



Профессор Л.В. ЛУСС: «В будущем возможно создание лекарственных средств и их сочетаний, оптимизированных исходя из генетических характеристик конкретного пациента»



Глобальная медико-социальная проблема аллергических заболеваний обусловлена не только ростом их распространенности, но также тяжестью течения и серьезностью прогноза. Врачам первичного звена не всегда удается своевременно диагностировать аллергопатологию. Как следствие – необоснованные назначения лекарственных средств, способных усугубить течение заболевания. Как помочь пациентам? Какую тактику выбрать? На эти и другие темы наш корреспондент беседует с заведующей научно-консультативным отделением Института иммунологии ФМБА России, д.м.н., профессором Людмилой Васильевной ЛУСС.



Актуальное интервью

– Людмила Васильевна, Вы возглавляете научно-консультативное отделение, которое по сути является основным консультативным центром страны. С какими проблемами к вам обращаются пациенты?

– Вы задали важный практический вопрос. В настоящее время аллергия и другие иммунозависимые заболевания представляют глобальную медико-социальную проблему для органов здравоохранения всех стран мира из-за высокой распространенности, тяжести клинического течения, серьезности прогноза, огромных финансовых затрат на лечение, реабилитацию и профилактику иммунопатологии. Институт иммунологии ФМБА России – ведущее научно-медицинское учреждение страны в области фундаментальной и прикладной иммунологии и аллергологии. Исследования, проводимые в нем, направлены на создание инновационных технологий, ориентированных на достижение стратегических национальных приоритетов России. Речь, в частности, идет о развитии фундаментальной науки, образовании, повышении эффективности ранней диагностики, терапии и профилактике распространенных социально-значимых иммуноопосредованных заболеваний, повышении качества жизни населения, обеспечении иммунной биобезопасности. Наличие в институте научных и клинических подразделений позволяет проводить весь комплекс научно-исследовательских работ – от фундаментальных исследований до внедрения разработок в практическое здравоохранение.

В клинике института проводятся диагностика и лечение всех видов заболеваний, обусловленных нарушениями иммунной системы: бронхиальной астмы, атопического и контактного дерматита, пищевой, инсектной и лекарственной аллергии, первичных и вторичных иммунодефицитов, наследственного ангионевротического отека, герпесвирусных, папилломавирусных инфекций, а также других диагностически сложных иммунозависимых заболеваний. Кроме того, в клинике проводится вакцинапрофилактика, в том числе у иммунокомпрометированных пациентов.

В научно-консультативном отделении института по направлению медицинских учреждений Москвы, Московской области и других городов и областей Российской Федерации оказывают помощь пациентам с заболеваниями, обусловленными нарушениями иммунной системы. Пациенты должны иметь направление лечебного учреждения с указанием диагноза, выписку из истории болезни, паспорт и страховой полис. В этих случаях консультации бесплатные (в рамках ОМС). Обратите внимание: если специалисты, направившие к нам пациента, укажут цель направления и вопросы, на которые они хотели бы получить ответ, в заключении на эти вопросы будут даны исчерпывающие ответы.

Тем не менее нередко случаи направления на консультацию не только без направительного диагноза, но и без элементарного клинико-лабораторного обследования, рекомендованного стандартами ОМС.

Замечу, что уже на амбулаторном этапе по месту жительства результаты первичного обследования позволяют убедиться в отсутствии показаний для консультации в высокопрофильном институте. Это позволило бы ограничить поток необоснованных направлений на консультацию по поводу несуществующих аллергических заболеваний и иммунодефицитов и высвободить время для действительно нуждающихся в специализированной высококвалифицированной помощи больных с аллерго- и иммунопатологией.

Часто к нам безосновательно направляют пациентов без признаков аллергии и иммунной недостаточности (нейроэндокринные, вегетососудистые нарушения, фобические неврозы, заболевания желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной системы и др.). Это также можно установить на первичном обследовании по месту жительства. Подобные необоснованные направления усиливают социальную напряженность, недовольство пациентов по поводу впусую потраченного времени (диагноз аллергии не подтвержден), конфликтов, формируют негативное отношение больных к врачам первичного звена и медицине в целом. В то же время к нам обращаются пациенты с типичными аллергическими заболеваниями, не получающие адекватной терапии, с уже имеющимися осложнениями и более тяжелыми формами болезни. Но в направлении медицинского учреждения им отказывают.

В состав стационара входят несколько профильных отделений: иммунопатологии взрослых, иммунопатологии детей, аллергологии и иммунопатологии кожи с кабинетом озонотерапии, бронхиальной астмы, аллергологии, реанимации и интенсивной терапии с эфферентными методами лечения, клинико-диагностическая лаборатория, рентгенодиагностическое отделение, отделение ультразвуковой диагностики, функциональной диагностики, эндоскопическое отделение и др.

– Зачастую больные, особенно при первичном обращении, наблюдают не у аллерголога, а у терапевта, педиатра, оториноларинголога. Насколько успешно удается врачам первичного звена диагностировать и лечить пациентов с аллергопатологией? Какие неверные назначения способны усугубить течение заболевания?

– Вы затронули злободневную тему. Такая проблема действительно существует, причем не только в России, но и в других странах, в основном развивающихся.

аллергология и иммунология



К кому в первую очередь обращаются пациенты с симптомами аллергии? Конечно, к врачам первичного звена – терапевтам, дерматологам, педиатрам. Как показывает практика, одной из причин позднего установления диагноза аллергии и неправильного лечения является отсутствие специализированной аллергологической и иммунологической службы. Помощь пациентам с аллергопатологией оказывают пульмонологи, оториноларингологи, дерматологи, терапевты, педиатры и т.д. Как правило, специалисты рассматривают аллергию с позиций собственных органических интересов и назначают терапию по своим стандартам. Это не только не позволяет добиться клинического эффекта по поводу аллергического заболевания, но и становится причиной развития осложнений, частых обострений, резкого снижения состояния здоровья и качества жизни пациентов. Например, диагноз аллергического ринита устанавливают в среднем спустя пять – семь лет от начала появления первых типичных клинических симптомов аллергии. Все это время пациенты, страдающие аллергическим ринитом, необоснованно получают деконгестанты, противовирусные и антибактериальные препараты, иммуномодуляторы и даже оперативные вмешательства (аденотомия, тонзиллэктомия, прижигание слизистых оболочек). Кроме того, позднее назначение адекватной терапии аллергического ринита способствует развитию бронхиальной астмы. Необоснованное назначение антибиотиков и других лекарственных средств больным с аллергией приводит к формированию сенсibilизации и развитию лекарственной аллергии, применение лекарственных средств растительного происхождения – к обострению поллиноза вне сезона пыления растений.

В целях профилактики подобных осложнений административные органы здравоохранения всех уровней должны особое внимание уделять внедрению образовательных программ среди пациентов и медицинских работников по актуальным проблемам современной аллергологии и клинической иммунологии. Необходимо расширять осведомленность населения об аллергических болезнях, создавать обучающие программы по этиологии, патогенезу, диагностике, терапии и профилактике аллергических заболеваний и иммунодефицитных состояний для врачей первичного звена, не ориентированных на аллергию, проводить школы по оказанию первичной медицинской помощи при анафилактическом шоке и острых аллергических состояниях.

Российской ассоциацией аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ) изданы федеральные клинические рекомендации (2014 г.) по алгоритму действия врача при диагностике, терапии и профи-

лактике наиболее распространенных аллергических заболеваний, которые могут стать настольной книгой для врача любой специальности. В издании представлены клинические рекомендации по ведению пациентов с аллергическим конъюнктивитом, аллергическим ринитом, ангионевротическим отеком, атопическим дерматитом, крапивницей, анафилактическим шоком, а также особенности выполнения аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ).

В 2015 г. РААКИ были изданы также клинические рекомендации по алгоритму действия врача при первичных иммунодефицитных состояниях с нарушением в гуморальном звене иммунитета, при наследственном ангиоотеке, лекарственной аллергии, аллергическом контактном дерматите.

Считаю, что интегральный подход с участием не только врачей аллергологов-иммунологов, но и врачей первичного звена всех специальностей позволит достичь максимального клинического эффекта и контроля над симптомами аллергии.

– Какая тактика лечения аллергии, по Вашему мнению, наиболее перспективна?

– Прежде всего хочу обратить внимание на то, что выбор способа лечения, тем более его успех во многом зависят от точной и ранней диагностики аллергических заболеваний. Как и при любой патологии, при аллергических болезнях терапия эффективна, только когда она патогенетически обоснована, когда применяется комплексный подход и соблюдается последовательность в проведении лечебных мероприятий.

Основными мишенями воздействия лечебных мероприятий при аллергических заболеваниях должны быть аллергическое воспаление, иммунный ответ и коррекция сопутствующих заболеваний.

Контроль над аллергическим воспалением должен осуществляться путем воздействия на основные звенья патогенеза аллергической реакции.

Воздействие на иммунологическую стадию предполагает элиминацию причинно-значимых аллергенов (элиминационные режимы, элиминационные диеты при пищевой аллергии) и проведение АСИТ.

Воздействие на патохимическую стадию аллергической реакции направлено на стабилизацию клеточных мембран клеток – мишеней аллергии (тучных клеток). К препаратам, влияющим на патохимическую стадию, относятся производные кромоглициевой кислоты. Кромоглициевая кислота стабилизирует мембраны тучных клеток за счет подавления активности фосфодиэстеразы и повышения концентрации циклического аденозинмонофосфата внутри клетки. Кроме того, препарат блокирует вход ионов кальция в цитозоль, предотвращает дегрануляцию тучных клеток



Актуальное интервью

и препятствует высвобождению медиаторов аллергии (гистамина, лейкотриенов, простагландинов, хемотаксических факторов и др.) из сенсibilизированных тучных клеток, возникающую при контакте со специфическими антигенами. Для лечения и профилактики бронхиальной астмы применяется ингаляционная форма кромогликата натрия, в частности препарат Интал. В легких кромогликат натрия ингибирует развитие как ранней, так и поздней стадии аллергической реакции, предупреждая развитие аллергических и воспалительных реакций, бронхоспазма.

При аллергическом рините применяется назальный спрей, например КромоГЕКСАЛ, при аллергическом конъюнктивите – КромоГЕКСАЛ в виде капель.

Для профилактики и лечения пищевой аллергии применяются капсулы (Налкром). При пероральном приеме кромогликат натрия оказывает прямое воздействие на гастроинтестинальные симптомы аллергии и, возможно, уменьшает проницаемость кишечной стенки для антигена. Это приводит к уменьшению выраженности симптомов аллергической реакции со стороны вторичных органов-мишеней.

На патофизиологической стадии, или стадии клинических проявлений, назначается терапия, направленная на подавление клинических симптомов аллергии. Она включает фармакотерапию, наружную терапию, коррекцию терапии сопутствующих заболеваний.

Не следует недооценивать роль обучающих программ для пациентов и их родственников.

Вместе с тем во все времена особое внимание уделяли профилактике. Выделяют первичную, вторичную и третичную профилактику аллергических заболеваний. Первичная профилактика направлена на предупреждение развития аллергических заболеваний и формирование у пациентов грамотного отношения к здоровью. Они должны обладать информацией о причинах и механизмах развития заболеваний, потенциальных этиологических и провоцирующих факторах, значении элиминационных мероприятий и обязательно выполнять предписания врача.

Вторичная профилактика – профилактика обострения аллергических заболеваний у лиц, страдающих аллергией. Она предполагает тщательный сбор и анализ аллергологического, фармакологического и пищевого анамнеза, максимальное ограничение контакта с причинно-значимым аллергеном, неприменение лекарственных препаратов, содержащих растительное сырье, у пациентов с сезонными проявлениями аллергии, обусловленными сенсibilизацией к пыльце растений. Кроме того, пациентам с аллергическими заболеваниями, обусловленными сенсibilизацией к лекарственным средствам, не следует назначать эти и сход-

ные с ними по химической структуре препараты. Необходимо иметь в виду, что препарат, производимый разными фирмами, может иметь различные торговые названия.

Пациентам с поллинозом противопоказано использование косметических средств из растительного сырья, употребление пищевых продуктов растительного происхождения, имеющих перекрестные реакции с причинно-значимыми пыльцевыми или грибковыми аллергенами.

Третичная профилактика важна для лиц, перенесших тяжелые, осложненные проявления аллергических заболеваний, и включает в себя разработку мероприятий по долговременному контролю над симптомами заболевания. Пациенты должны постоянно наблюдаться у аллерголога-иммунолога, иметь письменный план лечения. Важны также обучение и тренинг, в том числе в аллергошколах.

Всем пациентам с аллергическими заболеваниями необходимо выдавать Паспорт больного аллергическим заболеванием по установленной форме.

При дисфункциях иммунной системы используются специфические и неспецифические методы регуляции иммунного ответа. Специфические методы направлены на регуляцию иммунного ответа только в отношении определенного антигена и конкретных групп антигенов. К ним относятся вакцинация, введение специфических иммуноглобулинов и сывороток, специфическая адаптивная клеточная иммунотерапия и др.

Одним из методов неспецифической коррекции дисфункций иммунной системы является иммуномодулирующая терапия.

– Можно ли с помощью аллергенспецифической иммунотерапии лечить пищевую, инсектную аллергию?

– АСИТ при инсектной аллергии, протекающей по IgE-зависимому механизму, считается единственным, эффективным, патогенетически обоснованным методом лечения.

За рубежом АСИТ обязательно проводится при инсектной аллергии. Проблема применения АСИТ при инсектной аллергии в России связана с отсутствием отечественных стандартизированных лечебных инсектных аллергенов. Зарубежные инсектные аллергены в нашей стране не зарегистрированы.

В настоящее время АСИТ при пищевой аллергии проводят лишь в том случае, когда в основе заболевания лежит реактивный механизм, а пищевой продукт является жизненно необходимым (например, аллергия к молоку у детей). Однако единого мнения о целесообразности проведения АСИТ и ее эффективности при пищевой аллергии нет. Чтобы получить достоверный ответ на этот вопрос, требуются дальнейшие исследования.



– **Какие методы помогают справиться с лекарственной аллергией?**

– Я ожидала этого вопроса, поскольку проблема лекарственной аллергии, которая беспокоит сегодня все медицинское сообщество, обусловлена не только ростом осложнений лекарственной терапии, но также тяжестью течения и серьезностью прогноза, особенно при лекарственном анафилактическом шоке.

Лекарственная аллергия только часть многочисленных проявлений побочного действия лекарственных средств. Имеется в виду любое непреднамеренное действие препарата, выходящее за рамки терапевтического эффекта, обусловленное фармакологическими свойствами лекарственного средства и наблюдаемое при его использовании в рекомендуемых дозах.

Лекарственная аллергия – это осложнения лекарственной терапии, опосредованные иммунными механизмами.

С каждым годом актуальность данной проблемы возрастает. Это связано с увеличением использования лекарственных средств, широким распространением самолечения вследствие доступности препаратов, полипрагмазией и политерапией, недостаточностью или запаздыванием медицинской информации о побочных действиях лекарственных средств, загрязнением окружающей среды промышленными отходами, имеющими сходные химические структуры с медикаментами, применением антибиотиков, витаминов и других лекарственных средств для лечения и откорма скота. Это создает возможность сенсибилизации населения через пищевые продукты (мясо, молоко), которые могут содержать примеси этих препаратов.

В отличие от осложнений медикаментозной терапии неаллергического генеза осложнения аллергического характера имеют ряд особенностей: проявляются в виде классических аллергических синдромов (кожные, респираторные, желудочно-кишечные и др.), возникают на фоне применения минимального количества лекарственных средств, повторяются при последующих введениях лекарственных средств – «аллергенов». После первого контакта с препаратами должен пройти период сенсибилизации не менее пяти – семи дней (исключение составляет так называемая скрытая сенсибилизация). Реакции могут воспроизводиться несколькими препаратами, сходными по химической структуре и обладающими перекрестными аллергенными свойствами.

Еще одна проблема лекарственной аллергии связана с отсутствием унифицированных подходов к диагностике и терапии из-за многообразия причин и механизмов развития.

Основными целями лечения лекарственной аллергии являются купирование симптомов раз-

вившейся реакции, восстановление нарушенных в результате реакции функций органов и систем, нормализация общего состояния больного и профилактика возможных осложнений лекарственной терапии в будущем.

При развитии острых реакций на введение медикаментов и тяжелом состоянии больного (системные реакции, генерализованная крапивница, ангиоотеки угрожающей локализации, некупируемый приступ бронхиальной астмы) необходима срочная госпитализация, при возможности в профильное отделение, где проводится терапия в соответствии со стандартами лечения конкретных нозологических форм по Международной классификации болезней 10-го пересмотра.

При развитии реакций на введение препарата необходимо в первую очередь прекратить его введение, провести мероприятия для уменьшения его всасывания (промыть желудок, если препарат вводился внутрь, назначить очистительную клизму, энтеросорбенты). Если реакция наступила при внутривенном введении препарата, следует немедленно прекратить его введение. Иглу из вены лучше не извлекать, чтобы впоследствии можно было купировать через нее аллергическую реакцию (введение по показаниям глюкокортикостероидов, кардиотоников, бронхолитиков и др.). Обязательно проведение симптоматической терапии, направленной на устранение развившейся реакции, в соответствии со стандартами терапии конкретной клинической ситуации.

После перенесенной реакции на препараты необходима консультация аллерголога для уточнения генеза реакции (истинная или псевдоаллергическая). В отличие от истинной лекарственной аллергии при псевдоаллергической требуется исключить все потенциальные провоцирующие факторы (коррекция заболеваний желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы, сосудистых нарушений, эндокринной патологии). После этого можно принимать лекарственные средства при строгом соблюдении дозы, способа, кратности введения и с учетом нарушений метаболизма и выведения препарата у конкретного пациента.

При лекарственной аллергии особенно важно применять первичную, вторичную и третичную профилактику.

– **В чем, на Ваш взгляд, заключается персонализированный подход к лечению пациентов с аллергическими заболеваниями?**

– Несмотря на то что о применении персонализированной медицины стали говорить недавно, именно в аллергологии более 100 лет назад был впервые использован персонализированный подход к назначению АСИТ.



Актуальное интервью

Наиболее наглядно значение индивидуального подхода к назначению лечебных мероприятий может быть продемонстрировано на примере переливания крови, трансплантации органов и тканей (подбор трансплантатов для конкретных реципиентов проводится путем типирования тканей на основе генетических маркеров), клеточной терапии при некоторых способах лечения рака в онкологии.

Особую актуальность приобретает концепция персонализированной медицины в зависимости от особенностей генотипа больного, что обусловлено разным ответом пациентов на введение одного и того же лекарственного средства, развитием побочных эффектов, различной клинической эффективностью и безопасностью.

Благодаря успехам фармакогеномики (область фармацевтики и фармакологии, изучающая связь между генетической вариацией каждого человека и ответом на лекарственное средство) появляется возможность обеспечить максимальную эффективность лекарственного средства при минимальных рисках развития нежелательных побочных реакций у больных, в том числе аллергическими заболеваниями.

У пациентов с аллергическими заболеваниями персонализированная медицина предполагает индивидуальный подбор аллергена для проведения АСИТ, подбор и назначение конкретного лекарственного средства, элиминационных диет при пищевой и лекарственной аллергии с учетом фармакокинетических и фармакогеномных свойств назначаемых препаратов и пищевых продуктов.

Повторюсь: типичным примером использования персонализированного подхода к лечению аллергических заболеваний является АСИТ, которая более 100 лет успешно используется в клинической аллергологии. Индивидуальный персонализированный подбор конкретных этиологически значимых аллергенов для конкретных пациентов с атопическими заболеваниями (бронхиальная астма, аллергический ринит, поллиноз) позволяет получить значительный клинический эффект в 80–90% случаев уже после первого курса лечения.

Особую роль в персонализированном подходе, основанном на интеграции раннего выявления и лечения аллергических заболеваний, будет играть молекулярная аллергодиагностика. Она позволит выявлять те аллергены, к которым у больного имеется истинная сенсibilизация, или подтверждать, что такая сенсibilизация обусловлена перекрестно-реагирующими свойствами аллергена. Это поможет прогнозировать риск развития аллергической реакции при воздействии аллергенов из различных источников.

В настоящее время мы обычно проводим АСИТ у больных с типичными клиническими проявлениями аллергических заболеваний по результатам кожного тестирования и/или выявлению специфических IgE к суммарному экстракту аллергена.

Однако в настоящее время установлено, что АСИТ наиболее эффективна только при наличии специфических IgE к мажорному компоненту этиологически значимого аллергена (например, пыльца березы, тимофеевки) и отсутствии сенсibilизации к минорному компоненту.

При наличии специфических IgE как к мажорным, так и к минорным компонентам эффективность АСИТ будет средней. АСИТ будет малоэффективна при отсутствии IgE к мажорным компонентам. Таким образом, использование компонентной аллергодиагностики позволит прогнозировать эффективность АСИТ у конкретных пациентов с аллергическими заболеваниями.

Разработка и совершенствование персонализированного подхода будут особенно актуальны для больных с лекарственной аллергией. Внедрение такого подхода предоставит возможность адекватно подбирать лекарственные препараты и прогнозировать развитие лекарственных осложнений.

Сегодня очевидно, что реакции пациентов с одним и тем же диагнозом, на один и тот же аллерген или препарат зависят от генотипа больного (генетической конституции организма) и характеризуются значительными отличиями показателей эффективности лечения и безопасности препарата. В будущем возможно создание лекарственных средств и их сочетаний, оптимизированных исходя из генетических характеристик конкретного пациента, полученных на основании данных взаимодействия отдельного гена с лекарствами или аллергенами.

Безусловно, применение персонализированного подхода к лечению пациентов с аллергическими заболеваниями на основе определения генотипов целесообразно не только с позиций медико-социальной значимости, но и в экономическом отношении, поскольку приведет к снижению финансовых затрат на лечение, реабилитацию и проведение профилактических мероприятий.

Решение всех обозначенных проблем и внедрение научных достижений зависят от адекватной финансовой поддержки фундаментальных и прикладных исследований, направленных на повышение уровня здоровья и обеспечение национальной биобезопасности населения страны. 🌱

Справка

Официальный сайт Института иммунологии ФМБА России
www.nrcii.ru, e-mail: instimmun@yandex.ru, тел. +7 (499) 616 49 25
 Адрес: Москва, Каширское шоссе, д. 24, корп. 2
 Справочная клиники: 8 499 616 49 25
 Регистратура взрослая: 9 499 618 28 95
 Регистратура детская: 8 499 612 79 24
 Отделение платных услуг: 8 499 612 97 01 или 8 499 618 20 85