

ALERGINĖ BRONCHOPULMONINĖ ASPERGILIOZĖ. DIAGNOSTIKOS IR GYDYMO REKOMENDACIJŲ APŽVALGA

Irina Pocienė

*Vilniaus universiteto Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinika
VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centras*

Ivadas. Alerginę bronchopulmoninę aspergiliozę 1952 m. pirmą kartą aprašė K.F.W. Hinson su kolegomis, tačiau diagnostiniai ligos kriterijai buvo suformuluoti tik 1977 m. Nuo tada, remiantis naujaisiais tyrimų duomenimis, ligos diagnostikos ir gydymo rekomendacijos nuolat atnaujinamos. Naujausios gairės, kurios ir bus apžvelgiamos straipsnyje, paskelbtos 2024 m.¹ Anksčiau ligos diagnostika ir gydymas svarbūs siekiant išvengti progresuojančio plaučių pažeidimo ir paciento būklės blogėjimo. Alerginė bronchopulmoninė aspergiliozė (ABPA) – tai alerginė plaučių liga, kuria sergama dėl įsijautrinimo *Aspergillus* grybeliams, kolonizuojantiems sergančiųjų lėtinėmis plaučių ligomis, dažniausiai astma (ypač sunkia) arba cistine fibroze, kvėpavimo takus. Labai retais atvejais ABPA serga asmenys, kuriems anksčiau nebuvo diagnozuota jokia lėtinė plaučių liga. Dažniausiai ABPA sukelia įsijautrinimas *Aspergillus fumigatus* rūšies grybeliams, tačiau ligą gali sukelti įsijautrinimas ir kitiems šios genties grybeliams².

Paplitimas. ABPA yra reta liga. Tikslus sergamumas ja nėra žinomas. Tyrimų duomenimis, maždaug 25 proc. sergančiųjų bronchine astma yra įsijautrinę *Aspergillus fumigatus* grybeliui. Iš jų net iki 37 proc. gali susirgti ABPA³.

Simptomai. Ligos simptomai pasireiškia ne visiems sergantiesiems ir yra nespecifiniai. Dažniausiai vargina produktyvus kosulys, skrepliavimas rusvais skrepliais, švokšti-

mas, dusulys, subfebrilus karščiavimas, rečiau – krūtinės skausmas arba svorio kritimas. Negydant simptomai stiprėja, blogėja bendra paciento savijauta.

Diagnostikos kriterijai. ABPA diagnostika sudėtinga, nes ligos simptomai dažnai panašūs į astmos arba kitų lėtinių kvėpavimo takų ligų simptomus. Reikėtų įtarti ABPA, kuomet pacientui, jau sergančiam lėtine plaučių liga (dažniausiai astma arba cistine fibroze) atsiranda ABPA būdingų klinikinių simptomų arba radiologinių požymių. Remiantis naujaisiais rekomendacijomis, ABPA gali būti diagnozuojama ir tais atvejais, kai pacientas neturi ligą predisponuojančių susirgimų, tačiau atitinka kitus diagnozės patvirtinimui būtinus kriterijus. Būtinai ABPA kriterijai yra įsijautrinimas *Aspergillus* grybeliams (patvirtinama radus padidėjusią specifinio IgE prieš *A. Fumigatus* padidėjimą) ir padidėjęs imunologinis organizmo aktyvumas (bendrojo IgE koncentracija ≥ 500 IU/ml). Diagnozei patvirtinti taip pat reikalingi dar bent du iš išvardintų kriterijų: teigiamas IgG prieš *A. Fumigatus*, kraujo eozinofilų skaičius ≥ 500 μ l, randami ABPA būdingi požymiai krūtinės ląstos KT tyrime (bronhektazės, sekreto „kamščiai“ bronchuose ir didelio tankio sekretas bronchuose, angl. *high-attenuation mucus*, HAM) arba krūtinės ląstos rentgenogramose (migruojantys infiltraciniai pakitimai, angl. *fleeting opacities*). Diagnostikos kriterijai apibendrinti **1 lentelėje**.

Retais atvejais, esant ABPA, bendras serumo IgE kiekis gali būti ir nepadidėjęs. Nepa-

didėjusi IgE koncentracija gali būti randama pacientams, anksčiau jau gydytiems gliukokortikoidais, vyresnio amžiaus asmenims arba tiems, kurių IgE koncentracija buvo labai maža dar prieš susergant ABPA.

atlikti IgE prieš rekombinantinius *A. fumigatus* (rAsp) antigenus (f1, f2 ir f4), kurie taip pat rodo organizmo įsijautrinimą grybeliui ir gali būti naudojami kaip papildomas kriterijus diagnozuojant ABPA.

Esant galimybei, taip pat rekomenduojama

1 lentelė. Alerginės bronchopulmoninės aspergiliozės diagnostikos kriterijai.

Lėtinė plaučių liga (astma, cistinė fibrozė, lėtinė obstrukcinė plaučių liga, bronhektazės) arba ligai būdingi simptomai bei radiologiniai pokyčiai ^a
Būtinai kriterijai: <ul style="list-style-type: none"> • <i>A. fumigatus</i> specifinis IgE $\geq 0,35$ kUA L^{-1b}. • Bendras serumo IgE ≥ 500 IU ml^c.
Dar bent du iš papildomų kriterijų: <ul style="list-style-type: none"> • Teigiamas specifinis IgG prieš <i>A. fumigatus</i>^d. • Periferinio kraujo eozinofilija ≥ 500 ląstelių μl. • Krūtinės ląstos KT tyrime randami pokyčiai, būdingi ABPA (bronhektazės, sekreto „kamščiai“, HAM^e) ar rentgenogramoje randami migruojantys infiltraciniai pokyčiai.
^a Skrepliavimas, krūtinės ląstos rengenogramoje stebimi migruojantys infiltraciniai pokyčiai plaučiuose, plaučio atelektazė; kt.
^b Kai nėra galimybės atlikti specifinio <i>A. fumigatus</i> IgE, galima remtis teigiamu odos dūrio mėginiu
^c Jeigu yra visi kiti kriterijai, bendras serumo IgE gali būti < 500 IU ml.
^d Specifinio IgG prieš <i>A. fumigatus</i> vertės priklauso nuo konkrečios populiacijos (pvz., ≥ 27 Indijoje, ≥ 40 mgA·L ⁻¹ Jungtinėje Karalystėje). Tais atvejais, kai nėra populiacijai nustatytos vertės, rekomenduojama vadovautis gamintojo rekomendacijomis.
^e HAM yra diagnostinis ABPA požymis ir patvirtina ABPA diagnozę, net jei yra ne visi būtinai kriterijai.

Diferencinė diagnostika. ABPA reikia diferencijuoti nuo *A. fumigatus* sukkelto bronchito, lėtinės plaučių aspergiliozės. Specifiniai IgE ir IgG prieš *A. fumigatus* gali būti padidėję pacientams, sergantiems lėtine obstrukcine plaučių liga, bronhektazine liga, plaučių tuberkulioze. Retais atvejais šie pacientai taip pat suserga ABPA.

Pacientai, sergantys ABPA, kuriems radiologiniuose vaizduose aptinkama bronhektazių, turi būti nuodugnai ištirti ir dėl kitų galimų bronhektazių priežasčių (pvz., imunodeficito, ne tuberkuliozės mikobakterijų, pirminės ciliarinės diskinezijos ir kt.).

Klasifikacija. ABPA gali būti klasifikuojama pagal klinikinius požymius ir atsaką į gydymą, taip pat pagal radiologinius pokyčius, aptinkamus plaučių kompiuterinėje tomografijoje.

Naujausiose rekomendacijose atsisakoma anksčiau buvusių ABPA stadijų (nuo 0 iki 6). Rekomenduojama ABPA skirstyti į penkias kategorijas: ūminė ABPA, ligos atsakas, remisija, nuo gydymo priklausoma ABPA, pažengusi ABPA (**2 lentelė**).

2 lentelė. Alerginės bronchopulmoninės aspergiliozės klasifikacija remiantis klinikiniais požymiais ir atsaku į gydymą.

<p>Ūminė ABPA</p> <p><i>Naujai diagnozuota.</i> Prieš tai nediagnozuota liga, atitinkanti ABPA diagnostikos kriterijus.</p> <p><i>Paūmėjimas.</i> Pacientui su jau diagnozuota liga:</p> <ul style="list-style-type: none"> • >14 dienų blogėjanti savijauta arba • neigiama radiologinių pokyčių dinamika ir • ≥ 50 proc. nuo bazinio lygio padidėjusi bendro IgE konc. • paneigiamos kitos būklės pablogėjimo priežastys <p><i>Astmos paūmėjimas.</i> Mažiausiai 48 val. stiprėjantys respiraciniai simptomai be imunologinio arba radiologinio ABPA pablogėjimo.</p> <p><i>Infekcinis / bronhektazių paūmėjimas.</i> Būklės blogėjimas mažiausiai 48 val., pasireiškiantis sustiprėjusiu kosuliu, dusuliu, skreplių kiekiu arba konsistencijos pokyčiais, nuovargiu, bendru silpnumu, karščiavimu arba kraujo iškosėjimu, kai nėra imunologinio arba radiologinio ABPA pablogėjimo.</p>
<p>Ligos atsakas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Simptomų pagerėjimas bent 50 proc. (pagal Likerto arba vizualinę analoginę skalę) po aštuonių savaitių gydymo. • Reikšmingai (>50 proc.) sumažėję radiologiniai pokyčiai plaučiuose arba bendrojo serumo IgE sumažėjimas bent 20 proc. po aštuonių savaitių gydymo.
<p>Remisija</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ilgalakis (≥ 6 mėn.) klinikinis ir radiologinis pagerėjimas pacientui nevartojant gliukokortikoidų. • Bendras serumo IgE nepadidėja ≥ 50 proc. lyginant su pradine (stabilaus laikotarpio) verte. <p><i>Pacientai, kuriems skiriamas gydymas biologine terapija arba priešgrybeliniais vaistais, taip pat laikomi esantys remisijoje, jei atitinka aukščiau išvardytus kriterijus.</i></p>
<p>Nuo gydymo priklausoma ABPA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Du arba daugiau iš eilės diagnozuoti ligos paūmėjimai, įvykę per 3 mėn. nuo gliukokortikoidų vartojimo nutraukimo. • Bent du kartus registruoti stiprėjantys respiraciniai simptomai ir neigiama radiologinė dinamika arba bendrojo serumo IgE padidėjimas 50 proc. per keturias savaites po geriamųjų gliukokortikoidų mažinimo.
<p>Pažengusi ABPA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Daugybines bronhektazės (≥ 10 segmentų) dėl ABPA, stebimos krūtinės ląstos KT tyrime. • Lėtinė plautinė širdis (cor pulmonale) arba lėtinis II tipo kvėpavimo nepakankamumas.

Krūtinės ląstos KT tyrimas svarbus ne tik ABPA diagnostikai, bet turi ir prognostinę reikšmę. Įrodyta, kad bronhektazių išplitimas, HAM yra nepriklausomi pasikartojančių ABPA paūmėjimų rizikos veiksniai.

Naujausiose rekomendacijose remiantis pokyčiais krūtinės ląstos KT tyrime išskiriami penki radiologiniai ABPA tipai:

- Serologinė ABPA (ABPA-S) – KT tyrime nėra bronhektazių.
- ABPA ir bronhektazės (ABPA-B) – KT tyrime stebimos bronhektazės.
- ABPA ir sekreto “kamščiai” (ABPA-MP) – KT tyrime stebimi sekretu pasikimšę bronchai, tačiau nėra didelio tankio sekreto (HAM).

- ABPA ir didelio tankio sekretas (ABPA-HAM) – KT tyrime stebimas didelio tankio sekretas.
- ABPA ir lėtinė plaučių fibrozė (ABPA-CPF) – KT tyrime stebima plaučių fibrozė, pleuros sutorėjimas.

Gydymas. ABPA gydymo tikslai yra simptomų palengvinimas, astmos kontrolės gerinimas, astmos ir ABPA paūmėjimų prevencija, bronchektazių progresavimo stabdymas ir gydymo sukeltų nepageidaujamų reiškinių minimalizavimas. ABPA gydymas apima priešuždegiminių vaistų (gliukokortikoidų arba biologinių vaistų) skyrimą, siekiant kontroliuoti imuninį atsaką, taip pat priešgrybelinių vaistų skyrimą mažinant kvėpavimo takų kolonizaciją grybeliais.

Sisteminė terapija nerekomenduojama gydyti simptomų neturinčių pacientų. ABPA, kai nėra radiologinių pokyčių plaučiuose, turėtų būti gydomi sisteminiais vaistais tik esant prastai astmos kontrolei ar besikartojant ligos paūmėjimams nepaisant skiriamo astmos gydymo.

Pradiniam naujai diagnozuotos ABPA gydymui rekomenduojama skirti mažą arba vidutinę prednizolono dozę (dažniausiai 0,5 mg/kg per dieną) 2–4 savaites, vėliau dozę mažinant ir baigiant skirti gydymą per 4 mėn. Tais atvejais, kai gliukokortikoidai kontraindikuotini, galima skirti geriamojo itrakonazolo (trukmė taip pat 4 mėn.).

ABPA paūmėjimas gydomas taip pat kaip ir naujai diagnozuota APBA. Kai paūmėjimai dažni (≥ 2 per pastaruosius 1–2 metus), rekomenduojama skirti geriamąjį prednizoloną kartu su itrakonazolu.

Nuo gydymo priklausomai ABPA skiriamas ilgalaikis gydymas itrakonazolu, inhaliuojamuoju amfotericinu B arba biologiniais vaistais (omalizumabu, mepolizumabu, benralizumabu, dupilumabu ar tezepelumabu).

Remisijos metu rekomenduojama skirti tik gretutinių lėtinių plaučių ligų gydymą. Tais atvejais, kai remisija pasiekama, skiriant il-

galaikį gydymą priešgrybeliniais vaistais ar biologine terapija, reikėtų periodiškai vertinti, ar vis dar yra indikacijų gydymui tęsti.

Pažengusiai ABPA papildomai skiriama deguonies terapija, neinvazine ventiliacija, taip pat rekomenduojama plaučių transplantacija.

Gydymo atsako vertinimas. Pradinis gydymo atsakas vertinamas po 8–12 savaičių remiantis klinikiniais simptomais, imunologiniais ir radiologiniais tyrimais. Gerą atsaką į gydymą rodo reikšmingas simptomų pagerėjimas (pagal Likerto skalę arba vizualinę analoginę skalę ≥ 50 proc.), bent 20 proc. bendrojo IgE sumažėjimas ir teigiama radiologinė (krūtinės ląstos Ro) dinamika. Gydymo atsakui vertinti taip pat gali būti atliekama ir spirometrija. Įrodyta, kad esant geram gydymo poveikiui, FEV₁ padidėja bent 158 ml. Skiriant priešgrybelinį gydymą nereikėtų pamiršti ir vaistų koncentracijos kraujyje vertinimo. Taip pat rekomenduojama atlikti papildomus tyrimus, kurie padeda vertinti galimus šalutinius skiriamo gydymo poveikius.

Apibendrinimas. Alerginė bronchopulmoninė aspergiliozė yra reta liga, tačiau laiku ją diagnozavus ir skyrus gydymą, palengvinami paciento jaučiami simptomai, rečiau įvyksta paūmėjimai bei pristabdomas ligos progresavimas.

Literatūra

1. Agarwal R, Sehgal IS, Muthu V, et al. Revised ISHAM-ABPA working group clinical practice guidelines for diagnosing, classifying and treating allergic bronchopulmonary aspergillosis/mycoses. *Eur Respir J.* 2024; 63(4): 2400061.
2. Malakauskas, Kęstutis; Danila, Edvardas; Bagdonas, Alfredas ir kt. Lietuvos suaugusiųjų astmos diagnostikos ir gydymo rekomendacijos. Kaunas: UAB „Vitae Litera“, 2023.76p. ISBN 9786094547379.
3. Agarwal R, Muthu V, Sehgal IS, et al. Prevalence of Aspergillus sensitization and allergic bronchopulmonary aspergillosis in adults with bronchial asthma: a systematic review of global data. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2023; 11: 1734–1751.