

ВТОРАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «УСПЕХИ В БОРЬБЕ ПРОТИВ АСПЕРГИЛЛЕЗА». АФИНЫ, ГРЕЦИЯ, 22-25 ФЕВРАЛЯ, 2006

Митрофанов В.С., Богомолова Т.С.

НИИ медицинской микологии им.П.Н.Кашкина ГОУ
ДПО СПб МАПО, Санкт-Петербург, Россия
© Митрофанов В.С., Богомолова Т.С., 2006

2nd ADVANCES AGAINST ASPERGILLOSIS. ATHENS, GREECE. FEBRUARY 22-25, 2006

Mitrofanov V.S., Bogomolova T.S.

Kashkin Research Institute of Medical Mycology of SEI
APE SPb MAPE, Saint Petersburg, Russia
© Mitrofanov V.S., Bogomolova T.S., 2006

Научная программа конференции была весьма насыщенная и включала в себя 9 пленарных заседаний и 5 сателлитных симпозиумов, на которых выступили более 60 докладчиков. Состоялись две постерные сессии, на которых были представлены 157 стендовых докладов. Кроме того, были организованы два мастер-класса, на которых были прочитаны профессорские лекции «Манипулирование врожденным иммунитетом к аспергиллезу» (Л. Романи, Италия) и «Трудности в диагностике и лечении инвазивного аспергиллеза у детей и взрослых» (Т. Уолш, США). Зал всегда был наполнен слушателями, несмотря на такую, в общем-то, узкую проблематику конгресса, посвященную только одному заболеванию. К моменту открытия конференции было зарегистрировано более 400 участников. Заседания начинались в семь часов пятнадцать минут утра и заканчивались не ранее семи тридцати вечера, а иногда и за час до полуночи, однако вечерние заседания были совмещены с обедом-это было необычным.

Первый доклад на конференции, с которым выступил Д. Дэннинг (Великобритания), назывался «Аспергиллез в США, Великобритании и Японии в XX веке». Кстати, заметим, что первый случай инва-

зивного аспергиллеза (ИА) в Японии описан в 1955 году у японского рыбака, который ловил, как оказалось, зараженную радиацией рыбу после ядерных испытаний на атолле Бикини. Вся история ИА в Азии начинается с этого случая. Докладчик привел новую классификацию клинических форм аспергиллеза, предложенную Хоупом (Hope) в 2005 году, которая, в целом, представляет интерес и является важной подвижкой. Согласно этой классификации, ИА подразделяют на острый (ангиоинвазивный и неангиоинвазивный) и подострый (хронический некротизирующий аспергиллез). Хронические неинвазивные формы аспергиллеза легких (по этой классификации) включают простую аспергиллему, хронический полостной аспергиллез и хронический фиброзирующий аспергиллез легких. Аспергиллез синусов разделен на острый инвазивный, хронический инвазивный, хронический гранулематозный и аспергиллему, локализирующуюся в синусах. Аллергические формы аспергиллеза включают: аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА), аллергический аспергиллезный синусит и тяжелую астму с микогенной сенсibilizацией. Некоторые формы поражения легких более трудны для классификации, включая аспергиллезный бронхит и обструктивный бронхиальный аспергиллез (мукоидную закупорку). Эту новую терминологию использовали и последующие докладчики на конференции (Самбатаку Х., Греция).

Основные доклады по клинической тематике были посвящены ИА. В них звучал акцент на необходимость ранней терапии и использования неинвазивных диагностических тестов, таких как обнаружение антигена *Aspergillus* (галактотрипана), бета-D-глюкана и ПЦР-диагностики. Лечение должны получать те больные, которым это необходимо, причем получать его как можно ранее, и в то же время не должны получать те, кому это не нужно, поскольку антифунгальная терапия является в большинстве случаев токсичной и чрезвычайно дорогостоящей. М. Славин (Австралия) обсуждала проблему антифунгальной профилактики и эмпирической антифунгальной терапии в группах риска. Здесь имеются значительные проблемы. Хотя группы риска и хорошо известны, в последних клинических испытаниях, посвященных эмпирической антифунгальной терапии, показано, что было очень мало эпизодов лихорадки при нейтропении, вызванной инвазивными микозами, и только в 5% случаев был выявлен ИА. Должны быть использованы диагностические тесты для отбора группы.

Основным фактором риска для развития ИА является длительная гранулоцитопения. Поэтому наиболее хорошо изучены эпидемиологические и клинические особенности аспергиллеза у онкогематологических, онкологических больных и при пересадке органов. Однако накапливается все больше данных о том, что *Aspergillus* spp. могут вызывать инвазивные заболевания и у других категорий больных, без очевидного иммунодефицита, в том числе у пациентов

отделений интенсивной терапии (ОИТ). Доклад К. Вандевуда (Бельгия) назывался «Аспергиллез в отделениях интенсивной терапии - новая проблема XXI века». Частота ИА в ОИТ, по данным разных исследований, составляет 0,33-5,8%. Реальная частота ИА, возможно, еще выше, так как во многих учреждениях не проводят обязательную аутопсию всех погибших пациентов, а чувствительность высевов из респираторных субстратов в качестве диагностического критерия при аспергиллезе оценивают как 30%.

Аспергиллез в ОИТ представляет собой трудную проблему для диагностики. У больных, находящихся на искусственной вентиляции легких, лучевой диагностикой не выявляют патогномичную картину поражения из-за многих факторов, таких как пневмония, обусловленная вентиляцией, ателектазы, эффузии плевральной жидкости. Лишь у небольшого числа больных можно выявить типичные для аспергиллеза признаки. Предполагают, что различия в тяжести и природе иммунных нарушений у пациентов ОИТ, интеграция многих факторов риска вызывают менее типичную картину поражения легких, видимую при компьютерной томографии. Инвазия сосудов аспергиллом у пациентов ОИТ встречается чаще, чем у больных с нейтропенией. Смертность среди больных аспергиллезом в ОИТ достигает 80-90%, в том числе у больных с хронической обструктивной болезнью легких — 100%. Докладчик заключил, что нельзя игнорировать высевы *Aspergillus* spp. из респираторных субстратов больных, находящихся в ОИТ. Необходимо провести дальнейшие исследования, включая тест на галактоманнан в сыворотке, и при подозрении на ИА назначить соответствующую терапию.

Достижениям в диагностике ИА был посвящен доклад Д. Контоянниса (США). Поздняя диагностика является основной преградой к успешной терапии ИА. Краеугольным камнем диагностики остаются традиционные методы — гистология и культуральный метод. Однако значительно улучшила диагностику компьютерная томография высокого разрешения, хотя она и не позволяет делать вывод о конкретном заболевании. В последние годы развиваются и некультуральные методы диагностики. Было указано на необходимость развития новых методов диагностики, основанных на обнаружении вторичных метаболитов, а также на пептидометрических подходах.

Один из докладов конгресса (Р. Мосс, США) был посвящен критике клинических испытаний при АБЛА и микогенной аллергии. Докладчик подчеркнул, что данных, полученных в результате немногочисленных проведенных испытаний, недостаточно. Проблема заключается в том, что это - амбулаторные больные и испытания проводить трудно. Длительность и дозы применяемых препаратов могут различаться. Пероральные кортикостероиды (КС) остаются базисной терапией АБЛА, однако проведенные испытания (всего их было три) подтвердили эффективность итраконазола. Докладчик часто упоминал о неэффективности применения ингаляционных КС при АБЛА.

Однако следует помнить, что проведено только одно плацебо-контролируемое рандомизированное исследование при АБЛА, по результатам которого сделали вывод о том, что ингаляционные КС при АБЛА не эффективны. С другой стороны, имеются описания серий наблюдений с явным положительным эффектом. Кроме того, в вышеупомянутом исследовании, проведенном давно, использовали беклометазон в средних дозах без спейсера. В более поздних исследованиях отмечали эффект именно от более высоких доз КС, обязательного применения спейсера и использования более новых препаратов, таких как будесонид. В то же время отмечено, что применение ингалируемого будесонида с итраконазолом приводило к супрессии функции надпочечников в связи с вероятным действием на систему цитохрома P450. Идет поиск других режимов терапии, представленных, в основном, в неконтролируемых исследованиях. Использовали небулайзерный амфотерицин В у некоторых больных с муковисцидозом с положительной динамикой, а также вориконазол с положительным эффектом, но с явлениями токсичности. Был эффект от введения высокой дозы метилпреднизолона внутривенно. Однако контролируемых результатов по этим исследованиям нет.

В связи с этим, интерес представляет разделение АБЛА на три степени тяжести: легкую - только серопозитивную, среднетяжелую - когда определяют бронхоэктазы, тяжелую - когда есть и другие изменения (Р. Кумар, Индия). Известно, что частота выявления АБЛА в Индии существенно выше, чем в странах Европы и США, и составляет до 15% всех больных астмой.

Интерес представляет выделение особой нозологической формы — тяжелой астмы с микогенной сенсibilизацией как подварианта АБЛА. Не исключено, что тяжелая астма с микогенной сенсibilизацией просто является фенотипом тяжелой астмы и никак не связана с АБЛА. Такие больные нередко встречаются в клинической практике в группе больных с так называемой «трудной», то есть плохо поддающейся лечению, астмой. Остается уточнить, связана ли такая астма с колонизацией грибами дыхательных путей, или же просто имеется выраженная аллергическая реакция на находящиеся в воздухе аллергены. Для оценки эффективности антифунгальной терапии при таком виде астмы также необходимо проведение контролируемых исследований.

Изучение проблемы аллергии к грибам затруднено скудностью эпидемиологических данных о распространенности этого заболевания. Отсутствуют признанные на международном уровне стандартизованные экстракты грибов, которые можно было бы применить для масштабных исследований с постановкой кожных проб. Клонирование, получение и характеристика аллергенов *Aspergillus fumigatus* могли бы существенно улучшить диагностику сенсibilизации, вызванной этим грибом (Р. Крамер, Швейцария).

В дискуссиях, состоявшихся в ходе заседаний конференции, неоднократно было сказано, что проведено крайне мало эпидемиологических исследований по проблеме аспергиллеза. Так, без ответа остались вопросы о частоте ИА у детей, о допустимых концентрациях спор грибов в воздухе помещений, хотя состоялось отдельное пленарное заседание на тему: *Aspergillus* и окружающая среда». Некоторые специалисты говорили о том, что концентрация условно-патогенных видов *Aspergillus* в воздухе больничных помещений, где госпитализированы пациенты из групп риска по инвазивным микозам, не должна превышать 0,1 КОЕ в м³, а других термофильных грибов - 1 КОЕ в м³.

В докладах конференции были представлены современные данные о биологических особенностях возбудителей аспергиллеза, их генотипе, факторах патогенности. В частности, штаммы *A. fumigatus*, обладающие более высокой скоростью роста при 37 °С, проявили более высокую вирулентность на мышинной модели легочного аспергиллеза (Ю. Родес, США). Из многочисленных видов *Aspergillus* только *A. fumigatus* продуцирует глиотоксин, который оказывает губительное действие на нейтрофилы. Из других факторов вирулентности аспергиллов называли протеазу и фосфолипазу. В целом, патофизиология аспергиллеза изучена еще очень слабо.

Ряд докладов был посвящен особенностям иммунного ответа при аспергиллезе. Недавно было установлено, что на чувствительность к ИА и к АБЛА влияют генетически обусловленные особенности системы иммунитета макроорганизма, а именно — полиморфизм генов, регулирующих врожденную и адаптивную функции иммунитета (А. Заас, Л. Кнутсен, США).

На стендах и сателлитных симпозиумах были представлены новые антифунгальные препараты, такие как вориконазол, каспофунгин (доступные в России), позаконазол (пока зарегистрирован только в Западной Европе и в США). Позаконазол (Ноксифил) выпускают в форме раствора для перорального приема (сироп) и рекомендуют его применять, главным образом, для лечения зигомикозов, поскольку эти заболевания рефрактерны к другим азолам и плохо поддаются терапии амфотерицином В.

Было довольно много сообщений об эффективности вориконазола у больных ИА, и на настоящее время вориконазол является препаратом первой линии для лечения острого ИА. Каспофунгин (кстати, из всех антимикотиков системного действия он наименее токсичный) позиционируют как препарат второй линии (так называемая «salvage therapy» - терапия спасения) и обычно используют в комбинации с амфотерицином В в случаях резистентного течения

ИА. Для первоначальной терапии ИЛ его пока не рекомендуют.

Основным некультуральным тестом для диагностики ИА остается определение галактоманна методом ИФА. Критерием оценки теста является сравнение с пороговой величиной. Хотя изготовитель (компания «Биорад») рекомендует учитывать оптический индекс плотности 1,5 и выше, некоторые авторы предлагают учитывать более низкие пороговые значения (от 0,5 и выше) или предлагают другой вариант: от 0,8 и выше в одном отдельном измерении или 0,5 и выше в двух последовательных тестах у больных с высоким риском развития ИА. В одном из недавних исследований получение индекса от 0,8 и выше статистически гарантированно требовало назначения антифунгальной терапии, в то время как получение результатов двух тестов в динамике от 0,5 и выше в двух последовательных сыворотках увеличивало специфичность метода до 98,6%. Тест, одобренный для использования в США, предполагает учитывать пороговый оптический индекс плотности 0,5.

Затрагивали вопрос использования ПЦР в диагностике ИА. Исследованные тесты по обнаружению ДНК дали более разнородные результаты, чем по определению галактоманнового антигена. В одном сообщении, например, галактоманновый тест (ИФА) был более чувствителен, чем ПЦР или тест на другой грибковый компонент - бета-Д-глюкан (Е-тест). Этому тесту был посвящен отдельный стенд компании — производителя. Кроме того, сохраняется существенная проблема - отсутствие стандартных ПЦР-тестов и отсутствие этих тестов в коммерческой продаже. Обнаружение преципитирующих антител может быть полезно для диагноза аллергии к различным плесневым грибам, включая *Aspergillus*, но не играет никакой роли в диагностике ИА.

В конференции участвовали представители всех континентов, но доминировали специалисты из США. Любопытно, что некоторые американцы, с которыми довелось пообщаться, имеют русские корни и очень этим гордятся. Среди участников была большая группа молодежи (более 30 человек, в том числе двое — из России), которые получили грант на поездку от организаторов конференции и приехали бесплатно.

Аспергиллез в настоящее время выдвинулся на первое место по значимости среди других грибковых инфекций из-за высокой летальности и нарастающей частоты. Множество оставшихся нерешенными проблем намечено рассмотреть на следующих конференциях, посвященных данному заболеванию.

Третья конференция «Успехи в борьбе против аспергиллеза» состоится с 16 по 19 января 2008 г. в г. Майами, США. Вся информация представлена на сайте www.AAA2008.org

