна исследования

Определены частота и диапазоны встречаемости компьютерно – томографических признаков у пациентов с ХАЛ: киста или полость в лёгком (95% CI 64-84 %, $p=0,002$), симптом «воздушного полумесяца» (CI 55-76%, $p < 0,0001$), утолщение плевры (95 % CI 42-65%, $p=0,02$), эмфизема (95% CI 63-83%, $p < 0,001$).

Разработан способ диагностики хронического аспергиллёза лёгких с помощью дискриминантной математической модели, обладающий высокой диагностической информативностью (чувствительность – 82,43%, специфичность – 94,28%, общий процент корректных результатов – 86,23%), что превышает

показатели отдельно проанализированных КТ-признаков и лабораторных методов ($p < 0,001$).

Установлено, что статистически значимым КТ-критерием эффективности лечения ХАЛ является уменьшение размеров «грибкового шара» ($p < 0,001$).

Определены достоверные закономерности КТ - картины ХАЛ на фоне антимикотической терапии в зависимости от подтипа заболевания, определяющие дальнейшую тактику ведения пациентов.

Теоретическая и практическая значимость работы

Созданная на основе клинико-лабораторных и КТ -данных дискриминантная математическая модель включает наиболее значимые дифференциально - диагностические признаки и позволяет прогнозировать характер поражения лёгких у пациентов с факторами риска хронического аспергиллёза лёгких без нарушения иммунного статуса (патент РФ № 2814389 от 28.02.2024г.)

Использование полученных в результате динамического наблюдения статистически значимых КТ-признаков позволяет оценивать состояние лёгких в ответ на антимикотическую терапию.

Методология и методы исследования

Методология исследования базируется на научных работах, посвященных ХАЛ и опубликованных в отечественных и зарубежных источниках.

Диссертационная работа является одноцентровым проспективным исследованием. Объект исследования – пациенты с факторами риска развития ХАЛ. В процессе исследования применены: метод научного исследования путем разложения предмета исследования (КТ-семиотики) ХАЛ на отдельные признаки, метод сравнения (сопоставление результатов исследования в группах) и метод синтеза (соединение выявленных в результате сравнения признаков в дискриминантную математическую модель).

Проведенное исследование выполнено согласно принципам доказательной медицины и одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова» Минздрава России (протокол № 5 от 07.05.2024 г.).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Компьютерно - томографическая картина у пациентов с хроническим аспергиллёзом лёгких полиморфна, характеризуется сочетанием специфического признака (симптом «воздушного полумесяца» CI 95% 55-76%, $p < 0,0001$) и проявлений фонового заболевания: эмфизема (95% CI 63-83%, $p < 0,001$), полость без содержимого (95% CI 64-84%, $p = 0,02$).

2. Дискриминантная математическая модель, основанная на оценке комплекса клинико-лабораторных и КТ-данных, позволяет дифференцировать хронический аспергиллёз и немикотические заболевания легких с диагностической эффективностью 86,23% ($p < 0,001$).

3. КТ-критерием эффективности антимикотической терапии является уменьшение объема «грибкового шара». Возможно отсутствие изменений объема «грибкового шара» у пациентов с хроническим аспергиллезом лёгких на фоне антимикотической терапии.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов исследования обеспечивается достаточным количеством наблюдений ($n=109$), использованием современных средств и методик проведения исследований, адекватными методами обработки полученных данных с помощью современных методов статистического анализа. На основании полученных данных сформулированы положения, выводы и практические рекомендации.

Результаты исследования доложены на следующих научно-практических мероприятиях: заседаниях Санкт-Петербургского радиологического общества (СПб., 2019, 2021); конференции молодых ученых, посвященной 90-летию кафедры рентгенологии и радиологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (СПб., 2019); IX Международном Конгрессе и школе для врачей «Кардиоторакальная радиология» (М., 2022); Международном Невском Радиологическом форуме (СПб., 2021 - 2023); Всероссийском Конгрессе по медицинской микробиологии, эпидемиологии, клинической микологии и иммунологии Кашкинские чтения (СПб., 2019 - 2021).

Апробация диссертационного исследования проведена на заседании научной проблемной комиссии «Смежные хирургические специальности» ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России от 20.03.2024 г. (протокол № 2).

Публикации по теме диссертации

По теме и материалам диссертации опубликовано 15 научных работ, из них три статьи в журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ, аккредитованных по специальности 3.1.25 Лучевая диагностика; двое тезисов на международных конференциях, одно учебное пособие (СПб., 2021).

Получен патент на изобретение: «Способ диагностики хронического аспергиллеза лёгких» (№ 2814389 от 28.02.2024).

Внедрение результатов в практику

Полученные результаты внедрены в практическую деятельность кабинета компьютерной томографии рентгеновского отделения клиники им. Э.Э. Эйхвальда, микологического отделения НИИ Медицинской микологии им. П.Н. Кашкина ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава РФ, а также используются в учебном процессе кафедр: лучевой диагностики и лучевой терапии, клинической микологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова.

Личный вклад автора

Автор самостоятельно обосновала актуальность темы диссертации, цель, задачи и этапы научного исследования, лично проводила сканирование и анализировала результаты компьютерной томографии пациентов, выполнила статистическую обработку полученных данных.

Автором самостоятельно сформулированы научные положения, выводы и практические рекомендации, подготовлен иллюстрационный материал. Текст диссертации и автореферата написан лично автором.

Личное участие автора подтверждено актом проверки первичного материала и актами внедрения.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 125 страницах машинописного текста и состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающем 12 отечественных и 125 зарубежных источника. Текст диссертации иллюстрирован 12 таблицами и 38 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Обследовано 109 человек, из них 74 больных с ХАЛ и 35 пациентов группы сравнения. Медиана возраста в основной группе составила 53 года (41÷65), мужчин – 32 (43%), женщин – 42 (57%). В группу сравнения (n=35) вошли пациенты с заболеваниями легких без ХАЛ, медиана возраста – 49 лет (38÷62), женщин – 77%.

Диагноз устанавливали на основании диагностических критериев ESCMID/ERS (2016). Всем пациентам проводили КТ органов грудной клетки, специфические лабораторные исследования, включающие методы микробиологической (микологической) и серологической диагностики, фибробронхоскопию (ФБС), исследование функции внешнего дыхания.

КТ-сканирование органов грудной клетки проводили на 64-срезовом томографе Aquilion фирмы Toshiba (Япония) с использованием стандартного протокола сканирования лёгких при следующих технических параметрах: напряжение на трубке: 120 кВ, сила тока варьировала в зависимости от массы тела пациента и составляла от 100 до 450 мА, толщина среза 0,5 мм, кернел FC03. При выявлении изменений легочной паренхимы, таких как бронхоэктазы, утолщение стенок бронхов, проводили исследование лёгких с использованием протокола сканирования высокого разрешения (кернел FC52).

В последующем осуществляли обработку изображений на рабочей станции, с построением мультипланарных реконструкций (MPR). Проводили анализ изображений КТ-архивов пациентов.

При анализе полученных изображений отмечали наличие или отсутствие следующих КТ-признаков: киста либо полость в легком, симптом «воздушного полумесяца», уплотнение легочной ткани по типу «матового стекла», солидное (узловое) образование, утолщение плевры, эмфизема, бронхоэктазы, очаги,

консолидация. Все выявленные изменения были оценены как одно- и двусторонние, локализованы по долям легких и классифицированы согласно терминологии торакальной визуализации (Тюрин И.Е. и соавт., 2023).

Статистическая обработка полученных результатов

Все данные были внесены в базу Microsoft Excel (2019), далее статистический анализ выполняли с помощью программы STATISTICA for Windows 12 (StatSoft, USA). Доверительный интервал (CI) с вероятностью 95% был рассчитан с помощью точного метода Фишера. Использовали модули: описательная статистика, построения таблиц сопряженности и дискриминантный анализ с пошаговым отбором предикторов в модель.

При сравнении КТ-измерений (толщина плевры, толщина стенки, объем грибкового шара) и лабораторных показателей до и после антимикотической терапии использовали критерий Вилкоксона для сравнения связанных выборок. Достоверность различий в полученных результатах определяли с учетом р-критерия. Изменения считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Основные фоновые заболевания и клинические проявления

Наиболее частыми клиническими симптомами в обеих группах были кашель (85,1% и 87,1% $p=0,9$, $\chi^2=0,006$), эпизоды повышения температуры тела (37% и 34% $p=0,8$, $\chi^2=0,05$), кровохарканье (31,1% и 17,2% $p=0,12$, $\chi^2=2,3$). Пациенты с ХАЛ чаще предъявляли жалобы на одышку (33,8% и 11,4% $p=0,01$, $\chi^2=6,1$). Отмечено достоверное различие по уровню форсированной жизненной емкости лёгких (ФЖЕЛ) на основании данных спирометрии (54,5% и 26,7% $p=0,001$, $\chi^2=6,4$).

При анализе фоновых заболеваний установлено, что ХАЛ наиболее часто развивался после перенесенной деструктивной пневмонии ($n=17$, 23%), а также у пациентов с туберкулезом в анамнезе ($n=13$, 18%). Хирургическое лечение заболеваний лёгких до выявления ХАЛ в основной группе было выполнено у 16% ($n=12$) пациентов.

Бронхиальная астма имела место в 16% ($n=12$) случаев. Ингаляционные и пероральные глюкокортикостероиды (ГКС) получали 8% ($n=6$) и 4% ($n=3$),

соответственно. Сопутствующая хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) имела место у 46% (n=34) пациентов. Сочетание нескольких коморбидных состояний выявили у 42,2% (n=31) обследованных.

Среди пациентов контрольной группы преобладали ревматологические заболевания (n=9, 25%), пневмония (n=4, 12%), туберкулез (n=4, 12%), бронхиальная астма (n=3, 8,6%). ГКС принимали 20% (n=7) пациентов. В контрольной группе также были выявлены единичные случаи сочетания нескольких из вышеперечисленных признаков и следующие комбинации: наличие бронхоэктазов, ХОБЛ и оперативного вмешательства по поводу бронхоэктазов, бронхиальная астма и прием ГКС. Доля пациентов с коморбидностью составила 17% (n=6).

Результаты компьютерной томографии

КТ-семиотика ХАЛ отличалась полиморфизмом и демонстрировала разнообразные, не всегда специфичные признаки (Таблица 1).

Таблица 1 - Частота встречаемости КТ-изменений в легких у пациентов с ХАЛ

Изменения легочной паренхимы	Число пациентов	Частота %	95%, CI %
Одностороннее поражение	44	59,5	47-70
Двустороннее поражение	31	42,9	31-53
Кисты, полости в легких	56	75,7	64-84
Симптом «воздушного плумесца»	49	66,2	55-76
Симптом «матового стекла»	14	18,9	11-28
Утолщение плевры	40	54,1	42-65
Солидное образование	10	13,5	6-21
Эмфизема	55	74,3	63-83
Бронхоэктазы	42	56,8	44-67
Эндобронхиальная аспергиллема	6	8,1	2-15
Фиброателектаз/консолидация	23	31,1	21-41
Очаговые изменения	15	20,5	12-29

Указанные лучевые признаки, как правило, могли одновременно встречаться у одного и того же пациента, поэтому их суммарная частота превышает 100%.

Характерный для аспергиллеза признак (симптом «воздушного полумесяца») - полость с солидным содержимым и воздухом выявили у 66,2% (n=49) обследуемых. В контрольной группе определяли данный симптом у 25,7% (n=9) пациентов с полостными аденокарциномами и абсцессами легких.

В подавляющем большинстве (74%, n=55) случаев по данным КТ отмечены проявления эмфиземы легких различной выраженности. Утолщение плевры на уровне изменений встречали достаточно часто – в 54,1% случаев (n=40). Бронхоэктазы выявлены у 56,8% (n=42) обследованных, фиброателектазы – в 31,1% (n=23) случаев. Сolidные образования у 6 пациентов имели изолированный характер и были представлены нодулярной формой ХАЛ, в остальных наблюдениях сочетались с полостными изменениями.

При сравнительном анализе КТ-картины у пациентов контрольной группы выявили достоверные различия в следующих симптомах: наличие в легком кисты либо полости ($p=0,0017$, $\chi^2=9,51$), наличие солидного образования ($p=0,0018$, $\chi^2=9,7$), симптом «воздушного полумесяца» ($p < 0,001$, $\chi^2=15,65$), утолщение плевры ($p=0,0017$, $\chi^2=5,6$), эмфизема легких ($p=0,0005$, $\chi^2=12,1$).

В исследовании преобладали пациенты с простой одиночной аспергиллемой (n=30, 40%) и кавитарной формой ХАЛ (n=21, 28%), больные с диагнозами нодулярный (n=6, 8%) и фиброзирующий аспергиллез (n=7, 10%) составляли приблизительно равные группы. Характерная КТ картина различных вариантов ХАЛ показана на рисунке 1.

Диагностическим критериям по данным КТ не соответствовали 10 пациентов (14%). Изменения в легких при КТ были неспецифичны, включали в себя бронхоэктазы с содержимым дистальных отделах, очаги, небольшие инфильтраты, участки легочной консолидации, мелкие полости без признаков «грибкового шара». При этом диагноз ХАЛ подтвержден лабораторными методами, у всех отмечали положительную динамику на антимикотическую терапию (рисунок 2).

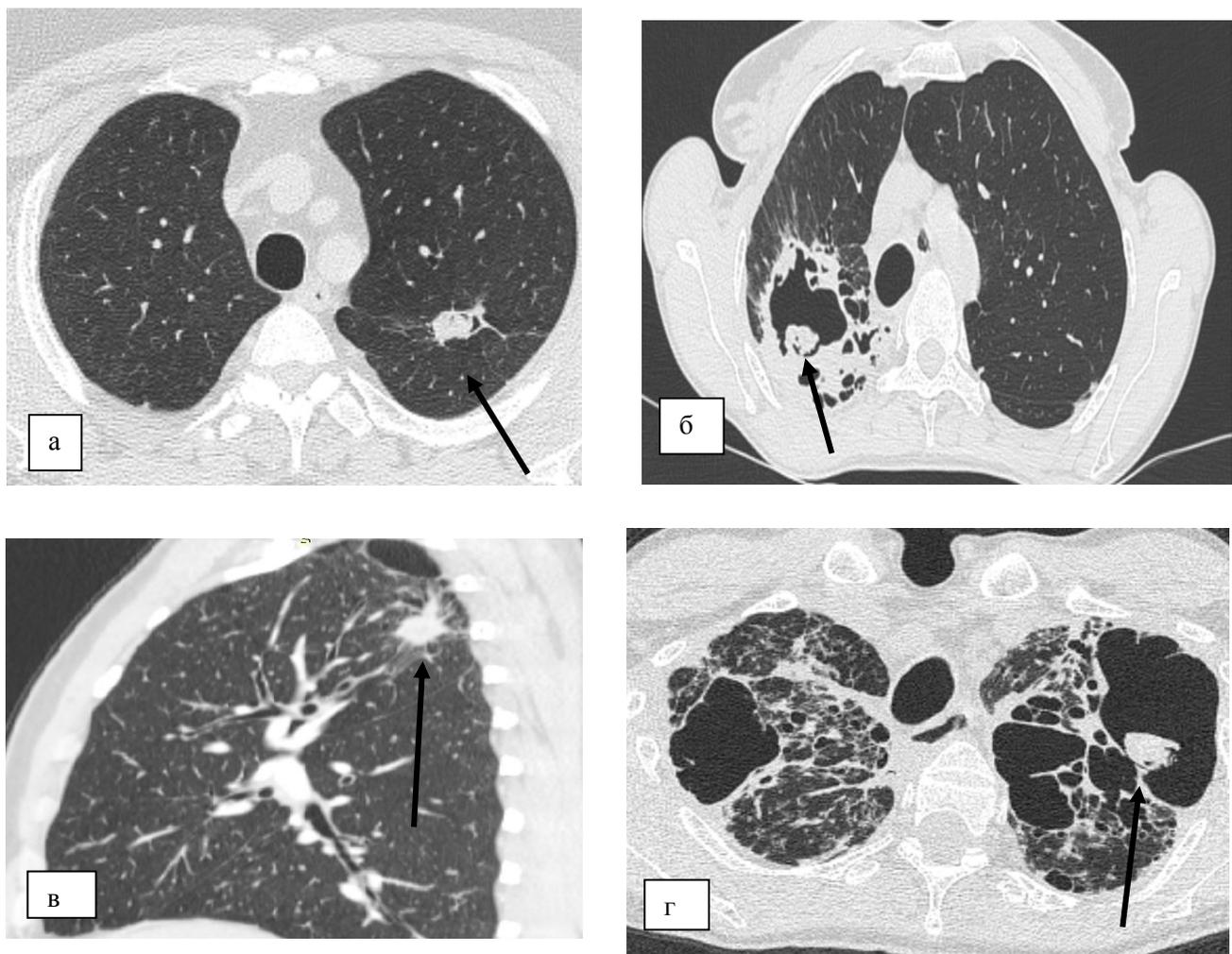


Рисунок 1 - КТ-картина различных вариантов ХОП

а) КТ грудной клетки пациента Г., 50 лет (и/б № 428/3, 2021г.), аксиальная проекция. Простая одиночная аспергиллёма, симптом «воздушного полумесяца» (стрелка), основное заболевание – гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера), гистологическая верификация.

б) КТ грудной клетки пациентки Р. 63г. (и/б № 1226/3, 2021г.), аксиальная проекция. Кавитарная форма ХОП: зона кистозно-ячеистой трансформации легочной ткани, с наличием «грибкового шара» (стрелка), гистологическая верификация. Фоновое заболевание – деструктивная пневмония, ХОБЛ.

в) КТ грудной клетки пациента Ф., 50 лет (и/б № 1302/3, 2018г), саггитальная проекция. Гистологически верифицированная нодулярная форма ХОП, проявляющаяся патологическим образованием, первоначально расцененная как аденокарцинома (стрелка).

г) КТ грудной клетки пациента Р., 47 лет (и/б № 400/3, 2021г.), аксиальная проекция. Фиброзирующая форма ХОП на фоне деструктивной формы саркоидоза и ХОБЛ: грубые фиброзные изменения с формированием полостей с содержимым («грибковый шар») (стрелка)

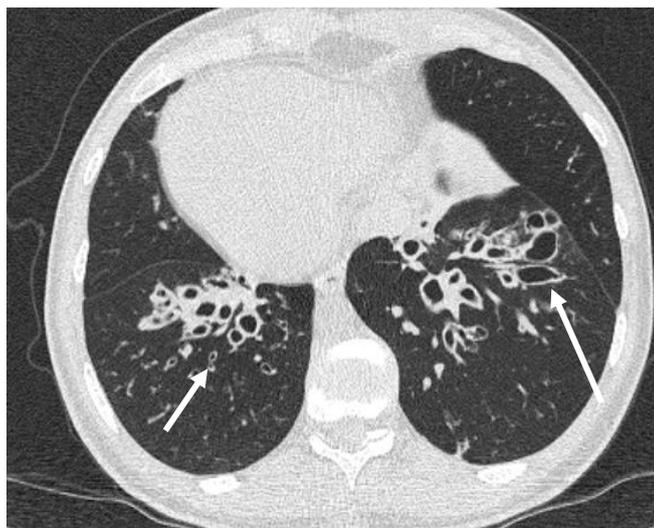


Рисунок 2 – Пациентка К., 38 лет (и/б № 887/3, 2019г.). Высокоразрешающая КТ лёгких в аксиальной проекции. Основное заболевание: синдром Зиверта-Картагенера (транспозиция внутренних органов), первичная мукоцилиарная недостаточность, бронхоэктатическая болезнь. Двусторонние бронхоэктазы в нижних долях лёгких (стрелки). Характерных для ХАЛ КТ признаков не выявлено

Результаты лабораторных исследований

В основной группе при микроскопии респираторных биосубстратов мицелий выявили у 37 (50,68%) больных, рост грибковой культуры был получен у 42 (57,3%) пациентов. Микологическое подтверждение диагноза было получено у 58 (81,7%) пациентов. Специфические IgG к *Aspergillus* в сыворотке крови были обнаружены у 47 (63,5%) пациентов. Положительный тест на галактоманнан в БАЛ был получен в 27 (36%) случаев. Поверхностную колонизацию слизистой оболочки верхних дыхательных путей выявили в 5,4% случаев (n=4). Данные о частоте положительных результатов лабораторных тестов у пациентов с ХАЛ представлены на гистограмме (Рисунок 3).

Лабораторные исследования 5 пациентов с нодулярной формой ХАЛ и в одном случае с эндобронхиальной аспергиллёмой на дооперационном этапе не проводили, так как аспергиллез не был включён в дифференциально - диагностический ряд по результатам КТ. В трёх случаях простых одиночных аспергиллемм результаты всех лабораторных исследований были отрицательными.

Достоверно чаще повышение титра специфических антител к *Aspergillus* выявляли в группе пациентов с двусторонними изменениями в легких, кавитарным и фиброзирующим ХАЛ ($p < 0,05$).

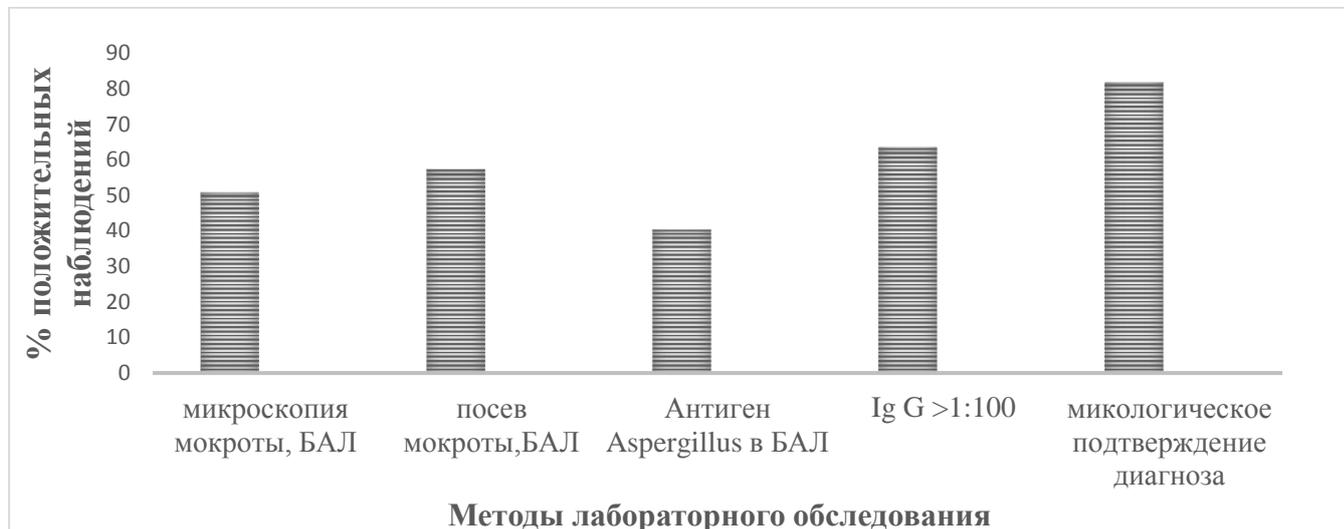


Рисунок 3 - Результаты лабораторного обследования пациентов с ХАЛ

Учитывая вышеизложенное, можно сделать вывод, что лучевые симптомы, выявленные при КТ и отдельные лабораторные методы диагностики, не дают абсолютную возможность в проведении дифференциальной диагностики между ХАЛ и немикотическими заболеваниями лёгких. Поэтому для повышения диагностической информативности компьютерно-томографических и лабораторных данных была создана математическая модель на основе дискриминантного анализа.

Дифференциальная диагностика ХАЛ и немикотических заболеваний лёгких с помощью математической модели

В результате дискриминантного анализа получена статистически значимая модель ($p < 0,001$) прогноза характера поражения легких с общей классификационной способностью 86,23%.

Модель содержит пять переменных, представленных в таблице 2.

Таблица 2 - Перечень значимых переменных, включенных в модель, значения их коэффициентов и их уровень значимости (ЛДФ1, ЛДФ2 – линейные дискриминантные функции)

Признак	Значения или их коды	Условное обозначение	Коэффициенты		Уровень значимости признака в модели (p)
			ЛДФ1	ЛДФ2	
Микологическое подтверждение диагноза	0-нет 1-есть	X1	5,57	0,05	p<0,001
Симптом «воздушного серпа» при КТ лёгких	0-нет 1-есть	X2	2,6	1,14	p=0,034
Симптом «матового стекла» при КТ лёгких	0-нет 1-есть	X3	0,04	1,85	p=0,017
Ревматологические заболевания	0-нет 1-есть	X4	0,42	2,51	p=0,032
Наличие антигена <i>Aspergillus</i> в БАЛ	0-нет 1-есть	X5	1,14	-0,54	p=0,036
Constant			-3,7	-1,91	

В конечном варианте модель имеет вид формул (1, 2)

$$\text{ЛДФ1} = 3,7 + 5,57 \cdot X1 + 2,6 \cdot X2 + 0,04 \cdot X3 + 0,42 \cdot X4 + 1,14 \cdot X5 \quad (1)$$

$$\text{ЛДФ2} = -1,91 + 0,05 \cdot X1 + 1,14 \cdot X2 + 1,85 \cdot X3 + 2,51 \cdot X4 - 0,54 \cdot X5 \quad (2)$$

Для практического применения полученной дискриминантной модели используется расчет линейных дискриминантных функций по результатам обследования пациента.

Если ЛДФ1 > ЛДФ2, то это позволяет подозревать у пациента ХАЛ, в обратном случае следует исключить грибковую инфекцию.

Результаты динамического наблюдения пациентов с хроническим аспергиллёзом лёгких

В нашем исследовании антимикотическую терапию получали 96% (n=71) пациентов. В трёх случаях простых одиночных аспергиллем у пациентов отсутствовали признаки активности процесса в течение длительного времени наблюдения. Для лечения ХАЛ в качестве монотерапии или последовательно

применяли вориконазол (n=42, 59%) и итраконазол (n=29, 41%) в стандартных дозировках (медиана 400мг).

Пациенты, принимавшие препараты в до- и послеоперационном периодах, продолжительностью менее 3 месяцев были исключены из анализа. Таким образом, оценили данные 55 пациентов, среди которых мужчин – 25 (45%) женщин – 30 (55%) медиана возраста – 54 года (47÷65). Средняя длительность антимикотической терапии составила $4,12 \pm 1,95$ месяцев, число месяцев наблюдения - $7,28 \pm 4,74$.

Контроль результатов лечения осуществляли через 3, 6, 9 и 12 месяцев. По клиничко-лабораторным вариантам ХАЛ получавшие антимикотическую терапию пациенты распределялись следующим образом: простая одиночная аспергиллема (n=16, 29%), кавитарный аспергиллёз (n=21, 38 %), фиброзирующий аспергиллёз (n=7, 13%), неспецифические изменения (n=10, 18%), нодулярный аспергиллёз (n=1, 2%).

По данным КТ оценивали общую динамику изменений, количественно определяли объем грибкового шара, толщину стенки полости и толщину прилежащей плевры.

При оценке лабораторных показателей у пациентов в динамике рассматривали результаты микологического обследования (выявление *Aspergillus spp.* при прямой микроскопии или посеве БАЛ, или мокроты), положительный тест на галактоманнан в БАЛ, а также наличие специфических IgG к *Aspergillus* в сыворотке крови.

В 13 (23%) случаях отмечали закрытие полостей, при этом практически в 50% (n=6) случаях полости не имели содержимого внутри. В случаях с аспергиллёмами определяли исчезновение серповидной полоски воздуха, отделяющей содержимое полости от ее стенок и формирование на месте полости солидного образования (рисунок 4).

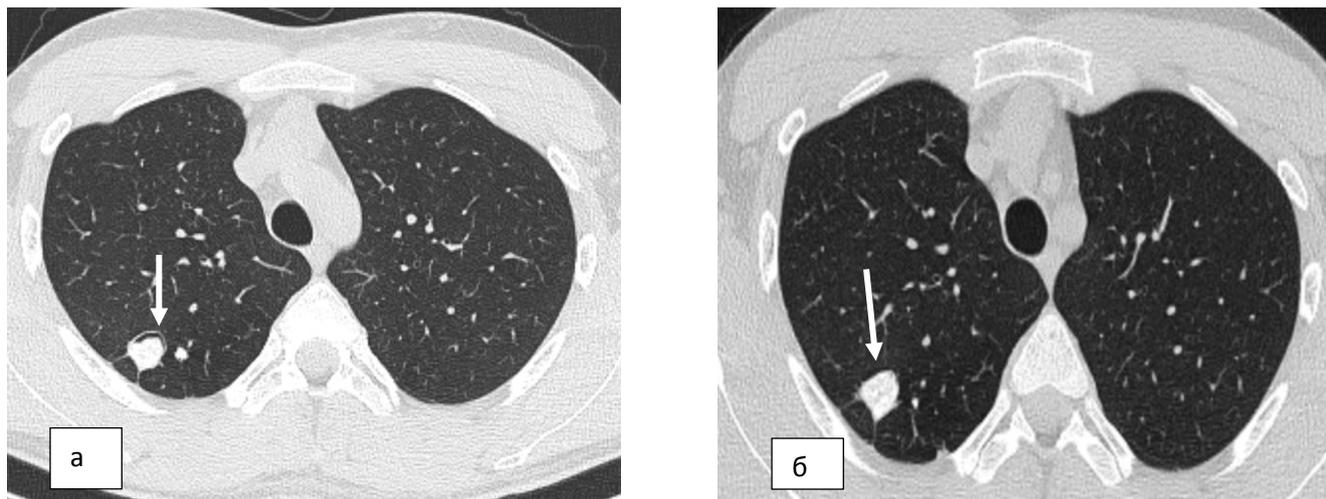


Рисунок 4 - КТ грудной клетки пациента Ж. 20 лет (И/б 1239/3, 2019г), аксиальная проекция. Диагноз: ХАЛ, простая одиночная аспергиллема. Перенесенное заболевание – инфильтративный туберкулез. Изменение КТ-картины на фоне приема антимикотических препаратов от 03.08.2018 (а) до 20.03.2019г. (б) в виде исчезновения серповидного просветления вокруг внутриполостного содержимого (отмечено стрелками)

«Грибковый шар» внутри полости и утолщение прилежащей к изменениям плевры в динамике наблюдали у 36 (65%) пациентов. Среднее значение объема «грибкового шара» составило $6,3 \text{ см}^3$ (межквартильный размах – $2,1 \div 9,72$). При сопоставлении размеров «грибкового шара» до и после антимикотической терапии отметили достоверно значимое различие (среднее значение – $5,9 \text{ см}^3$ (межквартильный размах $1,76 \div 7,43$), $p < 0,0001$). В двух случаях отмечали расхождение результатов КТ и лабораторных показателей: уменьшение объема грибкового шара сопровождалось ростом титра антител при клиническом улучшении. Отсутствие изменений размеров «грибкового шара» достоверно чаще встречалось в группе пациентов с простой одиночной аспергиллемой ($n=10, 62,5\%$, $p=0,03$), уменьшение размеров – в группе с кавитарным ХАЛ ($n=17, 82\%$, $p=0,02$), рисунок 5.

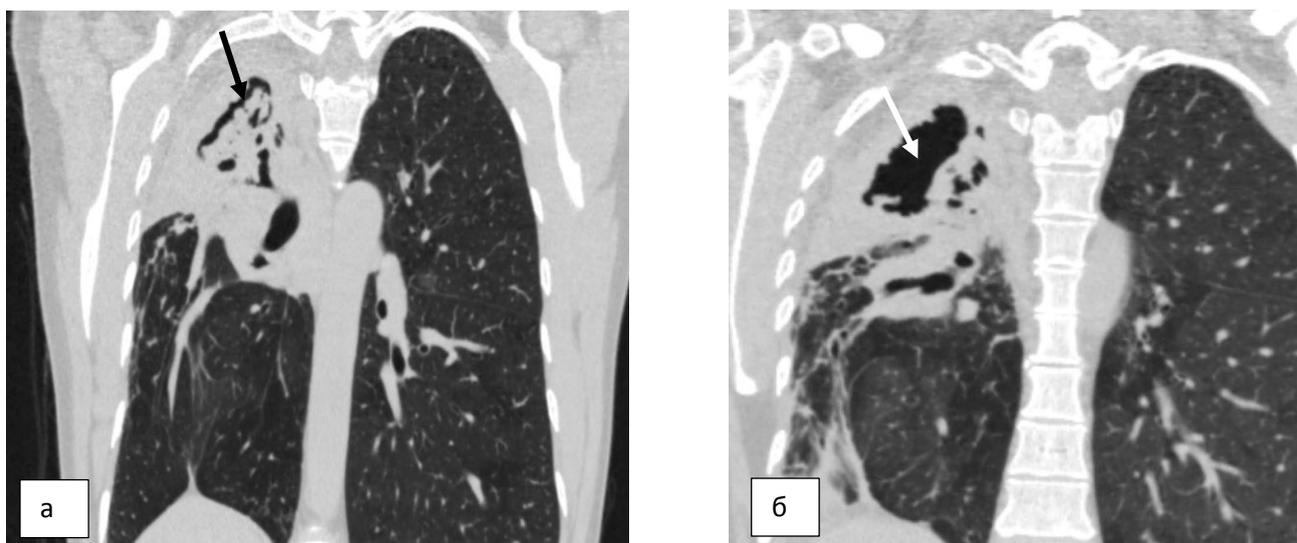


Рисунок 5 – КТ грудной клетки пациентки К. 48 лет (И/б 260/3, 2020г.), корональная проекция. Диагноз: кавитарная форма ХАЛ, фоновое заболевание – фиброзно-кавернозный туберкулез правого легкого. Антимикотическая терапия в течение 4 месяцев. Изменение КТ-картины от 03.08.2020 г. (а) до 02.12.2020 г. (б) в виде уменьшения размеров внутриполостного содержимого губчатой структуры («грибкового шара») (отмечено стрелками). Толщина стенок полости и апикальной плевры существенно не изменились

В случаях с фиброзирующим ХАЛ практически в равных соотношениях отмечали уменьшение объема и стабилизацию размеров грибкового субстрата ($p > 0,05$). Таким образом, при динамическом наблюдении на фоне антимикотической терапии, различные подтипы ХАЛ имели свои особенности (рисунок 6).



Рисунок 6 - Изменение объема «грибкового шара» у пациентов с различными подтипами ХАЛ

Толщина плевры у пациентов с ХАЛ до лечения варьировала от 3 до 26,9 мм, среднее значение – 5,2 мм ($2,38 \div 5,7$). На фоне антимикотической терапии достоверно значимых различий в толщине плевры не отмечали (среднее значение – 5,1 (межквартильный размах – $2,43 \div 5,7$), $p=0,741$).

Толщина стенок полостей у пациентов с ХАЛ в большинстве случаев была не равномерной, среднее значение – 4,0 мм (межквартильный размах – $2,1 \div 5,3$), максимум – 13,2 мм. В результате лечения значимых отличий в изменении толщины стенок полостей не выявлено (среднее значение – 4,0 мм, межквартильный размах – $2,2 \div 4,7$, $p=0,3$).

При первичном исследовании диапазон титра IgG к *Aspergillus* в сыворотке крови составил 1:100 - 1:3200, среднее значение – 1:494. При повторном исследовании уровень титра специфических антител составил 1:50-1:3200, среднее значение – 1:380. На фоне антимикотической терапии снижение титра IgG к *Aspergillus* в сыворотке крови было статистически значимым ($p=0,003$).

Наиболее статистически значимым лабораторным показателем оказался индекс оптической плотности (ИОП) БАЛ. При первичном обследовании среднее значение ИОП БАЛ составило 1,61, максимум – 10,4, в динамике среднее значение составило 0,62, максимум – 6,7. Таким образом, при повторном исследовании уровень этого показателя снизился на 61,7% ($p < 0,0001$).

После прекращения антимикотической терапии рецидив ХАЛ по данным клинической картины и лабораторных показателей отметили у 6 (11%) пациентов, из них у четырех больных рецидив сопровождался изменениями КТ - картины (увеличение размеров полостей, появление содержимого в дистальных отделах бронхов, появление дополнительных участков уплотнения легочной ткани). Признаков рецидива ХАЛ после хирургического удаления очага инфекции, а также серьезных осложнений в постоперационном периоде по данным КТ не выявлено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование позволило подробно изучить и описать КТ-семиотику ХАЛ в сочетании с фоновыми заболеваниями, определить особенности изменений в легких для каждого из подтипов ХАЛ, выявить частотные диапазоны КТ- симптомов.

Согласно действующим рекомендациям, диагностика ХАЛ представляет собой комплексный процесс, учитывающий и лабораторные данные, которые также были проанализированы в рамках работы.

На основании результатов нашего исследования создана модель дифференциальной диагностики. Возможность дифференциальной диагностики ХАЛ с помощью дискриминантной математической модели ранее не обсуждалась. Модель позволяет повысить диагностическую эффективность отдельно проанализированных КТ-симптомов и лабораторных методов.

Путем сопоставления КТ и лабораторных данных до и после антимикотической терапии определены наиболее значимые критерии ответа на лечение у пациентов с ХАЛ, что позволило осуществлять мониторинг проводимого лечения.

ВЫВОДЫ

1. По результатам КТ при ХАЛ достоверно чаще, чем в контрольной группе встречались: киста или полость в лёгком (95% CI 64-84 %, $p=0,002$), симптом «воздушного полумесяца» (CI 55-76%, $p < 0,0001$), утолщение плевры (95 % CI 42-65%, $p=0,02$), эмфизема (95% CI 63-83%, $p < 0,001$).

2. У пациентов с двусторонними изменениями, кавитарной и фиброзирующей формами ХАЛ повышенный уровень специфического IgG к *Aspergillus* в сыворотке крови выявлялся чаще, чем у пациентов с простой одиночной аспергиллёмой ($p < 0,05$).

3. Разработанная дискриминантная математическая модель обладает высокой диагностической информативностью (чувствительность - 82,43%, специфичность - 94,28%, общий процент корректных результатов - 86,23%), что превышает

показатели характерного КТ - признака (симптомом «воздушного полумесяца») и каждого из лабораторных методов.

4. Статистически значимым критерием успеха антимикотической терапии является уменьшение размеров «грибкового шара» ($p < 0,01$). Отсутствие динамики размеров «грибкового шара» достоверно чаще отмечается при простой одиночной аспергиллеме ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При выявлении на КТ лёгких одиночной либо множественных полостей с содержимым и воздухом, в сочетании с утолщением прилежащей плевры, эмфиземой, а также одиночного узлового образования следует исключить хронический аспергиллез.

2. Для уточнения диагноза ХАЛ необходимо использование дискриминантной математической модели, основанной на клинико-лабораторных и КТ данных.

3. Для оценки результатов лечения ХАЛ необходимо учитывать КТ-критерий (уменьшение объёма «грибкового шара») в сочетании с клинико - лабораторными данными.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективы дальнейшей разработки темы состоят в продолжении мониторинга пациентов с ХАЛ, дальнейшей апробации предложенной дискриминантной модели. Представляет интерес создание других моделей и шкал для повышения эффективности диагностики ХАЛ.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Николаева, Н.Г. Возможности компьютерной томографии в дифференциальной диагностике хронического аспергиллеза и немикотического поражения легких / Н.Г. Николаева, И.Э. Ицкович, Н.Н. Климко // Кардиоторакальная радиология: VI Международный конгресс и школа для врачей: сб. тез. – СПб., Человек и его здоровье, 2019. – С. 136-137.

2. Николаева, Н.Г. Возможности КТ в диагностике хронического аспергиллеза легких / Н.Г. Николаева, И.Э. Ицкович, Н.Н. Клишко // Проблемы медицинской микологии. – 2019. – Т. 21, № 2. – С. 109. – Тема вып.-: Материалы Российско-китайского конгресса по медицинской микробиологии, эпидемиологии, клинической микологии и иммунологии (XXII Кашкинские чтения).

3. Николаева, Н.Г. Особенности КТ-семиотики хронического аспергиллеза легких / Н.Г. Николаева, И.Э. Ицкович, Н.Н. Клишко // Конгресс Российского общества рентгенологов и радиологов: сб. тез. – М.: Человек и его здоровье, 2019. – С. 152.

4. Nikolaeva, N. Chronic pulmonary aspergillosis in patients with idiopathic pulmonary fibrosis / O. Shadrivova, M. Tarasova, N. Nikolaeva et al. // Journal of Fungi. – 2019. – Vol. 95, № 5. – P. 164–165.

5. Николаева, Н.Г. Возможности компьютерной томографии в диагностике хронического аспергиллеза легких / Н.Г. Николаева, И.Э. Ицкович, Н.Н. Клишко / Немёновские чтения: Материалы науч.-практ. конф. молодых ученых, посвящ. 90-летию кафедры рентгенологии и радиологии с курсом ультразвуковой диагностики Воен.-мед. акад. им. С. М. Кирова. – СПб., 2019. – С. 48.

6. Николаева, Н.Г. Хронический аспергиллез легких под маской периферического новообразования / Н.Г. Николаева // Конгресс Российского общества рентгенологов и радиологов: сб. тез. – СПб: Человек и его здоровье, 2020. – С. 137-138.

7. Николаева, Н.Г. Возможности компьютерной томографии в диагностике хронического аспергиллеза легких / Н.Г. Николаева, И.Э. Ицкович, О.В. Шадривова и соавт. // Проблемы медицинской микологии. – 2020. – Т. 22, № 3. – С. 110.

8. Николаева, Н.Г. Сочетание аллергического бронхолегочного аспергиллеза (*Aspergillus terreus*) и хронического аспергиллеза легких (*A. fumigatus*). Описание клинического случая и обзор литературы / В.Д. Кузнецов, Я.И. Козлова, Н.Г. Николаева и соавт. // Проблемы медицинской микологии. – 2020. – Т. 22, № 1. – С. 28-35.

9. Николаева, Н.Г. Хронический аспергиллез легких под маской периферического новообразования / Н.Г. Николаева, Т.А. Голимбиевская, О.В. Шадривова и соавт. // **Вестник рентгенологии и радиологии.** – 2021. – Т. 102, № 1. – С. 47-56.

10. Николаева, Н. Г. Клинико-лучевая диагностика хронического аспергиллеза легких / Н.Г. Николаева, И.Э. Ицкович, Н.Н. Климко // Конгресс Российского общества рентгенологов и радиологов: тез. докл. – СПб.: Человек и его здоровье, 2021. – С. 171.

11. Николаева, Н.Г. Хронический аспергиллез легких: обзор литературы и демонстрация собственных наблюдений / Н. Г. Николаева, О. В. Шадривова, И. Э. Ицкович, Н. Н. Климко // **Вестник рентгенологии и радиологии.** – 2021. – Т. 102, № 5 – С. 317-328.

12. Николаева, Н.Г. Оценка результатов лечения хронического аспергиллеза легких с помощью КТ и определения специфического IgG в сыворотке крови / Н.Г. Николаева, И.Э. Ицкович, Н.Н. Климко // Лучевая диагностика и терапия. – 2021. – № 1S (12). – С. 72–73.

13. Николаева, Н.Г. Хронический аспергиллез легких у пациентов после COVID -19: описание клинических случаев и обзор литературы / Е.В. Шагдилеева, Е.А. Зайцева, Н.Г. Николаева и соавт. // Проблемы медицинской микологии. – 2020. – Т. 22, № 4. – С. 8-14.

14. Николаева, Н.Г. Оценка результатов лечения хронического аспергиллеза легких с помощью КТ и определения специфического Aspergillus IgG в сыворотке крови / Н.Г. Николаева, И.Э. Ицкович, Н.Н. Климко // Проблемы медицинской микологии. – 2021. – Т. 23, № 2. – С. 118.

15. Николаева, Н.Г. Возможности дискриминантного анализа в дифференциальной диагностике хронического аспергиллеза и немикотических поражений легких / Н.Г. Николаева, О.В. Шадривова, Ю.В. Борзова и соавт. // **Вестник рентгенологии и радиологии.** – 2023. – Т. 104, № 1. – С. 6–20.

16. Николаева, Н.Г. Способ диагностики хронического аспергиллёза лёгких: Патент № 2814389 С1 / Н.Г. Николаева, О.В. Шадривова, Ю.В. Борзова и соавт.;

заявл. 05.06.2023; опубл. 28.02.2024 // Бюл. «Изобретения. Полезные модели». – 2024. – С. 1-17.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж
ГКС – глюкокортикостероиды
ИОП – индекс оптической плотности
ИФА – иммуноферментный анализ
КТ – компьютерная томография
ФБС – фибробронхоскопия
ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость лёгких
ХАЛ – хронический аспергиллёз лёгких
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких
CI – Confidence interval (доверительный интервал)
IgG – специфический иммуноглобулин G к *Aspergillus fumigatus*
ERS – European Respiratory Society Европейское респираторное общество
ESCMID – European Society of Clinical Microbiology and Infection Disease
Европейское общество клинической микробиологии и инфекционных заболеваний
spp. – виды