

# Циклоферон в лечении иммунокомпрометированных пациентов с аллергическим ринитом

Н. С. ТАТАУРЩИКОВА

Российский Университет Дружбы Народов, Москва

## Cycloferon in the Treatment of Immunocompromised Patients with Allergic Rhinitis

N. S. TATAURSHCHIKOVA

RUDN University, Moscow

Последние несколько десятилетий характеризуются появлением фенотипов аллергического ринита, воспалительный каскад которых реализуется в сложном процессе взаимодействия инфекционного и аллергического компонентов. Инфекционный компонент у лиц с аллергопатологией представлен герпес-вирусной инфекцией, часто меняющей клиническую картину у таких пациентов, объём фармакотерапии и прогноз заболевания. Наличие у иммунокомпрометированных пациентов хронической герпес-вирусной инфекции представляет эту проблему особенно актуальной, так как любая вирусная инфекция является опасной для состояния здоровья человека с аллергией. Циклоферон — эффективный и перспективный низкомолекулярный индуктор интерферона. Механизм действия циклоферона является важным звеном в выборе иммуномодулирующей терапии для лечения герпесвирусной инфекции. Представлена схема использования циклоферона у иммунокомпрометированных пациентов с аллергическим ринитом. Сочетанное применение локальной иммунотерапии и сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии (СЛИТ) данных пациентов является высокоэффективным методом.

*Ключевые слова:* Циклоферон, герпесвирусная инфекция, аллергический ринит, иммунокомпрометированный больной.

The last few decades are characterized by the appearance of phenotypes of allergic rhinitis, the inflammatory cascade of which is realized in a complex process of interaction of infectious and allergic components. The infectious component in people with allergopathology is a herpes-viral infection, which often changes the clinical picture in such patients, the volume of pharmacotherapy, and the prognosis of the disease. The presence of chronic herpes-viral infection in immunocompromised patients presents this problem with particular urgency, since any viral infection is dangerous for the state of human health with allergies. Cycloferon is an effective and promising low-molecular inducer of interferon. The mechanism of action of cycloferon is an important link in the selection of immunomodulatory therapy for the treatment of herpesvirus infection. The article presents a scheme of using cycloferon in immunocompromised patients with allergic rhinitis. The combined use of local immunotherapy and allergen-specific sublingual immunotherapy (SLIT) in these patients is a highly effective method.

*Keywords:* Cycloferon, herpes, allergic rhinitis, immunocompromised patients.

### Введение

Аллергический ринит (АР) является глобальной проблемой современного здравоохранения, самым распространенным заболеванием среди всех хронических неинфекционных заболеваний. Поражая от 30 до 60 миллионов пациентов, АР встречается у 10—40% населения [1—3].

Последние несколько десятилетий характеризуются появлением фенотипов аллергического ринита, воспалительный каскад которых реализуется благодаря сложному процессу взаимодействия инфекционного и аллергического компонента. Инфекционный компонент у лиц с аллергопатологией прежде всего представлен герпес-вирусной инфекцией, зачастую полностью меня-

ющей и клиническую картину у такого пациента, и объём фармакотерапии, и прогноз заболевания. Подобное сочетание реализуется вследствие тропности слизистой оболочки носовой полости к герпес-вирусной инфекции. Изменения состояния барьерных функций слизистой у лиц с аллергией напрямую связаны с особенностями патологического процесса у таких пациентов. Наличие у иммунокомпрометированного пациента хронической герпес-вирусной инфекции делает данную проблему особенно актуальной, поскольку любая вирусная инфекция является опасной для состояния здоровья человека с аллергией. Респираторная инфекция у иммунокомпрометированного пациента с аллергическим ринитом становится предтечей первого приступа бронхиальной астмы. И, конечно же, выступает в качестве триггера обострения аллергического заболевания, вызывая прогрессирование болезни. Расце-

© Н. С. Тататурищикова, 2018

Адрес для корреспонденции: 117198 г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6. РУДН.

нивая аллергический ринит, как предастму или астму лёгкой степени тяжести, нельзя не обращать внимание на чрезвычайную важность профилактики обострений аллергического ринита. Кроме того, имеются данные доказательной медицины о наличии связи между летальными обострениями астмы и респираторной вирусной инфекцией, особенно в группе иммунокомпрометированных пациентов.

Высочайшая инфицированность населения (до 90%) герпес-вирусами, пожизненная персистенция в организме человека, вследствие наличия возможности «ускользнуть» от системы иммунитета человека, переход в латентное состояние с возможностью реактивации в течение многих лет, создают почву для стойкого нарушения противовирусной защиты у пациента с АР [4, 5].

Наличие герпес-вирусной инфекции (ГВИ) у пациентов с АР приводит к ухудшению течения основного заболевания, вызывая формирование более тяжёлого воспалительного процесса на слизистых. Очевидно, что в этой когорте пациентов имеются более выраженные воспалительные изменения на слизистых, нежели у пациентов без коморбидной герпетической инфекции. Герпес-вирусы широко распространены в человеческой популяции, пантропны, способны поражать практически все органы и системы организма хозяина, вызывая латентную, острую и хроническую формы инфекции. В настоящее время известно 8 антигенных серотипов вирусов герпеса: вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типа (ВПГ-1 и ВПГ-2), ветряной оспы — опоясывающего герпеса, цитомегаловирус (ЦМВ), вирус Эпштейна-Барра, вирусы герпеса человека 6-, 7- и 8-го типов (ВГЧ-6, ВГЧ-7 и ВГЧ-8).

Вирус простого герпеса (ВПГ) и цитомегаловирус (ЦМВ), наиболее тропные к слизистым верхних дыхательных путей, демонстрируют высокую ассоциацию с изменённым атопическим статусом и составляют серьёзную угрозу муккозальному иммунитету пациента с АР [4—7].

Одним из наиболее эффективных и перспективных низкомолекулярных индукторов интерферона является циклоферон (меглумина акридонатацетат, метилглюкамина акридонатацетат, ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», Санкт-Петербург), обладающий целым рядом фармакологических свойств (низкой токсичностью, отсутствием метаболического расщепления в печени, аллергенного, мутагенного и эмбриотоксического воздействия на организм и кумулированием в организме), которые позволили ему завоевать достойное место в ряду наиболее значимых лекарственных препаратов [8—10]. Механизмы действия циклоферона являются определяющим звеном в выборе иммуномодулирующей терапии в лечении ГВИ. Противовирусное действие препарата связано с

выработкой эндогенного интерферона, прямым воздействием на репликацию вируса, блокировкой инкорпорации вирусных ДНК или РНК в капсиды, увеличением количества дефектных вирусных частиц, снижением вирус-индуцированного синтеза белков в клетках. Чрезвычайно важными в рациональной терапии ГВИ являются и данные о том, что циклоферон подавляет размножение вирусов герпеса простого 1 и 2 типов (ВПГ-1 и ВПГ-2), цитомегаловируса (ЦМВ) в клеточных культурах и увеличивает «выживаемость» и среднюю продолжительность жизни экспериментальных животных при летальной вирусной инфекции. Циклоферон начинает индуцировать ранний IFN через 4—8 ч, пик достигается на 8 ч, постепенно снижаясь к 24 ч (от момента введения препарата) и полностью исчезает после 48 ч. В тканях и органах, содержащих лимфоидные элементы, интерферон, индуцирующийся под влиянием циклоферона, сохраняется в течение 72 ч, активность интерферона в плазме или сыворотке крови человека тесно связана с концентрацией циклоферона. Препарат способствует восстановлению Т-клеточного звена иммунитета: нормализует уровни субпопуляций CD3+, CD4+, а также количество CD16+ (естественных киллеров), CD8+, CD72+ «Т-лимфоцитов». Неоспоримым достоинством циклоферона является его полифункциональность, сочетание широкого спектра фармакологических эффектов — что позволяет рассматривать препарат в качестве средства профилактики и лечения детей, больных со сниженным иммунитетом и с сопутствующей хронической соматической патологией, пожилых и престарелых больных. Обоснованность и эффективность использования препарата у иммунокомпрометированных пациентов с аллергическим ринитом показана в ряде исследований [9—14], и включает следующие варианты:

#### **1. Профилактическая схема применения циклоферона:**

Используется с целью предупреждения острых респираторных инфекций и обострений АР.

В период эпидемических вспышек респираторных инфекций рекомендуется профилактический приём циклоферона у иммунокомпрометированных больных АР с целью предупреждения острых респираторных инфекций и обострений заболевания: таблетки 150 мг перорально по 0,3 г 1 раз в день на 1-, 2-, 4-, 6-, 8-, 11-, 14-, 17-, 20-е и 23-и сутки на курс 20 таблеток.

Литературные данные подтверждают эффективность данной схемы. Отмечено снижение заболеваемости ОРЗ и частоты обострений в течение года у пациентов, получавших препарат, в среднем в 2,5 раза [15].

#### **2. Использование Циклоферона у иммунокомпрометированных больных с обострениями АР фоне**

### ОРЗ для лечения ОРЗ и профилактики бронхиальной астмы

Наличие вирусной инфекции (вирусы гриппа А и В, РС-вирус, аденовирус, вирусы парагриппа 1 и 3 типа), связывают с дебютами и обострением бронхиальной астмы у 73,6% пациентов. Подавляющее большинство обострений атопической бронхиальной астмы было ассоциировано с микст-инфекциями (73,7%) — вирусно-микоплазменными (63,2%), — вирусно-вирусными (10,5%). [16]. У иммунокомпрометированных больных с АР на фоне острых респираторных заболеваний без/или с обострениями бронхиальной астмы, в том числе осложнённых бактериальной инфекцией, рекомендуется использование циклоферона по схеме 125 мг/мл в/м по 2 мл 1 раз в день ежедневно в течение 10 дней. Эффективность данной схемы подтверждена литературными данными [16], демонстрирующими снижение потребности в фармакотерапии ОРЗ, в том числе потребности в антибиотикотерапии, снижении риска и продолжительности госпитализаций.

### 3. Использование локальной иммунотерапии с применением циклоферона у иммунокомпрометированных больных с АР с/без бронхиальной астмы

Метод состоит во введении раствора циклоферона 125 мг/мл в разведении физиологическим раствором в соотношении 2:1 (2 мл циклоферона + 1 мл физиологического раствора) на слизистую оболочку носа через небулайзер [12] или нанесении линимента Циклоферона тонким слоем на слизистую оболочку преддверия носовой полости 2 раза в сутки на протяжении 15-ти дней. В данном случае курсовое лечение рекомендуется проводить несколько раз в год: в осенне-зимний период и в период паллиации или обострения вместе с базовой противовоспалительной терапией. Использование препарата в

виде раствора 125 мг/мл является одинаково эффективным для коррекции проявлений «инфекционного» синдрома как при внутримышечном, так и при ингаляционном пути введения. Однако отмечается большая эффективность в воздействии на параметры «аллергического синдрома», то есть активности основного процесса после проведенной локальной иммунотерапии.

### 4. Циклоферон в схемах АСИТ у иммунокомпрометированных пациентов с АР

Перспективным является использование циклоферона в схемах аллерген-специфической иммунотерапии у лиц с АР. Целью комплексного применения циклоферона в схеме АСИТ является расширение показаний для АСИТ и повышение эффективности метода у иммунокомпрометированных больных (с аллергопатологией и ГВИ). При использовании циклоферона в комплексе с АСИТ, речь идёт не о заместительной терапии, а о форсификации каскада иммунных реакций в ходе АСИТ [12, 17]. Метод состоит во введении раствора циклоферона 125 мг/мл в разведении физиологическим раствором в соотношении 2:1 (2 мл циклоферона + 1 мл физиологического раствора) на слизистую оболочку носа через небулайзер. Показаниями для использования метода является наличие ВААР, т. е. АР у иммунокомпрометированного пациента. Ингаляции проводятся через день на фоне проведения АСИТ. На курс рекомендуется 10 процедур, суммарная доза циклоферона на курс 1250 мг.

Таким образом, понимание принципов и эффективное использование рациональной фармакотерапии АР у иммунокомпрометированных пациентов позволяет максимально успешно лечить патологию, и создаёт предпосылки для формирования стратегически правильных лечебных тактик в ведении пациентов.

### ЛИТЕРАТУРА

- Rondon C., Fernandez J., Canto G., Blanca M. Local Allergic rhinitis. Concept, clinical manifestations, and diagnostic approach. *J Investing Allergol Clin Immunol* 2010; 20 (5): 364—371.
- Papadopoulos N.G., Bernstein J.A., Demoly P., Dykewicz M., Fokkens W., Hellings P.W., Peters A.T., Rondon C., Togias A., Cox L.S. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: A PRAC-TALL report. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2015; 70: 1: 474—494.
- Global atlas of allergy. Published by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology / Cezmi A. Akdis. Ioana Agache. Ed. 2014; 178—180.
- Нестерова И.В., Ковалёва С.В., Клещенко Е.И., Колесникова Н.В., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В., Шинкарева О.Н. Модифицированная программа комбинированной интерфероно- и иммунотерапии при ассоциированных респираторных и герпетических вирусных инфекциях у иммунокомпрометированных детей. Эффективная фармакотерапия. Аллергология и иммунология. — 2013. — Т. 27. — № 1. — С. 26—32. / Nesterova I.V., Kovalyova S.V., Kleschenko E.I., Kolesnikova N.V., Chudilova G.A., Lomtadze L.V., Shinkareva O.N. A modified program of combined interferon and immunotherapy with associated respiratory and herpetic viral infections in immunocompromised children Effective pharmacotherapy. *Allergology and Immunology* 2013; 1: 26—32. [in Russian]
- Боква Т.А. Герпесвирусные инфекции у детей современные возможности терапии Лечащий врач. — 2015. — № 6. — С. 37—40. / Bokova T.A. Herpesviral infections of patients with modern possibilities of therapy Attending physician 2015; 6: 37—40. [In Russian]

- Tataurshchikova H.S., Degtyareva E.A., Krasnov V.V., Romantsov M.G. Иммунокомпрометированный больной. Практические рекомендации. — 2009. — С. 48. / Tataurshchikova N.S., Degtyareva E.A., Krasnov V.V., Romantsov M.G. Immunocompromised patient Practical recommendations 2009; 48. [in Russian]
- Igde M., Igde F. A., Yazici Z. Herpes Simplex Type 1 Infection and Atopy Association in Turkish Children with Asthma and Allergic Rhinitis Iran *J Allergy Asthma Immunol* September 2009; 8 (3): 149—154. [in Russian]
- Циклоферон в клинической практике: Методические рекомендации для врачей / Под ред. проф. В. А. Исаков. СПб.: 2002. — 48 с. / Cycloferon in clinical practice: Methodological recommendations for doctors / Pod red. prof. V.A. Isakov. SPb.: 2002; 48. [in Russian]
- Tataurshchikova H.S., Sepiashvili R.I. Современные подходы к использованию иммуномодуляторов в аллергологической практике. Учебно-методическое пособие. М.: 2012. — 40 с. / Tataurshchikova N.S., Sepiashvili R.I. Modern Approaches to the Use of Immunomodulators in Allergological Practice, Teaching aid. M.: 2012; 40. [in Russian]
- Tataurshchikova H.S., Sepiashvili R.I. Современные подходы к использованию иммуномодуляторов в аллергологической практике. Учебно-методическое пособие. М.: 2012. — 40 с. / Tataurshchikova N.S., Sepiashvili R.I. Modern Approaches to the Use of Immunomodulators in Allergological Practice, Teaching aid. M.: 2012; 40. [in Russian]
- Tataurshchikova H.S. Циклоферон в клинической аллергологии. СПб.: 2010. — 46 с. / Tataurshchikova N.S. Cycloferon in clinical allergology, SPb.: 2010; 46. [in Russian]

12. *Татаурищикова Н.С., Сидорович И.Г.* Новое в локальной иммунотерапии аллергического риносинусита — интраназальная аэрозоль-терапия раствором циклоферона. Вестник оториноларингологии. — 2012. — № 2. — С. 49—53. / *Tataurshchikova N.S., Sidorovich I.G.* New in local immunotherapy of allergic rhinosinusitis — intranasal aerosol therapy with cycloferon solution. Bulletin of Otorhinolaryngology 2012; 2: 49—53. [in Russian]
13. *Татаурищикова Н.С., Сангидорж Б.* Инновационные подходы в лечении вирус-ассоциированного аллергического ринита. Вестник последилового медицинского образования РУДН. — 2015. — № 4. — С. 64—65. / *Tataurshchikova NS, Sangidorj B.* Innovative approaches in the treatment of virus-associated allergic rhinitis. Vestnik postgraduate medical education PFUR, M.: 2015; 4: 64—65. [in Russian]
14. *Tataurshchikova N., Sangidorj B., Ronzhina A.N.* Virus — associated allergic rhinitis as a phenotype and its' clinic — immunological specifics. World Allergy Organization Journal, 2017 в печати.
15. *Романцов М.Г., Селькова Е.П., Гаращенко М.В., Семенов Т.А., Шульдяков А.А., Кондратьева Е.И., Тютева Е.Ю., Коваленко А.Л.* Повышение естественной резистентности детей с целью профилактики гриппа и ОРВИ (результаты многоцентровых рандомизированных исследований). Антибиотики и химиотер 2009. — Т. 54. — № 9—10. / *Romanisov M.G., Selkova E.P., Garashchenko M.V., Semenenko T.A., Shuldyakov A.A., Kondratieva E.I., Tyuteva E.Yu., Kovalenko A.L.* Increase in the natural resistance of children for the prevention of influenza and ARVI (results of multicenter randomized trials). Antibiotiki i khimioter 2009; 54: 9—10. [in Russian]
16. Бронхиальная астма: терапия при острых респираторных инфекциях. Применение меглюмина акридонацетата в комплексной терапии бронхиальной астмы при острых респираторных инфекциях» Метод. рекомендации / Под редакцией А.Г.Чучалина, Ф.И.Ершова, 2012. / *Bronchial asthma: therapy for acute respiratory infections. The use of meglumine acridone acetate in the complex therapy of bronchial asthma in acute respiratory infections. Method. Recommendations edited by Chuchalin A.G., Ershova F.I., 2012.* [in Russian]
17. *Романцов М.Г., Ершов Ф.И.* Лекарственные средства, применяемые при вирусных заболеваниях: Руководство для врачей. — М.: Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2007. — 363 с. / *Romanisov M.G., Ershov F.I.* Medicines used in viral diseases: A guide for doctors. M.: Publishing group «GEOTAR-Media», 2007; 363. [in Russian]

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

*Татаурищикова Наталья Станиславовна* (Tataurshchikova Natalia Stanislavovna) — д. м. н., профессор кафедры аллергологии и иммунологии ФПКМР РУДН, зам. декана ФПКМР Российского Университета Дружбы Народов, Москва