

## НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ПОРАЖЕНИЙ КОЖИ И СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК

<sup>1</sup>Корнишева В.Г. (профессор кафедры)\*,  
<sup>2</sup>Гордя Н.А. (н.с.), <sup>3</sup>Макарова Ю.К. (врач-  
дерматовенеролог)

<sup>1</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (кафедра дерматовенерологии), Санкт-Петербург; <sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный университет (кафедра энтомологии), Санкт-Петербург; <sup>3</sup>Выборгская межрайонная больница, Выборг, Россия

*Цель работы: оценить эффективность и безопасность местного противовирусного препарата, содержащего пептид аллостатинон, для лечения рецидивирующей герпетической инфекции (ГИ).*

*В рандомизированном контролируемом открытом исследовании участвовали 56 больных с хронической рецидивирующей ГИ по срокам наблюдения от момента обращения не менее 4-5 лет. Оценку эффективности лечения гелем с аллостатином проводили по срокам разрешения воспалительных явлений в очагах поражения в сравнении с 5% мазью ацикловир. В процессе терапии отмечали достоверно более быстрое уменьшение объективных проявлений герпеса: размера отека, степени гиперемии, скорости разрешения пузырьков, а также субъективных ощущений жжения и боли по сравнению с 5% мазью ацикловир. Препарат, содержащий аллостатинон, существенно ускорял эпителизацию, сокращая сроки образования и отпадения корочек.*

*При изучении катамнеза 18 пациентов выявили, что срок ремиссии через 2-3 года после лечения гелем с аллостатином увеличился примерно в 3 раза у 16 человек, а у 2 больных ГИ стала носить abortивный характер.*

*Безопасность препарата доказана его хорошей переносимостью и полным отсутствием каких-либо побочных эффектов.*

**Ключевые слова:** простой герпес, аллостатинон, противовирусное действие, противорецидивное действие, ремиссия

## NEW APPROACHES TO THE TREATMENT OF HERPESVIRUS LESIONS OF SKIN AND MUCOUS MEMBRANES

<sup>1</sup>Kornisheva V.G. (professor of the department), <sup>2</sup>Gordya N.A. (scientific researcher),  
<sup>3</sup>Makarova Yu.K. (dermatovenereologist)

<sup>1</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Department of Dermatovenereology), St. Petersburg; <sup>2</sup>St. Petersburg State University (Department of Entomology), St. Petersburg; <sup>3</sup>Vyborg Interdistrict Hospital, Vyborg, Russia

*The objective of the work was to evaluate the efficacy and safety of the local antiviral drug containing the peptide allostatin for the treatment of recurrent herpes simplex infection.*

*An open randomized controlled trial included 56 patients with chronic recurrent herpes simplex infection lasting at least 4-5 years. Evaluation of the effectiveness of treatment with allostatin preparation was carried out according to the timing of resolution of inflammation symptoms in comparison with 5% acyclovir ointment. During the treatment, there was a statistically faster decrease in the objective manifestations of herpes: the size of edema, the degree of hyperemia, the rate of resolution of blisters, as well as subjective burning sensations and pain compared with 5% Acyclovir ointment. A drug with allostatin significantly accelerated epithelialization, reducing the time of scabs formation and falling off.*

*The study of the catamnesis of 18 patients showed that the remission period in 2-3 years after allostatin containing drug treatment increased approximately 3 times in 16 patients, and in 2 patients herpes infection became abortive.*

*The safety of the drug has been proven by its good tolerability and the complete absence of any side effects.*

**Key words:** herpes simplex, allostatin, antiviral effect, anti-relapse effect, remission

### ВВЕДЕНИЕ

Инфекции, вызываемые вирусами простого герпеса (ВПГ), представляют собой глобальную проблему. По последним данным ВОЗ, более 3,7 миллиардов человек (67%) инфицированы ВПГ-1, и еще 491 миллионов человек – ВПГ-2 [1].

Особенность герпетической инфекции (ГИ) заключается в пожизненной персистенции вируса в организме и, как следствие, возможности рецидивирования и прогрессирования. Из места первичного заражения вирус мигрирует в ганглии нервной системы, где может находиться долгое время в латент-

\* Контактное лицо: Корнишева Вера Гавриловна,  
e-mail: v.g.kornisheva@gmail.com

ном состоянии. Реактивация вируса под действием провоцирующих факторов приводит к перемещению вируса по аксонам и размножению в эпителиальных клетках кожи и слизистых оболочек. Этот циклический процесс повторяется, при этом периоды ремиссии сменяются острыми эпизодами с герпетическими высыпаниями. На развитие рецидивов большое влияние оказывает угнетение местного иммунитета, прежде всего Т-лимфоцитов и НК-клеток, поэтому применение местных противовирусных средств имеет важное значение в терапии ВПГ [2-4].

Чаще всего для лечения рецидивирующей ГИ назначают ациклические нуклеозиды – ацикловир и его аналоги. Клинический опыт применения этих химиотерапевтических средств показал, что, быстро и эффективно купируя острые проявления ГИ, они не предотвращают рецидивов ГИ, а в ряде случаев даже не снижают их частоту. При лечении ГИ ацикловиром и его аналогами возможно формирование резистентных штаммов, особенно у больных с иммунодефицитными состояниями [5, 6]. Наличие резистентных штаммов ВПГ представляет серьезную проблему при терапии данных категорий больных. Поэтому в настоящее время поиск новых противовирусных средств и совершенствование терапии ГИ продолжается.

Для лечения вирусных инфекций кожи и слизистых оболочек разработан новый препарат – гель для наружного применения, содержащий синтетический пептид аллостатин (аллоферон-3), представитель семейства аллоферонов с улучшенными характеристиками биологической активности. Терапевтическое действие аллостатина, как и других аллоферонов, направлено на усиление распознавания вирусных антигенов иммунокомпетентными клетками и уничтожение очагов вирусной инфекции [7]. В частности, в присутствии аллостатина значительно усиливаются способность НК-клеток распознавать и лизировать аномальные клетки, а также продукция интерферона лейкоцитами в ответ на стимуляцию вирусным антигеном. В том и другом случае аллостатин 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. Кроме этого аллостатин отличается высоким уровнем безопасности применения, обусловленным полным отсутствием общей и специфической токсичности даже в дозах, в десятки тысяч раз превышающих терапевтические.

С целью повышения эффективности лечения и профилактики рецидивов ГИ было проведено кли-

ническое исследование геля, основным действующим веществом которого является пептид аллостатин, в качестве средства местной монотерапии. Для этого были поставлены следующие задачи: оценить снижение степени выраженности клинических симптомов инфекции, сроки заживления (эпителизации) очагов поражений, увеличение длины межрецидивных периодов и безопасность препарата.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Кафедрой дерматовенерологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова на базе Выборгской межрайонной больницы было проведено рандомизированное контролируемое открытое исследование в амбулаторных условиях. Изучали противогерпетическую эффективность геля с аллостатином в сравнении с 5% мазью ацикловир. Под наблюдением в течение 4-5-лет находились 56 больных в возрасте от 16 до 71 лет с хронической рецидивирующей ГИ. Эффективность геля с аллостатином исследовали у 41 пациента (женщин – 33, мужчин – 8) с ГИ различной локализации, в том числе: на коже – 2, на слизистых оболочках полости рта – 28, на слизистых оболочках носа – 10. У одного больного на коже имелись проявления опоясывающего лишая. В группе сравнения, получавшей лечение 5% мазью ацикловир, было 15 пациентов (женщин – 11, мужчин – 4) с ГИ различной локализации, в том числе: на коже – 2, на слизистых оболочках полости рта – 9, на слизистых оболочках носа – 4. Больные были распределены по группам лечения случайным образом с помощью процедуры рандомизации.

До начала терапии в течение 1 месяца пациенты не принимали каких-либо противовирусных или иммуномодулирующих препаратов. Из исследования исключались лица с проявлениями острой респираторной инфекции, беременные и кормящие женщины. Все больные проходили до лечения комплексное клинико-лабораторное обследование, включающее медицинский осмотр с характеристикой очагов локализации герпеса, клинические и биохимические анализы крови. Пациенты 1-й группы получали аппликации геля с аллостатином на пораженные участки 2-3 раза в день в течение 3-7 дней. В контрольной группе больные применяли мазь ацикловир местно в виде аппликаций 5 раз в день в течение 7 дней. Контрольное обследование выполняли после окончания лечения на 8-9 день. До начала терапии и на 1, 4, 7-й дни проводили оценку жалоб и клинической картины заболевания (наличие субъективных симптомов, локализацию процесса, размеры высыпаний, наличие в очаге пузырьков, гиперемии, отека, эрозий, корочек). Среднюю степень выраженности признака оценивали по 4х-балльной аналоговой шкале: 0 – отсутствие симптома, 1 – слабое проявление, 2 – среднее проявление, 3 – выраженное проя-

ление. В ходе и по окончании исследования регистрировали нежелательные явления, возникающие в процессе лечения.

Также изучали катамнез больных, получавших препарат с аллостатином по поводу хронической рецидивирующей ГИ. В данном исследовании участвовал 21 пациент (женщин – 16, мужчин – 5) в возрасте от 22 до 71 года с различной локализацией ГИ, в том числе: на коже – 5, на слизистых оболочка полости рта – 8, на слизистых оболочках носа – 5; проявления опоясывающего лишая наблюдали у 3. У всех больных в течение 1-3 года после терапии оценена частота рецидивов ГИ.

Результаты исследований анализировали методом вариационной статистики с помощью программы BioStat 5.9. Достоверность количественных различий между показателями определяли методом дисперсионного анализа по критерию Стьюдента (t).

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценку эффективности лечения проводили по срокам разрешения воспалительных явлений в очагах поражения (таблицы 1-4).

Таблица 1

**Изменение гиперемии и отечности в очагах герпетической инфекции при применении геля с аллостатином в сравнении с 5% мазью ацикловир**

Осмотр	Гель с аллостатином (n=41)			5% мазь ацикловир (n=15)		
	N* (%)	Средняя выраженность признаков	P	N (%)	Средняя выраженность признаков	P
До лечения	100	2,5 ± 0,6		93	2,5 ± 0,8	
На 1 день	100	1,7 ± 0,6	>0,05	93	2,6 ± 0,8	>0,05
На 4 день	56	0,6 ± 0,6	<0,05	93	1,9 ± 0,9	>0,05
На 7 день	7	0,1 ± 0,1	<0,001	43	0,7 ± 0,7	>0,05

\*N – количество пациентов, \*\* P – уровень статистической значимости

В первую очередь при лечении гелем с аллостатином разрешались гиперемия и проявления отечности. В первой группе пациентов уже после первого дня терапии явления гиперемии и отечность были слабо или умеренно выражены у 36 (89%) человек, полностью разрешились к 4 дню – у 18 (44%) и к 7 дню – у 38 (93%); во второй группе только после 4 дня лечения воспалительные явления были слабо или умеренно выражены у 9 (64%) и полностью разрешились к 7 дню только у 8 (57%). Из данных таблицы 1 видно, что средняя степень выраженности признаков гиперемии и отечности в очаге поражения статистически достоверно снижалась уже после 3 дней лечения гелем с аллостатином.

Ощущения жжения и болезненности в очагах поражения после первого дня применения препаратов уменьшились у большинства больных из обеих групп, однако только в первой группе они полно-

стью разрешились у 7 (17%) человек. К 4 дню терапии еще у 22 (54%) пациентов из первой группы и только у 3 (21%) из второй группы субъективные ощущения жжения и боли полностью исчезли. При применении геля с аллостатином средняя выраженность этих признаков достоверно снижалась к 4 дню (табл. 2). По окончании лечения на 7 день жалобы на жжение и боль отмечали только у 3 (7%) больных из 1 группы и у 9 (64%) из 2 группы.

Таблица 2

**Динамика субъективных ощущений (жжение, боль) в очагах герпетической инфекции при применении геля с аллостатином в сравнении с 5% мазью ацикловир**

Осмотр	Гель с аллостатином (n=41)			5% мазь ацикловир (n=15)		
	N* (%)	Средняя выраженность признаков	P	N (%)	Средняя выраженность признаков	P
До лечения	98	2,4 ± 0,7		100	2,5 ± 0,7	
На 1 день	83	1,2 ± 0,7	>0,05	100	1,6 ± 0,7	>0,05
На 4 день	29	0,4 ± 0,6	<0,05	79	1,1 ± 0,7	>0,05
На 7 день	7	0,2 ± 0,3	<0,05	64	0,7 ± 0,6	<0,05

В ходе терапии гелем с аллостатином наблюдали быстрый регресс пузырьковых образований: уже после 1 дня лечения у большинства пациентов отмечали только слабую и умеренную выраженность этого признака, а у 4 (10%) – пузырьки полностью исчезли. На 4 день пузырьки отсутствовали уже у 64% больных из 1 группы, а у остальных воспалительные явления были слабо выражены. Через 7 дней терапии гелем с аллостатином не было зарегистрировано ни одного пациента с пузырьковыми образованиями (табл. 3). Во 2 группе лиц, получавших мазь ацикловир, только к 7 дню лечения средняя тяжесть симптома несколько снижалась, и полное исчезновение признака наблюдали только у 4 (29%) человек.

Таблица 3

**Динамика разрешения пузырьков в очагах герпетической инфекции при применении геля с аллостатином по сравнению с 5% мазью ацикловир**

Осмотр	Гель с аллостатином (n=41)			5% мазь ацикловир (n=15)		
	N* (%)	Средняя выраженность признаков	P	N (%)	Средняя выраженность признаков	P
До лечения	88	2,0 ± 1,0		100	2,5 ± 0,7	
На 1 день	78	1,2 ± 0,7	>0,05	100	2,4 ± 0,8	>0,05
На 4 день	36	0,5 ± 0,6	>0,05	100	2,3 ± 0,9	>0,05
На 7 день	0	0,0 ± 0	<0,05	71	1,5 ± 1,2	>0,05

Эпителизирующее действие геля с аллостатином оценивали по скорости образования и разрешения корочек в очагах ГИ. Установлено, что формирование корочек началось уже после 1 дня лечения у 12 (29%) больных из 1 группы и у 1 (7%) пациента

из 2 группы. К 7 дню терапии корочки полностью разрешились у 33 (80%) человек из 1 группы и только у 1 (7%) из 2 группы (табл. 4). Средний срок эпителизации при лечении гелем с аллостатином составил  $5,4 \pm 1,5$  дня.

Таблица 4

**Динамика формирования и разрешения корочек в очагах герпетической инфекции при применении геля с аллостатином в сравнении с 5% мазью ацикловир**

Осмотр	Гель с аллостатином (n=41)			5% мазь ацикловир (n=15)		
	N* (%)	Средняя выраженность признаков	P	N (%)	Средняя выраженность признаков	P
До лечения	10	$0,2 \pm 0,6$		7	$0,3 \pm 0,3$	
На 1 день	39	$0,7 \pm 0,8$	>0,05	14	$0,4 \pm 0,4$	>0,05
На 4 день	59	$0,9 \pm 0,8$	>0,05	86	$2,2 \pm 1,1$	>0,05
На 7 день	20	$0,2 \pm 0,5$	>0,05	93	$1,8 \pm 0,9$	>0,05

Таким образом, во всех случаях терапии гелем с аллостатином был достигнут очевидный эффект: уже после первого применения резко уменьшалась зона отека и гиперемии, вскоре после этого исчезало ощущение зуда и жжения. В среднем срок разрешения воспалительных явлений в очаге поражения сократился вдвое по сравнению со сроком на фоне лечения ацикловиром.

Курс терапии у 20 пациентов из первой группы, получавших гель с аллостатином, составил 7 дней, у 4 – 5 дней, у 17 – 3-4 дня. У 14 человек из второй группы, получавших мазь ацикловир, длительность лечения составила не менее 7 дней, одна больная прервала терапию из-за ее малой эффективности. Средняя длительность лечения у пациентов из первой группы составила  $5,3 \pm 1,5$  дня и была короче, чем у лиц из второй группы ( $\geq 7$  дней).

Результаты изучения противорецидивного действия геля с аллостатином в терапии ГИ приведены в таблице 5.

Таблица 5

**Частота рецидивов герпетической инфекции у больных до и после лечения гелем с аллостатином**

N*	Рецидив герпетической инфекции											
	До лечения				После лечения							
					через 1-2 года				через 2-3 года			
	12 мес.	5-6 мес.	2-3 мес.	1 мес.	12 мес.	5-6 мес.	2-3 мес.	1 мес.	12 мес.	5-6 мес.	2-3 мес.	1 мес.
9	-	4	4	1	4	4	1	-	6	3	-	-
7	-	3	3	1	-	3	3	1	1	6	-	-
2	-	-	2	-	-	-	2	-	-	2	-	-

\*Количество больных

У 3 больных, у которых ранее отмечали проявления опоясывающего лишая, за весь срок наблюдения рецидива инфекции не было. Оставшихся 18 человек можно разделить на три группы. Первую

группу составили 9 пациентов, у которых срок ремиссии через 1-2 года после лечения гелем с аллостатином увеличился в два раза. В эту группу вошли больные как с умеренной (1 раз в 5-6 месяцев), так и с высокой (1 раз в 1-3 месяца) частотой рецидивирования ГИ. Во второй группе у 7 пациентов частота рецидивирования ГИ осталась такой же, как и до терапии, однако ГИ носила abortивный характер, то есть герпетические высыпания протекали с менее выраженными воспалительными явлениями, без отека и зачастую без образования пузырьков. И только 2 больных отмечали незначительное улучшение в течении дерматоза, хотя и они наблюдали более быстрое разрешение высыпаний при применении геля с аллостатином. Таким образом, уже через 1-2 года после применения геля с аллостатином для лечения хронической рецидивирующей ГИ у 50% (9 из 18) пациентов срок ремиссии увеличивался в два раза, а у 44% (7 из 18) больных ГИ носила abortивный характер.

Через 2-3 года после лечения гелем, содержащим аллостин, у 16 пациентов из 18 (89%) срок ремиссии увеличился в 2-6 раз, в среднем в 3 раза. У двух оставшихся больных ГИ стала носить abortивный характер.

В заключение отметим, что помимо высокой терапевтической эффективности для геля, содержащего аллостин, было характерно полное отсутствие каких-либо побочных эффектов, не отмеченных ни у одного пациента во время лечения.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В рандомизированном контролируемом открытом клиническом исследовании по оценке эффективности и безопасности геля с аллостатином для лечения рецидивирующей ГИ была установлена его высокая эффективность и хорошая переносимость. При нанесении геля, содержащего аллостин, на участки, инфицированные ВПГ, препарат быстро снимал внешние симптомы воспаления: ощущение боли и жжения, уменьшал размеры зоны отека, гиперемии и ускорял процесс эпителизации. В процессе терапии отмечали достоверно более быстрое уменьшение объективных проявлений, характерных для периода обострения герпеса: размера отека, степени гиперемии, скорости разрешения пузырьков, а также субъективных ощущений жжения и боли по сравнению с ацикловиром. Гель с аллостатином существенно ускорял эпителизацию, сокращая сроки образования и отпадения корочек. Продолжительность клинических симптомов острого эпизода ГИ в среднем сократилась вдвое по сравнению с его продолжительностью на фоне традиционного метода лечения ацикловиром.

При изучении частоты рецидивов ГИ после терапии гелем с аллостатином наблюдали значитель-

ное, до полугода и более, увеличение продолжительности безрецидивного периода. При этом внешние проявления ГИ стали носить абортивный характер, и заболевание протекало намного легче. В среднем срок ремиссии через 2-3 года после лечения увеличился в 3 раза. Длительное последствие составляет уникальное свойство аллоферонов, которое очень редко проявляется у противовирусных препаратов [8, 9].

Безопасность геля с аллостатином доказана отсутствием каких-либо аллергических реакций, побочных эффектов и других нежелательных явлений в процессе терапии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты и статистические данные, полученные при анализе клинической эффективности геля с аллостатином для лечения хронической ГИ, подтверждают, что гель с аллостатином является высокоэффективным противовирусным препаратом местного действия, который можно рекомендовать для лечения хронической рецидивирующей ГИ любой локализации. Его применение в комплексной терапии пациентов с ВПГ позволяет быстро снять острые симптомы любой степени тяжести, сократить сроки лечения и существенно продлить срок ремиссии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Сайт Всемирной Организации Здравоохранения. Вирус простого герпеса. [Website of the World Health Organization. Herpes simplex virus (In Russ)]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/herpes-simplex-virus>
2. Rechenchoski D.Z., Faccin-Galhardi L.C., Linhares R.E.C., Nozawa C. Herpesvirus: an underestimated virus. *Folia Microbiol (Praha)*. 2017; 62 (2): 151-156. doi: 10.1007/s12223-016-0482-7
3. Cohen J.I. Herpesvirus latency. *J. Clin. Invest.* 2020; 130 (7): 3361-3369. doi: 10.1172/JCI136225
4. Kurt-Jones E.A., Orzalli M.H., Knipe D.M. Innate immune mechanisms and Herpes Simplex Virus infection and disease. *Adv. Anat. Embryol. Cell Biol.* 2017; 223: 49-75. doi: 10.1007/978-3-319-53168-7\_3.
5. Акулич Н.Ф., Семенов В.М. Вирус простого герпеса: резистентность к противовирусным препаратам. Материалы 70-ой научной сессии сотрудников университета. Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации. 2015: 24-25. [Akulich N.F., Semenov V.M. Herpes simplex virus: resistance to antiviral drugs. Materials of the 70th scientific session of the University staff. Achievements of fundamental, clinical medicine and pharmacy. 2015: 24-25 (In Russ)].
6. Kukhanova M.K., Korovina A.N., Kochetkov S.N. Human herpes simplex virus: life cycle and development of inhibitors. *Biochemistry*. 2014; 79 (13): 1635-52. doi: 10.1134/S0006297914130124
7. Chernysh S.I., Kim S.I., Bekker G. et al. Antiviral and antitumor peptides from insects. *PNAS*. 2002; 99 (20): 12628-12632. doi.org/10.1073/pnas.192301899
8. Шульженко А.Е., Зуйкова И.Н. Новое поколение противовирусной терапии при рецидивирующем простом герпесе. Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2012; 1: 36-43. [Shulzhenko A.E., Zuikova I.N. A new generation of antiviral therapy for recurrent herpes simplex. Effective pharmacotherapy. Obstetrics and gynecology. 2012; 1: 36-43 (In Russ)].
9. Якубович А.И., Черныш С.И. Применения геля Алломедин в терапии вирусных инфекций кожи и слизистых. Дерматология в России. Тезисы XI съезд, Екатеринбург. 2010: 71-72. [Yakubovich A.I., Chernysh S.I. Applications of Allomedin gel in the treatment of viral infections of the skin and mucous membranes. Dermatology in Russia. Theses of the XI Congress, Yekaterinburg, 2010: 71-72 (in Russ)].

Поступила в редакцию журнала 09.07.2022

Рецензент: Н.Н. Климко

