



## Профессор Л.В. ЛУСС: «Необходима разработка глобальной стратегии профилактики и лечения аллергических заболеваний и иммунопатологии»

*В настоящее время наблюдается тенденция к повсеместному росту аллергических и других иммунозависимых заболеваний, утяжелению их течения и развитию серьезных осложнений. Об актуальных вопросах, связанных с эпидемиологией, факторами риска, диагностикой, разработкой оптимальных методов терапии и профилактикой аллергических заболеваний и иммунопатологических состояний, – в интервью с заведующей научно-консультативным отделением Института иммунологии ФМБА России, д.м.н., профессором Людмилой Васильевной ЛУСС.*



– Людмила Васильевна, каковы современные научные взгляды на природу развития аллергии?

– Как известно, изначально формирование аллергической реактивности объяснялось воспалительным ответом на воздействие аллергена. Считалось, что персистирующее присутствие антигенов (аллергенов) – носителей чужеродной генетической информации может иметь серьезные непрогнозируемые последствия в виде развития заболеваний, способных проявляться у отдаленного потомства. Поэтому организм должен быстро распознать антиген с помощью специальной высокочувствительной реакции и обезвредить его.

Аллергию рассматривали как результат объединения двух форм реактивности – более древней реакции воспаления и более поздней иммунологической реактивности, когда клетки воспаления приобретают способность молекулярного специфического распознавания с помощью специфических IgE-антител, реагирующих с конкретными молекулами, характе-

ризующимися повреждающими свойствами.

Академик А.Д. Адо рассматривал аллергию как «иммунную реакцию организма на какие-либо вещества антигенной или гаптенной природы, сопровождающуюся повреждением структуры и функции клеток, тканей и органов». Аллергия – реакция воспаления, специфически направленная на воздействующий аллерген.

С годами появились новые данные о роли гистогематических барьеров и сформировались новые взгляды на механизмы развития аллергии. Аллергию стали рассматривать как биологически целесообразную, высокоспецифичную и высокочувствительную реакцию организма на проникновение аллергена, в результате которой поражаются естественные гистогематические барьеры, как слизистые, так и кожные. Эта концепция основана на результатах исследований, свидетельствующих о том, что повышение барьерной проницаемости – важнейший фактор предрасположенности к аллергии.

– Какие проблемы, связанные с аллергическими заболеваниями, вы считаете наиболее актуальными?

– Сегодня аллергия по-прежнему представляет серьезную медико-социальную проблему в силу высокой распространенности, многообразия этиологических факторов, иммунологических нарушений в патогенезе развития, широкого спектра аллергенов, возрастающей роли экологии, изменений климата, миграции населения и т.д. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), аллергия остается наиболее распространенным неинфекционным заболеванием, которым страдают 35% населения.

Аллергия – гетерогенное заболевание, обусловленное средовыми и наследственными факторами. Особую роль в ее развитии играют факторы окружающей среды, появление новых аллергенов, нарушение микроэкологии человека, стрессы. Например, в условиях загрязнения окружающей среды повышается концентрация аллергенов, изменяются их свойства, возрастают распространенность и тяжесть клинических



## Актуальное интервью

симптомов аллергических заболеваний, усиливается тканевая гиперреактивность слизистых оболочек дыхательных путей к аэроаллергенам. В Институте иммунологии ФМБА России – ведущем научном и консультативном центре страны в области фундаментальных и прикладных проблем аллергологии и иммунологии осуществляется многолетний мониторинг иммунного и аллергического статуса населения, ведутся научно-исследовательские работы по изучению роли иммунологических и иных нарушений в патогенезе иммуноопосредованных болезней. Результаты исследований имеют научно-практическое значение и учитываются как при планировании важнейших научно-исследовательских работ в данной области, так и при создании наиболее актуальных отечественных диагностических и лечебных аллергенов, иммунобиологических препаратов, современных патогенетически обоснованных методов терапии и профилактики алерго- и иммунопатологии. Установлено, что в России наряду с высокой распространенностью аллергии расширяется спектр этиологически значимых аллергенов и изменяется структура аллергических заболеваний. Например, в Республике Саха преобладают кожные проявления аллергии, связанной с холодом, в частности холодовая крапивница, а в южных областях страны – респираторные формы, ведущим этиологически значимым аллергеном которых выступает пыльца растений. Все большее значение приобретают реакции гиперчувствительности к лекарственным средствам, пищевая аллергия. Наибольшее число случаев гипо- и гипердиагностики наблюдается именно при выявлении лекарственной и пищевой аллергии. С ростом тяжелых жизнеугрожающих реакций на укусы, контакты с насекомыми, глобальным потеплением климата и увеличением численности и видов насекомых особую актуальность приобретает инсектная аллергия. Из-за отсутствия отечественных

диагностических и лечебных инсектных аллергенов вопросы ее диагностики, лечения и профилактики остаются нерешенными. Следует отметить, что в Институте иммунологии ФМБА России разрабатываются инсектные аллергены. Уже получены данные об их высокой специфичности и информативности. Что касается структуры аллергических заболеваний, преобладают респираторные формы, особенно аллергический ринит и бронхиальная астма. Среди кожных проявлений аллергии часто встречаются атопический, контактный и аллергический контактный дерматит, протекающий по механизмам гиперчувствительности замедленного типа (клеточно-опосредованные реакции).

### – Какие же факторы влияют на формирование, клинические проявления и прогноз аллергических заболеваний?

– Сегодня изменились условия труда и быта, условия проживания, увеличивается доля городских жителей. Это не может не влиять на формирование и клиническое течение аллергии. У городских жителей, особенно индустриальных районов, по сравнению с сельскими чаще регистрируются болезни респираторного тракта, обусловленные промышленным загрязнением. Поскольку большинство людей значительную часть времени проводят в помещениях, наблюдается рост аллергических заболеваний, связанных с сенсибилизацией к домашним аллергенам. В исследованиях клиники Института иммунологии ФМБА России показано, что у городских жителей, страдающих аллергическими заболеваниями, повышается уровень сенсибилизации к грибковым аллергенам. Так, у 29% пациентов с бронхиальной астмой и 35% больных атопическим дерматитом выявлена сенсибилизация к плесневым грибам. В спектре грибковой сенсибилизации преобладают грибы родов *Candida*, *Aspergillus*, *Cladosporium*, *Penicillium*. В исследованиях д.м.н. С.В. Царева, оцени-

вавшего микобиоту жилых помещений, в которых проживали лица с грибковой сенсибилизацией, установлено не только значительное превышение содержания плесневых грибов, но и корреляция плесневых микосицетов грибковой сенсибилизации.

В России возрастает этиологическая значимость пыльцы представителей семейства березовых. Сенсибилизацией к пыльце березы обусловлено 30% респираторных проявлений аллергии. Пыльца березы переносится на большие расстояния. В период пика цветения количество зерен пыльцы превышает 4000/м<sup>3</sup>. По данным Института иммунологии ФМБА России, в период максимальной концентрации пыльцевых зерен в воздухе фиксируется корреляционная связь дебюта бронхиальной астмы и ее более тяжелого клинического течения с концентрацией пыльцы в воздухе.

Кроме того, на развитие аллергии влияет стресс. В стрессовой ситуации активируется паравентрикулярное ядро гипоталамуса. Как следствие – повышается продукция кортикотропин-рилизинг гормона и норадреналина и усиливается аллергическое воспаление (нервная стимуляция – аксон-рефлекс – дегрануляция тучных клеток – либерация медиаторов аллергии). Острый стресс может стать триггером аллергии. Хронический стресс влияет на регуляцию экспрессии рецепторов глюкокортикостероидов (ГКС), что приводит к функциональной ГКС-резистентности, торпидности к проводимой терапии, обострению аллергического заболевания.

Примером комплексного влияния стресса и тяжелых физических нагрузок может служить спорт высших достижений. В исследованиях д.м.н. Н.В. Шартановой с участием спортсменов высших достижений в условиях стресса и тяжелых физических нагрузок выявлена высокая распространенность аллергических заболеваний (24,5%). У 20,5% спортсменов зафиксирована латентная сенсибилизация к различным группам аллергенов. При этом только у 1,3%

аллергология и иммунология



спортсменов имел место официально установленный диагноз аллергического заболевания.

Обратите внимание: подавляющее большинство спортсменов с аллергическими заболеваниями не получают адекватную терапию. Для сравнения: более трети спортсменов – медалистов команды США, участвовавших в Олимпийских играх в Атланте, с официально диагностированной астмой имели возможность принимать на законных основаниях противоастматические средства, повышающие резистентность организма к высоким нагрузкам.

– **Считается, что к формированию аллергических реакций склонна иммунная система молодого организма. Дебют аллергии чаще отмечается в детском или подростковом возрасте...**

– Действительно, до настоящего времени рост аллергических заболеваний ассоциировался с пациентами молодого возраста. Однако в ближайшем будущем ожидается рост дебюта аллергических заболеваний среди лиц пожилого и старческого возраста. Безусловно, с увеличением продолжительности жизни населения нашей страны эта проблема приобретет особую значимость. Прогнозируется также преобладание сложных форм аллергии, предполагающих не только более тяжелое клиническое течение, но и полисенсibilизацию, полиорганность поражения.

Свою лепту в дальнейший рост распространенности аллергических заболеваний и утяжеление их клинического течения вносит миграция населения. Прогнозируется повышение риска развития аллергических заболеваний и астмы у мигрантов, особенно переезжающих из развивающихся в более развитые страны, а следовательно, усиление нагрузки на специализированную аллергологическую и иммунологическую службу.

Особого внимания заслуживают вопросы лекарственного обеспечения пациентов с аллергическими заболеваниями, льготных катего-

рий больных. Без государственного регулирования решение подобных проблем невозможно.

– **Насколько развитие фундаментальной аллергологии и иммунологии, исследования в области геномики заболеваний способствуют разработке новых подходов к диагностике и лечению аллерго- и иммунопатологии?**

– Клиническая аллергология и иммунология активно развиваются. Изучаются новые механизмы формирования аллерго- и иммунопатологии, разрабатываются новые подходы к диагностике, лечению и профилактике таких заболеваний, открываются новые молекулы, препараты иммунобиологического синтеза, например моноклональные антитела, и другие иммунобиологические средства для лечения тяжелых аллергических заболеваний, в частности бронхиальной астмы, тяжелого атопического дерматита. Новые исследования в области иммунологии позволили внедрить усовершенствованные методы диагностики аллергических заболеваний. Наряду с широко применением традиционных кожных тестов с различными группами аллергенов и определением уровня специфических IgE в тестах *in vitro*, не утратившими актуальности и сегодня, внедряются новые методы диагностики аллергии, например молекулярная аллергодиагностика.

Благодаря ДНК-технологиям были охарактеризованы различные молекулы аллергенов, выявлены и описаны их трехмерные структуры, налажено их производство. Так, разработан и внедрен новый метод молекулярной аллергодиагностики для картирования аллергенной сенсibilизации пациента на молекулярном уровне. Вместо экстрактов аллергенов применяются очищенные натуральные или рекомбинантные аллергенные молекулы либо компонентные аллергены. Аллергенные молекулы подразделяют на белковые семейства в зависимости от их структуры и биологической функции. Как известно, различные мо-

лекулы аллергенов имеют общие эпитопы, или сайты связывания антител, а одно IgE-антитело способно связывать и индуцировать иммунный ответ к аллергенным молекулам из разных источников аллергенов, имеющих схожие структуры. Выявление аллергенов с перекрестно-реагирующими свойствами дает ценную информацию о формировании сенсibilизации к нескольким группам аллергенов.

В настоящее время к одной из проблем диагностики аллергических заболеваний относится рост полисенсibilизации, затрудняющей выявление причинно-значимого аллергена, а следовательно, назначение адекватной терапии. В таких случаях молекулярная многокомпонентная аллергодиагностика позволяет выявить этиологически значимый аллерген. Молекулярная аллергодиагностика у больных с поливалентной сенсibilизацией при различных аллергических заболеваниях (бронхиальная астма, атопический дерматит, пищевая аллергия и др.) помогает не только установить ведущие причинно-значимые аллергены, но и дифференцировать истинные аллергические реакции от псевдоаллергических реакций, обусловленных перекрестной реактивностью. С помощью молекулярной аллергодиагностики можно обосновать целесообразность проведения аллергенспецифической иммунотерапии, а также разработать персонализированный подход к лечению.

Благодаря фундаментальным разработкам в области аллергологии и иммунологии был продолжен поиск новых терапевтических подходов к лечению аллергических заболеваний и разработаны такие препараты, как агонисты Toll-подобных рецепторов, блокаторы цитокинов, антагонисты специфических цитокиновых рецепторов, модуляторы транскрипционных факторов. В клинической практике у больных аллергической астмой, атопическим дерматитом, крапивницей уже используются препараты иммунобиологического синтеза, в частности моноклональные антитела и другие иммунобиологи-



## Актуальное интервью

ческие средства, например омализумаб. Однако при его назначении необходимо учитывать показания и противопоказания.

**– Как показывает практика, больные, особенно при первичном обращении, чаще наблюдаются не у аллерголога, а у терапевта, педиатра, оториноларинголога. Насколько успешно удается врачам первичного звена диагностировать и лечить пациентов с аллергопатологией?**

– Аллергические заболевания представляют мультидисциплинарную проблему. Первые, кто сталкивается с проблемами диагностики и лечения аллергии, – врачи первичного звена. Из-за высокой распространенности аллергических заболеваний в клинической аллергологии имеет место гипо- и гипердиагностика аллергопатологии. Нередко врачи первичного звена ошибочно принимают симптомы в виде насморка, кашля, зуда слизистых оболочек, кожи за острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), риносинусит, фарингит и другие заболевания респираторного тракта и ЛОР-органов, необоснованно назначая антибактериальные, противовирусные и другие лекарственные средства, не только не показанные в этих случаях, но даже вредные. Как следствие – обращение пациента к аллергологу на стадии более тяжелого течения заболевания и/или развития осложнений. В то же время врачи первичного звена охотно направляют к аллергологу пациентов с мифическими диагнозами, такими как поливалентная, лекарственная, пищевая аллергия, хотя даже при поверхностном сборе анамнеза указания на наличие аллергии у данных пациентов отсутствуют. Как правило, это пациенты с вегетативными дисфункциями, астено-невротическими, фобическими и другими формами неврозов, неустойчивым психосоматическим статусом и иными расстройствами нейроэндокринной и других систем, требующие безотлагательной консультации и помощи узких специалистов (вегетологов, психоневрологов, эндокринологов).

Нередко проводят множество лабораторных исследований, в большинстве случаев не позволяющих уточнить диагноз и тактику ведения пациентов. Например, для выявления аллергии врачи первичного звена назначают тесты *in vitro*, а также альтернативные методы диагностики аллергии, которые специалист аллерголог-иммунолог, зная об их неинформативности, не стал бы рекомендовать. Речь идет о выявлении IgG-антител к пищевым аллергенам при иммуноферментном анализе, который не пригоден для диагностики пищевой аллергии, лейкоцитотоксическом тесте (тест Вгуан) 1960 г., лишенном диагностической информативности, VEGA-тестировании (электродермальное тестирование), методе Фоля (Voll), которые не обладают воспроизводимостью и диагностической значимостью, анализе волос для тестирования аллергии, аурикулокардиальном рефлексе и др. Обозначенные проблемы можно решить на уровне врачей первичного звена – своевременно направлять на консультацию к аллергологу пациентов с типичными аллергическими симптомами. Врачи первичного звена должны осознавать, что только своевременное выявление и оказание специализированной аллергологической и иммунологической помощи является залогом успешного лечения и хорошего качества жизни пациентов.

**– Каковы современные подходы к профилактике респираторных инфекций у пациентов с аллергическими заболеваниями органов дыхания?**

– Респираторные инфекции у таких пациентов и в обычной популяции не отличаются. Возбудителями острых респираторных заболеваний (ОРЗ) и ОРВИ чаще являются вирусы парагриппа, гриппа, аденовирусы, риновирусы, реовирусы, респираторно-синцитиальный вирус, эховирусы, коронавирусы и др. На грипп и ОРВИ приходится 90% всех инфекций. Когда идентифицировать вирус, вызвавший заболевание, не пред-

ставляется возможным, врачи используют диагноз ОРВИ. Взрослый болеет ОРВИ примерно два-три раза в год, ребенок – четыре – шесть раз. Кроме того, диагноз ОРВИ указывает на отсутствие бактериальной этиологии заболевания, а значит, на отсутствие показаний к назначению антибактериальных средств. ОРЗ бактериального происхождения встречаются реже, но чаще ассоциированы с развитием серьезных осложнений. Наиболее часто и тяжело ОРЗ протекают у взрослых и детей с ослабленной функцией иммунной системы.

У пациентов с аллергическими заболеваниями не исключено более тяжелое течение ОРВИ. Это связано с тем, что молекулы межклеточной адгезии (ICAM-1) являются рецептором для большой группы риновирусов, что усиливает их активность и тяжесть клинических проявлений заболевания. У больных бронхиальной астмой на фоне ОРВИ может появиться бронхообструкция, поскольку вирусы считаются триггерами бронхоспазма. Кроме того, вирусы при ОРВИ (респираторно-синцитиальный, риновирус, вирусы парагриппа и гриппа) способны индуцировать синтез IgE.

Профилактика ОРВИ у пациентов с аллергическими заболеваниями не зависит от этиологии инфекции и предполагает противоэпидемические и реабилитационные мероприятия: санацию носоглотки (проводится совместно с ЛОР-врачом), устранение контакта с больными, использование местных противовирусных средств (например, капли, мази, гель Виферон) и интерферонов (кроме препаратов для парентерального введения), барьерные методы и др.

**– Оправданно ли назначение таким пациентам иммуномодуляторов?**

– При обычном клиническом течении ОРВИ и гриппа иммуномодулирующая терапия не назначается. Основным показанием для клинического применения иммуномодуляторов при ОРВИ и гриппе у лиц с аллергическими заболеваниями являются клинические симптомы вто-

аллергология и иммунология



ричной иммунной недостаточности. Иммуномодуляторы при аллергических заболеваниях назначаются, если:

- в развитии аллергического заболевания очевидна роль инфекционного компонента, отмечаются снижение противоинфекционного иммунитета и более тяжелое течение аллергии;
- аллергическое заболевание протекает в сочетании с рецидивирующими обострениями очагов бактериальной, вирусно-грибковой инфекции (хронический гнойно-обструктивный бронхит, хронический гнойный гайморит, слизисто-кожный кандидоз, рецидивирующая герпетическая инфекция и т.д.), торпидными к стандартной терапии;
- проведение алергенспецифической иммунотерапии невозможно из-за часто рецидивирующих инфекций.

К иммуномодуляторам, наиболее часто используемым при гриппе и ОРВИ, относятся интерфероны (ИФН), экзогенные иммуномодуляторы микробного происхождения, индукторы ИФН, химически чистые или полимерные препараты с иными показаниями.

Среди экзогенных иммуномодуляторов микробного происхождения выделяют лизаты микроорганизмов (Бронхо-мунал, Имудон, ИРС-19, Паспат), пептидогликаны (Рибомунил, Иммуномакс), рибосомы (Рибомунил), минимальные биологически активные фрагменты, например глюкозамин-мурамилдипептид (ГМДП). Так, ГМДП (Ликолипид) уже давно используется в клинической практике как у взрослых, так и детей в комплексной терапии заболеваний, протекающих в сочетании с признаками вторичной иммунной недостаточности. Патогенетически обоснованным при рецидивирующих вирусных инфекциях, в том числе при аллергических заболеваниях, является назначение иммуномодуляторов из группы цитокинов (ИФН, интерлейкины хемокины, фактор некроза опухоли альфа и др.). В России зарегистрирован ряд лекарственных

форм ИФН с иммуномодулирующим эффектом для перорального, местного, наружного и ректального применения: ИФН альфа-2b (Виферон), Реаферон-ЕС-Липинт, Кипферон, Гриппферон, Герпферон, Офтальмоферон и др.

Одним из преимуществ рекомбинантного человеческого ИФН альфа-2b с комплексом антиоксидантов (Виферон) является ректальная форма, обеспечивающая безболезненное введение. Доказано, что фармакокинетика ИФН при ректальном введении близка по профилю к парентеральному введению. При ректальном применении ИФН альфа-2b, даже длительно и в высоких дозах, не вырабатываются антиинтерфероновые антитела.

К современным иммуномодуляторам, также рекомендованным для включения в комплексную терапию респираторных инфекций у пациентов с аллергическими заболеваниями, относятся высокомолекулярные химически чистые синтетические препараты. Один из представителей таких иммуномодуляторов – азоксимера бромид (Полиоксидоний), характеризующийся большой доказательной базой. Полиоксидоний воздействует на все звенья иммунного ответа, обладает комплексным противовоспалительным, антиоксидантным и детоксицирующим эффектами. Он может использоваться во всех возрастных группах как в периоде ремиссии, так и при обострении заболевания.

Безусловно, в комплексной терапии пациентов с ОРВИ и сопутствующей аллергопатологией используются и другие иммуномодулирующие препараты, но в рамках интервью невозможно перечислить все.

**– Относится ли вакцинопрофилактика к эффективным методам борьбы с инфекцией?**

– В настоящее время вакцинация – единственная социально и экономически оправданная мера и единственный научно обоснованный метод борьбы с инфекцией. Принцип действия вакцинации основан на свойстве иммунной системы вырабатывать

специфические антитела к конкретным инфекционным возбудителям.

Как показывает многолетний мировой опыт, эффективность вакцинации достигает 70–90%. Вакцинация позволяет снизить заболеваемость гриппом на 90%, ОРВИ – на 56% и, по мнению экспертов ВОЗ, является основным методом профилактики инфекций. Проведение вакцинации рекомендуется прежде всего лицам с высоким риском инфицирования, развития осложнений и летального исхода: детям раннего, дошкольного и школьного возраста, страдающим хроническими соматическими заболеваниями, часто и длительно болеющим детям, медицинским работникам, лицам старше 60 лет, военным.

**– Каковы перспективы развития отечественной аллергологии и иммунологии?**

– Охрана здоровья и ориентация на повышение качества жизни должны относиться к первоочередным задачам любого цивилизованного государства.

В настоящее время особое внимание уделяется разделам медицины, охватывающим наиболее распространенные и социально значимые заболевания, прежде всего обусловленные дисфункцией иммунной системы. Назрела необходимость в разработке глобальной стратегии профилактики и лечения аллергических заболеваний и иммунопатологии. Программа должна включать проведение широкомасштабных эпидемиологических и иммуногенетических исследований, разработку и усовершенствование алергенспецифической иммунотерапии, создание новых высокоэффективных лекарственных средств, экологический мониторинг. Подготовка и реализация такой государственной программы будут способствовать снижению и предотвращению смертности от социально значимых заболеваний, повышению уровня и качества диагностики, эффективности первичной и вторичной профилактики, увеличению продолжительности жизни, сохранению и поддержанию трудоспособности, улучшению качества жизни. 🌟