

# LĒTINĖ PLAUČIŲ ASPERGILIOZĖ.

## Diagnostika ir gydymas

*Karolina Laužikaitė*

*VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centras*

**Ivadas.** Lėtinė plaučių aspergiliozė (LPA) – tai reta ir sunkiai diagnozuojama plaučių liga. Europoje šia liga serga apie 240 000 žmonių. Dažniausia LPA forma – lėtinė ertminė aspergiliozė, kuri negydoma progresuoja į lėtinę fibrozinę aspergiliozę. Retesnė LPA forma – aspergiloma. LPA pasireiškia sergantiesiems lėtinėmis plaučių ligomis: lėtine obstrukcine plaučių liga, bronhektazėmis, plaučių tuberkulioze. Lėtinė nekrozinė aspergiliozė dažniausiai pasireiškia imunosupresuotiems pacientams. LPA gali būti diagnozuojama radus vieną arba daugiau ertmių krūtinės ląstos radiologinio tyrimo metu ir aptikus *Aspergillus* skrepliuose, bronchoalveolinio lavažo skystyje, biopsinėje plaučių medžiagoje arba aptikus *Aspergillus* antikūnų kraujyje. Esant nekomplikuotai aspergilomai, rekomenduojamas chirurginis gydymas. Sergantiesiems lėtine ertmine aspergilioze, norint išvengti ligos progresavimo, rekomenduojamas ilgalaikis priešgrybelinis gydymas.

**Aspergiliozės formos.** Dažniausia LPA forma – lėtinė ertminė aspergiliozė. Retesnės formos – aspergiloma ir *Aspergillus* židiny. Lėtinė nekrozinė aspergiliozė – tai greitai progresuojanti infekcija (greičiau nei per 3 mėn.), kuria dažniausiai serga imunosupresuoti ligoniniai [1].

**Aspergiloma** – tai lėtinė plaučių aspergiliozės forma, kuri dažniausiai formuojasi plaučių ertmėse. Rentgenogramoje matomas nehomogeniškas ovalus šešėlis, virš savęs turintis pusbėnelio formos oro juostelę, kuri kinta nuo ligonio padėties. Dažniausiai simptomų nesukelia, bet gali sukelti itin grėsmingą kom-

plikaciją – gausų kraujavimą iš plaučių.

**Aspergillus židiny** – vienas arba keli židiniai (mažesni nei 3 cm) su (be) ertmės. Reikia diferencijuoti nuo plaučių karcinomos, metastazų, kokcidoidomikozų arba kitų retų patologijų. Patvirtinama tik histologiškai [2].

**Lėtinė ertminė plaučių aspergiliozė** – dažniausiai turi daugines ertmes, pasireiškia kvėpavimo sistemos sutrikimais ir bendroju organizmo pažeidimu, uždegiminiai rodikliai padidėja. Stebint tris ir daugiau mėnesių, matomas ligos progresavimas [3].

**Lėtinė fibrozinė plaučių aspergiliozė** – tai dažniausia negydytos lėtinės ertminės plaučių aspergiliozės pasekmė. Mažiausiai dviejų plaučių skilčių fibrozė, dėl kurios išsivysto ryškus kvėpavimo nepakankamumas.

**Poūmė invazinė plaučių aspergiliozė.** Ja dažniausiai serga turintieji antsvorį, sergantieji CD, pacientai, ilgai vartoję gliukokortikosteroidus, sergantieji lėtinėmis plaučių ligomis, piktnaudžiaujantieji alkoholiu. Būdinga: ertmės, židiniai su absceso formavimusi [2]. Diagnozė patvirtinama kraujyje aptikus *Aspergillus* galaktomanano antigeną [4] (1 lentelė).

**Diagnostiniai kriterijai.** LPA diagnozę patvirtinantys kriterijai: būdingi radiologiniai požymiai, patvirtinta *Aspergillus* infekcija arba esant imunologiniam atsakui į *Aspergillus*. Taip pat reikia paneigti kitas galimas infekcijas. Ligos simptomai turi tęstis mažiau nei 3 mėn. [2].

**1 lentelė.** LPA diagnostikos kriterijai (pagal ERS, 2015)

	Klinikiniai požymiai	Radiologiniai požymiai
Aspergiloma	Dažniausiai simptomų nėra	Viena ertmė su grybinėmis masėmis Viršutinės skiltys Pusmėnulio formos oro ruožas Pleuros sustorėjimas Stebint 3 mėn. nėra progresavimo
<i>Aspergillus</i> židiny	Dažniausiai simptomų nėra	Vienas (keli) židiniai su (be) ertmės
Lėtinė ertminė plaučių aspergiliozė	Kvėpavimo sistemos ir sisteminiai požymiai	≥1 storasienė ertmė su (be) ≥1 grybine mase Pleuros sustorėjimas Stebint 3 mėn. Yra progresavimas
Lėtinė fibrozinė plaučių aspergiliozė	Ryškus kvėpavimo sutrikimas	Ertminės aspergiliozės požymiai ir ≥2 skilčių fibrozė Ertmės apsuptos fibroze arba konsolidacijos zonos
Poūmė invazyvinė plaučių aspergiliozė	Nedidelė imunosupresija. Simptomai progresuoja per 1–3 mėn.	Ertmės, židiniai, konsolidacija su absceso formavimusi, pleuros sustorėjimas ir kt.

Lėtinei ertminei plaučių aspergiliozei ir aspergilomai patvirtinti turi būti teigiamas *Aspergillus* IgG testas (jautrumas – 75–96 proc., specifiškumas – 90–99 proc.). Lėtinei ertminei aspergiliozei patvirtinti taip pat galima atlikti precipitinų testą (IgG, IgM, IgE, jautrumas – 60–89 proc., specifiškumas – 80–100 proc.), biopsijos medžiagoje randami grybų hifai arba pasėlyje iš bronchų sekreto nustatomas *Aspergillus* augimas [5]. Poūmė invazinė plaučių aspergiliozė pasireiškia imunosupresuotiems pacientams, tačiau ligos eiga lėtesnė nei ūminės invazinės plaučių aspergiliozės.

Sergant lėtine plaučių aspergilioze, krūtinės ląstos kompiuterinėje tomogramoje būdingi požymiai: židiniai (91 proc.), aureolės simptomas (61 proc.), konsolidacija (30 proc.), ertmės (20 proc.), pusmėnulio formos oro juostelė (10 proc.) [6]. Rentgenologinį vaizdą reikia diferencijuoti nuo tuberkuliozės, gydyto plaučių vėžio, fibrocistinės sarkoidozės, ankilozuojančio spondilito, pneumokoniozės, silikozės.

Būdingu aspergilomos atveju oro apsuptos ertminės masės, matomos viršutinėse plaučių skiltyse. Lėtinei ertminei plaučių aspergiliozei būdinga vienpusės arba abipus išsidėsčiusios konsolidacijos zonomis apsuptos plonasienės ertmės. Esamoms ertmės fibrozuojant, lėtinė ertminė fibrozinė aspergiliozė yra negydomos lėtinės ertminės plaučių aspergiliozės rezultatas. *Aspergillus* židiny panašus į navikinį arba reumatinį mazgelį. Poūmei invaziniai plaučių aspergiliozei būdinga konsolidacijos zona viršutinėje skiltyje, kuri greitai progresuoja į ertmę (1 pav.) [2].

**Gydymas.** Nėra nė vienos studijos, kurioje būtų lyginami du geriamieji vaistai nuo grybelio. Vaistų veiksmingumas vertinamas pagal klinikinį, radiologinį ir mikologinį atsaką, kuris varijuoja. Sprendimas gydyti geriamuoju vaistu nuo grybelio priklauso nuo ligos tipo ir chirurginio gydymo galimybių [2]. Gydymas geriamuoju itrakonazoliu padeda išvengti arba net išgydyti hemoptizę [7]. Lėtinei ertminei

plaučių aspergiliozei gydyti vorikonazolis yra toks pat veiksmingas kaip ir itrakonazolis. Kaip pirmojo pasirinkimo vaistą kai kurios studijos duomenimis rekomenduoja vorikonazolį [8]. Retrospektyvios kohortinės studijos teigia, kad geriamasis posakonazolis gali būti alternatyvus vaistas lėtinei ertminei plaučių aspergiliozei gydyti [9]. Ilgalaikis gydymas itrakonazoliu stabilizuoja bendrą būklę pacientų, sergančių lėtine fibrozine plaučių aspergiliozę [3]. Lėtinės plaučių aspergiliozės gydymas yra ilgas. Rekomenduojamas mažiausiai 4–6 mėn. geriamojo triazolio kursas [9].

Intraveninis alternatyvus lėtinės plaučių aspergiliozės gydymas parenkamas, ligai progresuojant arba netoleruojant vaistų, arba esant atsparumui geriamiesiems vaistams nuo grybelio.

Aspergilomos pagrindinis gydymas, esant gerai plaučių funkcijai, yra chirurginis. Operacijos sėkmė priklauso nuo to, ar pašalinta visa aspergiloma, nepalikta grybo elementų pleuros ertmėje



**1 pav.** Krūtinės ląstos rentgenograma: infiltracija abiejuose plaučiuose (VUL SK)

[10]. Galimos komplikacijos aspergilomos pašalinimo atveju: pleuros empiema, plaučių uždegimas, žaizdos infekcija, bronchopleurinė jungtis, kvėpavimo nepakankamumas, masyvus kraujavimas, netgi mirtis. Lėtinės ertminės plaučių aspergiliozės atveju operacijos sėkmė yra mažesnė. Esant sunkiai hemoptizei, indukuotina bronchų arterijų kateterinė embolizacija [2]. Jei chirurginis gydymas kontraindikuotinas, kraujavimo iš plaučių kontrolei galima sušvirkšti vaistų nuo grybelio tiesiai į aspergilomos ertmę. Bronchoskopijos metu priešgrybeliniai vaistai nuo grybelio per endobronchinį kateterį sušvirkščiami į aspergilomos ertmę. Dažniausiai vartojami vaistai: amfotericinas B, azoliai (mikonazolis, itrakonazolis), natrio jodidas ir nistatinas. Galimos procedūros komplikacijos: kosulys, krūtinės skausmas, pneumotoraksas. Endobronchinis vaistų patekimas į ertmę sustabdo hemoptozę ir skausmą, skreplių pasėliuose nustoja augti *Aspergillus*, sumažėja *Aspergillus* antikūnų titras. Retais atvejais aspergiloma gali išnykti [2].

**Apibendrinimas.** Pirminis lėtinės plaučių aspergiliozės gydymo tikslas – simptomų slopinimas ir ligos progresavimo stabdymas. Retais atvejais liga būna besimptomė, netgi nesant gydomojo poveikio gydymui, neprogresuoja. Tačiau daugeliui pacientų, netgi skyrus tinkamą gydymą, liga progresuoja. Ligos gydymo tikslas, kurį kartais labai sunku pasiekti, yra kiek įmanoma sustabdyti progresavimą ir išlaikyti kuo geresnę plaučių funkciją. Ilgalaikiai priešgrybelinio gydymo tikslai: sumažinti nuovargį, kosulį ir skreplių gamybą, kraujavimą iš plaučių, kvėpavimo nepakankamumą. Gydytojui pulmonologui svarbu laiku pastebėti ir įtarti lėtinę plaučių aspergiliozę, siekiant laiku nustatytaidiagnozę ir skirti reikiamą gydymą.

---

## Literatūra

1. Dai Z, Zhao H, Cai S et al. Invasive pulmonary aspergillosis in non-neutropenic patients with and without underlying disease: a single-centre retrospective analysis of 52 subjects. *Respirology* 2013; 18: 323–331.
2. D.W. denning, J.Cadranel, C, Beigelman-Aubry et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. *ERJ Express* 2015.
3. Denning DW, Riniotis K, Dobrashian R et al. Chronic cavitary and fibrosing pulmonary and pleural aspergillosis case series, proposed nomenclature change, and review. *Clin Infect Dis* 2003; 37: Suppl.3, S265–S280.
4. Kono Y, Tsushima K, Yamaguchi K et al. The utility of galactomannan antigen in the bronchial washing and serum for diagnosing pulmonary aspergillosis. *Respir med* 2013; 107: 1094–1100.
5. Reginald E. Greene, Haran T. Comparison of six *Aspergillus*-specific IgG assays for the diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis (CPA); *Respirology* 2015; 14, 701–708.
6. Schlamm, Jörg-W. Oestmann . Imaging Findings in Acute Invasive Pulmonary Aspergillosis: Clinical Significance of the Halo Sign. *Clin Infect Dis* 2003; 37: Suppl.3, S373–379.
7. Judson MA, Stevens DA. The treatment of pulmonary aspergilloma. *Curr Opin Investig Drugs* 2001; 2; 1375–1377.
8. Cadranel J, Philippe B, Hennequin C et al. Voriconazole for chronic pulmonary aspergillosis: a prospective multicenter trial. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31: 3231–3239.
9. Felton TW, Baxter C, Moore CB et al. Efficacy and safety of posaconazole for chronic pulmonary aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2010; 51:1383–1391.
10. Brik A, Salem AM, Kamal A, et al. Surgical outcome of pulmonary aspergilloma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 34: 882–885.