

ХРОНИЧЕСКИЙ НЕКРОТИЗИРУЮЩИЙ АСПЕРГИЛЛЕЗ ЛЕГКИХ КАК ОСЛОЖНЕНИЕ САРКОИДОЗА ЛЕГКИХ. ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Савостеева И.С. (клинической ординатор), Десятник Е.А. (аспирант)*, Чернопятава Р.М. (зав. отделением), Шадривова О.В. (аспирант), Одинцова Т.С. (клинический ординатор), Богомоллова Т.С. (зав. лаб.), Игнатъева С.М. (зав. лаб.), Васильева Н.В. (директор НИИ), Климко Н.Н. (зав. кафедрой)

НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина и кафедра клинической микологии, аллергологии и иммунологии, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

© Коллектив авторов, 2013

Хронический некротизирующий аспергиллез лёгких (ХНАЛ) – редкое заболевание, составляющее примерно 5% всех случаев аспергиллеза лёгких. Одним из факторов риска развития ХНАЛ являются хронические заболевания лёгких, в том числе – саркоидоз. Публикаций по этой теме недостаточно. Мы представляем клинический случай развития ХНАЛ у взрослого больного саркоидозом. Аспергиллез – наиболее частое инфекционное осложнение саркоидоза лёгких, раннее выявление которого влияет на прогноз заболевания и лечение.

Ключевые слова: аспергиллез, саркоидоз, хронический некротизирующий аспергиллез лёгких

CHRONIC NECROTIZING PULMONARY ASPERGILLOSIS COMPLICATING PULMONARY SARCOIDOSIS. A CLINICAL CASE AND REVIEW OF LITERATURE

Savostyeeva I.S. (clinical physician), Desyatnik E.A. (postgraduate student),

* Контактное лицо: Десятник Екатерина Александровна, Тел.: (812) 303-51-40

Chernopyatova R.M. (head of department), Shadryvova O.V. (postgraduate student), Odincova T.S. (clinical physician), Bogomolova T.S. (head of the laboratory), Ignatyeva S.M. (head of the laboratory), Vasilyeva N.V. (director of institute), Klimko N.N. (head of the chair)

Kashkin Research Institute of Medical Mycology and Chair of Clinical Mycology, Allergology and Immunology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

© Collective of authors, 2013

Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis (CNPA) is a rare disease, constituting approximately 5% from all cases of pulmonary aspergillosis. One of the risk factors for the development of CNPA are chronic pulmonary diseases, including sarcoidosis. Publications on this topic is not enough. We present a clinical case of the CNPA development in adult patients with sarcoidosis. Aspergillosis is the most common complication of pulmonary sarcoidosis, early detection of which influences on the prognosis of the disease and treatment.

Key words: aspergillosis, chronic necrotizing pulmonary aspergillosis, sarcoidosis

ВВЕДЕНИЕ

Один из клинко-лабораторных вариантов аспергиллеза – хронический некротизирующий аспергиллез лёгких (ХНАЛ), который развивается преимущественно у больных с умеренными нарушениями клеточного иммунитета (функций фагоцитов и Т-клеток), а также может возникать у иммунокомпетентных людей [1-3]. Любые нарушения архитектоники легочной ткани – наличие полостей, бронхоэктазы, фиброз, эмфизема лёгкого, состояния после резекции лёгкого могут предрасполагать к формированию аспергиллеза. Публикаций, описывающих развитие аспергиллеза на фоне хронических заболеваний лёгких, недостаточно. Мы представляем клинический случай – развитие хронического некротизирующего аспергиллеза у взрослого больного саркоидозом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Представлен клинический случай хронического некротизирующего аспергиллеза лёгких, развившегося у пациента на фоне саркоидоза лёгких. Для постановки диагноза аспергиллеза лёгких использовали критерии, рекомендованные Denning и соавторами в качестве критериев диагностики ХНАЛ [4].

Определение галактоманна в сыворотке крови и промывной жидкости из бронхов (ПЖБ) выполняли двойным иммуноферментным методом (EIA) «Platelia *Aspergillus*». Диагностически значимым считали индекс оптической плотности $\geq 0,5$ для сыворотки крови и для ПЖБ $\geq 1,0$. Уровень IgG к антигенам *Aspergillus* устанавливали с помощью иммуноферментного анализа с применением тест-системы Аспергилл-IgG-ИФА-БЕСТ.

Также мы провели анализ научной литературы

(на ноябрь 2013 г.), представленной в электронных базах данных PubMed, Wiley Interscience и на сайте www.aspergillus.org.uk. При поиске информации использовали следующие ключевые слова: *aspergillosis*, *sarcoidosis*, *chronic necrotizing pulmonary aspergillosis*.

Описание клинического случая.

Больной К., 28 лет, госпитализирован в клинику НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина 12.02.2013 г. с жалобами на одышку инспираторного характера, возникающую при ходьбе и усиливающуюся при незначительной физической нагрузке, кашель в течение дня с большим количеством мокроты бело-желтого цвета и прожилками крови, снижение массы тела на 6 кг за последние 3 месяца, потерю аппетита, слабость, уменьшение работоспособности.

Из анамнеза заболевания известно, что в 2006 г. у пациента появились нарастающая общая слабость, снижение массы тела, кашель с мокротой желто-зеленого цвета, нарастающая одышка при физической нагрузке и ходьбе. 02.10.06 г. при амбулаторном обследовании, в связи с появлением острой боли в грудной клетке, выполнили рентгенографию органов грудной клетки, на которой выявили двустороннее очаговое поражение лёгких.

При обследовании в противотуберкулезном диспансере (ПТД) в октябре 2006 г. однократно выделили единичные кислотоустойчивые микобактерии, которые за весь период дальнейшего обследования и лечения в ПТД не определяли. В течение 8 месяцев пациенту проводили специфическую терапию туберкустатическими препаратами без клинического и рентгенологического эффекта. В диагностических целях в апреле 2010 г. выполнили биопсию периферического (шейного) лимфоузла. По результатам гистологического исследования лимфоузла был диагностирован саркоидоз лёгких.

В мае 2010 г. больной находился на стационарном лечении в отделении пульмонологии, где проводили дифференциальную диагностику между саркоидозом лёгких 4 стадии и гранулематозом Вегенера. Применяли глюкокортикостероиды (преднизолон – 30-60 мг в сутки, дексаметазон – 12 мг в сутки в течение 20 дней) и антибактериальные препараты широкого спектра действия. На фоне лечения отмечали положительную динамику – уменьшение одышки, слабости, нормализацию массы тела. Пациента выписали с диагнозом «гранулематоз неуточненной нозологической формы с поражением лёгких». Преднизолон в дозе 30 мг в сутки больной принимал до июня 2010 г. (2 месяца).

В июне 2010 г. при обследовании в этом же отделении методом РНГА 1 выявили титр антител к микобактериям туберкулеза: 16 (норма – до 1: 8), ИФА 0,610 (до 0,200), РПГ 45 (до 17). Однако, при многократном исследовании мокроты и промывной жидкости из бронхов, микобактерии туберкулеза не обнаружили, титр антител IgG к *Aspergillus* составил 1:100 (норма – до 1:100). На компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) от 10.06.2010 г. отмечали двусторонние интерстициальные изменения с признаками фиброзирования и уменьшения объема верхних долей лёгких. В лёгких с обеих сторон определялись полости неправильной формы. Наблюдалось изменение их размеров (некоторые полости увеличились, некоторые – уменьшились). В одной из полостей (аксилярный субсегмент слева) – содержимое мягкотканой плотности, округлой формы, размерами 17х14 мм. На основании проведенного исследования выставили диагноз: диссеминированный туберкулез лёгких в фазе распада, хроническое течение; вторичное грибковое поражение лёгких (мицетома в аксилярном субсегменте слева). Для дальнейшего лечения пациента направили в противотуберкулезный диспансер (ПТД) по месту жительства.

В июле 2010 г. в ПТД, на основании проведенного обследования, диагноз «туберкулез лёгких» не подтвердили. Учитывая появление положительной динамики на фоне приема высоких доз глюкокортикоидных гормонов, предположили наличие интерстициального заболевания лёгких (саркоидоза) и рекомендовали провести профилактический курс изониазидом. В последующие 2 года пациент в лечебные учреждения не обращался, лекарственные препараты не получал, но сохранялись слабость, повышение температуры до 37,5 °С, кашель с мокротой.

В сентябре 2012 г. в жалобами на выраженную одышку при незначительной физической нагрузке, повышение температуры до 37,5 °С, кашель с мокротой, кровохарканье больной поступил на отделение пульмонологии. При исследовании мокроты получили однократно рост *Aspergillus* spp., кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) не выявили. На КТ органов грудной клетки от 04.10.12 г., на фоне интерстициальных изменений, определили полости распада. Пациент получал лечение вориконозолом (суточная доза не указана) внутривенно капельно, меронемом, левофлоксацином, с положительной динамикой в виде нормализации температуры тела и уменьшения кровохарканья. При выписке больному рекомендовали обратиться в НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина.

12.02.13 г. пациент поступил в клинику НИИ медицинской микологии с жалобами на выраженную одышку при незначительной нагрузке, повышение температуры до 37,5 °С, кашель с мокротой, кровохарканье. Общее состояние – средней степени тяжести. Обращала на себя внимание низкая масса тела (ИМТ = 18,28). Кожные покровы бледные, чистые, акроцианоз. Перкуторно над лёгкими – ясный лёгочный звук. Аускультативно дыхание жесткое, ослабленное, в левой верхней доле – бронхиальное, хрипов нет. Деформация грудной клетки, втяжение уступчивых мест грудной клетки. Частота дыхательных движений – 25 в мин, частота сердечных сокращений – 95 в мин. Артериальное давление – 120 и 80 мм рт. ст.

При обследовании в клиническом анализе крови выявили увеличение СОЭ до 36 мм/час. Анализ мочи – без патологии. В биохимическом анализе крови: повышенные уровни фибриногена до 5,48 (норма – 2-4 г/л), остальные показатели в пределах нормы. Антитела к ВИЧ 1, 2 не обнаружили. При спирометрии наблюдали снижение ЖЕЛ, крайне резкие нарушения бронхиальной проходимости. Проба с беродуалом парадоксальная (FVC = 2,96-59%, FEV1 = 1,96-46%, прирост FEV1 = -1, FVC / FEV1 = 80%, PEF = 3,95-41%). Фибробронхоскопия – правосторонний гнойный эндобронхит.

При многократном культуральном исследовании мокроты и промывной жидкости с бронхов (ПЖБ): микроскопия – септированный узкий мицелий, ветвящийся под острым углом; посев – рост *A. fumigatus*. Были выполнены тесты на галактоманнан *Aspergillus* ПЖБ методом Platelia (Bio-Rad) – положительный (I=3,35) и на галактоманнан *Aspergillus* в сыворотке крови методом Platelia (Bio-Rad) – отрицательный (I=0,16). IgG к антигену *A. fumigatus* в сыворотке крови – положительный, титр 1:800 (норма – до 1:100). На КТ ОГК от 19.02.13 г.: массивные фиброзные изменения, преимущественно верхних и задних отделов лёгких, с формированием воздушных полостей и цилиндрических бронхоэктазов. Аспергиллема S6 левого лёгкого. Компенсаторная эмфизема наддиафрагмальных отделов лёгких. Умеренная внутригрудная лимфоаденопатия (Рис.1).

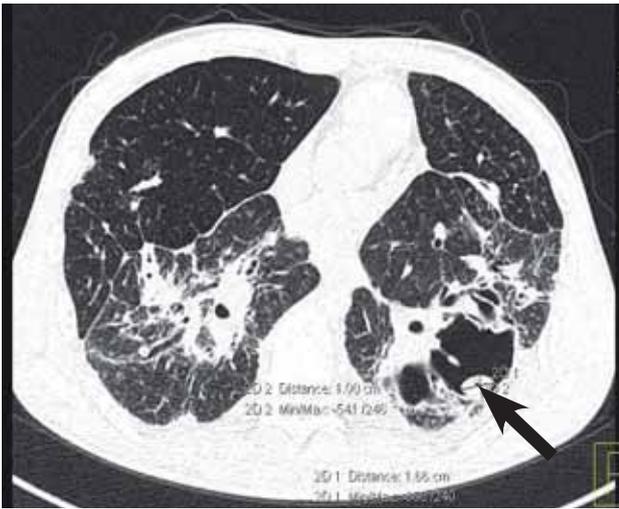


Рис. 1. КТ органов грудной клетки от 19.02.13 г.: на фоне деформации лёгочного рисунка определяются воздушные полости; в полости, расположенной в S6 левого лёгкого, сохраняется патологическое образование с прослойкой воздуха

С 25.02.13 г. пациент начал прием вориконазола (Vifend) в дозе 400 мг/сутки. Продолжительность антимикотической терапии – 10 месяцев. На фоне приема наблюдали положительную клиническую динамику – уменьшение кашля, мокроты, кровохарканья и положительную рентгенологическую динамику (Рис.2.).

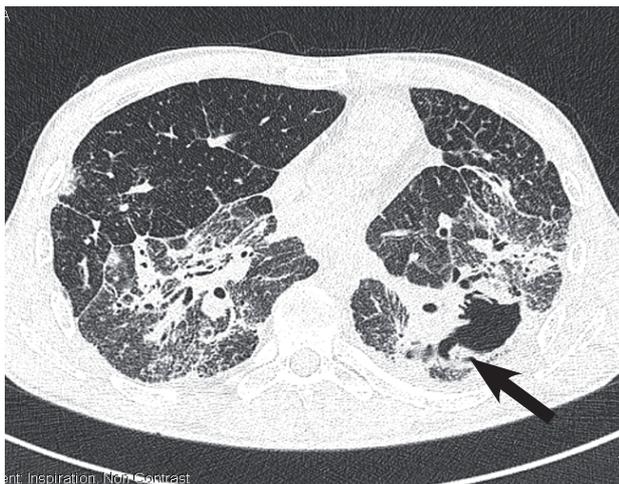


Рис. 2. КТ органов грудной клетки от 10.12.13 г.: незначительная положительная динамика; полость, расположенная в S6 левого лёгкого, с патологическим образованием с прослойкой воздуха сохраняется

ОБСУЖДЕНИЕ

Аспергиллёз – наиболее распространённый вариант микозов лёгких. Возбудители распространены повсеместно. *Aspergillus* spp. растут в почве, встречаются в строительных материалах, в системе вентиляции зданий, на некоторых пищевых продуктах, органических отбросах, гниющих растений и т.д. [1]. Спектр заболеваний легких, вызываемых *Aspergillus* spp., варьирует от инвазивного аспергиллеза легких у пациентов с выраженными нарушениями иммунного ответа до аллергического бронхолегочного аспергиллеза у пациентов с повышенной чувствительностью к антигенам *Aspergillus* и зависит от состояния

местной и системной иммунной защиты [1, 2, 4].

Хронический некротизирующий аспергиллез легких (ХНАЛ, Chronic Necrotizing Pulmonary Aspergillosis, CNPA) является хроническим прогрессирующим процессом с разрушением легочной ткани *Aspergillus* spp. и формированием полостей. В отличие от аспергиллемы, для развития ХНАЛ не имеет значения наличие уже существующей полости, кроме того, при этом виде аспергиллеза нет признаков сосудистой инвазии или диссеминации болезни в другие органы [2, 3].

Механизм развития ХНАЛ представлен следующим образом. У больных с умеренно выраженной иммуносупрессией после вдыхания спор может возникнуть инвазия в легочную паренхиму. Эта инвазия, в сочетании с действием эндотоксинов и протеолитических энзимов, переходит в некроз тканей. Некротизированная ткань и грибные элементы секвестрируются в новообразовавшуюся полость [1, 2, 4]. Хронический некротизирующий аспергиллез легких – относительно редкое заболевание, составляющее примерно 5% всех случаев аспергиллеза легких, обычно возникает у людей среднего возраста, мужчины болеет чаще женщин [1-3].

Любые нарушения архитектоники легочной ткани (наличие полостей, бронхоэктазы, фиброз, эмфизема легкого, состояния после резекции легкого) могут predispose к развитию аспергиллеза. Это подтверждается тем, что большинство больных с ХНАЛ имеют заболевания легких в анамнезе – туберкулез, ХОБЛ, пневмокониоз, интерстициальную болезнь легких, саркоидоз и другие гранулематозные болезни легких (пневмоторакс, буллезная болезнь легких, рак, инфаркт легких) [2-4].

Чаще всего (в 4-20% случаев) ХНАЛ развивается как последствия перенесенного туберкулеза [2]. Саркоидоз является вторым по частоте заболеванием, predisposing к возникновению хронического аспергиллеза легких [2, 3, 5].

Саркоидоз – системное воспалительное заболевание с преимущественным поражением легких [3], которое может осложняться присоединением грибковой инфекции и развитием ХНАЛ, особенно среди пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, что приводит к более тяжелому течению заболевания и возрастанию смертности [5-7]. Истинная частота развития аспергиллеза легких на фоне саркоидоза остается неизвестной и, по данным разных авторов, составляет от 2 до 12%.

Впервые сочетание аспергиллемы и саркоидоза было описано Fougner и Gjone в 1958 г. [6]. В 1984 г. Wollschlager С., Khan F. описали 12 случаев аспергиллеза легких (10 из которых были подтверждены серологическими методами) среди 100 больных саркоидозом, что составило 12% [2].

В исследовании, проведенном Репэ Т. в США за период с 2003 по 2010 гг. среди 427 больных с подтвержденным саркоидозом, было выявлено 10 пациентов с заболеваниями легких, вызванными

Aspergillus spp., что составило 2,3%. Во всех случаях диагноз ХНАЛ был подтвержден в соответствии с критериями, предложенными Denning D.W. [4].

В то же время, Dominique S. и соавторы показали, что, в соответствии с критериями в классификации аспергиллеза, случаи ХНАЛ, развившиеся на фоне саркоидоза, выявляют довольно редко. В проспективном исследовании за 7,5 лет среди 122 случаев саркоидоза легких отмечали только 3 случая аспергиллеза, что составило 2,5%. Такое различие, с одной стороны, можно объяснить влиянием генетических факторов окружающей среды в разных группах исследуемых лиц в различных странах, а с другой, быть следствием недостаточной диагностики аспергиллеза легких среди больных саркоидозом.

Denning D.W. и др. [5] при анализе более 1238000 случаев саркоидоза по всему миру с 1963 по 2011 гг. установили, что ХНАЛ осложнял течение саркоидоза в 3-12% случаев. Обобщая эти сведения, авторы оценивают частоту развития ХНАЛ среди больных саркоидозом равной 6% и предлагают формулу, по которой можно рассчитать приблизительное количество случаев аспергиллеза легких среди больных саркоидозом. В соответствии с этим показателем, учитывая заболеваемость инвазивным аспергиллезом у больных саркоидозом 1-10 случаев на 100 000 населения [8], в России должно быть приблизительно 60-600 случаев.

Некоторые исследователи отмечают, что курение может предрасполагать к развитию аспергиллеза легких на фоне саркоидоза, выступая в качестве дополнительного фактора, способствующего развитию фиброза легких за счет нарушения мукоцилиарного клиренса и снижению местной иммунной защиты [2, 3].

Точные механизмы, лежащие в основе развития заболеваний легких, вызванных *Aspergillus* spp., среди пациентов с саркоидозом остаются не ясными. Саркоидоз рассматривают как Т-хелпер (Th1)-опосредованное нарушение иммунитета, с увеличением выработки интерферона- γ (IFN- γ), и фактор некроза опухоли (TNF- α) в сыворотке крови и БАЛ [3]. Эти цитокины (IFN- γ и TNF- α) играют важную роль в иммунном ответе против грибковых патогенов, таких как *Aspergillus*. Пока не выяснили, имеется ли у пациентов с саркоидозом, у которых развивается аспергиллез легких, относительно низкий уровень IFN- γ для обеспечения местного иммунитета против вторжения грибковой инфекции, и какую роль играет локальное изменение цитокинов Th1 типа у этой группы пациентов в возникновении аспергиллеза. В научной литературе редко упоминают случаи развития инвазивного аспергиллеза, аллергического бронхолегочного аспергиллеза (АБЛА), кроме одного случая развития АБЛА после лечения препаратом инфлексимаб, что подтверждает нарушение только местного иммунного ответа при адекватном системном иммунном ответе [3, 9, 10]. Однако применение глюкокортикостероидов или других иммуносупрес-

сантов у таких пациентов может иметь неоднозначные последствия. С одной стороны, подавление воспалительного ответа при саркоидозе препятствует формированию фиброза и образованию полостей, с другой – способствует прогрессированию аспергиллеза легких и развитию инвазивного аспергиллеза легких [5, 11]. Помимо нарушений местной иммунной защиты, важную роль в формировании аспергиллеза играет выраженность нарушений архитектоники легочной ткани [3, 5]. В подавляющем большинстве случаев, аспергиллез легких развивается при IV стадии саркоидоза (основной признак – формирование фиброза) и, хотя формирование полостей не является характерным признаком саркоидоза легких, их наличие представляет позднюю необратимую стадию заболевания и высокий риск присоединения аспергиллеза [6, 7].

При саркоидозе легких, осложненном аспергиллезом, клинические проявления определяются формой аспергиллеза. Так, при развитии хронического некротизирующего аспергиллеза обычно появляется хронический продуктивный кашель, нередко – с умеренным или минимальным кровотечением [1], зачастую – общая слабость, снижение массы тела. Наиболее часто этот вариант аспергиллеза протекает хронически, с периодическими обострениями и прогрессирующим нарушением функции легких вследствие фиброза [1, 6, 7].

При развитии аспергиллемы имеет место длительный бессимптомный период, но, по мере прогрессирования, также появляются кашель, кровохарканье, субфебрилитет, снижение массы тела [3].

Кровохарканье развивается у 3,6% больных саркоидозом, и первый случай его возникновения должен быть поводом поиска инфекции, вызванной *Aspergillus* spp., так как основной причиной развития кровохарканья у больных саркоидозом является аспергиллез (формируется у 90% пациентов с саркоидозом, осложненным аспергиллезом легких) и может быть жизнеугрожающим состоянием. Смертность от легочного кровотечения у больных саркоидозом легких колеблется от 2 до 14% и достигает 26% в случае присоединения аспергиллеза [2, 3, 6].

Диагноз ХНАЛ подтверждают при наличии соответствующей клинической картины, данных рентгенологического исследования легких и результатов лабораторных тестов: серологического исследования о присутствии антигена *Aspergillus* в бронхиальном секрете (мокроте, ПЖБ, БАЛ), роста культуры *Aspergillus* в мокроте и ПЖБ, а также при гистологическом исследовании на обнаружение элементов мицелия гриба в биоптате легких [1, 3-7, 11].

В большинстве случаев возбудителем аспергиллеза у больных саркоидозом является *A. fumigatus*, реже – *A. flavus*, *A. niger*, *A. nidulans* [2, 3, 5]. В мокроте и ПЖБ у пациента выявляли рост культуры *A. fumigatus*. При определении галактоманна в сыворотке крови получили отрицательные результаты, что подтверждено данными исследования Pena T.A.,

согласно которым в 100% случаев при определении антигена *Aspergillus* сыворотки крови были получены отрицательные результаты. Это проявляется в низком диагностическом значении определения галактоманна у пациентов с саркоидозом. Учитывая хронический характер инфекции и тот факт, что при саркоидозе не происходит нарушения синтеза антител, большее значение имеет определение антител к антигенам *Aspergillus*. По данным исследований, более чем в 90-95% случаев методы выявления антител в сыворотке являются положительными [2]. Однако результаты могут быть ложноотрицательными в случае иммуносупрессии или когда аспергиллез вызван видом, отличным от *A. fumigatus*. У пациента был обнаружен положительный титр антител Ig G = 1: 800 (норма – до 1: 100).

Среди методов рентгенологического исследования наиболее информативным является метод КТ ОГК, так как с его помощью можно точно установить степень поражения легких, выявить наличие таких осложнений, как развитие аспергиллеза легких на ранних стадиях, а также он необходим для определения тактики ведения пациента и оценки эффективности проводимого лечения в дальнейшем [7, 12]. Типичные поражения на КТ чаще отмечают в верхних отделах легких, поскольку у пациентов с саркоидозом аспергиллез легких развивается преимущественно в верхних отделах легких, чаще – справа, что связано с ингаляционным путем заражения, а также с характерным для саркоидоза формированием фиброза в верхних долях легких [1-3, 5,7].

Лечение больных аспергиллезом легких на фоне саркоидоза до сих пор представляет определенные трудности, поэтому необходимо его дальнейшее изучение. Лечение аспергиллеза может предупреждать деструкцию легочной ткани у больных, которые уже имеют нарушения легочной функции, и предупреждать развитие таких осложнений, как легочное кровотечение, спонтанный пневмоторакс [2, 3, 13-15]. Вориконазол является препаратом выбора при лечении хронического аспергиллеза в соответствии с рекомендациями общества инфекционных болезней Америки (IDSA) [2]. В нескольких исследованиях авторы подтвердили, что этот препарат хорошо переносится больными, и с его помощью можно достичь значительных результатов. Однако эффективность этого лечения, его продолжительность в подгруппе пациентов с саркоидозом не изучали. Предпо-

лительно, длительность приема этого препарата на протяжении 6-9 месяцев обеспечивает достаточную эффективность [3].

Pena с соавторами в 2011 г. отмечали эффективность применения вориконазола в сравнении с итраконазолом в группе пациентов с саркоидозом, осложненным аспергиллезом легких. В одном из исследований было показано, что антимикотическая терапия может уменьшать активность саркоидоза напрямую и может быть более эффективной, чем лечение кортикостероидами, что, возможно, связано со способностью вориконазола повышать уровень продукции TNF- α в организме и Т-хелперов 1 типа, моноцитов *in vitro*. Кроме того, на сегодняшний день обсуждают вопрос о роли микотической инфекции в развитии саркоидоза [5, 10, 16, 17].

Несмотря на лечение глюкокортикостероидами, прогрессирование саркоидоза может приводить к терминальной стадии фиброза легких, что выявляют в 10% случаев. Таким пациентам показано проведение трансплантации легких, и обычно проводят одностороннюю трансплантацию. Однако для пациентов с хронической инфекцией легких, такой как аспергиллез, а также в случае развития кистозного фиброза легких для снижения риска заражения в период проведения иммуносупрессивной терапии необходимо выполнение двусторонней трансплантации легких [15].

Таким образом, в случае выявления фиброзно-кистозной формы саркоидоза целесообразно проводить обследование на наличие присоединившейся инфекции, вызванной *Aspergillus* spp. [3, 5]. Определение IgG к *Aspergillus* у больных с фиброзно-кистозной формой саркоидоза может быть эффективным средством выявления хронического аспергиллеза легких и необходимо для принятия решений о возможности применения глюкокортикостероидной или другой иммуносупрессивной терапии, а также своевременного назначения антимикотиков [5].

ВЫВОДЫ

1. Легочный фиброзно-кавернозный саркоидоз является заболеванием, предрасполагающим к развитию аспергиллеза легких.
2. С помощью ранней диагностики и адекватной терапии аспергиллеза у пациентов с саркоидозом легких можно добиться устойчивой стабилизации патологического процесса.

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Климко Н.Н. Диагностика и лечение оппортунистических микозов. – СПб., 2008. – С. 109-111.
2. Lachkar S, Dominique S, Thiberville L, et al. Aspergillosis and sarcoidosis// J. of Hospital Infect. – 2007. – Vol. 24, №8. – P. 943-953.
3. Pena T.A., Soubani A.O., Samavati L. Aspergillus lung disease in patients with sarcoidosis. A case series and review of the literature //Lung. – 2011. – Vol. 189. – P. 167-172.
4. Denning D.W., Riniotis K., Dobrashian R., Sambatakou H. Chronic cavitary and fibrosing pulmonary and pleural aspergillosis: case series, proposed nomenclature change and review// Clin. Infect. Dis. – 2003. – Vol. 37. – P. 265-280.
5. Denning D.W., Pleuvry A., Cole D.C. Global burden of chronic pulmonary aspergillosis complicating sarcoidosis// Eur. Respir. J. – 2013. – Vol. 41. – P. 1-7.
6. Chandramani P, Sandeep S, Ashok S. Aspergilloma formation in cavitary sarcoidosis//J. Bras. Pneumol. – 2009. – Vol. 35,

- №5. – P. 480-483.
7. *Kantartzis S.N., Dacic S., Diane C.* Pulmonary sarcoidosis complicated by aspergilloma formation// *RadioGraphics*. – 2012. – Vol. 32. – P. 469-473.
 8. *Визель И.Ю., Шмелев Е.И., Баранова О.П.* Состояние больных саркоидозом исходно и 10 лет спустя при различной тактике их ведения (мультицентровый анализ)// *Пульмонология*. – 2012. – №4. – С. 29- 34.
 9. *Rodland E.K., Ueland T., Bjornsen S., et al.* Systemic biomarkers of inflammation and haemostasis in patients with chronic necrotizing pulmonary aspergillosis//*BMC Infect. Dis.* –2012. – Vol. 12. – P. 144-150.
 10. *Tercej M., Stopinšek S., Ihan A., et al.* In vitro and in vivo reactivity to fungal cell wall agents in sarcoidosis // *Clin. and Experim. Immunol.* – 2011. – Vol. 166. – P. 87-93.
 11. *Hae-Seong Nam, Kyeongman Jeon, Sang-Won Um, et.al* Clinical characteristics and treatment outcomes of chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: a review of 43 cases// *Int. J.of Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 14, №6. – P. 479-482.
 12. *Camuset J., Nunes H., Dombret M.C., Bergeron A., et al.* Treatment of chronic pulmonary aspergillosis by Voriconazole in nonimmunocompromised patients//*CHEST*. – 2007. – Vol. 13. – P. 1435-1441.
 13. *Cadranel J., Philippe B., Hennequin C., et al.* Voriconazole for chronic pulmonary aspergillosis: a prospective multicenter trial//*Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 31. – P. 3231-3239.
 14. *Carreira S., Lopes A., Pinto Basto R., et al.* Necrotizing pulmonary aspergillosis: regarding two clinical cases// *Pneumol.* – 2011. – Vol. 17, №2. – P. 80-84.
 15. *Minces L.R., Bhamra J.K., Abdel-Massih R., et al.* Successful double lung transplantation in a patient with bilateral pulmonary and sinus aspergillomas// *Transpl. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 12.
 16. *Simitsopoulou M., Roilides E., Paliogianni F., et al.* Immunomodulatory effects of voriconazole on monocytes challenged with *Aspergillus fumigatus*: differential role of Toll-like receptors // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2008. – Vol. 52. – P. 3301-3306.
 17. *Tercej M., Salobir B., Rylander R.* Antifungal medication is efficient in treatment of sarcoidosis // *Ther. Adv. Resp. Dis.* – 2011. – Vol. 5. – P. 157-162.

Поступила в редакцию журнала 16.12.13 г.

Рецензент: Я.И. Козлова

