

OPȚIUNI DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT ÎN INFECȚIA HERPETICĂ

Constantin Spînu, dr. hab. în medicină, prof. univ., **Ludmila Bîrca**, dr. în medicină, conf. cercetător, **Galina Rusu**, dr. în medicină, conf. univ., **Igor Spînu**, cercetător științific stagiar, **Vasile Vutcariov**, dr. în medicină, cercetător șt. superior, Centrul Național Științifico-Practic de Medicină Preventivă, Spitalul Clinic Municipal de Boli Contagioase la Copii

Infecția herpetică (IH), etiologic cauzată de virusul *Herpes simplex* (HSV), este o maladie cu un spectru extins de manifestări clinice - herpesul mucoaselor (bucale, nazale), afectări oftalmice și urogenitale, herpesul cutanat, al sistemului nervos, herpesul neonatal, forme generalizate, viscerale, atipice - dependent de statutul imun al gazdei, vârsta, sediul anatomic al infecției etc. (2,3,4,5,6).

Pentru diagnosticul clinic de IH se vor considera anamnestical maladii, anamnestical epidemiologic, examenul obiectiv, suplimentat cu examene complementare (6,7). Tehnicile virusologice și serologice, utilizate pentru diagnosticul infecției herpetice cu HSV 1 și 2, includ depistarea agentului cauzal sau a antigenelor acestuia (izolarea virusului HSV 1 și HSV 2 în culturi de celule; în ou embrionat; prin inoculare animalelor de laborator, identificarea virusului izolat în reacția de neutralizare, fixare a complementului, hemaglutinare) - diagnosticul standard și de referință al IH; examenul prin tehnica imunofluorescență. Reacția de amplificare genică (PCR) și tehnica de hibridizare, utilizate pentru evidențierea și evaluarea ADN-lui virusului herpetic, are avantajul unei specificități și sensibilități sporite (99,9%) față de tehnicile precedente (1,5,7).

Evaluarea răspunsului imun specific este utilă pentru diagnosticul primoinfecției (seroconversie sau IgM specifice), diagnosticul encefalitelor herpetice, studii sero-epidemiologice pentru aprecierea seroprevalenței HSV 1 sau HSV 2. Reacția de fixare a complementului, reacția de neutralizare, hemaglutinare pasivă, imunofluorescență indirectă (directă), evaluate neautomatizat, au o destinație orientativă, posedă o eficacitate joasă în detectarea seroconversiei, mai frecvent în caz de infecție herpetică neprimară, de asemenea, face puțin posibilă diferențierea anti HSV-1 și anti HSV-2.

Analiza imunoenzimatică, realizată prin echipament dotat cu anticorpi monoclonali pentru evidențierea anti-HSV IgM și anti-HSV IgG, face posibilă diagnosticul formelor subclinice ale infecției herpetice, etiologic cauzate de HSV-1 și HSV-2, și evaluarea seroconversiei, caracteristice pentru infecția herpetică recidivantă, concomitent făcând imposibilă diferențierea herpesului orofacial de cel genital etiologic cauzat de HSV-1.

Analiza imunoenzimatică (imunodot) utilizează două glicoproteine de suprafață ale virusului HSV-1 (gG1) și HSV-2 (gG2), permite identificarea formelor subclinice ale infecției herpetice, tip 1 și tip 2 și evaluarea seroconversiei în infecția herpetică recidivantă. Analiza prin Western blot (immunoblot) îngăduie evidențierea formelor subclinice ale infecției herpetice, etiologic cauzate de HSV-1 și HSV-2, inclusiv diferențierea herpesului orofacial de cel genital, cauzat de HSV-1, seroconversiei în recăderile herpetice (RH), detectarea seroconversiei față de HSV-2 la pacienții cu infecția herpetică prioritară de tipul 1 și diferențierea anticorpilor neonatali de cei materni.

Metoda citomorfologică - examenul microscopic al probelor recoltate din leziuni (cutanate, mucoase, biopsat etc.) - demonstrează celule gigante polinucleare și incluziuni intranucleare, cunoscute sub numele de celule Unna, dar nu permite diferențierea de alte virusuri.

Investigațiile de apreciere a statutului imun, în special, tisular (CD4 și CD8 subpopulațiile pozitive ale T-limfocitelor); interleukinele (1, 2, 4, 6), a statutului interferonic (interferonul seric, capacitatea leucocitelor de a induce α - și β -interferon, capacitatea T-limfocitelor de a induce γ -interferon), factorul de necroză tumoral etc. sunt necesare, mai ales, în formele recidivante și severe.

Algoritmul diagnosticului de laborator al infecției herpetice

<i>Marcherii serologici/ Evaluare</i>	<i>HSV tip 1</i>	<i>HSV tip 2</i>	<i>Anti HSV 1 IgM</i>	<i>Anti HSV 1 IgG</i>	<i>Anti HSV 2 IgM</i>	<i>Anti HSV 2 IgG</i>
IH cu HSV 1, latentă în reactivare	+	-	+	+	-	-
IH cu HSV 2, latentă în reactivare	-	+	-	-	+	+
IH cu HSV 1, primoinfecție	+	-	-/+	-	-	-
IH cu HSV 2, primoinfecție	-	+	-	-	+/-	-
IH cu HSV 1 latentă	-	-	-	+	-	-
IH cu HSV 2 latentă	-	-	-	-	-	+
IH cu HSV 2, reactivare. IH cu HSV 1 latentă	-	+	-	+	+	+
IH cu HSV 1, reactivare. IH cu HSV 2 latentă	+	-	+	+	-	+

Astfel, diagnosticul de infecție herpetică cu HSV 1 și 2 impune o gamă bogată de investigații clinice, virusologice, complementare, consultații ale specialiștilor, rezultatele cărora nu vor putea fi considerate decât în ansamblu, ținând cont de specificul maladei, sediul ei anatomic, vârsta pacientului, evoluția bolii etc.

Actualmente ținta tratamentului în IH include reducerea severității bolii, scăderea contagiozității și riscului de complicații prin inhibarea replicării virusurilor, stoparea răspândirii infecției și formarea unei apărări imune de o reală valoare prin asigurarea unui răspuns imun adecvat. Aceste obiective pot fi atinse prin chimioterapie (tratament etiotrop antiherpetic), terapie imunomodulatoare (interferoni, inductori ai interferonogenezei, preparate cu anticorpi antiherpetici, vaccinoaterapie), combinația celor enumerate (chimioterapie + terapie imunomodulatoare) și tratament antiinflamator, topic, analgezic.

Specificul tratamentului etiotrop al IH este determinat, în mare măsură, de interrelația dintre Herpesvirusuri (HV) și organismul uman-gazdă, caracterizată prin persistența îndelungată a HSV în ganglionii nervoși senzitivi, activizarea lor în cazul diminuării imunității specifice și nespecifice, posibilitatea de reinfectare cu alte tulpini virale de HSV. Majoritatea produselor antivirale utilizate în terapia infecțiilor produse de herpesvirusuri acționează prin inhibarea sintezei ADN-ului viral și sunt, din punct de vedere chimic, analogi nucleozidici ai bazelor purinice sau pirimidinice. Cei mai utilizați compuși în terapia infecțiilor produse de herpesvirusuri sunt: *aciclovirul* și analogii săi - *penciclovirul* și *ganciclovirul*. *Valaciclovirul*, *famciclovirul* și *valaganciclovirul* sunt pro-medicamente cu același spectru de activitate ca al compușilor-părinți, dar cu biodisponibilitate orală superioară, ce permite administrarea pe cale orală.

Tratamentul imunomodulator în IH este constituit din interferoane (IFN) și inductori de interferoane, preparate conținând anticorpi specifici antivirali, vaccinuri. Primele încercări de utilizare a IFN leucocitar uman au fost succedate de crearea preparatelor de interferon recombinant: *reaferon*, *realderson*, *intron A*, *roferon*, *velferon*, *interferon* pegilat de ultima generație etc. Toate aceste preparate au fost testate pentru IH, dar din cauza unor dificultăți substanțiale (eficiență doar în doze mari – 3-10 mln UI pe zi, administrare parenterală, efecte adverse importante – sindrom pseudogripal, cefalee, artralgi, sindrom depresiv, halucinații, trombocitopenic), nu au fost utilizate pe larg. Rezultate clinice promițătoare au fost obținute prin aplicarea de *viferon* – preparat complex, care include IFN- α 2 uman

recombinant și vitaminele E și C (efect de stabilizare a membranelor celulare) pe unguent de cacao.

Grupul de preparate cu acțiune complexă este constituit din preparate relativ noi (*pacovirin*, *amixin*, *neovir*, *cycloferon*), dar care ocupă un loc important în tratamentul complex al IH. Preparatul *Pacovirin* a fost elaborat și brevetat de către savanții Centrului de Virusologie al CNȘPMP al MS și Protecției Sociale al Republicii Moldova și Institutului de Genetică al A.Ș. a Republicii Moldova (prof. dr. C. Spînu, prof. dr. P. Chintea). Preparatul manifestă activitate antivirală, interferonogenă, imunomodulatoare, mediatoare, atioxidantă și nu posedă efecte adverse, a trecut prin toate etapele de aprobare preclinice, clinice și a fost implementat în tratamentul IH și hepatitelor virale B și C. S-a constatat activitatea interferonogenă a *pacovirinei*, fapt ce ar putea explica unul din posibilele mecanisme antivirale și imunomodulatoare. Preparatul *pacovirin* a avut o acțiune imunomodulatoare, care s-a manifestat prin creșterea concentrației de T – helperei și diminuarea concentrației de T – supresori, ceea ce a dus la normalizarea indicelui imunomodulator T – helper /T – supresor. Rezultatele testărilor clinice preliminare ne permit a recomanda aplicarea preparatului *Pacovirin* în tratamentul complex al bolnavilor cu herpes simplex tip I și tip II în doze de 50,0 mg de două ori pe zi timp de 15-30 zile („Metodă de tratament al infecției cu Herpes simplex” - Brevet de Invenție 2068 G2 (2003.01.31) BOPI nr. 1/2003. Agenția de Stat pentru Protecția Proprietății Industriale). În infecțiile virale cronice – câte o comprimată o dată în zi timp de 3-6 luni.

Tratamentul cu imunomodulatoare (*dibazol*, *diucifon*, *levamisol* etc.) se va iniția doar după determinarea parametrilor statusului imun în faza de proliferare a răspunsului imun antiherpetic (în primoinfecția herpetică - la a 21-a, iar în recăderile herpetice – la a 14-a zi a bolii). Preparatele ce conțin anticorpi antiherpetic (*cytotect*, *pentaglobin*, *sandoglobulin* etc.) au proprietatea de a bloca reproducerea virusului herpetic și diseminarea HSV cu limfa, indicarea lor fiind necesară în termeni precoci ai PIH sau RH (spre exemplu, în encefalita herpetică, în IH diseminată, în IH severă etc.). Cu regret utilizarea în masă a imunoglobulinilor antiherpetice este limitată din cauza prezenței riscului sporit de contaminare a produsului cu virusuri hemotransmisibile. Utilizarea vaccinurilor antiherpes, în special, în herpesul recidivant, cauzat de HSV, de asemenea, este limitată, deoarece la moment în lume nu există un vaccin perfect care ar asigura o eficacitate sporită în profilaxia și tratamentul acestei infecții.

Tratamentul topic al IH contribuie la înlăturarea mai rapidă a leziunilor herpetice și este eficient în cazul administrării lui precoce, la apariția primelor semne de herpes. Este necesar de ținut cont de faptul că în cazul IH recidivante preparatele topice se administrează doar în asociere cu tratamentul antiviral sistemic. Algoritmul tratamentului infecției cu herpes, în special, cu herpesul recidivant, poate fi modificat pe parcurs, luând în considerare apariția mutațiilor (tulpinilor) rezistenți la unele produse medicamentoase antivirale, inclusiv din grupa derivaților aciclovirului.

Concluzii

Astfel, în funcție de forma clinică, frecvența și severitatea recidivelor, durata maladiei, se recomandă una din următoarele scheme de tratament:

- Prima schemă – în cazul în care numărul de recidive nu depășește 3-4 pe an, nu se manifestă tendință spre creșterea frecvenței RH; manifestările clinice ale RH sunt ușoare sau de gravitate medie, durata lor nu depășește 14 zile – se indică investigații virusologice și serologice, tratament antiviral, local, antiinflamator, vitamine.

- Schema II în celelalte cazuri (infecție severă – encefalită, IH diseminată, viscerală, oftalmică; frecvența recidivelor este de 4-6 sau mai multe pe an, cu evoluție severă și prelungită sau se manifestă tendința de creștere a frecvenței recidivelor) – concomitent cu examenele virusologice și serologice este indicată și investigarea parametrilor statutului imun și, în funcție de rezultatele testărilor, se va administra medicație antivirală, antiinflamatoare, topică, suplimentate cu tratament imunomodulator.

Bibliografie selectivă

1. *Herpesvirus infections of the Central Nervous System* Recommendations from the International Herpes Management Forum, 2002, p. 123.
2. *The Increasing Importance of Cytomegalovirus, Epstein-Barr Virus and the Human Herpesviruses Types 6, 7 and 8*, Recommendations from the International Herpes Management Forum, 1995, p. 34.
3. *The management of HSV-1 and ocular HSV diseases*, Recommendations from the International Herpes Management Forum, 2001, p. 120.
4. *Herpesvirus infections in pregnancy*, Recommendations from the International Herpes Management Forum, 1999, p. 92.
5. V.Aramă, A. Streinu Cercel, *Infecții cu Herpesvirusuri. Infomedica*, București, 2002, 470 p.
6. M.A. Самгин, А.А. Халдин. *Простой герпес. Дерматологические аспекты*, Москва, 2002.
7. М.Н. Сорокина, Н.В. Скрипченко, М.Д. Черных и др., *Клиника и терапевтическая тактика при герпетическом энцефалите у детей*, Санкт-Петербург, 2000.

Rezumat

Materialele prezentate includ descrierea diferitelor forme clinice și subclinice de manifestare a infecției cu herpes, inclusiv infecția primară și recidivantă, algoritmul diagnosticului de laborator și tratamentul în contextul realizărilor științifice de performanță. Sunt expuse metodele contemporane de diferențiere a herpesului orolabial și genital. În baza mecanismului etiopatogenic de dezvoltare a infecției nominalizate este descris tratamentul complex cu implicarea terapiei antivirale, imunomodulatoare, antiinflamatoare și topică, de asemenea pentru formele cronice severe recidivante. Au fost indicate proprietățile terapeutice ale produsului autohton *Pacoverin*.

Summary

The present materials include a description of clinical and subclinical forms of herpetic infections, inclusively the initial and recurrent infections, the algorithm of laboratory diagnosis and treatment in the context of high scientific achievements. Modern methods of differentiation of orolabial and genital herpes are described. Based on etio-pathogenical mechanism of the development of the given infection, a complex treatment is described, by involvement of antiviral therapy immunomodulatory, antiinflammatory and of a topic one, including for chronic and severe recurrent forms.

Therapeutical properties of the native product *Pacovirin* are also described.

CITOKINELE SERICE LA BOLNAVII CU HEPATITĂ VIRALĂ C CRONICĂ TRATAȚI CU *PACOVIRIN*

Constantin Spînu, dr h. în medicină, prof. univ., **Tiberiu Holban**, dr. în medicină, conf. univ., **Pavel Chintea**, dr h. în medicină, prof. univ., **Igor Spînu**, colaborator științific, Centrul Național Științifico-Practic de Medicină Preventivă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”, Institutul de Genetică al A.Ș.M.

Reactivitatea imunologică reprezintă o proprietate de apărare a organismului contra antigenelor străine de diferite origini, inclusiv virală (1). Sistemul imun este cel mai eficient mecanism de apărare al organismului și, de obicei, reușește să elimine agentul patogen după o perioadă scurtă de infecție.