

Invenția se referă la domeniul medicinei, în special la metodele de tratament al infecției cu *Herpes simplex* tip 1 și tip 2.

Spectrul clinic al infecției herpetice este foarte variat. Herpesul labial, peribucal și nazolabial constituie localizarea cea mai frecventă a HSV 1, reprezentat printr-un buchet de vezicule care ulcerează, iar uneori poate apărea și sub alte aspecte, ca erupții univeziculare, sau erupții veziculare pe trunchi și membre. Herpesul genital produs de HSV 2 se localizează la femei după frecvența apariției pe vulvă, vagin sau colul uterin. Acestui virus i se atribuie un rol important în geneza cancerului de col uterin. La bărbați veziculele se localizează pe glandul penial, pe prepuț, scrot, sau în regiunea perianală.

Este cunoscută metoda tradițională, complexă de tratament al infecției cu *herpes simplex*, care include tratamentul local, terapia antiinflamatoare și tratamentul simptomatic [1].

Pentru tratamentul local se folosește ung. Florenali 0,5%, ung. Tebropheni 3,0%, ung. Oxolini 1,0%, ung. Ridoxoli 0,5%.

Terapia antiinflamatoare include aplicarea remediilor medicamentoase nesteroidice: acid acetilsalicilic, salicilamid, phenylbutazon.

În termenele precoce de infecție herpetică se recomandă utilizarea curantilului, în scopul corecției microcirculației sanguine. Pentru micșorarea hiperexsudatului se recomandă de a aplica diuretice (diacarb, furosemid). Se recomandă și preparate antihistaminice.

Tratamentul durerii herpetice, postherpetice și al pruritului se face cu sedative, somnifere și analgetice, în special cu bromid de natriu, fenobarbital, ciclobarbitol, analgin, sedalgin, baralgin. În caz de dureri puternice se poate aplica pe un termen de scurtă durată: probol, furostal, promedol. Tratamentul efectuat în scopul stimulării efectului trofic asupra tegumentelor și mucoaselor lezate include aplicarea vitaminelor A, B, C și F.

Acest tratament local patogenetic și simptomatic permite vindecarea bolnavilor, dar durata de dispariție și epitelizare a erupțiilor este lungă, semnele locale și generale persistă timp îndelungat, nu previne recidivele și suprainfecțiile bacteriene.

La moment, cel mai frecvent în caz de infecție cu *Herpes simplex* se aplică tratamentul tradițional care include tratamentul local, vitaminoterapia, iar după necesitate analgetice și sedative [2].

Dezavantajele metodei cunoscute sunt durata îndelungată a tratamentului și recidivele frecvente. În același timp, în patogenia infecției cu *Herpes simplex* și reactivarea ei un rol important îl are starea sistemului imun, în special imunitatea celulară.

Problema pe care o rezolvă invenția este sporirea eficacității tratamentului în infecția cu *Herpes simplex* tip 1 și tip 2, epitelizarea rapidă a erupțiilor și a acuzelor locale și generale, diminuarea termenelor de epitelizare și a numărului de recidive.

Esența invenției constă în aceea că pentru tratamentul infecției cu *Herpes simplex* pacienților li se indică tratament etiologic, antiinflamator, sedativ, analgezic, topic, imunomodulator și vitaminoterapie, totodată suplimentar timp de 15 zile li se administrează de 2 ori pe zi câte 50 mg de pacovirină per os.

Invenția se referă la o nouă metodă de tratament al infecției cu *Herpes simplex* tip I și tip II care constă în aplicarea în tratamentul complex a pacovirinei.

Ca rezultat se reușește o ameliorare considerabilă a eficacității tratamentului, în comparație cu metodele tradiționale. Aceasta se manifestă prin micșorarea termenelor de apariție a erupțiilor noi, dispariția rapidă a acuzelor locale (dureri, mialgii, nevralgii), generale (frisoane, slăbiciuni generale). De asemenea se scurtează termenul de epitelizare. Un rezultat important al tratamentului – micșorarea numărului de suprainfecții bacteriene și a numărului de recidive.

Soluționarea acestor probleme clinice este cauzată de acțiunea antivirală a preparatului, exprimată prin dispariția Ag HSV I și Ag HSV II din elementele structurale ale sângelui, precum și a anti HSV IgM din serul bolnavilor peste 3...6 luni după tratament. Concomitent a fost depistată acțiunea imunomodulatoare, manifestată prin descreșterea numărului de celule T-supresoare și normalizarea indicelui imunoregulator T-helper/T-supresor.

Toate aceste date ne permit să afirmăm că prin aplicarea metodei noastre de tratament al infecției cu *Herpes simplex* tip I și tip II se soluționează o importantă problemă de virusologie, clinică, obținând rezultatele terapeutice benefice, însoțite de ameliorarea indicilor imunologici și eliminarea virusului.

Pentru aprobarea metodei de tratament al infecției cu *Herpes simplex* propuse s-au efectuat investigații clinice și paraclinice prin metoda dublu-orb întru aprecierea eficacității metodei noi de tratament în clinica spitalului clinic de boli infecțioase "T. Ciorbă" al MS din RM.

Clinic au fost examinați 56 bolnavi în vârstă de la 16 până la 60 ani, majoritatea cărora au constituit-o femeile – 45 (78,4%), bărbați fiind 11 (21,6%), cu diagnosticul preliminar "Infecție herpetică labială" – 30 și "Infecție herpetică genitală" – 26. Ulterior bolnavii au fost repartizați în două loturi: experimental și martor, fiind completate succesiv,

odată cu internarea lor în staționar și s-au inclus respectiv 31 și 25 pacienți. Loturile au fost selectate după metoda selecției ocazionale, iar studiul realizat prin metoda dublu-orb. În lotul martor tratamentul s-a efectuat cu ungu. Florenali 0,5%, ungu. Tebropheni 3,0% și ungu. Oxolini 1,0% local, fiind administrate vitamine din grupul B, acid ascorbic, iar în unele cazuri, după necesitate, sedative și analgetice.

Bolnavilor din lotul experimental pe lângă cura de tratament tradițională li s-a mai administrat pacovirină (seria 001), iar din lotul martor – tratament tradițional plus pacovirină - placebo (seria 010). Pacovirină s-a administrat în doza de 50,0 mg (o pastilă) de 2 ori pe zi timp de 15 zile.

Supravegherea clinică și investigațiile paraclinice efectuate până și la sfârșitul curei de tratament demonstrează (tab. 1) că la bolnavii din lotul experimental s-au redus semnificativ termenele de apariție a noi erupții veziculoase, însoțite de simptome de arsură și prurit, constituind $4,7 \pm 0,18$ zile, față de $10,5 \pm 0,5$ zile ($P < 0,05$) la cei din lotul martor. De menționat că numai la 2 (6,4%) bolnavi din lotul experimental s-a observat o majorare a acestor termene până la 7...8 zile; neîncadrându-se în limitele termenelor lotului martor. Concomitent nu a fost înregistrat nici un caz de diminuare a termenelor de apariție a erupțiilor la bolnavii din lotul martor până la limitele celor din lotul experimental.

Evident, această circumstanță a dus la o reducere semnificativă a duratei medii de spitalizare a bolnavilor din lotul experimental fiind de $9,5 \pm 0,28$ zile, comparativ cu lotul martor – $19,3 \pm 0,32$ ($P < 0,05$). Trebuie de menționat că în perioada de supraveghere, care a durat 12 luni, au fost semnalate 16 cazuri de reactivare (recidive) a infecției herpetice la bolnavii din lotul martor (64,0%) și numai 5 (16,1%) cazuri în lotul experimental ($P < 0,05$), după un interval de 1...3 luni și 6...8 luni respectiv.

Pe parcursul evaluării bolii s-a observat o scădere semnificativă a termenelor de dispariție a disconfortului general, exprimat prin dureri, mialgii, nevralgii, frisoane etc. la pacienții din lotul experimental până la 6...7 zile (media $6,4 \pm 0,33$ zile) comparativ cu cei din lotul martor, la care au continuat să se manifeste o perioadă mai îndelungată – 12...14 zile (media $12,6 \pm 0,7$ zile), ($P < 0,05$).

Suprainfecții bacteriene au fost înregistrate în lotul experimental la 2 ($6,4 \pm 4,4$) bolnavi, iar în lotul martor la 7 ($28,0 \pm 8,4$) bolnavi, ceea ce a dus la o creștere a duratei de manifestare a erupțiilor.

Tabelul 1

Indicii clinici de bază la bolnavii cu infecție herpetică

Nr.	Indicii	Lot experimental (Nr.=31)		Lot martor (Nr.=25)		t
		Abs.	M \pm m	Abs.	M \pm m	
1	Durata spitalizării (zile)	9...12	$9,5 \pm 0,28$	18...20	$19,3 \pm 0,3$	22,5
2	Termenele de apariție a erupțiilor noi (zile)	4...5	$4,7 \pm 0,18$	9...12	$10,5 \pm 0,5$	10,9
3	Numărul recidivelor (cazuri)	5	16,1%	16	64,0%	4,1
4	Termenele dispariției disconfortului general (dureri, mialgii, nevralgii, frisoane etc.) (zile)	6...7	$6,4 \pm 0,33$	12...14	$12,6 \pm 0,7$	8,5
5	Suprainfecții bacteriene (cazuri)	2	6,4%	7	28,0%	2,2
6	Termenele de epitelizare (zile)	17...20	$18,7 \pm 1,0$	25...28	$26,9 \pm 1,0$	5,8

În paralel cu monitorizarea clinică și virusologică s-a efectuat testarea unor indici ai imunității celulare până și după tratament (a 17-a zi). Testările s-au efectuat prin metoda rozetelor și au inclus T-limfocitele (totale) și limfocitele T-helper și T-supresoare. Au fost investigați 56 bolnavi, inclusiv 31 din lotul experimental și 25 din lotul martor.

Este necesar de menționat că numărul de leucocite și limfocite la bolnavii din ambele loturi până la tratament a fost în limitele normei, iar după tratament esențial nu s-a schimbat.

Până la tratament numărul de limfocite T - totale era comparabil în ambele loturi alcătuind respectiv $1,1 \pm 0,11 \times 10^9/l$ în lotul experimental și $1,17 \pm 0,09 \times 10^9/l$ în lotul martor (tab. 2). După tratament acești indici nu s-au schimbat semnificativ ($P > 0,05$). Numărul de limfocite T-helper a alcătuit până la tratament în lotul experimental $0,65 \pm 0,05 \times 10^9/l$, iar în lotul martor – $0,60 \pm 0,05 \times 10^9/l$. După tratamentul cu pacovirină s-a înregistrat o tendință de creștere a numărului de limfocite T-helper în lotul experimental, atingând $0,83 \pm 0,08 \times 10^9/l$, pe când în lotul martor această creștere era mai moderată, atingând $0,7 \pm 0,06 \times 10^9/l$ ($P > 0,05$).

Cele mai esențiale schimbări pe parcursul tratamentului au avut loc în subpopulația de celule T-supresoare. În lotul experimental pe parcursul tratamentului a avut loc o descreștere semnificativă a numărului lor de la $0,45 \pm 0,03 \times 10^9/l$ până la $0,26 \pm 0,02 \times 10^9/l$, pe când în lotul martor indicii au rămas aproximativ la același nivel, până și după tratament alcătuind respectiv $0,57 \pm 0,05 \times 10^9/l$ și $0,52 \pm 0,04 \times 10^9/l$. Diferența dintre numărul de celule T-supresoare după tratament în loturile experimental și martor este statistic veridică ($t=6,5$; $P < 0,001$).

Pe baza descreșterii numărului de celule T – supresoare pe parcursul tratamentului s-au înregistrat schimbări semnificative ale indicelui imunoregulator (T-helper/T-supresori), care caracterizează starea imunității celulare. Dacă până la tratament el alcătuia în lotul experimental $1,9 \pm 0,18$ și $1,8 \pm 0,14$ în lotul martor, fiind scăzut în comparație cu norma, după tratament el revine la normal în lotul experimental, alcătuind $2,7 \pm 0,25$, iar în lotul martor rămâne la nivelul de $1,9 \pm 0,15$, diferența fiind statistic veridică ($t=2,9$; $P<0,005$).

Rezultatele obținute în urma testării indicilor imunologici pe parcursul tratamentului cu pacovirină a bolnavilor cu *Herpes simplex* demonstrează că administrarea preparatului a dus la o creștere moderată a numărului de limfocite T-helper și o descreștere semnificativă a numărului de limfocite T-supresoare cu normalizarea indicelui imunoregulator T-helper/T-supresor, ceea ce a influențat pozitiv evoluția maladiei în lotul experimental de bolnavi.

Diagnosticul clinic a fost confirmat prin aprecierea anti-HSV IgM și anti-HSV IgG, prezența antigenului HSV I și HSV II în conținutul veziculelor și elementelor de structură ale sângelui recoltat de la pacienții din ambele loturi (experimental și martor) până la și după tratament. Testarea paraclinică a bolnavilor cu infecție herpetică s-a efectuat prin MIF directă și AIE în baza echipamentului și truselor de diagnostic produse de firma "Sanofi Diagnostic Pasteur", Franța.

Rezultatele obținute au demonstrat că între indicii prezenței Ag HSV I și HSV II în mostrele recoltate de la bolnavii din loturile experimental și martor până la tratament nu există o diferență statistic veridică, constituind 54,8% și 52,0% ($t=0,2$) și 45,2% și 49,8% ($t=0,4$) respectiv. După tratament acești indici s-au micșorat evident la bolnavii din lotul experimental, constituind 12,9% pentru Ag HSV I și 9,6% – Ag HSV II, pe când în lotul martor s-a observat o micșorare nesemnificativă – 36,0% și 40,0% ($t=2,0$ și $2,7$) respectiv. Analiza în dinamică (după 3...6 luni) a prezenței markerilor (Ag HSV I și HSV II) virusului herpetic în elementele de structură ale sângelui (limfocite, leucocite, eritrocite) la bolnavii din lotul experimental demonstrează că la 12 din 20 (60,0%) bolnavi testați în intervalele de timp menționate markerii nominalizați au dispărut, în comparație cu 5 din 25 (20,0%) la bolnavii din lotul martor.

Rezultate similare s-au căpătat la aprecierea și evaluarea anti-HSV I IgM și anti-HSV II IgM – dacă până la tratament anticorpi specifici au fost determinați în 67,7% cazuri către – HSV I și 51,6% către HSV II la bolnavii din lotul experimental, 64,0% cazuri și 56,0% respectiv în lotul martor ($t=0,3$), apoi după tratament (3...6 luni) acești indici esențial s-au micșorat față de ambele tipuri de virus herpetic, la bolnavii din lotul experimental constituind 16,1% cazuri către HSV I și 12,9% către HSV II, neschimbându-se evident – 48,0% și 52,0% cazuri în lotul martor ($t=2,7$ și $3,4$). În acest context este necesar de menționat că prezența anti-HSV I IgG și anti-HSV II IgG a fost determinată aproximativ la același număr de bolnavi din ambele loturi până la tratament ($t=0,1$ pentru HSV I și $0,3$ pentru HSV II), după tratament numărul de bolnavi la care au fost depistați anti-HSV I IgG și HSV II IgG a scăzut nesemnificativ în ambele loturi ($T=0,3$; $0,1$) (tab. 2).

Indicii paraclinici de bază la bolnavii cu infecție herpetică primară și recidivantă

Tabelul 2

Nr.	Marcherii evidențiați		Lot experimental (Nr. = 31)		Lot martor (Nr.=25)		t
			Abs.	M±m	Abs.	M±m	
1	Prezența Ag HSV-1 în elementele de structură ale sângelui	1.1. Până la tratament	17	54,8±8,9	13	52,0±9,9	0,2
		1.2. După tratament	4	12,9±6,0	9	36,0±9,6	2,0
2	Prezența Ag HSV-2 în elementele de structură ale sângelui	2.1. Până la tratament	14	45,2±8,9	12	49,8±9,9	0,4
		2.2. După tratament	3	9,6±5,3	10	40,0±9,8	2,7
3	Anti-HSV-1 IgM	3.1. Până la tratament	21	67,6±8,3	16	64,0±9,6	0,3
		3.2. După tratament	5	16,1±6,6	12	48,0±9,9	2,7
4	Anti-HSV-2 IgM	4.1. Până la tratament	16	51,6±8,9	14	56,0±9,9	0,3
		4.2. După tratament	4	12,9±6,0	13	52,0±9,9	3,4
5	Anti-HSV-1 IgG	5.1. Până la tratament	22	70,9±8,2	18	72,0±8,9	0,1
		5.2. După tratament	20	64,5±8,5	17	68,0±9,3	0,3
6	Anti-HSV-2 IgG	6.1. Până la tratament	15	48,4±8,9	13	52,0±9,9	0,3
		6.2. După tratament	12	38,7±8,7	10	40,0±9,8	0,1
7	T-limfocite (total)	7.1. Până la tratament	31	1,1±0,11	25	1,17±0,09	0,5
		7.2. După tratament	31	1,09±0,1	25	1,22±0,1	0,9
8	T-limfocite (helperi)	8.1. Până la tratament	31	0,65±0,06	25	0,60±0,05	0,6
		8.2. După tratament	31	0,83±0,08	25	0,70±0,06	1,44
9	T-limfocite (supresori)	9.1. Până la tratament	31	0,45±0,03	25	0,57±0,05	2,0
		9.2. După tratament	31	0,26±0,02	25	0,52±0,04	6,5
10	Indicele T-helperi/T-supresori	10.1. Până la tratament	31	1,9±0,18	25	1,80±0,14	0,5
		10.2. După tratament	31	2,7±0,25	25	1,90±0,15	2,9

Pentru ilustrarea eficacității pacovirinei la bolnavi cu *Herpes simplex* prezentăm următoarele cazuri clinice:

1. Bolnava N., 26 ani, nr. fișei 1029, s-a internat la 6.04.99 cu acuze la senzație de arsuri, dureri, usturime la față în regiunea buzelor, slăbiciune generală, febră 37,3°C. În regiunea labială se depistau multiple vezicule cu lichid transparent, care au apărut cu 3 zile înainte. Ganglionii limfatici periferici sunt măriți. În anamneză din copilărie periodic are astfel de recidive. S-a stabilit diagnosticul de *Herpes simplex* tip I, recidivant. A fost testată: 6.04.99, Hb. – 125 g/l, Er. – 4,2 x 10¹²/l, leuc. – 4,3 x 10⁹/l, nes. – 1%, segm. – 70%, eoz. – 1%, limf. – 23%, mon. – 5%, VSH – 2 mm/oră. Din elementele depistate Ag HSV-1, iar din ser – anti-HSV – 1 IgM.

6.04.01 Testarea indicilor imunității celulare prin metoda rozetelor: T-totale – limfocite 0,6 x 10⁹/l (62,0%), T-active – 0,17 x 10⁹/l (17%); T-termo – 0,1 x 10⁹/l (1%); T-helper – 0,3 x 10⁹/l (32%); T-supresor 0,3 x 10⁹/l, T-helper/T-supresor – 1,0.

S-a instituit tratament cu ung. Florenali 0,5% aplicații locale și pacovirină 50,0 mg de 2 ori pe zi 15 zile. În urma tratamentului efectuat apariția de noi vezicule s-a stopat peste 1 zi, iar erupțiile au dispărut peste 4 zile, odată cu ele dispărând și acuzele locale. A fost testată după terminarea tratamentului cu pacovirină: leucocite – 6,5 x 10⁹/l, limfocite – 2,1 x 10⁹/l (32%), T-totale – 1,1 x 10⁹/l (58%), T-activ – 0,3 x 10⁹/l (16%), T-termo – 0,5 x 10⁹/l (23%), T-helper – 0,75 x 10⁹/l (36%), T-supresor – 0,35 x 10⁹/l (17%), T-helper/T-supresor – 2,1.

Testarea Ag HSV-1 în elementele structurale a sângelui după terminarea tratamentului a depistat lipsa acestuia, iar în ser au dispărut anticorpii – anti-SV IgM.

Supravegherea timp de un an a pacientei nu a depistat apariția de recidive ale maladiei.

2. Bolnava Z., 26 ani, nr. fișei 963, a fost internată cu acuze la dureri, usturime, prurit în regiunea organelor genitale. Pe pereții vaginului în regiunea colului uterin se depistau vezicule cu lichid transparent și suprafețe erozive. Este bolnavă timp de un an. Maladia evoluează cu recidive și remisii. Acum recidivează a 5-a oară. S-a tratat cu ung. Simptomicini, băițe, tetraciline *per os*. Acutizarea este des legată de începutul mensis. A fost testată: Hb – 122 g/l, er. 4,1 x 10¹²/l, leuc. – 5,6 x 10⁹/l, neseg. – 1%, segm. – 54%, eoz. – 5%, limf. – 34%, mon. 6%, VSH – 6 mm/oră. Din elementele de structură ale sângelui s-a depistat Ag HSV-2, iar din ser – anti - HSV IgM tip II. Testarea indicilor imunității celulare: T-totale – 1,2 x 10⁹/l (63%), T-active – 0,25 x 10⁹/l (13%), T-termo – 0,4 x 10⁹/l (21%), T-helper – 0,9 x 10⁹/l (48%), T-supresor – 0,3 x 10⁹/l (16%), T-helper/T-supresor – 3,0.

A fost instituit tratamentul cu pacovirină 50,0 mg de 2 ori pe zi timp de 15 zile și băițe cu romaniță și calendulă local.

Acuzele la dureri și usturime au dispărut peste 3 zile. Dispariția erupțiilor – peste 5 zile.

Indicii de laborator după terminarea tratamentului: leucocite – 3,6 x 10⁹/l, limfocite – 1,2 x 10⁹/l (32%), T-total – 0,8 x 10⁹/l (68%), T-activ – 0,6 x 10⁹/l (52%), T-termo – 0,05 x 10⁹/l (4%), T-helper – 0,58 x 10⁹/l (49%), T-supresor – 0,22 x 10⁹/l, T-helper/T-supresor – 2,6.

Ag – HSV tip II în elementele structurale ale sângelui nu se depistează în anti HSV IgM - negativ.

În urma supravegherii timp de un an nu s-au observat recidive ale maladiei.

Rezultatele căpătate în urma investigațiilor clinice și paraclinice (datele virusologice și imunologice) denotă prezența unei tendințe de îmbunătățire a indicilor imunității celulare și celor virusologici, ce corelează cu starea clinică a bolnavilor.

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

Se recomandă de utilizat în tratamentul complex al infecției cu *Herpes simplex* tip 1 și tip 2 pacovirină, care se administrează *per os* în doză de 50 mg de 2 ori pe zi timp de 15 zile.