

**В. А. Исаков**<sup>1, 2</sup>,  
доктор медицинских наук  
**О. В. Азовцева**<sup>1</sup>,  
кандидат медицинских наук

**Ф. Р. Кутуева**<sup>1</sup>     **А. Е. Семенов**<sup>1</sup>

**Е. И. Архипова**<sup>1</sup>,  
кандидат медицинских наук  
**С. И. Черныш**<sup>2</sup>,  
доктор биологических наук

<sup>1</sup> Институт медицинского образования НовГУ им. Ярослава Мудрого, Великий Новгород, Россия

<sup>2</sup> ООО «Аллофарм», Россия

## Аллокин-альфа в комплексной терапии рецидивирующей герпетической инфекции

Герпетические заболевания известны с древности. На сегодняшний день выделено 8 антигенных серотипов вирусов, патогенных для человека, которые поражают практически все его органы и системы. Попав однажды в организм, вирусы могут сохраняться пожизненно, вызывая различные формы инфекционного процесса. Инфицированность взрослого и детского населения планеты вирусами простого герпеса (ВПГ-1, 2) составляет 65–90%. На территории России и СНГ ежегодно регистрируется около 20 млн случаев герпетической инфекции (ГИ) разных форм [1, 2].

Клинический опыт применения химиотерапевтических средств, обладающих противогерпетической активностью, показал, что, быстро и эффективно купируя острые проявления ГИ, они не предотвращают рецидивов ГИ, а в ряде случаев даже не снижают их частоту. При герпесе, как и при других хронических заболеваниях с длительной персистенцией вируса, развиваются иммунодефицитные состояния, обусловленные недостаточностью различных звеньев иммунной системы. Для повышения эффективности проводимого лечения в схемы терапии необходимо включать иммунобиологические препараты, корригирующие иммунологический статус больного, а также патогенетические средства, облегчающие состояние пациента и улучшающие качество его жизни [3–5].

Возможно формирование резистентных штаммов ВПГ при использовании Ацикловира, причем устойчивые к нему штаммы чаще выделяются у больных с герпетическими пневмониями, энцефалитами, кожно-слизистой формой ГИ на фоне выраженного иммунодефицита (онкологические и онкогематологические заболевания, ВИЧ-инфекция). Наличие резистентных штаммов ВПГ представляет серьезную проблему при лечении данных категорий больных и может негативно повлиять на течение и исход заболевания [1, 2].

Терапия больных при рецидивирующих ГИ представляет определенные трудности как из-за от-

сутствия четкого понимания отдельных механизмов заболевания, так и в связи с ограниченным терапевтическим эффектом известных противовирусных средств. Наша работа посвящена изучению эффективности препарата «Аллокин-альфа» в таких случаях.

Аллокин-альфа — отечественный противовирусный препарат нового типа. Действующим веществом препарата является цитокиноподобный пептид аллоферон-1, представитель нового семейства противовирусных пептидов природного происхождения [6–9].

Аллокин-альфа относится к иммуотропным лекарственным препаратам. Его действие направлено на усиление распознавания вирусных антигенов и инфицированных клеток натуральными (естественными) киллерами (НК), нейтрофилами и другими эффекторными системами естественного иммунитета, ответственными за элиминацию вируса. Такой механизм действия особенно актуален при лечении рецидивирующих ГИ. Как показали исследования последних лет, разные представители *Herpesviridae* защищают инфицированную клетку-хозяина от уничтожения цитотоксическими лимфоцитами, блокируя активность Т-клеток и НК. Этим и объясняется развитие хронического процесса при ГИ. Применение Аллокина-альфа улучшает распознавание пораженных клеток и позволяет подавить очаги репликации вируса. В отличие от известных индукторов ИФН, аллокин-альфа выступает в качестве кофактора, позволяя продуцирующим ИНФ- $\alpha$  лейкоцитам эффективно реагировать на вирусный антиген. Это дает возможность сфокусировать действие препарата в месте размножения вируса и избежать избыточной реакции лейкоцитов за пределами очага инфекции.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучение эффективности Аллокина-альфа проводили у 20 больных с рецидивирующей ГИ. В этой

группе средняя продолжительность заболевания составила 4–5 лет. В открытом рандомизированном контролируемом исследовании были сформированы опытная и контрольная группы из пациентов обоего пола в возрасте от 18 до 55 лет с клинической картиной рецидива ГИ, не позднее 48 ч от момента появления высыпаний. Средняя продолжительность заболевания составляла 5–6 лет, 7 рецидивов в год. Пациенты опытной группы с интервалом в 1 день получали 3 подкожные инъекции Аллокина-альфа в дозе 1 мг. 20 пациентам контрольной группы назначалась базовая противовирусная терапия в течение недели (ежедневно Ацикловир по 200 мг 5 раз).

Больных наблюдали 1 нед в стационаре и после выписки амбулаторно в течение 3 мес. Все пациенты до лечения проходили комплексное клиническое обследование, включающее медицинский осмотр с характеристикой очагов локализации герпеса, клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, обследовались на сифилис, ВИЧ-инфекцию, хламидиоз, микоплазмоз, токсоплазмоз, кандидоз, вирусные гепатиты. Больных ежедневно осматривали, а после окончания терапии (8–9-й день) осуществляли повторное клинико-лабораторное обследование. По разным причинам лабораторно обследовались не все пациенты обеих групп.

Изучение иммунного статуса включало определение субпопуляций лимфоцитов, пролиферативной активности Т-лимфоцитов, активности НК, иммуноглобулинов. Полученные результаты обрабатывались с применением пакета прикладных программ для статистической обработки «Excel». Различия между сравниваемыми величинами признавались статистически достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$  [3].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ближайшие результаты лечения оценивали по изменению длительности рецидива (табл. 1). При лечении Аллокином-альфа отмечалось статистически значимое сокращение времени рецидива, уменьшение продолжительности следующего рецидива герпеса. У пациентов контрольной группы ба-

Таблица 1. Влияние терапии Аллокином-альфа на продолжительность рецидива (дни)

| Схема терапии          | Предшествующий рецидив | Рецидив при лечении | Первый рецидив после лечения |
|------------------------|------------------------|---------------------|------------------------------|
| Аллокин-альфа (n = 15) | 6,8±0,93               | 5,7±0,49            | 4,8±0,76*                    |
| Ацикловир (n = 15)     | 5,9±0,59               | 6,2±0,72            | 5,9±0,83                     |

\* Различия достоверны ( $p < 0,05$ ) между данными показателями

зовая терапия не влияла на длительность рецидивов.

Сокращение продолжительности рецидива у пациентов, получивших Аллокин-альфа, сопровождалось также ослаблением тяжести рецидива — снижением тяжести интоксикации и уменьшением местных проявлений. Так, у больных простым герпесом длительность периода высыпаний и реэпителизации была достоверно короче (на 3 дня,  $p < 0,05$ ) после лечения Аллокином-альфа (табл. 2).

В табл. 3 представлена суммарная продолжительность основных клинических симптомов у больных простым герпесом в зависимости от терапии. Показано, что терапия Аллокином-альфа сопровождалась достоверным сокращением сроков везикуляции (более быстрое вскрытие везикул) и эпителизации, быстрее проходили субъективные симптомы (боль, зуд и жжение). Продолжительнее была клиническая ремиссия по сравнению с лечением Ацикловиром (45 и 31 день, соответственно).

Тяжесть последующего рецидива снижалась статистически значимо (на 24,7%) после терапии Аллокином-альфа с  $8,7 \pm 0,89$  до  $7,0 \pm 1,2$  балла (табл.

Таблица 2. Длительность местных проявлений ГИ (дни) при лечении Аллокином-альфа

| Период заболевания                | Высыпание пузырьков | Эпителизация |
|-----------------------------------|---------------------|--------------|
| Во время лечения                  | 3±0,15              | 10±1,21      |
| При первом рецидиве после лечения | 2,0±0*              | 7,0±0,76*    |

\* Различия достоверны ( $p < 0,05$ ) между данными показателями

Таблица 3. Продолжительность клинических симптомов (в днях) простого герпеса с учетом вида терапии

| Показатели          | Аллокин-альфа (n = 10) | Ацикловир (n = 15) |
|---------------------|------------------------|--------------------|
| Боль                | 1,8±0,23*              | 2,5±0,8*           |
| Зуд, жжение         | 1,1±0,3*               | 1,5±0,8*           |
| Период везикуляции  | 3±0,6*                 | 5±0,4*             |
| Период эпителизации | 6,8±0,8*               | 10,2±0,7*          |
| Частота рецидива    | до лечения             | 2,5±0,68           |
|                     | после лечения          | 1,6±0,37           |
| Сроки ремиссии      | 45±3,5*                | 31±2,7*            |

\*Различия достоверны ( $p < 0,05$ ) между данными показателями

Таблица 4. Тяжесть течения заболевания (в баллах) у пациентов до и после лечения Аллокином-альфа

| Схема терапии                 | Предшествующий рецидив | Первый рецидив после лечения | Снижение тяжести рецидива, (%) |
|-------------------------------|------------------------|------------------------------|--------------------------------|
| Аллокин-альфа 1,0 мг (n = 14) | 8,7±0,89*              | 7,0±1,2*                     | 24,7                           |
| Ацикловир (n = 13)            | 10,2±0,94**            | 9,7±1,15**                   | 4,6                            |

\* Различия достоверны ( $p > 0,05$ ) между данными показателями

\*\* Различия достоверны ( $p > 0,05$ ) между данными показателями

4). Ослабление интенсивности симптомов заболевания отмечалось у всех пациентов, получивших Аллокин-альфа. В контрольной группе больных базовая терапия оказывала слабое влияние на этот показатель.

Амбулаторное наблюдение в течение 3 мес за пациентами, получавшими Аллокин-альфа в период рецидива, выявило увеличение продолжительности ремиссии и уменьшение частоты последующих рецидивов герпеса. У пациентов контрольной группы базовая терапия приводила к сходным результатам. Результаты лечения ГИ Аллокином-альфа были сопоставимы с противовирусным эффектом Ацикловира, являющегося эталонным при лечении простого герпеса.

При использовании Аллокина-альфа у 8 больных опоясывающим герпесом сроки субъективных проявлений (боль, жжение) и периода везикуляции были достоверно короче (на 7 и 3 дня соответственно), чем в контрольной группе. Это имеет важное значение, так как главным клиническим симптомом ГИ являются выраженные боли. Рецидивов не было в течение 3 мес в обеих группах.

Установлено, что применение Аллокина-альфа не влияло на содержание субпопуляций лимфоцитов и пролиферативную активность Т-клеток. Признаков негативного влияния Аллокин-альфа на показатели иммунного статуса не наблюдалось. Под влиянием Аллокина-альфа у больных происходило значимое (на 23,6%) повышение содержания НК ( $38 \pm 6\%$  — до лечения и  $47 \pm 8\%$  — после лечения). У больных, получавших традиционное противовирусное (Ацикловир) и симптоматическое лечение, увеличения показателей НК отмечено не было. Полученные данные подтверждают сделанный ранее вывод [10], что Аллокин-альфа является селективным специфическим стимулятором активности НК, что, вероятно, связано с усилением цитотоксиче-

ской активности этих клеток.

Обсуждая результаты исследований, следует напомнить, что в процессе развития иммунного ответа Тх0 получают активирующие стимулы в виде ИЛ-1, ИФН- $\alpha$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, иммуногена и дополнительных контактов, в частности пар костимулирующих молекул. В результате Тх0 дифференцируются в Тх1 или Тх2, т.е. синтезируется определенный спектр цитокинов, который зависит также от природы антигенов. Так, вирусы, внутриклеточные паразиты и опухолевые клетки индуцируют синтез макрофагами ИЛ-12, который благоприятствует переходу Тх0 в Тх1 (ИЛ-12 ингибирует также переход Тх0 в Тх2). Одновременно, ИЛ-12 увеличивает продукцию ИФН- $\gamma$ , который активирует НК.

При формировании полноценного иммунного ответа важна регуляция синтеза ИФН- $\gamma$ . Продукция ИФН- $\gamma$  Тх1 осуществляется благодаря стимуляции ИФН- $\gamma$ -индуцирующими цитокинами (ИЛ-12, ИЛ-2, ФНО- $\alpha$ ). Кроме того, ИЛ-18, являясь потенциальным индуктором синтеза ИФН- $\gamma$ , выступает в роли синергиста ИЛ-12, и оба эти цитокина лидируют в быстрой активации моноцит/макрофагальной системы посредством стимуляции выработки ИФН- $\gamma$  [11].

Известные данные о влиянии Аллокина-альфа на интерфероновый статус больных рецидивирующим генитальным герпесом [10] свидетельствуют о том, что применение препарата приводит к нормализации показателей циркулирующего сывороточного и спонтанно вырабатываемого ИФН, а также ИФН-ингибирующей активности сыворотки крови, повышается способность к продукции ИФН- $\gamma$ . Эти же исследования выявили усиление продукции цитокинов, способствующих формированию преимущественно Тх1-иммунного ответа, который имеет решающее значение в санации организма от ГИ. Аллокин-альфа индуцировал синтез противовоспалительного цитокина ИЛ-10, чем, возможно, объясняется противовоспалительное и анальгезирующее действие препарата при лечении больных в нашем исследовании. Опубликованные результаты влияния Аллокина-альфа на интерфероновый статус, цитокиновый профиль и экспрессию цитокиновых генов [10] позволяют во многом объяснить выявленную нами высокую клиническую эффективность Аллокина-альфа в терапии рецидивирующего герпеса.

Таким образом, применение Аллокина-альфа для лечения больных рецидивирующими ГИ приводило к достоверному сокращению длительности рецидива и уменьшению тяжести текущего и последующего рецидива, а также их частоты и повышению качества жизни пациентов. Препарат хорошо переносился больными. Аллокин-альфа может быть рекомендован в качестве монотерапии либо как препарат для комплексной терапии рецидивирующего герпеса.

## Список литературы

1. Баринский И. Ф. Герпесвирусные инфекции — иммунодефицитные заболевания XXI века // В сб.: Актуальные проблемы герпесвирусных инфекций. М., 2004. С. 5–7.
2. Исаков В. А., Сельков С. А., Моштова Л. К. и др. Современная терапия герпесвирусных инфекций: Руководство для врачей. СПб.-М.: Тактик-Студио, 2004.
3. Азовцева О. В. Клинико-патогенетическое и прогностическое значение изменений иммунного статуса и антиоксидантной системы у больных герпес- и ВИЧ-инфекцией: Автореф. канд. дис. СПб., 2005.
4. Диагностика, лечение и профилактика заболеваний, передаваемых половым путем. Метод. материалы / Под ред. проф. К. К. Борисенко. М., 1997.
5. Малашенкова И. К., Дидковский Н. А., Танасова А. Н. и др. Принципы терапии герпесвирусной инфекции // Доктор. Ру. 2004. № 3. С. 26–30.
6. Chernysh S. I., Kim S. I., Bekker G. et al. Antiviral and antitumor peptides from insects // PNAS. 2002. Vol. 99. № 20. P. 12628–12632.
7. Черныш С. И. Аллокины (цитокиноподобные пептиды насекомых) как модуляторы иммунного ответа человека и других млекопитающих // Russian Journal of Immunology. 2004. Vol. 9. Suppl. 1. P. 36.
8. Черныш С. И. Аллокины, противовирусные и противоопухолевые препараты нового типа // Матер. XII Нац. Конгресса «Человек и лекарство». М., 2005.
9. Черныш С. И., Сафронникова Н. Р., Серебряная Н. Б. Новое в лечении герпесвирусных и папилломавирусных инфекций: терапевтические свойства Алломедина // Terra Medica. 2005. № 4. С. 27–30.
10. Ершов Ф. И., Кубанова А. А., Пинегин Б. В. и др. Влияние терапии «аллокином-альфа» на течение рецидивов хронического генитального герпеса // Materia Medica. 2003. № 4. С. 103–111.
11. Федотов В. П., Рыбалкин С. Б., Романцов М. Г. Очерки по иммунокоррекции в дерматовенерологии: Посobie для врачей. СПб.: Тактик-Студио., 2005.