



Возможности дискриминантного анализа в дифференциальной диагностике хронического аспергиллеза и немикотических поражений легких

Николаева Н.Г.¹, Шадривова О.В.¹, Борзова Ю.В.¹, Григорьев С.Г.²,
Ицкович И.Э.¹, Климко Н.Н.¹

¹ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, ул. Кирочная, 41, Санкт-Петербург, 191015, Российская Федерация

² ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минздрава России, ул. Академика Лебедева, 6, Санкт-Петербург, 194044, Российская Федерация

Николаева Наталия Георгиевна, ассистент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии, врач-рентгенолог кабинета компьютерной томографии клиники им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России;
<https://orcid.org/0000-0001-7211-892X>

Шадривова Ольга Витальевна, к. м. н., доцент кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России;
<https://orcid.org/0000-0002-3272-5263>

Борзова Юлия Владимировна, к. м. н., заведующая микологической клиникой Научно-исследовательского института медицинской микологии им. П.Н. Кашкина, ассистент кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России;
<https://orcid.org/0000-0003-1793-8970>

Григорьев Степан Григорьевич, д. м. н., профессор, старший научный сотрудник научно-исследовательского центра ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минздрава России;
<https://orcid.org/0000-0003-1095-1216>

Ицкович Ирина Эммануиловна, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии, заведующая рентгеновским отделением клиники им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России;
<https://orcid.org/0000-0001-8352-3955>

Климко Николай Николаевич, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой клинической микологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России;
<https://orcid.org/0000-0001-6095-7531>

Резюме

Цель: повысить эффективность диагностики хронического аспергиллеза легких (ХАЛ) на основании оценки его вероятности с помощью дискриминантной математической модели.

Материал и методы. В проспективное исследование включили 74 больных ХАЛ (57% женщин, медиана возраста 53 года), соответствующих критериям ERS/ESCMID (2016 г.). Контрольную группу составили 35 пациентов с заболеваниями легких без ХАЛ. Проанализированы клинические и анамнестические данные, результаты компьютерной томографии (КТ), лабораторных и инструментальных методов исследования. Посредством пошагового дискриминантного анализа создана модель, позволяющая дифференцировать сопоставляемые группы.

Результаты. Основными формами ХАЛ явились простая одиночная аспергиллема ($n = 30, 40\%$) и полостной ХАЛ ($n = 21, 28\%$). При КТ легких у пациентов с ХАЛ часто выявляли эмфизему ($n = 50, 74\%$; 95% ДИ 63–83), бронхоэктазы ($n = 42, 56\%$; 95% ДИ 44–67), утолщение плевры ($n = 40, 56\%$; 95% ДИ 42–65). Чувствительность и специфичность характерного для ХАЛ симптома «воздушного серпа» (air sickle symptom) составили 66,2% и 74,29% соответственно. Диагностическая информативность лабораторных методов характеризовалась высокими показателями специфичности (85–100%), чувствительность составила 40–60%. Разработана дискриминантная модель, включающая пять переменных: микологическое подтверждение диагноза ($p < 0,001$), симптом «воздушного серпа» на КТ ($p = 0,03$), симптом «матового стекла» на КТ ($p = 0,017$), сопутствующие ревматологические заболевания ($p = 0,031$), положительный антиген *Aspergillus* в промывных водах бронхов ($p = 0,036$). Полученная модель дифференциальной диагностики статистически достоверна (критерий $F = (5,102) = 27,291$; $p < 0,001$).

Заключение. КТ-признаки ХАЛ включают характерные (симптом «воздушного серпа») и неспецифические (утолщение плевры, эмфизема, бронхоэктазы) изменения. Отдельно взятые КТ-симптомы и лабораторные показатели не всегда являются определяющими критериями диагностики, для постановки диагноза необ-

ходим комплексный подход. Предлагаемая модель позволяет улучшить точность дифференциальной диагностики между ХАЛ и немикотическими заболеваниями легких: повысить чувствительность до 82,43%, специфичность до 94,28% в сравнении с отдельно проанализированными лабораторными данными и характерным КТ-симптомом «воздушного серпа». В целом модель позволяет классифицировать ХАЛ и немикотические поражения легких в 86,23% случаев.

Ключевые слова: хронический аспергиллез легких; компьютерная томография; дифференциальная диагностика; математическая модель.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Николаева Н.Г., Шадривова О.В., Борзова Ю.В., Григорьев С.Г., Ицкович И.Э., Клишко Н.Н. Возможности дискриминантного анализа в дифференциальной диагностике хронического аспергиллеза и немикотических поражений легких. *Вестник рентгенологии и радиологии.* 2023; 104(1): 6–20. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2023-104-1-6-20>

Для корреспонденции: Николаева Наталия Георгиевна, E-mail: nikolasha85@list.ru

Статья поступила 17.10.2022

После доработки 14.02.2023

Принята к печати 15.02.2023

Possibilities of Discriminant Analysis in the Differential Diagnosis of Chronic Aspergillosis and Nonmicotic Lung Lesions

Natalia G. Nikolaeva¹, Olga V. Shadrivova¹, Yulia V. Borzova¹, Stepan G. Grigoryev², Irina E. Itskovich¹, Nikolay N. Klimko¹

¹ *Mechnikov North-Western State Medical University,
ul. Kirochnaya, 41, Saint Petersburg, 191015, Russian Federation*

² *Kirov Military Medical Academy,
ul. Akademika Lebedeva, 6, Saint Petersburg, 194044, Russian Federation*

Natalia G. Nikolaeva, Assistant Professor, Chair of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, Radiologist, Computer Tomography Room, Eichwald Clinic, Mechnikov North-Western State Medical University; <https://orcid.org/0000-0001-7211-892X>

Olga V. Shadrivova, Cand. Med. Sc., Associate Professor, Chair of Clinical Mycology, Allergology and Immunology, Mechnikov North-Western State Medical University; <https://orcid.org/0000-0002-3272-5263>

Yulia V. Borzova, Cand. Med. Sc., Head of Mycological Clinic, Kashkin Research Institute of Medical Mycology, Assistant Professor, Chair of Clinical Mycology, Allergology and Immunology, Mechnikov North-Western State Medical University; <https://orcid.org/0000-0003-1793-8970>

Stepan G. Grigoryev, Dr. Med. Sc., Professor, Senior Researcher, Research Center, Kirov Military Medical Academy; <https://orcid.org/0000-0003-1095-1216>

Irina E. Itskovich, Dr. Med. Sc., Professor, Chief of Chair of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, Head of Radiology Department, Eichwald Clinic, Mechnikov North-Western State Medical University; <https://orcid.org/0000-0001-8352-3955>

Nikolay N. Klimko, Dr. Med. Sc., Professor, Chief of Chair of Clinical Mycology, Allergology and Immunology, Mechnikov North-Western State Medical University; <https://orcid.org/0000-0001-6095-7531>

Abstract

Objective: to improve the efficiency of differential diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis (CPA) based on the assessment of its probability using a discriminant mathematical model.

Material and methods. The prospective study included 74 patients with CPA (57% women, median age 53 years) meeting the ERS/ESCMID criteria (2016). The control group consisted of 35 patients with lung diseases without CPA. Clinical and anamnestic data, the results of computed tomography (CT), laboratory and instrumental methods of research were analysed. By means of stepwise discriminant analysis, the model was created in order to differentiate compared groups.

Results. The main forms of CPA were simple solitary aspergilloma ($n = 30, 40\%$) and cavitory CPA ($n = 21, 28\%$). On CT scans, in patients with CPA pulmonary emphysema ($n = 50, 74\%$; 95% CI 63–83), bronchiectasis ($n = 42, 56\%$; 95% CI 44–67), pleura thickening ($n = 40, 56\%$; 95% CI 42–65) were detected with a high frequency. The sensitivity and specificity of typical for CPA air sickle symptom were 66.2% and 74.29%,

respectively. The diagnostic informativeness of laboratory methods was characterized by high specificity (85–100%), however, it had sensitivity 40–60%. A discriminant model was worked up. It included five variables: mycological confirmation of the diagnosis ($p < 0.001$), air sickle symptom on CT ($p = 0.03$), ground glass opacity symptom on CT ($p = 0.017$), accompanying rheumatological diseases ($p = 0,031$), positive *Aspergillus* antigen in bronchoalveolar lavage ($p = 0.036$). The resulting model of differential diagnosis is statistically significant ($F = (5.102) = 27.291$; $p < 0.001$).

Conclusion. CT-patterns of CPA include typical (air sickle symptom) and nonspecific (pleura thickening, emphysema, bronchiectasis) changes. Separately taken laboratory indicators and CT-symptoms are not always the determining criteria for diagnosis; an integrated approach is required to make a diagnosis. The proposed model improves the accuracy of differential diagnosis between CPA and nonmycotic lung diseases: increases sensitivity to 82.43%, specificity to 94.28% in comparison with separately analyzed laboratory data and typical CT-pattern of air sickle symptom. As a whole this model allows to classify the CPA and nonmycotic lung disease in 86,23% of cases.

Keywords: chronic pulmonary aspergillosis; computed tomography; differential diagnostic; mathematical model.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Nikolaeva NG, Shadrivova OV, Borzova YuV, Grigoryev SG, Itskovich IE, Klimko NN. Possibilities of discriminant analysis in the differential diagnosis of chronic aspergillosis and nonmycotic lung lesions. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2023; 104(1): 6–20 (in Russian). <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2023-104-1-6-20>

For corresponding: Natalia G. Nikolaeva, E-mail: nikolasha85@list.ru

Received October 17, 2022

Revised February 14, 2023

Accepted February 15, 2023

Введение

Грибы рода *Aspergillus* могут вызывать несколько форм легочных заболеваний. Среди них выделяют инвазивный аспергиллез легких, развивающийся у иммунокомпрометированных больных, аллергический бронхолегочный аспергиллез, возникающий у пациентов на фоне атопии, и хронический аспергиллез легких (ХАЛ), представляющий собой медленно протекающее деструктивное заболевание с разнообразными клиническими проявлениями и полиморфной компьютерно-томографической (КТ) картиной.

Без адекватной антимикотической терапии летальность больных ХАЛ составляет в среднем 50% в течение 5 лет [1, 2]. Первые рекомендации по диагностике и лечению ХАЛ опубликованы в 2016 г. Европейским респираторным обществом (European Respiratory Society, ERS) и Европейским обществом клинической микробиологии и инфекционных болезней (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, ESCMID) [3].

Диагностические критерии ХАЛ включают изменения в легких при КТ в совокупности с подтверждением грибковой инфекции лабораторными методами, гистологическими данными. Клинические симптомы ХАЛ и изменения на КТ должны регистрироваться на протяжении не менее 3 мес [3]. У большинства пациентов имеются предшествующие легочные заболевания с соответствующими клиническими проявлениями и сходными КТ-признаками, что существенно затрудняет своевременную диагностику ХАЛ.

Лабораторные показатели также варьируют в зависимости от подтипа ХАЛ. Необходимо учитывать возможность ложноположительных и ложноотрицательных результатов лабораторных исследований, а также поверхностную колонизацию дыхательных путей *Aspergillus spp.*, которая не является показанием к назначению антимикотической терапии [4, 5]. Современные отечественные публикации о ХАЛ немногочисленны, в большинстве представлены описанием отдельных клинических случаев или небольших выборок [6, 7].

Клинические, лабораторные и лучевые проявления ХАЛ могут быть неспецифичными, и для постановки диагноза необходим комплексный анализ клинко-лабораторных данных. Сведений о возможностях дифференциальной диагностики ХАЛ с немикотическими заболеваниями легких на основании клинко-лабораторных и КТ-данных недостаточно.

Цель – повысить эффективность диагностики ХАЛ на основании оценки его вероятности с помощью дискриминантной математической модели.

Материал и методы

В проспективное исследование включены 74 пациента (32 (43%) мужчины и 42 (57%) женщины) с диагностированным ХАЛ в возрасте от 19 до 81 года (медиана возраста 53 года, интерквартильный размах (ИКР) 41–65), проходивших обследование и лечение в микологической клинике ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный

медицинский университет им. И.И. Мечникова» с 2017 по 2022 гг.

Диагноз устанавливали на основании следующих диагностических критериев [3]:

– хроническое течение заболевания (более 3 мес);

– выявление при КТ легких одной или нескольких полостей с «грибковым шаром» или без него либо солидных образований;

– наличие специфического иммуноглобулина G (IgG) к *Aspergillus* в сыворотке крови в диагностическом титре более 1:100;

– выявление антигена *Aspergillus* (галактоманна) в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ);

– наличие мицелия *Aspergillus spp.* в окрашенных мазках или биопсийном материале;

– выделение *Aspergillus spp.* при посеве биопсийного материала, БАЛ, мокроты;

– исключение альтернативных заболеваний (при наличии более одной полости в легких).

В контрольную группу вошли 35 человек (77% женщин) 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 клинико-лабораторного и КТ-обследования, динамического наблюдения и гистологического исследования. Медиана возраста в контрольной группе составила 49 лет (ИКР 38–62).

Достоверных различий по возрасту между основной и контрольной группами не выявлено ($p = 0,23$). В обеих группах преобладали женщины. Однако отмечено статистически значимое различие между группами в гендерном соотношении: больший процент лиц мужского пола в группе с ХАЛ ($p = 0,039$).

В качестве биосубстратов для прямой микроскопии и культурального исследования в большинстве случаев использовали мокроту, БАЛ, биопсийный материал. В единичных случаях было проведено исследование трахеального аспирата, отделяемого из полостей. Тест на наличие антигена *Aspergillus* в БАЛ выполняли методом Platelia (Bio-Rad Laboratories, США), индекс оптической плотности (ИОП) более 1,0 считали диагностически значимым. Серологическое исследование крови для определения титра специфического IgG к *Aspergillus* выполняли методом иммуноферментного анализа, положительным считали титр более 1:100.

Неспецифические клиническая и диагностическая картины, встречавшиеся у части больных ХАЛ и контрольной группы потребовали оперативных вмешательств для постановки диагноза. Гистологическая верификация диагноза основана на результатах оперативного вмешательства

у 24 (32,4%) пациентов с ХАЛ и у 8 (22,8%) больных контрольной группы, трансторакальной и чрезбронхиальной биопсии – у 3 и 4 пациентов соответственно, аутопсии – в 1 случае в группе ХАЛ. Из полученных образцов готовили парафиновые блоки, окрашивали их гематоксилином и эозином. Для идентификации и уточнения локализации микотических структур в препаратах срезы окрашивали реактивом Шиффа (PAS-реакция) и импрегнировали серебром по Гомори–Грокотту.

КТ-сканирование органов грудной клетки проводили на 64-срезовом томографе Aquilion (Toshiba, Япония) с использованием стандартного протокола сканирования легких при следующих технических параметрах: напряжение на трубке 120 кВ, сила тока от 100 до 450 мА в зависимости от массы тела пациента, толщина среза 0,5 мм, питч 1. При выявлении изменений легочной паренхимы, таких как бронхоэктазы, утолщение стенок бронхов, проводили исследование легких с использованием алгоритма высокого разрешения. В последующем осуществляли обработку изображений на рабочей станции с построением мультипланарных реконструкций.

При анализе полученных изображений отмечали локализацию и распространенность патологических изменений в легочной ткани, а также наличие или отсутствие следующих КТ-признаков: киста либо полость в легком, симптом «воздушного серпа», уплотнение легочной ткани по типу «матового стекла», солидное (узловое) образование, утолщение плевры, эмфизема, бронхоэктазы, очаги, консолидация. В 30 случаях (28%) проводили анализ изображений КТ-архивов пациентов, проходивших предыдущие и контрольные исследования в других региональных учреждениях для оценки изменений в динамике.

Все выявленные КТ-признаки классифицировали согласно терминологии торакальной визуализации Флейшнеровского сообщества (The Fleischner Society, 2008).

Исследование функции внешнего дыхания проводили с помощью спирометрии, учитывали следующие показатели: объем форсированного выдоха за 1-ю секунду и форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ).

Статистический анализ выполняли с помощью программ Microsoft Excel 2019 и Statistica for Windows 12 (StatSoft Inc., США). Использовали модули описательной статистики, построения таблиц сопряженности и дискриминантного анализа с пошаговым отбором предикторов в модель. Поскольку распределение количественных показателей не соответствовало нормальному закону (оценивалось с помощью критерия Шапиро–Уилка), то результаты описательной статистики выраже-

ны в формате медианы, верхнего и нижнего квартилей. Частота встречаемости качественных признаков представлена в виде 95% доверительного интервала (ДИ). Связь качественных предикторов с вариантами легочных заболеваний в основной и контрольной группах оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона, рассчитываемого на основе таблиц сопряженности. Статистическую значимость определяли 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 (спирометрия и фибробронхоскопия) и лабораторных исследований. В качестве зависимой переменной использовали вариант поражения легких (подтвержденный ХАЛ / не подтвержденный ХАЛ). В результате дискриминантного анализа получены следующие значения дискриминантной функции: лямбда Уилкса – 0,42, приближенное значение F-статистики, связанное с лямбдой Уилкса, – 27,291; $p < 0,001$. По данным показателям можно сделать вывод, что предложенная модель корректна.

Результаты

Наиболее частыми клиническими симптомами в обеих группах были кашель (85,1% и 87,1%; $p = 0,9$), эпизоды повышения температуры тела (37% и 34%; $p = 0,8$), кровохарканье (31,1% и 17,2%; $p = 0,12$). У больных ХАЛ одышку выявляли чаще, чем у пациентов контрольной группы (33,8%

и 11,4%; $p = 0,01$). Отмечено достоверное различие по уровню ФЖЕЛ на основании данных спирометрии (54,5% и 26,7%; $p = 0,001$).

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 12 (16%) пациентов. Бронхиальная астма имела место в 12 случаях (16%), прием ингаляционных и пероральных глюкокортикостероидов (ГКС) – в 6 (8%) и 3 (4%) соответственно. Сопутствующая хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) отмечена у 34 (46%) пациентов. Сочетание нескольких коморбидных состояний выявлено у 31 (42,2%) обследованных (табл. 1).

Основную категорию пациентов контрольной группы составили больные с изменениями в легких на фоне ревматологических заболеваний ($n = 9$; 25%), в т.ч. ревматоидным артритом ($n = 3$; 33%), гранулематозом Вегенера ($n = 5$; 55%), системной красной волчанкой ($n = 1$; 11%). Реже встречались абсцессы ($n = 4$; 12%), туберкулез ($n = 4$; 12%), бронхиальная астма ($n = 3$; 8,6%). ГКС принимали 7 (20%) пациентов.

В контрольной группе также были выявлены единичные случаи сочетания нескольких фоновых заболеваний в виде следующих комбинаций: наличие бронхоэктазов, ХОБЛ и оперативного вмешательства на легких, бронхиальная астма и прием ГКС. Доля пациентов с коморбидностью составила 17% ($n = 6$).

Таблица 1

Частота встречаемости ассоциированных с ХАЛ коморбидных состояний

Table 1

Frequency of comorbid conditions associated with CPA	
Фоновые заболевания / Background diseases	Число пациентов, n (%) / Number of patients, n (%)
Бронхиальная астма + ХОБЛ / Bronchial asthma + COPD	6 (8,1)
Туберкулез + ХОБЛ + оперативное вмешательство на легких / Tuberculosis + COPD + lung surgery	5 (6,7)
Саркоидоз + ХОБЛ / Sarcoidosis + COPD	3 (4,0)
Туберкулез + ХОБЛ / Tuberculosis + COPD	7 (10,0)
Туберкулез + оперативное вмешательство на легких / Tuberculosis + lung surgery	5 (6,7)
Пневмония + ХОБЛ / Pneumonia + COPD	5 (6,7)
Всего / Total	31 (42,2)

Примечание. ХАЛ – хронический аспергиллез легких; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Note. CPA – chronic pulmonary aspergillosis; COPD – chronic obstructive pulmonary disease

Результаты КТ

КТ-семиотика ХАЛ отличалась полиморфизмом и демонстрировала разнообразные, не всегда специфичные признаки. В таблице 2 представлены данные о различных типах изменений в легких у пациентов с ХАЛ. Указанные КТ-признаки, как правило, могли одновременно встречаться у одного и того же пациента, поэтому их суммарная частота превышает 100%.

Характерный для аспергиллеза признак (симптом «воздушного серпа» – полость с солидным содержимым и воздухом) выявлен у 49 (66,2%) обследованных. Данный симптом в контрольной группе определяли у 9 (25,7%) пациентов с полостными аденокарциномами и абсцессами легких.

В подавляющем большинстве случаев (n = 55; 74%) по данным КТ отмечены проявления эмфиземы легких различной выраженности. Утолщение плевры на уровне изменений встречалось достаточно часто – в 40 случаях (54,1%). Бронхоэктазы выявлены у 42 (56,8%) обследованных, фиброателектазы – у 23 (31,1%).

Солидные образования в 6 случаях имели изолированный характер и были представлены нодулярной формой ХАЛ, в остальных наблюдениях сочетались с полостными изменениями.

При сравнительном анализе КТ-картины у пациентов контрольной группы выявлены достовер-

ные различия в следующих симптомах: наличие в легком кисты либо полости (p = 0,0017), наличие солидного образования (p = 0,0018), симптом «воздушного серпа» (p < 0,001), утолщение плевры (p = 0,0017), эмфизема легких (p = 0,0005).

По результатам КТ в соответствии с диагностическими рекомендациями ERS/ECHMID 2016 г. выделяли четыре клинико-рентгенологических варианта ХАЛ. Преобладали пациенты с простой одиночной аспериллемой (n = 30; 40%) и кавитарной формой ХАЛ (n = 21; 28%). Больные с диагнозами нодулярного (n = 6; 8%) и фиброзирующего (n = 7; 10%) аспергиллеза составляли приблизительно равные группы (рис. 1). Подострый инвазивный аспергиллез легких, обычно возникающий у пациентов с умеренной иммуносупрессией, в настоящее время также считается подтипом ХАЛ, однако его диагностика и лечение аналогичны инвазивному легочному аспергиллезу. Пациенты с диагнозом подострого инвазивного аспергиллеза не включены в исследование.

Простая одиночная аспергиллема представляет собой одиночную полость в легком, содержащую «грибной шар» с микробиологическим или серологическим подтверждением аспергиллеза у иммунокомпетентного пациента с минимальными симптомами и без лучевых признаков прогрессии в течение 3 мес и более [3]. Аспергиллемы

Таблица 2

Частота встречаемости КТ-изменений в легких у пациентов с ХАЛ

Table 2

Frequency of CT-changes in the lungs in patients with CPA

Изменения легочной паренхимы / Changes in pulmonary parenchyma	Число пациентов, n (%) / Number of patients, n (%)	95% ДИ / 95% CI
Одностороннее поражение / Unilateral lesion	44 (59,5)	47–70
Двустороннее поражение / Bilateral lesion	31 (42,9)	31–53
Кисты, полости в легких / Cysts, cavities in lungs	56 (75,7)	64–84
Симптом «воздушного серпа» / Air sickle symptom	49 (66,2)	55–76
Симптом «матового стекла» / Ground glass symptom	14 (18,9)	11–28
Утолщение плевры / Pleura thickening	40 (54,1)	42–65
Солидное образование / Solid formation	10 (13,5)	6–21
Эмфизема / Emphysema	55 (74,3)	63–83
Бронхоэктазы / Bronchiectases	42 (56,8)	44–67
Фиброателектаз/консолидация // Fibroatelectasis/consolidation	23 (31,1)	21–41
Очаговые изменения / Focal changes	15 (20,5)	12–29

Примечание. КТ – компьютерная томография; ДИ – доверительный интервал.

Note. CT – computed tomography; CI – confidence interval.

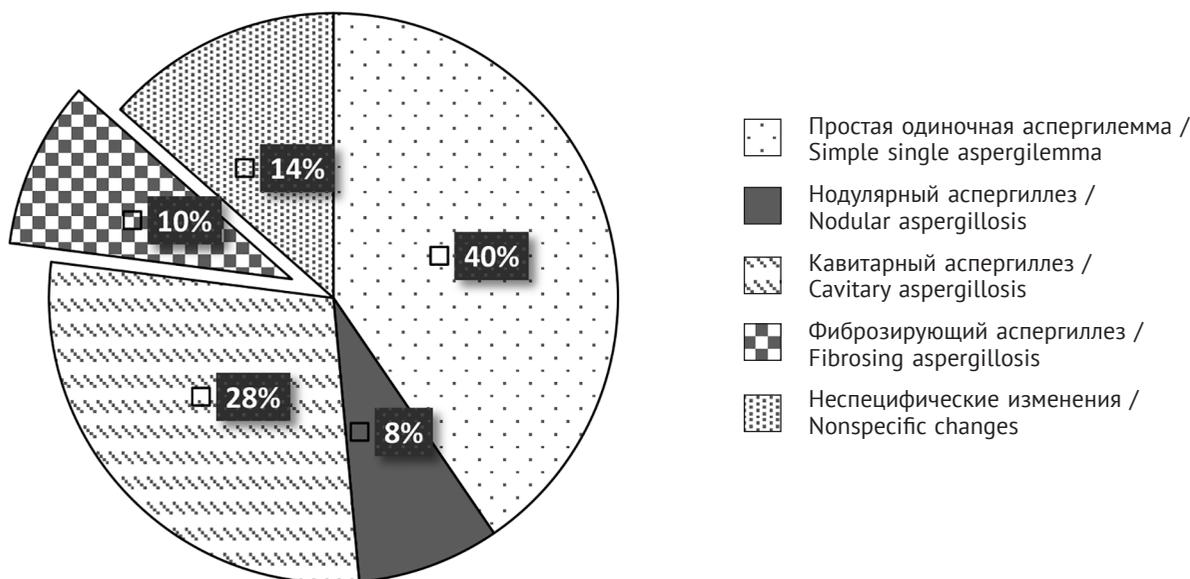


Рис. 1. Клинико-рентгенологические варианты хронического аспергиллеза легких (ХАЛ) (n = 74)

Fig. 1. Clinical and radiological variants of chronic pulmonary aspergillosis (CPA) (n = 74)

выявлены у 30 (40%) пациентов (13 (43%) мужчин, 17 (57%) женщин), медиана возраста 60 лет (ИКР 47–67). Во всех случаях изменения были односторонними. В качестве фонового заболевания преобладала деструктивная пневмония (n = 12; 40%). Аспергиллемы представлены полостным образованием с мягкотканым субстратом в 24 случаях, эндобронхиальная аспергиллема выявлена у 6 пациентов.

Гистологическая верификация аспергиллем в результате оперативного лечения получена в 16 случаях (53%). Антимикотическую терапию, в т.ч. в до- и послеоперационном периодах, получали 27 пациентов.

Хронический кавитарный (полостной) аспергиллез представляет собой одну или несколько полостей, содержащих «грибной шар», у пациента с легочными или системными симптомами и лучевыми признаками прогрессии (появление новых полостей, нарастание перикавитарной инфильтрации) в течение 3 мес и более [3]. Хронический кавитарный аспергиллез выявлен у 21 пациента (8 (38%) мужчин, 13 (62%) женщин), возраст которых варьировал от 19 до 78 лет, медиана возраста 41 год (ИКР 34–63). Все больные имели предшествующее развитию аспергиллеза заболевание легких, чаще – туберкулез (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.

Хронический фиброзирующий аспергиллез – осложненный вариант кавитарной формы ХАЛ с развитием фиброза в двух и более долях легких и нарушением функции внешнего дыхания [3]. Фиброзирующий аспергиллез выявлен у 7 (10%) пациентов (5 мужчин и 2 женщины) в возрасте 33–62 лет, медиана возраста 52 года (ИКР 47–58). Во всех случаях отмечены двусторонние изменения, эмфизема, очаги и участки уплотнения в легких, утолщение плевры выявлено в пяти случаях из семи. Дыхательная недостаточность I–II степени выявлена у всех больных, в 4 случаях из 7 – кровохарканье.

Нодулярный аспергиллез – редкая форма ХАЛ, представляющая собой одно или несколько узловых образований, в которых могут образовываться полости деструкции. На КТ нодулярный аспергиллез может напоминать туберкулему, ревматоидный узел, карциному или метастаз легкого [3]. Данная форма выявлена у 6 (8%) больных (соотношение по полу 1:1), медиана возраста 54 года (ИКР 44–61). У 50% пациентов нодулярный аспергиллез диагностировали на фоне ХОБЛ. Клиническая картина неспецифичная, слабо выраженная, основная жалоба пациентов – кашель. Узловое образование в легком в 3 из 6 случаев выявлено при плановой рентгенографии.

Диагноз нодулярного ХАЛ установили при гистологическом исследовании постоперационного материала в 5 наблюдениях. Узловые образования определяли в верхних долях в 4 случаях из 5, в нижней доле правого легкого – в 1 наблюдении. Образования имели лучистые контуры в 2 наблюдениях,

что симулировало на КТ-изображениях аденокарциному легкого. Центральный гиподенсный участок, представленный формирующейся полостью, выявлен у 3 пациентов.

В 2 случаях удалось проследить срок возникновения полости в структуре узлового образования: он составил 2 и 4 мес от первичного выявления изменений. Участков обызвествления в структуре образований не выявлено. Размеры образований варьировали от 12 до 31 мм. Пробы на туберкулез во всех случаях были отрицательными. По результатам обследования в послеоперационном периоде данных за рецидив нодулярного ХАЛ не получено.

Диагностическим критериям по данным КТ не соответствовали 10 (14%) пациентов. Изменения в легких при КТ были неспецифичны, включали бронхоэктазы с содержимым в дистальных отделах, очаги, небольшие инфильтраты, участки легочной консолидации фиброзного характера, дисковидные ателектазы. При этом диагноз ХАЛ подтвержден лабораторными методами, у всех отмечена положительная динамика на фоне антимикотической терапии.

Результаты лабораторного обследования

В основной группе микроскопию мокроты, БАЛ, постоперационного материала, отделяе-

мого из полостей, проводили у 70 больных, при этом грибы *Aspergillus spp.* выделены у 35 (50%) пациентов. Культуральное исследование биосубстратов либо биопсийного материала выполнено у 72 (98,6%) пациентов, рост культуры *Aspergillus* получен в 42 случаях (58%). В целом микологическое подтверждение диагноза получено у 58 (78,3%) обследованных. Определение антигена *A. fumigatus* в БАЛ проводили у 66 (89%) больных, положительный результат получен в 41% случаев. Преципитующие антитела в сыворотке крови обнаружены у 47 (63,5%) пациентов. При этом лабораторные методики обладали высокой специфичностью (85–100%). Данные лабораторного обследования пациентов с ХАЛ представлены на гистограмме (рис. 2).

Лабораторное обследование 5 больных с нодулярной формой ХАЛ и 2 пациентов с эндобронхиальной аспергиллемой на дооперационном этапе не проводили, т.к. аспергиллез не был включен в дифференциально-диагностический ряд по результатам КТ. В 3 случаях простых одиночных аспергиллем результаты всех микологических исследований были отрицательными. Поверхностная колонизация слизистой оболочки верхних дыхательных путей имела место в 4 случаях (5,4%), что затрудняло интерпретацию микологи-

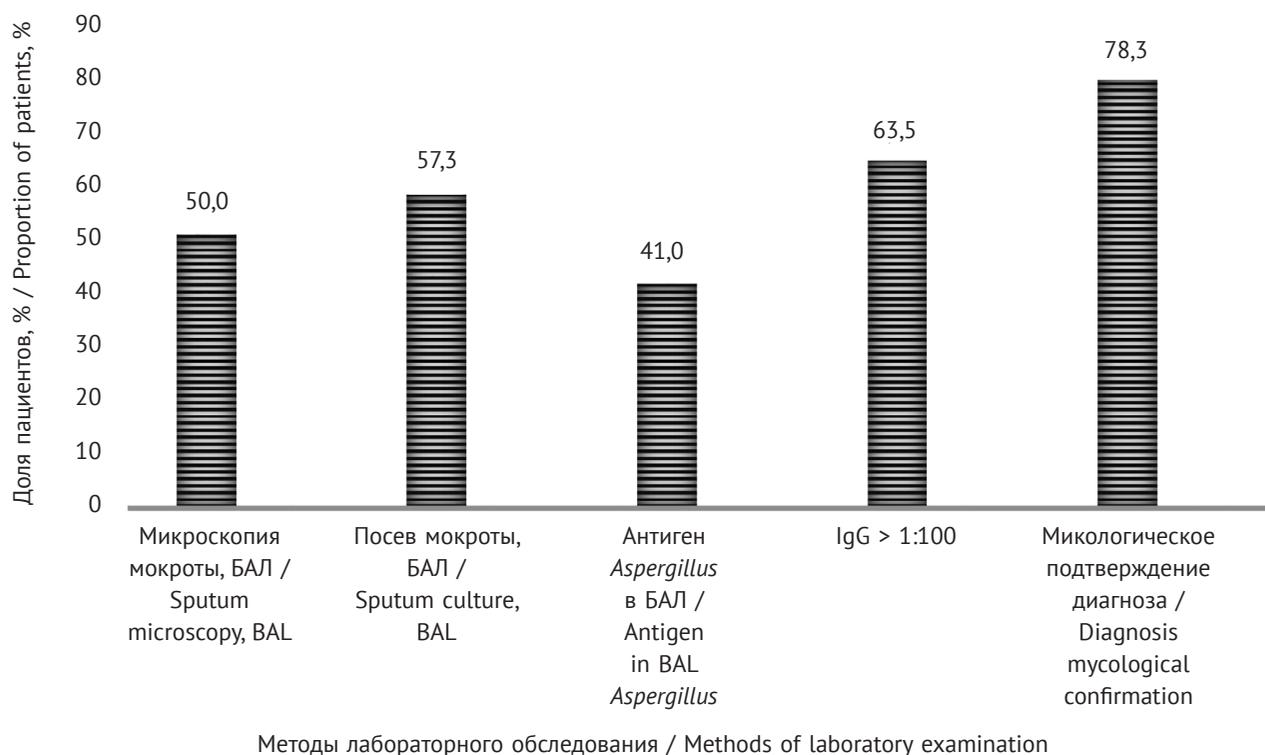


Рис. 2. Частота положительных лабораторных тестов у пациентов с ХАЛ. БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж; IgG – иммуноглобулин G

Fig. 2. The frequency of positive tests in patients with CPA. BAL – bronchoalveolar lavage; IgG – immunoglobulin G

Частота положительных лабораторных тестов в зависимости от формы ХАЛ, n (%)

Table 3

The frequency of positive laboratory tests depending on CPA form, n (%)

Лабораторный метод / Laboratory method	Форма ХАЛ / CPA form					Всего / Total
	Простая аспергиллема / Simple aspergillema (n = 30)	Кавитарный ХАЛ / Cavitary CPA (n = 21)	Фиброзирующий ХАЛ / Fibrosing CPA (n = 7)	Неспецифические изменения / Nonspecific changes (n = 10)	Нодулярный аспергиллез / Nodular aspergillosis (n = 6)	
Микроскопия биосубстратов / Biosubstrate microscopy	16 (53,3)	12 (57,1)	3 (42,9)	6 (60,0)	–	37 (50,0)
Культуральное исследование / Cultural study	17 (56,6)	12 (57,1)	3 (42,9)	9 (90,0)	1 (16,7)	42 (57,5)
Положительный антиген <i>Aspergillus</i> в БАЛ / Positive BAL <i>Aspergillus</i> antigen	12 (40,0)	8 (38,1)	3 (42,9)	4 (40,0)	–	27 (41,0)
IgG к <i>Aspergillus</i> в титре > 1:100 / IgG to <i>Aspergillus</i> in titer > 1:100	15 (50,0)	18 (85,7)	7 (100)	6 (60,0)	1 (16,7)	47 (63,5)

ческих исследований. Лабораторные показатели пациентов с различными формами ХАЛ приведены в таблице 3.

Дискриминантная математическая модель

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 легких. Для повышения диагностической информативности методов диагностики ХАЛ создана математическая модель, построенная на комплексе наиболее значимых КТ-симптомов и клинико-лабораторных данных.

В результате дискриминантного анализа получена статистически значимая ($p < 0,001$) модель 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». Модель содержит пять переменных, представленных в таблице 4.

В конечном варианте модель имеет вид приведенных ниже формул, которые могут быть ис-

пользованы для прогнозирования наличия либо отсутствия ХАЛ, т.е. для классификации пациента в основную либо контрольную группу:

$$\begin{aligned} \text{ЛДФ}_1 &= -3,7 + 5,57 \times X_1 + 2,6 \times X_2 + 0,04 \times X_3 + \\ &+ 0,42 \times X_4 + 1,14 \times X_5, \\ \text{ЛДФ}_2 &= -1,91 + 0,05 \times X_1 + 1,14 \times X_2 + 1,85 \times X_3 + \\ &+ 2,51 \times X_4 - 0,54 \times X_5, \end{aligned}$$

где ЛДФ – линейная дискриминантная функция; X_1 – результат посева или микроскопии биосубстратов (1 – положительный, 0 – отрицательный); X_2 – наличие симптома «воздушного серпа» при КТ легких (1 – присутствует, 0 – не определяется); X_3 – наличие симптома «матового стекла» при КТ легких (1 – присутствует, 0 – не определяется); X_4 – наличие у пациента ревматологического заболевания (1 – присутствует, 0 – нет); X_5 – результат определения антигена *Aspergillus* в БАЛ (1 – положительный, 0 – отрицательный).

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

Если полученное значение ЛДФ₁ больше ЛДФ₂, то с большей вероятностью, чем при традиционном дифференциальном диагнозе, основанном на отдельных симптомах заболевания, можно

Перечень значимых переменных, включенных в модель, значения их коэффициентов и уровень значимости

Table 4

List of significant variables included in the model, values of their coefficients and level of significance

Признак / Sign	Код / Code	Условное обозначение / Symbol	Коэффициент / Coefficient		p
			ЛДФ ₁ / LDF ₁	ЛДФ ₂ / LDF ₂	
Микологическое подтверждение диагноза / Diagnosis mycological confirmation	0 – нет, 1 – есть / 0 – no, 1 – yes	X ₁	5,57	0,05	< 0,001
Симптом «воздушного серпа» при КТ легких / Air sickle symptom in lung CT	0 – нет, 1 – есть / 0 – no, 1 – yes	X ₂	2,6	1,14	0,034
Симптом «матового стекла» при КТ легких / Ground glass symptom in lung CT	0 – нет, 1 – есть / 0 – no, 1 – yes	X ₃	0,04	1,85	0,017
Ревматологические заболевания / Rheumatological diseases	0 – нет, 1 – есть / 0 – no, 1 – yes	X ₄	0,42	2,51	0,032
Наличие антигена <i>Aspergillus</i> в БАЛ / BAL <i>Aspergillus</i> antigen	0 – нет, 1 – есть / 0 – no, 1 – yes	X ₅	1,14	-0,54	0,036
Константа / Constant			-3,7	-1,91	

Примечание. ЛДФ – линейная дискриминантная функция.

Note. LDF – linear discriminant function.

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.

Наблюдение 1

У пациента Г. с характерной КТ-картиной (рис. 3) 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 с вычислением

Рис. 3. Пациент Г., 50 лет. КТ на уровне верхних отделов легких, аксиальная проекция. Основное заболевание – гранулематоз Вегенера с поражением легких, глаз, почек, кожи. Проводилась терапия глюкокортикостероидами. Определяется полостное образование верхней доли левого легкого с солидным содержимым внутри и серповидной полоской воздуха. Титр иммуноглобулина G к *Aspergillus* отрицательный (1:50). Антиген *Aspergillus* бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) отрицательный (индекс оптической плотности 0,6). При микроскопии БАЛ обнаружен мицелий микромицета

Fig. 3. Patient G., 50 years old. CT at the level of the upper lungs, axial view. The main disease is Wegener's granulomatosis with damage to the lungs, eyes, kidneys, skin, treated with corticosteroids. A cavity formation of the left lung upper lobe is determined, with solid contents inside and a sickle-shaped strip of air. Immunoglobulin G titer to *Aspergillus* is negative (1:50). The *Aspergillus* antigen of the bronchoalveolar lavage (BAL) is negative (optical density index 0.6). BAL microscopy revealed the micromycete mycelium



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, при котором диагноз ХАЛ подтвердился.

Наблюдение 2

В случаях отсутствия симптома «воздушного серпа» при КТ легких диагностика ХАЛ затруднена. Полученная модель позволяет дифференцировать редкие, нетипичные формы ХАЛ. Приводим описание клинического случая пациента М. с нодулярной формой ХАЛ (рис. 4).

При использовании модели получены следующие значения линейных дискриминантных функций: ЛДФ₁ 1,87 и ЛДФ₂ -1,86. Установлен диагноз ХАЛ, редкая нодулярная форма. Пациенту назначена антимикотическая терапия, при контрольном исследовании через 4 мес отмечено появление полости распада в образовании, что также характерно для нодулярного подтипа ХАЛ.

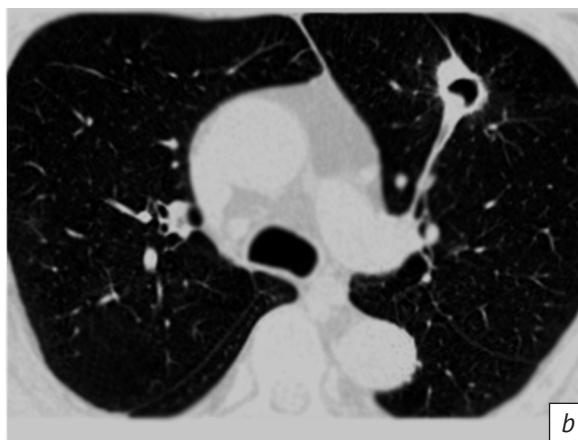
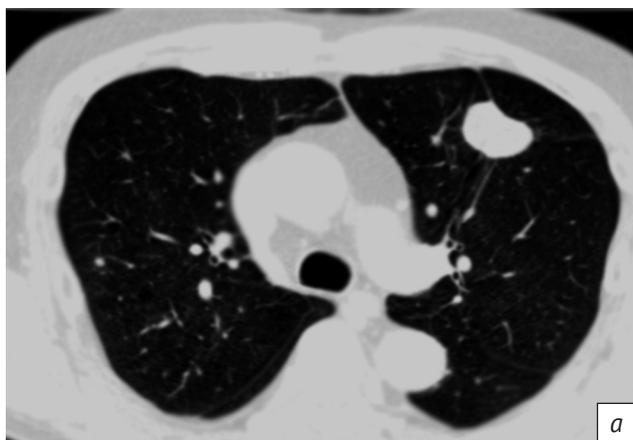


Рис. 4. Пациент М., 50 лет. Нодулярная форма ХАЛ. КТ органов грудной клетки, легочный режим, аксиальные срезы. Пациент поступил в хирургический стационар по поводу острого холецистита. В связи с жалобами на редкий кашель выполнена рентгенография и в последующем КТ органов грудной клетки. В S3-сегменте левого легкого выявлено узловое образование неправильной округлой формы с четкими контурами, размерами 32×21 мм, с тяжем к костальной плевре. У пациента отсутствовали классические признаки ХАЛ – полость с «грибковым шаром», при микроскопии респираторных биосубстратов грибы также не выделены. При посеве БАЛ получен рост *Aspergillus spp.* Тест на IgG к *Aspergillus* в сыворотке крови – 1:200 (норма менее 1:100):

a – вдоль нижнего контура образования проходит субсегментарный бронх; b – появление через 4 мес полости распада в образовании

Fig. 4. Patient M., 50 years old. Nodular form of CPA. Chest CT scan, pulmonary mode, axial sections. The patient was admitted to the surgical hospital for acute cholecystitis. X-ray was performed due to complaints of a rare cough, then chest CT were carried out. A nodular formation of an irregular round shape with clear contours, 32×21 mm in size, with a cord to the costal pleura was revealed in left lung S3. The patient had not classic signs of CPA – a cavity with a “fungal ball”. Also, fungi were not found during microscopy of respiratory biosubstrates. There was growth of *Aspergillus spp.* in BAL seeding. The test for IgG to *Aspergillus* in blood serum was 1:200 (normally less than 1:100):

a – the subsegmental bronchus located along the lower contour of the formation; b – the appearance of a decay cavity in the formation after 4 months

Наблюдение 3

В 5 случаях (6,7%) на КТ выявляли изменения, характерные для аспергиллемы, результаты лабораторных исследований при этом были отрицательными. В качестве иллюстрации приводим случай пациентки К. (рис. 5).

В данном случае у пациентки с легочным кровотечением полостное образование с мягкотканым содержимым расценено как аспергиллема. При ретроспективном анализе результатов обследования с использованием полученной математической модели наибольшее значение приняла функция, соответствующая группе больных 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 пациента К. (рис. 6). 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.

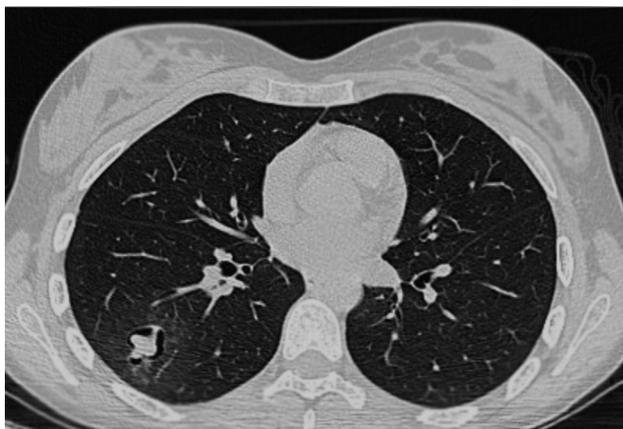


Рис. 5. Пациентка К., 26 лет. КТ легких, аксиальная проекция, легочный режим. Жалобы на рецидивирующее кровотечение. В S6-сегменте правого легкого определяется полостное образование с содержимым, окруженное воздушными прослойками. В окружающей легочной ткани – зона «матового стекла». При фибробронхоскопии выявлены признаки легочного кровотечения. Данные микологических исследований отрицательные. Антиген *Aspergillus* в БАЛ отрицательный (индекс оптической плотности 0,13). Титр специфического IgG к *Aspergillus* в сыворотке крови отрицательный (1:50). Наличие образования и легочное кровотечение послужили поводом для оперативного лечения. Выполнена сегментэктомия. В результате гистологического исследования установлен диагноз – хронический абсцесс нижней доли правого легкого, данных за аспергиллез не получено

Fig. 5. Patient K., 26 years old. Lung CT scan, axial view, pulmonary mode. Complaints of recurrent bleeding. In right lung S6, a cavity formation with contents surrounded by air spaces was determined. There was a zone of ground glass in the surrounding lung tissue. Fibrobronchoscopy showed signs of pulmonary hemorrhage. Data of mycological researches were negative. *Aspergillus* antigen in BAL was negative (optical density index 0.13). The titer of specific IgG to *Aspergillus* in blood serum was negative (1:50). The presence of mass and pulmonary bleeding required surgical treatment. A segmentectomy was performed. As a result of a histological examination, a diagnosis was established – a chronic abscess of the right lung lower lobe, data for aspergillosis were not received

Однако при ретроспективном подсчете линейных дискриминантных функций получены следующие значения: $ЛДФ_1 -1,1$ и $ЛДФ_2 -0,77$. 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 случай пациентки Щ. (рис. 7). По итогам обследования

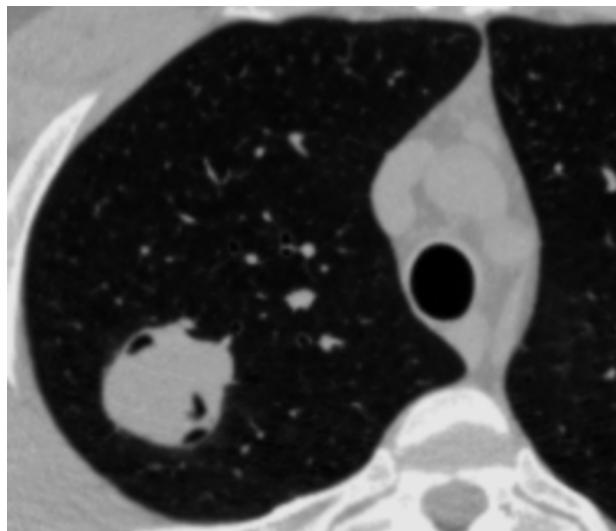


Рис. 6. Пациент К., 39 лет. Стаж курения 25 лет, жалобы на кашель. КТ легких в аксиальной проекции, легочный режим. В S2-сегменте правого легкого определяется полостное образование, в просвете которого солидное содержимое, отделенное от стенок полости воздушными прослойками – симптом «воздушного серпа». Окружающая легочная ткань не изменена. С учетом отсутствия фоновых заболеваний и факторов риска ХАЛ, по результатам КТ проводился дифференциальный диагноз между туберкулезом, аденокарциномой, абсцессом легкого, аспергилломой. 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

Fig. 6. Patient K., 39 years old. Smoking experience 25 years, complaints of cough. Lung CT, axial projection, pulmonary mode. In right lung S2, a cavity formation was determined, in the lumen of which there was a solid content separated from the walls of the cavity by air layers – air sickle symptom. The surrounding lung tissue was not changed. Taking into account the absence of underlying diseases and risk factors for CPA, based on the results of CT, a differential diagnosis was made between tuberculosis, adenocarcinoma, lung abscess, and aspergilloma. When examined at the preoperative stage, the titer of *Aspergillus* IgG in blood serum was 1:400 (normally not more than 1:100). A lobectomy was performed. As a result of histological verification, the diagnosis was made: peripheral adenocarcinoma of the right lung upper lobe, no signs of aspergillosis were found

в микологической клинике данных за ХАЛ не получено: при КТ легких 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 грибковой культуры, в мокроте № 3 грибов не выявлено. Таким образом, имела место колонизация дыхательных путей.



Рис. 7. Пациентка Щ. 45 лет. КТ легких, срез на уровне главных бронхов, аксиальная проекция, легочный режим. Основное заболевание – гранулематоз Вегенера. В анамнезе длительный прием глюкокортикостероидов, неоднократно проводилась пульс-терапия. На границе сегментов S3/4 правого легкого определяется крупное полостное образование неправильной округлой формы с небольшим горизонтальным уровнем жидкостного содержимого. Перифокальные участки уплотнения по типу «матового стекла». Пациентка направлена в НИИ микологии для исключения микоза легких. 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 (индекс оптической плотности 0,48), титр специфического IgG к *Aspergillus* в сыворотке крови отрицательный (1:100)

Fig. 7. Patient Sh., 45 years old. Lung CT scan, section at the level of the main bronchi, axial view, pulmonary mode. The underlying disease was Wegener's granulomatosis. The patient had a history of long-term use of corticosteroids, pulse therapy was repeatedly performed. An irregularly rounded cavity formation of large size with a small horizontal level of liquid content was revealed at the right lung S3/4 border. There were perifocal areas of ground-glass density. Sputum examination revealed micromycete mycelium. The patient was referred to the Research Institute of Mycology to rule out pulmonary mycosis. The results of the examination in the mycological clinic: sputum microscopy revealed elements of *Aspergillus*, sputum culture and BAL showed no growth of fungal culture, *Aspergillus* antigen in BAL was negative (optical density index 0.48), the titer of specific IgG to *Aspergillus* in blood serum was negative (1:100)

В результате анализа данных обследования пациентки с использованием математической модели наибольшее значение приняла функция, соответствующая группе пациентов без ХАЛ: ЛДФ₁ 2,33 и ЛДФ₂ 2,5. Таким образом, у пациентки следовало предполагать отсутствие микотической инфекции.

Классификационная матрица

Полученная модель позволяет правильно классифицировать пациентов основной и контрольной групп в 86,23% случаях. Данные о числе правильно и неправильно классифицированных наблюдений приведены таблице 5.

Таблица 5

Классификационная матрица

Table 5

Classification matrix

Группы наблюдения / Observation groups	Доля верных прогнозов, % / Proportion of correct prognoses, %	Группы прогноза, n / Prognosis groups, n	
		Контрольная группа / Control group	ХАЛ / CPA
Контрольная группа / Control group	94,28	33	2
ХАЛ / CPA	82,43	13	61
Всего / Total	86,23	-	-

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

Обсуждение

Нами проспективно обследованы 74 пациента с ХАЛ. Преобладали больные с простой одиночной аспергиллемой и кавитарной (полостной) формой ХАЛ. Меньшее число случаев составили пациенты с нодулярной и фиброзирующей формами ХАЛ, что совпадает зарубежных авторов, а также с данными регистра больных ХАЛ [8, 9].

В клинической картине у пациентов основной и контрольной групп преобладали схожие жалобы (кашель, повышение температуры, кровохарканье) без достоверной разницы в частоте встречаемости.

Наиболее частым признаком по данным КТ являлось наличие полостей и кист различного диаметра. При этом часть полостей не имела содержимого в просвете. Это существенно затрудняет своевременную постановку диагноза ХАЛ. Симптом «воздушного серпа», считающийся высокоспецифичным для ХАЛ, также выявлен с высокой частотой.

Проведенное исследование показало, что ХАЛ осложняет течение широкого спектра легочных заболеваний, включая туберкулез, деструктивную пневмонию, бронхоэктазы и эмфизему.

Диагностика ХАЛ при наличии характерных КТ-признаков вызвала наименьшее количество затруднений, в то время как диагноз нодулярного аспергиллеза в большинстве случаев был верифицирован после операции.

Литературные данные о возможностях КТ в диагностике ХАЛ немногочисленны, однако в последнее время количество публикаций возросло. В работе Н. Sato et al. (2018 г.) продемонстрирована связь между наличием «похожего на корку признака», патоморфологически соответствующего фиброзно-гноюйной массе или сгустку крови внутри полости у пациентов с ХАЛ и развитием легочного кровотечения [10]. Недавняя публикация S.F. Huang et al. (2021 г.) показала 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 [11].

В лабораторном подтверждении диагноза ключевую роль играли обнаружение специфического IgG в сыворотке крови в диагностическом титре более 1:100 и посев биосубстратов на питательные среды. В целом лабораторные методики отличались высокими показателями специфичности (85–100%), однако чувствительность варьировала в пределах 40–60%. По результатам определения диагностической эффективности лабораторных методик получены схожие с зарубежными публикациями данные [12].

В настоящей работе выявлена группа пациентов без специфических для ХАЛ изменений в легких, в постановке диагноза при этом ведущую роль сыграли лабораторные исследования. При анализе литературных данных только в одном исследовании авторы отмечают, что 5 пациентов из 71 не соответствовали диагностическим критериям ERS/ESCMID именно из-за отсутствия характерных изменений на КТ-изображениях [13].

В исследовании 17 пациентов с перенесенным деструктивным туберкулезом легких и подтвержденным лабораторными методами ХАЛ ни у одного из обследованных явных КТ-признаков формирования аспергиллем не отмечено [7].

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 предыдущих 3 мес, кислородная терапия в домашних условиях и терапия против *Candida spp.* [14].

В нашем исследовании на основании совокупности оцениваемых факторов создана дискриминантная модель, позволяющая повысить эффективность диагностики ХАЛ. Каждая из пяти переменных вносит статистически значимый ($p < 0,05$) вклад в предлагаемую модель. Наиболее значимыми переменными являются микологическое подтверждение диагноза методом микроскопии либо посева и наличие высокоспецифичного КТ-признака ХАЛ-симптома «воздушного серпа».

Заключение

КТ-семиотика ХАЛ полиморфна: наравне с типичными лучевыми признаками (полость в легком с солидным содержимым) высока вероятность выявления дополнительных симптомов (утолщение плевры, эмфизема, бронхоэктазы), а также их сочетания. Изменения на КТ могут быть неспецифичны. Результаты лабораторных исследований варьируют в зависимости от формы заболевания и не обладают абсолютной диагностической эффективностью. Чувствительность предлагаемой модели составила 82,43%, специфичность – 94,28%, диагностическая эффективность оказалась выше в сравнении с отдельно взятыми высокоспецифичными симптомами: «воздушно-го серпа» на КТ легких и микологическими данными. Общая доля корректных результатов составила 86,23%.

Литература [References]

1. Lowes D, Al-Shair K, Newton PJ, et al. Predictors of mortality in chronic pulmonary aspergillosis. *Eur Respir J.* 2017; 49(2): 1601062. <http://doi.org/10.1183/13993003.01062-2016>.
2. Kimura Y, Sasaki Y, Suzuki J, et al. Prognostic factors of chronic pulmonary aspergillosis: a retrospective cohort of 264 patients from Japan. *PLoS One.* 2021; 16(4): e0249455. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0249455>.
3. Denning DW, Cadranel J, Beigelman-Aubry C, et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. *Eur Respir J.* 2016; 47(1): 45–68. <http://doi.org/10.1183/13993003.00583-2015>.
4. Patterson KC, Streck ME. Diagnosis and treatment of pulmonary aspergillosis syndromes. *Chest.* 2014; 146(5): 1358–68. <http://doi.org/10.1378/chest.14-0917>.
5. Gu Y, Ye X, Wang Y, et al. Clinical features and prognostic analysis of patients with *Aspergillus* isolation during acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm Med.* 2021; 21(1): 69. <http://doi.org/10.1186/s12890-021-01427-4>.

6. Трофименко И.Н., Нашатырева М.С., Черняк Б.А. Поражение легких при анкилозирующем спондилите. Пульмонология. 2017; 27(1): 97–102. <http://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-1-97-102>. [Trofimenko IN, Nashatyreva MS, Chernyak BA. Pulmonary involvement in ankylosing spondylitis. Russian Pulmonology. 2017; 27(1): 97–102 (in Russ.). <http://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-1-97-102>.]
7. Евсеев П.Ю., Белоказанцева В., Кондакова М.Н. и др. Хронический аспергиллез у пациентов с деструктивным туберкулезом легких. Пролемы медицинской микологии. 2018; 20(4): 24–6. [Evseev PY, Belokazanceva V, Kondakova MN, et al. Chronic aspergillosis in adult patients with chronic destructive pulmonary tuberculosis. Problems in Medical Mycology. 2018; 20(4): 24–6 (in Russ.).]
8. Aguilar-Company J, Martín MT, Goterris-Bonet L, et al. Chronic pulmonary aspergillosis in a tertiary care centre in Spain: a retrospective, observational study. Mycoses. 2019; 62(9): 765–72. <http://doi.org/10.1111/myc.12950>.
9. Laursen CB, Davidsen JR, Van Acker L, et al. CPAnet Registry – An International Chronic Pulmonary Aspergillosis Registry. J Fungi (Basel). 2020; 6(3): 96. <http://doi.org/10.3390/jof6030096>.
10. Sato H, Okada F, Matsumoto S, et al. The scab-like sign: a CT finding indicative of haemoptysis in patients with chronic pulmonary aspergillosis? Eur Radiol. 2018; 28(10): 4053–61. <http://doi.org/10.1007/s00330-018-5434-y>.
11. Huang SF, Huang CC, Chou KT, et al. Chronic pulmonary aspergillosis: disease severity using image analysis and correlation with systemic proinflammation and predictors of clinical outcome. J Fungi (Basel). 2021; 7(10): 842. <http://doi.org/10.3390/jof7100842>.
12. Sehgal IS, Dhooria S, Choudhary H, et al. Efficiency of a fumigatus-specific IgG and galactomannan testing in the diagnosis of simple aspergilloma. Mycoses. 2019; 62(12): 1108–15. <http://doi.org/10.1111/myc.12987>.
13. Salzer HJ, Heyckendorf J, Kalsdorf B, et al. Characterization of patients with chronic pulmonary aspergillosis according to the new ESCMID/ERS/ECMM and IDSA guidelines. Mycoses. 2017; 60(2): 136–42. <http://doi.org/10.1111/myc.12589>.
14. Molinos-Castro S, Pesqueira-Fontán PM, Rodríguez-Fernández S, et al. Clinical factors associated with pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed). 2020; 38(1): 4–10. <http://doi.org/10.1016/j.eimc.2019.06.007>.