

Invenția se referă la domeniul medicinei, și anume la hepatologie.

Este cunoscută metoda complexă de tratament al HVB acute, care include spitalizarea pacientului, respectarea regimului igienico-dietetic (regimul nr. 1-2, dieta nr. 5), terapia patogenetică, care include tratamentul de dezintoxicare (infuzii intravenoase de soluție fiziologică, glucoză, hemodez etc.) și de corecție a proceselor metabolice (vitamine C, B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, riboxină, inozină etc.). În formele grave bolnavilor cu HVB acută li se aplică terapie de imunocorecție (corticosteroidi, levamizol, nucleinat de sodiu etc.) [1, 2]. Se recomandă, de asemenea, administrarea interferonului (Reaferon, Realderon etc.), care manifestă o acțiune imunomodulatoare și antivirală [1]. Însă o parte din preparatele folosite (interferonul natural și sintetic) sunt foarte costisitoare, ceea ce le face inaccesibile pentru majoritatea pacienților, iar altele (corticosteroidii, interferonul) provoacă dezvoltarea diferitelor reacții adverse, ceea ce limitează aplicarea lor în practică. În același timp, astfel de preparate ca levamizolul, nucleinatul de sodiu, care se utilizau înainte, sunt puțin eficiente în tratamentul HVB acute și actualmente practic nu sunt folosite. Tratamentul de dezintoxicare include administrarea intravenoasă în perfuzie a soluțiilor de glucoză de 5,0%, NaCl 0,9%, Haemodezi, Hepasteril. Pentru corectarea proceselor metabolice se aplică Sol. Riboxini 2,0% 10,0 ml, Sol. Acidi ascorbinici 5,0%, Sol. Vit. B<sub>1</sub> 1,0% 1,0 ml, Sol. Vit. B<sub>6</sub> 5,0% 1,0 ml etc. Totuși, nu întotdeauna este obținut rezultatul necesar, care constă în însănătoșirea clinică a pacientului, normalizarea indicilor biochimici și eliminarea virusului din organism. Cauza este imunodeficiența prezentă la bolnav, care se exprimă prin deficitul mecanismelor celulare de eliminare a virusului. Ca rezultat se înregistrează forme trenante ale maladiei și forme cronice cu persistarea îndelungată a virusului în organism.

În această metodă de tratament lipsește tratamentul de imunocorecție și etiotrop. În același timp, în patogenia HVB acute un rol important îl au procesele autoimune, drept marker al cărora, conform datelor recente, poate servi modificarea indicelui imunoregulator (T-helperi/T-supresori), care se majorează pe seama micșorării numărului de celule T-supresoare.

În această boală infecțioasă, la fel ca și în coriomeningita limfocitară, miocardita provocată de virusul Coxsackie, organismul suferă nu atât din cauza acțiunii directe a virusului asupra celulelor, cât din cauza reacțiilor imunopatologice, cauzate de imunodeficitul T-supresor. În aceste cazuri, după cum relatează un șir de cercetători, pacientul este salvat de sfârșitul letal de către T-supresorii antigenspecifici și alți factori imunosupresivi (Bellanti I.A. Immunology/Ed. I.A. Bellanti. Philadelphia, 1985, p. 253-305; Фонталин Л.Н. Ж. Микробиологии. Москва, 1989, № 2, с. 108-114).

Problema pe care o rezolvă invenția este de a spori eficacitatea tratamentului HVB acute, scurta durată sindromului de intoxicație, icterului tegumentelor și al mucoaselor, accelera normalizarea indicilor biochimici și imunologici, accelera eliminarea virusului hepatitei B din sângele bolnavului, precum și a micșora durata de spitalizare.

Esența invenției constă în aceea că suplimentar la terapia de bază în calitate de remediu cu acțiune imunomodulatoare și antivirală se administrează 5 $\alpha$ -furostan-3 $\beta$ ,22,26-triol-3-[O- $\beta$ -D-glucopiranozil(1 $\rightarrow$ 2)- $\beta$ -D-glucopiranozil(1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -D-galactopiranozil]-26-O- $\beta$ -D-glucopiranozid (*pacoverin*) timp de 15 zile începând cu prima zi a perioadei icterice în doză de 50 mg de 2 ori pe zi *per os*.

Pentru aprobarea metodei de tratament al HVB acute propuse, în baza ordinului MS al Republicii Moldova nr. 301 din 16.12.1997, s-au efectuat investigații clinice și paraclinice prin metoda martor (dublu - orb) pentru aprecierea eficacității variantei noi de tratament în Clinica Spitalului Republican de Boli Infecțioase "T. Ciorbă" al MS din Republica Moldova.

Astfel, în lotul experimental (20 de bolnavi) la internare era indicat următorul tratament: regim nr. 2, dieta nr. 5, polivitamine, băuturi abundente, sol. Ribixini 2,0% 10,0 ml i/v, sol. Glucozoe 5,0% 500 ml + sol. Acidi ascorbinici 5,0% 5,0 ml, sol. NaCl 0,9% 500 ml și Pacovirină 50,0 mg în pastile 2 ori/zi, timp de 15 zile, iar în lotul martor (22 bolnavi) Pacovirina a fost substituită cu "Placebo", aplicat după aceeași schemă, în rest tratamentul a fost identic cu cel din lotul experimental.

Rezultatele comparării metodei de tratament al HVB acute propuse de noi cu metoda tradițională (cea mai apropiată soluție) sunt date în tabel 1.

Așadar, administrarea preparatului medicamentos Pacovirin ca supliment la schema tradițională de tratament a dus la o micșorare considerabilă ( $P < 0,05$ ) a duratei perioadei de intoxicație și a icterului în lotul de bolnavi, tratați prin metoda propusă. În același lot se observă o tendință pronunțată ( $t=1,6...1,8$ ) spre micșorarea duratei de manifestare a slăbiciunii generale, grețurilor, precum și a duratei de spitalizare.

Aplicarea Pacovirinei a dus la o normalizare mai rapidă a indicilor biochimici în lotul experimental în comparație cu lotul martor, tratați în mod tradițional. Astfel, dacă în ambele loturi analizate nivelul ALAT la spitalizare și la 5...7 zile de tratament nu se deosebeau semnificativ ( $P > 0,05$ ), atunci la sfârșitul tratamentului în lotul de bolnavi, cărora li s-a administrat Pacovirină, nivelul mediu a fost de  $3,22 \pm 0,61$  mmoli/h-l, în comparație cu  $5,08 \pm 0,50$  mmoli/h-l în lotul, unde s-a administrat "Placebo" ( $P < 0,05$ ).

Se înregistrează o dinamică analogică în scăderea valorii bilirubinei totale în sânge, la începutul și sfârșitul tratamentului fiind de  $21,1 \pm 2,9$  mmoli/l și  $48,4 \pm 14,1$  mmoli/l ( $P < 0,05$ ) respectiv.

Diferența depistată în dinamica indicilor clinici și paraclinici în loturile de bolnavi analizate este condiționată de schimbările statutului imunologic, care reflectă, după cum s-a menționat mai sus, principalul mecanism patogenetic al hepatitei virale B.

În loturile analizate se înregistrează o deosebire substanțială în dinamica indicilor imunologici. Această diferență în termeni mai timpurii de la începutul tratamentului decât schimbările în dinamica indicilor clinici și biochimici poate fi explicată prin aceea că valorile indicilor imunologici se află în funcție directă de declanșarea mecanismului imun.

Astfel, la 5...7 zile de tratament în lotul experimental s-a depistat o creștere a concentrației limfocitelor T în comparație cu lotul martor ( $P < 0,05$ ). Analiza concentrației și raportului subclaselor de T-limfocite - T-helperi/T-supresori, ce determină statutul procesului imun, indică că în lotul de bolnavi tratați cu Pacovirină concentrația de T-helperi în sângele periferic la spitalizare era mult mai înaltă ( $P < 0,05$ ) decât în lotul de bolnavi, cărora li s-a administrat "Placebo". Adică în lotul experimental devierile indicilor imunologici erau mai pronunțate, ceea ce determină o evoluție mai gravă a maladiei la acești bolnavi decât în lotul martor. Cu toate acestea, la 5...7 zile de la începutul tratamentului această diferență se micșorează și se manifestă ca o tendință ( $t=1,8$ ), iar la 15 zile de la începutul tratamentului poartă un caracter de stabilizare (platou) ( $t=0,3$ ), ceea ce caracterizează pozitiv metoda de tratament propusă.

Nivelul celulelor T-supresoare în sângele periferic la pacienții din ambele loturi la spitalizare era același ( $P > 0,05$ ), fiind de 2,0...2,5 ori mai mic decât norma. În lotul experimental, cu administrarea de Pacovirin, el se majora de la a 5-a-7-a zi ( $P < 0,05$ ), atingând valorile normale și se menținea la acest nivel până la sfârșitul tratamentului.

În lotul martor, unde s-a administrat Placebo, nivelul celulelor T-supresoare creștea nesemnificativ ( $P > 0,05$ ), rămânând de circa 2 ori mai mic decât norma. Atât la 5...7 zile, cât și la sfârșitul tratamentului nivelul celulelor T-supresori în lotul martor era semnificativ mai mic ( $P < 0,05$ ) decât în lotul de bolnavi tratați cu Pacovirin.

Modificările depistate în subpopulația de T-limfocite (T-helperi și T-supresori) în sângele pacienților din ambele loturi erau exprimate prin devierea valorii indicelui imunoregulator (T - helperi/T-supresori). Astfel, la spitalizare el a fost mai înalt în lotul experimental comparativ cu lotul martor, ceea ce se manifesta statistic ca o tendință pronunțată ( $t=1,96$ ), sugerând faptul că în lotul martor bolnavii erau mai gravi decât în lotul experimental. În lotul de bolnavi, cărora li s-a administrat Placebo indexul helperi/supresori devia nesemnificativ pe parcursul tratamentului ( $P > 0,05$ ), fiind de 1,5...2,0 ori mai mare decât norma. În lotul de bolnavi tratați cu Pacovirină el scădea considerabil ( $P < 0,05$ ) la 5...7 zile de tratament, iar la sfârșitul tratamentului atingea valorile normale ( $P < 0,05$ ).

Atrage atenția faptul că în lotul experimental se manifestă o tendință pronunțată ( $t=1,3$ ) pentru o eliminare mai rapidă a AgHBs din organismul bolnavului, ceea ce poate fi un rezultat al acțiunii antivirale și imunostimulatoare a Pacovirinei și poate determina un pronostic mai favorabil al maladiei în privința micșorării ponderii de cronicizare.

Rezultatul obținut prin realizarea invenției constă în micșorarea duratei de manifestare a icterului, a sindromului de intoxicație, duratei de spitalizare a pacienților cu hepatită virală B acută. Ca rezultat al aplicării metodei de tratament propuse de noi, are loc normalizarea mai rapidă a nivelului ALAT și bilirubinei generale, eliminarea mai rapidă a virusului din organism și nu se înregistrează cazuri de cronicizare a maladiei.

Drept exemple prezentăm următoarele cazuri clinice.

#### Exemplul 1

Bolnavul C., 19 ani (fișa nr. 801), militar în termen, a fost internat în Secția nr. 3 a Spitalului Clinic de Boli Infecțioase "Toma Ciorbă" al MS din Republica Moldova la 10.03.98 cu acuze la slăbiciune generală pronunțată, inapetență, grețuri, dureri periodice în rebordul costal drept.

Obiectiv: Icterul tegumentelor și mucoaselor vizibile. Limba umedă saburală, în plămâni murmur vezicular. Zgomotele inimii sunt ritmice sonore, puls 84 pe min. Abdomenul moale, dolor la palpare în rebordul costal drept. Ficatul depășește rebordul cu 3-4 cm, de consistență moale. Au fost testați indicii biochimici, serologici și al imunității celulare.

11.03.1998 - bilirubina 57,6-9,6-48,0  $\mu\text{moli/l}$ , ALAT 10,34 mmoli/h-l, aldolaza 28 UI, proba cu timol 144, proba cu sublimat 1,50 ml; AgHBs pozitiv, anti - delta Sumar negativ, anti-HCV negativ. 12.03.1998 - Leucocite  $5,0 \cdot 10^9/l$ , limfocite  $1,85 \cdot 10^9/l$  (37,0%), T-totale  $1,41 \cdot 10^9/l$  (76%), T-active  $0,96 \cdot 10^9$  (52,0%), T-termo  $0,33 \cdot 10^9$  (18,0%), T-helper  $1,26 \cdot 10^9$  (68%), T-supresori  $0,15 \cdot 10^9$  (8,0%). Indice T-helper/supresor 8,4. A fost stabilit diagnosticul de hepatită virală acută B (AgHBs+), gravitate medie. S-a indicat regimul igienic-dietetic, terapie de dezintoxicare cu sol. Glucozaze 5,0%, Haemodezi, și din 12.03.1998 Pacovirin câte 50,0 mg de 2 ori în zi 15 zile.

Pe parcursul tratamentului, peste 3 zile au dispărut semnele de intoxicație și dispeptice. A fost testat peste 5 zile de la începutul tratamentului: 17.03.1998 Bilirubina 36,0-7,2-28,8 mmoli/l, ALAT 4,10 mmoli/h-l, aldolaza 7UI, proba cu timol 6,9U, proba cu sublimat 1,52 ml. Investigații imunologice: leucocite  $5,6 \cdot 10^9/l$ , limfocite  $2,6 \cdot 10^9/l$  (46,0%); T - totale  $1,82 \cdot 10^9/l$  (70,0%), T-active  $0,78 \cdot 10^9/l$  (30,0%), T-termo  $1,01 \cdot 10^9/l$  (39,0%), T-helper  $1,40 \cdot 10^9/l$  (54,0%), T-supresor  $0,42 \cdot 10^9/l$  (16,0%); indice T-helper/T-supresor 3,3.

Către a 8-9-a zi de la începutul tratamentului a dispărut icterul, ficatul s-a micșorat în dimensiuni, depășind rebordul costal cu 2 cm.

A fost testat după terminarea tratamentului cu pacovirin. 27.03.1998 Bilirubina 24,0-2,4-21,6  $\mu\text{moli/l}$ , ALAT 1,54 moli/h-l, imunitatea celulară: leucocite  $5,3 \cdot 10^9/l$ , limfocite  $1,91 \cdot 10^9/l$  (36,0%), T - total  $1,34 \cdot 10^9/l$  (70,0%), T - activ  $1,09 \cdot 10^9/l$  (57,0%), T - termo  $0,46 \cdot 10^9/l$  (24,0%), T-helper  $0,97 \cdot 10^9/l$  (51,0%), T - supresor  $0,37 \cdot 10^9/l$  (19,0%), T - helper/T - supresor 2,6.

Peste 10 zile de la sistarea tratamentului: ALAT 0,34 mmoli/h-l. A fost externat pe 13.04.1998.

Peste 1 lună de la externare AgHBs - negativ, indicii biochimici - în limitele normei.

Astfel, la bolnavul C. administrarea pacovirinei din a 4-a zi de la debutul icterului a dus la normalizarea rapidă a indicilor clinici, biochimici eliminarea AgHBs, însoțită de ameliorarea rapidă a indicilor imunologici și evoluția spre însănătoșire.

#### Exemplul 2

Bolnava B., 24 ani (nr. fișei 761), a fost internată în secția nr. 1 a Spitalului Clinic de Boli Infecțioase "T. Ciorbă" al MS din Republica Moldova la 06.03.1998 cu acuze la grețuri, vomă (o singură dată), inapetență, slăbiciune generală, dureri difuze în abdomen. Obiectiv: Tegumentele icterice. Icterul moderat. Limba umedă saburală. Abdomenul balonat, doli la palpare în rebordul costal drept și epigastri. Ficatul depășea rebordul costal cu 3...4 cm, de consistență moale. A fost testată: Bilirubina 81,6-16,8-64,8  $\mu\text{moli/l}$ , ALAT 13,18 mmoli/h-l, aldolaza 65UI; proba cu tinol 5,1U, proba cu sublimat 1,7 ml, AgHBs pozitiv, anti - D sumar negativ, anti-HCV negativ. Indicii imunității celulare: leucocite  $3,7 \cdot 10^9/\text{l}$ , limfocite  $1,3 \cdot 10^9/\text{l}$  (35,0%), T-total  $0,86 \cdot 10^9/\text{l}$  (66,0%), T-activ  $0,68 \cdot 10^9/\text{l}$  (52,0%), T-termo  $0,49 \cdot 10^9/\text{l}$  (38,0%), T-helper  $0,83 \cdot 10^9/\text{l}$  (64,0%), T-supresor  $0,03 \cdot 10^9/\text{l}$  (2,0%), T-helper/T-supresor 27,7.

A fost diagnosticată hepatita virală B acută (AgHBs+), gravitate medie.

S-a indicat un regim dietetic, tratament de dezintoxicare cu sol. NaCl 0,9%, Haemodezi, Sol. Glucozae 5,0% și Pacovirin *per os* câte 50 mg de 2 ori pe zi pentru 15 zile.

Peste 4 zile de la începutul tratamentului cu Pacovirin au dispărut semnele de intoxicație și dispeptice. A fost testat peste 5 zile de la începutul tratamentului: Bilirubina 33,6-4,8-28,8  $\mu\text{moli/l}$ , ALAT 9,55 mmoli/h-l, proba cu timol 6,6U, proba cu sublimat 1,76 ml. Indicii imunității celulare: 17.03.1998 Leucocite  $4,40 \cdot 10^9/\text{l}$ , limfocite  $1,48 \cdot 10^9/\text{l}$  (37,0%), T-totale  $0,84 \cdot 10^9/\text{l}$  (57,0%), T-active  $0,76 \cdot 10^9/\text{l}$  (51,0%), T-termo  $0,80 \cdot 10^9/\text{l}$  (54,0%), T-helper  $0,77 \cdot 10^9/\text{l}$  (52,0%), T-supresor  $0,07 \cdot 10^9/\text{l}$  (5,05), T-helper/T-supresor 11,0.

La 8-9 zile de tratament a dispărut icterul, s-au micșorat dimensiunile ficatului, care depășea rebordul costal cu 2...2,5 cm.

A fost testat la terminarea tratamentului cu Pacovirin: 25.03.1998 Bilirubina 21,6-7,2-14,4  $\mu\text{moli/l}$ , ALAT 4,37 mmoli/h-l, proba cu timol 3,0U, indicii imunității celulare: leucocite  $5,7 \cdot 10^9/\text{l}$ , limfocite  $2,51 \cdot 10^9/\text{l}$  (44,0%), T-totale  $1,53 \cdot 10^9/\text{l}$  (61,0%), T-active  $0,85 \cdot 10^9/\text{l}$  (34,0%), T-termo  $1,36 \cdot 10^9/\text{l}$  (54,0%), T-helper  $1,31 \cdot 10^9/\text{l}$  (52,0%), T-supresor  $0,07 \cdot 10^9/\text{l}$  (9,0%), T-helper/T-supresor 6,0.

A fost externată la a 31-a zi după internare cu indicii biochimici: Bilirubina totală 14,4  $\mu\text{moli/l}$ ; ALAT 1,46 mmoli/h-l. Antigenul HBs a dispărut din ser peste o lună după externare.

Astfel, sub acțiunea tratamentului cu Pacovirin, la bolnava B. cu diagnosticul de hepatită virală B acută a avut loc normalizarea rapidă a indicilor clinici și biochimici, ameliorarea indicilor imunologici, eliminarea AgHBs și s-a înregistrat tendința spre însănătoșire.

Administrarea preparatului Pacovirin în calitate de remediu medicamentos suplimentar la tratamentul tradițional în conformitate cu metoda propusă de noi, a dus la o normalizare mai rapidă și mai intensivă a indicilor clinici și paraclinici în comparație cu cea mai apropiată soluție metoda de tratament tradițional, ceea ce a dus la o evoluție mai favorabilă a procesului patologic și la o recuperare mai rapidă a bolnavilor; o normalizare mai intensivă a indicilor biochimici; reducere semnificativă a duratei de manifestare a principalelor semne clinice în lotul experimental, comparativ cu lotul martor.

Se recomandă de aplicat în tratamentul complex al Hepatitei virale acute B preparatul pacovirin. Preparatul se administrează începând din ziua 1-7 de la debutul icterului, *per os* în doză de 50 mg de 2 ori pe zi, timp de 15 zile.

Criteriile principale de evaluare a tratamentului bolnavilor cu hepatită virală B prin metoda tradițională și cea propusă

Criterii (M±m)		Metoda de tratament		t
		Tradițională	Propusă	
<b>Indicii clinici</b>				
Slăbiciune generală (zile)		15,7±2,2	11,3±1,2	1,8
Greturi (zile)		8,4±1,1	5,6±1,2	1,7
Durata intoxicației (zile)		15,2±1,7	10,4±0,9	2,5
Durata icterului (zile)		28,0±3,6	15,3±1,8	3,2
Durata spitalizării (zile)		30,5±2,6	25,7±2,1	1,6
<b>Indicii biochimici</b>				
ALAT mmoli/h-l	La spitalizare	11,5±0,4	11,1±0,5	0,6
	La 5...7 zile de tratament	7,57±0,78	7,12±0,71	0,4
	La sfârșitul tratamentului	5,08±0,5	3,22±0,61	2,4
Bilirubina totală μmoli/l	La spitalizare	146,2±12,9	101,0±9,0	2,3
	La 5...7 zile de tratament	99,2±24,9	45,5±6,6	1,7
	La sfârșitul tratamentului	48,4±14,1	21,1±2,9	2,6
Bilirubina totală (% față de nivelul inițial)	La 5...7 zile de tratament	67,9±10,0	45,0±11,1	1,5
	La sfârșitul tratamentului	46,4±10,6	20,9±9,1	1,8
<b>Indicii imunologici</b>				
Limfocite (T-totale)	La spitalizare	0,95±0,08	1,09±0,08	1,3
	La 5...7 zile de tratament	0,9±0,15	1,46±0,18	2,8
	La sfârșitul tratamentului	1,18±0,18	1,47±0,18	1,1
T-helperi	La spitalizare	0,80±0,06	0,94±0,02	2,2
	La 5...7 zile de tratament	0,77±0,1	1,1±0,15	1,8
	La sfârșitul tratamentului	0,99±0,16	1,06±0,14	0,3
T-supresori	La spitalizare	0,14±0,01	0,15±0,04	0,3
	La 5...7 zile de tratament	0,13±0,02	0,36±0,08	2,9
	La sfârșitul tratamentului	0,19±0,05	0,38±0,02	3,8
Index helperi/supresori	La spitalizare	7,5±1,6	16,3±4,2	1,96
	La 5...7 zile de tratament	6,1±0,5	5,4±1,3	1,4
	La sfârșitul tratamentului	8,1±2,3	3,06±3,4	2,5
Index h/s (% față de nivelul inițial)	La 5...7 zile de tratament	81,3±11,3	33,1±12,2	2,9
	La sfârșitul tratamentului	108,4±9,5	18,8±10,4	6,4
% de eliminare AgHBs	La 5...7 zile de tratament	10,0±6,4	25,0±9,7	1,3
	La sfârșitul tratamentului	60,0±10,4	66,0±10,6	0,4