

С.И. Черныш<sup>1</sup>,  
доктор биологических наук

Н.Р. Сафронникова<sup>2</sup>,  
доктор медицинских наук

Н.Б. Серебряная<sup>3</sup>,  
доктор медицинских наук

<sup>1</sup>СПбГУ, Санкт-Петербург, Россия  
<sup>2</sup>НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова, Центр превентивной медицины Санкт-Петербург, Россия  
<sup>3</sup>Медицинская академия последипломного образования МЗ РФ, Центр клинической иммунологии, Санкт-Петербург, Россия

## Новое в лечении герпесвирусных и папилломавирусных инфекций: терапевтические свойства Алломедина

Вирусные инфекции кожи и слизистых оболочек составляют одну из наиболее широко распространенных групп дерматологических заболеваний. Чаще всего эти заболевания вызывают вирусы простого герпеса и папилломы человека. Для герпеса и папилломатоза характерны хроническое течение и пожизненное вирусноносительство. Способность к неограниченно долгому персистированию в организме больного обусловлена особенностями жизненной стратегии этих вирусов, основанной на блокировании механизмов врожденного и адаптивного противовирусного иммунитета. Используя различные приемы молекулярной мимикрии, подавления активности иммунокомпетентных клеток, вирусы, как стало известно в последние годы на примере представителей семейства *Herpesviridae*, обеспечивают защиту зараженных ими эпителиальных клеток от уничтожения Т-лимфоцитами и естественными киллерами, беспрепятственную репликацию вирусного генома и инфицирование новых клеток-хозяев. Иммунная система здорового человека ограничивает вирусную экспансию, однако в большинстве случаев неспособна элиминировать скрытую вирусную инфекцию. Даже небольшие сбои в системе иммунологического надзора приводят к рецидивированию заболевания, а стойкое состояние иммунодефицита может сопровождаться развитием острой вирусной инфекции, поражением жизненно важных внутренних органов и летальным исходом. Особую опасность представляют онкогенные типы вируса папилломы человека, связь которых с развитием рака шейки матки и других органов хорошо известна [1].

Не вызывает сомнения, что поддержание системы противовирусного иммунитета на необходимом уровне является ключом к сохранению здорового состояния кожи в условиях повсеместного и практически неконтролируемого распространения вирусов герпеса и папилломы. Вопрос состоит в том, как достичь этой цели при помощи доступных дерматологических средств. В этой связи следует вспомнить, что кожа сама является важнейшим органом иммунной системы. Кератиноциты, дендритные клетки, эпидермальные лимфоциты играют решающую роль в первичных иммунологических реакциях, направленных на распознавание и уничтожение патогенов и инфицированных ими клеток, презентацию антигенов и последующее формирование специфического иммуни-

тета [2]. Сказанное в еще большей степени справедливо в отношении слизистых оболочек, служащих главными воротами для проникновения различных инфекционных агентов.

Существует большое разнообразие фармакологических и дермато-косметологических средств, предназначенных для защиты кожи и слизистых оболочек от вирусов. Однако опыт практической медицины в области терапии герпесвирусных и папилломавирусных инфекций показывает, что эта проблема пока еще далека от своего разрешения. В задачу настоящей статьи входит ознакомление врачей, сталкивающихся в своей практической деятельности с трудностями терапии герпеса и папиллом различной локализации, с новым подходом, основанным на применении аллоферонов.

Аллофероны — новая группа противовирусных препаратов природного происхождения. Первоначально это семейство биологически активных пептидов было выделено из клеток иммунной системы «хирургических личинок» — насекомых семейства *Calliphoridae* [3]. В те времена, когда медицина еще не знала антибиотиков, хирургические личинки и продукты их жизнедеятельности широко использовались для лечения инфицированных ран. Как показали исследования последних лет, иммунная система этих насекомых синтезирует ряд мощных антимикробных факторов и содержит клетки, функционально сходные с естественными киллерами млекопитающих [4]. В настоящее время аллофероны производятся путем химического синтеза, что позволяет вводить их в состав современных лекарственных и косметических средств.

На основе аллоферона-1 разработана инъекционная лекарственная форма, которая выпускается под названием «Аллокин-альфа» и предназначена для лечения рецидивирующего генитального герпеса и гепатита В (Федеральное руководство по использованию лекарственных средств, выпуск V, Москва, 2004, раздел 20.1.2.2.3.2). Аллокин-альфа прошел всесторонние клинические исследования в Институте эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН, Институте иммунологии МЗ РФ, Институте вирусологии РАМН, Московской медицинской академии им. Сеченова, Центральном научно-исследовательском кожно-венерологическом институте МЗ РФ. В частности, Аллокин-



**500**  
**МИЛЛИОНОВ ЛЕТ**  
**ОПЫТА БОРЬБЫ**  
**С ВИРУСАМИ**

## «Алломедин» –

дерматологическое средство  
на основе пептида АЛЛОФЕРОН-3  
для защиты кожи и слизистых от  
поражения вирусами герпеса и папилломы.

Подробности на сайте – [www.allomedin.ru](http://www.allomedin.ru)



альфа продемонстрировал высокую терапевтическую эффективность при лечении рецидивов хронического генитального герпеса [6]. По сравнению с ацикловиром, Аллокин-альфа значительно быстрее устранял герпетические высыпания и, что особенно важно, обеспечивал увеличение периода ремиссии. Изучение иммунного статуса пациентов, принявших участие в клинических испытаниях, подтвердило, что механизм терапевтического действия аллокина-альфа включает активацию естественных киллеров и системы интерферона. Такой механизм в наибольшей степени соответствует современным представлениям о природе иммунных дисфункций, сопровождающих герпесвирусные инфекции [7]. В настоящее время опыт применения аллокина-альфа при лечении различных форм герпеса включает более тысячи пациентов. Таким образом, эффективность аллоферонов при терапии герпесвирусных инфекций можно считать установленной в соответствии с критериями доказательной медицины.

Для лечения вирусных инфекций кожи и слизистых оболочек недавно разработан новый препарат из этой группы — Алломедин. Основным действующим компонентом Алломедина является синтетический пептид аллоферон-3, представитель семейства аллоферонов с

улучшенными характеристиками биологической активности. Терапевтическое действие аллоферона-3, как и других аллоферонов, направлено на усиление распознавания вирусных антигенов иммунокомпетентными клетками и уничтожение очагов вирусной инфекции [8]. В частности, в присутствии аллоферона-3 значительно усиливаются способность естественных киллеров распознавать и лизировать аномальные клетки, а также продукция интерферона лейкоцитами в ответ на стимуляцию вирусным антигеном. В том и другом случае аллоферон-3 выступает в качестве кофактора активации иммунного ответа, для формирования которого необходимо участие основного сигнала — патологически измененной клетки или вирусного антигена. Эта особенность позволяет локализовать действие препарата в очаге поражения, избегая избыточных реакций иммунной системы за его пределами, характерных для других иммунотропных лекарственных средств.

Аллофероны, наряду с антивирусной активностью, обладают противоопухолевым действием, впервые обнаруженным в опытах на животных с трансплантированными опухолями [3]. Сравнительные исследования аллоферона-1 и аллоферона-3 показали, что последний обладает более выраженными адьювантными свойс-

твами, обеспечивая эффективное распознавание опухолевых антигенов и отторжение опухолевого трансплантата [9]. Возможность направленного усиления противоопухолевого иммунитета представляет особый интерес в случае папилломавирусных инфекций, главная опасность которых состоит в вероятности ракового перерождения зараженных вирусом клеток эпителия.

Область применения Алломедина как дерматологического средства связана главным образом с лечением герпесвирусных и папилломавирусных инфекций кожи и слизистых оболочек. Поскольку терапевтическая эффективность аллоферона-1 в отношении герпеса надежно доказана предыдущими клиническими исследованиями, а противовирусные свойства аллоферона-3 сходны с таковыми аллоферона-1, мы считали первоочередной задачей исследование эффективности препарата в отношении папилломавирусных инфекций. Основную группу исследования составляли пациентки Центра превентивной медицины с папилломавирусными инфекциями шейки матки (58 человек). У всех пациенток непосредственно перед началом лечения методом ПЦР установлено наличие в эпителии шейки матки онкогенных 16 и 18 типов ВПЧ. Курс лечения Алломедином проводился в режиме монотерапии (8 человек, ежедневные аппликации геля на папилломатозные очаги один раз в день на протяжении 3 дней) или в сочетании с инъекциями аллокина-альфа (50 человек, три подкожные инъекции на физиологическом растворе ежедневно, затем ежедневные аппликации геля на папилломатозные очаги

#### *Результаты терапии острого эпизода герпетической орофациальной инфекции*

Показатель	Клинические характеристики	
	До лечения Алломедином	Во время лечения Алломедином
Сроки исчезновения зуда и жжения	2,5–3,5 сут	4–8 часов
Время уменьшения зоны отека и гиперемии на 50%	3,5–4,5 сут	8–12 часов
Сроки эпителизации и длительность рецидива	7–8 сут	3–4 сут

один раз в день на протяжении 1–3 дней). Повторный анализ на ВПЧ 16/18 типов не выявил наличие этих вирусов ни у одного больного, получавшего Алломедин в режиме монотерапии (эффективность 100 %). В группе больных, получавших Алломедин в сочетании с Аллокином-альфа, вирус не выявлялся у 47 из 50 человек (эффективность 94 %).

Аналогичные результаты дало пилотное исследование, проведенное в Центре клинической иммунологии на 5 больных с подтвержденным диагнозом папилломавирусной инфекции шейки матки. Диагностика осу-

ществлялась с использованием расширенной кольпоскопии, патоморфологического исследования биоптатов и типирования вируса методом ПЦР, при котором у всех пациенток были выявлены онкогенные типы ВПЧ (16, 18, 31 и 32). Эффективность лечения оценивалась через 6 недель с применением расширенной кольпоскопии и ПЦР-типирования. При ПЦР-обследовании женщин, получавших Алломедин в сочетании с инъекциями Аллокина-альфа, ВПЧ не был выявлен ни в одном случае. В этом же исследовании гель “Алломедин” использовался в качестве монотерапии для лечения плоских бородавок на коже и недавно образовавшихся папиллом у 4 больных. Гель наносили на кожу 2–3 раза в день в течение 7–10 дней. У всех больных отмечено рассасывание (вплоть до исчезновения) папиллом и бородавок, а также отсутствие появления новых элементов.

Суммарные данные этих двух исследований показывают, что эффективность Алломедина, применяемого в режиме монотерапии или в сочетании с Аллокином-альфа, превышает 95%. При этом лечение только Алломедином не уступало по эффективности комбинированной терапии Алломедином и Аллокином-альфа. Важно отметить, что все больные с инфекцией шейки матки были инфицированы ВПЧ высокого онкогенного риска. У большинства из них (60 из 63 человек) вирус, по данным ПЦР-анализа, после лечения не выявлялся.

В центре клинической иммунологии была также исследована эффективность монотерапии Алломедином при лечении орофациального герпеса (8 больных). Гель наносился на пораженный участок кожи 2–3 раза в день на протяжении 5 дней. Во всех случаях был достигнут очевидный терапевтический эффект: уже после первого применения исчезало ощущение зуда и жжения, вскоре после этого резко уменьшалась зона отека и гиперемии. Продолжительность рецидива в среднем сокращалась вдвое по сравнению с его продолжительностью до лечения Алломедином на фоне традиционных методов лечения. В целом результаты лечения рецидива Алломедином оказались сходными с терапевтическим эффектом Аллокина-альфа, инъекционной формы аллоферона-1. На этом основании можно ожидать, что терапевтический эффект Алломедина будет сопровождаться увеличением периода ремиссии, типичным для Аллокина-альфа [5].

Помимо высокой терапевтической эффективности для Алломедина характерно практически полное отсутствие побочных эффектов, не отмеченных ни у одного из 72 больных. Результаты клинических испытаний Аллокина-альфа показывают, что примерно у 3 % пациентов с рецидивирующим генитальным герпесом введение препарата вызывает появление дополнительных высыпаний [5]. Этот эффект, по-видимому, связан с усилением иммунологического распознавания участков скрытой вирусной инфекции и последующим развитием воспалительной реакции. Такая реакция может восприниматься как ухудшение состояния больного, од-

нако в действительности она способствует элиминации очагов размножения вируса и достижению за счет этого более стойкого терапевтического эффекта. Среди больных орофациальным герпесом, получавших Алломедин в ходе настоящего исследования, появление дополнительных высыпаний не отмечалось, однако по аналогии с Аллокином-альфа возможность их появления у отдельных больных не исключена.

Таким образом, Алломедин отличается исключительно высокой терапевтической эффективностью в отношении вирусов простого герпеса и в особенности папилломы человека. Учитывая широкое распространение и многообразие клинических проявлений этих инфекций, Алломедин может использоваться в различных областях дерматологии и смежных дисциплин:

— дерматологии (простой герпес, папилломы различной локализации);

— дерматовенерологии, гинекологии, урологии (генитальный герпес, остроконечные кондиломы, внутриэпителиальные дисплазии слизистых оболочек вирусной этиологии);

— косметологии (профилактика и лечение герпеса, папиллом на коже и слизистых, в том числе при косметологических процедурах и операциях);

— стоматологии (герпетические стоматит, гингивит);

— онкологии и профилактической медицине (профилактика рака шейки матки и других онкологических заболеваний кожи и слизистых).

В перспективе применение Алломедина открывает возможности не только лечения вирусных инфекций,

но и профилактики связанных с ними злокачественных новообразований. Дальнейшая работа в этом направлении, по нашему мнению, позволит значительно снизить заболеваемость и смертность от рака шейки матки и других вирусозависимых онкологических заболеваний, составляющих около 30% всех случаев рака.

#### Список литературы

1. Сафронникова Н.Р., Мерабишвили В.М. Профилактика вирусозависимых онкологических заболеваний. Диагностика и лечение папилломавирусной инфекции, СПб., 2005. 34 с.
2. Ярилин А. Кожа и иммунная система // Эстетическая медицина. 2003. Т. 2, № 2. С. 111–121.
3. Chernysh S.I., Kim S.I., Bekker G. et al. Antiviral and antitumor peptides from insects // Proceedings of National academy of science of USA. 2002. Vol. 9, № 20. P. 12628–12632.
4. Черныш С.И. Насекомые защищаются: молекулы и клетки иммунного ответа // Санкт-Петербургский ун-т. 2000. № 20 (3543). С. 11–12.
5. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств. Вып. 5, М., 2004. Разд. 20.1.2.2.3.2.
6. Ершов Ф.И., Кубанова А.А., Пинегин Б.В. и др. Влияние аллокина-альфа на течение рецидивов хронического генитального герпеса // Materia Medica. 2003. № 4 (40). С. 103–111.
7. Серебряная Н.Б. Иммунные дисфункции при герпесвирусной инфекции: новые подходы к терапии // Медицинская иммунология. 2005 Т. 7. № 2–3. С. 321–322
8. Черныш С.И. Аллокины (цитокиноподобные пептиды насекомых) как модуляторы иммунного ответа человека и других млекопитающих // Russian Journal of Immunology. 2004. Vol. 9. S. 1. P. 36.
9. Черныш С.И. Аллокины, антивирусные и противоопухолевые препараты нового типа // Материалы XII национального конгресса «Человек и лекарство». М., 2005. 723 с.

