

616-097
0-68

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
NICOLAE TESTEMIȚANU

**OPTIMIZAREA
TRATAMENTULUI COMPLEX
AL UNOR IMUNODEFICIENȚE**

Recomandare practică

CHIȘINĂU
2011

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
NICOLAE TESTEMIȚANU

OPTIMIZAREA TRATAMENTULUI COMPLEX AL UNOR IMUNODEFICIENȚE

Recomandare practică

728498

Universitatea de Stat de
Medicină și Farmacie
«Nicolae Testemițanu»
Biblioteca Științifică Medicină

sl2

Chișinău
Centrul Editorial-Poligrafic *Medicina*
2011

141

CZU 616-097(076.5)

O 68

Aprobată și recomandată de Comisia științifico-metodică de profil medico-biologic a Ministerului Sănătății al Republicii Moldova, procesul-verbal nr. 1 din 27 ianuarie 2011, de Consiliul de experți al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova, de Consiliul Metodic Central al USMF Nicolae Testemițanu, procesul-verbal nr. 2 din 31 martie 2011

Autori: *Victor Ghicavii* – dr.hab.med., profesor universitar
Ina Pogonea – dr. med., conferențiar universitar
Nicolae Bacinschi – dr. med., conferențiar universitar
Victor Pântea – dr.hab.med., profesor universitar
Vlada-Tatiana Dumbrava – dr.hab.med., profesor universitar
Sergiu Ghinda – dr.hab.med., profesor universitar
Lucia Andrieș – dr.hab.med., profesor universitar
Gheorghe Mușet – dr.hab.med., profesor universitar

Recenzenți: *Minodora Mazur* – dr.hab.med., profesor universitar
Constantin Babiuc – dr. med., profesor universitar

Redactor: *Lidia Căssa*

Machetare computerizată: *Vera Florea*

Lucrarea este adresată medicilor imunologi, interniști, dermatovenerologi, reumatologi etc.

DESCRIEREA CIP A CAMEREI NAȚIONALE A CĂRȚII

Optimizarea tratamentului complex al unor imunodeficiențe: Recomandare practică / *Victor Ghicavii, Ina Pogonea, Nicolae Bacinschi* [et al.]; Univ. de Stat de Medicină și Farmacie *Nicolae Testemițanu*. – Ch.: CEP *Medicina*, 2011. – 24 p.

Bibliogr.: p. 22-23 (15 tit.). – 100 ex.

ISBN 978-9975-913-65-2

616-097(076.5)

O-68

ISBN 978-9975-913-65-2

© CEP *Medicina*, 2011

© V. Ghicavii și alții, 2011

NOȚIUNE DESPRE IMUNITATE ȘI IMUNOTERAPIE

Imunitatea este, poate, una dintre cele mai „elegante”, mai complexe și mai evoluat sistem naturale ale ființei umane. Ea reprezintă un mecanism foarte fin, prin care organismul uman face deosebirea între ceea ce este nociv pentru el („intrușii”) și ceea ce poate fi lăsat să pătrundă în el [4, 7]. Mecanismele de rezistență și imunitate începând de la bacterii, sunt prezente pe toată scara evolutivă a organismelor, devenind tot mai complexe.

Actualmente, în legătură cu agravarea stării ecologice, se observă o creștere a numărului maladiilor însoțite de imunodeficiențe. Circa 50% din imunodeficiențe sunt cauzate de producerea deficitară a anticorpilor, 10% – de defectul imunității celulare, 18% – de suprimarea activității fagocitelor, 20% sunt imunodeficiențe mixte, iar 2% – deficiențe ale proteinelor complementului [6, 9].

Dereglările sistemului imunitar, care necesită în mod obligatoriu farmacoimunoterapie, se clasifică în patru grupe principale: 1) stările imunodeficitare (ereditare sau, cel mai frecvent, dobândite); ele constituie imunodeficiențele minore ale unor componente separate ale sistemului imunitar, cum ar fi deficitul sistemului complementului (defectul congenital al inhibitorului C₁-esterazei, care cauzează edeme pseudoalergice recidivante); 2) maladiile autoimune (se caracterizează prin dereglarea recunoașterii antigenului); 3) maladiile alergice; 4) stările limfoproliferative [8, 10]. Aceste situații prin de talentul și intelectul uman dețin un rol semnificativ în dezvoltarea imunodeficiențelor secundare. Din aceștia fac parte și agenții farmacologici contemporani, care, în mare măsură, influențează activitatea imunoprotectoare a organismului. Drept exemplu destul de convingător servesc antibioticele – tetracilinele, aminoglicozidele, rifampicina – care provoacă imunodepresie. S-a demonstrat că administrarea neargumentată și frecventă a preparatelor antimicrobiene în procesele infecțioase-inflamatorii recidivante, fără asocierea lor cu terapia imunocorectoare, poate provoca epuizarea rezervelor sistemului imunitar [11].

Pentru majoritatea medicilor a devenit clar că utilizarea antibioterapiei fără corijare imună este insuficientă în lupta cu creșterea morbidității infecțioase. Tratamentul cu antivirale și antimicotice poate fi inefficient la persoanele cu imunitate redusă. Din acest motiv este motivată elaborarea preparatelor ce stimulează reactivitatea imunologică și, în același timp,

potențează eficacitatea terapiei antimicrobiene. Preparatele menționate sunt incluse în grupa imunomodulatorilor – remedii cu acțiune imunotropă, ce restabilesc sau chiar majorează eficacitatea protecției imune.

Imunoterapia influențează activ sistemul imunitar, având drept scop normalizarea stării funcționale a acestuia. Ea este necesară atât în dereglările ereditare, cât și în cele dobândite ale sistemului imunitar.

Noțiunea *imunoterapie* conține un șir de explicații.

- **Imunoterapia** – metodă de corectare a imunității cu remedii speciale, obținute prin extragerea lor din elemente ale sistemului imunitar sau din analogii sintetici ai produselor sistemului imunitar (imunoglobuline, interleukine, interferoni etc.).

- **Imunostimularea** – stimularea selectivă sau nespecifică a componentelor inhibitate ale sistemului imunitar (timomimeticele, aditivele ș.a.).

- **Imunosupresia** – deprimarea hiperactivității componentelor sistemului imunitar, adesea a celui sistemic.

- **Imunomodularea** – o acțiune asupra sistemului imunitar, care conduce simultan la micșorarea hiperactivității și la stimularea componentelor suprimate ale acestuia.

- **Imunocorijarea** – o acțiune asupra sistemului imunitar, care contribuie la lichidarea defectelor lui și la restabilirea funcțiilor normale.

- **Imunoprofilaxia** – administrarea preparatelor (vaccinurilor etc.), pentru stimularea sistemului imunitar și creșterea rezistenței față de diverși agenți infecțioși.

- **Imunoreabilitatea** – un complex de acțiuni imunotrope, îndreptate spre restabilirea până la normal a parametrilor sistemului imunitar.

Arsenalul de preparate ce influențează sistemul imunitar este larg, deseori creând dificultăți pentru medic. Desigur, la baza selectării și utilizării raționale a preparatelor imunotrope stau studiul minuțios și anamnezei, tabloului clinic al maladiei și cercetările de laborator privind sistemul imunitar. Acestea vor permite următoarea clasificare a corelației dintre schimbările imune și tabloul clinic:

- pacienți cu manifestări clinice ale sistemului imunitar, însoțite de schimbări ale indicilor imunologici de laborator;

- pacienți cu semne clinice imunopatologice, dar fără dereglări ale parametrilor imunologici de laborator;

- pacienți cu modificări în analizele de laborator, dar fără simptome clinice care să demonstreze dereglări ale sistemului imunitar.

În primul caz se recomandă imunocorijare, asociată cu preparate pentru tratamentul maladiei de bază. Selectarea preparatelor, de obicei, nu prezintă probleme pentru specialiști. Celelalte două cazuri sunt destul de complicate. Dacă nu se depistează cauza dereglărilor parametrilor imunologici, este rațională supravegherea pacienților o perioadă oarecare, deoarece poate fi vorba de norme individuale, care ar fi explicate prin lipsa dinamicii.

Sistemul imunitar funcționează asemenea unei balanțe: când apare o dificultate, are loc o modulare a întregului sistem. Imunomodulatorul poate acționa selectiv asupra unui sau altui component al imunității, dar rezultatul final al acțiunii sale va fi întotdeauna multidirecțional [6, 7].

Clasificarea preparatelor imunotrope în două grupe – imunostimulatoare și imunodepresive – este destul de convingătoare și de aceea imunologii-clinicieni o folosesc pe larg. La ora actuală, se consideră rațională clasificarea imunotropelor în trei grupe: imunostimulatoare, imunodepresive și imunomodulatoare (preparate care pot normaliza parametrii de laborator în cadrul devierilor sistemului imunitar).

Cea mai simplă și comodă clasificare a imunomodulatoarelor este cea după proveniență, conform căreia imunomodulatoarele se împart în 3 grupe: endogene, exogene și sintetice.

I. *Preparatele de origine endogenă:*

1. Peptidele imunoreglatoare:

a) timice:

- naturale: T-activin, timalin, timoptin, timactid;
- semisintetice: timogen, imunofan;

b) obținute din măduvă osoasă: mielopid.

2. Citokinele:

a) interleukinele recombinante: roncoleukin, betaleukin.

b) interferonii:

- naturali: interferon alfa, interferon alfa-n1, interferon beta, interferon uman leucocitar;
- recombițați: interferon alfa-2a, interferon alfa-2b, peginterferon alfa-2a, peginterferon alfa-2b;

c) inductorii interferonilor:

- naturali: aloxin α , megosin, ridostin;
- semisintetici: amixin, arbidol, cicloferon.

II. Preparatele de origine exogenă:

1. Bacteriene:

- naturale: pirogenal, prodighiozan, bronhomunal, imudon, ribomunil, ruzam;
- semisintetice: licopid.

2. Vegetale: suc de echinacee, imunal.

3. Entomologice: imupurin, imuheptin, entoheptin, aloferon.

III. Preparatele de origine sintetică:

1. Cu greutate moleculară mică: levamizol, galavit, glutoxim, aloferon, diucifon, isoprinozin, imunomax.

2. Cu greutate moleculară mare: polioxidoniu.

CLASIFICAREA CLINICĂ A IMUNOMODULATOARELOR

I. Preparatele cu influență asupra rezistenței nespecifice:

1) de proveniență bacteriană: pirogenal, prodigiozan, muramildipeptid (licopid), ribomunil, bronhomunal;

2) de proveniență fungică: zimozan, nucleinat de sodiu;

3) de proveniență vegetală: tonizantele generale și adaptogenele (extract de eleuterococ, tinctură de lămâi, tinctură sau biomasă de Ginseng); preparatele din echinacee (imunal); extractul de aloe etc.;

4) sintetice: pentoxil, metiluracil, leucogen, arbidol, mildronat.

II. Preparatele cu influență preponderentă asupra imunității celulare (limfocitelor T):

1) de proveniență animalieră: preparatele din timus: T-activină, timalină, timozină, timotropină;

2) analogii peptidelor timusului, obținuți prin inginerie genetică: timozină, timactid, factorul plasmatic al timusului, fragmentele timopoitinei – TP3, TP4, TP5;

3) de origine sintetică: leacadin, diucifon, levamizol;

4) obținute prin sinteză peptidică: imunofan, timogen.

III. Preparatele cu influență preponderentă asupra imunității umorale (limfocitelor B):

1) de origine tisulară: mielopid;

2) obținute prin sinteză peptidică: dalargină, tafcină, rigină.

- IV. *Preparatele cu influență asupra imunității umorale și celulare:***
- 1) de origine biogenă: derinat;
 - 2) de origine sintetică: antioxidanții (acidul ascorbic, α -tocofe-rol, β -carotin, licopin);
 - 3) antihipoxanții: ubichinon (coenzima Q), olifen etc.
- V. *Preparatele cu influență preponderentă asupra fagocitozei:***
- 1) de origine biogenă: pirogenal, prodighiozan, nucleinat de so- diu;
 - 2) de origine sintetică: pentoxil, licopid, polioxidoniu.
- VI. *Preparatele cu influență asupra statusului interferonilor:***
- 1) preparatele interferonilor:
 - a) interferonii nativi: interferon alfa, interferon alfa-n1, interferon beta, interferon uman leucocitar;
 - b) interferonii recombinati: interferon alfa-2a, interferon alfa-2b, peginterferon alfa-2a, peginterferon alfa-2b.
 - 2) inductorii interferonilor:
 - a) de origine biogenă: leic-interferon;
 - b) de origine sintetică: cu masă moleculară mică (neovir, cicloferon, poludan, amixin); cu masă moleculară mare (ridostin, larifan).

Un domeniu nou în imunofarmacologie sunt produsele entomologi- ce – preparate bazate pe sistemul imunitar al insectelor. Specialiștii acor- dă atenție tot mai mare insectelor, clasificate în circa 1,5 mln. de specii, număr cu mult mai mare decât al plantelor. Insectele prezintă interes nu numai datorită diversității lor, dar și modului de a reacționa și a se apăra în anumite condiții ale mediului. În activitatea lor, oamenii s-au ciocnit mai mult cu consecințele negative ale impactului insectelor; totodată, însă, în unele situații, insectele sau formele lor de dezvoltare (larvele, pu- pele etc.) le-au salvat viața [2, 3, 5].

Din cele mai vechi timpuri, omul știe că cele mai simple, la prima vedere, insecte pot și să-i dăuneze, dar și să-l vindece. În medicina popu- lară se foloseau deseori insectele pentru cicatrizarea plăgilor, atenuarea durerilor, reglarea funcțiilor glandelor sexuale, ameliorarea imunității or- ganismului în diverse maladii. Actualmente, aceste rețete vechi își găsesc o altă aplicare în practică, iar cercetările științifice confirmă că insectele posedă capacități uimitoare de vindecare.

În evoluția lor, insectele și-au dezvoltat un sistem imunitar destul de puternic, care diferă totalmente de cel al omului. Această diferență, însă, nu-l face mai puțin eficient. Insectele sunt capabile să recunoască celula microbiană cu ajutorul receptorilor celulari și, drept răspuns, să sintetizeze peptide protectoare.

Lepidoptera produce câteva peptide antibacteriene ca răspuns la leziunile septice. Din hemolimfa larvelor de *Lepidoptera* s-a izolat o moleculă cu activitate antifungică și antibacteriană împotriva bacteriilor gram-pozitive. Produsele entomologice din insecte de ordinul *Lepidoptera* sunt obținute prin tehnologie specială din ouăle, pupele, larvele și insectele mature și includ întregul set de aminoacizi neesențiali (acid asparagic, serina, acidul glutamic, prolina, cisteina, glicina, alanina, tirozina) și esențiali (treonina, valina, metionina, izoleucina, leucina, fenilalanina, histidina, lizina, arginina, triptofanul). Dintre ei menționăm acizii aminici imunoactivi: acidul aspartic, treonina, serina, asparagina, acidul glutamic, alanina, valina, cisteina, acidul γ -aminobutiric, triptofanul. În afară de proteine, lipide și glucide, componente ale insectelor sunt și antioxidanții și keratina, care constituie aproximativ 4–5%, în funcție de stadiul de dezvoltare și specia insectei. Un rol important îl au aminoacizii esențiali și semiesențiali, în primul rând cisteina, care participă la sinteza glutationului și metionina, care se poate transforma în cisteină sau stimula procesele de sulfatare prin donarea sulfat-ionului [3, 5].

La fiecare etapă de dezvoltare, de la ou și până la pupă, insectele își schimbă componența, fapt ce le redă anumite proprietăți. La *Lepidoptera* în stadiul de ou predomină substanțele de natură proteică, de larvă – lipoproteinele, de pupă – proteinele (oligopeptide, aminoacizi), iar de adult – keratinele.

S-a dovedit că produsele obținute din pupele insectelor sunt de 7,5 ori mai eficiente în infecțiile provocate de *Escherichia coli* și de 11 ori mai active împotriva *Micrococcus lysodeikticus* și *Heliothis virescens* decât activitatea antimicrobiană a produselor din larve. Hemolimfa pupeilor, față de ou și larve, a demonstrat o activitate antimicrobiană și lizozomală indusă în timpul metamorfozei.

Savanții ruși au izolat două peptide din hemolimfa de *Calliphora vicina*, cu următoarea consecutivitate aminoacidă: HGVS $\overline{\text{GHGQHG}}\overline{\text{VHG}}$ (aloferon 1) și GVS $\overline{\text{GHGQHG}}\overline{\text{VHG}}$ (aloferon 2), care *in vitro* au condus la stimularea limfocitelor killer naturali, iar *in vivo* au contribuit la indu-

cerea producerii interferonilor. Adicional, s-a dovedit că aloferonii *in vivo* pe șoricea posedă efecte antitumorale și antivirale. Autorii susțin că toate aceste proprietăți, demonstrate experimental, pot avea efecte terapeutice, mai cu seamă cu caracter imunomodulator. La fel, insectele pot produce citokine cu acțiune modulatorie, fapt ce relatează că acestea pot servi drept sursă biofarmaceutică cu proprietăți antiinfecțioase și antitumorale. Cercetarile efectuate până în prezent au demonstrat că țesuturile insectelor conțin complexe lipoproteice cu efect imunomodulator. Prin urmare alimentele consumate, care includ preparate din insecte, vor ridica considerabil imunitatea omului față de acțiunile nefavorabile ale mediului înconjurător și ale infecțiilor cu diferiți agenți patogeni, mai ales ale infecțiilor virale. Astfel, există o posibilă cale de ridicare a imunității, care în mod sigur va mări longevitatea omului [1, 2].

Omul a învățat să exploreze resursele naturale, însă, spre regret, insectele au rămas practic încă neatinse până la ora actuală. Indiscutabil, ele reprezintă o sursă importantă pentru obținerea preparatelor farmacologice în viitorul apropiat. Din substanțele biologice active, izolate din insecte, se pot obține în perspectivă o mulțime de compuși noi, cu variate efecte farmacologice. Până în prezent, din corpul insectelor au fost extrase mai mult de 60.000 de substanțe biologice active, însă puține studii se referă la remediile medicamentoase obținute din părțile componente ale insectelor. Prin urmare, omul trebuie să exploreze corect resursele pe care i le oferă atât de generos natura.

În cadrul catedrei Farmacologie și Farmacologie Clinică a USMF "Nicolae Testemițanu" au fost elaborate și sintetizate preparate entomologice din insecte de ordinul *Lepidoptera*, familia *Lemantria* la diferite stadii de dezvoltare. Studiile s-au efectuat în cadrul Programului de Stat „Elaborarea și implementarea noilor preparate farmaceutice în baza utilizării materiei prime locale”, în baza a două proiecte: „Produse entomologice cu acțiune hepatoprotectoare, imunomodulatoare și antiinflamatoare” pentru anii 2007–2008 și „Utilizarea imupurinelor în profilaxia stărilor imunodeficientare dobândite” pentru anii 2009–2010.

Unul dintre produsele studiate este imupurina, obținut din insectele menționate mai sus la stadiul de pupă și care conține în componența sa un bogat complex lipoproteic.

Studiile experimentale, efectuate în conformitate cu recomandările naționale și internaționale de cercetare a substanțelor cu proprietăți imu-

notrope, au demonstrat că preparatul entomologic imupurin mărește marcant rezistența nespecifică a șoricelilor, relevată prin supraviețuirea a 70–80% din animalele infectate cu *Staphilococcus aureus*. Pretratarea cu imupurin a contribuit la stimularea capacității de fagocitoză a neutrofilelor și macrofagelor, la creșterea numărului de fagocite și a indicelui fagocitar. Complexele lipoproteice din componența imupurinelor pot fi considerate responsabile de acțiunea stimulatorie asupra neutrofilelor și macrofagilor, cu creșterea activității lor fagocitare și eradicarea infecției stafilococice.

Preparatul entomologic nu previne, ci ameliorează dezvoltarea și evoluția afecțiunii hepatice, indusă prin paracetamol, manifestată prin diminuarea hiperfermentemiei (AsAT, AlAT, FA etc.) și normalizarea proceselor metabolice.

Studiul privind influența imupurinelor asupra imunității celulare și umorale a fost efectuat prin metoda anticorpilor monoclonali, utilizând sângele a 10 persoane sănătoase. Investigațiile efectuate au demonstrat că la voluntari numărul leucocitelor și procentul limfocitelor oscilau în limitele normei. Astfel, valorile leucocitelor oscilau între 4,8 și $7,2 \times 10^9/L$, iar ale limfocitelor – între 22% și 40%. Analiza populațiilor limfocitelor a relevat că valoarea limfocitelor T totale (cu expresia markerului de suprafață CD_3) oscila între 63 și 81%, iar a limfocitelor B (cu receptorul membranal CD_{20}) – între 6 și 18%. În același timp, limfocitele T-helper (CD_4) aveau valori cuprinse între 34 și 54%, T supresoare cu activitate citotoxică (CD_8) – între 15 și 30%, iar celulele NK (CD_{16}) – între 7 și 27%. În urma examinării populațiilor și subpopulațiilor limfocitare, la unele persoane s-au constatat modificări imunologice de laborator: creșterea nesemnificativă a CD_3 (la 3 persoane), a CD_4 și CD_8 (la 2 persoane).

La suplimentarea limfocitelor voluntarilor *in vitro* cu imupurin, s-a observat o tendință de majorare a numărului limfocitelor T (CD_3) – de la $73,7 \pm 2,9\%$ până la $74,2 \pm 2,7\%$ și T supresoare cu activitate citotoxică (CD_8) – de la $21,7 \pm 2,09\%$ până la $22,7 \pm 2,6\%$ (tab. 1). Totodată, s-a constatat o creștere semnificativă a subpopulației limfocitelor T-helper (CD_4) – de la $44,2 \pm 2,7\%$ până la $52,2 \pm 2,1\%$ ($p < 0,05$). Concomitent, s-a determinat o tendință de micșorare a numărului celulelor NK (CD_{16}) – de la $16,5 \pm 2,8\%$ până la $12,7 \pm 3,9\%$ ($p > 0,05$), a numărului

limfocitelor B (CD₂₀) – de la 9,6 ± 2,2 % până la 7,8 ± 1,2% (p>0,05) și a HLA- DR – de la 9,2 ± 1,4 % până la 6,3 ± 0,9% (p>0,05).

Un parametru important în aprecierea acțiunii preparatului studiat asupra imunității celulare este indicele imunoreglator, determinat prin raportul CD₄:CD₈, care, în normă, oscilează între 1,7 și 2,6. La persoanele incluse în studiu, acesta a constituit 2,03, cu valori cuprinse între 1,37 și 3,25, la 2 persoane – sub valori normale, la 2 persoane – peste limita maximă, iar la 6 – în limite normale.

Proba cu imupurin a contribuit la creșterea indicelui imunoreglator până la 2,43, cu normalizarea celui micșorat și a celui majorat. În același timp, la 2 persoane indicele a depășit limitele normei (tab. 1).

Tabelul 1

Acțiunea imupurinelor asupra limfocitelor și subpopulațiilor lor (receptorului de antigen al proporției limfocitelor)

Indicii (n= 10)	CD ₃ , %	CD ₄ , %	CD ₈ , %	CD ₁₆ , %	CD ₂₀ , %	HLA – DR, %
Proba de control	73,7 ± 2,9	44,2 ± 2,7	21,7 ± 2,1	16,5 ± 2,8	9,6 ± 2,2	9,2 ± 1,4
Proba cu imupurin	74,2 ± 2,7 p>0,05	52,2 ± 2,1 p<0,05	22,7 ± 2,6 p>0,05	12,7 ± 3,9 p>0,05	7,8 ± 1,2 p>0,05	6,3 ± 0,9 p>0,05

Rezultatele obținute au demonstrat că imupurinelor a manifestat preponderent o acțiune imunomodulatoare, cu caracter *de imunostimulare*, la persoanele cu activitate imunitară celulară scăzută, sau *de imunodepresie*, la cele cu activitatea crescută, fapt relevat și prin creșterea indicelui imunoreglator. Procentul celulelor killer (NK) și al limfocitelor B nu s-a modificat esențial.

Testarea *in vitro* a influenței imupurinelor asupra imunității celulare (limfocitelor T și subpopulațiilor lor) și umorale (limfocitelor B) s-a efectuat prin reacția de formare a rozetelor cu eritrocite de berbec. Cu acest scop, în studiu au fost incluse 28 de persoane (cu patologii alergice presupuse, care necesitau examinări imunologice) la care s-a determinat creșterea numărului limfocitelor T, limfocitelor T teofilinrezistente (T-helperi), limfocitelor T teofilinsensibile (Tsupsoare), limfocitelor B

și a indicelui de modulare (IM). Indicele de modulare s-a calculat prin raportul dintre proba cu preparat și proba-martor. Valorile indicelui de modulare sub 0,8 relatează o acțiune imunodepresivă a preparatului, valorile peste 1,2 – o acțiune imunostimulatoare, iar valorile cuprinse între 0,8 și 1,2 – fără modificări.

Preparatul entomologic s-a utilizat în doze (0,02 g) ce corespund celor nictemerale recomandate pentru pacienți. Rezultatele cercetărilor au demonstrat că imupurinel a contribuit la micșorarea procentului limfocitelor T de la $56,0 \pm 0,86$ până la $34,1 \pm 2,89$ ($p < 0,001$), cu un indice de modulare (IM) de $0,62 \pm 0,05$, ce denotă o acțiune imunodepresivă. Concomitent, s-a constatat și diminuarea procentului limfocitelor T teofilinrezistente (T-helperi) de la $40,9 \pm 1,25$ până la $31,6 \pm 2,11$ ($p < 0,05$), cu IM de $0,78 \pm 0,05$. Procentul limfocitelor T sensibile la teofilină (T supresoare) a crescut de la $15,2 \pm 3,04$ până la $24,4 \pm 2,09$ ($p < 0,05$). În acest caz, indicele de modulare a constituit $1,66 \pm 0,14$, ceea ce denotă o acțiune imunostimulatoare a imupurinelui (tab. 2).

Procentul limfocitelor B la pacienții examinați a crescut dublu, norma fiind de 5–15. Imupurinel a contribuit la micșorarea numărului limfocitelor B de la $31,9 \pm 1,29\%$ în proba-martor până la $26,4 \pm 1,73\%$ în cea experimentală. În acest caz, indicele imunomodulator a constituit $0,84 \pm 0,05$, ceea ce remarcă o acțiune modulatoră asupra limfocitelor B (tab. 2).

Tabelul 2

Acțiunea imupurinelui asupra procentului de limfocite (M \pm m)

Indicii	Proba-martor	Proba experimentală cu imupurin (nr. 24)
Limfocite T (%) IM	$56,0 \pm 0,86$	$34,1 \pm 2,89$ * $0,62 \pm 0,05$
Limfocite T/TFR (%) IM	$40,9 \pm 1,25$	$31,6 \pm 2,11$ * $0,78 \pm 0,05$
Limfocite T/TFS (%) IM	$15,2 \pm 3,04$	$24,4 \pm 2,09$ * $1,66 \pm 0,14$
Limfocite B (%) IM	$31,9 \pm 1,29$	$26,4 \pm 1,73$ * $0,84 \pm 0,05$

* Statistică veridică; $p < 0,05$.

În baza rezultatelor experimentale s-a demonstrat că imupurinel a provocat o depresie ușoară a imunității celulare, relevată prin micșorarea numărului limfocitelor T, cu modularea limfocitelor T teofilinrezistente (T helperi) și stimularea limfocitelor T teofilinsensibile (T supresoare). Concomitent, preparatul entomologic a manifestat o acțiune modulatorie asupra imunității umorale, remarcată prin reducerea nivelului limfocitelor B. Deci, imupurinel a exercitat preponderent o acțiune imunomodulatorie asupra imunității celulare și umorale.

Cercetările experimentale *in vitro* și *in vivo* au demonstrat că preparatul entomologic mărește semnificativ rezistența nespecifică a organismului, intensifică fagocitoza neutrofilelor și macrofagelor, manifestă o acțiune imunomodulatorie asupra imunității celulare (majorarea numărului T-helperilor, indicilor imunoreglator și imunomodulator) și umorale (diminuarea sau corijarea numărului limfocitelor B).

TRATAMENTUL COMPLEX CU IMUPURIN AL PACIENȚILOR CU HEPATITE VIRALE

Scopul studiului: evaluarea eficacității tratamentului complex cu imupurin al pacienților cu hepatită virală C cronică.

Sarcinile studiului: elucidarea particularităților evoluției tabloului clinic; dinamica parametrilor biochimici, serologici și imunologici la pacienții cu hepatită virală C cronică.

Materiale și metode. Studiul a inclus 15 bolnavi cu hepatită virală C cronică (8 bărbați și 7 femei), cu vârsta cuprinsă între 24 și 60 ani și cu o vechime a maladiei de 4–6 ani (de 4 ani – 5 pacienți, de 5 ani – 5 pacienți, de 6 ani – 5 pacienți).

Pacienții au fost examinați clinic: anamneza, palparea și percuția ficatului și a splinei; la necesitate, examinarea și a altor organe și sisteme.

Pentru a confirma diagnosticul clinic, s-au efectuat investigații serologice de decelare a markerilor hepatitei virale C (anti-HVC IgM și anti-HVC tot.).

Pentru aprecierea evoluției hepatitei s-au determinat parametrii biochimici: AIAT, bilirubina totală, proba cu timol; s-au examinat conținutul hemoglobinei, indicele de culoare și numărul eritrocitelor, leucocitelor și trombocitelor.

În scopul determinării statusului imun, bolnavii au fost supuși investigațiilor imunologice, pentru aceasta utilizând teste imunologice de nivelul I. A fost studiată formula leucocitară și s-a calculat numărul de leucocite și limfocite (relativ și absolut) în sângele periferic. Limfocitele, separate din sângele heparinizat, au fost utilizate pentru a aprecia parametrii imunității mediate celular. În acest scop s-au determinat numărul relativ și numărul absolut de:

- limfocite T și T active (celule formatoare de rozete E totale și de mare afinitate sau active);
- limfocite formatoare de rozete E teofilinrezistente și teofilinsensibile;
- limfocite formatoare de rozete E termostabile (37°C);
- limfocite B (celule formatoare de rozete complementare EAC-RFC).

Activitatea imunității umorale a fost apreciată prin determinarea concentrației imunoglobulinelor serice (IgM, IgG, IgA), prin imunodifuzie radială Mancini, și a complexelor circulante.

Monitorizările clinică, biochimică și imunologică s-au efectuat până și după tratament.

Administrarea preparatului

Imupurinul a fost administrat câte 1 capsulă a 150 mg de 2 ori/zi (dimineața și seara), după mese. Durata tratamentului – 3 luni. Studiul s-a efectuat fără placebo. Eficacitatea imupurinului nu a fost comparată cu a altor medicamente.

Rezultatele obținute

Simptomatologia clinică a fost săracă. Dureri sub rebordul costal drept s-au constatat la 8, slăbiciune generală – la 6 din 15 pacienți examinați. După 3 luni de tratament, aceste simptome clinice au dispărut. La toți pacienții s-a constatat hepatomegalie (de la 1 cm până la 5 cm mai jos de rebordul costal drept), iar la 10 dintre ei s-a depistat și splenomegalie (de la 1 cm până la 4 cm mai jos de rebordul costal stâng).

După tratament s-a observat o micșorare a dimensiunilor ficatului și splinei. La 10 pacienți ficatul se palpa la rebord, iar la 6 – splina

Activitatea ALAT a fost normală la 5 pacienți și mărită la 10 (până la 2,2 mmol/h/L). După 3 luni de tratament, la pacienții cu valori crescute s-a observat o diminuare a activității transaminazei, dar fără a se normaliza. Valorile bilirubinei totale s-au menținut normale până și după tra-

tament. Proba cu timol a fost mărită la 10 pacienți (de la 4,14 până la 24 un). După tratament, indicii probei cu timol la unii pacienți s-au micșorat considerabil, dar nu s-au normalizat. Numărul de eritrocite, conținutul de hemoglobină și indicele de culoare au fost în limitele normei și nu s-au modificat.

La începutul tratamentului la 5 pacienți, numărul de leucocite era micșorat ($2,2 \times 10^9/l$), dar după tratament el s-a mărit (până la $7,1 \times 10^9/l$). La ceilalți pacienți, modificări nu s-au constatat.

Statusul imun. Înainte de tratament, la toți bolnavii aflați în studiu au fost depistate disfuncții imune: deficiență celulară T (la 12) și dezechilibru al funcțiilor imunoreglatoare; leucopenie severă ($2,2-2,3 \times 10^9/l$) (la 5); limfocitoză ușoară (la 8); micșorarea numărului de limfocite TFR (la 9) și TFS (la 8); creșterea concentrației IgG (la 6) și a complexelor imune circulante (la 8).

În urma tratamentului cu imupurin s-a constatat ameliorarea statusului imun la majoritatea bolnavilor – prin majorarea și/sau micșorarea indicilor studiați. Astfel, după tratament, s-a restabilit numărul leucocitelor, s-a normalizat numărul ușor crescut al limfocitelor și s-a redus deficiența imunității celulare (la 10 din 12 pacienți).

Numărul de limfocite T totale a crescut îndeosebi pe contul subpopulației de celule teofilinrezistente și mai puțin pe contul celor teofilinsensibile. După tratament, la 8 din 10 bolnavi s-a ameliorat indicele LTL, raportul numeric (fiziologic) dintre limfocitele T și celelate celule leucocitare, iar la 7 din 12 bolnavi – și indicele de imunoreglare (TFR/TFS). Cel din urmă s-a normalizat indiferent de tipul dereglării: stare de imunosupresie sau de hiposupresie. Tratamentul a fost bine suportat. Reacții adverse nu s-au constatat.

TRATAMENTUL COMPLEX CU IMUPURIN AL AFECȚIUNILOR IMUNODEFICITARE (HIV SIDA, FORMELE SIMPTOMATICĂ ȘI ASIMPTOMATICĂ)

Scopul studiului: elucidarea posibilității administrării imupurinului în profilaxia și tratamentul complex al pacienților cu imunodeficiențe în infecția HIV SIDA.

Materiale și metode. Studiul a inclus 12 pacienți cu infecție HIV, dintre care 2 cu formă asimptomatică și 10 cu formă simptomatică, aso-

ciată cu maladii concomitente (1 – cu HVB + HVC, 1 – cu herpes zoster, 2 – cu TBC pulmonară diseminată, 2 – cu HVB, dintre care 1 cu sarcoma Kaposi, 3 – cu candidoză orofaringiană, 1 – cu psoriazis și candidoză orofaringiană). Unsprezece pacienți au administrat imupurin câte 300 mg/zi, asociat cu TARV. Un pacient a primit doar imupurin, timp de 9 luni.

Pe toată perioada studiului, pacienții au fost examinați clinic și anamnestic. Pentru confirmarea infecțiilor virale au fost efectuate investigații serologice: decelarea markerilor ARN HIV, markerilor hepatitei virale C (anti-HVC tot.), hepatitei virale B (AgHBs, anti-HBcor sumar). Pentru aprecierea evoluției hepatitei s-au determinat parametrii biochimici: AlAT, bilirubina totală, proba cu timol.

S-a efectuat analiza generală a sângelui, cu determinarea numărului eritrocitelor, leucocitelor și trombocitelor, conținutului hemoglobinei și indicelui de culoare.

Pentru aprecierea imunodeficienței s-au efectuat investigații imunologice: determinarea markerului de suprafață specific infecției HIV CD₄.

Schema prescrierii tratamentului. Toți pacienții au făcut tratament cu imupurin (6–3 luni, 4–6 luni, iar 2 au insistat să continue tratamentul timp de 9 luni – câte 2 capsule a 150 mg după 2 ore de la cină. Studiul s-a efectuat fără placebo. Pacienții au participat în studiu benevol. Indicii clinici și paraclinici s-au determinat o dată la trei luni.

Rezultatele obținute. E necesar de menționat că simptomatologia clinică a bolnavilor era destul de săracă. Pe parcursul tratamentului, acuzele pacienților simptomatici au dispărut. Toate maladiile asociate nu s-au acutizat, rămânând în stadiul de remisie completă pe parcursul tratamentului. Pacientul cu HIV în asociere cu herpes zoster nu a avut recidive herpetice.

După 3–4 luni de la inițierea tratamentului cu imupurin, s-a determinat creșterea procentului limfocitelor T-helper (CD₄) – de la 296,7±95 până la 302±88, ($p>0,05$), iar la un pacient CD₄ a crescut de la 635 la 807% la a 6-a lună de tratament (*tab. 3*).

Tabelul 3

Dinamica creșterii CD₄ la pacienții cu HIV

Parametrii	Până la tratament	După 3–4 luni
CD ₄	296,7±95%	302±88%

$p>0,1$

La începutul tratamentului cu imupurin s-a determinat ARN HIV la toți pacienții: (la 9, cantitatea de ARN HIV era <400, la 1-576, la 1-5670, la 1-35 400). Din cauza devierii mari a indicilor, nu a fost posibilă efectuarea statisticii. Astfel, spre finele lunii a 4-a, 11 pacienți aveau ARN HIV <400.

Pacientul nr. 3 a refuzat TARV și a inițiat tratamentul cu imupurin, fără tratament de baza. Astfel, se observă o dinamică pozitivă a maladii, cu micșorarea încărcăturii virale de la 35 400 până la 2 500 după 4 luni, iar după 9 luni - <400 (micșorarea cantității de CD₄ nu s-a determinat, rămânând la datele inițiale (346) după 3 luni, iar după 9 luni, CD₄ era 900 u.c.) (tab.4).

Tabelul 4

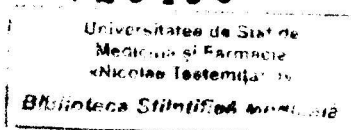
Dinamica încărcăturii virale ARN HIV în infecția HIV peste 4 luni

ARN HIV	Pacienții tratați cu imupurin											
	1	2	3 Fără TARV	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Inițial	<400	5670	35400	<400	<400	<400	<400	567	<400	<400	<400	<400
După tratam.	<400	<400	2500	<400	<400	<400	<400	<400	<400	<400	<400	<400

După tratament s-a observat o micșorare a dimensiunilor ficatului la 3 pacienți, care sufereau de hepatite virale. La inițierea tratamentului, activitatea AIAT era crescută la 2 pacienți. Astfel, la un pacient cu HVC, valoarea inițială a AIAT era 113,6 mmol/L, iar după 4 luni a revenit la 18,0 mmol/L. La același pacient, proba cu timol s-a micșorat de la 8,1 un. până la 2,5 un. spre finele lunii a 4-a de tratament. La pacientul al doilea care suferea de HVC+HVB, inițial activitatea AIAT a constituit 95,7 mmol/L, iar după 3 luni de tratament cu imupurin s-a micșorat până la 79,5 mmol/L. Proba cu timol la acest pacient s-a redus de la 7,1 un. la 5,8 un. la finele lunii a 3-a de tratament. La toți pacienții, bilirubina totală era în limitele normei și nu a suferit modificări pe fundalul tratamentului cu imupurin.

La examinarea inițială, numărul de eritrocite, conținutul de hemoglobină și indicele de culoare au fost normale și nu s-au modificat după tratament. La începutul tratamentului, numărul leucocitelor era micșorat (sever) la 2 pacienți (2,5 x10⁹/L și 2,9 x10⁹/L), dar care după tratament a

728498



crescut la ambii pacienți până la $3,7 \times 10^9/L$. La ceilalți 10 pacienți, modificări nu s-au constatat.

Pe parcursul tratamentului, pacienții nu au avut nici o reacție adversă sau alte manifestări nedorite. Toți pacienții au suportat bine tratamentul și nici unul nu a refuzat tratamentul.

ELUCIDAREA EFICACITĂȚII IMUPURINULUI ÎN TRATAMENTUL COMPLEX AL AFECȚIUNILOR CUTANATE AUTOIMUNE

Scopul studiului: aprecierea eficacității terapeutice a preparatului imupurin în tratamentul complex al diferitor forme de psoriazis și furunculoză cronică.

Sarcinile studiului: studierea eficacității terapeutice a preparatului imupurin prin evoluția tabloului clinic și indicilor paraclinici (limfocitelor T și B); determinarea toleranței la preparat și a reacțiilor adverse.

Materiale și metode. Lotul de studiu a inclus 15 pacienți (7 – cu psoriazis, 3 – cu eritrodermie psoriazică, 5 – cu furunculoză). Pacienții, în baza acordului în scris, au fost examinați clinic și paraclinic.

Eficacitatea terapeutică s-a apreciat în baza simptomelor clinice (semnele inflamației: edem, hiperemie, dureri etc.) și a parametrilor paraclinici – analiza generală a sângelui și a urinei, a indicilor biochimici (bilirubina, AsAT, AlAT, proba cu timol, profilul glicemic), bacteriologici (determinarea florei microbiene) și imunologici (studierea limfocitelor T și B).

Schema prescrierii medicamentului

Preparatul imupurin a fost prescris câte o capsulă a 150 mg de 2 ori/zi – după o oră de la dejun și cină, timp de 2 luni.

Rezultatele obținute

Lotul de studiu a inclus două grupe:

Grupa I – 10 pacienți, care au administrat tratament conform standardelor;

Grupa a II-a – 15 pacienți, cărora li s-a administrat imupurin și tratamentul standard.

– În studiu au participat 15 femei cu vârsta de 40–60 ani, cu o vechime a bolii de 1–10 ani. Durata tratamentului a fost de 2 luni.

În tratamentul psoriazisului diseminat vulgar, eritrodermiei psoriazice, furunculozei cronice, imupurinul a demonstrat efecte pozitive, manifestate prin:

- reducerea fenomenelor inflamatorii (au disparut în timp mai rapid);
- mai puține recidive și cu un proces mai puțin diseminat (remisiunea la pacienții tratați cu imupurin era mai mare de 4 luni, în comparație cu lotul-martor, la care a durat 2 luni);
- micșorarea elementelor cutanate;
- creșterea intervalului dintre recidivele maladiei;
- o mică creștere a numărului limfocitelor T și B după tratament (1-2%).

CONCLUZII

1. Preparatul entomologic a demonstrat proprietăți imunotrope relevante asupra organismului, manifestate prin creșterea rezistenței nespecifice, intensificarea proceselor fagocitozei neutrofilelor și macrofagelor, creșterea numărului și indicelui fagocitar.

2. Imupurinul posedă proprietăți imunomodulatoare, manifestate prin acțiuni benefice asupra indicilor imunității celulare și umorale (normalizarea numărului limfocitelor T și B, limfocitelor TFS și TFR; modificarea indicelui de imunoreglare).

3. La includerea imupurinului în tratamentul complex al pacienților cu hepatită virală C cronică s-au determinat: ameliorarea simptomatologiei clinice, reducerea hepato- și splenomegaliei și diminuarea activității transaminazelor și probei cu timol.

4. În tratamentul hepatitei virale C cronice, imupurinul manifestă proprietăți imunomodulatoare: normalizarea numărului de limfocite totale și subpopulațiilor lor, precum și a indicelui de imunoreglare.

5. Tratamentul complex cu imupurin al pacienților cu infecția HIV SIDA s-a soldat cu ameliorarea simptomatologiei clinice, micșorarea încărcăturii virale ARN HIV și creșterea markerului de suprafață CD₄.

6. Imupurinul s-a dovedit a fi compatibil cu preparatele antiretrovirale (TARV), folosite în tratamentul specific al infecției HIV.

7. Tratamentul cu imupurin, prin micșorarea încărcăturii virale ARN HIV, posibil, poate reduce riscul de contaminare cu infecția HIV a partenerilor celor infectați.

8. Acțiunea benefică a tratamentului cu imupurin se manifestă la a 3-a – a 4-a lună, iar efectul optim (creșterea CD4 până la valorile normale și scăderea încărcăturii virale (ARN HIV <400)) se determină la a 4-a – a 6-a lună de tratament.

9. Utilizarea imupurinului în tratamentul complex al pacienților cu psoriazis și furunculoză cronică, în formele rebele, s-a soldat cu o dinamică pozitivă.

10. Inofensivitatea și eficacitatea preparatului contribuie la optimizarea farmacoterapiei maladiilor infecțioase și autoimune însoțite de stări patologice cu imunodeficiență.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Proprietățile imunotrope ale imupurinului permit includerea lui în arsenalul preparatelor imunomodulatoare la compartimentul respectiv al farmacologiei, farmacologiei clinice și farmacoterapiei.

2. Imupurinul este recomandat în calitate de imunomodulator în terapia complexă a afecțiunilor virale (hepatitelor de etiologie virală, infecției HIV SIDA) și a maladiilor autoimune (psoriazisului și furunculozei cronice), însoțite de stări imunodeficitare.

3. Proprietățile farmacologice ale imupurinului necesită cercetări științifice și clinice, cu scopul de a depista noi efecte și posibilități de a lărgi spectrul de utilizare practică a preparatului.

4. Eficacitatea, inofensivitatea și accesibilitatea sunt criteriile de bază în promovarea imupurinului – un nou medicament entomologic autohton.

5. Imupurinul, preparat autorizat și accesibil pe piața farmaceutică, se recomandă a fi administrat în doză de 300 mg/zi, timp de 3–6 luni, în funcție de maladie.

BIBLIOGRAFIE

1. Andrieș L., Olinescu A. *Compendiu de imunologie fundamenta-lă*, Chișinău, Editura „Știința”, 1992, p.3.
2. Chernysh S.I., Filatova N. ., Chernysh N.S., Nesin A.P. *Cytoto-xic activity of blowfly Calliphora vicina hemocytes*. J Insect Physiol, 2004, Sep;50(9):777-781.
3. Chiu H., Gardner C.R., Dambach D.M. et al. *Role of tumor necrosis factor receptor 1 (p.55) in hepatocyte proliferation during ace-taminophen-induced toxicity in mice*. Toxicol. Appl Pharmacol, 2003 Dec. 1; 193(2):218-227.
4. Chiu H., Carol R., Gardner M., Donna Dambach et al. *Toxicol Appl. Pharmacol.*, 2003, Dec. 1; 193(2):218-227.
5. Gao B., Jeong W.I., Tian Z. *Liver: An organ with predominant innate immunity*. Hepatology, 2007, Dec. 31; 47:729-736.
6. Ghicavii V., Pogonca I., Bacinschi N., Spinei R. *Les medicaments modulateurs de l'immunité – une nouvelle strategie dans la therapeuti-que*. Archives of the Balkan Medical Union. The official journal of the Balkan Medical Union. The XXX-th Balcan Medical Week. The first congress of emergency medicine of the Republic of Moldova. Modern Approaches in Medico-Surgical Emergencies. Chisinau, 2008, p. 337-340
7. Haskell, N.H. *Review of Forensic Entomology: An Introduction*. J. Forensic Sci., 2008 Jan;53 (1):243-244.
8. Mărginean Liana-Rodica, Răducanu Gelu, Mărginean Ana-Maria. *Efectele immunomodulatoare ale preparatelor naturale. Argumente imagistice. Resurse. Cercetare, Știință, Tehnologie*. Universitatea de Me-dicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, 2005, arh. 104.
9. Mihaescu G. *Imunologie și imunochimie*. București: Editura Uni-versității, 2001, p. 13-40, 67-72, 79-88, 164-188.
10. Ortutay C., Siermala M., Vihinen M. *ImmTree: Database of evolutionary relationships of genes and proteins in the human immune system*. Immunome Res., 2007 Mar 21; p.3-4.

11. Гикавый В.И., Бачинский Н.Г., Гикавый В.В., Пынтя В.Е., Спинея Р.М., Погоня И.Н. *Энтомологические препараты – взгляды и перспективы*. Юбилейная Российская Научная Конференция с международным участием, посвященная 175-летию со дня рождения С.П. Боткина. Материалы конференции, Санкт-Петербург, 2007, с. 329.

12. Лебедев К.А., Понякина И.Д. *Иммунограмма в клинической практике*. М., 1990, с. 224.

13. Пинегин Б.В., Латышева Т.В. *Иммунодефицитные состояния: возможности применения иммуномодуляторов*. *Лечащий Врач*, 2001, док. 7.

14. Старченко А.А. *Общая характеристика иммуотропных препаратов*. Справочник по иммунотерапии. Диалог, 2002, с. 100–151.

15. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. *Современные представления об иммуномодуляторах*. *Врач*, 2003, № 11, с. 41–45.



CUPRINS

Noțiune despre imunitate și imunoterapie.....	3
Clasificarea clinică a imunomodulatorilor.....	6
Tratamentul complex cu imupurin al pacienților cu hepatite virale....	13
Tratamentul complex cu imupurin al afecțiunilor imunodeficitare....	16
Elucidarea eficacității imupurinelui în tratamentul complex al afecțiunilor cutanate autoimune.....	18
Concluzii.....	20
Recomandări practice.....	21
Bibliografie.....	22