

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. М.А. 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.

Persistența virusului după un scurt episod de boală indică fie un nou mecanism de replicare al virusului, care evită acțiunea răspunsului imun, fie mutația genomului viral sau un defect, adesea indus de virus, în sistemul imun, care interferează cu reproducerea agentului viral (2,4). Răspunsul imun al organismului poate limita multiplicarea virusului prin diferite mecanisme, inclusiv distrugerea celulelor infectate cu virus de către limfocitele de tip T, K sau NK, care sunt activate de o cascadă de reacții imune, mediată de un șir întreg de citokine (4).

Este cunoscut faptul că răspunsul imun al gazdei în infecția virală cuprinde un răspuns imun nespecific, reprezentat de producerea de citokine endogene, activizarea celulelor natural-killer (NK) și răspunsul imun specific viral, manifestat preponderent prin activitatea umorală (4). Acest răspuns, apărut timpuriu, încă din primele zile ale infecției virale, este capabil să activeze direct mecanismele intracelulare, care să inhibe replicarea și expresia proteinelor virale, având un efect reglator asupra răspunsului imun specific. Regularea intensității răspunsului imun poate avea importanță pentru a conferi o evoluție favorabilă maladiei, influențând mecanismele patogenetice mediate imun. Un răspuns imun excesiv poate duce la o alterare bruscă a funcțiilor organelor vitale, iar în unele cazuri declanșează mecanismele de autoimunitate, ducând la dezvoltarea unor patologii grave (2,4).

Atenția permanentă pentru diferite aspecte ale problemei hepatitei virale C (HVC) este dictată nu doar de răspândirea extinsă, dar și de sechelele deosebit de grave, care ar putea să se dezvolte. De aceea, este actuală efectuarea diagnosticului specific și aplicarea unei tactici de tratament corecte (2). În acest context este deosebit de important rolul citokinelor, care participă nemijlocit la răspunsul imun la infecția cu virusul hepatitei C (VHC), declanșând dezvoltarea manifestărilor clinice, în special, interleukinele (IL) - 1 β , 2, 4, 6, factorul de necroză tumorală- α (TNF- α). În patogenia HVC citokinele proinflamatoare și antiinflamatoare determină apariția, intensitatea și vectorul răspunsului imun. Determinarea concentrației de citokine poate servi drept criteriu pentru prognozarea gravității și sechelelor maladiei, precum și ca indice al eficacității tratamentului (3). TNF- α stimulează numeroase componente ale sistemului imun, participând la procesele de reglare a reacțiilor inflamatorii, este un mediator al șocului endotoxic și are un rol important în răspunsul imun al gazdei la infecțiile cu HIV/SIDA, herpes, inclusiv hepatite virale acute și cronice B și C (6).

Rețeaua de citokine are un rol important în patogeniza hiv- infecției și a hepatitelor virale. Printre citokinele care induc expresia agentului HIV/SIDA și a virusurilor hepatice B și C sunt IL-1; IL-2; IL-3; IL-6; IL-12; TNF- α . Între aceste citokine cea mai consistentă și mai potentă inducere a expresiei HIV/SIDA o au citokinele proinflamatorii TNF- α ; IL-1 β și IL-6 (4,5). Mai mult ca atât, la bolnavii cărora li se administrează tratament antiviral cu interferon (IF)- α are loc o descreștere a nivelului ridicat de TNF- α și IF- γ , care coincide cu ameliorarea indicilor biochimici și eliminarea virusului din organism (1).

La acest răspuns participă o gamă extinsă de mediatori inflamatorii celulari și umorali, incluzând neutrofilele, macrofagele, celulele dendritice, celulele NK, limfocitele T cu memorie, citokinele și chemokinele. Există numeroase date bibliografice despre studierea nivelurilor de citokine în serul bolnavilor cu HVC cronică. S-a constatat că în HVC cronică are loc o inducție a producerii de interleukine proinflamatoare, în special IF- γ și TNF- α , nivelul cărora corelează cu activitatea procesului hepatic, gradul de manifestare a sindromului citolitic și a sindromului de inflamare mezenhimală (2,3). În acest context prezintă interes studierea nivelurilor serice ale unor citokine la bolnavii cu HVC cronică, în special, pe fundalul aplicării unui tratament ca remedii ce au acțiune antivirală și imunomodulatoare.

Materiale și metode Pentru realizarea sarcinilor propuse s-au selectat prin metoda randomizării două loturi de bolnavi cu HVC cronică – lotul experimental și lotul martor. Astfel, în lotul experimental au fost selectați 16 bolnavi cu HVC cronică activă, grade mediu și înalt de activitate, cu vârstele cuprinse între 18 și 60 ani, care nu suferă de alte boli cronice importante și nu sunt sub tratament cu interferoni, glucocorticoizi și cu alte preparate cu acțiune imunomodulatoare. Bolnavilor din acest grup li s-a inițiat tratamentul tradițional, care includea dieta nr.5, sol. Glucozaze, sol. Acidi ascorbinici, Riboxină, vitamine din grupul B, hepatoprotectoare (Esentiale, Silimarină, Carsil) și Pacovirin 50,0 mg în pastile, câte o pastilă pe zi dimineața, cu 30 min. înainte de masă, timp de 90 de

zile. *Pacovirin* reprezintă un fitopreparat de origine autohtonă, având ca substanță activă o glicozidă steroidă cu acțiune antivirală, imunomodulatoare, interferonogenă și antioxidantă.

În lotul martor (n=16) bolnavii au fost selectați conform aceluiași criterii, pentru ca grupele să fie comparabile. Tratamentul a fost identic celui aplicat pacienților din lotul experimental, fără a include preparatul *Pacovirin*.

Nivelul seric de TNF- α a fost apreciat prin metoda imunoenzimatică *truse "Biorad"* (Franța). Indicii normali ai TNF- α în ser la persoanele sănătoase, conform datelor din literatură, au valoarea de până la 50 pg/ml. Nivelul seric al IL-1 β a fost evaluat, de asemenea, prin metoda imunoenzimatică. Indicii normali ai IL-1 β în ser la persoanele sănătoase, conform datelor din literatură, au valoarea de până la 40 pg/ml.

Pe parcursul tratamentului s-a efectuat monitorizarea clinică a bolnavilor și testarea o dată în lună a hemoleucogramei și probelor biochimice (*bilirubina, ALAT, proba cu timol*).

Rezultate și discuții. Evoluția manifestărilor clinice la bolnavii cu HVC cronică din loturile experimental și martor este prezentată în *tab. 1*.

În lotul experimental aplicarea preparatului *Pacovirin* în tratamentul complex al bolnavilor cu HVC cronică a acționat benefic asupra evoluției principalelor sindroame și semne clinice.

Tabelul 1

Evoluția comparativă a semnelor clinice la bolnavii cu hepatită virală C cronică, tratați cu *Pacovirin* pe parcursul a 3 luni

<i>Semnul clinic</i>	<i>Lor experimental n=16</i>		<i>Lor martor n=16</i>	
	<i>Până la tratament</i>	<i>După 3 luni de tratament</i>	<i>Până la tratament</i>	<i>După 3 luni de tratament</i>
Slăbiciune generală	14	5	14	10
Grețuri	6	0	7	2
Cefalee	7	1	8	4
Inapetență	6	1	6	2
Subiect scleral	5	2	5	3
Senzație de greutate, dureri sub rebordul costal drept	15	4	14	6
Ficat peste 3 cm sub rebord	12	7	12	10

Din tabel se observă că la bolnavii din lotul experimental la sfârșitul lunii a treia de tratament s-au manifestat mai rar semnele clinice ale sindromului astenovegetativ și dispeptic. Senzația de slăbiciune generală s-a înregistrat doar la 5 pacienți din 14. La toți pacienții la care s-a semnalat senzația de greutate, acest semn clinic a dispărut. Inapetența mai persista doar la 4 din 15 bolnavi. În același timp, în lotul martor peste 3 luni de tratament slăbiciunea generală persista la 10 bolnavi, senzația de greutate și dureri în rebordul costal drept - la 6. La 5 bolnavi din lotul experimental s-a înregistrat, de asemenea, o diminuare semnificativă a dimensiunilor ficatului, în timp ce în lotul experimental – doar la doi. Evoluția indicilor de laborator este prezentată în *tab. 2 și 3*.

Tabelul 2

Evoluția indicilor de laborator de bază la bolnavii cu hepatită virală C cronică după 3 luni de tratament cu *Pacovirin* (lot experimental)

<i>Indicele</i>	<i>Până la tratament n=16</i>	<i>După 3 luni de tratament n=16</i>	<i>P</i>
Leucocite x 10 ⁹ /l	5,4±0,9	6,3±0,9	>0,5
Limfocite, %	30±4	35±6	>0,5
Leucocite x 10 ⁹ /l	1,6±0,2	2,2±0,2	>0,5
Bilirubina totală, mcmol/l	21,4±6,8	16,2±4,2	>0,5

Alaninaminotransferaza (ALAT), mmol/hxl	2,6±0,4	1,1±0,4	<0,5
Proba cu timol, U	6,2±0,4	4,8±1,3	>0,5
TNF- α , pg/ml	83,6±4,7	56,5±3,5	<0,5
IL-1 β pg/ml	108,7±6,2	71,3±3,3	<0,5

Rezultatele investigațiilor de laborator confirmă sporirea numărului de limfocite în sângele periferic, exprimată prin diferența statistică autentică ($P < 0,05$) dintre nivelul inițial și după trei luni de tratament. Același lucru s-a întâmplat cu nivelul ALAT, care a descrescut semnificativ după 3 luni de tratament cu *Pacovirin* de la 2,6±0,4 mmol/hxl la 1,1±0,4 mmol/hxl ($P < 0,05$). Concomitent s-a manifestat tendința spre normalizarea nivelului bilirubinei și al probei cu timol în serul bolnavilor.

Tabelul 3

Evoluția indicilor de laborator de bază la bolnavii cu HVC cronică din lotul martor după 3 luni de tratament

<i>Indicele</i>	<i>Până la tratament n=16</i>	<i>După tratament n=16</i>	<i>P</i>
Leucocite x 10 ⁹ /l	5,3±0,8	6,1±0,9	>0,5
Limfocite, %	31±5	33±7	>0,5
Leucocite x 10 ⁹ /l	1,8±0,2	2,1±0,2	>0,5
Bilirubina totală, mcmol/l	23,3±4,9	21,2±4,0	>0,5
ALAT, mmol/hxl	2,4±0,3	2,1±0,4	>0,5
Proba cu timol, U	6,3±0,4	5,9±0,3	>0,5
TNF- α , pg/ml	81,1±3,9	77,3±3,5	>0,5
IL-1 β pg/ml	107,4±6,4	98,3±4,9	>0,5

Aceste date demonstrează clar eficiența preparatului și acțiunea lui benefică asupra evoluției clinice și datelor de laborator.

Paralel cu cele menționate are loc o diminuare semnificativă a nivelului TNF- α la bolnavii din lotul experimental, unde nivelul a scăzut de la 83,6±4,7 pg/ml la 56,5±3,5 pg/ml după 3 luni de aplicare a noii metode de tratament. Manifestările expuse nu s-au evidențiat în lotul martor, unde s-a înregistrat la începutul și la sfârșitul tratamentului indici similari ai TNF- α , respectiv, 81,1±3,9 și 77,3±3,5 pg/ml.

Astfel, în lotul experimental în debut nivelurile ridicate TNF- α s-au apreciat la 12 pacienți, atingând după tratament nivelurile normale sub 50 pg/ml la 9 din ei. În lotul martor valori normale s-au înregistrat la 3 din 11 pacienți. Acest fapt demonstrează o diminuare a reacției de inflamare mezenhimală, exprimată prin reducerea nivelului de TNF- α , fapt care a coincis cu ameliorarea indicilor clinici și biochimici.

Rezultatele investigațiilor demonstrează o diminuare semnificativă a nivelului IL-1 β la bolnavii din lotul experimental, unde nivelul a scăzut de la 108,7±6,2 pg/ml la 71,3±5,3 pg/ml după 3 luni de aplicare a preparatului *Pacovirin*. Manifestările expuse nu s-au evidențiat în lotul martor, unde s-au înregistrat la începutul și la sfârșitul tratamentului indici similari ai IL-1 β , respectiv, 104,7±6,4 și 90,3±4,9 pg/ml.

Astfel, în lotul experimental în debut nivelurile ridicate IL-1 β au fost apreciate la 12 pacienți, atingând după tratament nivelurile normale sub 40 pg/ml la 9 din ei. În lotul martor valori normale s-au înregistrat după tratament la 4 din 11 bolnavi, la care indicele era mărit.

Rezultatele cercetărilor noastre demonstrează că aplicarea preparatului *Pacovirin* cu acțiune antivirală și imunomodulatoare în tratamentul complex al bolnavilor cu hepatită cronică virală C a

influențat benefic asupra indicilor clinici și biochimici. La majoritatea bolnavilor cu HVC cronică se înregistrează o creștere a nivelului seric a citokinelor TNF- α și IL-1 β , ceea ce demonstrează că are loc o activare a reacțiilor imunologice, care generează dezvoltarea sindromului citolitic și reacția de inflamare mezenhimală.

La pacienții tratați cu *Pacovirin* s-a atestat o diminuare a nivelurilor serice de TNF- α și IL-1 β , care a coincis cu ameliorarea indicilor clinici și diminuarea intensității sindromului citolitic.

Acest fapt demonstrează clar acțiunea imunomodulatoare a preparatului *pacovirin* și oportunitatea utilizării lui în tratamentul complex al bolnavilor cu HVC cronică. Nivelul citokinelor serice TNF- α și IL-1 β poate caracteriza intensitatea răspunsului imun la bolnavii cu HVC cronică și la o parte din ei corelează cu intensitatea sindromului citolitic.

Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a studia corelarea nivelului citokinelor cu indicii imunității celulare. Se impune studierea legăturilor dintre intensitatea răspunsului imun și nivelul de replicare a virusului hepatitei C.

Concluzii

1. Utilizarea preparatului *Pacovirin* în tratamentul complex al bolnavilor cu HVC cronică a acționat benefic asupra evoluției semnelor clinice și indicilor biochimici.

2. La bolnavii cu HVC cronică are loc o creștere a nivelurilor serice ale TNF- α și IL-1 β , ceea ce confirmă o activare a mecanismelor imune ca răspuns la infecția virală.

3. Tratamentul cu *Pacovirin* la bolnavii cu HVC cronică a dus la micșorarea nivelurilor serice ale TNF- α și IL-1 β , care a coincis cu diminuarea intensității sindromului citolitic, exprimat prin nivelul ALAT.

Bibliografie selectivă

1. Alvarado Esquivel C., Elemant A., Phillippe I. et al., *Evolution of hepatitis C virus specific T celle responses and cytokine production in chronic hepatitis C patients treated wit high doses of interferon – alpha*//Rev. Invest. Clin. 2002 Ian – Feb; 54 (1) : 41-50.

2. M. Grigorescu, *Tratat de Hepatologie*, București, 2004, 1258 p.

3. Spanakis N.E., Garinis G.A., Alexopoulos E.C., *Cytokine serum levels in patients with chronic HCV – infection*, Z.Clin.Lab. Anal. 2002; 16 (1):40-46.

4. A. Olinescu, *Imunologie*, București, 1999, 643 p.

5. В.П.Малый и др., *Динамика провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в патогенезе HBV - инфекции*, Вирусный гепатит В – диагностика, лечение и профилактика, тезисы российской науч. практ. конф., Москва, 2004.

6. С.А. Кетлинский и др., *Эндогенные иммуномодуляторы*, Санкт-Петербург, 1992, 255 стр.

Rezumat

Se prezintă rezultatele cercetării nivelurilor serice ale citokinelor TNF- α și IL-1 β la bolnavii cu HVC cronică, tratați cu *Pacovirin*. S-a constatat că are loc o diminuare a nivelurilor TNF- α și IL-1 β după 3 luni de tratament, fapt care a coincis cu ameliorarea datelor clinice și diminuarea intensității sindromului citolitic.

Summary

The authors presents the results of investigation of serum levels TNF- α and IL-1 β at patients with viral hepatitis type C, treated with *Pacovirin*.

They have established the decreasing of TNF- α and IL-1 β levels after 3 month treatment with amelioration of clinical features and diminuation of citolitic syndrom.