

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «СЕВЕРО-ЗАПАДНЫЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И. И. МЕЧНИКОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

НИКОЛАЕВА
НАТАЛИЯ ГЕОРГИЕВНА

ВОЗМОЖНОСТИ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ
ХРОНИЧЕСКОГО АСПЕРГИЛЛЕЗА ЛЁГКИХ

3.1.25. Лучевая диагностика

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Ицкович Ирина Эммануиловна

Санкт-Петербург

2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	5
ВВЕДЕНИЕ.....	7
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1 Современные сведения об эпидемиологии хронического аспергиллёза легких.....	14
1.2 Этиология и патогенез хронического аспергиллёза легких	15
1.3 Фоновые заболевания и факторы риска развития хронического аспергиллёза легких	16
1.3.1 Туберкулёз.....	16
1.3.2 Саркоидоз.....	18
1.3.3 Нетуберкулезный микобактериоз.....	19
1.3.4 Другие фоновые заболевания и клинические проявления хронического аспергиллёза легких.....	19
1.4 Критерии и методы диагностики хронического аспергиллёза легких....	22
1.5 Лабораторная диагностика хронического аспергиллёза легких	24
1.6 Клинико-лучевые варианты хронического аспергиллёза легких.....	26
1.6.1 Простая одиночная аспергиллема.....	26
1.6.2 Хронический полостной (кавитарный) аспергиллез.....	28
1.6.3 Хронический фиброзирующий аспергиллез.....	29
1.6.4 Нодулярный аспергиллез.....	29
1.7 Лечение хронического аспергиллёза легких. Роль компьютерной томографии в оценке прогрессирования и мониторинге лечения	31
ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	35
2.1 Общая характеристика клинического материала	35
2.2 Методы обследования.....	37
2.2.1 Микологическое исследование.....	38
2.2.2 Микроскопия	40

2.2.3 Культуральное исследование.....	41
2.3 Идентификация возбудителя.....	41
2.4 Серологические методы.....	42
2.5 Гистологическое исследование.....	44
2.6 Инструментальные методы.....	45
2.7 Компьютерная томография.....	46
2.8 Основные КТ-признаки, выявляемые у пациентов основной и контрольной групп.....	47
2.9 Статистические методы обработки материала.....	51
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ АСПЕРГИЛЛЁЗОМ И НЕМИКОТИЧЕСКИМИ ПОРАЖЕНИЯМИ ЛЁГКИХ.....	
3.1 Фоновые заболевания и клинические проявления у пациентов с хроническим аспергиллёзом легких и немикотическими заболеваниями легких.....	54
3.2 Результаты лабораторных исследований.....	57
3.3 Результаты инструментальных методов исследования.....	61
3.4 Результаты компьютерной томографии.....	62
3.4.1 Простая одиночная аспергиллема.....	64
3.4.2 Кавитарный (полостной) аспергиллёз легких.....	67
3.4.3 Фиброзирующий аспергиллёз легких.....	69
3.4.4 Нодулярный аспергиллёз легких.....	70
3.4.5 Неспецифические изменения.....	72
ГЛАВА 4. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКОГО АСПЕРГИЛЛЁЗА И НЕМИКОТИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ ЛЁГКИХ С ПОМОЩЬЮ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ.....	
4.1. Построение дискриминантной математической модели.....	74
4.2 Клинические примеры использования дискриминантной математической модели.....	77
ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ДИНАМИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ	

ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ АСПЕРГИЛЛЁЗОМ ЛЁГКИХ ДО И ПОСЛЕ АНТИМИКОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ.....	83
5.1 Общая характеристика пациентов, получавших антимикотическую терапию.....	83
5.2 Результаты хирургического лечения пациентов с хроническим аспергиллёзом легких.....	84
5.3 Анализ динамики КТ- изменений в легких у пациентов с хроническим аспергиллёзом легких на фоне антимикотической терапии.....	86
5.4 Динамика лабораторных показателей у пациентов с хроническим аспергиллёзом легких на фоне антимикотической терапии.....	92
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	94
ВЫВОДЫ	105
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	106
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	107
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	108
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	123

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБЛА – аллергический бронхолегочный аспергиллёз

АМТ – антимикотическая терапия

БА – бронхиальная астма

БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж

ВРКТ – высокоразрешающая компьютерная томография

ГКС – глюкокортикостероиды

ГМ – галактоманнан

ИАЛ – Инвазивный аспергиллез легких

ИЛФ -идиопатический легочный фиброз

ИОП – индекс оптической плотности

ИФА – иммуноферментный анализ

КТ – компьютерная томография

НМТ – нетуберкулезный микобактериоз

ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 секунду

ПЭТ-КТ -позитронно-эмиссионная компьютерная томография

ФБС – фибробронхоскопия

ФЖЕЛ - форсированная жизненная емкость легких

ХАЛ – хронический аспергиллёз легких

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких

CI – Confidence interval (доверительный интервал)

CPAnet (Chronic pulmonary aspergillosis network) – исследовательская сеть по изучению хронического аспергиллеза легких

ERS (European Respiratory Society) - Европейское респираторное общество

ESCMID (European Society of Clinical Microbiology and Infection Disease) - Европейское общество клинической микробиологии и инфекционных заболеваний

IgG - специфический иммуноглобулин к грибам рода *Aspergillus*

VATS (video assisted thoracoscopic) - малоинвазивный хирургический метод с использованием микроинструментов и небольших разрезов

[www. LIFE-worldwide.org](http://www.LIFE-worldwide.org) (Leading information fungal education) – образовательный портал по микологии

ВВЕДЕНИЕ

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 (Maitre T. et al., 2021; Kimura Y. et al., 2021; Denning D.W., 2024).

Диагностические критерии ХАЛ включают в себя изменения на компьютерных томограммах лёгких в совокупности с верификацией грибковой инфекции серологическими, микробиологическими и гистологическими методами. Однако, интерпретация лабораторных тестов, их информативность широко варьируют в зависимости от вида биоматериала, 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 так же определяет актуальность настоящего исследования.

Степень разработанности темы исследования

Информация о диагностике, КТ-семиотике, классификации ХАЛ, сочетании с другими фоновыми заболеваниями в отечественной литературе немногочисленна (Евсеев П. С. и соавт., 2018, Шагдилеева Е. В. и соавт., 2020, Кузнецов В. Д. и соавт., 2020). Большинство научных работ, посвященных ХАЛ являются зарубежными. Эпидемиология, клинические особенности, эффективность лабораторных тестов и прогноз представлены в основном в когортных исследованиях, проведенных в странах с высоким бременем туберкулёза (D. Denning D.W. et al., 2011; Page I.D. et al., 2019). В литературных источниках полностью недостаточно освещены вопросы дифференциальной диагностики

различных подтипов ХАЛ, а также весь спектр выявляемых КТ-симптомов и особенности 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 лучевые данные пациентов, получавших антимикотическую терапию не стандартизированы.

Все вышперечисленное показало 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 клиничко-лучевыми подтипами хронического аспергиллеза лёгких.
3. Разработать дискриминантную математическую модель дифференциальной диагностики хронического аспергиллеза и немикотических поражений лёгких с учетом клиничко-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 характерного КТ - признака (симптомом «воздушного полумесяца») и каждого из 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-Западный государственный медицинский университет 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 аспергиллез 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» на КТ лёгких 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 (2019г., 2021г.), конференции молодых ученых, посвященной 90-летию кафедры рентгенологии и радиологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (г. Санкт-Петербург, 2019г.), IX Международном Конгрессе и школе для врачей «Кардиоторакальная радиология» (2022г.), Международном Невском Радиологическом форуме (г. Санкт-Петербург, 2021 -2023гг.), Всероссийском Конгрессе по медицинской микробиологии, эпидемиологии, клинической микологии и иммунологии Кашкинские чтения (г. Санкт-Петербург, 2019 - 2021гг.).

Публикации по теме диссертации

По теме и материалам диссертации опубликовано 15 научных работ, из них 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ, аккредитованных по специальности 3.1.25 Лучевая диагностика; 2 тезиса на международные конференции, одно учебное пособие (СПб., 2021).

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

Внедрение результатов в практику

Полученные при выполнении работы данные внедрены в практическую деятельность кабинета КТ рентгеновского отделения клиники им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, а также используются в учебном процессе кафедр: лучевой диагностики и лучевой терапии, клинической микологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава РФ.

Личное участие автора в получении результатов

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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современные сведения об эпидемиологии хронического аспергиллёза легких

В последнее время отмечается рост грибковых инфекций, в том числе хронического аспергиллёза лёгких. В мире насчитывается около трёх миллионов больных ХАЛ, из них в Европе - около 240 тысяч (Denning D.W. et al., 2011, 2013). В 2024 году опубликованы данные, согласно которым каждый год регистрируется более 1,8 млн. новых случаев ХАЛ (Denning D.W., 2024). ХАЛ имеет неравномерную распространенность в различных регионах мира: в странах с высоким бременем туберкулёза показатели заболеваемости ХАЛ выше. Согласно методике подсчета, предложенной LIFE (Leading information fungal education, www.LIFE-worldwide.org) общее число пациентов с ХАЛ в России составляет 52 311 человек, распространенность - 36,6 случаев на 100 000 населения в год (Klimko N. et al., 2015). В других странах этот показатель варьирует от 1 до 173 случаев населения в год. Однако, данные о распространенности заболевания могут быть недооценены в связи с тем, что ХАЛ нередко диагностируют на поздних стадиях.

В большинстве исследований установлено, что ХАЛ чаще возникает у лиц среднего и пожилого возраста, мужского пола, не имеющих выраженных нарушений иммунного статуса (Aguilar-Company J. et al., 2019; Laursen C.B. et al., 2020; Despois O. et al., 2022; Maitre T. et al., 2021).

Прогноз зависит от формы ХАЛ, сопутствующей патологии, распространенности поражения легких, наличия дыхательной недостаточности. Во всех публикациях сообщается, что повышенный риск летальности при ХАЛ связан как с наличием фонового заболевания: нетуберкулезный микобактериоз, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), эмфизема, саркоидоз, идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), так и с прогрессированием микотического процесса и его осложнениями: двусторонним поражением, наличием аспергиллем, легочным кровотечением, присоединением бактериальной инфекции. Так же показатели смертности выше у пациентов старше 65 лет, мужчин, пациентов с низким

индексом массы тела (менее 18,5), диабетом или раком легких в анамнезе (Koyama K. et al., 2015; Takeda K. et al., 2016; Lowes D. et al., 2017; Jhun B.W. et al., 2017;).

Поздняя диагностика и отсутствие адекватного лечения при ХАЛ обуславливают высокую летальность: до 18,5% в течение первого года, в среднем до 50% в течение 5 лет (Denning D.W., 2024; Denning D.W. et al., 2016). Показатели выживаемости варьируют в зависимости от региона проведения исследования и составляют в странах Европы 86% через один год и 62% через пять лет (Lowes D. et al., 2017). Общая выживаемость в когорте пациентов из Японии оказалась ниже: 78% и 47% через 1 и 5 лет соответственно (Kimura Y. et al., 2021).

С учетом вышеперечисленных факторов пациенты с ХАЛ нуждаются в ранней диагностике и своевременной постановке диагноза.

1.2 Этиология и патогенез хронического аспергиллёза легких

Грибы рода *Aspergillus* – одни из самых распространенных в окружающей среде. Споры грибов рода *Aspergillus* в большом количестве можно обнаружить в строительном и сельскохозяйственном мусоре, сырых стенах, компосте, комнатных растениях (Paulussen C. et al., 2017). Инфицирование грибами рода *Aspergillus* происходит при вдыхании спор, находящихся в воздухе. Исследования качества воздуха показали, что ежедневно человек может вдыхать сотни этих спор, но лишь у небольшого процента от общей популяции возникает инфицирование (Denning, D. W., Chakrabarti A., 2017).

Наиболее частыми возбудителями ХАЛ у человека являются *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* и *A. terreus* (Paulussen C. et al., 2016). Известны клинические случаи ХАЛ, вызванные более редкими видами, такими как *Aspergillus ochraceus* (Moazam S., Denning D. W., 2017). Гистологически мицелий *Aspergillus* представляет собой отдельные септированные, дихотомически ветвящиеся под углом 45 градусов гифы. На гифах расположены конидиеносцы, которые содержат сотни конидий диаметром от 2 до 5 мкм (Larkin P.M. et al., 2020). Малый размер спор способствует проникновению возбудителя в альвеолы. Проникая в

респираторный тракт, *Aspergillus spp.* способны колонизировать альвеолы либо уже существующие полости.

Структурные изменения легочной ткани, такие как посттуберкулёзные полости и каверны, бронхоэктазии, идиопатический легочный фиброз с формированием «сотового легкого», буллезная эмфизема, состояния после оперативных вмешательств, деструктивной пневмонии, абсцесса, могут предрасполагать к развитию хронического аспергиллеза (Kosmidis C., Denning D.W., 2015).

КТ-картина, клинические проявления, прогноз и варианты лечения ХАЛ во многом зависят от сопутствующей патологии. В частности, в литературе имеются указания на взаимосвязь фоновых заболеваний (рассматривались эмфизема и туберкулёз) на клиническую картину и изменения на КТ у пациентов с ХАЛ. В группе пациентов с эмфиземой отмечен более низкий процент больных с наличием грибкового шара, но большее число лиц с участками консолидации легочной ткани. (Koyama K. et al., 2015).

Таким образом, подтип ХАЛ зависит от фонового заболевания и состояния легочной паренхимы, иммунного статуса и может варьировать от простой аспергиллемы до полуинвазивного кавитарного аспергиллеза с прогрессирующим течением и образованием новых полостей (Kosmidis C., Denning D.W., 2015).

1.3 Фоновые заболевания и факторы риска развития хронического аспергиллёза легких

1.3.1 Туберкулёз

Общее число пациентов с ХАЛ после перенесенного туберкулёза достигает 1,2 миллиона человек (Denning D.W. et al., 2011). В настоящее время проблема посттуберкулёзных изменений является общепризнанной и включает в себя целый спектр заболеваний и состояний, основным из которых является аспергиллез (Bongomin F., 2020; Allwood B.W. et al., 2021). Однако, по данным многих исследований, общие показатели заболеваемости ХАЛ после перенесенного

туберкулёза могут быть недооценены: вследствие схожей клинической и лучевой картины ХАЛ ошибочно принимают за реактивацию туберкулеза, обусловленную резистентным возбудителем (Rozaliyani A. et al., 2020, Kwizera R. et al., 2021; Ocansey V. K. et al., 2022). Сообщается о возможном развитии коинфекции *Aspergillus* у пациентов с активным туберкулезом с частотой до 15,4% (Hosseini M. et al., 2020). Терапия данной группы пациентов требует тщательного подхода с учетом лекарственного взаимодействия антифунгальных и противотуберкулёзных препаратов (Maghrabi F., Denning D. W., 2017; Sehgal I. S. et al., 2020).

Анализ компьютерных томограмм пациентов, прошедших терапию по поводу туберкулёза с клиническим излечением, показал наличие различных паттернов структурных изменений легочной паренхимы, среди которых преобладают бронхоэктазы, полости, утолщение плевры и очаговые изменения (Meghji J. et al., 2016; Méchaï F. et al., 2019; Khan R., Malik N.I., Razaque A., 2020). Ежегодный риск развития аспергиллёзной инфекции при наличии остаточных посттуберкулёзных полостей составляет 6,5%, при отсутствии кавитации – 0,2% ($p < 0,001$) (Page I.D. et al., 2019). Частота выявления ХАЛ в когортах пациентов, перенесших туберкулёз варьирует от 30 % до 50% (Евсеев П.Ю. и соавт., 2018; Nguyen N. et al., 2021).

В странах, эндемичных по туберкулёзу, выявляется высокая заболеваемость ХАЛ, при этом существуют сложности диагностики ХАЛ в условиях ограниченных ресурсов (Denning D.W. et al., 2018; Kwizera R. et al., 2021). В случаях, если выполнение компьютерной томографии затруднено по каким-либо причинам, возможно применение стандартной рентгенографии. Достоверной зависимости между формой туберкулёзного процесса и режимом химиотерапии туберкулёза и развитием ХАЛ не выявлено (Евсеев П.Ю. и соавт., 2018).

Высокий риск развития ХАЛ у пациентов с перенесенным туберкулёзом, а также вероятность возникновения угрожающего жизни лёгочного кровотечения требуют динамического мониторинга данной категории больных. В исследовании I.Page et al., (2019) подчеркивается роль рентгенологических исследований в качестве метода наблюдения за состоянием грудной клетки после завершения

туберкулёзной терапии: отсутствие кавитации и утолщения плевры при традиционной рентгенографии и КТ имели 100% отрицательное прогностическое значение для возникновения ХАЛ. Предложенный алгоритм обследования пациентов с посттуберкулёзными полостными изменениями в лёгких, включающий в себя выявление в сыворотке крови повышенного уровня IgG к *Aspergillus*, полостей в легких при рентгенографии или КТ (с наличием либо отсутствием грибкового шара), а также хронического кашля или кровохарканья, имеет чувствительность 85,6% и специфичность 99,6%.

1.3.2 Саркоидоз

Установлено, что ХАЛ является осложнением саркоидоза в 3-12% (Denning D.W. et al., 2013). По мнению D.W. Denning et al. ХАЛ у больных саркоидозом характеризуется сложным клиническим течением и поздней диагностикой (Denning D.W. et al., 2017). Однако, согласно результатам ретроспективного одноцентрового исследования (n=44) с группой контроля, наличие ХАЛ может не оказывать существенного влияния на выживаемость пациентов с саркоидозом. Основными причинами смерти являлись прогрессирующее фоновое заболевание и легочное кровотечение (Uzunhan Y. et al., 2017).

Основными выявляемыми клиничко-лучевыми формами ХАЛ в сочетании с саркоидозом в исследовании Y. Uzunhan et.al., являлись простая аспергиллема (31%), кавитарный (27%) и фиброзирующий (15%) аспергиллез. По сравнению с другими фоновыми заболеваниями выявлен более высокий процент фиброзных изменений. Добавочным фактором риска развития хронической грибковой инфекции у пациентов с саркоидозом является применение высоких доз кортикостероидов, оказывающих иммуносупрессивное действие.

1.3.3 Нетуберкулезный микобактериоз

Нетуберкулезный микобактериоз (НТМ) является установленным фактором риска развития ХАЛ, при этом во всех публикациях подчеркивается сложность диагностики сочетания этих инфекционных процессов (Jhun B.W. et al., 2017; Fukushima K., Kida H., 2021).

Частота развития ХАЛ на фоне НМТ по данным разных авторов составляет 7,2 - 9,8% (Fujichi S. et al., 2014; Jhun B.W., 2017). В странах, с низким уровнем заболеваемости туберкулезом, НМТ - основное «фоновое» заболевание у больных с ХАЛ (Smith N.L., Denning D.W., 2011).

Установлена высокая (19,3%) частота поверхностной колонизации дыхательных путей грибами рода *Aspergillus* у пациентов с НМТ, что создает трудности в правильной интерпретации микологических исследований (Fukushima K., Kida H., 2021).

КТ - картина ХАЛ на фоне НМТ зачастую неспецифична. Наиболее распространенными признаками являются бронхоэктазии, очаги, фиброзно-кавернозные изменения (Naito M. et al., 2018) Образование полостей в лёгких, а также использование ингаляционных или системных ГКС являются независимыми факторами риска развития ХАЛ на фоне НМТ (Fujichi S. et al., 2014; Takeda K. et al., 2016).

Присоединение грибковой инфекции оказывает прямое влияние на прогноз: уровень летальности в группе пациентов с сочетанием НМТ и ХАЛ был выше, чем в группе контроля (19,5% и 1,7% соответственно $p < 0,001$) (Jhun B.W., 2017).

1.3.4 Другие фоновые заболевания и клинические проявления хронического аспергиллёза легких

Возможно развитие ХАЛ на фоне муковисцидоза с частотой до 4,2% (Козлова Я.И. и соавт., 2018). Отдельные сообщения свидетельствуют о возникновении ХАЛ у пациентов с профессиональными легочными заболеваниями

(Шпагина Л.А., и соавт., 2010), ревматологической патологией, в частности при анкилозирующем спондилите (Трофименко И.Н. и соавт., 2017), инфаркт-пневмонией (Tunney R. et al., 2019). Наряду с воспалительными процессами ХАЛ входит в группу коморбидной патологии у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких (Золотницкая В.П. и соавт., 2019). Кроме того, известны случаи коинфекции аспергиллеза с легочным эхинококкозом (Zareshahrabadi Z. et al., 2020), сочетания аллергического бронхолегочного аспергиллеза (АБЛА) и ХАЛ (Кузнецов В.Д. и соавт., 2020; Horiuchi K. et al., 2018), развития грибковой инфекции в распадающейся полости аденокарциномы (Tokunaga Y. et al., 2017).

Рак легких часто связан с ХОБЛ, приемом кортикостероидов, архитектурными аномалиями бронхов, что может способствовать развитию аспергиллеза. Исследование J. Cuilleron и соавторов (2017) показало высокую частоту (15,9%) инфицирования грибами рода *Aspergillus* в когорте больных раком легкого (n=132), при этом у 111 пациентов имела место колонизация верхних дыхательных путей без признаков ХАЛ. Этот факт необходимо учитывать при получении положительных результатов микологических исследований у больных раком легкого. Достоверно ассоциированными с ХАЛ факторами риска являлись ХОБЛ 3 и 4 стадии, длительный прием кортикостероидов (Cuilleron J. et al., 2017).

ХАЛ возникает после оперативных вмешательств по поводу рака легкого, при этом частота развития микотической инфекции варьирует в пределах от 1,6% до 2,3% через 5 лет и от 3,5% до 7,9% через 10 лет. Статистически значимыми факторами риска являются мужской пол, курение, ХОБЛ, развитие ранних послеоперационных осложнений, курсы химио- и лучевой терапии (Tamura A. et al., 2015; Shin S.H. et al., 2020).

Отдельное внимание в качестве фонового процесса для развития ХАЛ уделяется бронхоэктазам, возникающим как самостоятельное заболевание или в сочетании с другими легочными патологиями. Ключевую роль в развитии хронических легочных инфекций, в том числе аспергиллеза в данном случае играет дилатация стенок бронхов и нарушение мукоцилиарного клиренса (Chalmers J. D. et al., 2018). Всё это способствует колонизации дыхательных путей грибковыми

спорами с дальнейшим развитием патологических состояний. При этом даже колонизацию бронхиального дерева грибами связывают с ухудшением состояния пациентов и рецидивом ХОБЛ (Wu Y.X. et al., 2021).

У больных бронхиальной астмой и муковисцидозом может возникать заболевание, обусловленное гиперчувствительностью к грибам рода *Aspergillus* – аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА), клиническая картина которого сходна с ХАЛ. При этом возможно сочетание патологических процессов, что в значительной степени затрудняет диагностику данных состояний (Smith N.L., Denning D.W., 2011; Кузнецов В.Д. и соавт., 2020).

D. Lowes et al. приводят сведения о развитии ХАЛ у больных АБЛА на фоне бронхиальной астмы. Из 407 пациентов с диагнозом АБЛА, установленном на основании повышения уровней общего и специфического IgE к *Aspergillus*, у 22 (5%) – были выявлены диагностические признаки как АБЛА, так и ХАЛ: в сыворотке крови помимо увеличения титра IgE, отмечено повышение IgG к *Aspergillus*, на КТ легких – расширение субсегментарных бронхов преимущественно верхнедолевой локализации, утолщение плевры, часто двустороннее, апикальные тонкостенные полости, часть из которых содержали грибковый шар. Средний интервал между развитием АБЛА и присоединением ХАЛ составил 7,5 лет (Lowes D. et al., 2015).

В статье V. Yang et al. (2021) утверждается, что заболеваемость аспергиллезом пациентов с бронхоэктазами в 4,5 раза превысила данный показатель в контрольной группе. Факторами риска при этом являлись возраст более 60 лет, ХОБЛ, перенесенный ранее туберкулез или нетуберкулезный микобактериоз.

Согласно данным международного регистра больных с ХАЛ, включающем на период апреля 2020 года 74 пациента из европейских стран, наиболее часто выявляемым фоновым заболеванием являются ХОБЛ (39%) и бронхиальная астма (20%) (Laurson S.V. et al., 2020). При этом у 20 % пациентов с ХОБЛ наличие в лабораторных образцах (мокрота, БАЛ) грибов рода *Aspergillus* может носить характер колонизации. Изменения при КТ в данной группе носили минимально выраженный характер (Liu L. et al., 2021). Установлено, что положительный посев

мокроты на *Aspergillus* не является предиктором общей смертности у пациентов с ХОБЛ (Imming L. et al., 2016).

Результаты КТ у пациентов с ХАЛ на фоне ХОБЛ демонстрировали вариабельность КТ - признаков с преобладанием консолидации легочной ткани, плевральных наслоений и очаговых изменений. Доля специфических признаков ХАЛ, таких как наличие полости и «симптом полумесяца» составляла всего лишь 13 % и 5 % соответственно (Liu L. et al., 2021).

Клинические проявления ХАЛ неспецифичны и складываются из симптомов фонового заболевания легких и системных проявлений. Практически во всех публикациях в качестве симптомов ХАЛ отмечают кашель с отделением мокроты, кровохарканье различной степени, боли в грудной клетке, потерю веса. Повышение температуры не характерно.

Таким образом, ХАЛ усугубляет многие заболевания легких с различной частотой. Туберкулез и НМТ могут предшествовать и протекать одновременно с ХАЛ. Диагностика ХАЛ на основании только клинической картины затруднена, так как клинические симптомы сходны с фоновым заболеванием.

1.4 Критерии и методы диагностики хронического аспергиллёз легких

В 2016 г. ERS (European Respiratory Society - Европейское респираторное общество) совместно с ESCMID (European Society of Clinical Microbiology and Infection Disease - Европейское общество клинической микробиологии и инфекционных заболеваний) сформулировали диагностические критерии и рекомендации по диагностике и лечению ХАЛ (Denning D.W. et al., 2016). Критерии диагностики ХАЛ включают:

- 1) хроническое (более трех месяцев) течение заболевания;
- 2) выявление на рентгенограмме или, что предпочтительнее, при КТ легких одной или нескольких полостей с «грибковым шаром» или без него, либо солидных образований;
- 3) наличие специфического IgG к *Aspergillus* в сыворотке крови;

- 4) выявление антигена *Aspergillus* (галактоманнана) в БАЛ;
- 5) наличие мицелия *Aspergillus* spp. в окрашенных мазках или биопсийном материале;
- 6) выделение *Aspergillus* spp. при посеве биопсийного материала, БАЛ, мокроты;
- 7) исключение альтернативных заболеваний при наличии более одной полости в легких.

Таким образом, задачей рентгенолога при обследовании пациентов с подозрением на ХАЛ является не только выявление характерных признаков заболевания, но и дифференциальная диагностика ХАЛ и немикотических изменений в легких. Несомненно, что при подозрении на ХАЛ по данным лучевого исследования, необходимо подтверждение грибковой инфекции лабораторными методами, гистологическими данными. Диагностические рекомендации подчеркивают необходимость как лучевого, так и лабораторного подтверждения диагноза ХАЛ.

Согласно вышеуказанным клиническим рекомендациям, выделяют следующие клинико-рентгенологические формы ХАЛ: одиночная аспергиллема, нодулярный аспергиллез, хронический кавернозный аспергиллез, фиброзирующий аспергиллез, подострый (полуинвазивный) аспергиллез. Возможно сочетание КТ-признаков патологического процесса. Необходимость дифференциации различных форм ХАЛ обусловлена тем, что диагностические данные и лечебная тактика в разных случаях существенно различаются (Kosmidis C., Muldoon E.G., 2017; Zhong H. et al., 2022). Подострый инвазивный аспергиллез легких, обычно возникающий у пациентов с умеренной иммуносупрессией, в настоящее время так же считается подтипом ХАЛ, однако, его диагностика и лечение аналогичны инвазивному легочному аспергиллезу (ИАЛ) (Denning D.W. et al., 2016; Kanj A., Abdallah N., Soubani A., 2018).

1.5 Лабораторная диагностика хронического аспергиллёза легких

Необходимым условием верификации ХАЛ является лабораторное подтверждение диагноза. Однако, диагностическая ценность результатов лабораторных исследований различна, часто переменна и обусловлена рядом показателей: подтипом ХАЛ, методом исследования, характером материала, повторностью обнаружения возбудителя (Кулько А.Б., Федорова Н.И., Жерносенко И.Р., 2017; Zhong H. et al., 2022).

Специальное микологическое исследование, включающее посев и микроскопию, позволяет обнаружить возбудителя микоза в диагностическом материале, оценить его количественно (мокрота, БАЛ), провести видовую идентификацию и определить чувствительность *in vitro* к противогрибковым препаратам.

Мокрота – наиболее доступный из респираторных биосубстратов материал для микологического исследования. Однако, исследования мокроты менее информативны в сравнении с БАЛ, в связи с тем, что мокрота в большей степени подвержена контаминации микроорганизмами. Микроскопия и посев БАЛ у пациентов с подозрением на ХАЛ обладают более высокой диагностической информативностью (Denning D.W. et al., 2016; Кулько А.Б., Федорова Н.И., Жерносенко И.Р., 2017).

Гистологическое исследование хирургического материала из очага поражения (легочных и бронхиальных биоптатов, отделяемого из полостей) обладает высокой специфичностью и позволяет исключить злокачественные новообразования и другие заболевания со сходными проявлениями. Наличие септированного мицелия, дихотомически ветвящегося под острым углом, без инвазии легочной паренхимы указывает на ХАЛ (Larkin P.M.K. et al., 2020).

Определение в сыворотке крови специфического для *Aspergillus fumigatus* IgG является ключевым диагностическим признаком ХАЛ (Denning D.W. et al., 2016). Определение антиаспергиллезных антител методом ИФА обладает большей диагностической информативностью, чем реакция преципитации.

По данным литературы чувствительность определения специфического IgG к *Aspergillus* в сыворотке крови у больных ХАЛ составляет 80-90% (Page I.D., Richardson M.D., Denning D.W., 2016; Sehgal I. S. et al., 2019). Для простой аспергиллёмы чувствительность и специфичность IgG к *Aspergillus* составляют 63,5% и 98,3% соответственно (Sehgal I. S. et al., 2019). Специфический к *Aspergillus* IgM показал более высокую чувствительность при полуинвазивном аспергиллезе и не имеет значения в диагностике ХАЛ (Li H. et al., 2019). Важно, что у некоторых пациентов, в частности с простой одиночной аспергиллемой или нодулярной формой ХАЛ, IgG к *Aspergillus* может оставаться отрицательным при явных клинических и компьютерно-томографических проявлениях заболевания (Page I.D., Richardson M.D., Denning D.W., 2016).

Галактоманнан (ГМ) является полисахаридным компонентом клеточной стенки грибов рода *Aspergillus* и высвобождается в окружающие ткани во время активного роста или инвазии (Sehgal I.S. et al., 2019). Определение галактоманнана в сыворотке крови характеризуется низкой чувствительностью и не имеет ценности для диагностики ХАЛ, в отличие от инвазивного аспергиллеза (Liu L. et al., 2021). Обнаружение антигена ГМ в БАЛ у пациентов с ХАЛ является более информативным: чувствительность и специфичность составляют 68% и 93% соответственно при пороговом значении индекса оптической плотности $> 0,5$ (Sehgal I.S. et al., 2019).

В одном из недавних (2022) исследований показана диагностическая эффективность анализа мокроты на наличие антигена *Aspergillus*. Чувствительность и специфичность теста составили 77% и 78% соответственно. Однако, по мнению авторов статьи этот вопрос требует дальнейшего изучения (Nuh A. et al., 2022).

При интерпретации результатов определения антигена и титра специфических антител к *Aspergillus* следует учитывать вероятность развития ложноположительных и ложноотрицательных реакций. Диагностическая значимость любого серологического результата возрастает при его подтверждении микологическими методами (Кулько А.Б., Федорова Н.И., Жерносенко И.Р., 2017).

Таким образом, диагностическая ценность результатов лабораторных исследований при подозрении на ХАЛ различна, часто вариабельна.

Комбинация лабораторных методов и тестов повышает эффективность диагностики ХАЛ.

1.6 Клинико-лучевые варианты хронического аспергиллёза легких

1.6.1 Простая одиночная аспергиллема

Наиболее типичная форма ХАЛ - простая одиночная аспергиллема или грибной шар, представляющий собой разрастающийся в полостях легких мицелий *Aspergillus spp.* в совокупности с клеточным детритом и фибрином (Greene R., 2005; Panse P. et al., 2016). К настоящему времени этой форме аспергиллеза легких посвящено наибольшее число научных работ.

Перед формированием аспергиллеммы на КТ-изображениях возможно увидеть плащевидный рост гриба внутри полости, выявляемый в виде неровности ее внутренней стенки (Denning D. W. et al., 2016). Так же при помощи КТ возможно определение структуры внутриполостного конгломерата, которая при ХАЛ варьирует от губчатой до полностью обызвествленной (Marchiori E., Hochegger B., Zanetti G., 2019).

Простая одиночная аспергиллема на КТ-сканах характеризуется наличием внутриполостного содержимого, отделенного от стенки полости прослойкой воздуха, что в совокупности, и формирует симптом «полумесяца» или «воздушного серпа». Однако, этот симптом не является полностью специфичным и встречается при многих других заболеваниях как инфекционной так и неинфекционной природы (Gazzoni F.F. et al., 2014; Marchiori E., Hochegger B., Zanetti G., 2015; Таока Т. et al., 2017; Sevilha J.B. et al., 2018).

К одному из таких заболеваний, имитирующих аспергилемму на КТ, относится псевдоаневризма легочной артерии или аневризма Рассмуссена, представляющая собой редкое осложнение туберкулёза (Khan R., Malik N.I.,

Razaque A., 2020). Как и при ХАЛ, при аневризме Рассмуссена может развиваться угрожающее жизни легочное кровотечение, что значительно затрудняет дифференциальную диагностику данных состояний (Jaber J., Innabi A., Patel D. S., 2021). В таких случаях показано внутривенное введение рентгенконтрастного препарата и полипозиционное сканирование.

Развитие абсцесса или гангрены легкого так же сопровождается симптомом «воздушного полумесяца». При этом в полости скапливаются сгустки крови и некротические массы. Тяжесть клинической картины и динамика КТ - картины помогает дифференцировать абсцесс от других заболеваний, сопровождающихся внутриполостными массами.

Схожую с аспергиллемой КТ-картину могут иметь полостная форма аденокарциномы (Таока Т. et al., 2017), метастазы (Demirtaş H. et al., 2016), васкулиты, инфаркт-пневмония с зоной распада (Tunney R. et al., 2018).

Изменения в легких, выявляемые при КТ исследовании и имитирующие аспергиллему, могут наблюдаться при других редких инфекционных заболеваниях, таких как кокцидиоидомикоз, нокардиоз, актиномикоз, эхинококковые кисты легких (Marchiori E., Hochegger B., Zanetti J., 2015; Higashi Y. et al., 2017).

Кроме того, полостные образования в легких могут быть вызваны комбинацией нескольких этиологических факторов. Известны сочетания гранулематоза Вегенера и ХАЛ, вызвавших легочное кровотечение (Багиров М.А. и соавт., 2018).

Для одиночной аспергиллемы характерно отсутствие или слабая выраженность клинических симптомов. КТ является ведущим инструментальным методом диагностики. В дополнение к грибковому субстрату на изображениях грудной клетки могут выявляться другие рентгенологические признаки, такие как утолщение паракостальной плевры и участки консолидации и «матового стекла» (Desai S.R. et al., 2015; Ando T. et al., 2016). При сопоставлении патогистологических данных 30 пациентов с ХАЛ с результатами КТ установлено, что участки консолидации и «матового стекла» на КТ-изображениях соответствовали зонам организующейся грибковой пневмонии (Ando T. et al., 2016).

Несмотря на то, что лучевые признаки достаточно показательны для простой одиночной аспергиллемы, для точного диагноза требуется микологическое подтверждение.

Эндобронхиальная аспергиллема – малоизученное и редкое проявление хронического аспергиллеза легких. Как правило, эндобронхиальные аспергиллемы являются случайной находкой при выполнении КТ или бронхоскопии. Однако, в некоторых случаях данная патология может вызвать кровохарканье и нарушение вентиляции легочной паренхимы.

На КТ-изображениях данная патология может имитировать эндобронхиальный рак легкого и характеризуется ростом *Aspergillus spp.* в просвете бронха (Araújo D., Figueiredo M., Monteiro P., 2016). Сведения об эндобронхиальной аспергиллеме в литературе ограничены и представлены в единичных работах. В описании отдельных клинических случаев отмечено сочетание эндобронхиальной аспергиллемы и злокачественных новообразований (Jiang S. et al., 2015; Mrabet F.Z. et al., 2017). В ретроспективном исследовании сообщается о 16 пациентах с гистологически подтвержденным диагнозом эндобронхиальной аспергиллемы. При этом только 3 пациента имели предположительный диагноз грибкового поражения по данным КТ (Huang D. et al., 2017).

Основной вывод этих публикаций заключается в том, что аспергиллез необходимо рассматривать при проведении дифференциальной диагностики с другими эндобронхиальными поражениями.

Таким образом, дифференциальная диагностика полостных образований с внутрипросветным содержимым остается сложной задачей и требует дальнейшего изучения.

1.6.2 Хронический полостной (кавитарный) аспергиллез

Хронический кавитарный аспергиллез, ранее называвшийся сложной аспергиллемой, характеризуется наличием нескольких полостей, которые могут содержать грибной шар (Denning D.W. et al., 2016). Неравномерно утолщенная

стенка полости, содержащей грибной шар, морфологически состоит из фиброзной ткани с некрозом внутреннего слоя (Ando T. et al., 2016). Стенка полости имеет активное кровоснабжение, что обуславливает склонность к легочному кровотечению и кровохарканью. В большинстве исследованиях, включавших различные подтипы ХАЛ, данный подтип оказался наиболее распространенным (Laursen S.B., Davidsen J.R., Acker L.V., et al., 2020; Despois O. et al., 2022).

1.6.3 Хронический фиброзирующий аспергиллез

Хронический фиброзирующий аспергиллез, как правило, является конечной фазой нелеченого хронического кавернозного аспергиллеза с исходом в распространенный легочный фиброз (Denning D.W. et al, 2016). Литературных данных по данной форме ХАЛ пока недостаточно, информация ограничена описанием небольших серий клинических наблюдений. Анализ компьютерных томограмм 11 пациентов Национального центра аспергиллеза Великобритании с ХФЛА показал выраженное или тотальное поражение легочной паренхимы с развитием симптома «разрушенного легкого». При этом, фиброз может присутствовать как в начале заболевания, так и развиваться в течение длительного времени.(Kosmidis C. et al., 2017).

В исследовании Sawahata M. et.al. (2020), посвященном саркоидозу с прогрессирующим легочным фиброзом, хронический аспергиллез рентгенологически выявлен у четырех из десяти пациентов (Sawahata M. et al., 2020). При этом имела место легочная гипертензия и выраженная дыхательная недостаточность.

1.6.4 Нодулярный аспергиллез

Узловые образования в легких без формирования полости и грибкового шара являются малоизученным и ранним проявлением ХАЛ (Denning D.W. et al., 2016; Kang N., Park J., Jhun B.W., 2020) Нодулярный аспергиллез является наиболее сложной формой ХАЛ в плане дифференциальной диагностики с другими

периферическими легочными новообразованиями. Большинство авторов подчеркивают, что дифференциальная диагностика нодулярного аспергиллеза по клиническим и КТ - данным не всегда возможна (Denning D.W. et al., 2016; Muldoon E.G. et al., 2016).

Современные публикации подтверждают, что ПЭТ-КТ в диагностике хронического нодулярного аспергиллеза не является специфичным исследованием, так как аспергиллезные узлы могут активно накапливать ^{18}F -ФДГ и сочетаться с лимфаденопатией средостения, что может создавать ложное представление о наличии опухоли (Baxter C. G. et al., 2011; Demirtaş H. et al., 2016; Fujimoto S. et al., 2021).

Описаны отдельные наблюдения множественных аспергиллезных узловых образований у пациентов с ревматоидным артритом [Moazam S., Denning D.W., 2017).

В исследовании N. Kang et. al. сообщается о выявлении аспергиллезных узловых образований у 80 пациентов. При этом лучистость контуров и кальцификация наблюдались у 20% и 39% пациентов соответственно. Положительный титр IgG *Aspergillus* обнаружен у 42% пациентов. В 18 случаях из 20 отмечено накопление радиофармпрепарата узловыми образованиями (Kang N., Park J., Jhun, B.W., 2020).

E.G. Muldoon et.al. описывают узловые образования в легких без признаков полости у 33 человек (Muldoon G.E. et al., 2016). В большинстве (60%) случаев солидные образования локализовались в верхних долях, в 64% выявлены множественные образования. Хронический нодулярный аспергиллез гистологически верифицирован у 7/13 пациентов, повышение уровня специфического IgG к *Aspergillus spp.* у 4 из них.

Таким образом, можно утверждать об ограниченной информативности лабораторных тестов при данной форме ХАЛ.

В соответствии с рекомендациями пациентам с одиночными узловыми образованиями в легких показано хирургическое лечение с последующей

верификацией диагноза и назначением антимикотической терапии при подтверждении ХАЛ (Denning D.W. et al., 2016).

1.7 Лечение хронического аспергиллёза легких. Роль компьютерной томографии в оценке прогрессирования и мониторинге лечения

В соответствии с клиническими рекомендациями (Denning D.W. et al., 2016) пациентам с ХАЛ при невозможности хирургического лечения показана пероральная антимикотическая терапия на основе азолов в течение длительного времени. В результате годовичного наблюдения 206 пациентов установлено, что препараты на основе азолов умеренно эффективны в лечении ХАЛ, особенно если они назначаются в течение 12 месяцев (Bongomin F. et al., 2018). Аналогичные данные приведены в одной из публикаций 2021 года: лечение ХАЛ продолжительностью 12 и более месяцев связано с низким риском рецидива (Im Y. et al., 2021). Однако, оптимальная продолжительность антимикотической терапии определяется особенностями каждого конкретного пациента.

Для оценки эффективности лечения в клинических испытаниях антимикотических средств наряду с клиническими, микологическими и серологическими методами применяли КТ. Однако, лучевые стандарты мониторинга лечения и критериев рецидива ХАЛ не установлены.

Немногочисленные работы посвящены КТ-оценке ответа на лечение хронического аспергиллёза легких. Godet C. et al. отмечали достоверную связь между сокращением размеров грибкового шара, уменьшением толщины стенки полости или плевры на КТ и клиническим улучшением (Godet C. et al., 2016). При этом сообщается, что определение специфического IgG к *Aspergillus* в сыворотке крови и спирометрических показателей в динамике не могут являться показателями ответа на лечение ХАЛ вследствие вариабельного изменения показателей (Sehgal I. et al., 2019). Таким образом, возрастает вклад КТ и клинических данных в мониторинг пациентов после длительной антимикотической терапии.

Существуют сложности с понятием рецидива ХАЛ: наличие фонового заболевания с возможностью обострения или присоединения бактериальной инфекции значительно затрудняют диагностику прогрессирования ХАЛ (Bongomin F. et al., 2020). В публикации F. Bongomin et al. предложены варианты использования респираторного опросника для прогнозирования клинических рецидивов ХАЛ (Bongomin F., Out A., 2021). Однако, такой подход не учитывает результатов визуализации изменений в легких и лабораторных данных, и требует дальнейшего изучения.

Согласно данным Y. Niu et al. рецидив ХАЛ возник у 34,6% пациентов в течение одного года (Niu Y. et al., 2020). В работе, включавшей небольшую когорту пациентов (n=39) из Японии, рецидив ХАЛ развился в течение года после прекращения антимикотической терапии почти в 50% случаев. Факторами риска при этом являлись молодой возраст ($p=0.017$) и поражение двух и более долей легких по данным КТ ($p=0.0008$) (Koyama K. et al., 2014).

Данные исследования 102 пациентов, принимавших антимикотические препараты со средней продолжительностью 19 месяцев показали, что двусторонние изменения в легких и наличие аспергиллемы являются статистически значимым фактором риска рецидива ХАЛ, при этом длительная терапия (24 месяца и более) снижает вероятность рецидива заболевания (Bongomin F. et al., 2020).

Хирургическое лечение ХАЛ показано при неэффективности антимикотических препаратов, рецидивирующих эпизодах кровохарканья и легочного кровотечения. При этом важное значение имеет ранняя, дооперационная диагностика ХАЛ: при проведении хирургической операции без использования противогрибковых лекарственных средств значительно возрастает риск рецидива и осложнений (Stianingrum E.F., et al., 2020).

В группе из 72 пациентов с ХАЛ частота постоперационных осложнений при хирургическом лечении составила 29,1 %, наиболее часто выявляли эмпиему плевры и пневмоторакс. Отмечена взаимосвязь между обширностью поражения

легочной ткани, объемом оперативного вмешательства и развитием послеоперационных осложнений (Berhanu N. A., 2020).

Ретроспективный анализ данных 113 пациентов, прошедших хирургическое лечение с туберкулезом легких, 30 из которых имели сопутствующий ХАЛ, показал более высокую частоту послеоперационных осложнений при присоединении ХАЛ (8,4% и 23,3% соответственно). Однако, статистически достоверной разницы уровня смертности в двух группах не выявлено (Ruan H., Gong C., Wang J., 2021).

Рецидив может произойти даже после хирургической резекции очага ХАЛ. В ретроспективном исследовании 30 пациентов, перенесших операцию по поводу ХАЛ, рецидив был отмечен у 8 (26%), что в будущем явилось неблагоприятным прогностическим признаком (Farid S. et al., 2013).

Кровохарканье и легочное кровотечение являются одним из наиболее грозных осложнений ХАЛ (Kim T. et al., 2019). В группе из 60 пациентов с различными клинико-рентгенологическими формами ХАЛ частота кровохарканья составила 70% (He B. et al., 2019).

В одном из исследований (2020) показана эффективность КТ-ангиографии в установлении источника кровотечения у пациентов с ХАЛ: точность составила 97,5%. Частота рецидивов кровохарканья после эмболизации бронхиальных артерий была относительно низкой – 18,5%. Установлено, что аспергиллема является фактором риска раннего рецидива легочного кровотечения после проведенной эмболизации бронхиальных артерий ($p=0,022$) (Le H. et al., 2020).

Сообщения о связи размеров и структуры внутриполостного компонента при ХАЛ и развитием клинически значимого кровотечения противоречивы. В работе T.Ando et al., сообщается о 41 пациенте с ХАЛ, осложнившимся легочным кровотечением. Отмечена высокая (51,2%) частота рецидива кровотечения после эмболизации бронхиальных артерий в течение 24 месяцев. При этом достоверной связи между развитием легочного кровотечения и характеристиками КТ (толщина стенки полости, толщина плевры, одно-/двустороннее поражение, диаметр полостей, наличие или отсутствие грибовидного шара) не отмечали ($p>0,05$) (Ando T. et al., 2019).

Напротив, в работе Н. Sato et al. описывается «подобный струпу признак» внутри полости, патоморфологически соответствующий фиброзно-гнойной массе или сгустку крови. Пациенты с выявленным симптомом достоверно отличались от контрольной группы: кровохарканье у данной группы больных развилось в среднем в течение 12 дней после выполнения КТ. При этом достоверной корреляции между размерами полостей и грибкового шара и легочным кровотечением не выявлено (Sato H. et al., 2018).

Таким образом, результаты многих исследований показывают, что ХАЛ осложняет течение широкого спектра легочных заболеваний, при этом клинические проявления остаются неспецифичны. Присоединение грибковой инфекции у пациентов с наличием предшествующего легочного заболевания характеризуется осложнениями и высокой летальностью.

Схожие с ХАЛ КТ-признаки могут быть выявлены при других легочных заболеваниях. Чувствительность и специфичность лабораторных методик переменны. Это позволяет сделать вывод, что дифференциальная диагностика ХАЛ является сложной задачей и требует дальнейшего изучения.

Приведенные выше литературные данные так же свидетельствуют об отсутствии убедительных КТ-критериев ответа на антимикотическую терапию.

ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика клинического материала

Для решения поставленных задач в исследование включили 74 пациента с установленным диагнозом ХАЛ, проходивших обследование и лечение на базе микологической клиники ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова в период с 2017 по 2022 гг. Медиана возраста обследованных лиц составила 53 года (интерквартильный размах 41÷65), мужчин – 32 (43%), женщин – 42 (57%).

Данные о распределении пациентов основной группы по полу и возрасту представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Распределение пациентов с хроническим аспергиллёзом легких по полу и возрасту (n=74)

пол	Возраст пациентов с ХАЛ (лет)						Всего
	<30	30-40	41-50	51-60	61-70	>70	
мужчины	4	4	4	7	7	6	32
женщины	2	8	7	10	9	6	42
Всего	6	12	11	17	16	12	74

Большинство пациентов основной группы составили лица в возрасте 51–70 лет, одинаковое число больных отмечалось в возрастной группе от 30 до 40 лет и старше 70 лет.

В контрольную группу вошли 35 человек с фоновыми заболеваниями легких, факторами риска развития ХАЛ, подозрением на ХАЛ на основе клинических и КТ-данных. Диагноз ХАЛ у пациентов контрольной группы был исключен после комплексного клиничко-лабораторного и КТ - обследования, динамического наблюдения и гистологического исследования. Медиана возраста в контрольной

группе составила 49 лет, (интерквартильный размах 38÷62), женщин – 27 (77%), мужчин - (8) 23%.

Достоверных различий по возрасту между пациентами основной и контрольной групп не было ($p=0,23$) (Рисунок 1).

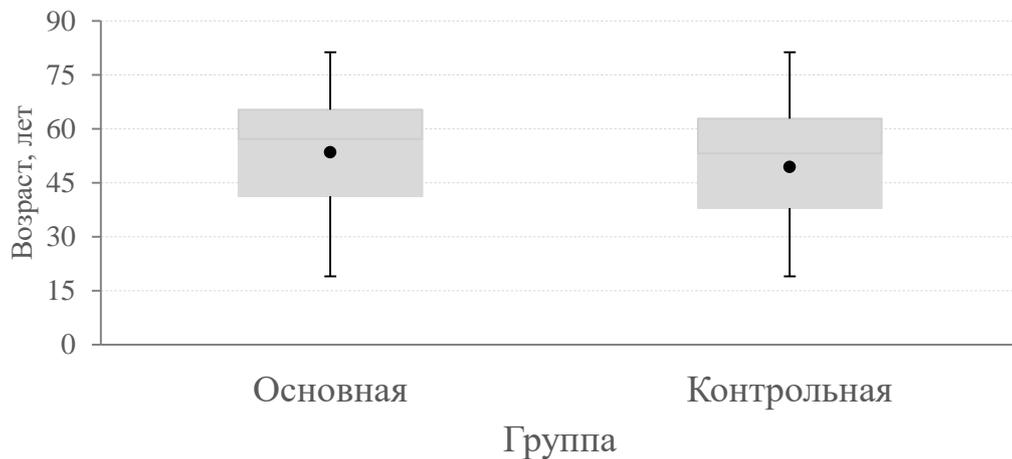


Рисунок 1 – Сравнение пациентов основной и контрольной групп по возрасту

В обеих группах преобладали женщины. Однако, отмечено статистически значимое различие между двумя группами в гендерном соотношении: в группе с ХАЛ отмечался больший процент лиц мужского пола ($p=0,039$) (Рисунок 2).

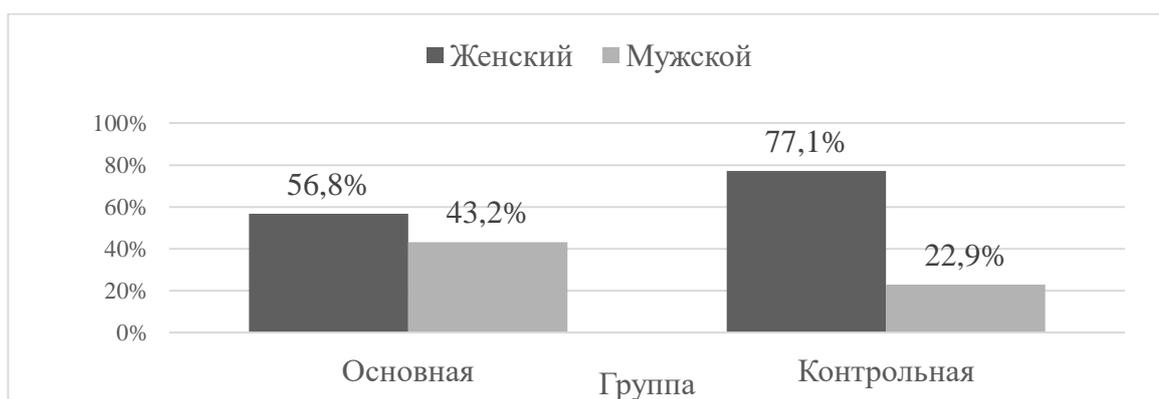


Рисунок 2 – Сравнение пациентов основной и контрольной групп по полу

2.2 Методы обследования

На первоначальном этапе обследования проводили и подробный сбор анамнеза (жалобы, фоновые заболевания, факторы риска развития ХАЛ), и физикальное исследование пациента, выполняли клинический и биохимический анализы крови, исследование функции внешнего дыхания (ФВД) с определением жизненной емкости легких (ЖЕЛ).

При постановке диагноза ХАЛ использовали критерии диагностики, разработанные Европейским Обществом по борьбе с инфекционными заболеваниями (ESCMID) и Европейским Респираторным обществом (ERS) (Denning et al., 2016). КТ легких выполняли всем пациентам. Специфическое лабораторное обследование включало методы микробиологической (микологической) и серологической диагностики.

В случае наличия показаний к оперативному вмешательству пациенты направлялись на консультацию к торакальному хирургу. В результате оперативных вмешательств получали образцы легочной ткани из очагов поражения, которые подвергали микроскопии и культуральному исследованию.

Таким образом, согласно рекомендованным диагностическим критериям, методами обследования пациентов с подозрением на ХАЛ были следующие:

1. КТ лёгких
2. Определение специфического IgG к *Aspergillus* spp. в сыворотке крови
3. Бронхоскопия с получением БАЛ для микологического исследования
4. Определение галактоманнана в БАЛ с использованием тест-системы Platelia *Aspergillus* (Bio-Rad Laboratories)
5. Биопсия очагов поражения с последующим гистологическим исследованием биоптатов с применением специальных окрасок (по Гомори-Грокоту, PAS)
6. Микроскопия БАЛ, мокроты, биоптатов с обработкой калькофлюором белым

7. Посев БАЛ, мокроты, биоптатов на специализированные среды (Сабуро), с обязательной идентификацией возбудителя

Данные о частоте выполненных инструментальных и лабораторных методов исследования пациентов обеих групп представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Инструментальные и лабораторные методы исследования пациентов основной и контрольной группы

Методы исследования	ХАЛ n=74		Контрольная группа n=35	
	Абс. число	%	Абс. число	%
КТ лёгких	74	100	35	100
КТ лёгких в динамике	74	100	19	54,28
Фибробронхоскопия с получением БАЛ	64	86,5	35	100
Функция внешнего дыхания	67	94,37	32	96,97
Микроскопия	70	97,2	35	100
Определение IgG к <i>Aspergillus</i> в сыворотке крови	74	100	35	100
Биопсия очага поражения	3	4,11	4	11,4
Гистологическое исследование	28	37,8	12	35,29
Культуральное исследование	72	98,63	34	97,14
Определение антигена <i>Aspergillus</i> в БАЛ, плевральной жидкости	66	89	35	100

2.2.1 Микологическое исследование

Микологическое исследование включало микроскопию и посев респираторных образцов (мокрота, БАЛ), постоперационного и биопсийного материала, отделяемого из полостей на наличие микромицетов. Каждому пациенту предварительно выполняли микроскопию, а за тем культуральное исследование взятого образца. Если процедуру ФБС с забором БАЛ не проводили, микологическое

исследование ограничивалось анализом проб мокроты, что, согласно диагностическим рекомендациям, является менее специфичным.

Наиболее часто прямой микроскопии и культурального исследования в обеих группах использовали промывные воды бронхов, реже – мокроту, постоперационный и постбиопсийный материал. В 5 случаях (6,7%) у пациентов с ХАЛ было проведено исследование трахеального аспирата, плевральной жидкости, отделяемого из полостей (Рисунок 3).

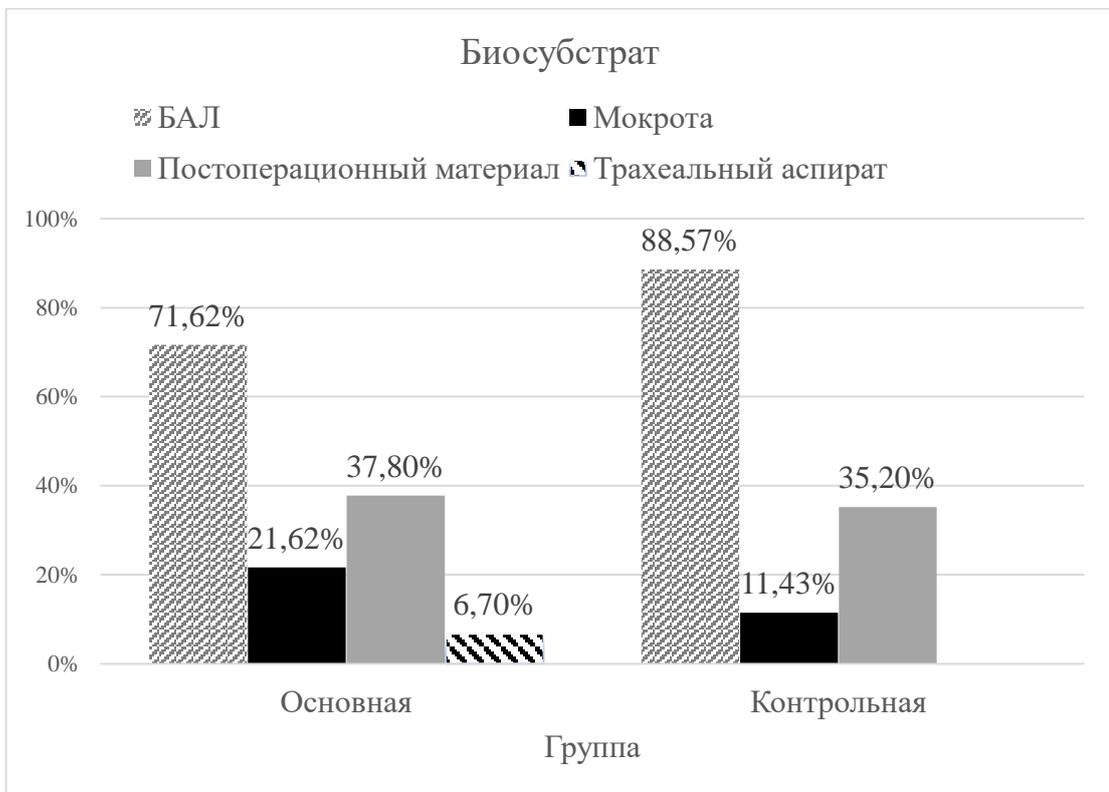


Рисунок 3 – Биосубстраты, использовавшиеся для микроскопического и культурального исследования в основной и контрольной группах

2.2.2 Микроскопия

Работа с биоматериалом и культурами грибов проводилась в соответствии с требованиями СП 1.3.2322-08 «Безопасность работы с микроорганизмами III–IV групп патогенности (опасности) и возбудителями паразитарных болезней». Учитывая биологические особенности плесневых грибов (летучесть спор), во избежание загрязнения воздуха лаборатории применяли отдельные боксы и/или ламинарные шкафы. Для микроскопии мокроту собирали в стерильные контейнеры (утром, натощак) после полоскания рта теплой кипяченой водой. Для получения материала для лабораторных исследований выполняли ФБС по стандартному протоколу с забором БАЛ, по показаниям – плевральную пункцию.

Из каждой пробы биоматериала готовили не менее двух препаратов. С помощью бактериологической петли отбирали фрагмент образца биоматериала и помещали на предметное стекло. При этом обращали внимание на возможное наличие в пробе мокроты или осадка промывных вод бронхов сгустков или иных включений, в том числе с примесью крови. Для микроскопии использовали именно эти участки пробы материала. При прямой микроскопии добавляли к капле материала на предметном стекле каплю просветляющего раствора: 10% раствор гидроксида калия (KOH) в 10% водном растворе глицерина и накрывали покровным стеклом. Далее просматривали препарат в световом микроскопе, используя объектив 10х, затем 40х. Отмечали возможное наличие фрагментов мицелия гриба – гиф, ветвящихся дихотомически под углом 45°.

Так же применяли метод люминесцентной (флуоресцентной) микроскопии. В приготовленный в соответствии с изложенным методом препарат биоматериала добавляли каплю раствора калькофлюора белого, накрывали покровным стеклом и микроскопировали во флуоресцентном микроскопе, оснащенном набором светофильтров для выявления грибов при увеличении x200 и x400. Гифы грибов, клеточные стенки которых содержат хитин, ярко светятся в поле зрения микроскопа.

2.2.3 Культуральное исследование

Для выделения грибов из биоматериалов применяли агаризованную среду Сабуро в модификации Эммонса (содержит 2% глюкозы, рН 7,0). На каждую пробу биоматериала использовали две чашки Петри со средой Сабуро.

На одну чашку вносили 0,1–0,5 мл биоматериала, растирали шпателем по всей поверхности агара, на вторую чашку вносили материал в три точки (Аравийский Р.А. и соавт., 2004).

Посев «в три точки» позволял исключить возможную контаминацию чашек плесневыми грибами, учитывается лишь рост в точках посева. Посевы инкубировали в обычной атмосфере, температура инкубации составляла 27° и 35°С. Посевы просматривали после 24 часов инкубации. Затем, даже если наблюдался рост микроорганизмов через 24 часа и были проведены исследования выросших колоний микроорганизмов, посевы инкубировали ещё 24–48 часов для выявления микроорганизмов, которые не выросли или были не видены через 24 часа с ежедневным просмотром. Чашки с агаром Сабуро инкубировали в течение 10 дней при температурах 28°С (посев в три точки) и 35°С (посев шпателем) при ежедневном просмотре.

В среднем на агаре Сабуро колонии *Aspergillus* росли в течение 1–3 дней, имели серо-сине-зеленый, иногда с коричневатым оттенком цвет, структура бархатистая или шерстисто-клочковатая. Обратная сторона колоний бесцветная или желтая.

2.3 Идентификация возбудителя

Видовую идентификацию выделенных культур грибов проводили по морфологическим и биохимическим признакам. При изучении макроморфологии культур оценивали скорость роста и созревания на питательной среде, определяли цвет, структуру колонии и ее поверхность, а также наличие экссудата на ее поверхности.

Для изучения микроморфологии мицеллярной культуры готовили препарат методом «раздавленная капля»: на предметное стекло наносили каплю жидкости для приготовления препаратов (спирт + глицерин+ дистиллированная вода в равных частях), для обильно спорулирующих культур, предположительно относящихся к родам *Aspergillus*, предпочтительно в качестве монтирующей жидкости использовали 40% молочную кислоту, обеспечивающую хорошую смачиваемость спор (конидий) грибов. В каплю помещали кусочек колонии гриба (диаметром два-три мм.), вырезанный микологической лопаткой или скальпелем в виде треугольного сектора на границе спороносящей (пигментированной) и стерильной (белой) части колонии, накрывали покровным стеклом и микроскопировали. При микроскопии культуры выявляли конидиальные головки, одноярусные, колончатые. Конидиеносцы были гладкие, в верхней части зеленоватые, верхушечное вздутие везикул суб-булавовидное, диаметром 20–30 мкм.

2.4 Серологические методы

Всем пациентам, включенным в исследование, определяли уровень IgG к *Aspergillus fumigatus* в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием системы «Аспергилл-IgG-ИФА-Бест (ЗАО «Вектор Бест», РФ). Специфическими компонентами набора реагентов являются антигены *Aspergillus fumigatus*, иммобилизованные в лунках планшетов, конъюгат моноклональных антител к IgG человека с пероксидазой хрена, положительный и отрицательный контрольные образцы. На первой стадии анализа при взаимодействии исследуемого образца сыворотки крови в лунках стрипов с иммобилизованными антигенами *Aspergillus fumigatus* происходит связывание специфических антител и образование комплекса «антиген-антитело» на поверхности лунок. После удаления не связавшихся компонентов сыворотки в лунки планшета добавляли конъюгат моноклональных антител к IgG человека с пероксидазой хрена, что приводило к включению ферментной метки в иммунный

комплекс. После второй отмывки количество связавшегося конъюгата определяли цветной реакцией с использованием раствора тетраметилбензина. Интенсивность окрашивания была пропорциональна концентрации IgG к антигенам *Aspergillus fumigatus* в анализируемом образце сыворотки. После постановки реакции добавлением стоп реагента измеряли величину оптической плотности растворов в лунках на спектофотометре при длине волны 450нм. Положительным тест считали при обнаружении антител к *Aspergillus* в титре > 1:100.

Определение антигена *Aspergillus* в биосубстратах проводили у 66 (89%) пациентов основной группы, и у 35 (100%) пациентов контрольной группы. В качестве биосубстратов для определения антигена *Aspergillus* в большинстве случаев использовали промывные воды бронхов, полученные при ФБС, а также в единичных случаях у пациентов с ХАЛ выполняли исследование плеврального выпота, полученного в результате пункции (Рисунок 4).

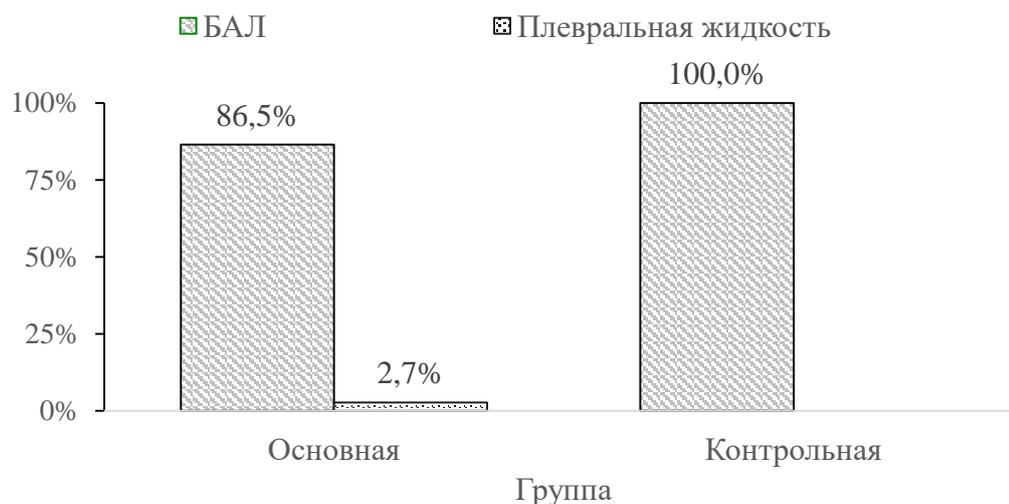


Рисунок 4 – Биосубстраты, использовавшиеся для определения антигена *Aspergillus* у пациентов основной и контрольной групп

Содержание галактоманнана в респираторных образцах определяли при помощи иммуноферментной тест-системы ELISA «Platelia *Aspergillus*» Bio-Rad Laboratories (США), основанной на «сэндвич»-варианте ИФА с использованием крысиных моноклональных антител ЕВА-2 к ГМ *Aspergillus* spp., сорбированных на микропланшете, а также меченных пероксидазой и входящих в состав

конъюгата. Предобработку исследуемых образцов и постановку ИФА проводили согласно инструкции к набору. Учет результатов теста осуществляли спектрофотометрически при длине волны 450 нм и 620/630 нм, подсчитывая индекс оптической плотности (ИОП) образцов по отношению к контрольному образцу «cut-off», содержащему один нг/мл ГМ. Результаты теста считали положительными при ИОП $\geq 1,0$ для образцов БАЛ и плеврального выпота.

2.5 Гистологическое исследование

Неспецифическая клиническая и диагностическая картина, встречавшиеся у части пациентов ХАЛ и контрольной группы, потребовали оперативных вмешательств для постановки диагноза. Гистологическая верификация диагноза основана на результатах оперативного вмешательства у 24 (32,4%) больных ХАЛ и у 8 (22,8%) пациентов контрольной группы, трансторакальной и чрезбронхиальной биопсии - у трёх и четырёх пациентов соответственно, аутопсии в одном случае в группе больных ХАЛ.

Из операционного, биопсийного и секционного материала готовили гистологические препараты. Фиксацию материала для гистологического исследования осуществляли в 10%-ом нейтральном забуференном формалине. Затем кусочки подвергали стандартной проводке с последующей заливкой в парафин. Из полученных блоков готовили срезы толщиной два или три мкм, окрашивали гематоксилином и эозином. Для идентификации и уточнения локализации микотических структур в препаратах срезы окрашивали реактивом Шиффа (PAS-реакция) и импрегнировали серебром по Гомори-Грокотту. Отмечали наличие септированного мицелия, ветвящегося под углом 45°.

Объемы оперативного вмешательства, использовавшиеся для подтверждения диагноза представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Объемы оперативного вмешательства, использовавшиеся для хирургического лечения и верификации диагноза у пациентов основной и контрольной групп

Методы оперативного вмешательства	Основная группа (n=24)		Контрольная группа (n=8)	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Лобэктомия	11	44	1	12,5
Сегментэктомия	4	16	3	37,5
Анатомическая резекция	4	16	2	25
Атипичная резекция	2	8	2	25
Лобэктомия с плеврэктомией и декортикацией легкого	2	8		-
Пульмонэктомия	1	4		-

Как следует из таблицы, пациентам с ХАЛ проводили более радикальные операции.

2.6 Инструментальные методы

Для изучения функции внешнего дыхания использовали спирометрию методом выполнения петли «объем-поток» с компьютерной обработкой результатов исследования. Учитывали следующие показатели: объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ).

Фибробронхоскопию выполняли по стандартному протоколу, с использованием данных предварительно выполненной КТ.

2.7 Компьютерная томография

КТ-сканирование грудной клетки выполняли на 64-срезовом томографе Aquillion фирмы Toshiba (Япония) с использованием стандартного протокола сканирования легких при следующих технических параметрах: напряжение генерирования рентгеновского излучения - 120 кВ, сила тока варьировала в зависимости от массы тела пациента и составляла от 100 до 450 мА, матрица изображения составляла 256x256 элемента.

При выявлении изменений легочной паренхимы, таких как бронхоэктазы, утолщение стенок бронхов, проводили исследование лёгких с использованием алгоритма высокого разрешения (ВРКТ). Толщина среза во всех случаях составляла 0,5мм, интервал реконструкции 0,3мм при ВРКТ, 0,4мм – при выполнении стандартного протокола сканирования. Технические параметры, использовавшиеся при КТ представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Технические параметры компьютерной томографии

Параметры сканирования	Показатели
Толщина среза	0,5мм
Интервал реконструкции	0,3мм, 0,4мм
Напряжение	120 кВ
Сила тока	100–450 мА
Матрица изображения	256x256
Коллимация	0,5x64
Кернел реконструкции	FC18, FC52

В последующем осуществляли обработку изображений на рабочей станции с построением мультипланарных реконструкций (MPR).

В 27,5% (n=30) случаев проводили анализ изображений КТ-архивов пациентов, обследовавшихся амбулаторно по направлениям и обращениям из различных медицинских учреждений и проходивших предыдущие или контроль-

ные исследования в других медучреждениях для оценки предшествующих изменений в легкие и оценки их в динамике.

При анализе полученных изображений отмечали локализацию и распространенность патологических изменений в легочной ткани, а также наличие (1) или отсутствие (0) отдельных КТ признаков таких как: киста либо полость в легком, симптом «воздушного серпа», уплотнение легочной ткани по типу «матового стекла», солидное (узловое) образование, утолщение плевры, эмфизема, бронхоэктазы, очаги, консолидация, анализировали состояние бронхиального дерева, лимфатических узлов средостения, плевры.

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).

Линейные размеры грибкового шара измеряли в сантиметрах в трех взаимно перпендикулярных плоскостях. При наличии у пациента нескольких полостей с мягкотканым содержимым проводили суммацию выявленных объемов. Толщину стенки полости и костальной плевры оценивали на уровне максимального значения.

2.8 Основные КТ-признаки, выявляемые у пациентов основной и контрольной групп

Полость в легком определяли, как содержащее воздух пространство, визуализируемое в виде участка просветления или низкой плотности, в пределах консолидации, образования или узла (Рисунок 5). Под симптомом «воздушного серпа» и понимали скопление воздуха полулунной формы, отделяющем стенку полостного образования от внутреннего содержимого (Рисунок 5).



Рисунок 5 - Пациентка К., 65 лет (и/б № 612/3, 2019г.). Диагноз: ХАЛ, простая одиночная аспергиллема. КТ грудной клетки, аксиальный срез на уровне главных бронхов, легочное окно. В S3 левого легкого определяется полость, практически полностью заполненная солидным содержимым, окруженным серповидной прослойкой воздуха – симптом «воздушного полумесяца» (стрелка)

Бронхоэктазы диагностировали в случае необратимого локального или диффузного расширения просветов бронхов, отсутствия сужения просвета бронхов по направлению к периферическим отделам легких, что в большинстве случаев сопровождалось утолщением стенок бронхов. В ходе исследования выявляли разнокалиберные бронхоэктазы (цилиндрические, мешотчатые и кистозные) ограниченного или диффузного характера (Рисунок 6).

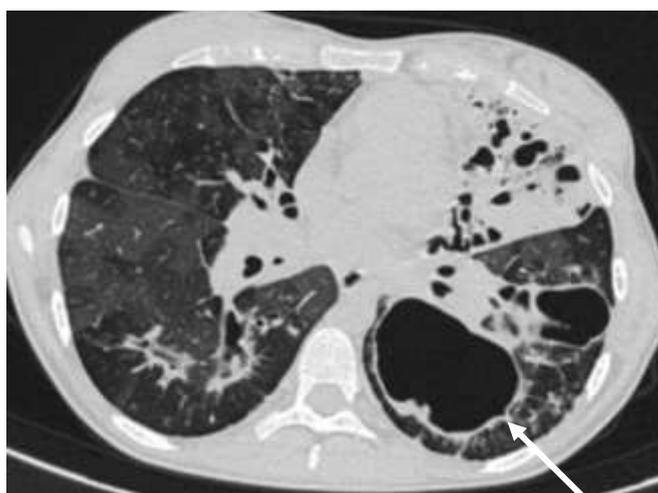


Рисунок 6 - Пациентка Ч., 22 года (и/б №922/3, 2018г.). Диагноз: муковисцидоз. ВРКТ, аксиальная проекция, легочное окно. Двусторонние мешотчатые, цилиндрические бронхоэктазы с неравномерно утолщенными стенками и формированием крупных кистозных полостей (отмечено стрелками). Выявляется «мозаичная» картина пневматизации легочной ткани. По результатам обследования в микологической клинике диагноз ХАЛ исключен

Под очаговыми изменениями понимали очаги диаметром до 10мм (Рисунок 7).

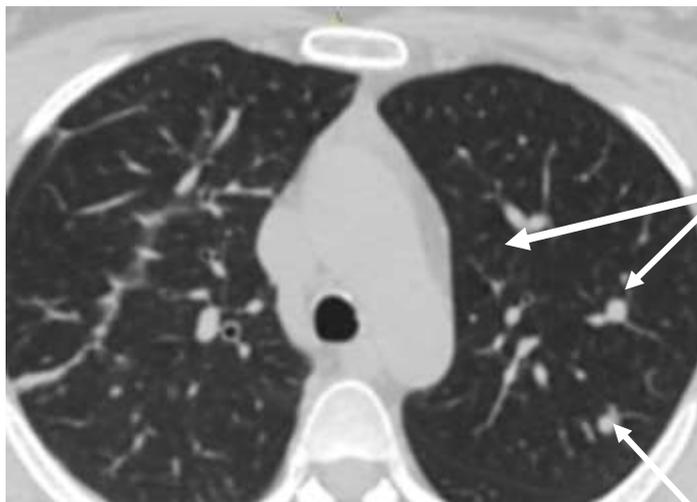


Рисунок 7 - Пациентка С., 36 лет (и/б № 491/3, 2018г.). Диагноз: кокцидиомикоз. КТ грудной клетки, легочное окно, аксиальный срез. В верхней доле левого легкого определяются два очага округлой формы, диаметром 4-5мм, связанные с сосудами (стрелки). В правом легком линейный фиброзный тяж. Диагноз установлен на основании гистологического исследования материала, полученного при биопсии. Результаты исследований на аспергиллез отрицательные

Солидное (узловое) образование визуализировали в виде участка уплотнения легочной ткани округлой или близкой к ней формы, размером до трех см в диаметре (Рисунок 8).

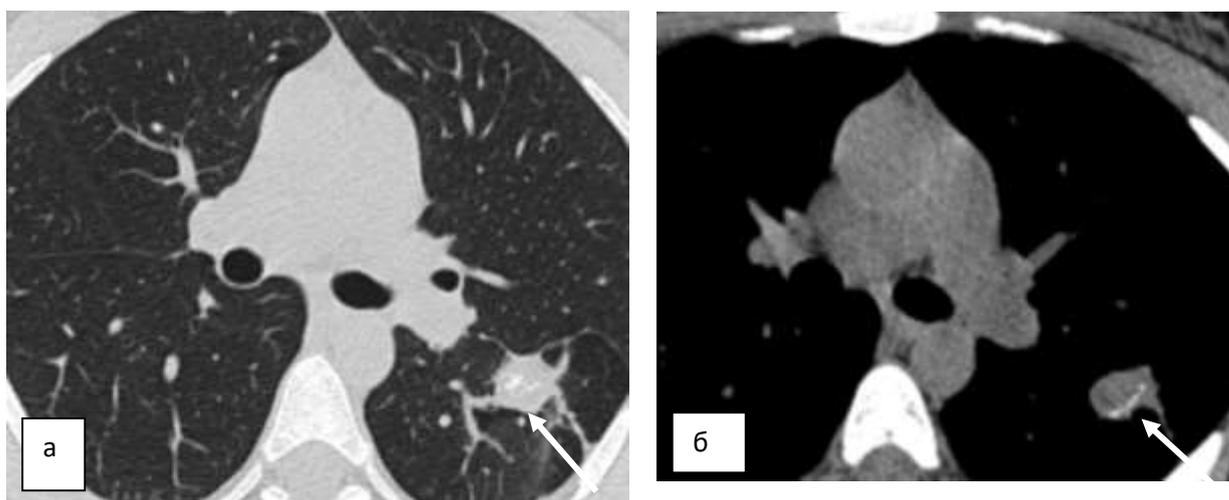


Рисунок 8 – Пациентка Э., 22 лет (и/б № 1285/3, 2019г.). Диагноз: ХАЛ, в анамнезе – туберкулез легких. КТ грудной клетки, аксиальная проекция, легочное (а) и средостенное окно (б). В S6 левого легкого, прилегая к междолевой плевре и деформируя её, определяется солидное образование, с линейными обызвествлениями в структуре и неровными контурами за счет фиброзных тяжей. Выполнена VATS (video assisted thoracoscopic - малоинвазивный хирургический метод с использованием микроинструментов и небольших разрезов) резекция S6 левого легкого. При микроскопии постоперационного материала выявлен мицелий микромицета. По данным гистологического исследования установлен диагноз: туберкулема нижней доли левого легкого, аспергиллема, сформировавшаяся в посттуберкулезной полости

Симптом «матового стекла» характеризовался умеренно выраженным уплотнением легочной паренхимы с визуализацией бронхов и сосудов в зоне патологических изменений (Рисунок 9). Причиной появления данного симптома в нашем исследовании являлись заполнение альвеол экссудатом, гиповентиляция, компрессия легочной ткани кистозным или полостным образованием.

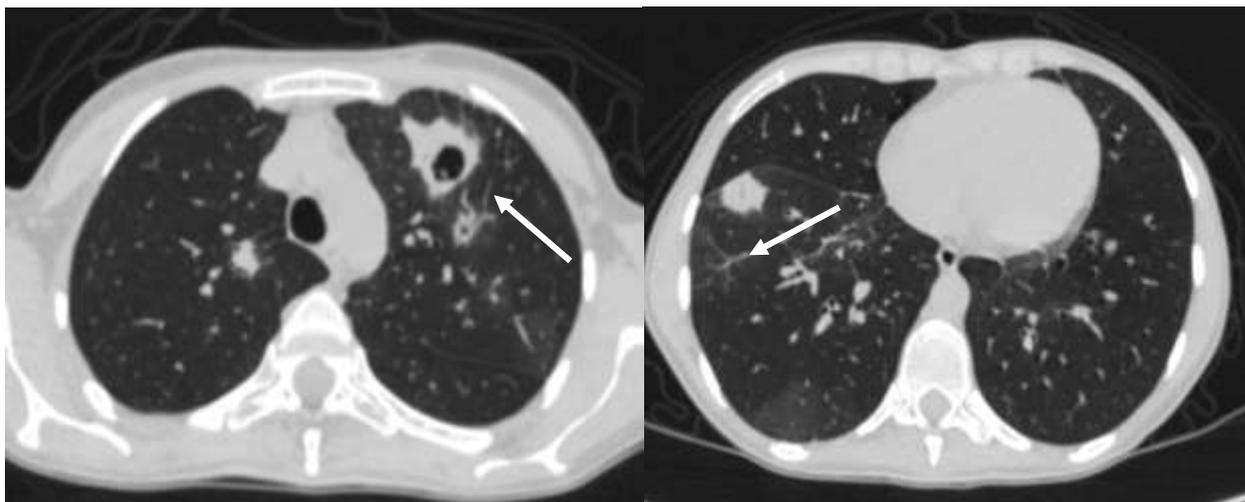


Рисунок 9 – Пациентка С., 37 лет (и/б № 570/3, 2020г.). Диагноз: вторичное поражение легких (первичная локализация опухоли - корень языка). КТ грудной клетки, аксиальная проекция, легочное окно. Определяются двусторонние полостные и солидные образования в лёгких, обусловленные метастазами. Участки «матового стекла» (стрелки), окружающие патологические образования

2.9 Статистические методы обработки материала

Статистический анализ выполняли с помощью программ Microsoft Excel 2019 for Windows и StatSoft STATISTICA 12 for Windows (StatSoft, USA). В статистическую обработку включены переменные, характеризующие демографические данные, факторы риска, клиническое состояние пациентов, а также результаты КТ, лабораторных и инструментальных методов исследования.

Оценку соответствия данных нормальному закону распределения выполняли при помощи критерия Шапиро-Уилка. Результаты описательной статистики представлены в формате медианы (Me), верхнего и нижнего квартилей ($Q_H \div Q_B$), максимума и минимума. Их сравнение в исследуемых группах осуществляли при помощи медианного χ^2 , критерия Мана-Уитни.

Для сравнения нескольких выборок (различные клиничко-лучевые варианты ХАЛ) применяли критерий Краскела-Уоллиса.

Для качественных переменных определяли абсолютные значения и процентные соотношения. Сравнение их частотных характеристик в исследуемых

группах проводили с использованием непараметрических методов (χ^2 , χ^2 с поправкой Йетса). Частота встречаемости КТ-симптомов представлена в формате $P \pm 95\%$ доверительного интервала (ДИ), рассчитанного по точному методу Фишера.

Диагностическую информативность лабораторных методик и КТ-симптомов определяли с помощью показателей чувствительности (Se) и специфичности (Sp) (Васильев А. Ю., 2008). Расчет производили по формулам (1, 2):

$$Se = \frac{\text{количество истинно положительных результатов}}{\text{количество истинно положительных результатов} + \text{количество ложноотрицательных результатов}} \quad (1)$$

$$Sp = \frac{\text{количество истинно отрицательных результатов}}{\text{количество истинно отрицательных результатов} + \text{количество ложноположительных результатов}} \quad (2)$$

В соответствии с задачами исследования использовали модуль дискриминантный анализ в пакете Statistica, обеспечивающий пошаговый отбор признаков, вносящих наибольший вклад в различие двух групп, и получение решающих правил в виде линейных классификационных функций (ЛКФ).

Для построения диагностической модели методом дискриминантного анализа на первом этапе проводили анализ таблиц сопряженности с последующим пошаговым отбором предикторов в модель. В качестве группирующей переменной использовали наличие либо отсутствие установленного диагноза ХАЛ.

Связь качественных предикторов с группирующей переменной оценивали с помощью критерия χ^2 -квадрат Пирсона, рассчитываемого на основе таблиц сопряженности. Статистическую значимость оценивали на уровне 95% ($p < 0,05$).

Исходный набор данных для построения модели дискриминантного анализа включал 40 переменных, характеризующих демографические данные (пол, возраст), фоновое заболевание, клинические и КТ-симптомы, результаты инструментальных (спирометрии, ФБС) и лабораторных методов.

Сравнение количественных показателей в динамике на фоне антимикотической терапии проводили с использованием непараметрического критерия Вилкоксона для зависимых выборок при уровне значимости $p < 0,05$.

Подводя итог главы, следует резюмировать, что большинство пациентов, включенных в исследование, были женщины среднего и пожилого возраста, с подозрением на ХАЛ на основании клинико-anamнестических данных и результатов КТ.

Методы обследования пациентов с подозрением на ХАЛ, включали сбор анамнеза, анализ клинических данных, КТ лёгких, специфические микробиологические и серологические тесты. При анализе КТ-данных фиксировали наличие либо отсутствие различных КТ-симптомов, изменения в динамике. Диагноз ХАЛ устанавливали на основании критериев ERS/ECNMID 2016 (Denning D.W. et al., 2016). Все полученные данные были внесены в базу Microsoft Excel с последующим анализом в программе Statistica Version 12. Результаты исследования представлены графическими изображениями с использованием пакетов Microsoft Excel, Statistica Version 12.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ АСПЕРГИЛЛЕЗОМ И НЕМИКОТИЧЕСКИМИ ПОРАЖЕНИЯМИ ЛЁГКИХ

3.1 Фоновые заболевания и клинические проявления у пациентов с хроническим аспергиллёзом легких и немикотическими заболеваниями легких

При анализе фоновых заболеваний установлено, что ХАЛ наиболее часто развивался у пациентов с туберкулезом в анамнезе ($n=13$, 18%) и после перенесенной деструктивной пневмонии ($n=17$, 23%). Хирургическое лечение заболеваний легких до выявления ХАЛ выполнено у 16% ($n=12$) пациентов. Бронхиальная астма имела место в 16% ($n=12$) случаев, приём ингаляционных и пероральных глюкокортикостероидов (ГКС) – в 8% ($n=6$) и 4% ($n=3$) соответственно. Сопутствующая хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) отмечена у 46% ($n=34$) пациентов.

Основную категорию пациентов контрольной группы составили больные с изменениями в легких на фоне ХОБЛ ($n=9$, 25,7%) и ревматологических заболеваний ($n=9$, 25%), в том числе ревматоидным артритом ($n=3$, 33%), гранулематозом Вегенера ($n=5$, 55%), системной красной волчанкой ($n=1$, 11%). Реже встречались абсцессы легких ($n=4$, 12%), туберкулёз ($n=4$, 12%), бронхиальная астма ($n=3$, 8,6%). Терапию системными ГКС получали 20% ($n=7$) пациентов.

Среди обследованных лиц семь больных ХАЛ (9,46%) пациентов и 4 пациента (11,4%) в группе сравнения не имели коморбидных состояний.

При сравнении пациентов обеих групп по предшествующим или существующим заболеваниям, а также факторам риска развития грибковой инфекции установлено, что ХАЛ достоверно чаще развивался у пациентов с ХОБЛ (46% в сравнении с контрольной группой (25,7%), $p=0,04$, $\chi^2=4,1$).

В контрольной группе преобладали ревматологические заболевания (25,7% в сравнении с основной группой (6,76%), $p=0,01$, $\chi^2=6,4$) (Рисунок 10).

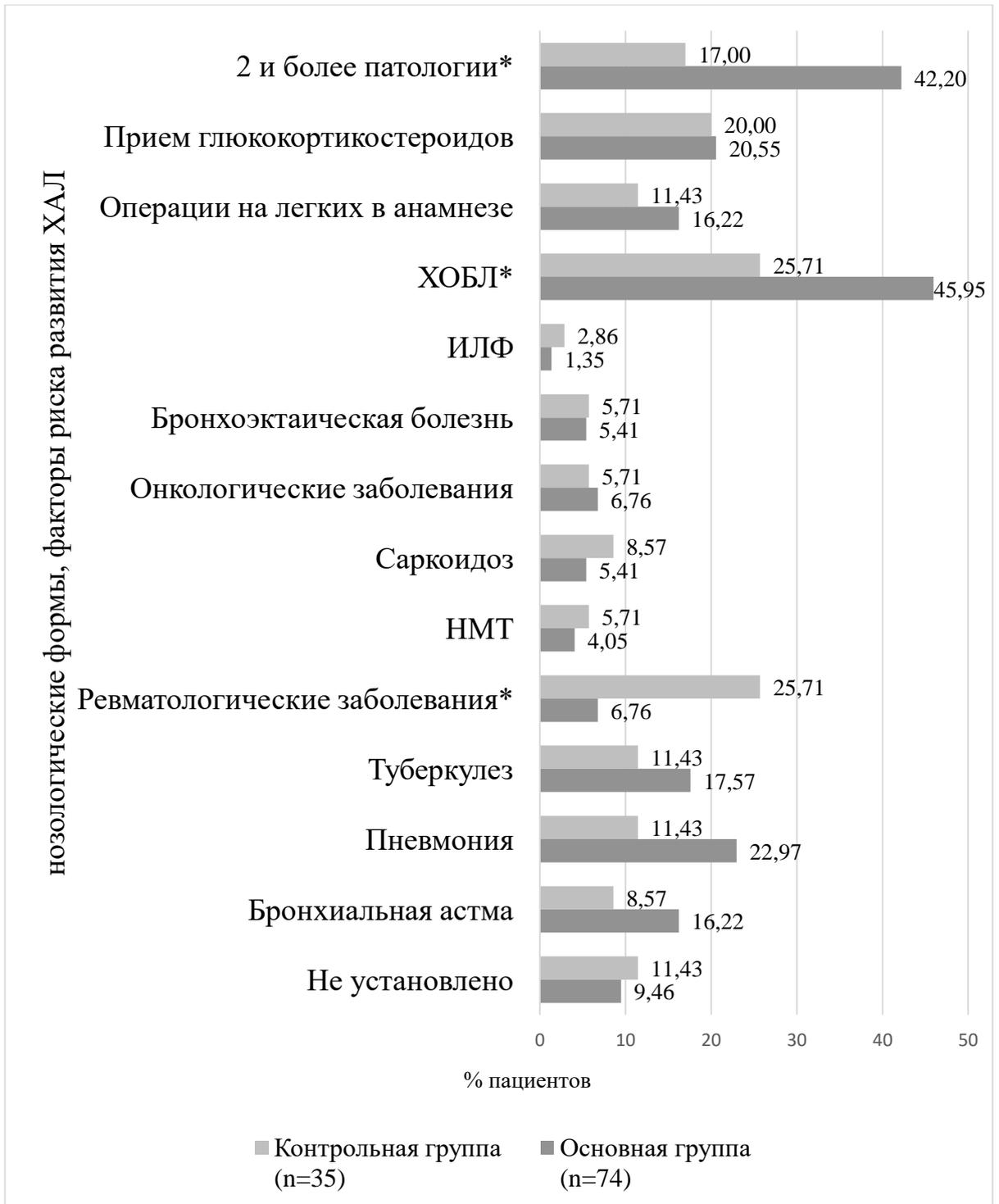


Рисунок 10 – Структура фоновых заболеваний и факторы риска ХАЛ у пациентов основной и контрольной групп (* - достоверность различий между группами ($p < 0,05$))

Сочетание нескольких коморбидных состояний выявили у 42,2 % (n=31) обследованных в группе с ХАЛ (Таблица 5).

Таблица 5 – Частота встречаемости ассоциированных с хроническим аспергиллёзом легких коморбидных состояний

Фоновые заболевания	Абс. число пациентов	Частота %
Бронхиальная астма +ХОБЛ	6	8,1
Туберкулез +ХОБЛ+ оперативное вмешательство на легких	5	6,7
Саркоидоз + ХОБЛ	3	4
Туберкулез +ХОБЛ	7	10
Туберкулез + хирургическое лечение заболеваний легких	5	6,7
Пневмония + ХОБЛ	5	6,7
Всего	31	42,2

В группе сравнения так же были выявлены единичные случаи сочетания нескольких фоновых заболеваний в виде следующих комбинаций: наличие бронхоэктазов, ХОБЛ и хирургического лечения легких, бронхиальная астма и приём ГКС. Доля пациентов с коморбидностью составила 17 % (n=6).

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% $p=0,8$, $\chi^2=0,05$) и кровохарканье (31,1% и 17,2% $p=0,12$, $\chi^2=2,3$). Боли в грудной клетке отмечали 20% пациентов с ХАЛ и 12,2% пациентов из группы сравнения ($p=0,28$, $\chi^2= 1,16$). Пациенты с ХАЛ чаще предъявляли жалобы на одышку (33,8% и 11,4% $p=0,01$, $\chi^2=6,1$).

Таким образом, несмотря на различные варианты фоновых заболеваний, отсутствие или наличие присоединённой грибковой инфекции, в клинической картине у обследованных лиц преобладали схожие жалобы, которые имели неспецифичный характер.

Необходимо отметить, что жалобы и клинические симптомы при различных подтипах ХАЛ имели свои особенности. У 16,6% (n =5) пациентов с простой одиночной аспергиллёмой и у трех пациентов с нодулярной формой ХАЛ клиническая симптоматика отсутствовала. Изменения в легких у этих пациентов

диагностированы при плановой рентгенографии. Кровохарканье и одышка преобладали в подгруппе пациентов с фиброзирующей формой ХАЛ (таблица 6).

Таблица 6 – Клиническая симптоматика различных подтипов хронического аспергиллёза легких

Клинические симптомы	Клинико-лучевые формы ХАЛ				
	Простая аспергиллема (n=30)	Неспецифические изменения (n=10)	Кавитарная форма (n=21)	Фиброзирующая форма (n=7)	Нодулярная форма (n=6)
Лихорадка >38	11 (36,67%)	4 (40,00%)	5 (23,81%)	6 (85,71%)	1 (16,67%)
Кашель	23 (76,67%)	10 (100,00%)	21 (100,00%)	7 (100%)	2 (33,33%)
Одышка	6 (20,00%)	4 (40,00%)	8 (38,10%)	7 (100,00%)	0 (0,00%)
Кровохарканье	9 (30,00%)	3 (30,00%)	6 (28,57%)	4 (57,14%)	0 (0,00%)
Обструктивный синдром	6 (20,00%)	4 (40,00%)	9 (42,86%)	2 (28,57%)	1 (16,67%)
Боль в грудной клетке	4 (13,33%)	1 (10,00%)	3 (14,29%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)

3.2 Результаты лабораторных исследований

При микроскопии мокроты, БАЛ, постоперационного материала, отделяемого из полостей грибы *Aspergillus* spp. обнаружены у 35 (50%) пациентов с ХАЛ. При культуральном исследовании возбудитель выявлен в 42 (58%) случаях. В целом, микологическое подтверждение диагноза получено у 78,3% (n=58) обследованных.

Наиболее частыми возбудителями ХАЛ были *Aspergillus fumigatus* (n= 32, 42%), *A. niger* (n= 11, 14,8%), *A. flavus* (n=3, 4,1%), *A. ochraceus* (n =1, 1,35%). Инфекция, вызванная двумя и более грибами рода *Aspergillus* выявлена у 27 пациентов (36,5%). Положительный результат микологических исследований в

группе сравнения наблюдали в 4 случаях (11,4%), в основном при исследовании мокроты, что было расценено как колонизация верхних дыхательных путей микромицетами.

Повышение титра специфического IgG к *Aspergillus* в сыворотке крови отмечено у 63,5% (n= 47) пациентов с ХАЛ. Титр противоаспергиллезных антител в сыворотке крови у пациентов с ХАЛ колебался от 1:50 до 1:3200, среднее значение – $1: 494,59 \pm 640,24$, медиана – 1:200 (Рисунок 11).

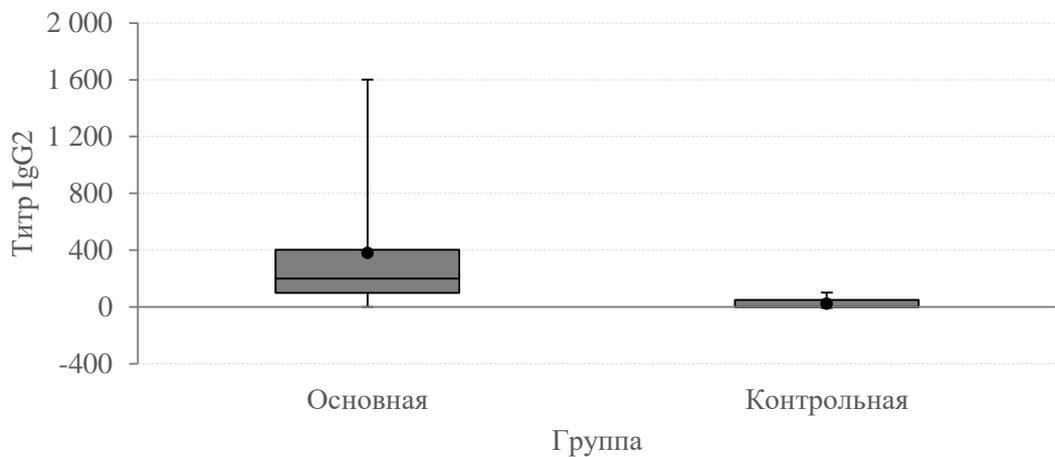


Рисунок 11 – Уровень специфических антител в сыворотке крови у пациентов основной и контрольной групп

В группе сравнения ложноположительные результаты при определении IgG в сыворотке крови получены у трёх (8,6%) обследованных, максимальное значение составило 1:400. Положительный тест на галактоманнан *Aspergillus* в респираторных жидкостях наблюдали у 27 (41%) пациентов с ХАЛ. Ложноположительных результатов при данном методе исследования получено не было. Индекс оптической плотности (ИОП) варьировал от 0 до 10,4, среднее значение составило $1,57 \pm 2,33$, медиана – 0,33 (Рисунок 12).

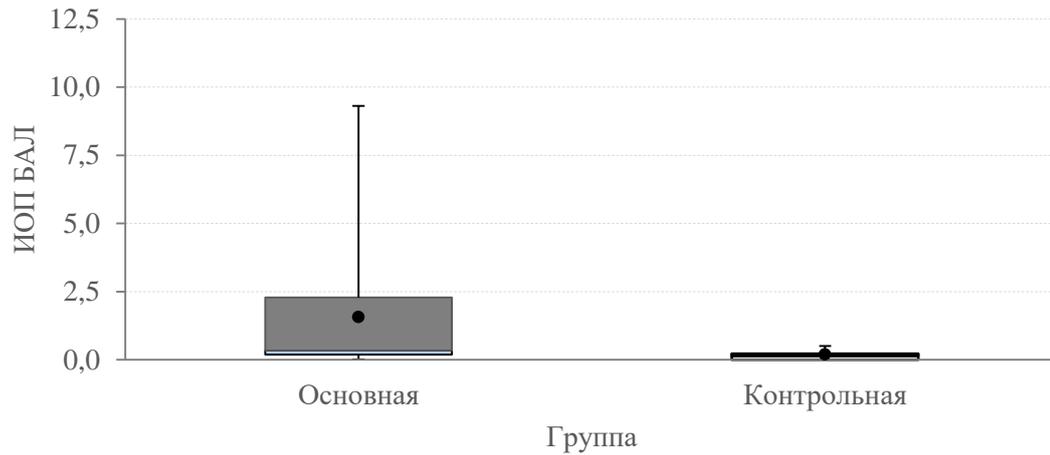


Рисунок 12 – Уровень индекса оптической плотности в респираторных жидкостях у пациентов с хроническим аспергиллёзом легких

Сводные данные о частоте положительных лабораторных тестов у пациентов с ХАЛ представлены на гистограмме (Рисунок 13).

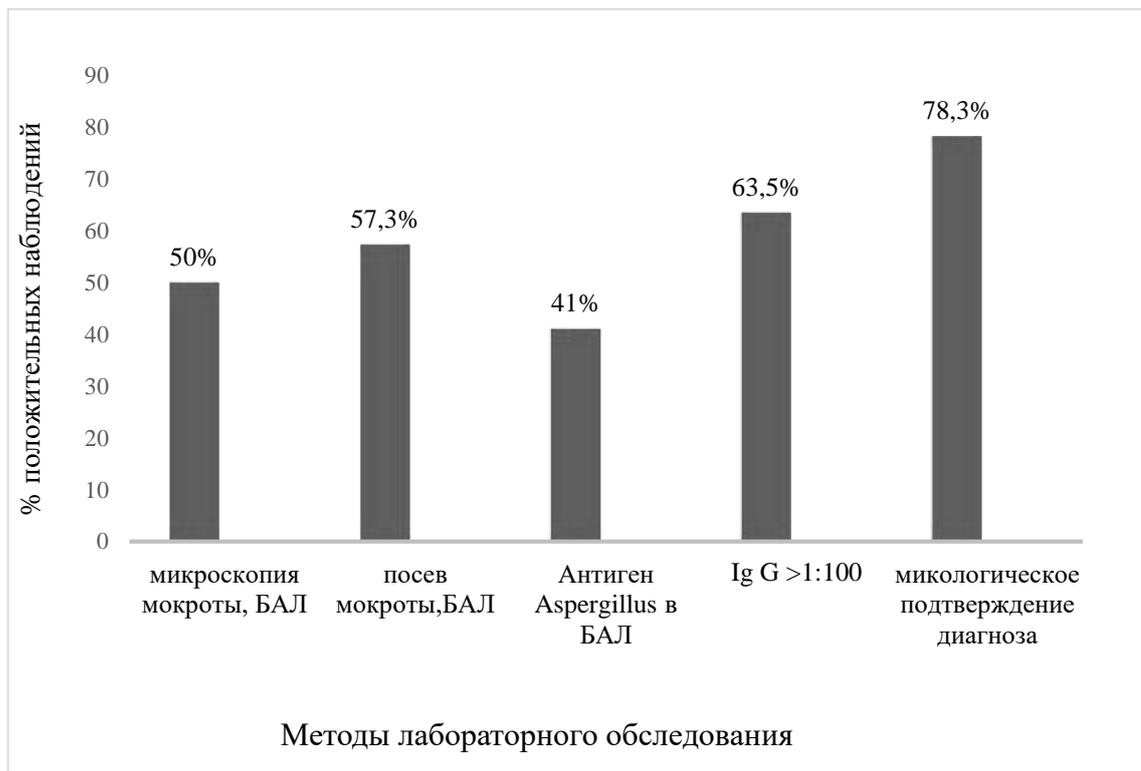


Рисунок 13 – Частота положительных лабораторных тестов у пациентов с хроническим аспергиллёзом легких

Лабораторное обследование пяти 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 аспергиллем 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 ($p < 0,05$). В группе пациентов с простой одиночной аспергиллемой чувствительность и специфичность лабораторных методик оказалась низкой (40-60%). Методом посева грибы рода *Aspergillus* чаще обнаруживались у пациентов с неспецифическими изменениями по данным КТ. Сведения о частоте положительных результатов лабораторных методов у пациентов с различными подтипами ХАЛ приведены в таблице 7.

Таблица 7 – Частота положительных лабораторных тестов в зависимости от формы хронического аспергиллёза лёгких (* $p < 0, 05$)

Методы лабораторной диагностики	Клинико-лучевые формы ХАЛ					Всего
	Простая аспергиллема (n=30)	Кавитарный ХАЛ (n=21)	Фиброзирующий ХАЛ (n=7)	Неспецифические изменения (n=10)	Нодулярный аспергиллез (n=6)	
Микроскопия биосубстратов	16 (53%)	12 (57%)	3 (43%)	6 (60%)	-	37 (50%)
Культуральное исследование	17 (57%)	12 (57%)	3 (43%)	9 (90%)	1	42 (57,5%)
Положительный антиген <i>Aspergillus</i> в БАЛ	12 (40%)	8 (38%)	3 (43%)	4 (40%)	-	27 (41%)
IgG к <i>Aspergillus</i> в титре >1:100	13 (43,3%)	18 (85%)*	7 (100%)*	6 (60%)	1	47 (63,5%)

3.3 Результаты инструментальных методов исследования

При проведении исследования функции внешнего дыхания у пациентов с диагностированным ХАЛ определялись более выраженные обструктивные нарушения. Отмечено достоверное различие по уровню ФЖЕЛ на основании данных спирометрии (54,5% и 26,7% $p=0,001$, $\chi^2=6,4$) (Рисунок 14).

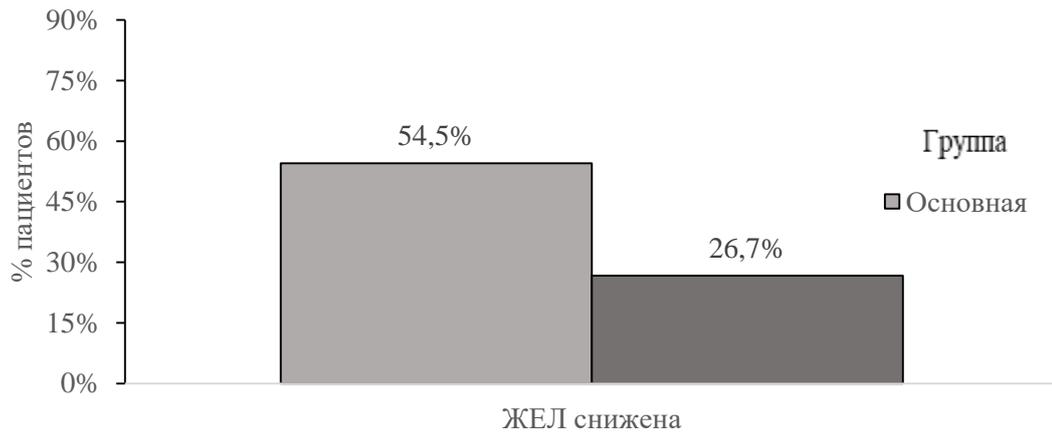


Рисунок 14 – Сравнение пациентов по результатам определения уровня ЖЕЛ по данным спирометрии ($p=0,001$)

Показатели ОФВ1 в основной группе составили $66,72 \pm 28,08\%$ от должной величины, в группе контроля - $91,67 \pm 13,63\%$ от должной величины, что так же имело достоверные различия ($p=0,02$) (Рисунок 15)

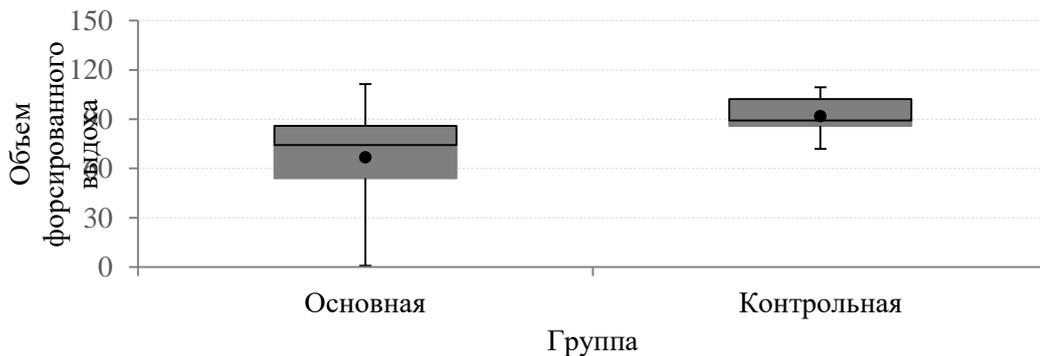


Рисунок 15 – Сравнение пациентов по результатам ОФВ1 по данным спирометрии ($p=0,02$)

При проведении бронхоскопии признаки бронхита выявлены у 45 пациентов (64,4%) с ХАЛ, и у 25 (71,4%) лиц контрольной группы ($p=0,41$, $\chi^2=0,67$).

3.4 Результаты компьютерной томографии

КТ-семиотика ХАЛ отличалась полиморфизмом и демонстрировала разнообразные, не всегда специфичные признаки. В таблице 8 представлены данные о различных типах изменений в легких у пациентов с ХАЛ.

Таблица 8 – Частота встречаемости КТ - изменений в легких у пациентов с хроническим аспергиллёзом легких

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 серпа»	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
Фиброателектаз/консолидация	23	31,1	21-41
Очаговые изменения	15	20,5	12-29

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

Из таблицы следует, что наряду с типичными КТ -признаками (полость в легком с содержимым и воздухом) у пациентов с ХАЛ высока вероятность выявления дополнительных, неспецифичных признаков (утолщение плевры, бронхоэктазы, эмфизема).

Характерный для аспергиллеза признак (симптом «воздушного серпа») - полость с солидным содержимым и воздухом достоверно чаще встречался у пациентов с ХАЛ - в 49 случаях из 74 (66,2%), чем в группе контроля в 9 случаях из 35 (25,7%) ($p < 0,0001$, $\chi^2 = 15,65$). Данный симптом в контрольной группе

определяли у пациентов с полостными аденокарциномами и абсцессами легких (Рисунок 16).

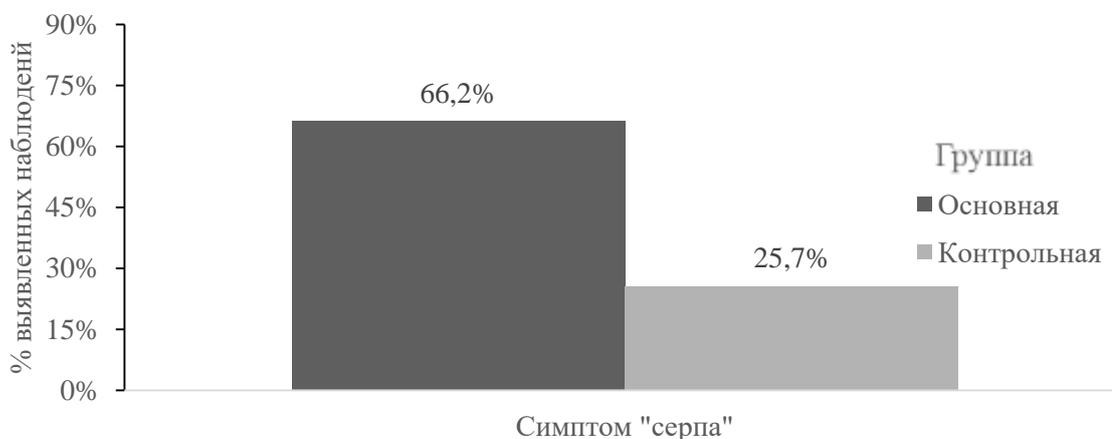


Рисунок 16 – Сравнительная частота встречаемости симптома «воздушного серпа» у пациентов с хроническим аспергиллёзом легких и в группе контроля

Помимо симптома «воздушного серпа», при сравнительном анализе КТ-картины у пациентов основной и контрольной группы выявлены достоверные различия в следующих симптомах: наличие в легком кисты либо полости (75,7% и 45,7% $p=0,0017$, $\chi^2=9,5$), наличие солидного образования (13,5% и 40% $p=0,0018$, $\chi^2=9,7$), утолщение плевры (54,05% и 29% $p=0,017$, $\chi^2=5,7$), эмфизема легких (74% и 40%, $p=0,0005$, $\chi^2=12,05$).

Симптом «матового стекла» выявлен у 19% ($n=14$) пациентов основной и 34% ($n=12$) пациентов контрольной групп ($p=0,07$). Данный симптом в группе с ХАЛ встречался частью симптома «мозаичной перфузии» легочной паренхимы, обусловленной ХОБЛ. В контрольной группе симптом «матового стекла» был в основном представлен участками уплотнения паренхимы легкого, расположенными вокруг полостных и солидных образований.

По результатам КТ в соответствии с диагностическими рекомендациями ERS/ESMID (2016) выделяли четыре клиничко-рентгенологических варианта ХАЛ. Преобладали пациенты с простой одиночной аспериллемой ($n=30$, 40%) и кавитарной формой ХАЛ ($n=21$, 28%). Пациенты с диагнозами нодулярный ($n=6$, 8%) и фиброзирующий аспергиллез ($n=7$, 10%) составляли приблизительно равные

группы (рисунок 17). Подострый инвазивный аспергиллез легких, обычно возникающий у пациентов с умеренной иммуносупрессией, в настоящее время так же считается подтипом ХАЛ, однако, его диагностика и лечение аналогичны инвазивному легочному аспергиллезу (ИАЛ). Пациенты с диагнозом подострый инвазивный аспергиллез не включены в исследование.

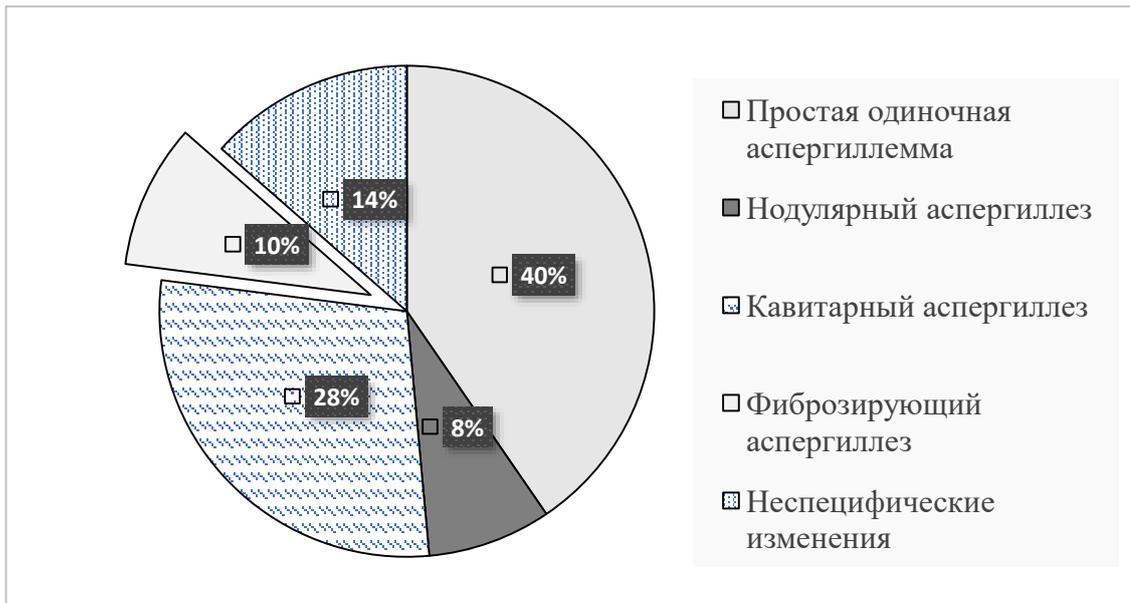


Рисунок 18 – Клинико-рентгенологические варианты хроническим аспергиллёзом легких (n=74)

3.4.1 Простая одиночная аспергиллема

Простая одиночная аспергиллема выявлена у 30 пациентов (40 %), средний возраст $56,4 \pm 15,4$ лет, возрастной диапазон от 27 до 81 года, мужчин -14, женщин -16. Во всех случаях изменения были односторонними. В качестве фонового заболевания преобладала деструктивная пневмония (n=12, 40 %), в том числе два случая на фоне Covid-19.

Аспергиллёмы представлены полостью с мягкотканым субстратом в 24 случаях, эндобронхиальная аспергиллема выявлена у 6 пациентов. КТ-семиотика аспергиллем так же включала симптом утолщения прилежащей плевры (53,3 %, n=16) и эмфизему лёгких (56,7%, n=17).

У одного пациента наблюдали сочетание аспергиллемы и рака легкого. Диагноз подтвержден лабораторными исследованиями, гистологическим исследованием биопсийного материала, взятого при бронхоскопии.

При анализе КТ-архива наблюдали единичный случай формирования «грибкового шара» в ранее существующей полости, выявляемый в виде неровности ее внутренней стенки при КТ легких (Рисунок 19).

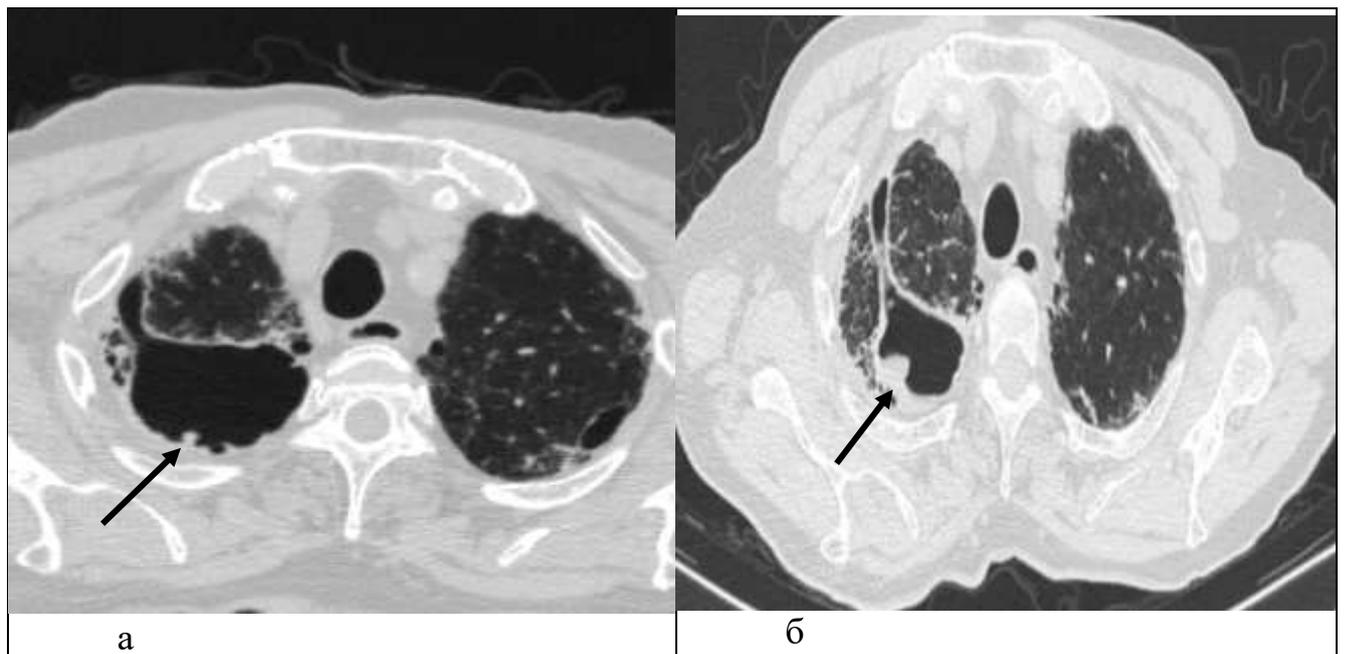


Рисунок 19 - Пациент Д. 77 лет (и/б 174/3, 2018г.). Основное заболевание: идиопатический легочный фиброз. Компьютерные томограммы грудной клетки (аксиальная проекция, легочное окно). Жалобы: одышка, кашель с мокротой слизисто-гнойного характера. Данных за туберкулёз легких не получено. При первичном исследовании (а) в верхней доле правого легкого определяется полость с неровным внутренним контуром (стрелка). При обследовании через 3 месяца (б) внутри полости сформировался грибковый шар (стрелка). По результатам анализа крови IgG Aspergillus 1:3200 (норма не более 1:100). Назначена антимикотическая терапия

В случаях эндобронхиальных аспергиллем признаков нарушения бронхиальной проходимости по данным КТ не выявлено. Нами представлено клиническое наблюдение эндобронхиальной аспергиллемы, ошибочно расцененной по данным КТ как туберкулема и гамартома, с последующим подтверждением диагноза гистологическим и серологическим исследованием (Рисунок 18).

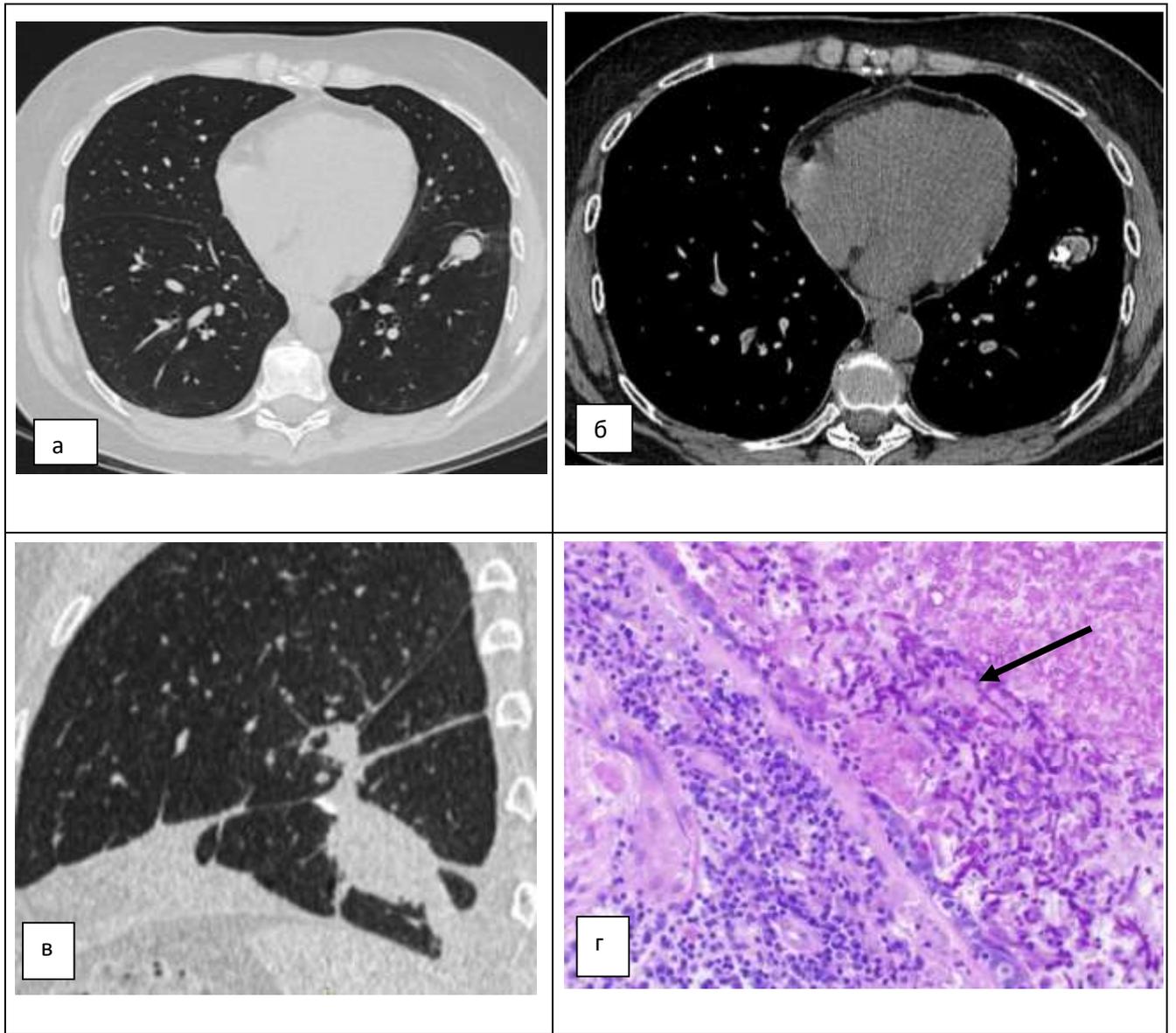


Рисунок 20 – Пациентка П., 52 года (и/б №1018/3, 2018г.). ХАЛ, эндобронхиальная аспергиллема. Состояние после атипичной резекции S8 левого легкого. При КТ грудной клетки в легочном окне (а) в S8 левого легкого в просвете бронха определяется патологическое образование, отделенное от стенки бронха серповидной прослойкой воздуха. В средостенном окне (б) в структуре образования выявляется обызвествленный участок. Выполнена атипичная резекция S8 левого легкого по поводу периферического образования неуточненной природы. В послеоперационном периоде у пациентки развился осумкованный плеврит (в). Результат теста на галактоманнан в плевральной жидкости положительный, ИОП=0,94 (диагностически значимый индекс оптической плотности для плевральной жидкости $\geq 0,5$). При гистологическом исследовании (г) выявлены признаки аспергиллёза лёгких: скопления мицелия грибов рода *Aspergillus*, инвазия мицелия в стенку бронха (стрелка). Окраска реактивом Шиффа (PAS-реакция), ув. $\times 400$.

Гистологическое подтверждение аспергиллем в результате оперативного лечения получено в 53% (n=16) случаях. Антимикотическую терапию, в том числе в до- и послеоперационном периодах получали 27 пациентов.

3.4.2 Кавитарный (полостной) аспергиллёз легких

Кавитарный хронический аспергиллез легких выявлен у 21 пациента. Возраст пациентов варьировал от 19 до 78 лет (средний возраст $52 \pm 13,4$ года), отмечено практически одинаковое соотношение мужчин и женщин (47% и 53% соответственно). Все пациенты имели предшествующее развитию аспергиллеза заболевание легких, чаще - туберкулёз (n=12, 63%). Во всех случаях в легких отмечали более выраженные нарушения архитектоники легочной ткани, чем у пациентов с простой одиночной аспергиллемой, с наличием множественных полостей, бронхоэктазов, фиброзных изменений. Поражение легких было в равной степени одно- и двусторонним.

Согласно диагностическим рекомендациям (Denning D.W., et al., 2016), для пациентов этой группы характерно наличие признаков прогрессии заболевания с нарастанием изменений в легкое и клиническое ухудшение. В качестве примера приводим клиническое наблюдение (Рисунок 20).

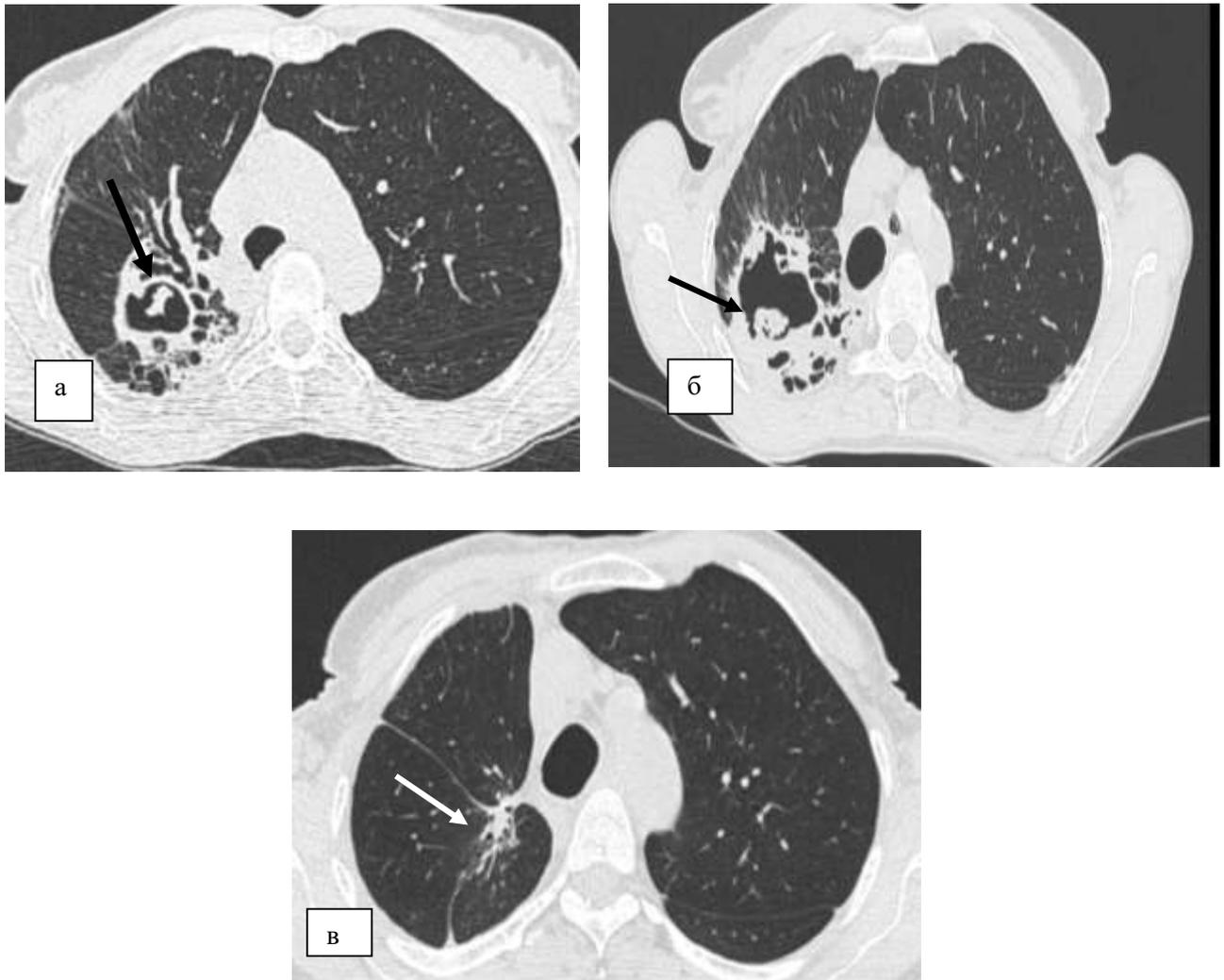


Рисунок 20 – Пациентка Р. 63г. (и/б № 1226/3, 2021г.). Кавитарная форма ХАЛ. Фоновое заболевание – деструктивная пневмония, ХОБЛ. Рецидивирующее легочное кровохарканье и легочное кровотечение. КТ грудной клетки, легочное окно, аксиальная проекция (а): в верхней доле правого легкого определяется мультикистозная трансформация легочной ткани с наличием мягкотканного содержимого в наиболее крупной полости (стрелка). В динамике (б) отмечали увеличение размеров и изменение положения внутрипросветного сордержимого. Положительный тест на галлактоманнан в БАЛ (ИОП=1,1). Микроскопия и посев респираторных биосубстратов отрицательные. На фоне приема антимикотических препаратов выполнена правосторонняя верхняя лобэктомия с плеврэктомией и декортикацией легкого. При контрольной КТ (в) в легких определяются постоперационные изменения в виде фиброзных тяжей (отмечено стрелками)

3.4.3 Фиброзирующий аспергиллёз легких

Фиброзирующий ХАЛ выявлен у 7 (12%) пациентов: 5 мужчин и две женщины в возрасте 33–62 лет (медиана возраста - $52 \pm 16,2$ лет). Во всех случаях отмечены двусторонние изменения, эмфизема, очаги и участки уплотнения в легких, утолщение плевры выявлено в пяти случаях из семи (Рисунок 21).

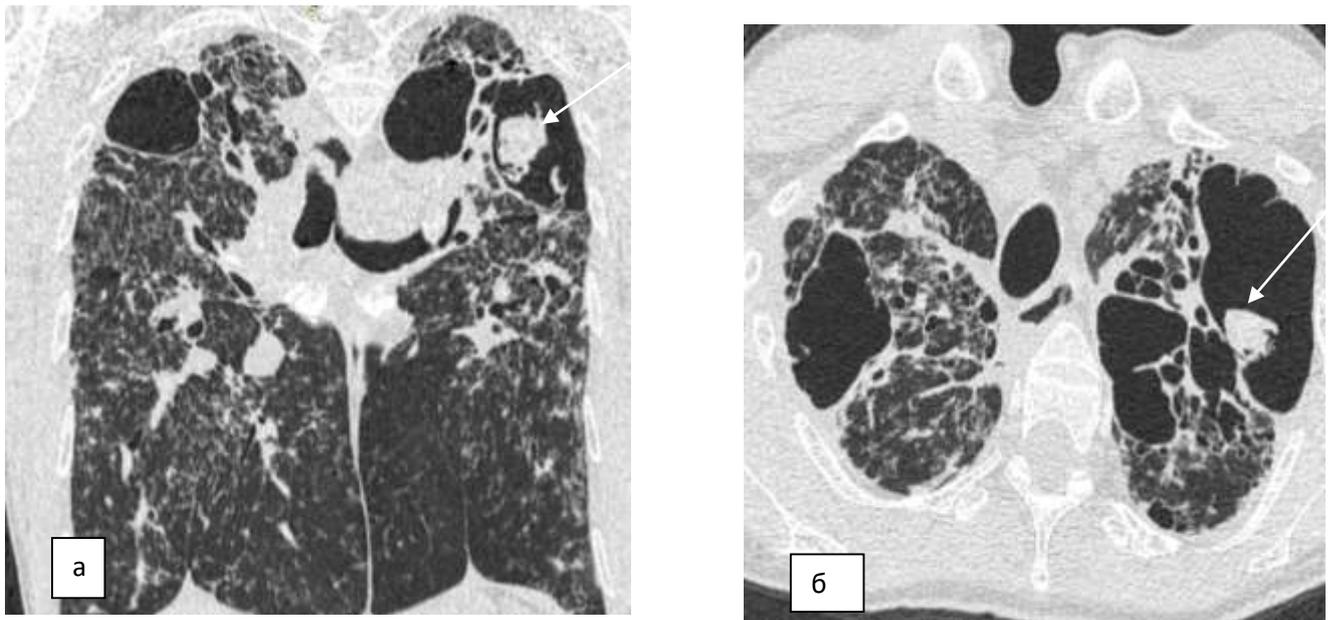


Рисунок 21– Пациент Р., 47 лет (и/б № 400/3). Высокоразрешающая КТ легочное окно, корональная (а) и аксиальная (б) проекции. ХАЛ, фиброзирующая форма. Основное заболевание – саркоидоз (легочно-медиастинальная форма), ХОБЛ. Выраженные двусторонние фиброзные изменения в легких с формированием буллезных полостей, в одной из которых сформировался грибковый шар (стрелки). IgG к *Aspergillus fumigatus* 1:3200 (норма не более 1:100), антиген *Aspergillus* в промывной жидкости из бронхов отрицательный (ИОП = 0,1), результаты микологических исследований отрицательные. Назначена антимикотическая терапия

Дыхательная недостаточность I–II степени и положительный титр специфического IgG выявлены у всех больных, в четырех случаях из семи – кровохарканье. Микроскопия и посев респираторных биосубстратов дали положительный результат в 50% случаев.

3.4.4 Нодулярный аспергиллёз легких

Нодулярный ХАЛ выявлен у 6 (8%) больных, соотношения по полу 1:1. Средний возраст пациентов составил $50,2 \pm 15,1$ лет. У 50% пациентов нодулярный аспергиллез диагностировали на фоне ХОБЛ. Клиническая картина – неспецифичная, слабо выраженная, основная жалоба пациентов – кашель. Узловое образование в легком в трех из 6 случаев выявлено при плановой рентгенографии.

В двух наблюдениях удалось проследить срок возникновения полости в структуре узлового инфильтрата: он составил два и четыре месяца от первичного выявления образования. Участков обызвествления в структуре образований не выявлено. Размеры образований варьировали от 12 до 31 мм. Пробы на туберкулез во всех случаях были отрицательными. Узловые образования определяли в верхних долях в четырех случаях из 6, в нижней доле правого легкого – в одном наблюдении. Образования имели лучистые контуры в двух наблюдениях, что симулировало на КТ-изображениях аденокарциному легкого. Центральный гиподенсный участок, представленный формирующейся полостью, выявлен у трех пациентов.

Диагноз нодулярного ХАЛ установили при гистологическом исследовании постоперационного материала в пяти наблюдениях.

В большинстве случаев узловые образования в легких ошибочно трактовались как туберкулезный процесс или опухолевое образование (Рисунок 22).

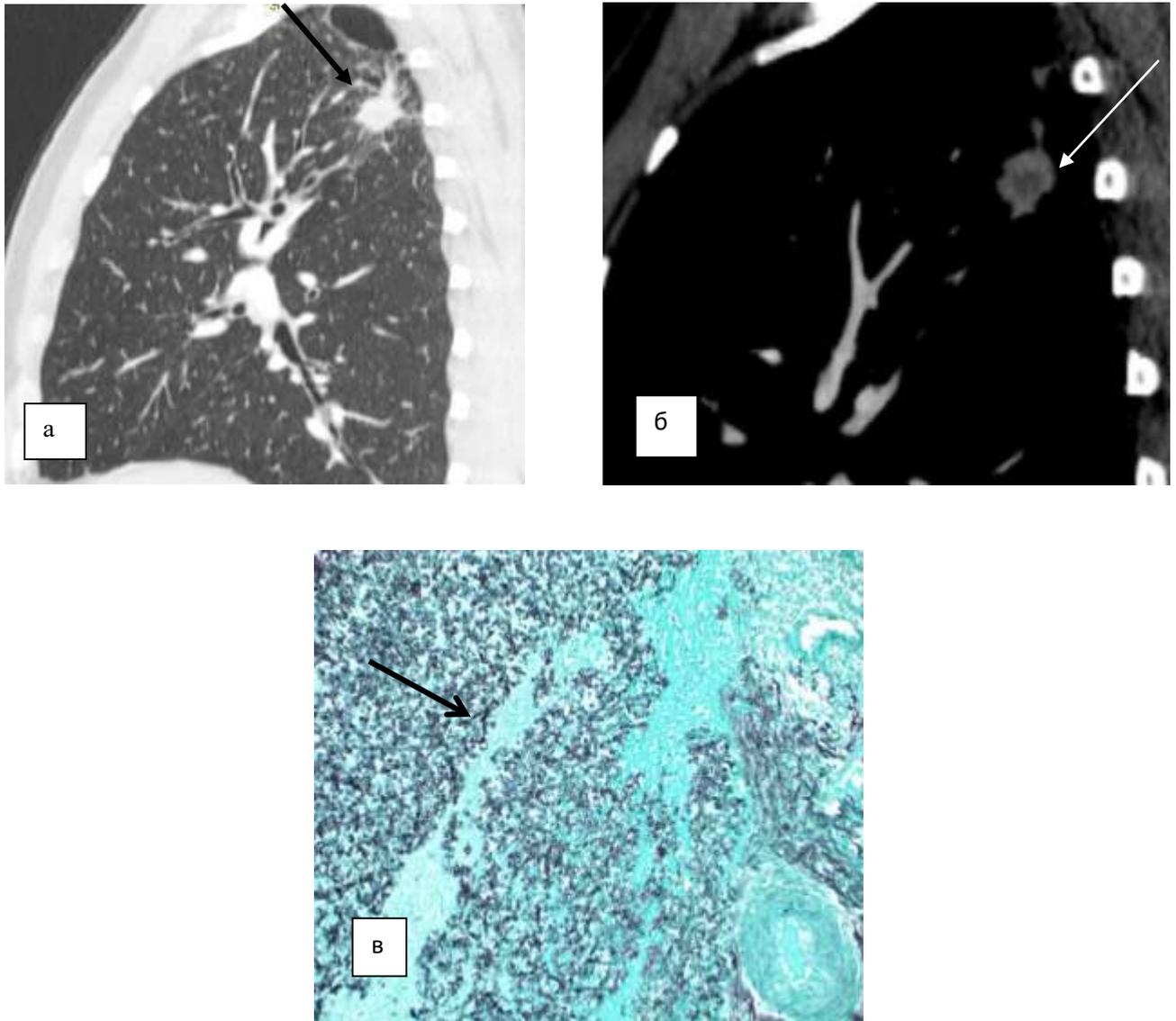


Рисунок 22 - Пациент Ф., 50 лет (и/б № 1302/3, 2018г.). КТ грудной клетки, сагиттальная проекция легочное (а) и средостенное (б) окно. Пациент поступил в онкологический диспансер в связи с выявленным при диспансеризации на рентгенограмме грудной клетки образованием в верхней доле правого легкого. Консультирован фтизиатром: данных за туберкулез не получено, диаскин-тест – отрицательный. При выполнении комплексного обследования (УЗИ брюшной полости, ФГДС, ирригоскопия) органическая патология исключена. По результатам КТ грудной клетки КТ-картина может соответствовать периферическому образованию (Сг.) верхней доли правого легкого на фоне признаков ХОБЛ. Выполнили правостороннюю верхнюю лобэктомию. При гистологическом исследовании постоперационного материала в стенке хронического абсцесса определяются скопления мицелия грибов рода *Aspergillus* (стрелка). При окраске материала по Грокотту, ув. $\times 200$ (в) выявили признаки аспергиллеза легкого, данных за онкологический процесс получено

По результатам обследования в послеоперационном периоде данных за рецидив нодулярного ХАЛ не получено.

3.4.5 Неспецифические изменения

Диагностическим критериям по данным КТ не соответствовали 10 пациентов (14%). Женщин было 70%, мужчин – 30%, медиана возраста – 60 лет (47÷67). Основное фоновое заболевание – бронхиальная астма (60%), все пациенты жаловались на кашель. Кровохарканье наблюдали у трёх пациентов (30%). КТ семиотика включала бронхоэктазы (n=9, 90%), эмфизему (n=8, 80%), очаги, в том числе по типу «дерева в почках» (n=9, 90%), а также участки фиброателектазов (n=7, 70%). В большинстве случаев (90%) процесс был двусторонний. Диагноз ХАЛ подтвержден лабораторными методами, у всех отмечали положительную динамику на фоне антимикотической терапии (Рисунок 23).

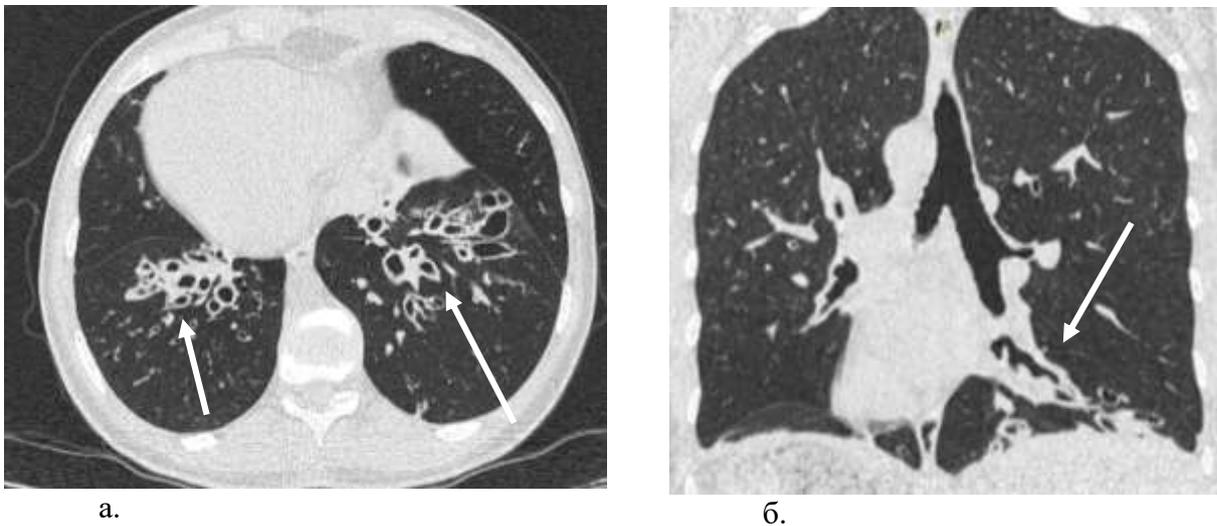


Рисунок 23 – Пациентка К., 38 лет (и/б № 887/3, 2019г.). Высокоразрешающая КТ лёгких в аксиальной (а) и коронарной (б) проекциях. Основное заболевание: синдром Зиверта-Картагенера (транспозиция внутренних органов), первичная мукоцилиарная недостаточность, бронхоэктатическая болезнь. В нижних долях лёгких определяются мешотчатые бронхоэктазы с неравномерным утолщением стенок бронхов (указано стрелками). Антиген *Aspergillus* в БАЛ отрицательный (ИОП =0,24). Титр IgG к грибам *Aspergillus* 1:1600 (норма не более 1:100), при культуральном исследовании мокроты получен рост *Aspergillus* spp. На основании

данных лабораторных исследований установлен диагноз ХАЛ. На фоне консервативной антимикотической терапии отметили положительную клиническую динамику и отсутствие лабораторных признаков активности аспергиллезной инфекции. Данные КТ не изменились.

ГЛАВА 4. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКОГО АСПЕРГИЛЛЁЗА И НЕМИКОТИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ ЛЁГКИХ С ПОМОЩЬЮ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ

4.1. Построение дискриминантной математической модели

Учитывая вышеизложенное, можно сделать вывод, что как КТ-картина, так и отдельные лабораторные методы не дают абсолютной возможности в проведении дифференциальной диагностики между ХАЛ и немикотическими заболеваниями лёгких. Для повышения диагностической информативности методов диагностики ХАЛ создана математическая модель, построенная на комплексе наиболее значимых КТ - признаков и клинико-лабораторных данных.

В результате дискриминантного анализа получена статистически значимая модель ($p < 0,001$) вероятности подтверждения или отрицания ХАЛ с общей классификационной способностью 86,23%. Чувствительность модели составила 82,43%, специфичность - 94,28%, что превышает диагностическую информативность любого отдельно взятого лабораторного метода и наиболее характерного из КТ-признаков симптома «воздушного серпа». Полученная модель позволяет правильно классифицировать пациентов основной и контрольной групп в 86,23% случаях.

Данные о числе правильно и неправильно классифицированных наблюдений приведены в таблице 9.

Таблица 9 - Классификационная матрица

Группы наблюдения	% верных прогнозов	Группы прогноза	
		Контрольная группа	ХАЛ
Контрольная группа	94,28	33	2
ХАЛ	82,43	13	61
Всего	86,23		

Каждая из пяти переменных вносит статистически значимый вклад в ($p < 0,05$) в дискриминантную функцию. Полученная модель дифференциальной диагностики статистически достоверна (критерий $F = (5,102) = 27,291$; $p < 0,001$).

Модель содержит пять переменных, представленных в таблице 10.

Таблица 10 - 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	$p = 0,017$
Ревматологическое заболевание	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 приведенных ниже формул, которые могут быть использованы для прогнозирования наличия либо отсутствия ХАЛ, то есть для классификации пациента в основную либо контрольную группу (3, 4).

$$\text{ЛДФ1} = -3,7 + 5,57 \cdot X_1 + 2,6 \cdot X_2 + 0,04 \cdot X_3 + 0,42 \cdot X_4 + 1,14 \cdot X_5 \quad (3)$$

$$\text{ЛДФ2} = -1,91 + 0,05 \cdot X_1 + 1,14 \cdot X_2 + 1,85 \cdot X_3 + 2,51 \cdot X_4 - 0,54 \cdot X_5 \quad (4)$$

где

X_1 - результат посева или микроскопии биосубстратов (1-положительный, 0 – отрицательный);

X_2 - результат наличия симптома «воздушного полумесяца» при КТ легких (1-симптом присутствует, 0- симптом не определяется);

X_3 – результат наличия симптома «матового стекла» при КТ легких (1-симптом присутствует, 0- симптом не определяется);

X_4 – наличие у пациента ревматологического заболевания (1-заболевание присутствует, 0 – заболевания нет);

X_5 – результат определения антигена *Aspergillus* в БАЛ (1 – положительный результат, 0-отрицательный результат).

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

Если полученное значение $\text{ЛДФ1} > \text{ЛДФ2}$, то с большей вероятностью, чем при традиционном дифференциальном диагнозе, основанном на отдельных симптомах заболевания, можно утверждать, что у пациента имеет место ХАЛ. В обратном случае следует исключить грибковую инфекцию.

Далее приводим примеры использования дискриминантной модели для дифференциальной диагностики у пациентов с противоречивыми данными различных методов обследования.

4. 2 Клинические примеры использования дискриминантной математической модели

Наблюдение 1 (Рисунок 24).

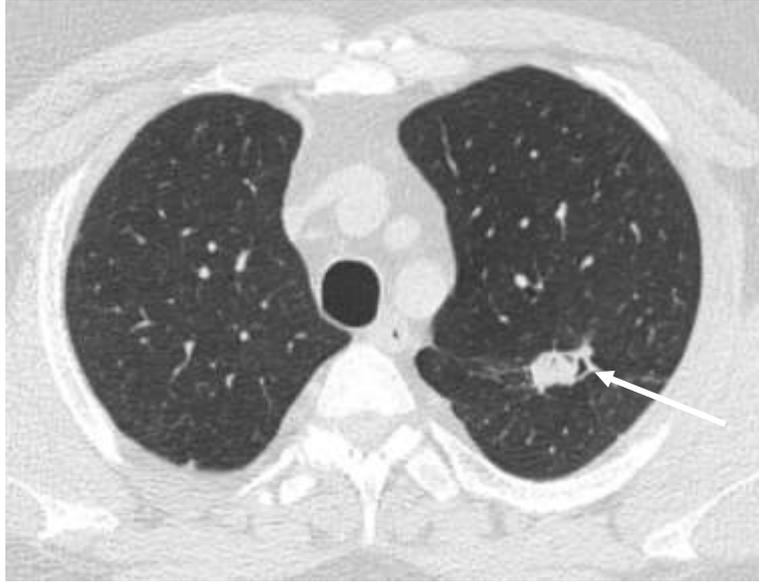


Рисунок 24 - Пациент Г., 50 лет (и/б № 428/3, 2021г.). КТ на уровне верхних отделов лёгких, аксиальная проекция. Основное заболевание – гранулематоз Вегенера с поражением легких, глаз, почек, кожи. Проводилась терапия системными ГКС. На КТ грудной клетки определяется полостное образование верхней доли левого легкого, с солидным содержимым внутри и серповидной полоской воздуха (отмечено стрелкой). Титр IgG к *Aspergillus* отрицательный (1:50). Антиген *Aspergillus* промывной жидкости из бронхов отрицательный (ИОП=0,6). При микроскопии промывной жидкости из бронхов обнаружен мицелий микромицета

У пациента с характерной КТ-картиной и выявленным при микроскопии мицелием микромицета, отсутствовали антиген *Aspergillus* в БАЛ и изменение титра специфического IgG в сыворотке крови. При ретроспективном анализе результатов обследования пациента Г. с вычислением линейных дискриминантных функций получены значения: ЛДФ1=4,89 и ЛДФ2=1,78. Наибольшее значение приняла функция, соответствующая группе больных с ХАЛ. Таким образом, в данном клиническом наблюдении на основании заключения разработанной математической модели диагностирован ХАЛ. На фоне антимикотической терапии

пациенту выполнена левосторонняя верхняя лобэктомия, материал направлен на гистологическое исследование, по результатам которого диагноз ХАЛ подтвержден.

Наблюдение 2.

В случаях отсутствия симптома «воздушного серпа» при КТ лёгких диагностика ХАЛ затруднена. Полученная модель позволяет дифференцировать редкие, не типичные формы ХАЛ. Приводим описание клинического случая нодулярной формы ХАЛ (Рисунок 25).

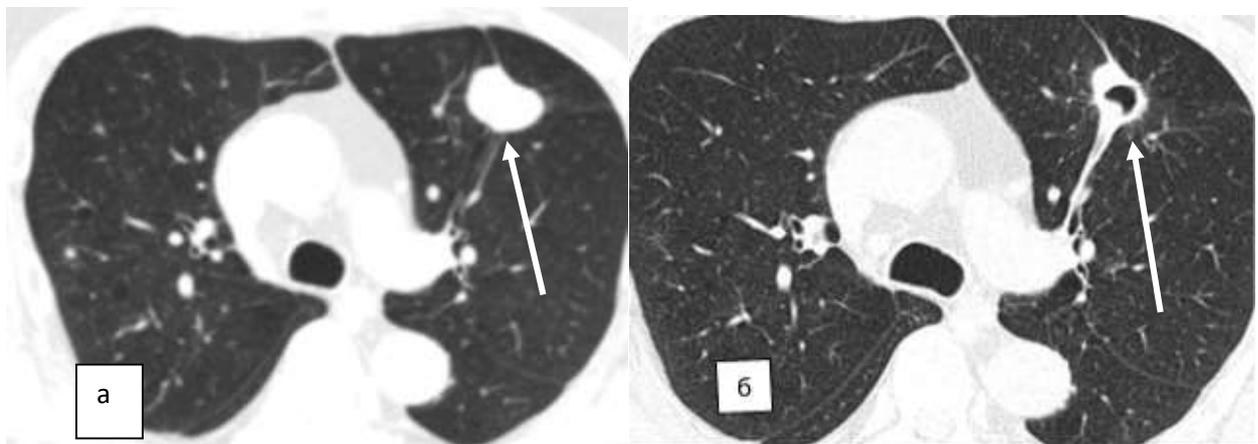


Рисунок 25 - Пациент М., 60 лет (и/б № 304/3, 2021г.). Нодулярная форма ХАЛ. КТ грудной клетки, легочный режим, аксиальные срезы. Пациент поступил в хирургический стационар по поводу острого холецистита. В связи с жалобами на редкий кашель выполнена рентгенография, и в последующем КТ грудной клетки. В S3 левого легкого выявлено узловое образование неправильной округлой формы с четкими контурами, размерами 32x21 мм, с тяжом к костальной плевре (отмечено стрелкой). Вдоль нижнего контура образования проходит субсегментарный бронх (а). При контрольном исследовании через четыре месяца отмечается появление полости распада в образовании (б) (стрелка)

У пациента отсутствовали классические признаки ХАЛ - полость с «грибковым шаром», при микроскопии респираторных биосубстратов грибки так же не выделены. При посеве БАЛ получен рост *Aspergillus* spp. Тест на IgG к *Aspergillus* в сыворотке крови – 1:200 (норма менее 1:100).

При использовании полученной нами модели получены следующие значения линейных дискриминантных функций: ЛДФ1=1,87, ЛДФ2= - 1,86. Установлен

диагноз ХАЛ, редкая нодулярная форма. Пациенту назначена антимикотическая терапия, при контрольном исследовании через 4 месяца отмечается появление полости распада в образовании, что так же характерно для нодулярного подтипа ХАЛ.

Наблюдение 3.

В 5 случаях (6,7%) на КТ выявляли изменения, характерные для аспергиллемы, результаты лабораторных исследований при этом были отрицательные. В качестве иллюстрации приводим наблюдение 3 (Рисунок 26).

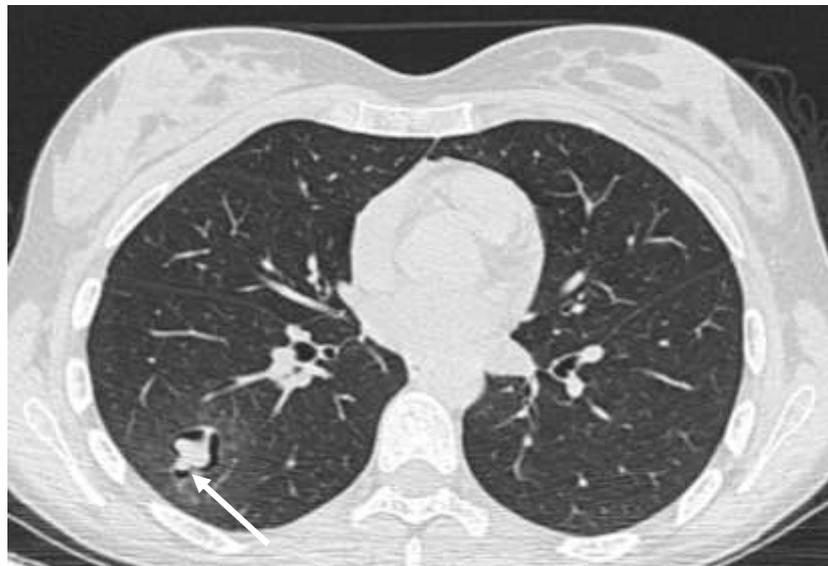


Рисунок 26 - Пациентка К., 26 лет (и/б № 625/3, 2020г.). Жалобы на рецидивирующее легочное кровохарканье. КТ лёгких, аксиальная проекция, легочный режим. Жалобы на рецидивирующее кровотечение. В S6 правого легкого определяется полостное образование с содержимым, окруженное воздушными прослойками. В окружающей легочной ткани – зона «матового стекла» (отмечено стрелкой). При ФБС выявлены признаки лёгочного кровотечения. Данные микологических исследований отрицательные. Антиген *Aspergillus* в БАЛ отрицательный (ИОП 0,13). Титр специфического IgG к *Aspergillus* в сыворотке крови отрицательный (1:50). Наличие образования и лёгочное кровотечение послужили поводом для оперативного лечения. Выполнена сегментэктомия. В результате гистологического исследования установлен диагноз – хронический абсцесс нижней доли правого легкого, данных за аспергиллёз не получено

В данном случае у пациентки с лёгочным кровотечением полостное образование с мягкотканым содержимым расценено как аспергиллема. При

ретроспективном анализе результатов обследования пациентки К. с использованием полученной математической модели наибольшее значение приняла функция, соответствующая группе пациентов без ХАЛ (ЛДФ1 = -1,06, ЛДФ2= 1,08). Таким образом, у пациентки следовало предполагать отсутствие микотической инфекции.

Наблюдение 4.

Одним из примеров ложноположительных результатов лабораторных исследований является наблюдение 4 (Рисунок 27).

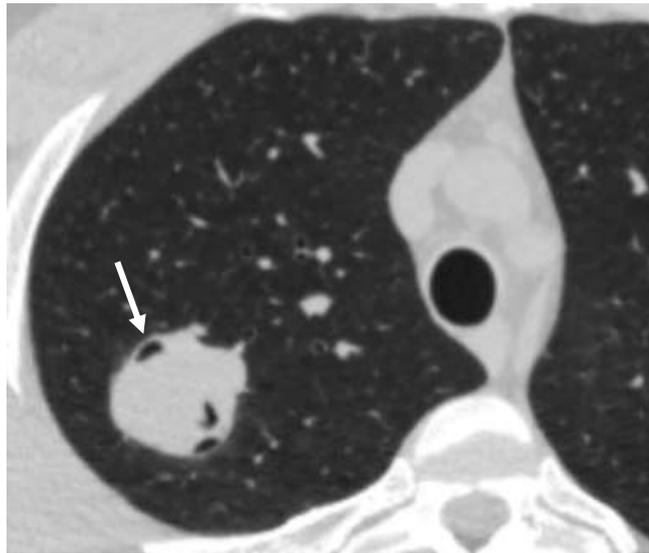


Рисунок 27 - Пациент К., 39 лет (и/б 154/3, 2019г.). Стаж курения 25 лет, жалобы на кашель. КТ лёгких в аксиальной проекции, легочный режим. В S2 правого легкого определяется полостное образование, в просвете которого солидное содержимое, отделённое от стенок полости воздушными прослойками – симптом «воздушного серпа» (указано стрелкой). Окружающая легочная ткань не изменена. С учётом отсутствия фоновых заболеваний и факторов риска ХАЛ, по результатам КТ проводился дифференциальный диагноз между туберкулёзом, аденокарциномой, абсцессом лёгкого, аспергиллемой. При обследовании на дооперационном этапе титр IgG Aspergillus в сыворотке крови 1:400 (норма не более 1:100). Выполнена лобэктомия по поводу предполагаемого ХАЛ. В результате гистологической верификации установлен диагноз: периферическая аденокарцинома верхней доли правого легкого, признаков аспергиллеза не обнаружено

В данном случае решающую роль в ложноположительном предоперационном диагнозе ХАЛ сыграл высокий титр специфического IgG к Aspergillus. По результатам КТ выставлен дифференциально-диагностический ряд

заболеваний. Однако, при ретроспективном подсчете линейных дискриминантных функций получены следующие значения: ЛДФ1 = -1,1 и ЛДФ2 = -0,77. Наибольшее значение приняла функция, соответствующая группе больных без ХАЛ. Таким образом, на основании заключения предлагаемой математической модели, пациент классифицирован в группу без ХАЛ, что подтверждается данными гистологического исследования постоперационного материала.

Наблюдение 5.

В качестве примера колонизации верхних дыхательных путей микромицетами приводим наблюдение 5 (Рисунок 28).



Рисунок 28 - Пациентка Щ. 45 лет (и/б № 372/3, 2019г.). КТ лёгких, срез на уровне главных бронхов, аксиальная проекция, легочный режим. Основное заболевание – гранулематоз Вегенера. В анамнезе длительный приём ГКС, неоднократно проводилась пульс-терапия. На границе S3/4 правого легкого определяется крупное полостное образование неправильной округлой формы с небольшим горизонтальным уровнем жидкостного содержимого (отмечено стрелкой). Перифокальные участки уплотнения по типу «матового стекла». Пациентка направлена в НИИ Микологии для исключения микоза лёгких. Результаты обследования в микологической клинике: при микроскопии мокроты элементы *Aspergillus* не обнаружены, при посеве мокроты получен рост грибковой культуры в двух образцах из трех. Микологическое исследование БАЛ дало отрицательный результат. Антиген *Aspergillus* в БАЛ отрицательный (ИОП 0,48), титр специфического IgG к *Aspergillus* в сыворотке крови отрицательный (1:100)

По итогам обследования в микологической клинике данных за ХАЛ не получено: при КТ лёгких специфических изменений не выявлено, IgG к *Aspergillus*

отрицательный, антиген *Aspergillus* в крови отрицательный, при микроскопии мокроты элементы микромицета не обнаружены. При посеве мокроты №1,2 получен рост культуры *Aspergillus spp.*, в мокроте №3 грибов не выявлено.

В результате анализа данных обследования пациентки Щ. с использованием полученной математической модели наибольшее значение приняла функция, соответствующая группе пациентов без ХАЛ (ЛДФ1 = 2,33, ЛДФ2= 2,5). Таким образом, у пациентки имела место колонизация слизистой оболочки верхних дыхательных путей и отсутствие ХАЛ.

ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ДИНАМИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ АСПЕРГИЛЛЕЗОМ ЛЁГКИХ ДО И ПОСЛЕ АНТИМИКОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

5.1 Общая характеристика пациентов, получавших антимикотическую терапию

Все пациенты с ХАЛ (n=74) проходили исследования в динамике (длительность наблюдения составила $7,28 \pm 4,74$ месяцев, минимум -1 месяц, максимум - 24 месяца). Кратность выполнения контрольных компьютерно-томографических и лабораторных исследований определял лечащий врач-миколог (медиана повторных госпитализаций составила 3 раза, максимум – 9 раз).

Консервативную антимикотическую терапию (АМТ) в том числе в до- и послеоперационном периоде получали 95,6% (n=71) пациентов. В трёх случаях простых одиночных аспергиллем у пациентов отсутствовали признаки активности процесса по данным лабораторных исследований и результатам анализа архивов КТ в течение длительного времени наблюдения. Антимикотическая терапия им не назначалась.

Для лечения ХАЛ в качестве монотерапии или последовательно применяли вориконазол (n=42, 59%) и итраконазол (n=29, 41%) в стандартных дозировках (медиана 400мг). Средняя длительность антимикотической терапии составила $4,12 \pm 1,95$ месяцев.

Распределение пациентов по длительности приема антимикотических препаратов было следующим: количество больных, принимавших антимикотическую терапию продолжительностью от 1 до 2,5 месяцев, составило 12 человек (16,9%), от 3 до 6 месяцев – 55 человек (77,5%), более 6 месяцев – 4 человека (5,5%) (Рисунок 29).

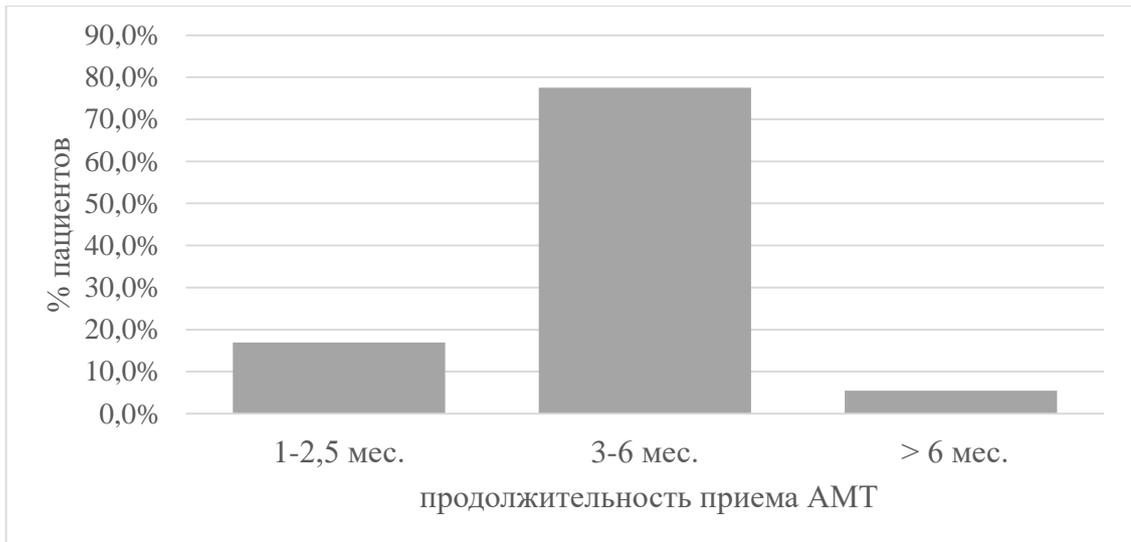


Рисунок 29 – Распределение пациентов (n=71) по продолжительности приема антимикотических препаратов

5.2 Результаты хирургического лечения пациентов с хроническим аспергиллёзом легких

Хирургическое лечение ХАЛ, заключающееся в удалении очага инфекции, проведено 24 пациентам (32,4%), из них 16 (53,3%) больных с простой одиночной аспергиллемой, 5 пациентов (83,3%) - с нодулярным ХАЛ, 3 человека (14,3%) – с кавитарным ХАЛ (Рисунок 30).



Рисунок 30 – Распределение пациентов (n=24), которым выполнено оперативное лечение ХАЛ, по клинко-рентгенологическим формам

Ограничение применения оперативного лечения ХАЛ в группе пациентов с кавитарным и фиброзирующим ХАЛ были связаны с распространенностью изменений в легких, возрастом и наличием коморбидных состояний. Пациенты, которым было проведено хирургическое лечение, были прооперированы в различные сроки после установки диагноза. Антимикотическая терапия им назначалась в до – послеоперационном периоде для предупреждения осложнений.

Признаков рецидива ХАЛ после хирургического удаления очага инфекции, а также серьезных осложнений в послеоперационном периоде по данным КТ не было выявлено (Рисунок 31).

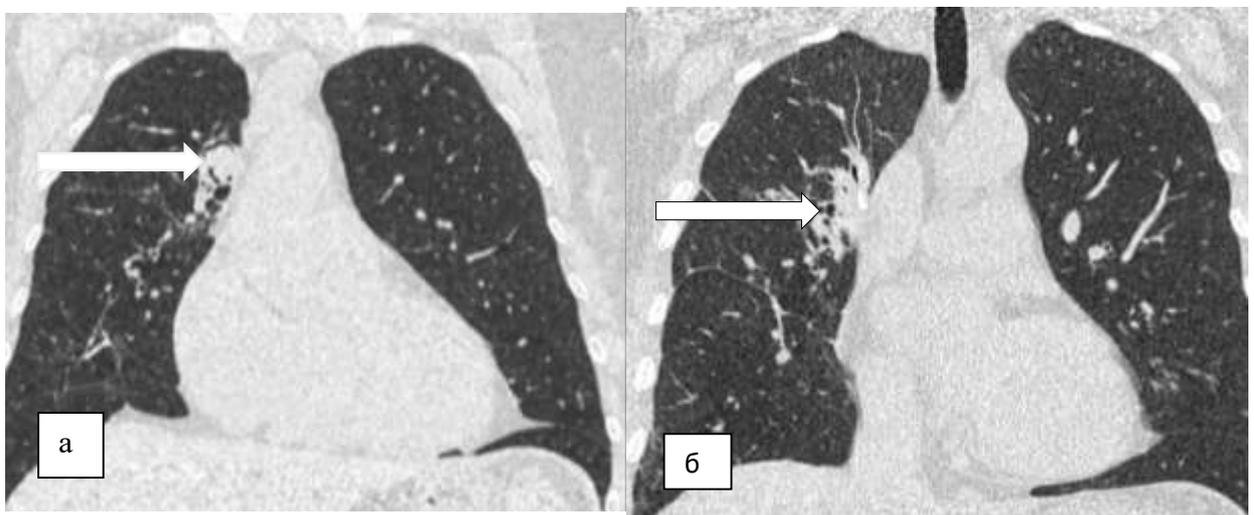


Рисунок 31 – Пациентка П., 60 лет (и/б 1328/3, 2019). Диагноз: эндобронхиальная аспергиллема. Жалобы на кашель. IgG к *Aspergillus* до операции отрицательный (титр <1:100). Положительный антиген *Aspergillus* в БАЛ (ИОП=1,8), рост культуры *Aspergillus* в жидкости БАЛ. КТ грудной клетки, фронтальная проекция, легочное окно; (а) - просвете расширенного проксимального отдела бронха S3 правого легкого определяется мягкотканое образование, окруженное серповидной прослойкой воздуха (стрелка). Под прикрытием антимикотических препаратов выполнена анатомическая резекция легкого. Спустя три месяца после оперативного вмешательства (б): признаков рецидива ХАЛ не определяется. По результатам гистологического исследования – аспергиллема

5.3 Анализ динамики КТ- изменений в легких у пациентов с хроническим аспергиллёзом легких на фоне антимикотической терапии

Пациенты, принимавшие препараты в до- и послеоперационном периоде, продолжительностью менее трёх месяцев были исключены из анализа.

Таким образом, оценили данные 59 пациентов, получавших консервативную антимикотическую терапию продолжительностью 3-9 месяцев, среди которых мужчин – 25 (42%) женщин – 34 (58%) медиана возраста – 54 года (47÷65).

При анализе КТ-данных оценивали общую динамику КТ-картины, проводили измерения объема «грибкового шара», наибольших линейных размеров стенки полости и прилежащей к ней плевры.

По клинико-лабораторным вариантам ХАЛ пациенты, получавшие антимикотическую терапию, распределялись следующим образом: простая одиночная аспергиллема (n=20, 33%), кавитарный аспергиллёз (n=21, 35%), фиброзирующий аспергиллез (n=7, 12%), неспецифические изменения (n=10, 17%), нодулярный аспергиллёз (n=1, 2%).

При динамическом наблюдении на фоне лечения противогрибковыми препаратами различные подтипы ХАЛ имели особенности КТ-картины, представленные в таблице 11.

Таблица 11 – Динамика изменений КТ-картины у пациентов с различными подтипами хроническим аспергиллёзом легких на фоне антимикотической терапии

Форма ХАЛ	Число пациентов		Уменьшение размеров, закрытие полостей		Стабильная КТ - картина		Изменение КТ-картины	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Одиночная аспергиллема	20	33	4	20	13	65	7	35
Кавитарный аспергиллез	21	35	-	-	4	19	17	81
Фиброзирующий аспергиллез	7	12	4	57	3	43	4	57
Нодулярный аспергиллез	1	2	-	-	1	100	-	-
Неспецифические изменения	10	17	5	50	5	50	-	-
Всего	59	100	13	23	26	44	28	47

В 13 (23%) случаях отмечали уменьшение размеров и закрытие небольших полостей, при этом практически в 50% (n=6) случаях полости не имели содержимого внутри. В случаях с аспергилеммами определяли исчезновение серповидной полоски воздуха, отделяющей содержимое полости от ее стенок и формирование на месте полости солидного либо кальцинированного образования (Рисунок 32).

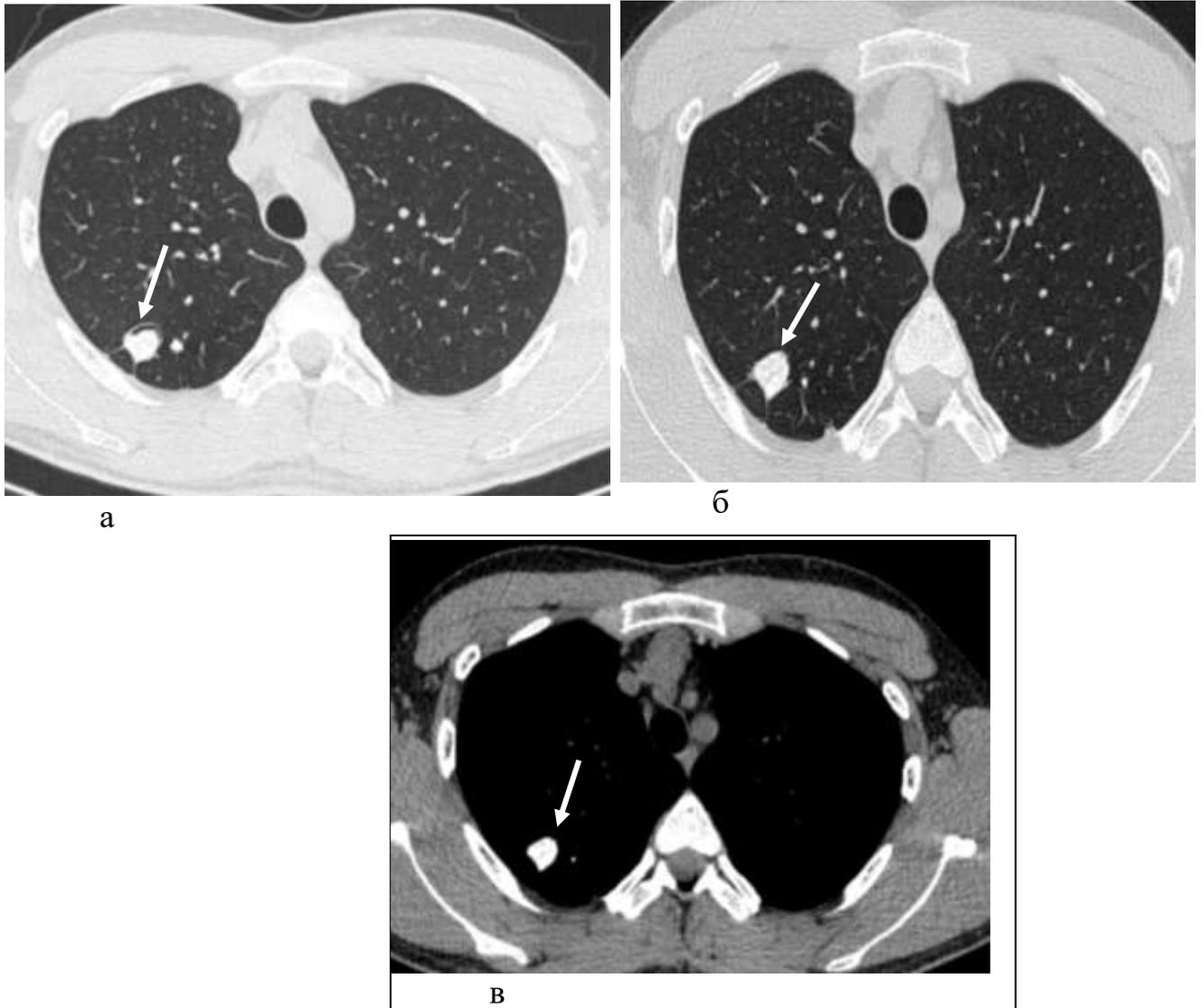


Рисунок 32 – Пациент Ж. 20 лет (и/б 1239/3, 2019г.). КТ грудной клетки в аксиальной проекции, легочное (а, б) и средостенное окно (в). Диагноз: ХАЛ, простая одиночная аспергиллема. Перенесенное заболевание – инфильтративный туберкулез, МБТ-. Титр специфического IgG к *Aspergillus* в сыворотке крови до лечения 1:800, после лечения – 1:400 (норма не более 1:100). Изменение КТ-картины на фоне приема антимикотических препаратов от 03.08.2018 (а) к 20.03.2019г. (б) в виде исчезновения серповидного просветления вокруг внутриполостного содержимого с включениями извести и формирование кальцинированного образования (в) (отмечено стрелкой)

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 см³ (межквартильный размах 1,76÷7,43), $p < 0,0001$) (рисунок 33).

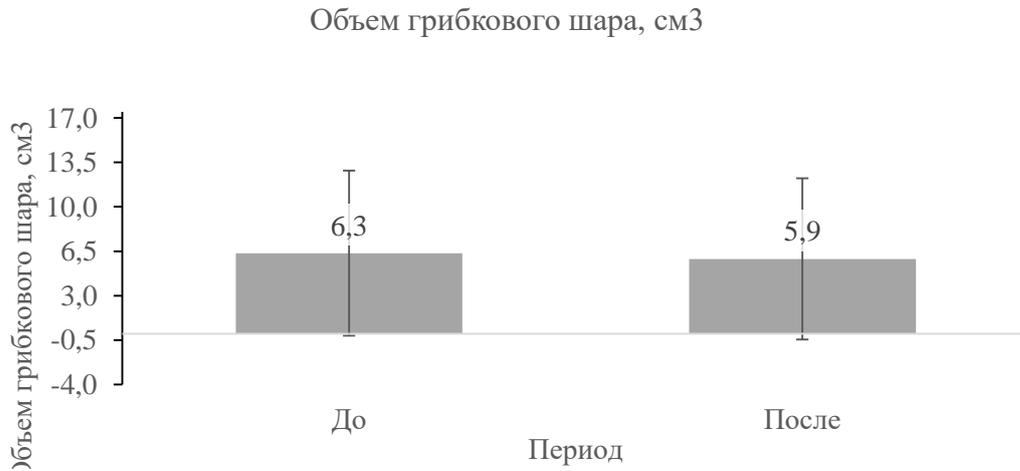


Рисунок 33 – Динамика изменения объема «грибкового шара» у пациентов с ХАЛ после консервативной антимикотической терапии ($p < 0,0001$)

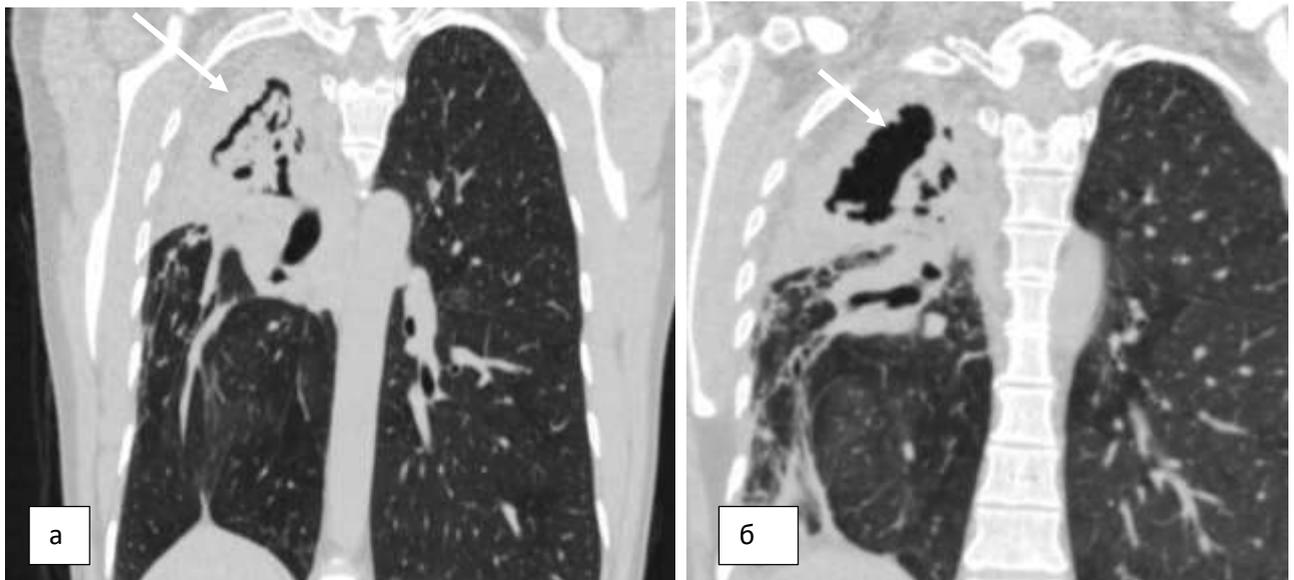


Рисунок 34 – Пациентка К., 48 лет (И/б 260/3, 2020г.). Диагноз: кавитарная форма ХАЛ, фоновое заболевание – фиброзно-кавернозный туберкулез правого легкого. Антимикотическая терапия в течение 4 месяцев. Изменение КТ-картины от 03.08.2020г. (а) к 02.12.2020г. (б) в виде уменьшения размеров внутриполостного содержимого губчатой структуры («грибкового шара»), толщина стенок полости и апикальной плевры существенно не изменились.

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 аспергиллеммой (n=10, 62,5%, p=0,03), уменьшение размеров – в группе с кавитарным ХАЛ (n=17, 81%, p=0,02). В случаях с фиброзирующим ХАЛ практически в равных соотношениях отмечали уменьшение объёма и стабилизацию размеров грибкового субстрата (p>0,05) (Рисунок 35).

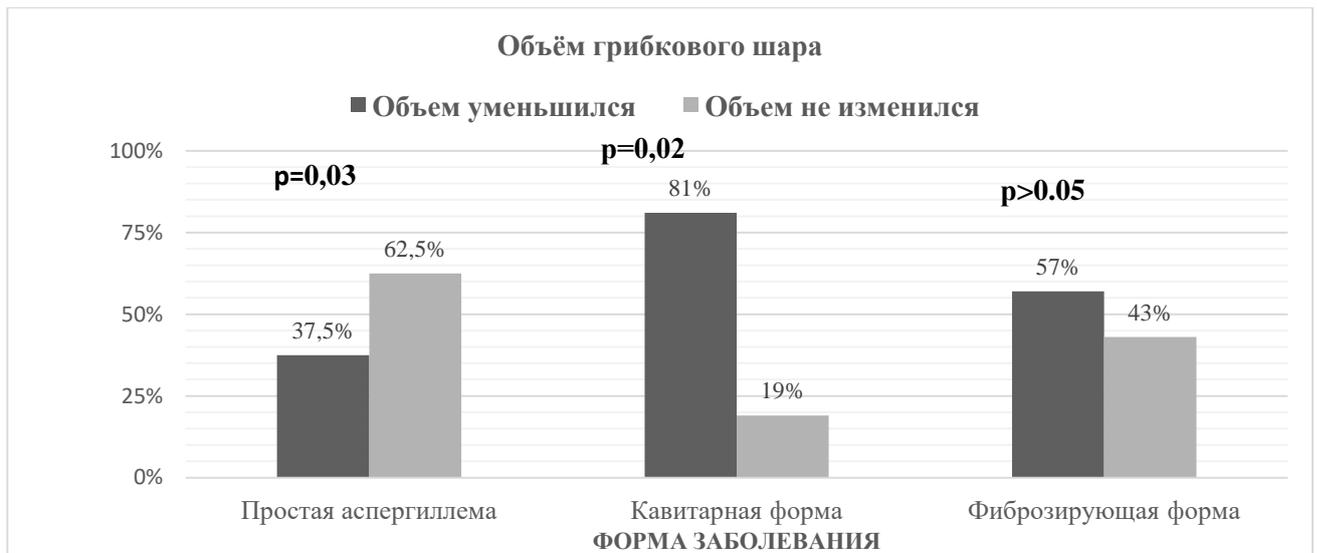


Рисунок 35 - Изменение объема «грибкового шара» у пациентов с различными подтипами хроническим аспергиллёзом легких

Толщина плевры у пациентов с ХАЛ до лечения варьировала от 3 до 26,9 мм, среднее значение – 5,2 мм (2,38÷5,7). На фоне антимикотической терапии достоверно значимых различий в толщине плевры не отмечали (среднее значение – 5,1 (межквартильный размах – 2,43÷5,7), p=0,741) (Рисунок 36).

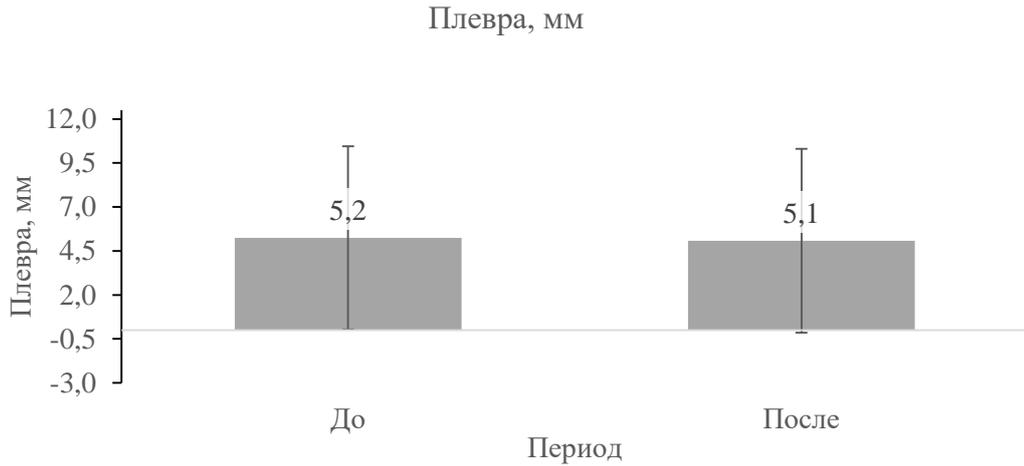


Рисунок 36 – Динамика изменения толщины плевры у пациентов с хроническим аспергиллёзом легких после антимикотической терапии ($p=0,741$)

Толщина стенок полостей у пациентов с ХАЛ в большинстве случаев была не равномерной, среднее значение – 4,0 мм (межквартильный размах – 2,1÷5,3), максимум – 13,2 мм. В результате лечения значимых отличий в изменении толщины стенок полостей не выявлено (среднее значение – 4,0мм, межквартильный размах – 2,2÷4,7, $p=0,3$) (Рисунок 36).

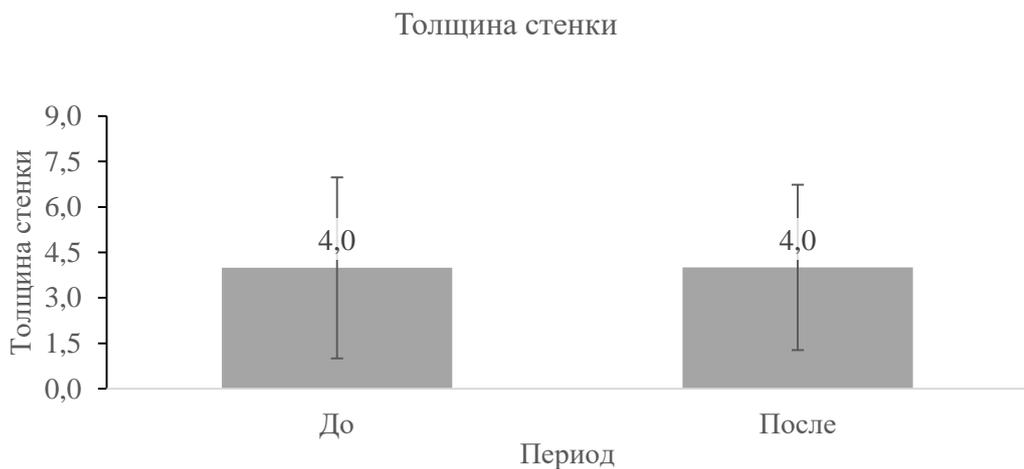


Рисунок 37 – Динамика изменения толщины стенки полости у пациентов с ХАЛ после антимикотической терапии ($p=0,3$)

5.4 Динамика лабораторных показателей у пациентов с хроническим аспергиллёзом легких на фоне антимикотической терапии

При оценке лабораторных показателей у пациентов в динамике рассматривали результаты микологического обследования (выявление *Aspergillus spp.* при прямой микроскопии или посеве биосубстратов), положительный тест на галактоманнан в БАЛ, а также наличие специфических IgG к *Aspergillus* в сыворотке крови. Сводные данные о динамике изменения лабораторных маркеров ХАЛ приведены в таблице 12.

Таблица 12 – Динамика лабораторных показателей хроническим аспергиллёзом легких на фоне антимикотической терапии

Форма ХАЛ	Частота повторных положительных лабораторных маркеров ХАЛ на фоне АМТ			
	Число больных, получающих АМТ	Повторный высев рост культуры <i>Aspergillus</i>	Антиген <i>Aspergillus</i> в БАЛ	IgG к <i>Aspergillus</i>
Простая одиночная аспергиллема	27	5 (17,24%)	5 (19,23%)	11 (36,4%)
Кавитарный ХАЛ	21	2 (9,52%)-	3 (15,8%)	17 (81%)
Фиброзирующий ХАЛ	7	1 (14,29)	-	6 (85,71%)
Нодулярный аспергиллёз	1	-	-	-
Неспецифические изменения	10	1 (10%)	-	2 (20%)
Всего	59	9 (15,2%)	9 (15,2%)	36 (61%)

Таким образом, на фоне антимикотической терапии грибы в мокроте и промывных водах бронхов, а также положительный результат теста на галактоманнан в БАЛ сохранялись у 9 (16%) пациентов, IgG к *Aspergillus* в

диагностическом титре ($> 1:100$) в сыворотке крови были обнаружены у 36 (70%) обследованных. В большинстве случаев антитела сохранялись у пациентов с кавитарным и фиброзирующим ХАЛ, однако титр антител в сравнении с первичным исследованием снизился. 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 количественным лабораторным показателем оказался индекс оптической плотности 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% ($p < 0,0001$).

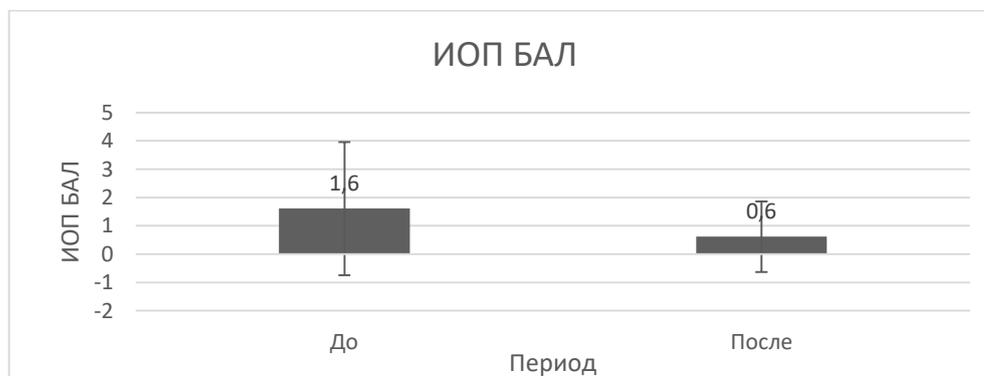


Рисунок 38 - Динамика показателя индекса оптической плотности (ИОП) в бронхоальвеолярном лаваже у пациентов с хроническим аспергиллёзом легких на фоне антимикотической терапии ($p < 0,0001$)

После прекращения антимикотической терапии рецидив ХАЛ по данным клинической картины и лабораторных показателей отметили у 6 (11%) пациентов, из них у 4 больных рецидив сопровождался изменениями КТ - картины (увеличение размеров полостей, появление содержимого в дистальных отделах бронхов, появление дополнительных участков уплотнения легочной ткани).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хронический аспергиллез лёгких возникает главным образом у лиц с перенесенными или существующими легочными заболеваниями, такими как туберкулез, деструктивная пневмония, бронхоэктазы, ХОБЛ (Smith N.L, Denning D.W., 2011; Laursen C.B., Davidsen J.R., Van Acker L. et al., 2020; Maitre T. et al., 2021). Наше исследование подтверждает эти данные: доля пациентов с ХОБЛ составила 46%, с деструктивной пневмонией - 22%, с перенесенным туберкулезом – 17,6%, с бронхиальной астмой -16%.

Преобладание в группе ХАЛ в качестве основных фоновых заболеваний ХОБЛ и деструктивной пневмонии характерно для стран с низким уровнем заболеваемости туберкулезом (Aguilar-Company J.et al., 2019; Maitre T. et al., 2021).

В нашем исследовании более чем у 40% пациентов выявлено несколько фоновых заболеваний и факторов риска ХАЛ. В национальном центре аспергиллеза в Великобритании наблюдали 126 пациентов с ХАЛ, имевших 232 фоновых заболевания и факторов риска (Smith N.L., Denning D.W., 2011). Этот факт позволяет сделать вывод, что для ХАЛ характерно сочетание нескольких факторов риска и коморбидных заболеваний.

По данным литературы клинические проявления ХАЛ варьируют от отсутствия симптомов заболевания до эпизодов легочного кровохарканья и угрожающего жизни легочного кровотечения (Araújo D., Figueiredo M., Monteiro P., 2016; Kim T. et al., 2019). По результатам нашего исследования 85% больных жаловались на кашель, 33,8% имели одышку, 31% - кровохарканье. В некоторых работах, посвященных возникновению ХАЛ на фоне туберкулеза в развивающихся странах, у большинства пациентов отмечено снижение массы тела (Denning D.W. et al., 2018; Nguyen N. T. B. et al., 2021). В нашем исследовании потерю в весе пациенты не отмечали.

При этом данные жалобы не являются специфичными, могут являться проявлением коморбидного заболевания легких. Стоит отметить, что в нашем исследовании в клинической картине у пациентов с ХАЛ и контрольной группы

преобладали схожие жалобы (кашель, повышение температуры, кровохарканье) без достоверной разницы в частоте встречаемости.

В исследовании преобладали пациенты с простой одиночной аспергиллемой (n=30, 40%,) и кавитарной (полостной) (n=21, 28%,) формой ХАЛ. Меньшее число случаев составили больные с нодулярной (n=6, 8%) и фиброзирующей формами (n=7, 10%) ХАЛ, что совпадает с данными зарубежных авторов, а также с данными европейского регистра больных ХАЛ (Aguilar-Company J. et al., 2019; Laursen C.B., Davidsen J.R., Van Acker L. et al., 2020). Полуинвазивный аспергиллез, возникающий на фоне умеренной иммуносупрессии, в настоящее время так же считается подтипом ХАЛ. Однако, в связи с тем, что его диагностика и лечение аналогичны инвазивному легочному аспергиллезу легких, пациенты с данным диагнозом из исследования исключены.

В настоящей работе выявлена группа пациентов (n=10, 14%) без специфических для ХАЛ изменений в легких, что не соответствует текущим рекомендациям по диагностике ХАЛ. В постановке диагноза при этом ведущую роль сыграли лабораторные исследования. В исследовании H. Salzer et al. (2017) пять пациентов из 71 не соответствовали диагностическим критериям ERS/ESCMID именно из-за отсутствия характерных изменений на КТ-изображениях.

Значение КТ в диагностике ХАЛ трудно переоценить, поскольку полученная информация помогает идентифицировать различные варианты ХАЛ и напрямую влияет на выбор дальнейшей тактики терапии.

В литературных источниках отсутствуют сведения, посвященные детальной характеристике КТ-симптомов ХАЛ с определением диапазона их выявления, чувствительности и специфичности.

У наших пациентов наиболее частым КТ - признаком ХАЛ являлось наличие полостей и кист различного диаметра: вероятность обнаружения данных изменений в 95% случаев варьирует от 64% до 84 %. При этом часть полостей не имела содержимого в просвете. Это существенно затрудняет своевременную постановку диагноза ХАЛ.

По данным нашего исследования вероятность выявления симптома «воздушного серпа», считающегося характерным для ХАЛ, в 95% случаев будет равна 55-76%. Чувствительность данного симптома составила - 66,2%, специфичность – 74,3%. Аналогичные данные опубликованы в работе Laursen C.B. et al. (2020): «грибковый шар» внутри полости определяли у 68% больных, полости без содержимого – у 34%. В тоже время Н. Zhong et al. (2022) наблюдали полости в легких и «грибковый шар» в меньшем проценте случаев (63,9% и 36,7% соответственно). Это позволяет сделать вывод, что симптом «воздушного серпа» в когортах пациентов с ХАЛ встречается часто, но при этом не является абсолютным.

У пациентов с ХАЛ достоверно чаще, чем в контрольной группе определяли эмфизематозные изменения: в 95% случаев доверительный интервал составил от 63 до 83%. В нашем исследовании эмфизематозные изменения (в виде центрилобулярной, парасептальной и буллезной эмфиземы) присутствовали у 74,3% пациентов с ХАЛ. При этом эмфизема не является характерным признаком ХАЛ, в проведенном исследовании этот симптом в основном был ассоциирован с ХОБЛ – основным фоновым заболеванием.

Утолщение прилежащей к полости плевры наблюдали более чем у 50% пациентов с ХАЛ. Вероятность выявления данного КТ-симптома у пациентов с ХАЛ по методу Фишера составила от 42 до 65%. Чувствительность симптома - 54,1%, специфичность – 70%. Утолщение плевры может возникать при широком спектре доброкачественных и злокачественных заболеваний. Так, по данным (Deshpande S. et al., 2020) утолщение плевры вблизи полостей отмечали у 22% пациентов с перенесенным туберкулезом легких. Учитывая тот факт, что туберкулез часто предшествует развитию и может одновременно протекать с ХАЛ, значение данного признака в дифференциальной диагностике неоднозначно.

В контрольной группе чаще, чем у пациентов с ХАЛ выявляли узловые образования в легких (40% n=14), участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» 34% (n=12), расположенные вокруг полостных и солидных образований.

Таким образом, разнообразный спектр КТ – симптомов ХАЛ включал как паттерны, известные ранее и описанные в литературе (симптом «воздушного серпа»), так и неспецифические изменения (эмфизема, утолщение плевры), зачастую обусловленные фоновым заболеванием.

Диагностика ХАЛ при наличии типичных КТ-признаков вызвала наименьшее количество затруднений. Диагноз нодулярного аспергиллеза в большинстве случаев верифицирован после операции, КТ-изображения при этом проанализированы ретроспективно.

В проведенном исследовании у всех пациентов с нодулярным ХАЛ образования в легких были одиночными и не сопровождалась значимыми клиническими симптомами, что потребовало проведения дифференциального диагноза прежде всего с опухолями. Такие симптомы как преимущественная локализация в верхних долях, признаки распада в образованиях совпадают с описанными в литературе (Muldoon E.G. et al., 2016; Kang N. et al., 2020). Выявленная в исследовании S. Fujimoto et al. (2021) лимфаденопатия средостения у пациентов с нодулярным ХАЛ, в нашем исследовании не наблюдалась.

В литературе описаны множественные узловые образования, вызванные *Aspergillus*, что так же создает трудности в дифференциальной диагностике с ревматоидными узелками, изменениями вторичного генеза (Ito et al., 2019). Задачей рентгенолога в данных случаях является предположить наличие микотического процесса.

Литературные данные о возможностях КТ в диагностике ХАЛ немногочисленны. Однако, в последние несколько лет число публикаций возросло.

В недавней публикации S.F. Huang et al. (2021) показали значение КТ в диагностике ХАЛ: количественный компьютерный анализ паренхимы легких является эффективным методом оценки тяжести заболевания и достоверно коррелирует с клиническими проявлениями, общей смертностью, потребностью в кислороде и уровнями воспалительных маркеров.

Для постановки диагноза использовались данные микологических исследований (микроскопия нативных и окрашенных препаратов, посев на специализированные среды). В качестве диагностического материала чаще использовали респираторные биосубстраты (мокрота, БАЛ, трахеальный аспират), реже - биопсийный материал из очага поражения, отделяемое из полостей.

Полученные данные свидетельствуют о различной диагностической информативности лабораторных тестов и вариабельности результатов в зависимости от подтипа ХАЛ, что согласуется с данными недавнего исследования, посвященного диагностической ценности различных лабораторных методик в зависимости от подтипа ХАЛ (Zhong H. et al., 2022).

В настоящем исследовании микроскопия продемонстрировала меньшую чувствительность и специфичность, чем культуральное исследование (51%, и 85 % против 57% и 94,2% соответственно). Известно, что при положительном результате культурального исследования диагностическая значимость положительного результата микроскопии возрастает (Maghrabi F., Denning D.W. 2017; Ullmann A. et al., 2018).

В диагностически неясных случаях для верификации диагноза потребовалось проведение инвазивных методик с последующим гистологическим исследованием материала из очага поражения.

Переменная «микологическое подтверждение диагноза», вошедшая в дальнейшем в дискриминантную модель, представляет собой результат совокупного анализа данных, полученных методами микроскопического и культурального исследования респираторных и хирургических биоматериалов. Это еще раз подчеркивает, что комбинация лабораторных методов повышает чувствительность диагностики ХАЛ.

Основным серологическим методом подтверждения ХАЛ являлось обнаружение специфического IgG в сыворотке крови методом твердофазного ИФА в диагностическом титре более 1:100. Чувствительность теста составила – 63,5%, специфичность – 91,4%.

Многие авторы указывают на зависимость диагностической информативности теста от производителя тест-системы, установленного порогового значения («cut-off»), подтипа ХАЛ и фонового заболевания: пациенты с кавитарным и фиброзирующим ХАЛ, а так же с предшествующим туберкулезом имеют больший процент положительных результатов (Page I.D, Richardson M.D, Denning D.W., 2016; Lee M.R. et al 2020; Lee M.R. et al., 2020; Richardson M., Page I. D., 2018). В проведенном исследовании отмечали более частое выявление повышенного титра антител к *A. fumigatus* у пациентов с кавитарным и фиброзирующим ХАЛ (85% и 100% соответственно), что согласуется с данными зарубежных исследователей: чувствительность метода в группе из 137 пациентов с кавитарным ХАЛ составила – 95,6%, специфичность - 100% (Sehgal I.S. et al., 2018).

У пациентов с простой одиночной аспергиллемой чувствительность теста составила – 43,3%, что несколько ниже, чем в зарубежных публикациях (Sehgal I.S. et al., 2019; Zhong H. et al., 2022). При проведении теста сообщается о возможном получении как ложноположительных так и ложноотрицательных результатов (Fujiuchi S. et al., 2016; Hunter E.S. et al., 2021). В настоящем исследовании в единичных случаях так же получены ложноположительные результаты, что привело к неверной постановке первичного диагноза. При этом диагностическое значение теста на специфические антитела в сыворотке крови при дифференциальной диагностике ХАЛ и колонизации дыхательных путей не оспоримо (Shinfuku K. et al., 2022).

Тест на наличие антигена *Aspergillus* (галактоманнана) в БАЛ у пациентов с ХАЛ в нашем исследовании показал 100% специфичность. Чувствительность теста при этом составила – 40,5%.

В целом, отдельно проанализированные лабораторные методики отличались высокими показателями специфичности (85–100%), однако, при этом чувствительность варьировала в пределах 40–65%.

Таким образом, учитывая неспецифичность клинических проявлений, разнообразие КТ - симптомов и различную диагностическую ценность лабораторных исследований диагностика ХАЛ остается сложной задачей для клиницистов. В такой ситуации внедрение в практическую деятельность математических моделей и скоринговых систем является перспективным направлением.

В результате исследования мы выявили статистически значимые предикторы ХАЛ и на их основе с помощью дискриминантного анализа построили модель.

Модель содержит пять переменных, каждая из которых имеет уровень значимости $p < 0,05$:

1. наличие ревматологического заболевания
2. присутствие симптома «воздушного серпа» при выполнении КТ легких
3. присутствие симптома «матового стекла» при выполнении КТ легких
4. микологическое подтверждение диагноза
5. наличие положительного антигена *Aspergillus* в БАЛ

Ревматологические заболевания преобладали в контрольной группе ($n=9$, 25%). Наиболее часто выявляли гранулематоз с полиангиитом. Многие больные до развития ХАЛ получали терапию ГКС. КТ – картина включала в себя полости деструкции, узловые образования, что требовало дифференциальной диагностики с ХАЛ. Кроме того, ревматологические заболевания могут быть фоном для развития ХАЛ, что существенно затрудняет определение характера патологических изменений в легких. В таких случаях разработанная дискриминантная модель продемонстрировала высокую диагностическую эффективность.

Лабораторные методики, вошедшие в модель, с одной стороны, отражают обнаружение возбудителя непосредственно в биологическом материале, с другой стороны – присутствие маркера (антигена) *Aspergillus* spp. в БАЛ с помощью ИФА. Включение в модель культуральной и серологической лабораторных методик позволяет дифференцировать колонизацию и инфекцию, что повышает эффективность диагностики ХАЛ.

Имеются работы, посвященные определению дифференциальных признаков наличия ХАЛ и колонизации дыхательных путей, в частности, при анализе когорты пациентов с ХОБЛ. Установлено, что диагностически значимыми признаками наличия ХАЛ являются бронхоэктазы, госпитализация в течение трех предыдущих месяцев, кислородная терапия в домашних условиях и терапия против *Candida spp.* (Molinos-Castro S. et al., 2020).

Симптом «воздушного серпа» известен как высокоспецифичный признак ХАЛ и включен в модель как статистически значимый ($p=0,034$). При этом следует отметить, что большинство клиницистов ассоциируют полость в легком с туберкулезом. В нашем исследовании активный туберкулез был исключен у всех пациентов. Несмотря на это, дифференциальная диагностика данного симптома в отдельных случаях была затруднена. Использование разработанной модели позволило как подтвердить, так и опровергнуть диагноз ХАЛ, что принципиально повлияло на дальнейшую тактику лечения.

В отличие от других работ, среди КТ-признаков, включенных в модель, значимое отличие имел симптом «матового стекла» ($p=0,017$). Необходимо отметить, что данный КТ-симптом является одним из наиболее часто встречающихся в рентгенологии и дифференциально-диагностический ряд при незначительном или умеренном повышении плотности легочной ткани достаточно широк. На наш взгляд, в проведенном исследовании этот симптом преимущественно связан с наличием у пациентов ревматологических заболеваний, бронхоэктазов, саркоидоза. Так же участки «матового стекла» отражали легочное кровотечение, инфильтрацию и консолидацию вокруг полостей. Характер распределения изменений по типу «матового стекла» имел важное диагностическое значение и анализировался в каждом конкретном случае.

На момент проведения нашего исследования в мировой литературе опубликована одна статья, посвященная использованию скоринговой модели в диагностике ХАЛ. В недавно проведенном исследовании (Sprute R. et al., 2022) действующие клинические рекомендации ERS/ESCMID (2016) приведены в соответствие с балльной системой. По мнению авторов статьи, одинаковое

максимальное количество баллов при постановке диагноза ХАЛ имеют: прямая микроскопия материала с визуализацией гифов, гистологическое исследование, положительный результат на антитела в сыворотке крови и данные КТ-визуализации. При этом не учитывается фоновое заболевание и конкретные КТ признаки.

Наша диагностическая модель, включает комбинацию данных, показавших наиболее значимое различие между группами исследования, и обладает чувствительностью – 82,4%, специфичностью -94,2%. Общий процент корректных результатов составил 86,23%.

Таким образом, показатели достоверности модели превышают все отдельно проанализированные клинико-лабораторные и компьютерно-томографические признаки.

Лечение ХАЛ зависит от подтипа заболевания и основано на длительном приеме антимикотических препаратов и хирургическом удалении очага инфекции. Анализ литературных источников показал отсутствие установленных КТ-критериев ответа на антимикотическую терапию. В связи с этим одной из задач исследования являлось динамическое наблюдение за пациентами с ХАЛ в процессе антимикотической терапии и определение КТ - критериев ответа лечение.

Нами установлено, что наиболее значимыми КТ-критериями успеха антимикотической терапии является уменьшение размеров «грибкового шара» ($p < 0,001$).

Также в результате проведенного исследования определены следующие закономерности: на фоне антимикотической терапии возможно уменьшение размеров «грибкового шара» (чаще при кавитарной форме аспергиллеза ($p < 0,05$)). Простая одиночная аспергиллема чаще характеризовалась стабильной КТ-картиной с отсутствием динамики размеров «грибкового шара» ($p < 0,05$).

Единичные работы зарубежных авторов посвящены определению КТ - критериев ответа на антимикотическую терапию у пациентов с ХАЛ (Godet C. et al., 2016; Nam Y. et al., 2023). В оба исследования были включены пациенты только с полостной (кавитарной) формой ХАЛ, размер выборок не превышал 40

наблюдений. При сопоставлении выявленных изменений КТ-картины и результатов лечения авторы определили первоначальный крупный размер полостей и НМТ как факторы, неблагоприятно влияющие на результат противогрибковой терапии (Nam Y. et al., 2023).

В исследовании С. Godet и соавторов (2016) уменьшение размеров «грибкового шара» коррелировало с клиническим улучшением, что подтверждает полученные нами результаты. Уменьшение размеров «грибкового шара» на фоне проводимого лечения у пациентов с кавитарным аспергиллезом, вероятно, связано с активностью микотического процесса. При этом отсутствие изменений КТ-картины так же сопровождалось клиническим улучшением (регресс кровохарканья, болевого синдрома), отсутствием выделения *Aspergillus* из респираторных путей, снижением титра антител в сыворотке крови и ГМ в БАЛ. Полученные данные позволяют сделать вывод, что отсутствие динамики размеров «грибкового шара» не является абсолютным критерием отсутствия ответа на антимикотическую терапию.

Лабораторные критерии ответа на антимикотическую терапию противоречивы. I. S. Sehgal et. al. (2019) проводили мониторинг результатов лечения на основании клинических данных, результатов спирометрии и изменения уровня специфического Ig G в сыворотке крови. Исследование показало, что показатели сывороточного IgG и результаты спирометрии не последовательно снижаются у пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом и не могут быть достоверными критериями ответа. (Sehgal I.S. et al., 2019).

При этом Richardson M. и Page I. (2018) указывают на пользу мониторинга специфического IgG к *Aspergillus* в оценке терапевтического ответа у пациентов с ХАЛ и грибковым риносинуситом. Авторы утверждают, что отсутствие снижения титра антител должно вызвать подозрение на неэффективность проводимого лечения.

Полученные нами данные демонстрируют статистически значимое снижение титра IgG к *Aspergillus* ($p=0,03$) и ИОП ГМ в БАЛ ($p < 0,01$) у пациентов с ХАЛ на фоне антимикотической терапии.

Таким образом, проведенное исследование позволило подробно изучить современную 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 лабораторные данные, которые так же были проанализированы в рамках работы. На основании анализа полученных данных нашего исследования разработана эффективная 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 в особенности у пациентов с противоречивыми результатами обследования.

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» ($p < 001$). Отсутствие динамики размеров «грибкового шара» достоверно чаще встречается 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 образование следует исключить хронический аспергиллёз.

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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аравийский, Р.А. Диагностика микозов / Р.А. Аравийский, Н.Н. Климко, Н.В. Васильева. – Изд. дом СПб МАПО, 2004. – 186с.
2. Аспергиллез легких среди рабочих высокого профессионального риска / Л. А. Шпагина, Л. А. Паначева, Л. М. Куделя [и др.] // Пульмонология. – 2014. – № 1. – С. 113–115.
3. Аспергиллез легких у больных муковисцидозом в Российской Федерации / Я. И. Козлова, Ю. В. Борзова, О. В. Шадринова [и др.] // Журнал инфектологии. – 2018. – Т. 10, № 2. – С. 48–54.
4. Васильев, А.Ю. Анализ данных лучевых методов исследования на основе принципов доказательной медицины / А.Ю. Васильев, А.Ю. Малый, Н.С. Серова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. -32с.
5. Гаврилов, П.В. Бронхолегочные микозы. Иллюстрированный обзор / П.В. Гаврилов, М.В. Шульгина // Медицинский Альянс. – 2023. Т.11, №2. – С.40-49.
6. Золотницкая, В.П. Особенности лучевой картины внебольничной пневмонии при интерстициальных заболеваниях легких / В.П.Золотницкая, А.А.Сперанская, Н.С. Яковлева // Лучевая диагностика и терапия. – 2019, №2 – С. 72-79.
7. Кулько, А. Б. Критерии интерпретации результатов лабораторных исследований при диагностике оппортунистических бронхолегочных микозов различной этиологии / А. Б. Кулько, Н. И. Федорова, А. О. Жерносенко // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. – 2017. – Т. 12, № 2. – С. 117–120.
8. Пневмонэктомия у пациента с осложненным течением гранулематоза Вегенера / М. А. Багиров, Т. К. Токаев, А. С. Зайцева [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 3. – С. 49–54.

9. Словарь терминов в торакальной визуализации. / И.Е. Тюрин, С.Н. Андреев, П.В. Гаврилов [и др.] // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2023. – Т.104, № 5. С. 292-332.
10. Сочетание аллергического бронхолегочного аспергиллеза (*A. terreus*) и хронического аспергиллеза легких (*A. fumigatus*). Описание клинического случая и обзор литературы / В. Д. Кузнецов, Я. И. Козлова, Ю. В. Борзова [и др.] // Проблемы медицинской микологии. – 2020. – Т. 22, № 1. – С. 28–35.
11. Трофименко, И. Н. Поражение легких при анкилозирующем спондилите / И. Н. Трофименко, М. С. Нашатырева, Б. А. Черняк // Пульмонология. – 2017. – Т. 27, № 1. – С. 97–102.
12. Хронический аспергиллез у пациентов с деструктивным туберкулезом легких / П. Ю. Евсеев, В. Белоказанцева, М. Н. Кондакова [и др.] // Проблемы медицинской микологии. – 2018. – Т. 20, № 4. – С. 24–26.
13. A collaborative tale of diagnosing and treating chronic pulmonary aspergillosis, from the perspectives of clinical microbiologists, surgical pathologists, and infectious disease clinicians / P. M. K. Larkin, A. Multani, O. E. Beaird [et al.] // Journal of fungi. – 2020. – Vol. 6, № 3. – Article 106.
14. A CPAnet consensus statement on research priorities for chronic pulmonary aspergillosis: a neglected fungal infection that requires attention / C. Godet, A. Alastruey-Izquierdo, H. Flick [et al.] // The Journal of antimicrobial chemotherapy. – 2018. – Vol. 73, № 2. – P. 280–286.
15. A systematic review of the prevalence and pattern of imaging defined post-TB lung disease / J. Meghji, H. Simpson, S. B. Squire, K. Mortimer // PLoS one. – 2016. – Vol. 11, № 8. – Article e0161176.
16. Alemu, B. N. Surgical outcome of chronic pulmonary aspergilloma: an experience from two tertiary referral hospitals in Addis Ababa, Ethiopia / B. N. Alemu // Ethiopian journal of health sciences. – 2020. – Vol. 30, № 4. – P. 521–530.
17. An overview of the available treatments for chronic cavitary pulmonary aspergillosis / I. S. Sehgal, S. Dhooria, V. Muthu [et al.] // Expert review of respiratory medicine. – 2020. – Vol. 14, № 7. – P. 715–727.

18. Araújo, D. Endobronchial aspergilloma: An unusual presentation of pulmonary aspergillosis / D. Araújo, M. Figueiredo, P. Monteiro // *Revista portuguesa de pneumologia*. – 2016. – Vol. 22, № 1. – P. 61–62.
19. Aspergilloma mimicking metastasis in a case with laryngeal carcinoma / H. Demirtaş, A. O. Çelik, M. Kayan [et al.] // *Medical archives*. (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina). – 2016. – Vol. 70, № 1. – P. 76–78.
20. Aspergillus coinfection among patients with pulmonary tuberculosis in Asia and Africa countries; A systematic review and meta-analysis of cross-sectional studies / M. Hosseini, A. Shakerimoghaddam, M. Ghazalibina, A. Khaledi // *Microbial pathogenesis*. – 2020. – Vol. 141, Article 104018.
21. Aspergillus in COPD patients; is it a predictor for mortality? / L. Imming, R. Klont, P. van der Valk, M. Brusse-Keizer // *European respiratory journal*. – 2016. – Vol. 48, Suppl. 60. – Article PA555.
22. Aspergillus nodule with hilar and mediastinal lymphadenopathy mimicking lung cancer / S. Fujimoto, N. Oda, T. Taki [et al.] // *The American journal of medicine*. – 2021. – Vol. 134, № 3. – P. 339–340.
23. Aspergillus nodules; another presentation of Chronic Pulmonary Aspergillosis / E. G. Muldoon, A. Sharman, I. Page [et al.] // *BioMed Central pulmonary medicine*. – 2016. – Vol. 16, № 1. – Article 123.
24. Bongomin, F. Post-tuberculosis chronic pulmonary aspergillosis: An emerging public health concern / F. Bongomin // *PLoS pathogens*. – 2020. – Vol. 16, № 8. – Article e1008742.
25. Bongomin, F. Utility of St. George's respiratory questionnaire in predicting clinical recurrence in chronic pulmonary aspergillosis / F. Bongomin, A. Otu // *Therapeutic advances in infectious disease*. – 2021. – Vol. 8, Article 2049936121103464.
26. Bronchiectasis / J. D. Chalmers, A. B. Chang, S. H. Chotirmall [et al.] // *Nature reviews. Disease primers*. – 2018. – Vol. 4, № 1. – Article 45.
27. Case definition of chronic pulmonary aspergillosis in resource-constrained settings / D. W. Denning, I. D. Page, J. Chakaya [et al.] // *Emerging infectious diseases*. – 2018. – Vol. 24, № 8. – Article e171312.

28. Cavitory formation in non-tuberculous mycobacterial infection is the significant risk for development to chronic pulmonary aspergillosis / S. Fujiuchi, Y. Fujita, H. Suzuki [et al.] // *European respiratory journal*. – 2014. – Vol. 44, Suppl. 58. – Article P2491.
29. Cavitory lung cancer with cartilage tissues in the wall mimicking aspergilloma / T. Taoka, T. Shinohara, K. Naruse, F. Ogushi // *Thorax*. – 2017. – Vol. 72, № 4. – P. 383–384.
30. Characterization of patients with chronic pulmonary aspergillosis according to the new ESCMID/ERS/ECMM and IDSA guidelines / H. J. Salzer, J. Heyckendorf, B. Kalsdorf [et al.] // *Mycoses*. – 2017. – Vol. 60, № 2. – P. 136–142.
31. Chronic aspergillosis of the lungs: unravelling the terminology and radiology / S. R. Desai, V. Hedayati, K. Patel, D. M. Hansell // *European radiology*. – 2015. – Vol. 25, № 10. – P. 3100–3107.
32. Chronic cavitory pulmonary aspergillosis: Serial clinical and CT findings correlated with antifungal treatment and patient response / Y. Nam, S. M. Moon, B. Shin [et al.] // *Mycoses*. – 2023. – Vol. 66, № 2. – P. 106–117.
33. Chronic fibrosing pulmonary aspergillosis: a cause of ‘destroyed lung’ syndrome / C. Kosmidis, P. Newton, E. G. Muldoon, D. W. Denning // *Infectious diseases*. – 2017. – Vol. 49, № 4. – P. 296–301.
34. Chronic pulmonary aspergillosis as a sequel to lobectomy for lung cancer / A. Tamura, J. Suzuki, T. Fukami [et al.] // *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. – 2015. – Vol. 21, № 5. – P. 650–656.
35. Chronic pulmonary aspergillosis commonly complicates treated pulmonary tuberculosis with residual cavitation / I. D. Page, R. Byanyima, S. Hosmane [et al.] // *The European respiratory journal*. – 2019. – Vol. 53, № 3. – Article 1801184.
36. Chronic pulmonary aspergillosis complicating sarcoidosis / Y. Uzunhan, H. Nunes, F. Jeny [et al.]. – 2017. – Vol. 49, № 6. – Article 1602396.
37. Chronic pulmonary aspergillosis following pulmonary embolism / R. Tunney, K. Rodger, D. W. Denning, C. Kosmidis // *Medical mycology case reports*. – 2018. – Vol. 23. – P. 20–22.

38. Chronic pulmonary aspergillosis in a tertiary care centre in Spain: A retrospective, observational study / J. Aguilar-Company, M. T. Martín, L. Goterris-Bonet [et al.] // *Mycoses*. – 2019. – Vol. 62, № 9. – P. 765–772.
39. Chronic pulmonary aspergillosis in post tuberculosis patients in Indonesia and the role of LDBio aspergillus ICT as part of the diagnosis scheme / A. Rozaliyani, H. Rosianawati, D. Handayani [et al.] // *Journal of fungi*. – 2020. – Vol. 6, № 4. – Article 318.
40. Chronic pulmonary aspergillosis is common among patients with presumed tuberculosis relapse in Ghana / B. K. Ocansey, B. Otoo, A. Adjei [et al.] // *Medical mycology*. – 2022. – Vol. 60, № 9. – Article myac063.
41. Chronic pulmonary aspergillosis situation among post tuberculosis patients in Vietnam: An observational study / N. T. B. Nguyen, H. Le Ngoc, N. V. Nguyen [et al.] // *Journal of fungi*. – 2021. – Vol. 7, № 7. – Article 532.
42. Chronic pulmonary aspergillosis: burden, clinical characteristics and treatment outcomes at a Large Australian Tertiary Hospital / O. Despois, S. C. Chen, N. Gilroy [et al.] // *Journal of fungi*. – 2022. – Vol. 8, № 2. – Article 110.
43. Chronic pulmonary aspergillosis: disease severity using image analysis and correlation with systemic proinflammation and predictors of clinical outcome / S. F. Huang, C. C. Huang, K. T. Chou [et al.] // *Journal of fungi*. – 2021. – Vol. 7, № 10. – Article 842.
44. Chronic pulmonary aspergillosis: prevalence, favouring pulmonary diseases and prognosis / T. Maitre, J. Cottenet, C. Godet [et al.] // *The European respiratory journal*. – 2021. – Vol. 58, № 2. – Article 2003345.
45. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management / D. W. Denning, J. Cadranel, C. Beigelman-Aubry [et al.] // *The European respiratory journal*. – 2016. – Vol. 47, № 1. – P. 45–68.
46. Clinical factors associated with pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease / S. Molinos-Castro, P. M. Pesqueira-Fontán, S. Rodríguez-Fernández [et al.] // *Enfermedades infecciosas y microbiología clinica*. – 2020. – Vol. 38, № 1. – P. 4–10.

47. Clinical features and outcome of patients with chronic pulmonary aspergillosis in China: A retrospective, observational study / Y. Niu, J. Li, W. Shui [et al.] // *Journal de mycologie médicale*. – 2020. – Vol. 30, № 4. – Article 101041.

48. Clinical features and prognostic analysis of patients with *Aspergillus* isolation during acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease / Y. Gu, X. Ye, Y. Wang [et al.] // *BioMed Central pulmonary medicine*. – 2021. – Vol. 21, № 1. – Article 69.

49. Clinical features, diagnostic test performance, and prognosis in different subtypes of chronic pulmonary aspergillosis / H. Zhong, Y. Wang, Y. Gu [et al.] // *Frontiers in medicine*. – 2022. – Vol. 9, Article 811807.

50. Clinical outcomes of patients with chronic pulmonary aspergillosis managed surgically / F. Setianingrum, R. Rautemaa-Richardson, R. Shah, D. W. Denning // *European journal of cardio-thoracic surgery*. – 2020. – Vol. 58, № 5. – P. 997–1003.

51. Clinical profile and surgical outcome for different types of chronic pulmonary aspergillosis / B. He, C. Wan, W. Zhou [et al.] // *American journal of translational research*. – 2019. – Vol. 11, № 6. – P. 3671–3679.

52. Computed tomography images of fibrotic pulmonary sarcoidosis leading to chronic respiratory failure / M. Sawahata, T. Johkoh, T. Kawanobe [et al.] // *Journal of clinical medicine*. – 2020. – Vol. 9, № 1. – Article 142.

53. Concomitant of pulmonary hydatid cyst and aspergilloma: a rare coinfection / Z. Zareshahrabadi, B. Sarkari, N. Shamsolvaezin [et al.] // *Case reports in infectious diseases*. – 2020. – Vol. 2020, Article 6650478.

54. CPAnet registry – An International chronic pulmonary aspergillosis registry / C. B. Laursen, J. R. Davidsen, L. Van Acker [et al.] // *Journal of fungi*. – 2020. – Vol. 6, № 3. – Article 96.

55. CT imaging assessment of response to treatment in chronic pulmonary aspergillosis / C. Godet, F. Laurent, A. Bergeron [et al.] // *Chest*. – 2016. – Vol. 150, № 1. – P. 139–147.

56. Denning, D. W. Global burden of allergic bronchopulmonary aspergillosis with asthma and its complication chronic pulmonary aspergillosis in adults / D. W.

Denning, A. Pleuvry, D. C. Cole // *Medical mycology*. – 2013. – Vol. 51, № 4. – P. 361–370.

57. Denning, D. W. Global burden of chronic pulmonary aspergillosis as a sequel to pulmonary tuberculosis / D. W. Denning, A. Pleuvry, D. C. Cole // *Bulletin of the World Health Organization*. – 2011. – Vol. 89, № 12. – P. 864–872.

58. Denning, D. W. Global burden of chronic pulmonary aspergillosis complicating sarcoidosis / D. W. Denning, A. Pleuvry, D. C. Cole // *The European respiratory journal*. – 2013. – Vol. 41, № 3. – P. 621–626.

59. Denning, D.W. Global incidence and mortality of severe fungal disease // *Lancet Infect Dis*. – 2024 Jan 12: S1473-3099(23)00692-8.

60. Denning, D. W. Pulmonary and sinus fungal diseases in non-immunocompromised patients / D. W. Denning, A. Chakrabarti // *The Lancet. Infectious diseases*. – 2017. – Vol. 17, № 11. – P. e357–e366.

61. Denning, D. W. Sarcoidosis and aspergillosis: a tough combination / D. W. Denning // *The European respiratory journal*. – 2017. – Vol. 49, № 6. – Article 1700574.

62. Deshpande S. Aftermath of pulmonary tuberculosis: Computed tomography assessment / S. Deshpande, A. Joshi, A. Shah // *Polish Journal of Radiology*. – 2020. Vol. 85 №1. – P. e144-e154

63. Development of chronic pulmonary aspergillosis in adult asthmatics with ABPA / D. Lowes, L. Chishimba, M. Greaves, D. W. Denning // *Respiratory medicine*. – 2015. – Vol. 109, № 12. – P. 1509–1515.

64. Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline / A. Ullmann A, J. Aguado, S. Arikan -Akdagli [et al.] // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2018. – Vol. 24, № 1. e1-e38.

65. Ecology of aspergillosis: insights into the pathogenic potency of *Aspergillus fumigatus* and some other *Aspergillus* species / C. Paulussen, J. E. Hallsworth, S. Álvarez-Pérez [et al.] // *Microbial biotechnology*. – 2017. – Vol. 10, № 2. – P. 296–322.

66. Effect of patient immunodeficiencies on the diagnostic performance of serological assays to detect *Aspergillus*-specific antibodies in chronic pulmonary

aspergillosis / E. S. Hunter, B. Wilopo, M. D. Richardson [et al.] // *Respiratory medicine*. – 2021. – Vol. 178, Article 106290.

67. Efficiency of *A. fumigatus*-specific IgG and galactomannan testing in the diagnosis of simple aspergilloma / I. S. Sehgal, S. Dhooria, H. Choudhary [et al.] // *Mycoses*. – 2019. – Vol. 62, № 12. – P. 1108–1115.

68. Endobronchial aspergilloma: A case report and literature review / D. Huang, B. Li, H. Chu [et al.] // *Experimental and therapeutic medicine*. – 2017. – Vol. 14, № 1. – P. 547–554.

69. EQUAL CPA Score 2022: a tool to measure guideline adherence for chronic pulmonary aspergillosis / R. Sprute, E. Van Braeckel, H. Flick [et al.] // *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. – 2022. – Vol. 78, № 1. – P. 225–231.

70. Establishing aspergillus-specific IgG cut-off level for chronic pulmonary aspergillosis diagnosis: multicenter prospective cohort study / M. R. Lee, H. L. Huang, L. T. Keng [et al.] // *Journal of fungi*. – 2021. – Vol. 7, № 6. – Article 480.

71. Evaluation of a quantitative serological assay for diagnosing chronic pulmonary aspergillosis / S. Fujiuchi, Y. Fujita, H. Suzuki [et al.] // *Journal of clinical microbiology*. – 2016. – Vol. 54, № 6. – P. 1496–1499.

72. Evaluation of clinical characteristics and prognosis of chronic pulmonary aspergillosis depending on the underlying lung diseases: Emphysema vs prior tuberculosis / K. Koyama, N. Ohshima, J. Suzuki [et al.] // *Journal of infection and chemotherapy*. – 2015. – Vol. 21, № 11. – P. 795–801.

73. Exacerbation of chronic pulmonary aspergillosis was associated with a high rebleeding rate after bronchial artery embolization / T. Ando, M. Kawashima, K. Masuda [et al.] // *Respiratory investigation*. – 2019. – Vol. 57, № 3. – P. 260–267.

74. Experience of Isavuconazole as a salvage therapy in chronic pulmonary fungal disease / L. Nwankwo, D. Gilmartin, S. Matharu [et al.] // *Journal of fungi*. – 2022. – Vol. 8, № 4. – Article 362.

75. Fukushima, K. New/different look at the presence of aspergillus in mycobacterial pulmonary diseases. Long-term retrospective cohort study / K. Fukushima, H. Kida // *Microorganisms*. – 2021. – Vol. 9, № 2. – Article 270.

76. Fungi in bronchiectasis: a concise review / L. Máiz, R. Nieto, R. Cantón [et al.] // *International journal of molecular sciences*. – 2018. – Vol. 19, № 1. – Article 142.
77. Greene, R. The radiological spectrum of pulmonary aspergillosis / R. Greene // *Medical mycology*. – 2005. – Vol. 43, Suppl.1. – P. S147–S154.
78. Imaging Spectrum in Chronic Pulmonary Aspergillosis / M. Garg, H. Bhatia, T. Chandra [et al.] // *The American journal of tropical medicine and hygiene*. – 2023. – Vol. 108, № 1. – P. 15–21.
79. Impact of treatment duration on recurrence of chronic pulmonary aspergillosis / Y. Im, B. W. Jhun, E. S. Kang [et al.] // *The Journal of infection*. – 2021. – Vol. 83, № 4. – P. 490–495.
80. Incidence and risk factors of chronic pulmonary aspergillosis development during long-term follow-up after lung cancer surgery / S. H. Shin, B. G. Kim, J. Kang [et al.] // *Journal of fungi*. – 2020. – Vol. 6, № 4. – Article 271.
81. Increased incidence and associated risk factors of aspergillosis in patients with bronchiectasis / B. Yang, T. Kim, J. Ryu [et al.] // *Journal of personalized medicine*. – 2021. – Vol. 11, № 5. – Article 422.
82. Infectious and non-infectious diseases causing the air crescent sign: a state-of-the-art review / J. B. Sevilha, R. S. Rodrigues, M. M. Barreto [et al.] // *Lung*. – 2018. – Vol. 196, № 1. – P. 1–10.
83. Jaber, J. F. Rasmussen's aneurysm: a rare and potentially fatal cause of hemoptysis / J. F. Jaber, A. Innabi, D. C. Patel // *Advances in respiratory medicine*. – 2021. – Vol. 89, № 6. – P. 581–584.
84. Kang, N. Clinical characteristics and treatment outcomes of pathologically confirmed aspergillus nodules / N. Kang, J. Park, B. W. Jhun // *Journal of clinical medicine*. – 2020. – Vol. 9, № 7. – Article 2185.
85. Kanj, A. The spectrum of pulmonary aspergillosis / A. Kanj, N. Abdallah, A. O. Soubani // *Respiratory medicine*. – 2018. – Vol. 141. – P. 121–131.
86. Khan, R. Imaging of pulmonary post-tuberculosis sequelae / R. Khan, N. I. Malik, A. Razaque // *Pakistan journal of medical sciences*. – 2020. – Vol. 36, № 1. – P. S75–S82.

87. Kosmidis, C. Challenges in the management of chronic pulmonary aspergillosis / C. Kosmidis, E. G. Muldoon // *Medical mycology*. – 2017. – Vol. 55, № 1. – P. 63–68.
88. Kosmidis, P. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis / P. Kosmidis, D. W. Denning // *Thorax*. – 2015. – Vol. 70, № 3. – P. 270–277.
89. Maghrabi, F. The management of chronic pulmonary aspergillosis: The UK National Aspergillosis Centre Approach / F. Maghrabi, D. W. Denning // *Current fungal infection reports*. – 2017. – Vol. 11, № 4. – P. 242–251.
90. Marchiori, E. Calcified intracavitary mass: a rare presentation of aspergilloma / E. Marchiori, B. Hochegger, G. Zanetti // *Jornal brasileiro de pneumologia*. – 2019. – Vol. 45, № 2. – Article e20180396.
91. Marchiori, E. Intracavitary nodule in active tuberculosis: differential diagnosis of aspergilloma / E. Marchiori, B. Hochegger, G. Zanetti // *Jornal brasileiro de pneumologia*. – 2015. – Vol. 41, № 6. – P. 562–563.
92. Misdiagnosis of chronic pulmonary aspergillosis as pulmonary tuberculosis at a tertiary care center in Uganda: a case series / R. Kwizera, A. Katende, F. Bongomin [et al.] // *Journal of medical case reports*. – 2021. – Vol. 15, № 1. – Article 140.
93. Moazam, S. Aspergillus nodules in chronic granulomatous disease attributable to *Aspergillus ochraceus* / S. Moazam, D. W. Denning // *Medical mycology case reports*. – 2017. – Vol. 17. – P. 31–33.
94. Monitoring treatment response in chronic pulmonary aspergillosis: role of clinical, spirometric and immunological markers / I. S. Sehgal, S. Dhooria, H. Choudhary [et al.] // *Clinical microbiology and infection*. – 2019. – Vol. 25, № 9. – P. 1157.e1–1157.e7.
95. Page, I. D. Antibody testing in aspergillosis - quo vadis? / I. D. Page, M. Richardson, D. W. Denning // *Medical mycology*. – 2015. – Vol. 53, № 5. – P. 417–439.
96. Outcomes of surgery for different types of chronic pulmonary aspergillosis: results from a single-center, retrospective cohort study / C. Shen, G. Qiao, C. Wang [et al.] // *BMC Pulmonary Medicine*. – 2022. – Vol.22, № 1. – P. 1-7.

97. Page, I. D. Comparison of six *Aspergillus*-specific IgG assays for the diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis (CPA) / I. D. Page, M. D. Richardson, D. W. Denning // *The Journal of infection*. – 2016. – Vol. 72, № 2. – P. 240–249.
98. Pathophysiological implication of computed tomography images of chronic pulmonary aspergillosis / T. Ando, N. Tochigi, K. Gocho [et al.] // *Japanese journal of infectious diseases*. – 2016. – Vol. 69, № 2. – P. 118–126.
99. Post-tuberculosis lung disease: clinical review of an under-recognised global challenge / B. W. Allwood, A. Byrne, J. Meghji [et al.] // *Respiration; international review of thoracic diseases*. – 2021. – Vol. 100, № 8. – P. 751–763.
100. Predictors of mortality in chronic pulmonary aspergillosis / D. Lowes, K. Al-Shair, P. J. Newton [et al.] // *The European respiratory journal*. – 2017. – Vol. 49, № 2. – Article 1601062.
101. Prevalence and risk factors for pulmonary aspergillosis infection in thoracic oncology: 5 years retrospective study / J. Cuilleron, L. Kiakouama, F. Persat [et al.] // *European respiratory journal*. – 2017. – Vol. 50, Suppl. 61. – Article PA4088.
102. Prognosis of chronic pulmonary aspergillosis in patients with pulmonary non-tuberculous mycobacterial disease / M. Naito, Y. Kurahara, S. Yoshida [et al.] // *Respiratory investigation*. – 2018. – Vol. 56, № 4. – P. 326–331.
103. Prognostic factors of chronic pulmonary aspergillosis: A retrospective cohort of 264 patients from Japan / Y. Kimura, Y. Sasaki, J. Suzuki [et al.] // *PLoS one*. – 2021. – Vol. 16, № 4. – Article e0249455.
104. Pulmonary actinomycosis mimicking pulmonary aspergilloma and a brief review of the literature / Y. Higashi, S. Nakamura, N. Ashizawa [et al.] // *Internal medicine*. – 2017. – Vol. 56, № 4. – P. 449–453.
105. Pulmonary aspergillosis: an alternative diagnosis to lung cancer after positive [18F] FDG positron emission tomography / C. G. Baxter, P. Bishop, S. E. Low [et al.] // *Thorax*. – 2011. – Vol. 66, № 7. – P. 638–640.
106. Pulmonary diseases with imaging findings mimicking aspergilloma / F. F. Gazzoni, L. C. Severo, E. Marchiori [et al.] // *Lung*. – 2014. – Vol. 192, № 3. – P. 347–357.

107. Pulmonary tuberculosis: Radiological evolution of broncho-pulmonary lesions at the end of treatment / F. Méchaï, C. Fock-Yee, D. Bouvry [et al.] // *Revue des maladies respiratoires*. – 2019. – Vol. 36, № 1. – P. 22–30.

108. Rasmussen aneurysm / L. P. Gomes de Farias, E. Kaiser Ururahy Nunes Fonseca, R. C. Chate, M. V. Y. Sawamura // *Radiology. Cardiothoracic imaging*. – 2021. – Vol. 3, № 3. – Article e210026.

109. Recurrence of allergic bronchopulmonary aspergillosis after adjunctive surgery for aspergilloma: a case report with long-term follow-up / K. Horiuchi, T. Asakura, N. Hasegawa, F. Saito // *BioMed Central pulmonary medicine*. – 2018. – Vol. 18, № 1. – Article 185.

110. Recurrence of chronic pulmonary aspergillosis after discontinuation of maintenance treatment by antifungal triazoles / K. Koyama, N. Ohshima, J. Suzuki [et al.] // *Journal of infection and chemotherapy*. – 2014. – Vol. 20, № 6. – P. 375–379.

111. Respiratory *Aspergillus* colonization was associated with relapse of acute exacerbation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: analysis of data from a retrospective cohort study / Y. X. Wu, Y. H. Zuo, Q. J. Cheng [et al.] // *Frontiers in medicine*. – 2021. – Vol. 8, Article 640289.

112. Results of surgery for chronic pulmonary Aspergillosis, optimal antifungal therapy and proposed high risk factors for recurrence – a National Centre's experience / S. Farid, S. Mohamed, M. Devbhandari [et al.] // *Journal of cardiothoracic surgery*. – 2013. – Vol. 8, Article 180.

113. Richardson, M. Role of serological tests in the diagnosis of mold infections / M. Richardson, I. Page // *Current fungal infection reports*. – 2018. – Vol. 12, № 3. – P. 127–136.

114. Risk factors for relapse of chronic pulmonary aspergillosis after discontinuation of antifungal therapy / F. Bongomin, A. Otu, C. Harris [et al.] // *Clinical infection in practice*. – 2020. – Vol. 5, Article 100015.

115. Risk factors for the development of chronic pulmonary aspergillosis in patients with nontuberculous mycobacterial lung disease / B. W. Jhun, W. J. Jung, N. Y. Hwang [et al.] // *PLoS one*. – 2017. – Vol. 12, № 11. – Article e0188716.

116. Risk factors of severe hemoptysis in patients with fungus ball / T. H. Kim, H. J. Koo, C. M. Lim [et al.] // *Journal of thoracic disease*. – 2019. – Vol. 11, № 10. – P. 4249–4257.
117. Role of the aspergillus - specific IgG and IgM test in the diagnosis and follow-up of chronic pulmonary aspergillosis / H. Li, Y. Rui, W. Zhou [et al.] // *Frontiers in microbiology*. – 2019. – Vol. 10, Article 1438.
118. Ruan, H. The efficacy and safety of surgical treatment for patients with tuberculosis destroyed lung with or without chronic pulmonary aspergillosis / H. Ruan, P. Gong, J. Wang // *World journal of surgery*. – 2021. – Vol. 45, № 5. – P. 1595–1601.
119. Seroprevalence of Aspergillus IgG and disease prevalence of chronic pulmonary aspergillosis in a country with intermediate burden of tuberculosis: a prospective observational study / M. R. Lee, H. L. Huang, L. C. Chen [et al.] // *Clinical microbiology and infection*. – 2020. – Vol. 26, № 8. – P. 1091.e1–1091.e7.
120. Smith, N. L. Underlying conditions in chronic pulmonary aspergillosis including simple aspergilloma / N. L. Smith, D. W. Denning // *The European respiratory journal*. – 2011. – Vol. 37, № 4. – P. 865–872.
121. Sputum galactomannan has utility in the diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis / A. Nuh, N. Ramadan, A. Shah, D. Armstrong-James // *Journal of fungi*. – 2022. – Vol. 8, № 2. – Article 188.
122. Takazono, T. Recent advances in diagnosing chronic pulmonary aspergillosis / T. Takazono, K. Izumikawa // *Frontiers in microbiology*. – 2018. – Vol. 9, Article 1810.
123. The burden of serious fungal diseases in Russia / N. Klimko, Y. Kozlova, S. Khostelidi [et al.] // *Mycoses*. – 2015. – Vol. 58, Suppl. 5. – P. 58–62.
124. The clinical characteristics of patients with nonneutropenic invasive pulmonary aspergillosis / L. Liu, Y. Gu, Y. Wang [et al.] // *Frontiers in medicine*. – 2021. – Vol. 8, Article 631461.
125. The many faces of pulmonary aspergillosis: Imaging findings with pathologic correlation / P. Panse, M. Smith, K. Cummings [et al.] // *Radiology of Infectious Diseases*. – 2016. – Vol. 3, № 4. – P. 192–200.

126. The risk factors for developing of chronic pulmonary aspergillosis in nontuberculous mycobacteria patients and clinical characteristics and outcomes in chronic pulmonary aspergillosis patients coinfecting with nontuberculous mycobacteria / K. Takeda, Y. Imamura, T. Takazono [et al.] // *Medical mycology*. – 2016. – Vol. 54, № 2. – P. 120–127.

127. The scab-like sign: A CT finding indicative of haemoptysis in patients with chronic pulmonary aspergillosis? / H. Sato, F. Okada, S. Matsumoto [et al.] // *European radiology*. – 2018. – Vol. 28, № 10. – P. 4053–4061.

128. The tree that hides the forest: aspergillosis associated with bronchial carcinoma (about two cases) / F. Z. Mrabet, M. Soualhi, J. Achrane [et al.] // *The Pan African medical journal*. – 2017. – Vol. 28. – Article 302.

129. Therapeutic drug monitoring and adverse events of delayed-release posaconazole tablets in patients with chronic pulmonary aspergillosis / C. Kosmidis, I. Rodriguez-Goncer, R. Rautemaa-Richardson [et al.] // *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. – 2019. – Vol. 74, № 4. – P. 1056–1061.

130. Tokunaga, Y. Lung adenocarcinoma with pulmonary aspergillosis showing cavity disappearance; report of a case / Y. Tokunaga, T. Okamoto, S. Chang // *Kyobu geka. The Japanese journal of thoracic surgery*. – 2017. – Vol. 70, № 2. – P. 151–154.

131. Treatment of chronic pulmonary aspergillosis: current standards and future perspectives / A. Alastruey-Izquierdo, J. Cadranet, H. Flick [et al.] // *Respiration; international review of thoracic diseases*. – 2018. – Vol. 96, № 2. – P. 159–170.

132. Treatment outcome definitions in chronic pulmonary aspergillosis: a CPAnet consensus statement / E. Van Braeckel, I. Page, J. R. Davidsen [et al.] // *The European respiratory journal*. – 2022. – Vol. 59, № 6. – Article 2102950.

133. Twelve-month clinical outcomes of 206 patients with chronic pulmonary aspergillosis / F. Bongomin, C. Harris, G. Hayes [et al.] // *PLoS one*. – 2018. – Vol. 13, № 4. – Article e0193732.

134. Two cases of endobronchial aspergilloma with lung cancer: a review the literature of endobronchial aspergilloma with underlying malignant lesions of the lung / S. Jiang, L. Jiang, F. Shan [et al.] // International journal of clinical and experimental medicine. – 2015. – Vol. 8, № 9. – P. 17015–17021.

135. Utility of serum and bronchoalveolar lavage fluid galactomannan in diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis / I. S. Sehgal, S. Dhooria, H. Choudhary [et al.] // Journal of clinical microbiology. – 2019. – Vol. 57, № 3. – P. e01821–18.

136. Validity of Platelia Aspergillus IgG and Aspergillus Precipitin test to distinguish pulmonary aspergillosis from colonization / K. Shinfuku, N. Takasaka, T. Fukuda [et al.] // Microbiology spectrum. – 2022. – Vol. 11, № 1. – Article e0343522.

137. Value of multidetector computed tomography angiography before bronchial artery embolization in hemoptysis management and early recurrence prediction: a prospective study / H. Y. Le, V. N. Le, N. H. Pham [et al.] // BioMed Central pulmonary medicine. – 2020. – Vol. 20, № 1. – Article 231.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Список пациентов

№ п/п	ФИО	№ и/б	год	№ п/п	ФИО	№ и/б	год
1.	2	3	4	5	6	7	8
2.	А-ов М.М.	1024/3	2018	21.	Г-на Л.Д.	638/3	2020
3.	А-ов В.Б.	345/3	2018	22.	Г - ев Ю.И.	810/3	2019
4.	А-ва Г.И.	571/3	2016	23.	Г - ев Ю.Б	456/3	2019
5.	А-ва. Т. Е.	786/3	2018	24.	Д -ев В.И.	174/3	2018
6.	А-вич Р.В.	44/3	2019	25.	Д - ов Ю.А.	1204/ 3	2018
7.	Б-ов Н.П.	813/3	2019	26.	Ж-ов А.О.	1239/ 3	2019
8.	Б-ва В.П.	432/3	2018	27.	Ж-ва Н.В.	761/3	2019
9.	Б-ва С.Ф.	849/88	2017	28.	З-ко Л.В.	839/3	2020
10.	В-ев В.Ю.	1111/3	2021	29.	З-ко С.В.	1024/ 3	2019
11.	В-ин В.И.	874/3	2019	30.	И-в А.Г.	616/3	2019
12.	В-на О.С.	1146/3	2018	31.	К-на М.А.	625/3	2020
13.	В-ев Ю.М.	599/3	2020	32.	К-ва С.Г.	260/3	2020
14.	В-ва Л.В.	564/3	2019	33.	К-в С.М.	154/3	2019
15.	В-ва Ю.Ф.	1205/3	2019	34.	К-н Е.А.	563/3	2020
16.	В-ва О. А.	433/3	2017	35.	К-ва Н.С.	612/3	2019
17.	Г-ва Л.А.	10/3	2020	36.	К-на Ж.В.	887/3	2019
18.	Г-ва О.А.	1412/3	2020	37.	К-ко С.В.	187/3	2019
19.	Г-ов А.В.	428/3	2021	38.	К-ов В.Л.	762/3	2019
20.	К – ва Н.М.	342/3	2019	39.	К-н А.Л.	56/3	2019

1	2	3	4	5	6	7	8
38.	К-на на Г.Ф.	918/3	2017	59.	П-ко Е.М.	897/3	2019
39.	К-ко Н.А.	1166/3	2018	60.	П – ев А.Ю.	710/3	2020
40.	Л-на Г.Г.	641/3	2020	61.	П- ин В.М.	66/3	2020
41.	Л -на Л.Н.	24/3	2019	62.	П-на В. Г.	573/3	2020
42.	Л-ко Е.Д.	937/3	2018	63.	П -ев Г.В.	1152/ 3	2019
43.	М-ва А.В.	623/3	2020	64.	П - на Г.А.	1328/ 3	2019
44.	М-на Н.Г.	840/3	2020	65.	П – ва Л. А.	936/3	2017
45.	М - на С.А.	674/3	2019	66.	П – ва М.Х.	1018/ 3	2018
46.	М-ев С.Р.	934/3	2018	67.	Р - ов С.Н.	201/3	2019
47.	М-ов В.Н.	304/3	2021	68.	Р – ая С.Н.	590/3	2018
48.	М -ва Н.В.	1156/3	2019	69.	Р – ов А.В.	400/3	2021
49.	М-ва В.В.	581/3	2018	70.	Р – ва В.П.	1226/ 3	2021
50.	Н-ва О.М.	1368/3	2021	71.	Р - ва С.А.	173/3	2020
51.	Н-ин В.Н.	749/3	2020	72.	Р-ау А.С.	62/3	2018
52.	Н-н И.В.	1196/3	2019	73.	Р - ва Н.В.	1293/ 3	2018
53.	Н - ов Г.С.	867/3	2019	74.	С -ва Л.	1380/ 3	2018
54.	Н - ов Б.А.	1324/3	2019	75.	С -ов В.А.	1178/ 3	2019
55.	О - ов Н.Е.	1011/3	2018	76.	С - ко О.В.	570/3	2020
56.	О - на О.В.	282/3	2018	77.	С - ин Р.В.	396/3	2018
57.	П-кян-К-ец Т.	571/3	2018	78.	С-ян К.М.	491/3	2018

1	2	3	4	5	6	7	8
80.	С – ва З.В.	334/3	2019	96.	Ф – ов А.А.	1302/ 3	2018
81.	С - на С.В.	1010/3	2019	97.	Ф – ва Н.И.	1460/ 3	2019
82.	С – ва Н.В.	517/3	2020	98.	Х – ва Л.Н.	1975/ 1	2020
83.	С – на О.Б.	275/3	2021	99.	Х – ов Н.Б.	593/3	2018
84.	С – ев С.Г.	887/3	2020	100.	Ч - на Т.Н.	946/3	2018
85.	С – ва Ф.К.	143/3	2018	101.	Ч – ой А.П.	561/3	2019
86.	С – ев Н.В.	507/3	2021	102.	Ч-ко Н.А.	599/3	2019
87.	Т – д И.Н.	450/3	2018	103.	Ч – ва К.Е.	922/3	2018
88.	Т - ая Ж.И.	492/3	2018	104.	Ш – ва Н.А.	3/3	2020
89.	Т – ва Ф.Х.	716/3	2019	105.	Ш -ва Л.В.	542/3	2019
90.	Т – ва В.Н.	582/3	2019	106.	Ш – ва Ю.С.	569/3	2020
91.	Т – рг Р. Д.	653/3	2019	107	Ш – ий И.В.	675/3	2019
92.	Т - на Г.В.	1204/3	2019	108	Щ - ва Н.А.	372/3	2019
93.	Т – ва О.Н.	313/3	2021	109.	Э - ва К.Х.	1285/ 3	2019
94.	У - ва В.И.	30/3	2020				
95.	Ф - ов Н.Н.	947/3	2019				

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2814389

Способ диагностики хронического аспергиллёза лёгких

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Авторы: *Николаева Наталия Георгиевна (RU), Шадринова Ольга Витальевна (RU), Борзова Юлия Владимировна (RU), Григорьев Степан Григорьевич (RU), Ицкович Ирина Эммануиловна (RU), Климко Николай Николаевич (RU)*

Заявка № 2023114751

Приоритет изобретения **05 июня 2023 г.**

Дата государственной регистрации
в Государственном реестре изобретений
Российской Федерации **28 февраля 2024 г.**

Срок действия исключительного права
на изобретение истекает **05 июня 2043 г.**

*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ
Сертификат 429b6a0fe3853164baf96f83b73b4aa7
Владелец **Зубов Юрий Сергеевич**
Действителен с 10.05.2023 по 02.08.2024

Ю.С. Зубов





Министерство здравоохранения Российской Федерации
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

"Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова"
Министерства здравоохранения Российской Федерации

(ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России)

Адрес: Санкт-Петербург, 191015, ул.Кирочная, д.41
ОКПО 30625447, ОКАТО 40298564000, ОГРН 1117847434990, ИНН 7842461679,
КПП 784201001, ОКВЭД 85.22; 86; 72.19; 84.21
Единая телефонная справочная: (812) 303-50-00, факс: (812) 303-50-35,
e-mail: rectorat@szgmu.ru
www.szgmu.ru

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по учебной работе
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования "Северо-Западный государственный
медицинский университет имени И.И. Мечникова"
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
доктор медицинских наук, профессор

С.А. Артюшкин
2022 г.



АКТ ВНЕДРЕНИЯ

в учебный процесс кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии медико-биологического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации результатов кандидатской диссертации на тему: «Возможности компьютерной томографии в диагностике хронического аспергиллёза лёгких» аспиранта кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии Николаевой Наталии Георгиевны.

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе: председатель – декан медико-биологического факультета, доктор медицинских наук, профессор Никифоров В.С., заведующий кафедрой клинической микологии, аллергологии и иммунологии, доктор медицинских наук, профессор Клишко Н.Н. и заведующий учебной частью кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии, кандидат медицинских наук, доцент Мелёхина Ю.Э. удостоверяем, что результаты диссертации на тему: «Возможности компьютерной томографии в диагностике

хронического аспергиллёза лёгких» аспиранта Николаевой Н.Г. кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии внедрены в лекцию по теме «Аспергиллез» дополнительной профессиональной программы повышения квалификации по теме «Клиническая микология», в семинар по теме «Микозы с поражением легких» дополнительной профессиональной программы повышения квалификации «Оптимизация лечения внутрибольничных микозов» (протокол кафедрального совещания № 12 от 05.09.2022).

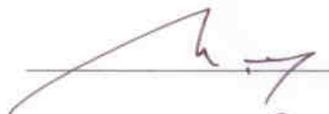
Материалы диссертационной работы Николаевой Н.Г. внедрены в учебный процесс кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии в виде издания учебного пособия «Хронический аспергиллёз легких: учебное пособие /Н.Н. Клишко, Ю.Э. Мелехина, О. В. Шадринова, Ю. В. Борзова, Н. Г. Николаева // СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2021г. -44с.» (утверждено в качестве учебного пособия Методическим советом ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова протокол № 4 от 3 марта 2021г.). Учебное пособие предназначено для врачей терапевтов, пульмонологов, инфекционистов, хирургов и врачей других специальностей, участвующих в оказании медицинской помощи больным с заболеваниями органов дыхания.

Декан медико-биологического факультета,
д.м.н., профессор



Никифоров В.С.

Заведующий кафедрой клинической микологии, аллергологии и иммунологии,
д.м.н., профессор



Клишко Н.Н.

Заведующий учебной частью кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии, к.м.н., доцент



Мелёхина Ю.Э.



Министерство здравоохранения Российской Федерации

**федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования**

**"Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова"
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

(ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России)

Адрес: Санкт-Петербург, 191015, ул.Кирочная, д.41
ОКПО 30625447, ОКАТО 40298564000, ОГРН 1117847434990, ИНН 7842461679,
КПП 784201001, ОКВЭД 85.22; 86; 72.19; 84.21
Единая телефонная справочная: (812) 303-50-00, факс: (812) 303-50-35,
e-mail: rectorat@szgmu.ru
www.szgmu.ru

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по учебной работе
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования "Северо-Западный
государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова"
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
доктор медицинских наук, профессор

С.А. Артюшкин
« 13 » 09 2022г.



АКТ ВНЕДРЕНИЯ

в учебный процесс кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии медико-биологического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации результатов кандидатской диссертации на тему: «Возможности компьютерной томографии в диагностике хронического аспергиллёза лёгких» аспиранта кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии Николаевой Наталии Георгиевны.

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе: председатель – декан медико-биологического факультета, доктор медицинских наук, профессор Никифоров В.С., заведующая кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии, доктор медицинских наук, профессор Ицкович И.Э. и заведующая учебной частью кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии, кандидат биологических наук, доцент Бочкарева

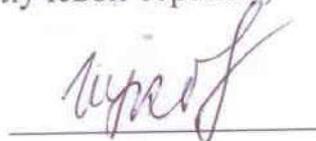
Т.Н. удостоверяем, что результаты диссертации аспиранта кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии Николаевой Н.Г. на тему: «Возможности компьютерной томографии в диагностике хронического аспергиллёза лёгких» используются в лекции на тему «Лучевая диагностика деструктивных процессов в легких», в практических занятиях «Лучевая диагностика туберкулёза» и «Дифференциальная диагностика шаровидных образований в легких» для циклов профессиональной переподготовки по специальности «Рентгенология» и повышения квалификации «Рентгенология. Компьютерная и магнитно-резонансная томография» (протокол заседания кафедры № 9 от 30.08.2022г.).

Декан медико-биологического факультета,
д.м.н., профессор



Никифоров В.С.

Заведующая кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии,
д.м.н., профессор



Ицкович И.Э.

Заведующая учебной частью кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии,
к.б.н., доцент



Бочкарева Т.Н.



федеральное государственное
бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Северо-Западный
государственный медицинский университет
имени И.И. Мечникова"
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

(ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова
Минздрава России)

191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д.41
ОКПО 30625447, ОКАТО 40298564000,
ОГРН 1117847434990, ИНН 7842461679, КПП 784201001
ОКВЭД 85.22; 86; 72.19; 84.21
тел.: (812) 303-50-00, факс: (812) 303-50-35,
e-mail: rectorat@szgmu.ru
www.szgmu.ru

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по клинической работе
федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Северо-Западный государственный
медицинский университет
им. И.И. Мечникова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
кандидат медицинских наук



Э. Л. Латария

«

« 22 »

1885 - 1907

20

г.

2022 г.

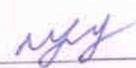
АКТ ВНЕДРЕНИЯ

в практическую работу микологического отделения НИИ Медицинской микологии им. П.Н. Кашкина федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации результатов кандидатской диссертации на тему «Возможности компьютерной томографии в диагностике хронического аспергиллеза легких» врача рентгенолога кабинета компьютерной томографии в составе рентгеновского отделения клиники им. Э.Э. Эйхвальда Николаевой Наталии Георгиевны.

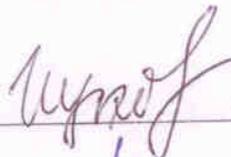
Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе: председатель заведующая микологической клиникой, к.м.н. Борзова Ю.В. и заведующий микологическим отделением, к.м.н. Митрофанов В.С. удостоверяем, что результаты диссертации на тему: «Возможности компьютерной томографии в диагностике хронического аспергиллеза легких» врача рентгенолога кабинета компьютерной томографии Николаевой Н.Г. обладают актуальностью, представляют практический интерес и используются в лечебно-диагностическом процессе.

Использование представленных в диссертации диагностических алгоритмов способствует повышению эффективности диагностики хронического аспергиллеза легких и позволяет осуществлять контроль проводимого лечения.

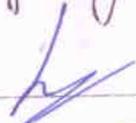
Ответственные за внедрение:
Автор предложения для внедрения

 (Николаева Н.Г.)

Научный руководитель: д.м.н., профессор,
заведующая рентгеновским отделением
клиники им. Э.Э. Эйхвальда

 (Ицкович И.Э.)

Заведующий микологическим отделением
НИИ Медицинской микологии им. П.Н.Кашкина, к.м.н.

 (Митрофанов В.С.)

Заведующая микологической клиникой
НИИ Медицинской микологии им. П.Н.Кашкина, к.м.н.

 (Борзова Ю.В.)