

ASPERGILLUS PLAUČIŲ INFEKCIJOS – KLINIKINIS SPEKTRAS

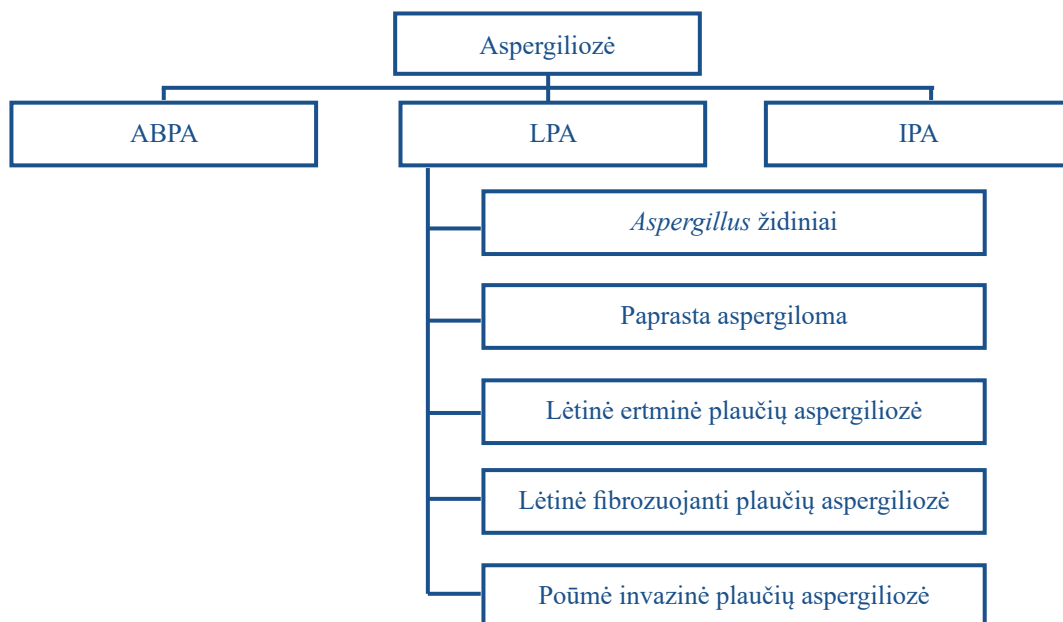
Vaida Averjanovaitė

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centras

Įvadas. *Aspergillus* yra saprofitinis pelėsis, gausiai aptinkamas mums įprastoje aplinkoje. Nors įkvėpti šio mikroorganizmo į kvėpavimo takus yra įprasta visiems žmonėms, tačiau jis plaučių ligą sukelia tik nedidelei daliai pacientų, turinčių imuninės sistemos sutrikimų arba lėtinių plaučių ligų. Priklausomai nuo paciento imuninės ir kvėpavimo sistemų savitumų bei grybelio santykio su pacientu, šis pelėsis gali sukelti vieną iš trijų būklių: alerginę bronchopulmoninę aspergiliozę (ABPA), lėtinę plaučių aspergiliozę (LPA) arba invazinę plaučių aspergiliozę (IPA) (1 pav.). Taigi, apskritai plaučių aspergiliozę galima įsivaizduoti lyg tęstinį alerginių, neinvazinių ir invazinių

plaučių ligų spektrą [1]. Šiame straipsnyje bus aptariami pagrindiniai šių ligų savitumai, jų diagnostikos ir gydymo naujovės.

Alerginė bronchopulmoninė aspergiliozė. ABPA yra alerginis – uždegiminis plaučių sutrikimas, kurį *Aspergillus* gali sukelti žmonėms, turintiems padidėjusį imuninės sistemos jautrumą šiam grybeliui. Paprastai liga suseraga žmonės, jau sergantys bronchine astma arba cistine fibroze. Vienoje apžvalgoje teigiama, kad pasaulyje ABPA serga apie 4,8 mln. žmonių (kai manoma, kad sergančiųjų astma yra apie 193 mln.), taigi tarp bronchinės astmos pacientų ABPA paplitimas yra maždaug 2,5 proc. [2]. Pagrindiniai ligos simptomai yra lė-



1 pav. *Aspergillus* sukeltamos plaučių ligos.

Santrumpos: ABPA – alerginė bronchopulmoninė aspergiliozė; LPA – lėtinė plaučių aspergiliozė; IPA – invazinė plaučių aspergiliozė.

tinis kosulys ir švokštimas, o krūtinės ląstos vaizdiniuose tyrimuose būdingi pakartotinai atsirandantys ir išnykstantys infiltratai bei bronhektazės.

Pirmasis ABPA patogenezės žingsnis yra įsijautrinimas *A. fumigatus*. Vidutinis suaugęs žmogus kasdien įkvepia apie 8000–10 000 ml oro ir apie 100 *A. fumigatus* konidijų [3]. Būdingas adaptyvus imuninis atsakas į *A. fumigatus* yra pirmo tipo atsakas. Tuo tarpu TH2 CD4+ T ląstelių atsakas į *Aspergillus* konidijas gali suaktyvinti uždegiminių citokinių ir ląstelių kaskadą, kuri savo ruožtu sukelia žmogaus įsijautrinimą grybeliui [4]. Šį įsijautrinimą rodo padidėjęs odos jautrumas *Aspergillus* ir (arba) padidėjęs IgE kiekis prieš *A. fumigatus* antigenus kraujo serume. Įsijautrinimas *Aspergillus* dar neturėtų būti laikomas ABPA, o veikiau pradine šios ligos patogenezės grandimi, nes tik daliai pacientų kurių jautrumas padidėjęs *Aspergillus* išsivysto ABPA [5].

Atrodo, kad kai kurie žmonės turi genetinį polinkį ABPA išsivystyti. Genetinis variantas rs35699176 lemia bronchų epitelio ląstelių vientisumo praradimą, dėl kurio sustiprėja ekstraląsteliniai baltymai, palengvinantys konidijų adheziją prie ląstelių ir augimą [6]. Taip pat, pastebėta keletas įgimto imuninio atsako polimorfizmų, daugiau paplitusių tarp ABPA sergančių žmonių [7].

ABPA simptomai dažnai yra gan nespecifiški. Apie penktadalis pacientų, sergančių ABPA ir kontroliuojama astma, gali apskritai neturėti jokių klinikinių simptomų [8]. Dažniausi ABPA pacientus vargina lėtinis produktyvus kosulys ir švokštimas. Rečiau pasireiškia karščiavimas, krūtinės skausmas, kraujo iškosėjimas, naktinis prakaitavimas ir svorio kritimas. Maždaug pusė ABPA pacientų iškosėja rusvo aukso spalvos skreplių kamšteliuis.

ABPA diagnostika. ABPA diagnozuojama atsižvelgiant į klinikinius duomenis, imunologinių (ir mikrobiologinių) bei vaizdinių tyrimų rezultatus. Bendraklinikiniame kraujo tyrime ABPA atveju gali būti nustatoma eozinofilija.

ISHAM darbo grupė siūlo kraujo eozinofilų skaičiaus vertę didesnę nei 500 ląstelių/ml laikyti svaria diagnozuojant ABPA, nes tokios vertės jautrumas ABPA yra beveik 75 proc. [9]. Skreplių pasėlyje maždaug 40–60 proc. pacientų išauga *Aspergillus* kolonijos [10]. Kadangi šio grybelio gali būti randama visur aplinkoje, mikrobiologinio tyrimo svarba didesnė ne dėl ABPA diagnozės nustatymo, o dėl jautrumo priešgrybeliniams vaistams tyrimų galimybių.

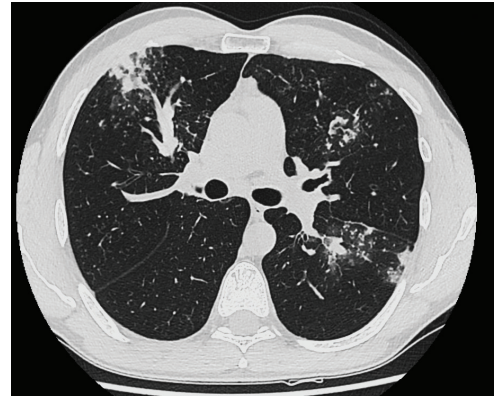
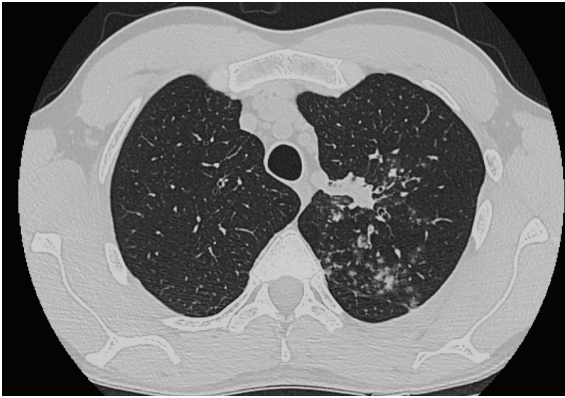
Įtariant ABPA paprastai atliekamas odos dūrio testas, skirtas jautrumui vertinti *Aspergillus*. Odos reakcija atspindi IgE antikūnų prieš *A. fumigatus* buvimą. Dar jautresnis yra specifinių IgE prieš *A. fumigatus* nustatymas kraujo serume. Šio rodiklio didesnė nei 0,35 kUA/L vertė turi 99–100 proc. jautrumą ir apie 70 proc. specifiškumą ABPA [9]. Visgi reikia turėti omenyje, kad šis rodmuo nėra tinkamas atsakui į gydymą vertinti. Įrodyta, kad, vartojant naujus rekombinantinius *A. fumigatus* antigenus, gali būti pasiektas dar didesnis specifiškumas – 81 proc. [11]. Jei nustatomas padidėjęs jautrumas *Aspergillus*, toliau reikia nustatyti bendrą IgE kiekį.

ABPA diagnozuojama remiantis kriterijų deriniu, kurį patvirtino ISHAM (Tarptautinės žmonių ir gyvūnų mikologijos draugijos ABPA darbo grupė – angl. *Group of the International Society for Human and Animal Mycology*) [9]. Neigiami atrankos tyrimai dėl jautrumo *Aspergillus* arba normalus bendrasis IgE kiekis gliukokortikoidais negydomam pacientui iš principo paneigia ABPA. Nėra visuotinai sutariama, kokia bendrojo IgE kiekio serume slenkstinė vertė, turėtų būti naudojama ABPA diagnozei patvirtinti, įvairios ekspertų grupės yra siūliusios tam tikslui 417 TV/mL, 500 TV/mL ir 1000 TV/mL bendrojo IgE vertes. ISHAM ABPA darbo grupė siūlo naudoti 1000 TV/mL slenkstinę vertę, kurios jautrumas ABPA yra 91 proc., o specifiškumas 73 proc. [9]. Bendras IgE kiekis yra naudojamas ir ligos aktyvumo bei atsako į gydymą stebėsenai (kartu su plaučių spirometrija bei vaizdiniais tyrimais).

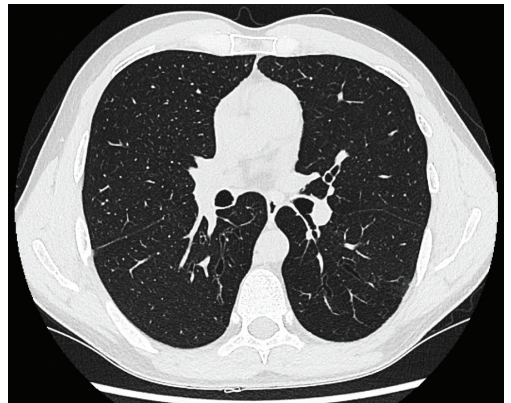
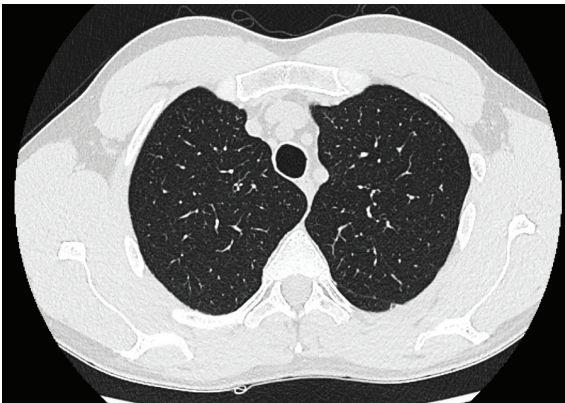
Krūtinės ląstos rentgenogramoje plaučiuose gali matytis laikinai atsirandantys arba nuolat išliekantys šešėliai, bet radiologiniai pokyčiai daug aiškiau matosi atlikus krūtinės ląstos kompiuterinę tomografiją (KT). Bronchektazės yra beveik visada aptinkamos ABPA pacientų KT vaizduose ir daugiau būdingos viršutinėse plaučių skiltyse. Ankstesnė paplitusi ABPA centrinių bronchektazių koncepcija pastaruoju metu jau nebelaikoma teisinga [12]. Plaučiuose gali būti centrilobulinių arba “pumpuruoto medžio” pobūdžio židinių, gali matytis sekreto kamšteliai bronchų spindžiuose (2, 3 pav.). Didelio tankio skrepliai (HAM – angl. *high attenuation mucus*) KT vaizduose atrodo didesnio tankio nei skeleto raumenys (> 70

Hounsfield'o vienetų) ir tai yra patognominis ABPA radiologinis požymis [13]. Kartais dėl sekreto kamščių bronchuose gali atsirasti plaučių atelektazių. Plaučių parenchimos fibrozės požymiai gali atsirasti labai pažengusios ligos atveju. Krūtinės ląstos magnetinio rezonanso tomografija (MRT) yra mažiau informatyvi vaizdinio tyrimo alternatyva nei KT, tačiau kartais naudojama, jeigu dėl ABPA reikia ištirti vaiką arba nėščią moterį.

ABPA histologiniai požymiai yra bronchų gleivinės pažeidimas, eozinofilinė pneumonija, bronchocentrinė granulomatozė ir bronchektazės. Sekretas būna gausus uždegiminių ląstelių (daugiausia eozinofilų) ir kartais Šarko – Leideno kristalų. Patys grybai yra išsidėstę netankiai ir tiesiogiai neper-



2 pav. Alerginė bronchopulmoninė aspergiliozė. Matomi matinio stiklo židiniai, pumpuruoto medžio tipo židiniai pokyčiai plaučiuose, netolygiai išsiplėtę bronchų spindžiai (Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų medžiaga)



3 pav. Alerginė bronchopulmoninė aspergiliozė. To paties paciento (2 pav.) vėliau pakartotos kompiuterinės tomografijos vaizdai. Daugumos ankstesnių pokyčių plaučiuose nebesimato (Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų medžiaga)

eina į plaučių audinį. Vėlesnėse ligos stadijose gali atsirasti obliteruojantis bronchų uždegimas ir net plaučių fibrozė [14].

Analizuojami ir kiti potencialūs žymenys ir tyrimų metodikos (pavyzdžiui, užkrūčio liaukos ir aktyvacijos reguliuojami chemokinais [TARC – angl. *Thymus and Activation Regulated Chemokine*], bazofilų aktyvacijos testas [BAT], limfocitų stimuliacijos testas [LST], serumo karcinoembrioninis antigenas (CEA) ir periostinas), tačiau jų vertė ABPA diagnostikai kol kas nėra aiški ir tik po išsamesnių tyrimų paaiškės, ar jie taps kasdienės klinikinės praktikos dalimi [15 – 18]. Tiriant pacientus dėl įtariamos ABPA, dažniausiai reikia apsvastyti ir, esant poreikiui, atlikti diferencinės diagnostikos tyrimus dėl tuberkuliozės, pirminės ciliarinės diskinezijos, cistinės fibrozės bei pirminio imunodeficito.

ABPA diagnostikos algoritmas ir ligos stadijos. Rozenbergas ir Patersonas su kolegomis dar 1977 m. pasiūlė ABPA diagnostikos kriterijus [19]. Visgi, laikui bėgant, atsirado naujų diagnostikos metodų ir šiuos kriterijus teko atnaujinti. 2021 m. ISHAM ABPA Darbo grupė suformulavo dabar naudojamus modifikuotus ABPA diagnostikos kriterijus (1 lentelė) [9]. Kriterijai buvo sudaryti remiantis duomenimis iš didelės perspektyviai įvertintos astmos pacientų grupės ir įrodžius, kad jie tiksliau diagnozuoja ABPA

už ankstesnius. Tačiau neaišku, ar tikrai kriterijai vienodai tiksliai diagnozuoja ABPA skirtinguose geografiniuose regionuose, neaiški kriterijų vertė cistinės fibrozės atveju. Kita tyrėjų grupė, Asano su kolegomis, 2021 m. taip pat pristatė kiek kitokius ABPA diagnostikos kriterijus, kurių taikymas reikalauja pacientų bronchologinio ištyrimo (2 lentelė) [20].

ABPA skirstoma į septynias ligos eigos stadijas. Tokia ABPA, kai pacientas neturi jokių ligos simptomų, yra laikoma – 0 stadija. Ūminė ABPA su klinikiniais ligos simptomais – 1 stadija. Pradėjus gydymą, po aštuonių savaitių pacientams dažniausiai būna teigiama klinikinė simptomų arba radiologinių pokyčių dinamika ir bendrojo IgE kiekio sumažėjimas serume (25 proc. nuo pradinio lygio) – tai laikoma 2 stadija (atsakas į gydymą). Ligos paūmėjimas – 3 stadija. Ilgalakis stabilus simptomų ir radiologinių ligos požymių pagerėjimas bei mažėjantis arba stabilus serumo IgE kiekis po ilgesnio nei 6 mėnesių gydymo – laikomas 4 stadija (remisija). Nuo gydymo priklausoma ABPA – 5 stadija. Ji pasireiškia, kai per 6 mėnesius po gydymo nutraukimo pasireiškia 2 ABPA paūmėjimai arba išryškėja radiologinė ligos progresija ir IgE koncentracijos padidėjimas, arba pacientai serga nuo gliukokortikoidų priklausoma astma. 6 stadija reiškia pažengusią ABPA, kuriai būdingos išplitusios bronchektazės, *cor pulmonale*

1 lentelė. ISHAM ABPA diagnostikos kriterijai.

Modifikuoti ISHAM darbo grupės ABPA diagnostikos kriterijai (2021 m.)
Būtinieji kriterijai:
1. Bronchinė astma
2. <i>Aspergillus</i> – specifiniai IgE > 0,35 kUA/L
3. Bendrasis serumo IgE >500 TV/mL
Ir dar bent 2 iš papildomų kriterijų:
1. <i>A. fumigatus</i> specifiniai IgG >27 mgA/L
2. Bronchektazės krūtinės KT tyrime
3. Periferinio kraujo eozinofilija >500 ląstelių/mkL

Santrumpos: ABPA – alerginė bronchopulmoninė aspergiliozė; KT – kompiuterinė tomografija.

2 lentelė. Asano ir kolegų pasiūlyti ABPA diagnostikos kriterijai.

Asano ir kolegų pasiūlyti ABPA diagnostikos kriterijai (2021 m.)
1. Diagnozuota bronchinė astma arba ankstesnė šios ligos anamnezė arba astmos simptomai
2. Periferinio kraujo eozinofilija (500 ląstelių/mL)
3. Padidėjęs bendrojo IgE kiekis serume (417 TV/mL)
4. Teigiamas greitojo tipo odos mėginys <i>Aspergillus</i> antigenui arba specifiniai IgE prieš <i>A. fumigatus</i>
5. Precipituojantys arba specifiniai IgG antikūnai prieš <i>Aspergillus</i>
6. Grybelio augimas skreplių arba bronchoalveolinio lavažo skysčio pasėlyje
7. Grybelio hifų buvimas bronchų gleivių kamščiuose
8. Centrinės bronhektazės KT
9. Gleivių kamščiai centriniuose bronchuose, remiantis KT/bronchoskopija arba skreplių kamščių išsikosėjimu anamnezėje
10. Didelio tankio skreplių požymiai krūtinės KT

Santrumpos: ABPA – alerginė bronchopulmoninė aspergiliozė; KT – kompiuterinė tomografija.

arba lėtinis hiperkapninis kvėpavimo nepakankamumas.

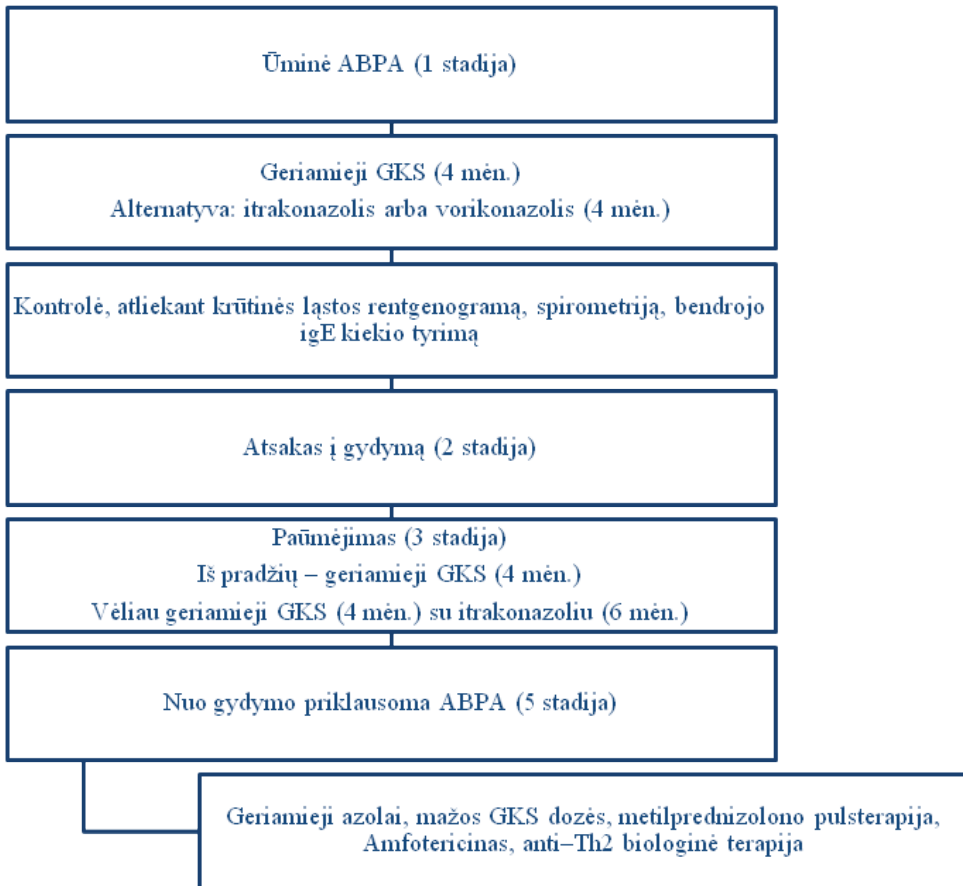
ABPA gydymas. Visi ABPA pacientai turėtų būti prižiūrimi pulmonologo. Neaišku, ar tikrai tikslinga gydyti klinikinių simptomų neturinčius ABPA pacientus, sergančius gerai kontroliuojama astma ir kokia tokio gydymo nauda, paprastai tokie pacientai stebimi ir jiems tęsiamas astmos gydymas inhaliuojamaisiais steroidais. Skiriant ABPA gydymą, siekiama slopinti pernelyg stiprų imuninės kilmės uždegiminį organizmo atsaką į *Aspergillus* ir sumažinti grybelio kiekį. Gydymo tikslai: uždegiminio proceso slopinimas, ūminės ABPA gydymas, paūmėjimų prevencija, bronhektazių progresavimo stabdymas ir su gydymu susijusių nepageidaujamų reiškinių prevencija.

Gydymui skiriami sisteminiai gliukokortikosteroidai ir priešgrybeliniai vaistai (4 pav.) [21]. Ūminės ABPA atveju prednizolonas skiriamas apie 4 mėn., gydymas pradeda nuo 0,5 mg/kg kasdien pirmas dvi savaites, o vėliau dozė palaipsniui mažinama [22]. Jeigu toks gydymas neturi pakankamo klinikinio poveikio arba kartojasi ligos paūmėjimai, arba, kai pacientai tampa priklausomi nuo sisteminių gliukokortikosteroidų,

papildomai gali būti pridedamas ir priešgrybelinis gydymas. Itrakonazolas paprastai skiriamas po 200 mg du kartus per parą, bent 6 mėn. Kiti azolų grupės priešgrybeliniai medikamentai, tokie kaip vorikonzaolis ir pozakonazolas taip pat gali būti veiksmingi ir skiriami kaip alternatyva, kai neveiksmingas itrakonazolis. Taip pat yra duomenų, kad ABPA su pasikartojančiais paūmėjimais gydymui gerą klinikinį poveikį galimai turi ir Amfotericinas B [23], kartais bandoma skirti sisteminių steroidų pulsinę terapiją [24].

Omalizumabas yra anti-IgE monokloninis antikūnas, vartojamas sunkiai bronchinei astmai gydyti. Atrodo, kad šis vaistas gali būti veiksmingas ir ABPA atveju, kaip gliukokortikoidus tausojamasis vaistas, ypač kai pacientai netoleruoja priešgrybelinio gydymo [25]. Duomenų apie anti-IL-5 ir anti-IL4 terapijos taikymą ABPA atveju kol kas dar nedaug [26].

Jei ABPA pacientui dėl sekreto kamščių bronchuose atsiranda atelektazių, gali prireikti atlikti bronchoskopiją ir kvėpavimo takų sanaciją. Dėl ilgalaikio skreplių iškosėjimo yra itin svarbi ir reguliari kvėpavimo mankšta, krūtinės ląstos fizioterapinės procedūros. ABPA gydymo rezultatai ver-



4 pav. ABPA gydymo algoritmas.

Santrumpos: ABPA – alerginė bronchopulmoninė aspergiliozė; GKS – gliukokortikosteroidai.

tinami pagal klinikinį atsaką, radiologinius ligos požymius, spirometrijos rodiklius bei bendrojo IgE kiekį (kai jis sumažėja bent 25 proc.). Remisija pasiekama, kai per 6 mėn. po pabaigto ABPA gydymo liga nebepaūmėja. O paūmėjimas apibūdinamas kaip neigiama klinikinių simptomų arba radiologinių pokyčių dinamika, kai bendrasis IgE kiekis padidėja bent dukart nuo pradinio kiekio. ABPA prognozė geresnė, kai liga diagnozuojama anksčiau ir greičiau pradedamas gydymas. ABPA negydant, pacientui gresia plaučių audinio fibrozė ir kvėpavimo nepakankamumas.

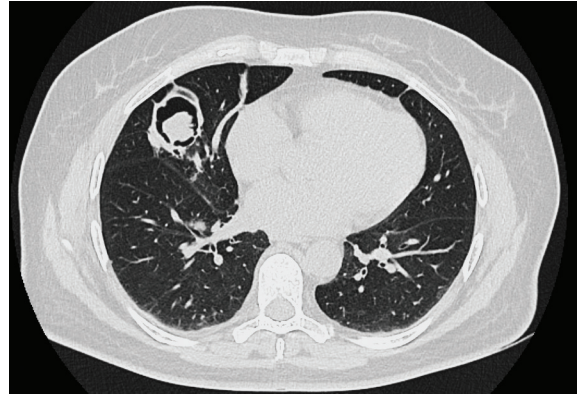
Lėtinė plaučių aspergiliozė. LPA pasireiškia žmonėms, sergantiems lėtinėmis plaučių ligomis bei neturintiems reikšmingų imuninės sistemos sutrikimų. Susirgus gali

atsirasti lėtinis produktyvus kosulys, dusulys, svorio kritimas ir kraujo iškosėjimas [27], o krūtinės ląstos vaizdiniuose tyrimuose – židiniai pokyčiai, plaučių ertmės arba aspergilotomos. Išskiriamos kelios ligos formos: *Aspergillus* židiniai, paprasta aspergiloma, lėtinė ertminė plaučių aspergiliozė, lėtinė fibrozuojanti plaučių aspergiliozė ir poūmė invazinė plaučių aspergiliozė [28]. Aspergiloma – tai grybelinis „kamuoliukas“, sudarytas iš *Aspergillus* hifų ir fibrino, kuris dažniausiai susiformuoja jau anksčiau buvusioje (pavyzdžiui, po išgydytos plaučių tuberkuliozės) plaučių ertmėje.

LPA diagnostika. LPA įtariama remiantis būdingais klinikiniais simptomais ir radiologiniais ligos požymiais, kai šie pasireiškia žmogui (dažniausiai) sergančiam lėtine

plaučių liga arba esant liekamųjų pokyčių po anksčiau persirgtos plaučių ligos ir neturinčiam gretutinės imunosupresinės būklės. Diagnozė patvirtinama mikrobiologiniais arba imunologiniais tyrimais nustatčius *Aspergillus* infekciją [29]. Kartais diagnozei patvirtinti pakanka kraujo serumo IgG prieš *A. fumigatus* nustatymo. Jei antikūnų tyrimas neigiamas, dažniausiai atliekama bronchoskopija ir bronchų aspirato arba bronchoalevolinio lavažo mėginių tyrimai. Maždaug trečdaliui LPA pacientų skreplių pasėlyje gali būti aptinkamas *Aspergillus* augimas. Retesniais atvejais atliekama transtorakinė periferinės plaučių ertmės aspiracija, kai diagnozę patvirtina aspirato pasėlyje išaugusios *Aspergillus* kolonijos [30]. Dalinės diagnostinės vertės turi ir galaktomanano kiekio padidėjimo nustatymas, nors vertingesnis atrodo padidėjusio galaktomanano kiekio patvirtinimas BAL skystyje, o ne kraujo serume [31].

Tinkamiausias vaizdinis tyrimas, įtariant LPA, krūtinės ląstos KT angiografija, kuri ne tik gerai įvaizdina plaučių parenchimos pokyčius, bet rodo ir kraujagyslių būklę, kuri gali būti itin aktuali, ypač pacientams sergantiems hemoptize. KT vaizduose matosi ir pačios *Aspergillus* infekcijos, ir pagrindinės plaučių būklės požymiai [32]. Galima pamatyti įvairaus dydžio plaučių ertmių, paraertminių infiltratų, bronhektazių, pleuros sustorėjimų, pleuroje gali atsirasti skysčio. Ertmės daugiau būna viršutinėse plaučių skiltyse ir jose gali būti grybelinių „kamuoliukų“. Grybelinis „kamuoliukas“ paprastai yra apvalus, kietas ir judrus, nors kartais gali būti ir fiksuotas arba netaisyklingas. Ertmių sienos dažniau būna gan storos, sergant lėtinės ertminės plaučių aspergiliozės forma, o aspergilomos arba poūmės invazinės aspergiliozės atveju – plonesnės. Pacientams kuriems yra įprastinės aspergilomos, paprastai likusi plaučių parenchimos dalis būna normali. Monod'o ženklui vadinamas specifinis pusemūlio formos oro tarpas, skiriantis grybelio „kamuolėlį“ nuo ertmės sienos (5 pav.) [33].



5 pav. Dešiniojo plaučio aspergiloma. Matomas ertminis darinys dešiniajame plautyje su apvalios formos grybo „kamuolėliu“ viduje, kurį nuo sienelės skiria oro tarpas (Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų medžiaga).

LPA gydymas. LPA gydymo tikslai – ligos progresavimo stabdymas, gyvybei pavojingų komplikacijų, tokių kaip, gausaus kraujavimo iš plaučių, prevencija ir paciento gyvenimo kokybės gerinimas. Pirmojo pasirinkimo vaistas yra itraconazolas, skiriamas po 200 mg du kartus per parą. Vorikonazolas ir pozakonazolas yra antros ir trečios eilės gydymo alternatyvos, kurie skiriami, kai, vartojant itraconazolį pasireiškia reikšmingi nepageidaujami poveikiai arba negaunama gero klinikinio atsako [29]. Yra duomenų, kad gydymas intraveniniu amfotericino B arba echinokandinais taip pat gali būti veiksmingas, kai neveiksmingi anksčiau minėti medikamentai arba liga labai greitai progresuoja [34]. Simptomų neturinčius pacientus galima stebėti neskiriant jiems jokių specifinių priešgrybelinių medikamentų. Įprastinės aspergilomos šalinamos chirurginiu būdu. O turbūt labiausiai nerimą kelianti potenciali lėtinės *Aspergillus* infekcijos komplikacija yra kraujavimas iš plaučių. Kartais kraujavimo kontrolei gali pakakti tokių vaistų, kaip traneksamo rūgštis, o intensyvesnio kraujavimo atveju gali prireikti bronchų arterijų embolizacijos [35].

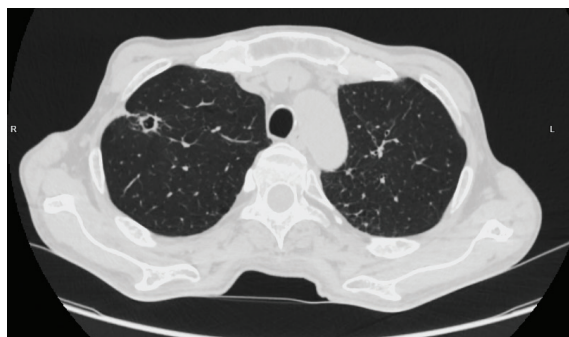
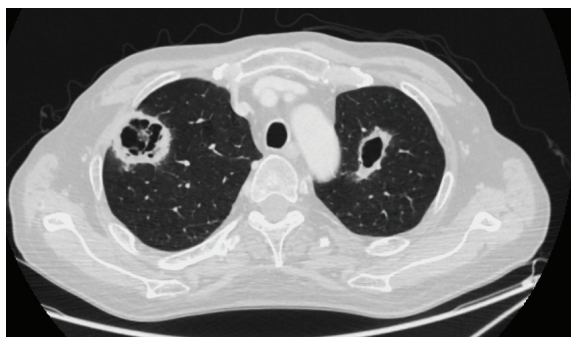
Pacientai, kuriems skiriamas gydymas dėl LPA, turi būti reguliariai prižiūrimi pulmono-

logo (bent kas 3–6 mėn.). Atsakas į gydymą vertinamas atsižvelgiant į ligos simptomus ir radiologinių pokyčių plaučiuose dinamiką. Sėkmingo gydymo atveju ertmių plaučiuose sienos ima plonėti, grybelio „kamuelėliai“ išnyksta, o pačių ertmių dydžio pokyčiai yra mažiau svarbūs [36]. Geriausia ligos prognozė įprastinės aspergilomos atveju – pacientai dažniausiai visiškai pasveiksta po chirurginės rezekcijos, nors jiems vis vien rekomenduojama tolesnė būklės stebėseną. Tuo tarpu kitų LPA ligos formų atveju ligos prognozės būna prastesnės. Dažniausi nesėkmingo gydymo rizikos veiksniai yra gretutinė atipinių mikobakterijų plaučių infekcija, lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL), mažas kūno masės indeksas (KMI), prasta mitybinė būklė, vyresnis amžius, padidėję uždegimo žymenys ir mažesnis paciento fizinis aktyvumas [37].

Invazinė plaučių aspergiliozė. IPA yra sunkiausia ir didžiausią ligonių mirštamumą lemianti plaučių aspergiliozės forma. Ji pasireiškia pacientams turintiems imuninės sistemos sutrikimų, kai dėl nepakankamo imuninės sistemos atsako į grybelinę infekciją atsiranda *Aspergillus* grybelio hifų invazija į plaučių audinį. Klinikiniai IPA simptomai ir radiologiniai ligos požymiai gali atsirasti gan greitai ir kartais būna sunkiai atskiriami nuo bakterinės pneumonijos. Kai kuriais atvejais *Aspergillus* taip pat gali įsiskverbti į plaučių kraujagysles [38], sukelti intravaskulinę trombozę ir hemoraginį plaučių infarktą. Retesniais atvejais liga gali toliau plisti hematogeniniu būdu – tada toliau pažeidžiama centrinė nervų sistema, kepenys ir inkstai [39]. Ligos negydant, IPA progresuoja greitai, o mirštamumas viršija 50 proc. [40]. IPA paplitimas auga, tikriausiai iš dalies dėl to, kad vis plačiau onkologinių ir kitų ligų gydymui vartojami nauji agresyvūs chemoterapiniai ir imunosupresiniai vaistai. Pagrindinės ląstelės dalyvaujančios žmogaus imuninio atsako prieš *A. fumigatus* metu, yra neutrofilai. Ankstyva neutrofilų aktyvacija ir reaktyviųjų deguonies radikalų generavimas slopina

Aspergillus konidijas ir pažeidžia grybelio hifus [41]. IPA rizika tiesiogiai priklauso nuo neutropenijos sunkumo ir trukmės [42]. Visgi pastaruoju metu IPA kartais patvirtinama ir žmonėms be neutropenijos. Paaiškėjo, kad ir T ląstelių disfunkcija taip pat skatina IPA. Nustatyta, kad *Aspergillus* specifinės CD4+ T ląstelės suteikia didelę apsaugą nuo IPA. Silpnesnis T ląstelių atsakas ir naivių CD4+ T ląstelių išsekvojimas (pacientams kuriems yra piktybiniai hematologiniai navikai po chemoterapijos ar kamieninių ląstelių transplantacijos) yra kitas svarbus IPA rizikos veiksnys [43]. Naujausiai nustatyti ligos rizikos veiksniai: gydymas intensyviosios terapijos skyriuje dėl gripo [44], sunki koronaviruso–2 (SARS-CoV-2) infekcija [45] ir chimerinių antigenų receptorių T-ląstelių (CAR-T) terapija [46]. Plaučių mikrobiomo vaidmuo invazinės aspergiliozės patogenezėje kol kas nėra aiškus. Mikrobiomo sąlygoti atsparumo mechanizmai ir šeimininko imuninio atsako pokyčiai galimai kai kuriems žmonėms lemia didesnę grybelių kolonizacijos greitį ir sukelia infekciją imunosupresijos atveju [47].

IPA diagnostika. IPA pacientus vargina kosulys ir dusulys. Karščiavimas būna ne visada, nes pacientai, kurių imunitetas susilpnėjęs, gali neturėti pakankamo uždegiminio atsako organizmo karščiavimui sukelti. Dėl grybelio invazijos gali atsirasti pleuritinis krūtinės skausmas ir kraujo iškosėjimas, retesniais atvejais kraujavimas iš plaučių gali būti gausus ir pavojingas gyvybei. Neutrofilų skaičius BKT tyrime gali būti sumažėjęs, normalus arba padidėjęs, priklausomai nuo paciento imuninės sistemos būklės ir gretutinių ligų. Skreplių pasėlyje gali išaugti *Aspergillus* kolonijų. Krūtinės ląstos KT vaizduose plaučiuose dažniausiai matomi solidiniai smulkūs židiniai su matinio stiklo pobūdžio aureole, kuri dar vadinama „aureolės ženklu“. Kitais atvejais plaučiuose gali būti konsolidacijos plotų, ertminių pokyčių, gali susikaupti skysčio pleuroje (6 pav.) [48].



6 pav. Invazinė plaučių aspergiliozė. Matomi storasieniai ertminiai dariniai abipus viršutinėse plaučių dalyse. Kairėje – to paties paciento kompiuterinės tomografijos vaizdai po 3 mėn. gydymo vorikonazoliu (Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų medžiaga).

Auksinis standartas IPA diagnozei patvirtinti – torakoskopinė arba atvira plaučių audinio biopsija. Histopatologinis tyrimas rodo plonus grybelio hifus su dichotominiais kampo išsišakojimais [49]. Vis dėlto IPA pacientai dažnai būna per sunkios būklės ir per silpni tokiems invaziniams plaučių tyrimams, todėl ligos diagnostikai paprastai atliekama bronchoskopija ir BAL. *Aspergillus* infekcija patvirtinama pasėlyje išaugus *Aspergillus* kolonijoms. Diagnostinės vertės turi ir BAL arba kraujo serume aptinkamas padidėjęs galaktomanano kiekis. Klaidingai teigiami galaktomanano rezultatai kartais gali pasitaikyti, kai pacientui skiriamas gydymas piperacilinu/tazobaktamu [50]. *Aspergillus* infekcijai nustatyti kai kuriose laboratorijose gali būti naudojamas ir PGR metodas, tačiau jo vertė dar tiksliai nežinoma [51], galimai gali būti sudėtinga atskirti kliniškai reikšmingą *Aspergillus* infekciją nuo kolonizacijos. Tyrimo vertė išauga, jei teigiami PGR rezultatai derinami su kita klinicine informacija ir padidėjusiu galaktomananų kiekiu. Europos vėžio, mikozijų tyrimo ir gydymo tyrimo grupė (EORTC/MSG – angl. *the European Organization for the Research and Treatment of Cancer/ Mycoses Study Group*) sukūrė įrodytų, tikėtinų ir galimų IPA ligos atvejų kriterijus (3 lentelė) [52].

IPA gydymas. Vorikonazolas yra pirmojo pasirinkimo vaistas IPA gydyti. Pirmą parą skiriama intraveniniu būdu dvi dozės po

6 mg/kg, o vėliau – po 4 mg/kg kas 12 val. [53]. Vėliau, jei įmanoma, gydymas tęsiamas geriamąja vaisto forma. Daliai pacientų gali pasireikšti laikinas regos sutrikimas – neryškus ir pakitęs spalvų matymas bei fotofobija. Retesni nepageidaujami poveikiai – perositas, QRS intervalo prailgėjimas, odos išbėrimas ir kepenų veiklos sutrikimas. Isavikonazolas yra antros kartos plataus veikimo triazolas, kuris gali būti vartojamas kaip alternatyvus medikamentas gydymas IPA gydymui [54]. Taip pat neseniai atliktas tyrimas įrodė, kad pozakonazolis taip pat gali būti veiksminga vorikonazolio alternatyva [55]. Amfotericinas B taip pat patvirtintas IPA gydymui, tačiau jo gydymo rezultatai prastesni nei vorikonazolio, o su gydymu susiję nepageidaujami reiškiniai stipresni [56]. Echinokandinai, tokie kaip, kaspofunginas arba mikafunginas, nevartojami monoterapijai, bet kartais gali būti veiksmingi derinyje su kitais priešgrybeliniais vaistais pacientams, sergantiems itin sunkia arba gydymui atsparia IPA. Priešgrybelinis gydymas tęsiamas mažiausiai 6–12 savaičių, bet dažnai pacientams prireikia gydymą skirti nuo kelių mėnesių iki metų. Skiriant gydymą, svarbu atidžiai stebėti paciento būklę. Jei įmanoma, gydant IPA, reikia bandyti sumažinti imunosupresijos lygį.

Taikant naują CAR–T terapiją onkologinėmis ligomis sergantiems žmonėms, sukurtos ir toliau tiriamos genetiškai modifikuotos

3 lentelė. IPA diagnostikos kriterijai.

Kategorija	Kriterijus
Įrodyta IPA	1. Mėginio mikroskopiniu tyrimu aptinkami <i>Aspergillus</i> hifai ir aplinkinių audinių pažeidimo požymiai 2. Pasėliu patvirtintas <i>Aspergillus</i> augimas
Tikėtina IPA (reikalingi visi 3 kriterijai)	1. Šeimininko veiksniai – reikalingas bent vienas IPA rizikos veiksnys 2. Klinikiniai požymiai – reikalingas bent vienas būdingas radiologinis IPA požymis krūtinės ląstos KT 3. Mikologiniai kriterijai: Skreplių arba BAL tepinėlis ir (arba) pasėlis, kur aptikta grybelio elementų, atitinkančių <i>Aspergillus</i> Netiesioginiai tyrimai: plazmoje, serume arba BAL skystyje aptiktas galaktomanano antigenas
Galima IPA	Būdingi klinikiniai požymiai ir rizikos veiksniai, bet nėra jokių mikologinių <i>Aspergillus</i> infekcijos įrodymų

Santrumpos: BAL – bronchoalveolinis lavažas; IPA – invazinė plaučių aspergiliozė; KT – kompiuterinė tomografija.

T ląstelės, galinčios pateikti grybeliams specifines citotoksines T ląsteles [57]. Taip pat kuriamos ir naujos diagnostikos priemonės, pavyzdžiui, grybelinių metabolitų analizė paciento iškvėpime ore [58], kurios ateityje, galbūt, padės greičiau ir aprasčiau patvirtinti IPA. Visgi nepaisant tobulėjančių ankstyvesnės ligos diagnostikos ir veiksmingesnio gydymo galimybių, mirštamumas nuo IPA kol kas išlieka itin didelis.

IPA prevencija. Pacientai, kuriems atliekama kaulų čiulpų transplantacija, turėtų būti hospitalizuoti patalpose, kur veikia didelio efektyvumo kietųjų dalelių oro (HEPA) filtrai [59]. Turėtų būti neleidžiama pacientams į palatas nešti vazoninių augalų, šviežių gėlių. Taip pat pastaruoju metu gauta duomenų, kad kanapių vartojimas taip pat yra galimas *Aspergillus* infekcijos šaltinis, nes kanapėse yra grybelinių ir bakterinių patogenų [60]. Pacientams turintiems didžiausią invazinės aspergiliozės riziką, gali būti naudinga farmakologinė priešgrybelinė profilaktika [61]. Posakonazolas yra veiksmingas aspergilio-

zės profilaktikai pacientams, kuriems skiriama chemoterapija dėl ūminės mieloidinės leukemijos, arba tiems, kurie serga sunkia transplantato prieš šeimininką liga (TPŠL) [62]. Ilgalaikė priešgrybelinė profilaktika taip pat gali būti naudinga pacientams, sergantiems lėtine granulomine liga [63].

Apibendrinimas. Plaučių aspergiliozė gali būti suvokiama kaip alerginių, neinvazinių ir invazinių plaučių ligų spektras. Ankstyva diagnostika visų ligos formų atvejais yra itin svarbi siekiant išvengti sunkių ir gyvybei pavojingų aspergiliozės komplikacijų. Vykstantys klinikiniai tyrimai, kuriuose analizuojamas naujų priešgrybelinių, imunomoduliuojančių vaistų ir jų derinių veiksmingumas, galbūt, padės mums ateityje pajėgiau kovoti su *Aspergillus* sukeliomomis plaučių ligomis.

Literatūra

1. Kosmidis C, Denning DW. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Thorax* 2015; 70: 270–277.

2. Denning DW, Pleuvry A, Cole DC. Global burden of allergic bronchopulmonary aspergillosis with asthma and its complication chronic pulmonary aspergillosis in adults. *Med Mycol* 2013; 51: 361–370.
3. Kwon–Chung KJ, Sugui JA. *Aspergillus fumigatus*—what makes the species a ubiquitous human fungal pathogen? *PLoS Pathog* 2013; 9.
4. Wark PA and Gibson PG. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: new concepts of pathogenesis and treatment. *Respirology* 2001; 6: 1–7.
5. Agarwal R. Severe asthma with fungal sensitization. *Curr Allergy Asthma Rep* 2012; 11: 403–413.
6. Gago S et al. Lung colonization by *Aspergillus fumigatus* is controlled by ZNF77. *Nat Commun* 2018; 9: 3835.
7. Chauhan B et al. Evidence for the involvement of two different MHC class II regions in susceptibility or protection in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2000; 106: 723–729.
8. Agarwal R, Gupta D, Aggarwal AN et al. Clinical Significance of Hyperattenuating Mucoïd Impaction in Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. *Chest* 2007; 132: 1183–1190.
9. Saxena P et al. Which Are the Optimal Criteria for the Diagnosis of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis? A Latent Class Analysis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2021; 9: 328–335.
10. Tashiro T et al. Diagnostic significance of *Aspergillus* species isolated from respiratory samples in an adult pneumology ward. *Med Mycol* 2011; 1–7.
11. Muthu V et al. Diagnostic Cutoffs and Clinical Utility of Recombinant *Aspergillus fumigatus* Antigens in the Diagnosis of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2020; 8: 579–587.
12. Agarwal R. Chest radiographic and computed tomographic manifestations in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *WJR* 2012; 4: 141.
13. Agarwal R. High attenuation mucoïd impaction in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *WJR* 2010; 2: 41.
14. Chetty A. Pathology of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Front Biosci* 2003; 8: 110–114.
15. Kozlova Y et al. Diagnostic markers of allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with severe asthma. *Mycoses*, 2020; 63: 596–603.
16. Katelari A. et al. The role of basophil activation test in allergic bronchopulmonary aspergillosis and *Aspergillus fumigatus* sensitization in cystic fibrosis patients. *Journal of Cystic Fibrosis*, 2016; 15: 587–596.
17. Yang Y, Gao Q, Jin Y et al. Eosinophils may serve as CEA–secreting cells for allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) patients. *Sci Rep* 2021; 11: 4025.
18. Matsumoto H. Role of serum periostin in the management of asthma and its comorbidities. *Respiratory Investigation* 2020; 58: 144–154.
19. Rosenberg M. et al. Clinical and Immunologic Criteria for the Diagnosis of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. *Ann Intern Med* 1977; 86: 405.
20. Asano K et al. New clinical diagnostic criteria for allergic bronchopulmonary aspergillosis/mycosis and its validation. *J Allergy Clin Immunol* 2021; 147: 1261–1268.
21. Dhooria S, Sehgal IS, Muthu V et al. Treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis: from evidence to practice. *Future Microbiology* 2020; 15: 365–376.
22. Agarwal R, Muthu V, Sehgal IS et al. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. *Clinics in Chest Medicine* 2022; 43: 99–125.
23. Ram B et al. A pilot randomized trial of nebulized amphotericin in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Journal of Asthma* 2016; 53: 517–524.
24. Sehgal IS, Agarwal R. Pulse methylprednisolone in allergic bronchopulmonary aspergillosis exacerbations. *Eur Respir Rev* 2014; 23: 149–152.
25. Li JX, Fan LC, Li MH et al. Beneficial effects of Omalizumab therapy in allergic bronchopulmonary aspergillosis: A synthesis review of published literature. *Respir Med* 2016; 122: 33–42.
26. Eraso IC, Sangiovanni S, Morales EI et al. Use of monoclonal antibodies for allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with asthma and cystic fibrosis: literature review. *Ther Adv Respir Dis* 2020; 14.
27. Hou X, Zhang H, Kou L et al. Clinical features and diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis in Chinese patients. *Medicine* 2017; 96: 8315.
28. Kanj A, Abdallah N, and Soubani AO. The spectrum of pulmonary aspergillosis. *Respir Med* 2018; 141: 121–131.
29. Denning DW et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. *Eur Respir J* 2016; 47: 45–68.
30. Keng TL, Lee CF. Ultrasound–guided Transthoracic Needle Aspiration to Diagnose Invasive Pulmonary Aspergillosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201: 1451–1452.
31. Kono Y et al. The utility of galactomannan antigen in the bronchial washing and serum for diagnosing pulmonary aspergillosis. *Respiratory Medicine* 2013; 107: 1094–1100.
32. Prasad A. Pulmonary Aspergillosis: What CT can Offer Before it is too Late! *JCDR*, 2016.
33. Sharma S, Dubey SK, Kumar N et al. ‘Monod’ and ‘air crescent’ sign in aspergilloma. *Case Reports* 2013; 2013.
34. Maghrabi F, Denning DW. The Management of Chronic Pulmonary Aspergillosis: The UK National Aspergillosis Centre Approach. *Curr Fungal Infect Rep* 2017; 11: 242–251.

35. Corr P. Management of Severe Hemoptysis from Pulmonary Aspergilloma Using Endovascular Embolization. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2006; 29: 807–810.
36. Godet C et al. CT Imaging Assessment of Response to Treatment in Chronic Pulmonary Aspergillosis. *Chest* 2016; 150: 139–147.
37. Lowes D et al. Predictors of mortality in chronic pulmonary aspergillosis. *Eur Respir J* 2017; 49.
38. Naaraayan A, Kavian R, Lederman J et al. Invasive pulmonary aspergillosis – case report and review of literature. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives* 2015; 5.
39. Hori A, Kami M, Kishi Y et al. Clinical significance of extra-pulmonary involvement of invasive aspergillosis: a retrospective autopsy-based study of 107 patients. *Journal of Hospital Infection* 2002; 50: 175–182.
40. Baddley JW et al. Factors associated with mortality in transplant patients with invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 1559–1567.
41. Desai JV, Lionakis MS. The Role of Neutrophils in Host Defense Against Invasive Fungal Infections. *Curr Clin Micro Rpt* 2018; 5: 181–189.
42. Abers MS, Ghebremichael MS, Timmons AK et al. A Critical Reappraisal of Prolonged Neutropenia as a Risk Factor for Invasive Pulmonary Aspergillosis. *Open Forum Infectious Diseases* 2016; 3.
43. Camargo JF et al. Impaired T Cell Responsiveness to Interleukin-6 in Hematological Patients with Invasive Aspergillosis. *PLoS ONE* 2015; 10.
44. Schauwvlieghe AFAD et al. Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 782–792.
45. Koehler P et al. Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance. *Lancet Infect Dis* 2021; 21: 149–162.
46. Garner W, Samanta P, Haidar G. Invasive Fungal Infections after Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor-Modified T-Cell Therapy: State of the Evidence and Future Directions. *JoF* 2021; 7: 156.
47. Hérivaux A. et al. Lung microbiota predict invasive pulmonary aspergillosis and its outcome in immunocompromised patients. *Thorax* 2022; 77: 283–291.
48. Raveendran S, Lu Z. CT findings and differential diagnosis in adults with invasive pulmonary aspergillosis. *Radiology of Infectious Diseases* 2018; 5: 14–25.
49. Davda S et al. The development of pulmonary aspergillosis and its histologic, clinical, and radiologic manifestations. *Clinical Radiology* 2018; 73: 913–921.
50. Adam O, Auperin A, Wilquin F et al. Treatment with Piperacillin-Tazobactam and False-Positive Aspergillus Galactomannan Antigen Test Results for Patients with Hematological Malignancies. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 917–920.
51. Mengoli C, Cruciani M, Barnes RA et al. Use of PCR for diagnosis of invasive aspergillosis: systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases* 2009; 9: 89–96.
52. Ascioğlu S et al. Defining Opportunistic Invasive Fungal Infections in Immunocompromised Patients with Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplants: An International Consensus. *Clinical Infectious Diseases*, 2002; 34, 7–14.
53. Douglas AP et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of invasive aspergillosis, 2021. *Internal Medicine Journal* 2021; 51: 143–176.
54. Harrington R et al. Cost-Effectiveness Analysis of Isavuconazole vs. Voriconazole as First-Line Treatment for Invasive Aspergillosis. *Adv Ther* 2017; 34: 207–220.
55. Maertens JA et al. Posaconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive aspergillosis: a phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial. *The Lancet* 2021; 397: 499–509.
56. Herbrecht R et al. Voriconazole versus Amphotericin B for Primary Therapy of Invasive Aspergillosis. *N Engl J Med* 2002; 347: 408–415.
57. Kumaresan PR et al. Bioengineering T cells to target carbohydrate to treat opportunistic fungal infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111: 10660–10665.
58. Koo S et al. A breath fungal secondary metabolite signature to diagnose invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2014; 59: 1733–1740.
59. Yokoe D et al. Infection prevention and control in health-care facilities in which hematopoietic cell transplant recipients are treated. *Bone Marrow Transplant* 2009; 44: 495–507.
60. Benedict K, Thompson GR, Jackson BR. Cannabis Use and Fungal Infections in a Commercially Insured Population, United States, 2016. *Emerg. Infect. Dis* 2020; 26: 1308–1310.
61. Maertens JA et al. European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2018.
62. Clark N, Grim S, Lynch J. Posaconazole: Use in the Prophylaxis and Treatment of Fungal Infections. *Semin Respir Crit Care Med* 2015; 36: 767–785.
63. Slack MA, Thomsen IP. Prevention of Infectious Complications in Patients With Chronic Granulomatous Disease. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society* 2018; 7: S25–S30.