

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL DE FTIZIOPNEUMOLOGIE „CHIRIL DRAGANIUC”**

Cu titlu de manuscris

C.Z.U: 616-002.5:616-092/616-003.96

CALENDA OLGA

**REAȚIILE NESPECIFICE ALE ORGANISMULUI ÎN
MALADIILE PULMONARE**

321.07 – FTIZIOPNEUMOLOGIE

Autoreferatul tezei de doctor în științe medicale

CHIȘINĂU, 2016

Teza a fost elaborată în Laboratorul Limfologie clinică și Laboratorul Imunologie și Alergologie, Instituția Medico-Sanitară Publică Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”

Conducător științific:

Djugostran Valeriu, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar cercetător

Consultant științific:

Ghinda Serghei, doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător

Referenți oficiali:

Matcovschi Sergiu, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, IP Universitatea de Stat Medicina și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

David Aliona, doctor în științe medicale, IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”

Componența Consiliului Științific Specializat:

Sain Dmitri, președinte, doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător

Tudor Elena, secretar, doctor în științe medicale, conferențiar cercetător

Iavorschi Constantin, doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător

Pisarenco Serghei, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar

Ustian Aurelia, doctor în științe medicale, conferențiar universitar

Chiriac Tatiana, doctor în științe biologice, conferențiar cercetător

Susținerea va avea loc la „30” iunie 2016, ora 14⁰⁰ în ședința Consiliului Științific Specializat D 54.321.07-03 din cadrul IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” din Republica Moldova (str. C. Vârnab 13, Chișinău, MD 2025)

Teza de doctor în științe medicale și autoreferatul pot fi consultate la biblioteca IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” din Republica Moldova (str. C. Vârnab 13, Chișinău, MD 2025) și la pagina web a CNAA (www.cnaa.md.)

Autoreferatul a fost expediat la „28” mai 2016.

Secretar științific

al Consiliului Științific Specializat,
doctor în științe medicale, conferențiar cercetător

 **Tudor Elena**

Conducător științific

Doctor habilitat în științe medicale, conferențiar cercetător

 **Djugostran Valeriu**

Consultant științific

Doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător

 **Ghinda Serghei**

Autor

 **Calenda Olga**

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea temei. Ultimii ani sunt marcați de stabilizarea treptată a situației epidemiologice a tuberculozei, însă pe întreg mapamondul aceasta continuă să rămână tensionată, necătînd la unele progrese înregistrate în stabilizarea acestui proces [6, 9, 19, 25].

Pentru sporirea eficacității tratamentului antituberculos a fost elaborat un complex de metode care include aplicarea metodelor limfologiei curative (interdisciplinare). Au fost create noi tehnologii și metode de tratament, și de asemenea metode de control și supraveghere a transportului interstițial umoral, drenajului limfatic a țesuturilor, funcțiilor sistemului limfatic ș.a. [2, 3, 5, 15, 17, 21].

În prezent limfologia clinică a devenit un domeniu de sine stătător al medicinei curative și se dezvoltă cu pași rapizi. Complexele curative limfologice alcătuite din chimioterapia endolimfatică indirectă (limfotropă), stimularea drenajului limfatic în diverse patologii, în special cele cu o evoluție gravă, se bazează pe principiile profund argumentate teoretic și experimental. Avantajele lor pot fi explicate prin normalizarea/stimularea sau frînarea drenajului limfatic/transportului interstițial (tisular), sporirea concentrațiilor și/sau reținerea medicamentelor în țesuturi, normalizarea funcției formațiunilor sistemului limfatic.

Este bine cunoscut că în unele cazuri terapia antituberculoasă este inefficientă. Reducerea eficacității chimioterapiei este legată de creșterea ponderii formelor distructive printre bolnavii de tuberculoză, incidența tot mai mare a rezistenței primare și secundare a micobacteriei tuberculoase (MBT) la preparatele chimioterapice, toleranța redusă față de chimioterapice, procentul înalt al patologiilor asociate, dereglările proceselor funcționale a axei hipotalamo-hipofizo-suprarenale, care determină homeostazia și reactivitatea organismului [13, 22]. Aceasta din urmă este asigurată printr-o combinație complexă de reacții concomitente și totodată concurente din partea multor sisteme celulare și umorale [16].

Precăutarea unui criteriu simplu, accesibil și înalt informativ de evaluare a homeostaziei și reactivității organismului, pornind încă de la începutul sec XX, continuă și până în prezent. Conform datelor de specialitate, un astfel de criteriu în practica ftiziopneumologică ar putea fi cel bazat pe determinarea tipurilor de reacții nespecifice generale de adaptare ale organismului (RNGA). Tipurile reacțiilor de adaptare, precum și procedeul simplu și accesibil de determinare a acestora pe baza elementelor leucogramei a fost creat și propus de către savanții ruși Гаркави Л. X., Уколова М. А., Квакина Е. Б. [12]. Utilitatea determinării tipurilor de reacții de adaptare a fost confirmată în mai multe domenii medicale, precum ftiziologia, oncologia, chirurgia, cardiologia și al. [11, 24]. În cazul tratamentului antituberculos standard, modificat prin includerea metodelor limfologice, nu s-a utilizat cercetarea reacțiilor de adaptare pentru

aprecierea eficacității tratamentului. Există câteva studii în care teoria RNGA a fost utilizată pentru aprecierea stării generale a pacienților și valorificarea eficacității metodelor de tratament folosite [12, p.472]. În studiile de specialitate consacrate modificării stării reactivității organismului în caz de tuberculoză se confirmă tabloul tulburării reactivității. Sunt redate diverse metode de diagnostic și corecție a tulburărilor stării reactivității organismului. În același timp, mecanismele tulburării reacțiilor de adaptare în tuberculoză rămân a fi elucidate incomplet [12, p.486].

Descrierea situației în domeniul de cercetare și identificarea problemelor de cercetare. În opinia acad. Teodor Furdui, în prezent oamenii mor nu atât din cauza bolilor, cât din cauza cronizării stresogene, încărcăturii psihoemoționale [23]. Cu toate acestea, lucrările dedicate acestei probleme sunt solitare, multe aspecte importante rămân studiate insuficient.

Efectele multiaspectuale ale fitoadaptogenilor asupra organismului determină restructurări favorabile ale metabolismului celular, modifică pozitiv sensibilitatea receptorilor celulari la acțiunea neuromediatorilor [20]. În ultimii ani s-au intensificat cercetările care au drept obiectiv izolarea din diverse surse, în special plante, microalge și cianobacterii a fracțiilor și compușilor biologic activi cu activitate imunomodulatoare și studierea detaliată a proprietăților acestora în vederea creării pe baza lor a noilor produse farmaceutice imunomodulatoare, ceea ce principial se deosebește de preparatele și suplimentele alimentare cu diverse compoziții deja existente [18].

Acțiunea substanțelor fiziologic active cu rol de corecție a mecanismelor regulatorii ale organismului în diverse stări ale lui poate fi amplificată și prin aplicarea concomitentă a compușilor biologic activi obținuți din cianobacteria *Spirulina platensis* [4, 7].

Scopul lucrării: Studierea impactului unor patologii bronhopulmonare (tuberculoză, astm bronșic, exacerbare) asupra reacțiilor nespecifice generale de adaptare (RNGA) a organismului, posibilității corectării lor aplicând metodele limfologiei curative și argumentarea științifică a corecției bioactivatorii individualizate în practica ftiziopneumologică.

Obiectivele lucrării: 1) Aprecierea structurii RNGA la bolnavii de tuberculoză pulmonară infiltrativă (TPI) și comparația influenței tratamentelor standard și modificat prin includerea complexului limfologic asupra structurii lor; 2) Studierea particularităților structurii RNGA la bolnavii de tuberculoză pulmonară chimiorezistentă; 3) Evaluarea structurii RNGA și indicilor imunologici la bolnavii de tuberculoză pulmonară sub influența preparatelor adaptogene; 4) Stabilirea structurii RNGA în astmul bronșic, exacerbare severă (AB) sub corticoterapie parenterală sau endolimfatică regională indirectă (CTERI).

Metodologia cercetării științifice. Studiul realizat a fost de tip monocentric, controlat, prospectiv (în cazul unor fragmente - retrospectiv); în cazul cercetării eficacității adaptogenului

BioR– placebo-controlat, simplu orb. Tipul de studiu: în cazul fragmentelor retrospective – observațional, în celelalte cazuri – de tip intervenție-observație (caz-control).

Noutatea și originalitatea științifică: pentru prima dată a fost studiată structura și evoluția reacțiilor nespecifice generale de adaptare la bolnavii de tuberculoză pulmonară sub influența tratamentului complex (tratament antituberculos modificat prin includerea chimioterapiei endolimfatică cu Isoniazidă și stimularea drenului limfatic). Au fost examinate evoluțiile RNGA la bolnavii cu astm bronșic sub corticoterapia endolimfatică regională. A fost stabilită influența preparatului adaptogen autohton BioR asupra dinamicii RNGA și nivelurilor de reactivitate a organismului la bolnavii cu TPI. A fost studiată structura și evoluția RNGA la bolnavii de tuberculoză pulmonară chimiorezistentă (MDR și Mono/Poli DrogR). În exacerbarea severă a astmului bronșic la bolnavii cu RNGA „Stres” sunt descrise schimbările patologice ale stării resurselor energetice ale celulelor imunocompetente (metabolismul energetic al limfocitului, enzimele oxido-reducătoare ale neutrofilelor etc.) și este demonstrată evoluția lor benefică sub influența curativă terapiei endolimfatică regionale indirecte cu steroizi.

Semnificația teoretică. Sunt prezentate date noi despre structura RNGA la bolnavii de tuberculoză pulmonară infiltrativă și AB exacerbată și despre evoluția acestor reacții la acțiunea diferitor regime terapeutice. Evidențiată sporirea eficienței tratamentului și structurii RNGA prin metodele limfologice în TB pulmonară și AB exacerbată. În exacerbarea severă AB la bolnavii cu RNGA „Stres” descrise derglările a metabolismul energetic al limfocitului etc., demonstrată evoluția lor benefică sub corticoterapia endolimfatică.

Valoarea aplicativă a lucrării. Pentru ameliorarea rezultatelor tratamentului tuberculozei pulmonare au fost elaborate procedee de corecție a RNGA, aplicând metode de terapie de bioactivare (înclusiv administrarea preparatului autohton BioR în comparație cu Extractul de Eleuterococ), demonstrată eficacitatea lor prin acțiunea benefică exercitată de către acestea asupra structurii RNGA.

Rezultatele științifice principale înaintate spre susținere

1. La bolnavii cu TB pulmonară MDR suma reacțiilor patologice („Stres” și „Hiperactivarea”) antecurativ, se atestă veridic mai înaltă comparativ cu TB pulmonară sensibilă (52,5% vs 36,5%). Nivelul de reactivitate „Mult scăzut” predomină veridic la bolnavii cu TB MDR comparativ cu TB pulmonară sensibilă (30% vs 15,3%). Tratamentul tuberculozei conform DOTS suplimentat cu includerea complexului limfologic în comparație cu tratamentul nemodificat asigură rezultate veridic superioare: concomitent cu îmbunătățirea veridic mai pronunțată a semnelor clinice, radiologice are loc micșorarea concludentă a frecvenței RNGA patologice „Stres” și creșterea frecvenței RNGA favorabile „Activare înaltă”.

2. La bolnavii în exacerbare severă a astmului bronșic administrarea corticoterapiei endolimfatice regionale indirecte (CTERI) asigură o dinamică veridic mult mai pozitivă a structurii RNGA față de corticoterapia parenterală. Aceste schimbări sunt în raport direct cu modificările indicilor imunologici ai organismului. În astmul bronșic, exacerbare severă, la pacienții cu RNGA „Stres” CTERI asigură un efect antistresoric pronunțat datorită acțiunii normalizante asupra metabolismului energetic a limfocitelor, enzimelor oxido-reductoare a neutrofilelor și respectiv a activității funcționale ale acestora.
3. Preparatele BioR și Extractul de Eleuterococ în TB pulmonară demonstrează o acțiune imunocorectoare complexă benefică asupra structurii RNGA, indicatorilor reactivității imune și a rezistenței preimune. Aceste efecte se realizează prin normalizarea proceselor bioenergetice limfocitare și a funcțiilor enzimelor oxido-reductoare în neutrofile. Adaptogenii BioR și Extractul de Eleuterococ micșorează veridic frecvența RNGA patologice „Stres” și sporesc veridic frecvența RNGA favorabile „Activarea calmă”. Proprietățile menționate sunt mai pronunțate la administrarea preparatului BioR.
4. Determinarea reacțiilor nespecifice generale de adaptare (RNGA) poate servi ca metodă simplă, accesibilă practicii ftiziopneumologice pentru aprecierea stării pacientului, evoluției procesului patologic, evaluarea eficacității diferitor tehnologii a tratamentului tuberculozei pulmonare și astmului bronșic în exacerbare severă.

Implementarea rezultatelor științifice. Rezultatele studiului sunt susținute prin 5 certificate de inovare și sunt implementate în Laboratorul Limfologie clinică, Laboratorul Imunologie și Alergologie, secțiile clinice, Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, confirmate prin 6 acte de implementare.

Aprobarea rezultatelor științifice. Materialele tezei au fost prezentate și discutate la: XVII Всемирном Конгрессе по астме (Санкт-Петербург, 2003); 7-м Российском съезде фтизиатров (Москва, 2003); V Съезде иммунологов и аллергологов СНГ. Санкт-Петербург, 2003; I Сибирском съезде лимфологов. Новосибирск, 2006; XVIII конгрессе фтизиопульмологов РФ, Екатеринбург, 2008; Международном иммунологическом форуме, Москва 2008; Международной конференции «Физиология и патология иммунной системы» и IV Международной конференции по иммунотерапии, Санкт-Петербург 2008; Всероссийской Конференции с международным участием «Современные проблемы адаптивной физической культуры, адаптивного спорта и физической реабилитации». Краснодар, 10-11.12.2009; Conferința internațională INSPIR Iași-Chișinău, 14-16 octombrie 2011; IV межрегиональной научно-практической конференции с международным участием. Тверь, 2015; научно-практической конференции с международным участием

«Актуальные вопросы коморбидности при заболеваниях органов дыхания и туберкулезе». Черновцы 1-2 .10.2015; Al III-lea Congres Național de fiziopneumologie din Republica Moldova, Chișinău, 2005; IV Congres Național de Ftizio pneumologie din RM (cu participare internațională) „Actualități în etiologia, patogenia, profilaxia, diagnosticul și tratamentul tuberculozei și afecțiunilor pulmonare nespecifice”, Chișinău, 2009 și în cadrul a 3 ședințe ale Societății de Ftizio pneumologie din Republica Moldova (2006-2015). Materialele tezei au fost audiate și aprobate în ședința departamentului de laborator (proces verbal nr.1 din 02.07.2015), Seminarul Științific de Profil (proces verbal nr.1(29) din 24.12.2015) din cadrul IMSP Institutul de Ftizio pneumologie „Chiril Draganiuc”.

Publicații la tema tezei. Rezultatele studiului au fost expuse în 20 lucrări științifice publicate, din care 13 articole (3 articole fără coautori) și 7 teze. Articole în reviste științifice internaționale - 2; Articole în culegeri științifice internaționale - 1; Articole în reviste științifice naționale, categoria B - 5, categoria C - 1; Articole în culegeri științifice naționale - 4; Teze la foruri științifice internaționale - 2; Teze la foruri științifice naționale - 5.

Volumul și structura tezei. Lucrarea conține: introducere, 4 capitole, concluzii, recomandări practice, indice bibliografic, care include 279 surse științifice. Lucrarea este expusă pe 159 de pagini de text electronic și este ilustrată cu 48 tabele, 10 figuri și 13 anexe.

Cuvinte cheie: tuberculoză pulmonară infiltrativă, astm bronșic, reacții nespecifice generale de adaptare, tratament limfologic, preparate adaptogene, BioR, Extractul de Eleuterococ.

CONȚINUTUL LUCRĂRII

1. ANALIZA STRUCTURII REACȚIILOR NESPECIFICE GENERALE DE ADAPTARE ALE ORGANISMULUI ÎN MALADII PULMONARE, EFECTELE ASUPRA LOR A TRATAMENTULUI LIMFOLOGIC ȘI CORECȚIEI BIOACTIVATORII

Acest compartiment include sinteza a 279 referințe bibliografice la tema studiată, în care a fost analizat rolul reacțiilor nespecifice generale de adaptare (RNGA) ale organismului în dezvoltarea și evoluția maladiilor bronhopulmonare specifice (tuberculoza pulmonară infiltrativă) și nespecifice (astmul bronșic). În calitate de parametru de semnalizare a RNGA, de către autorii teoriei de adaptare Гаркави Л. Х., Уколова М. А., Квакина Е. Б. [12, p.355] a fost selectat conținutul procentual al limfocitelor în formula leucocitară a sîngelui periferic. În conformitate cu această teorie se disting următoarele RNGA: reacția „Stres” – conținutul limfocitelor până la 20%, reacția „Antrenament” - 21-27%, reacția „Activare” - 28-40%, reacția „Hiperactivare” - 41% și mai mult. Se consideră că reacțiile „Antrenament” și „Activare” sunt caracteristice stării fiziologice apropiate de norma, iar constatarea reacțiilor „Hiperactivare” și

„Stres” caracterizează prezența devierilor severe, ultima fiind cea mai gravă. Conform acestei teorii în baza analizei altor devieri parametrilor hemogramei se disting 4 nivele de reactivitate (NR) a organismului: înalt, mediu, scăzut și foarte scăzut. În practica ftiziopneumologică sunt cunoscute doar câteva studii consacrate evaluării homeostaziei și stării reactivității organismului utilizând determinarea de RNGA și NR. În tratamentul limfologic a bolnavilor de tuberculoză aprecierea RNGA se folosește pentru prima dată. Tratamentul tuberculozei prezintă o variabilitate de dificultăți. Acest fapt cauzează căutarea căilor și posibilităților curative noi. În acest ordin de idei limfologia curativă interdisciplinară ca domeniu al medicinei curative se dezvoltă și în domeniul ftiziopneumologiei. Metode limfologice de tratament: terapie endolimfatică, stimularea drenajului limfatic al țesuturilor și alte tehnologii curative sunt profund argumentate și corespund principiilor terapiei patogenice în diverse patologii și, în special, în cele cu o evoluție severă. În acest aspect se conturează următoarea problemă: a determina cele mai scurte căi de pătrundere a medicamentelor în țesuturile lezate, dar și modalități de păstrare îndelungată a concentrațiilor curative a acestora în formațiunile sistemului limfatic [10]. Totodată, în ftiziopneumologie a fost demonstrată necesitatea tratamentului imunocorector, pentru reabilitarea activității imunologice și rezistenței naturale a organismului bolnavilor.

2. MATERIALUL ȘI METODELE DE CERCETARE

Materialul clinic a fost selectat în baza secțiilor clinice ale IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” în perioada anilor 2006-2014. În corespundere cu scopul și obiectivele propuse spre realizare, în studiu au fost incluși 801 bolnavi, cu vârste cuprinse între 19 și 65 ani, vârsta medie constituind 45,4 ani. Studiul a fost, monocentric, deschis, de tip „intervenție vs control”: lotul bază (LB) vs lotul de referință (LR); unele fragmente de tip „observațional”; prospectiv (unele fragmente retrospectiv – din arhiva specială de date). Studiul a inclus 760 bolnavi de tuberculoză pulmonară infiltrativă și 41 bolnavi de astm bronșic în exacerbare severă. Lotul de control a inclus 50 persoane sănătoase (controlul de laborator). Structura studiului este prezentată schematic în Figura 2.1 și reprezintă repartizarea bolnavilor pe loturi în compartimentele studiului. **Metodele curative:** în primul lot de referință (**LR₁**) s-a administrat tratamentul conform schemelor DOTS; în primul lotul de bază (**LB₁**) - tratamentul DOTS modificat prin administrarea chimioterapiei endolimfatice regionale indirecte a soluției de Isoniazidă 10% - 3,0 ml în spațiul retrosternal superior și reglarea drenului limfatic combinată reosmotică cu preparatele Reosorbilact și Sorbilact; în lotul doi de bază (**LB₂**) – bolnavi de astm bronșic, în exacerbare severă, s-a aplicat tratamentul CTERI –soluție Dexametazonă 4-8 mg cu soluție Novocaină 0,5% - 10 ml, regiunea de administrare - spațiul retrosternal superior; în lotul

doi de referință (**LR₂**) - bolnavii de astm bronșic, în exacerbare severă, s-a aplicat terapie hormonală parenterală (THP).

În scopul studierii influenței preparatelor adaptogene asupra reactivității organismului a fost asociat tratamentul antituberculos DOTS cu preparatele BioR și Extractul de Eleuterococ la 117 de pacienți cu TPI. Adaptogenul BioR a fost administrat la 87 de pacienți repartizați în 2 subloturi: I sublot (57 de pacienți) - 1 capsulă (5 mg), per os, de 2 ori pe zi, timp de 20 zile și al II sublot (30 de pacienți) - soluție injectabilă BioR 0,5% - 1,0 ml, i/m, o dată pe zi, cura – 20 injecții.

Preparatul adaptogen Extractul de Eleuterococ (EE) a fost administrat la 30 de pacienți aplicat per os, în picături timp de 30 zile conform schemei stabilite individualizat prin intermediul programului computerizat „Antistres”, în baza evaluării RNGA. Datele au fost comparate între aceste loturi, apoi cu lotul cu tratament conform DOTS (fără adaptogene) și cu lotul cu administrare placebo (Figura 2.1).

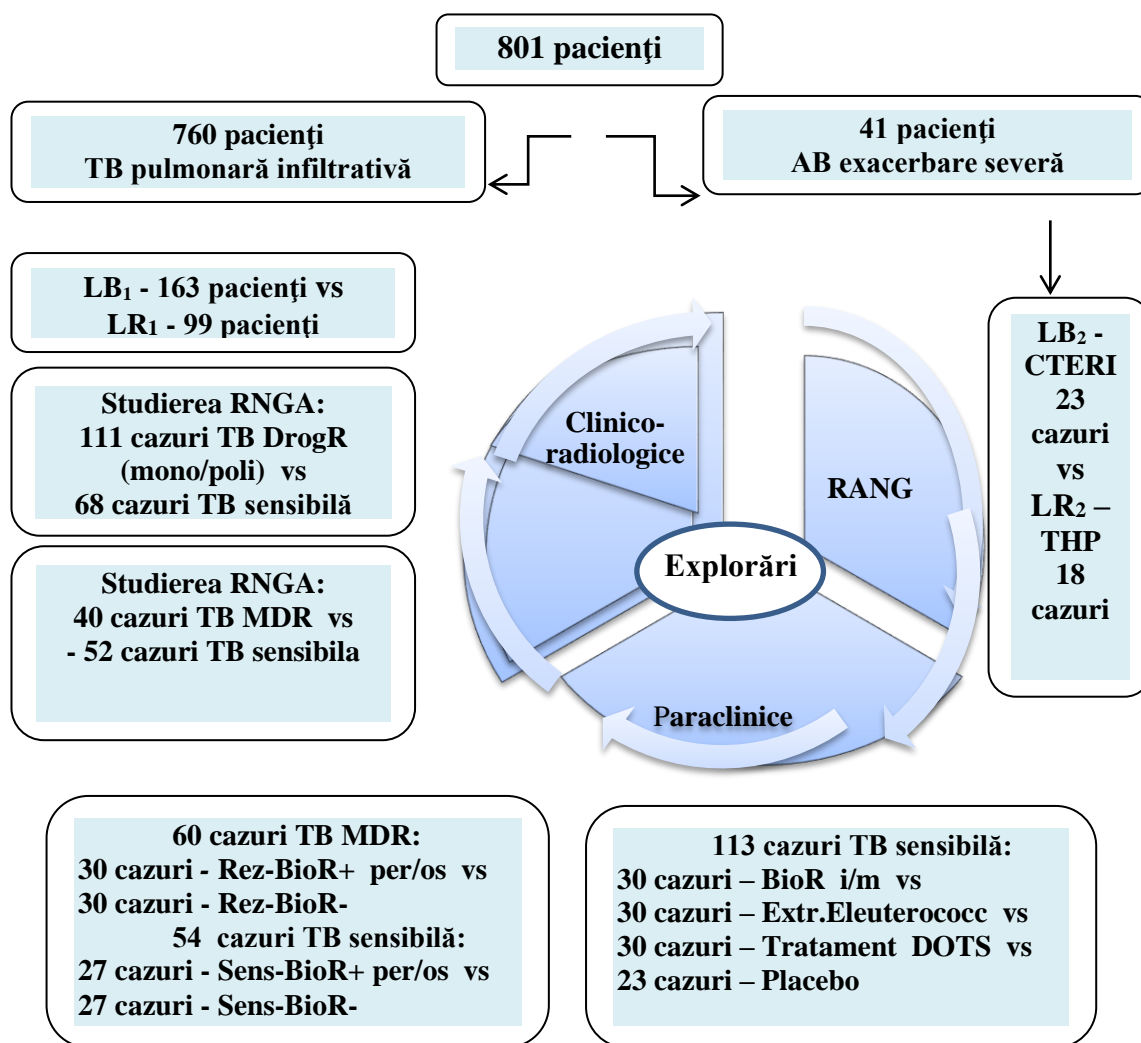


Fig. 2.1. Structura și caracteristica loturilor cercetate.

Examenle de laborator: hemoleucograma; reacțiile nespecifice generale de adaptare ale organismului au fost determinate după metoda propusă de Гаркави Л. Х., Уколова М. А., Квакина Е. Б. prin intermediul programului computerizat „Antistres” și prin tabele de calcul propuse de autori [12, p. 361, 365]; indicii leucocitari de intoxicație; examenul microbiologic al sputei și examenul radiologic al cutiei toracice. Examenul imunologic a fost efectuat până la tratament și la finele curei tematice de tratament în cadrul Laboratorului Imunologie și Alergologie, care a inclus: reacția de transformare blastică a limfocitelor sub acțiunea mitogenilor și antigenelor (fitohemaglutinina, tuberculina, stafilococ, streptococ, pneumococ); limfocitele T, B și subpopulațiile lor; activitatea fagocitară a neutrofilelor în testul cu NBT, capacitatea de fagocitare a neutrofilelor, activitatea hemolitică totală a complementului, concentrația de complexe imune circulante, reacția Paul–Bunell, concentrația imunoglobulinelor A, G, M, E.

Rezultatele explorărilor clinice, instrumentale și de laborator au fost înregistrate în anchete tematice, prelucrate statistic. Procesarea statistică a rezultatelor s-a efectuat în mod computerizat. Pentru estimarea statistică a diferențelor rezultatelor în loturi s-a utilizat criteriu neparametric Fisher (diferențele sunt veridice în cazul $p < 0,05$) și parametric - criteriul Student (diferențele sunt veridice în cazul $p < 0,05$; M - valoarea medie a caracteristicii, ES – eroarea standard) [8].

3. APRECIEREA STRUCTURII REACȚIILOR NESPECIFICE GENERALE DE ADAPTARE LA BOLNAVII DE TUBERCULOZĂ PULMONARĂ INFILTRATIVĂ (SENSIBILĂ, MONO-, POLIREZISTENTĂ, MULTIDROGREZISTENTĂ) ȘI COMPARAȚIA INFLUENȚEI DIFERITOR TRATAMENTE ASUPRA STRUCTURII LOR

3.1. Caracteristica pacienților incluși în studiu pentru analiza comparativă a evoluției RNGA sub tratamentele standard și modificat prin includerea metodelor limfologice

Evoluția structurii RNGA a fost studiată la bolnavii de tuberculoză pulmonară infiltrativă, repartizați în LB₁ și lotul de LR₁. În LB₁ 163 pacienți au primit tratament modificat prin administrarea metodelor limfologice - chimioterapia endolimfatică regională îndirectă cu preparatul Isoniazida 3% și reglarea drenului limfatic combinată reosmotică (RDL), iar 99 bolnavi din LR₁ au administrat tratament antituberculos standardizat conform cerințelor DOTS. Loturile de bolnavi incluși în studiu pentru efectuarea sarcinilor de bază au fost comparabile în aspectul prezenței caracteristicilor principale clinice și biologice.

3.2. Caracteristica comparativă a evoluției datelor clinice și paraclinice în loturile de studiu

Analiza semnelor clinice și paraclinice a demonstrat că antecurativ loturile examinate au fost identice conform prezenței următoarelor semne clinice: tuse productivă, spută purulentă, cantitatea sputei > 50 ml/zi și 15-50 ml/zi, dispnee pronunțată și ușoară, hemoptizie și dureri

hepatice ($p > 0,1$). Totodată în LB₁ au fost depistate statistic semnificativ mai multe cazuri cu prezența ralurilor umede și dureri toracice ($p < 0,05$).

La finele fazei intensive de tratament conform regulilor DOTS în ambele loturi s-a apreciat o dinamică clinică pozitivă, însă în LB₁ statistic semnificativ a fost apreciată superioritatea rezultatului terapeutic în comparație cu LR₁ privind lichidarea semnelor clinice principale mai importante din punct de vedere a influenței lor asupra calității vieții suferinzilor: tuse, semne clinice de intoxicație, hemoptizie.

La analiza evoluției radiologice la bolnavii de tuberculoză pulmonară infiltrativă s-a constatat că tehnologiile curative care includ momente terapeutice limfologice, asigură un rezultat curativ mai pronunțat. Astfel, rezorbția parțială a modificărilor infiltrative pulmonare a fost constatată cu 7% mai des la bolnavii din LB₁ comparativ cu LR₁. Totodată lipsa dinamicii radiologice pozitive a modificărilor infiltrative pulmonare (staționarea) la bolnavii din LB₁ a fost apreciată cu 8% mai rar comparativ cu bolnavii din LR₁.

Analiza rezultatului examenului radiologic antecurativ la bolnavii de tuberculoză pulmonară infiltrativă nu a depistat diferențe semnificative între loturile supravegheate privind procesele tuberculoase cu distrucție pulmonară ($p > 0,1$) (Tabelul 3.1).

Tabelul 3.1. Evoluția distrucțiilor pulmonare sub diferite tratamente la bolnavii din loturile examinate

Situația în loturi și evoluția cavităților distructive	Loturile		p _{1/2} Din numărul cazuri în loturi 163 vs 99	p _{1/2} Din numărul de cazuri cu distrucții (121 vs 74)
	LB ₁ (n=163)	LR ₁ (n=99)		
	1 (n / %)	2 (n / %)		
Antecurativ				
Fără distrucții	42 / 25,8	25 / 25,3	#	
Cu distrucții	121 / 74,2	74 / 74,7	#	
Postcurativ				
Progresare	2 / 1,6	0	#	#
Staționare	35 / 28,9	34 / 34,3	#	0,08
Micșorarea	71 / 56,4	32 / 32,3	0,02	0,01
Lichidare	12 / 9,5	8 / 10,8	#	#

Notă: p – criteriu Fișer ; # - diferența veridică lipsește ($p > 0,05$); n/% – numărul de cazuri/% ; LB₁ – lotul bază; LR₁ – lotul referință.

Totodată, sub influența terapiei administrate la finele curei intensive de tratament în LB₁ cu 24,1% mai des comparativ cu LR₁ au predominat statistic semnificativ cazuri cu micșorarea cavităților distructive. Totodată semnul de evoluție negativă – „staționarea cavităților distructive pulmonare” (lipsa micșorării distrucțiilor) a predominat în LR₁ comparativ cu LB₁ (însă această diferență nu s-a confirmat statistic – $p > 0,05$).

Analiza evoluției indicatorilor de intoxicație atestă superioritatea tratamentului modificat (statistic veridică în cazul administrării ILI_0 și ILI_K). Astfel, la finele fazei intensive în LB_1 numărul de bolnavi, la care sindromul de intoxicație a fost lichidat, a fost cu 10-16% mai mare comparativ cu LR_1 (Tabelul 3.2).

Tabelul 3.2. Dinamica nivelurilor indicatorilor de intoxicație în loturile supravegheate la etapele tratamentului

Indicii	Lotul							
	LB ₁ (n=157) [n/%]			LR ₁ (n=91) [n/%]			p ₁₋₃ <	p ₂₋₄ <
	1	2	p ₁₋₂ <	3	4	p ₃₋₄ <		
Indicele leucocitar de intoxicație Kalf-Kalif (ILI_K)								
măriți	79(50,3)	16(10,2)	0,1	46(50,6)	17(17,6)	0,001	#	0,04
au scăzut însă rămân > N		17(10,8)			14(15,4)			0,09
normali	78(49,7)	124(79,0)	0,001	45(49,4)	67(67,0)	0,007	#	0,01
Indicele leucocitar de intoxicație Ostrovschi (ILI_0)								
măriți	90(57,3)	20(12,7)	0,001	46(50,6)	23(25,3)	0,001	0,06	0,006
au scăzut însă rămân > N		20(12,7)			15(16,5)			#
normali	67(42,7)	117(74,6)	0,001	45(49,4)	53(58,2)	0,06	0,06	0,003

Notă: p – criteriul Fișer; 1, 3 – antecurativ; 2, 4 – postcurativ; # - diferența veridică lipsește ($p > 0,05$); n/% – numărul de cazuri/%; LB_1 – lotul bază; LR_1 – lotul referință.

3.3. Analiza comparativă a evoluției RNGA sub tratamente standard (LR_1) și modificate prin includerea tratamentului limfologic (LB_1)

Analiza rezultatelor obținute în cadrul determinării reacțiilor nespecifice generale de adaptare (RNGA) la bolnavii de tuberculoză pulmonară infiltrativă a demonstrat că antecurativ în LR_1 cazurile cu reacția „Stres” au fost veridic mai frecvente (Tabelul 3.3).

Tabelul 3.3. Evoluția RNGA la etapele tratamentului la bolnavii de tuberculoză pulmonară infiltrativă

RNGA	LB_1 (n=157)			LR_1 (n=91)			p _{1/3} <	p _{2/4} <
	Etapa / n/%		p ₁₋₂ <	Etapa / n/%		p _{3/4} <		
	1	2		3	4			
Stres	38/24,1	15/9,5	0,001	29/32,0	13/14,3	0,002	0,05	0,08
Antrenament	59/37,6	51/32,5	0,06	31/34,0	31/34,0	#	0,09	#
Activare	53/33,8	76/48,5	0,002	30/33,0	38/41,8	0,06	#	0,06
Inclusiv: Act.Calmă	27/17,3	28/17,8	#	18/19,7	18/19,8	#	#	#
Act. Înaltă	26/16,5	48/30,7	0,001	12/13,2	20/22,0	0,05	#	0,04
Hiperactivarea.	7/4,5	15/9,5	0,03	1/1,0	9/9,9	0,01	#	#
Suma RNGA patologice (Stres+Hiperactivare)	45/28,6	30/19	0,01	30/33	22/24,2	0,05	#	0,08

Notă: p – criteriul Fișer; numerotarea coloanelor: 1, 3 – antecurativ; 3, 4 – postcurativ; # - diferența veridică lipsește ($p > 0,05$); n /% – numărul de cazuri.

Sub influența tratamentului numărul de cazuri cu reacția „Stres” s-a micșorat statistic semnificativ atât în LB₁ (de 2,5 ori, $p < 0,001$), cât și în LR₁ (de 2,2 ori, $p < 0,05$). Comparația rezultatelor obținute în loturile cercetate atestă că postcurativ frecvența ratei reacției „Stres” a rămas cu cca 5% mai mare în LR₁, însă diferența nu atinge nivelul semnificației statistice. Rezultatele obținute denotă, că în dinamică la aplicarea tratamentului complex limfologic reacțiile RNGA patologice se mențin în 19% cazuri, iar la administrarea tratamentului standard DOTS – în 24,2%. RNGA concomitent cu alte semne clinico-radiologice și de laborator demonstrează prioritatea tratamentului limfologic.

Analiza structurii nivelurilor de reactivitate (NR) a organismului a bolnavilor incluși în studiu a atestat, ca în dinamică frecvența cazurilor cu NR „Mult scăzut” și „Scăzut” s-a micșorat statistic veridic atât în LB₁, cât și în LR₁. Totuși, la finele fazei intensive de tratament la majoritatea bolnavilor au fost apreciate niveluri de reactivitate a organismului nefavorabile („Scăzut” și „Mult scăzut”): în LB₁ - în 75,4% cazuri și în LR₁ – în 80,2% cazuri. Rezultatele obținute argumentează necesitatea elaborării metodelor de corecție bioactivatorie individualizate.

3.4. Evaluarea particularităților structurii RNGA la bolnavii cu mono- sau polirezistență primară (LB-Mono/PoliR) la preparatele antituberculoase

Cu scopul aprecierii influenței chimiorezistenței micobacteriei tuberculozei la preparatele antituberculoase asupra structurii RNGA și nivelelor de reactivitate a organismului s-a efectuat în premieră un studiu special monocentric, comparativ, observațional al acestei situații.

Analiza comparativă a particularităților structurii RNGA a fost evaluată la 111 bolnavii de tuberculoză pulmonară infiltrativă cu chimiorezistență la unele din preparatele antituberculoase (LB-Mono/PoliR) și la 68 bolnavi de TB sensibilă. Loturile au fost comparabile conform parametrilor clinico-biologici principali. Structura RNGA în loturile cercetate antecurativ nu a fost diferită. După tratament sensibilitatea sau rezistența MBT la preparatele antituberculoase nu a indus deosebiri pronunțate în structura RNGA.

3.5. Evaluarea particularităților structurii reacțiilor nespecifice generale de adaptare antecurativ la bolnavii cu multidrogrezistență la preparatele antituberculoase în comparație cu tuberculoză sensibilă și Mono/Polirezistentă

Fenomenul de chimiorezistență, numită „multidrogrezistență” (MDR) are la momentul actual o importanță foarte înaltă deoarece tratamentul pacienților-eliminatori de micobacterii multidrogrezistente este foarte dificil, iar acest contingent de bolnavi prezintă un pericol epidemiologic foarte important. Luând în considerare acest fapt, în premieră s-au studiat comparativ RNGA la această categorie de bolnavi.

Antecurativ reacția de adaptare nefavorabilă „Stres” a predominat statistic nesemnificativ în cazul tuberculozei MDR (45% cazuri) comparativ cu TB sensibilă, în cazul căreia RNGA

„Stres” s-a apreciat în 32,7% cazuri ($p < 0,08$ adică aproape de a fi statistic veridic). Totodată suma reacțiilor nefavorabile („Stres” și „Hiperactivare”) s-a atestat antecurativ în lotul MDR veridic mai des (52,5% vs 36,5%, $p = 0,05$). Determinarea RNGA concomitent cu alte date clinico-instrumentale demonstrează că includerea în tratamentul tuberculozei a metodelor limfologice îmbunătățește rezultatul terapiei. În premieră este demonstrat, că antecurativ structura RNGA nu diferă la bolnavii cu mono- sau polirezistență primară (LB-Mono/PoliR) și la bolnavii cu TB sensibilă (Tabelul 3.4).

Tabelul 3.4. Structura RNGA la bolnavii cu MDR-TB și la bolnavii cu TB sensibilă

Structura RNGA	TB MDR		TB sensibilă		P <
	n = 40	%	n = 52	%	
Stres	18	45,0	17	32,7	0,08
Antrenament	9	22,5	18	34,6	0,08
Activare, inclusiv:	10	25,0	15	28,8	#
Activare calmă	3	7,5	9	17,3	#
Activare înaltă	7	17,5	6	11,5	#
Hiperactivare	3	7,5	2	3,8	#
Suma reacțiilor nefavorabile (Stres+Hiperactivare)	21	52,5	19	36,5	0,05

Notă: p – criteriul Fișer; # - diferența veridică lipsește ($P > 0,05$); n – numărul de cazuri; MDR-TB – tuberculoza cu multidrogrezistență MBT la preparatele antituberculoase.

După tratament faptul rezistenței MBT la unele preparate antituberculoase nu a influențat deosebiri pronunțate în structura RNGA. Suma reacțiilor nefavorabile („Stres” și „Hiperactivare”) s-a determinat antecurativ în lotul MDR mai des (52,5% vs 36,5% cu MBT sensibile; $p = 0,05$). Antecurativ nivelul de reactivitate „Mult scazut” a predominat la bolnavii cu TB MDR (30% cazuri vs 15,3%) statistic semnificativ ($p < 0,02$). Aceste rezultate sînt descrise în premieră. Deci, antecurativ bolnavii cu RNGA patologice necesită o atenție deosebită, deoarece acest fapt, indică la probabilitatea înaltă a prezenței agentului patogen multidrogrezistent.

4. STRUCTURA REACȚIILOR NESPECIFICE GENERALE DE ADAPTARE ȘI INDICII IMUNOLOGICI SUB ACȚIUNEA ADAPTOGENILOR ÎN TUBERCULOZA PULMONARĂ ȘI CORTICOTERAPIEI ENDOLIMFATICE ÎN ASTM BRONȘIC EXACERBAT

4.1. Modificarea reacțiilor nespecifice generale de adaptare și a indicilor imunologici la bolnavii de tuberculoză pulmonară infiltrativă sub acțiunea preparatului adaptogen de origine vegetală BioR

Evaluarea comparativă a structurii reacțiilor de adaptare și a indicilor imunologici și monitoringul acestora la 114 bolnavi de tuberculoză pulmonară infiltrativă au fost efectuate în funcție de rezultatul testului de sensibilitate la medicamentele antituberculoase: tuberculoza rezistentă (Rez) - 60 bolnavi și sensibilă (Sens) - 54 bolnavi și la asocierea (BioR+) / sau nu

(BioR-) la tratamentul standard a preparatului autohton cu proprietăți adaptogene – BioR, capsule (5mg).

Analiza datelor obținute demonstrează că în lotul Rez-BioR+, până la tratament au predominat reacțiile „Stres” și „Antrenament”, reacțiile „Activare calmă” și „Activare înaltă” fiind depistate mai rar (Tabelul 4.1).

Tabelul 4.1. Structura și dinamica RNGA la bolnavii de TB pulmonară sub acțiunea tratamentului suplimentat cu preparatul adaptogen BioR (% , M±ES)

RNGA	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
	<i>Rez-BioR+</i> (n=30)		<i>Rez-BioR-</i> (n=30)	
Stres	43,3±9,20	10,0±5,57*	40,0±9,10	23,3±7,85
Antrenament	40,0±9,10	20,0±7,43	43,3±9,20	36,7±8,95
Activare calmă	13,3±1,34	53,3±9,26*	13,3±1,34	13,3±1,34
Activare înaltă	3,3±3,33	13,3±6,31	3,3±3,33	10,0±5,57

Notă: Criteriul Student.* - Diferență statistic autentică între indici până și după tratament.

După tratament, în lotul Rez-BioR+ s-a constatat micșorarea semnificativă, statistic autentică ($p < 0,01$) a frecvenței reacției „Stres” - de mai mult de 4 ori (de la 43,3±9,20 la 10,0±5,57), pe când în lotul Rez-BioR- acest tip de reacție a prezentat doar o tendință de micșorare (de la 40,0±9,10 la 23,3±7,85) și fără diferențe statistic concludente.

Frecvența reacției „Antrenament” s-a redus după tratament, mai bine conturat acest efect fiind înregistrat în lotul Rez-BioR+, însă fără a atinge diferențe statistic veridice. Frecvența reacției fiziologice „Activare calmă” s-a mărit concludent ($p < 0,001$), de peste 4 ori (de la 13,3±1,34 la 53,3±9,26) în lotul Rez-BioR+. În lotul Rez-BioR- s-a înregistrat lipsa dinamicii acestui indice (de la 13,3±1,34 la 13,3±1,34), diferențe semnificative, la fel, ne fiind remarcate.

După tratament frecvența reacției „Activare înaltă” a crescut în ambele loturi de bolnavi cu chimiorezistență. Acest tip de reacții a fost mai des evidențiat în lotul Rez-BioR+ în comparație cu bolnavii din lotul Rez-BioR- însă, în acest caz, diferențe semnificative nu au fost estimate.

Prin urmare, la bolnavii de tuberculoză cu chimiorezistență MBT, a fost depistată o dinamică favorabilă a modificării structurii RNGA. La bolnavii cu MBT chimiorezistente schimbările statistic semnificative în structura reacțiilor de adaptare s-au produs la bolnavii, care concomitent cu preparatele antituberculoase au administrat preparatul BioR. Dinamica pozitivă a fost obținută prin micșorarea statistic semnificativă a frecvenței reacției patologice „Stres” și creșterea statistic semnificativă a frecvenței reacției favorabile „Activare calmă” ($p < 0,05$).

Analiza rezultatelor testului de transformare blastică a limfocitelor cu fitohemaglutinina (TTBL+PHA) demonstrează o intensificare semnificativă a activității funcționale a limfocitelor T la bolnavii cu MBT chimiorezistente care au primit preparatul BioR (de la 59,9±1,79 la

67,9±1,82, p<0,01), față de bolnavii care nu au administrat preparatul (de la 57,7±1,90 la 62,4±1,76). Activitatea funcțională a limfocitelor T s-a majorat veridic la bolnavii cu germeni sensibili la tratament din ambele loturi (Tabelul 4.2).

Tabelul 4.2. Dinamica indicilor imunității celulare la bolnavii de TB pulmonară sub acțiunea tratamentului suplimentat cu preparatul adaptogen BioR (% , M±ES)

Indicii	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
	Rez-BioR+ (n=30)		Rez-BioR- (n=30)	
TTBL+PHA	59,9±1,79	67,9±1,82*	57,7±1,90	62,4±1,76
Limfocite CD3	52,8±0,79	57,8±0,99*	52,5±0,72	54,6±0,79
Limfocite CD19	30,9±0,72	27,7±0,78*	32,0±0,67	30,1±0,84
	Sens-BioR+ (n=27)		Sens-BioR- (n=27)	
TTBL+PHA	60,3±1,55	70,1±1,26*	61,6±1,58	66,2±1,54*
Limfocite CD3	55,7±0,89	62,0±0,76*	54,8±0,78	57,9±1,05*
Limfocite CD19	29,6±0,67	26,0±0,43*	29,2±0,66	27,4±0,74

Notă: Criteriul Student. * - Diferență statistic autentică între indicii până și după tratament.

Tabloul rezultatelor este același și pentru conținutul limfocitelor T (CD3) (Tabelul 4.2). Acest indice s-a majorat autentic la bolnavii cu germeni rezistenți la tratament care au administrat preparatul adaptogen BioR (de la 52,8±0,79 la 57,8±0,99, p<0,001). La bolnavii cu MBT chimiorezistente supuși numai tratamentului antituberculos schimbări veridice ale conținutului limfocitelor CD3 nu au fost semnalate (de la 52,5±0,72 la 54,6±0,79), datele obținute confirmând desfășurarea lentă a procesului de normalizare pentru acest indice.

La fel, s-a modificat în dinamică conținutul CD3 și la bolnavii cu MBT sensibile la medicamente, majorarea fiind mai concludentă la bolnavii care au administrat BioR-ul (p<0,001), și cu un nivel mai scăzut al autenticității datelor la bolnavii tratați conform schemei antituberculoase standard (p<0,05). Aceste rezultate vin să confirme schimbările mai calitative ale conținutului de limfocite CD3 după schema de tratament antituberculos complexă incluzând preparatul adaptogen BioR (Tabelul 4.2).

Conținutul limfocitelor B (CD19) până la tratament a fost majorat la toți bolnavii. După tratament, acest indice a scăzut veridic numai la bolnavii care au fost supuși terapiei antituberculoase în complex cu preparatul adaptogen BioR. Astfel, conținutul limfocitelor CD19 s-a micșorat de la 30,9±0,72 la 27,7±0,78, (p<0,01) la bolnavii din lotul Rez-BioR+ și de la 29,6±0,67 la 26,0±0,43, p<0,001 la bolnavii din lotul Sens-BioR+. Și în acest caz rezultatele obținute confirmă dinamica pozitivă a indicilor imunității celulare, care s-au modificat mai clar sub acțiunea terapiei antituberculoase în complex cu preparatul adaptogen BioR (Tabelul 4.2).

Prin urmare, se poate concluziona că metoda de corecție prin intermediul adaptogenilor, în cazul dat a preparatului BioR în cadrul terapiei antituberculoase complexe este mai eficientă față de schema standard de tratament antituberculos. Dinamica și direcția modificării reacțiilor de adaptare este în raport direct cu dinamica și direcția modificării indicilor imunologici ai organismului. Incluzerea în terapia complexă a tuberculozei a preparatului BioR a condus la o dinamică pozitivă atât a spectrului reacțiilor de adaptare, cât și a indicilor imunologici la bolnavi. Utilizarea numai a tratamentului antituberculos standard nu a condus la efectele terapeutice scontate: dinamica spectrului reacțiilor de adaptare nu a fost una pozitivă, iar modificările indicilor imunologici nu au fost concludente.

4.2. Evaluarea comparativă a structurii reacțiilor nespecifice generale de adaptare și modificarea acestora la bolnavii de tuberculoză pulmonară infiltrativă sub acțiunea preparatului imunomodulator BioR și Extractului de Eleuterococ

În compartimentul dat este redată analiza comparativă a rezultatelor evaluării acțiunii preparatelor BioR, imunomodulator autohton, sau Extractul de Eleuterococ (EE), adaptogen de origine vegetală, asociate tratamentului antituberculos (anti-TBC) standard asupra structurii reacțiilor nespecifice generale de adaptare (RNGA) și specifice la bolnavii cu tuberculoză pulmonară infiltrativă. Din datele Tabelului 4.3 se constată superioritatea (în unele cazuri veridică) asociației chimioterapiei cu adaptogeni, în special cu preparatul BioR a medicației antituberculoase.

Tabelul 4.3. Structura și dinamica RNGA la bolnavii de TB pulmonară sub acțiunea terapiei cu preparatele adaptogene BioR sau Extractul de Eleuterococ până și după tratament (% , M±ES)

RNGA		Anti-TBC+BioR (n=30)	Anti-TBC+EE (n=30)	Anti-TBC (n=30)	Anti-TBC+Placebo (n=23)
Stres	până	33,3±8,75	43,3±9,20	30,0±8,51	47,8±10,6
	după	0±0Δ	6,7±4,63Δ	16,7±6,92*	26,1±9,36●
Antrenament	până	50,0±9,28	43,3±9,20	50,0±9,28	30,4±9,81
	după	26,7±8,21■	53,3±9,26	33,3±8,75	39,1±10,4
Activare calmă	până	13,3±6,31	10,0±5,57	13,3±6,31	13,0±7,18
	după	50,0±9,28Δ	26,7±8,21	33,3±8,75	26,1±9,36
Activare înaltă	până	3,3±3,33	0±0	6,3±4,63	0±0
	după	23,3±7,85Δ	13,3±6,31Δ	16,7±6,92	8,7±6,01
Hiperactivare	până	0±0	3,3±3,33	0±0	0±0
	după	0±0	0±0	0±0	4,4±4,35

Notă: Criteriul Student. EE – extract de eleuterococ. Diferență autentică între anti-TBC+BioR și anti-TBC+EE(■), anti-TBC+BioR și anti-TBC+Placebo (●), anti-TBC+BioR și anti-TBC (*), anti-TBC+EE și anti-TBC+Placebo (○), anti-TBC+EE și anti-TBC (□), anti-TBC+Placebo și anti-TBC (+), între indici până și după tratament (Δ).

După tratament frecvența reacției „Stres” a descrescut veridic la bolnavii care au administrat tratament anti-TBC+BioR, sau care au primit tratament anti-TBC+EE.

Frecvența reacției „Activare calmă” cu aceleași niveluri la bolnavi până la tratament, în dinamica tratamentului a crescut, mai concludentă fiind creșterea frecvenței acestei reacții la bolnavii care au administrat tratament anti-TBC și BioR (Tabelul 4.3).

Conținutul limfocitelor T (CD3) a fost la internare la fel de scăzut în toate loturile de bolnavi. După tratament, dinamica conținutului de limfocite T a evoluat veridic spre majorarea valorilor sale la fel, în toate loturile de bolnavi (Tabelul 4.4).

Tabelul 4.4. Conținutul limfocitelor T, a subpopulațiilor lor și a limfocitelor B la bolnavii de TB pulmonară sub acțiunea terapiei cu preparatele adaptogene BioR sau Extractul de Eleutrococ până și după tratament (%)

Indicii	Persoane sănătoase (n=50)	Anti-TBC+BioR (n=30)	Anti-TBC+EE (n=30)	Anti-TBC (n=30)	Anti-TBC+Placebo (n=23)
L-CD3 până după	60,2±0,75	54,5±0,89	54,1±0,69	53,7±0,62*	52,9±0,98
		60,7±0,87Δ	60,4±0,63Δ□	56,0±0,85Δ	55,8±0,90Δ●○
L-CD19 până după	24,9±0,70	30,6±0,71	29,3±0,49	30,4±0,64	30,3±0,92
		26,7±0,64Δ	25,7±0,45Δ□	28,4±0,69Δ	28,4±0,74○

Notă: Criteriul Student. Diferență statistic autentică între anti-TBC+BioR și anti-TBC+EE(■), anti-TBC+BioR și anti-TBC+Placebo (●), anti-TBC+BioR și anti-TBC (*), anti-TBC+EE și anti-TBC+Placebo (○), anti-TBC+EE și anti-TBC (□), anti-TBC+Placebo și anti-TBC (+), între indici până și după tratament (Δ).

Totuși, la bolnavii care au primit tratament antituberculos și preparatul BioR, precum și la bolnavii care au primit preparate antituberculoase și Extractul de Eleutrococ, conținutul limfocitelor CD3 a fost la finele curei intensive de tratament DOTS concludent mai înalt, decât la bolnavii care au primit numai tratament anti-TBC și bolnavii care au administrat tratament anti-TBC+Placebo. Ambele preparate condiționează deci, o dinamică favorabilă a conținutului limfocitelor CD3 la bolnavii cu tuberculoză pulmonară (Tabelul 4.4).

Conținutul limfocitelor B (CD19) la internare a fost majorat în toate loturile de bolnavi. După tratament, conținutul limfocitelor CD19 s-a micșorat concludent la bolnavii care au primit tratament anti-TBC+BioR, la bolnavii care au administrat preparate anti-TBC+EE și la bolnavii tratați numai cu preparate anti-TBC. La externare, conținutul limfocitelor B a avut valori veridic mai înalte la bolnavii care au primit tratament anti-TBC+EE față de cele ale bolnavilor supuși numai tratamentului anti-TBC, precum și ale bolnavilor supuși tratamentului anti-TBC+Placebo. Astfel, Extractul de Eleutrococ este remediul care prin activitatea sa mai concentrată asigură o dinamică pozitivă a conținutului limfocitelor CD19 la bolnavii cu tuberculoză pulmonară.

Generalizând asupra datelor expuse se poate rezuma că preparatul BioR acționează asupra rezistenței preimune a organismului ca un imunocorector din grupul adaptogenilor. Preparatul

acordă o acțiune mult mai pronunțată decât cea a Extractului de Eleuterococ asupra principalilor indici ai celulelor fagocitante (activitatea funcțională, numărul fagocitar, indicele fagocitar) și sistemului enzimatic al neutrofilelor (fosfataza bazică, fosfataza acidă, lactatdehidrogenaza). Acest rezultat corespunde evoluțiilor RNGA, confirmând astfel, posibilitatea monitoringului stării pacienților folosind RNGA, ca o metodă simplă, accesibilă a aprecierii stării pacientului, evoluției procesului patologic și eficacității tratamentului administrat.

4.3. Structura reacțiilor nespecifice generale de adaptare la bolnavii de astm bronșic în exacerbare severă și metabolismul celular la bolnavii cu RNGA „Stres”

A fost studiată structura și dinamica reacțiilor de adaptare, precum și indicii imunologici la 41 bolnavi de astm bronșic în exacerbare. În primul lot au fost incluși 23 bolnavii care au fost supuși corticoterapiei endolimfatice regionale indirecte (CTERI), iar în al doilea lot – 18 bolnavi supuși terapiei hormonale parenterale (THP). Analiza rezultatelor obținute demonstrează că, atât în primul, cât și în al doilea lot până la tratament au predominat reacția patologică „Stres”. Reacțiile fiziologice „Antrenament, „Activare calmă” și „Activare înaltă” au fost mai rare (Tabelul 4.5).

Tabelul 4.5. Structura și dinamica reacțiilor de adaptare la bolnavii de astm bronșic în exacerbare severă sub acțiunea terapiei cu steroizi (în diverse modificări) (n/%; M±ES)

Tipul RNGA	CTERI (n=23/ %; M±ES)		THP (n=18/ %; M±ES)	
	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
Stres	53,2±10,65	17,4±8,08*	17,4±8,08○	33,3±11,43
Antrenament	26,1±9,36	39,1±10,40	44,4±12,05	11,1±7,62*
Activare calmă	17,4±8,08	30,4±9,81	5,5±5,56	16,7±9,04
Activare înaltă	4,3±4,35	8,7±6,01	27,8±10,86	33,3±11,43

Notă: Criteriul Student. * - diferență statistic autentică între indici până și după tratament; ○ – diferență statistic autentică între indici până la tratament; CTERI- terapia endolimfatică regională indirectă cu steroizi; THP - terapia hormonală parenterală.

După tratament, în lotul CTERI s-a înregistrat reducerea de peste 3 ori (de la 53,2±10,65 la 17,4±8,08, $p<0,05$) a frecvenței reacției „Stres”. Acest tip de reacție în lotul THP, din contra, s-a majorat de circa două ori (de la 17,4±8,08 la 33,3±11,43). Probabil din cauza numărului mic de observații, diferențele între datele analizate nu au atins nivelul autenticității (Tabelul 4.5).

Frecvența reacției fiziologice „Antrenament” în lotul CTERI a crescut neconcludent (de la 26,1±9,36 la 39,1±10,40), pe când în lotul THP frecvența acestui tip de reacție s-a micșorat veridic de 4 ori (de la 44,4±12,05 la 11,1±7,62, $p<0,05$) (Tabelul 4.5).

Evoluția reacțiilor „Activare calmă” și „Activare înaltă” a prezentat în ambele loturi tendințe de creștere a frecvenței, fără a atinge însă nivelul autenticității. Se poate deduce că printre bolnavii lotului CTERI, dinamica modificării structurii reacțiilor de adaptare este una

favorabilă și pozitivă (scăderea concludentă a frecvenței reacției „Stres” și tendința de creștere a frecvenței reacțiilor de „Antrenament”, „Activare calmă” și „Activare activă”). Printre bolnavii lotului THP, dinamica modificărilor produse este orientată, deși neconcludent, spre creșterea frecvenței reacției „Stres” și scăderea autentică a frecvenței reacției fiziologice „Antrenament”. Reacțiile „Activare calmă” și „Activare înaltă” în dinamică în acest lot manifestă doar tendințe de creștere. Datele clinice și funcționale în lotul CTERI la fel s-au modificat mai mult favorabil. Așadar se constată superioritatea eficacității clinice a tehnologiei limfologice CTERI.

Dinamica indicilor imunității celulare sub acțiunea terapiei (în diverse modificări) cu steroizi este redată de datele expuse în Tabelul 4.6. Rezultatele testului de transformare blastică a limfocitelor cu fitohemaglutinina (TTBL+PHA) demonstrează normalizarea activității funcționale a limfocitelor în lotul CTERI, care s-a intensificat concludent (de la $61,8 \pm 0,97$ la $70,1 \pm 1,12$, $p < 0,001$) după acest tip de terapie. În lotul THP activitatea funcțională a limfocitelor nu s-a modificat esențial, prezentînd doar o tendință de scădere (de la $60,2 \pm 1,12$ la $58,1 \pm 1,34$).

Tabelul 4.6. Dinamica indicilor imunității celulare sub acțiunea terapiei (CTERI vs THP) cu steroizi (n/%; M±ES) la bolnavii de astm bronșic în acutizare severă.

Indicii	CTERI (n=23/%; M±ES)		THP (n=18/%; M±ES)	
	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
TTBL+PHA	$61,8 \pm 0,97$	$70,1 \pm 1,12^*$	$60,2 \pm 1,12$	$58,1 \pm 1,34 \square$
Limfocite CD3	$57,4 \pm 1,69$	$64,6 \pm 1,43^*$	$56,0 \pm 3,69$	$58,4 \pm 3,12 \square$
Limfocite CD19	$27,5 \pm 1,97$	$13,9 \pm 0,91^*$	$23,9 \pm 3,19$	$26,8 \pm 2,46 \square$

Notă: Criteriul Student. * - diferență statistic autentică între indici până și după tratament; \square - diferență statistic autentică între indici după tratament; CTERI- terapia endolimfatică regională indirectă cu steroizi; THP-terapia hormonală parenterală

Conținutul limfocitelor T (CD3) s-a majorat concludent (de la $57,4 \pm 1,69$ la $64,6 \pm 1,43$, $p < 0,01$) la bolnavii lotului CTERI, pe cînd în lotul THP, pentru acest indice nu s-au înregistrat schimbări concludente (de la $56,0 \pm 3,69$ la $58,4 \pm 3,12$), ceea ce demonstrează normalizarea mai lentă a conținutului de limfocite CD3 în cazul aplicării terapiei hormonale standard (Tabelul 4.6).

Conținutul limfocitelor B (CD19) s-a micșorat semnificativ (de la $27,5 \pm 1,97$ la $13,9 \pm 0,91$, $p < 0,001$) sub acțiunea CTERI, atingînd nivelul normal. La bolnavii, cărora le-a fost aplicată THP valorile conținutului limfocitelor CD19 nu s-a modificat esențial, prezentînd numai tendințe spre creștere (de la $23,9 \pm 3,19$ la $26,8 \pm 2,46$) (Tabelul 4.6).

Așadar, datele analizate confirmă că dinamica modificării indicilor imunității celulare este pozitivă la bolnavii supuși terapiei endolimfatice regionale indirecte cu steroizi, care se prezintă ca o tehnologie curativă mai eficientă. Aplicarea terapiei endolimfatice regionale indirecte cu steroizi a condus la o dinamică pozitivă, atât a spectrului reacțiilor de adaptare, cât și a indicilor imunologici. Utilizarea terapiei hormonale tradiționale nu a dat rezultatele scontate: frecvența

RNGA „Stres” s-a mărit, dinamica structurii reacțiilor de adaptare deși pozitivă, a fost mai slab conturată, iar indicii imunologici s-au modificat neconcludent.

Astfel, datele obținute demonstrează că dinamica și direcția modificării reacțiilor de adaptare sunt în raport direct cu dinamica și direcția modificării indicilor imunologici ai organismului. Aprecierea RNGA posibil poate constitui un procedeu de pronostic al bolii.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

Concluzii generale:

1. Antecurativ, reacția nespecifică generală de adaptare (RNGA) „Stres”, se determină în 30-40% bolnavi de tuberculoză pulmonară infiltrativă. Tratamentul conform DOTS suplimentat cu includerea complexului limfologic în comparație cu tratamentul DOTS asigură îmbunătățire veridic mai pronunțată a semnelor clinice și radiologice, micșorarea concludentă a frecvenței RNGA patologice „Stres” și creșterea frecvenței RNGA favorabile „Activare înaltă”.
2. Antecurativ în 80% bolnavi de tuberculoză pulmonară se atestă nivele de reactivitate (NR) patologice „Scăzut” și „Mult scăzut” a organismului. Postcurativ NR „Scăzut” se determină statistic semnificativ mai rar sub tratamentul modificat prin includerea complexului limfologic. Totodată, în pofida schimbărilor clinico-radiologice pozitive la finele curei de bază, sumarul nivelelor de reactivitate „Mult scăzut” și „Scăzut” rămâne foarte înalt (cca 75-80%) sub ambele tratamente studiate. Acest parametru necesită o studiere suplimentară în vederea elaborării măsurilor speciale de corecție bioactivatorie.
3. Structura RNGA și NR ale organismului nu diferă statistic semnificativ în TB DrogR (Mono-/Polirezistentă) și TB sensibilă la preparatele antituberculoase.
4. În TB pulmonară MDR suma reacțiilor nefavorabile „Stres” și „Hiperactivare”, antecurativ, se atestă statistic semnificativ mai înaltă comparativ cu TB pulmonară sensibilă (52,5% vs 36,5%), și sumarul nivelelor de reactivitate „Mult scăzut” și „Scăzut” nu diferă statistic semnificativ. La bolnavii din lotul TB MDR în comparație cu TB DrogR (Mono-/Polirezistentă) suma reacțiilor „Stres” și „Hiperactivare” este statistic semnificativ mai înaltă - 52,5% vs 41,4%. Nivelul de reactivitate „Mult scazut”, antecurativ, predomină statistic veridic în TB MDR în comparație cu TB DrogR (Mono/Poli) (30% vs 15,3%).
5. Preparatele BioR și Extractul de Eleuterococ în tratamentul TB pulmonare demonstrează o acțiune imunocorectoare complexă asupra indicilor reactivității imune și a rezistenței preimune. Aceste efecte se realizează prin normalizarea proceselor bioenergetice limfocitare și funcțiilor enzimelor oxido-reductoare în neutrofile - mai pronunțat în administrarea

preparatului BioR. Sub acțiunea chimioterapiei antituberculoase asociate cu adaptogenii BioR și Extractul de Eleuterococ structura RNGA se modifică benefic mai pronunțat față de medicația standard. Preparatul BioR manifestă proprietăți adaptogene mai înalte în comparație cu Extractul de Eleuterococ.

6. În astmul bronșic, exacerbare severă, postcurativ frecvența RNGA „Stres” se micșorează de 3 ori sub corticoterapia endolimfatică regională indirectă, însă sub terapia hormonală parenterală starea de adaptare se agravează: rata RNGA patologică „Stres” se majorează de două ori și frecvența RNGA favorabilă „Antrenament”, se micșorează veridic, de 4 ori.
7. Problema științifică soluționată în teza constă în determinarea particularităților RNGA la bolnavii cu tuberculoză pulmonară infiltrativă, evaluarea comparativă a dinamicii acestora sub influența diferitor regimuri terapeutice. Este demonstrat, că administrarea metodelor limfologice sau a preparatelor adaptogene complementar tratamentului standard DOTS favorizează concludent dinamica pozitivă a indicatorilor clinici, paraclinici (inclusiv și a structurii RNGA, nivelelor de reactivitate) la bolnavii cu tuberculoză pulmonară și astm bronșic în exacerbare severă; este demonstrat că în tuberculoză pulmonară multidrogrerezistentă în structura RNGA predomină reacțiile nefavorabile „Stres” și „Hiperactivare”.

Recomandări

1. Pentru evaluarea severității maladii și eficienței tratamentului aplicat în tuberculoza pulmonară și astmul bronșic, exacerbare severă, recomandăm determinarea și monitorizarea la diferite etape de tratament a reacțiilor nespecifice generale de adaptare ale organismului.
2. Pentru sporirea rezultatului tratamentului bolnavilor de tuberculoză pulmonară se recomandă includerea metodelor limfologice curative, a preparatelor biostimulatoare (Extractul de Eleuterococ și preparatul autohton BioR) în schemele terapeutice sub monitoringul reacțiilor nespecifice generale de adaptare ale organismului.
3. Întru eficientizarea tratamentului bolnavilor de astm bronșic, exacerbare severă, se recomandă administrarea corticoterapiei endolimfatice regionale indirecte.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Adascalita I. Corticoterapia endolimfatică indirectă regională în exacerbarea astmului bronșic persistent și bronșitei cronice obstructive. Autoreferat al tezei de doctor în șt. medicale. Chișinău, 2000, p. 22.
2. Djugostran V. Metodele limfologiei clinice și enterosorbția în tuberculoză pulmonară și bronhopneumopatii nespecifice. Autoreferat al tezei de doctor hab. în șt. medicale. Chișinău, 2001, p. 41.
3. Dzhugastran V. et al. Stimulation of interstitial humoral transport by osmotically active preparations at pulmonary tuberculosis. In: Levin Y. In: New Lymphology and Endoecology. M.: PFUR, 2011, p.136-138.
4. Ghinda S. et al. Acțiunea preparatului BioR asupra reactivității imunologice și rezistenței naturale la bolnavii cu tuberculoză pulmonară „in vitro”. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei (Științe biologice, chimice și agricole), 2004, vol. 3 (294), p. 100–107.
5. Levin Y. New Lymphology and Endoecology. M.: PFUR, 2011, 232 p.
6. Pisarenco S. Cu privire la obiectivizarea estimării situației epidemice a tuberculozei. În: Actualități în etiologia, patogenia, profilaxia diagnosticul și tratamentul tuberculozei și afecțiunilor pulmonare nespecifice: Tezele celui de al IV-lea Congres național de fiziopneumologie din RM (cu participare internațională), Chișinău, 2009, p. 16.
7. Rudic V. et al. Tehnologii de obținere a noi bioremedii imunomodulatoare de origine algală. În Buletinul Academiei de Științe a Moldovei (Științe biologice, chimice și agricole), 2004, vol. 3 (294), p. 95–100.
8. Spinei L., Lozan O., Badan V. Biostatistica. Chișinău, 2009, 186 p.
9. Ustian A., Zbanț A., Boblic R. ș.a. Evaluarea rezultatelor tratamentului bolnavilor de tuberculoză pulmonară prin metoda depistării. În: Analele Științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, 2012, ediția XIII, vol. 3, p. 187 – 191.
10. Zlepka V., Dzhugastran V., Antipa V., Nigulyeanu A.V, Kalenda O. et al. Ten-year experience using ERL in the treatment of tuberculosis. In.: Levin Y. New Lymphology and Endoecology. M.: PFUR, 2011, p.136.
11. Браженко О.Н. Типы адаптационных реакций организма во взаимосвязи с основными показателями гомеостаза у больных туберкулезом и саркоидозом. В: Вестник Российской военно-медицинской академии, 2007, № 1 (17), с. 296-297.
12. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Кузьменко Т.С. Антистрессорные реакции и активационная терапия. Москва:ИМЕДИС, 1998, 656 с.
13. Зуйкова А.А. Методология и теоретические основы комплексного анализа адаптационных возможностей организма при стрессовых состояниях различного генеза. Автореф. дис. д-ра мед. наук. Воронеж, 2006, 42 с.
14. Иванова О. Г. Клинико-патофизиологические аспекты нарушения адаптивных реакций организма при инфильтративном туберкулезе легких. Автореф. дис. к. м. н. Омск, 2008, 18 с.
15. Казначеев И.П. Прорыв в эндозкологическую медицину. В: Левин Ю. М. Патогенетическая терапия. Устранение архаизмов. Новые принципы и методы. Москва:РУДН, 2014, с. 12-14.
16. Колхир П.В. Доказательная аллергология-иммунология. М.: Практическая медицина, 2010, 528 с.
17. Левин Ю.М. Патогенетическая терапия. Устранение архаизмов. Новые принципы и методы. Москва:РУДН, 2014, 351 с.
18. Манько В.М., Петров Р.В., Хаитов Р.М. Иммуномодуляция: история, тенденции развития, современное состояние и перспективы. В: Иммунология, 2002, том 23, № 3, с.132-138.

19. Стерликов С.А., Смердин С.В., Радина Т.С. Полнота регистрации случаев повторного лечения больных туберкулезом и его результаты. Туберкулез и болезни легких. 2014, № 12, с. 35-39.
20. Суханов Д.С. и др. Коррекция нежелательных реакций антимикробной терапии при туберкулезе органов дыхания. В: Заплутанов В. А., Романцов М.Г., Суханов Д.С. Ремаксол. Санкт-Петербург, 2012. с. 17-27.
21. Турусина Т.А. и др. Эндозекологическая реабилитация по Левину Ю.М в терапии бронхиальной астмы. В: Левин Ю.М. Патогенетическая терапия. Устранение архаизмов. Новые принципы и методы. Москва:РУДН, 2014. с. 261.
22. Филиппова Т.П. Патогенетически направленная коррекция адаптационных реакций организма в лечении впервые выявленных больных с вторичными формами туберкулеза легких. Автореф. дисс. д.м.н. Иркутск, 2009, 42 с.
23. Фурдуй Ф.И., Чокинэ В.К., Вуду Л.Ф. Новое видение о психическом здоровье. В: Materialele Congresului VII al fiziologilor din Republica Moldova. Chişinău, 2012, с.11-18.
24. Чуйкова А.Г., Браженко Н.А., Браженко О. Н. Последовательная персонифицированная активация защитных систем организма в комплексном лечении больных туберкулезом легких с ВИЧ-инфекцией. В: Материалы IV межрегиональной научно-практической и учебно-методической конференции с международным участием, посвященной Всемирному дню борьбы с туберкулезом. Тверь 2015, с. 103-105.
25. Яворский К.М. и др. Туберкулез легких и пневмонии: современные аспекты эпидемиологии и междисциплинарные проблемы. Материалы IV межрегиональной научно-практической и учебно-методической конференции с международным участием, посвященной Всемирному дню борьбы с туберкулезом. Тверь 2015, с. 110-116.

LISTA LUCRĂRILOR ŞTIINŢIFICE ŞI METODICO-DIDACTICE

- Articole în reviste internaţionale

1. Lesnic E., Todorico L., Ghinda S., Caraiani O., **Calenda O.**, Niguleanu A. General non-specific adaptive reactions and expressiveness of endogenous intoxication in pulmonary tuberculosis. In: Украинский научно-практический журнал. Черновцы, 2015, №3(22), с. 50-53.
2. Джугостран В., Злепка В., Антипа В., Нигуляну А., **Календа О.** Стимуляция лимфатического дренажа препаратами осмотического действия при туберкулезе легких. В: Украинский химиотерапевтический журнал. Черкассы, 2008, с. 136-140.

- Articole în culegeri ştiinţifice internaţionale:

3. **Календа О.** Уровень реактивности организма у больных с химиорезистентным туберкулезом легких. В: Материалы IV межрегиональной научно-практической и учебно-методической конференции с международным участием, Тверь, 2015, с. 55-58.

- Articole ştiinţifice din Registrul Naţional al revistelor de profil.

4. **Calenda O.** Reacţiile de adaptare nespecifice generale ale bolnavilor de tuberculoză pulmonară sub influenţa preparatului imunomodulator BioR sau a Extractului de Eleuterococ. În: Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei, Ştiinţe medicale. Chişinău, 2015, nr. 1 (46), p. 236-240. Cat. B.
5. **Calenda O.**, Ghinda S., Lesnic E. Dinamica reactivităţii şi rezistenţei imune sub influenţa tratamentului adaptogen în tuberculoza pulmonară. În: Curierul medical. Chişinău, 2015, vol. 58, Nr. 3, p. 9-17. Cat. B.
6. **Calenda O.**, Ghinda S., Lesnic E. Reacţiile de adaptare şi indicatorii reactivităţii imune în tuberculoza pulmonară sub influenţa preparatului BioR. În: Sănătate publică, Economie şi Management în Medicină, Chişinău, 2015, vol. 59, nr 2, p. 60 - 65. Cat. B.
7. Djugostran V., Antipa V., **Calenda O.** Eficienţa asocierii metodelor limfologice la schemele DOTS de tratament a bolnavilor de tuberculoză pulmonară. În: Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei, Ştiinţe medicale. Chişinău, 2011, nr. 4 (32), p. 160-164. Cat. B.

8. Djugostran V., Antipa V., Niguleanu A., **Calenda O.**, Zlepca V. Eficacitatea curativă a stimulării transportului interstițial-humoral cu preparatele osmotice Reosorbilact și Sorbilact în tuberculoza pulmonară. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, Științe medicale. Chișinău, 2007, nr. 3 (12), p.78-82. Cat. B.
9. **Calenda O.** Structura reacțiilor de adaptare nespecifice generale la bolnavii de tuberculoză pulmonară și modificarea lor sub influența preparatului adaptogen BioR. În: Analele științifice ale USMF „N.Testemițanu”. Chișinău, 2009, vol.III, ediția X, p.182-186 Cat. C.
 - **Articole în culegeri științifice naționale:**
10. **Calenda O.**, Ghinda S., Djugostran V., Adăscăliță I., Rotaru N. Reacțiile de adaptare nespecifice generale și indicii imunității la bolnavii cu bronhopneumopatii obstructive cronice. În: Actualități în etiologia, patogenia, profilaxia, diagnosticul și tratamentul tuberculozei și afecțiunilor pulmonare nespecifice. Culegere de articole. Chișinău, 2008, p. 210-214.
11. Djugostran V., Adăscăliță I., Zlepca V., **Calenda O.** ș. a. Reacțiile nespecifice generale de adaptare în corticoterapia endolimfatică indirectă a bronhopneumopatiei obstructive cronice. În: Actualități în etiologia, patogenia, profilaxia, diagnosticul și tratamentul tuberculozei și afecțiunilor pulmonare nespecifice. Culegere de articole. Chișinău, 2003, p. 177-182.
12. Djugostran V., Antipa V., Zlepca V., **Calenda O.** ș. a. Eficacitatea reglării drenului limfatic în tratamentul standard (DOTS) a bolnavilor de tuberculoză pulmonară. În: Actualități în etiologia, patogenia, profilaxia, diagnosticul și tratamentul tuberculozei și afecțiunilor pulmonare nespecifice. Chișinău, 2011, p.170-179.
13. Djugostran V., Antipa V., **Calenda O.** ș. a. Eficiența chimioterapiei limfotrope asupra indicatorilor de intoxicație în tuberculoza pulmonară. În: Actualități în etiologia, patogenia, profilaxia, diagnosticul și tratamentul tuberculozei și afecțiunilor pulmonare nespecifice. Chișinău, 2007, p.159-161.
 - **Materiale/teze la foruri științifice internaționale:**
14. Джугостран В., Адааскалицэ И., Гинда С., Гаркуша-Божко Ю., Нигуляну А., **Календа О.**, Антипа В. Региональная эндолимфатическая кортикотерапия при обострениях бронхиальной астмы и хронического обструктивного бронхита. В: Материалы XVII Всемирного Конгресса по астме. Санкт-Петербург, 2003, т.4, №1, с. 75-77.
15. Джугостран В., Антипа В., Злепка В., **Календа О.**, Гуцу-Греку М. Десять лет применения модифицированных нами технологий ЭРЛ при интенсивной терапии туберкулеза легких по DOTS. В: II Международный конгресс «Эндозкологическая медицина». Кипр, 2007, с. 53-54.
 - **Materiale/teze la foruri științifice naționale cu participare internațională:**
16. Djugostran V., Antipa V., **Calenda O.** ș.a. Evoluția indicatorilor de intoxicare la pacienții cu tuberculoză pulmonară la etapele medicației conform schemelor DOTS, asociată cu terapia endolimfatică, patogenetică și stimulatoare. În: Al IV-lea Congres național de ftizio pneumologie din R. Moldova. Chișinău, 2009, p.107.
17. Ghinda S., Rudic V., Djugostran V., **Calenda O.**, Clipca I., Privalova E. Immunity and stress reactions under the influence of different types of bioactive treatment. În: Al IV-lea Congres național de ftizio pneumologie din R. Moldova. Chișinău, 2009, p.102.
18. Djugostran V., Antipa V., Niguleanu A., **Calenda O.** ș. a. Evoluția semnelor clinice la pacienții cu tuberculoză pulmonară în rezultatul tratamentului endolimfatic. În: Al III-lea Congres național de ftizio pneumologie din R. Moldova. Chișinău, 2005, p. 277-278.
19. Djugostran V., Antipa V., Niguleanu A., **Calenda O.** ș.a. Evoluția datelor radiologice la bolnavii de tuberculoză pulmonară infiltrativă sub influența tratamentului endolimfatic. În: Al III-lea Congres național de ftizio pneumologie din R. Moldova. Chișinău, 2005, p. 278-279.
20. Джугостран В., Антипа В., Нигулеану А., Гожинецкий В., **Календа О.**, Закон Ф. Динамика легочной инфильтрации деструкции у больных туберкулезом легких при лимфотропном введении изониазида. În: Mat-le Conf. științifico-practice cu participare internațională: Actualități în ftizio pneumologie. Metode de limfologie clinică și reabilitare endoecologică în pneumologie, fiziologie și terapie generală. Chișinău, 2006, p. 70-72.

ADNOTARE

Calenda Olga „Reacțiile nespecifice ale organismului în maladiile pulmonare”. Teză de doctor în științe medicale. Chișinău, 2016.

Structura tezei: introducere, patru capitole, concluzii și recomandări, bibliografie cu 278 titluri, 13 anexe, 159 pagini de text, 10 figuri, 48 tabele. Rezultatele obținute sunt publicate în 20 lucrări științifice.

Cuvinte-cheie: tuberculoza pulmonară infiltrativă, reacțiile nespecifice generale de adaptare (RNGA) și nivelurile de reactivitate, tratament limfologic, imunomodulare, imunitate celulară și umorală, preparate adaptogene, BioR, Extract de Eleuterococ.

Domeniul de studiu: Științe medicale; medicina generală; 321.07 – Ftziopneumologie.

Scopul lucrării: Studiarea impactului unor patologii bronhopulmonare (tuberculoza, astm bronșic exacerbat) asupra reacțiilor nespecifice generale de adaptare (RNGA) a organismului, posibilitatea corectării lor, aplicând metodele limfologiei curative și argumentarea științifică a corecției bioactivatorii individualizate în practica ftziopneumologică.

Obiectivele lucrării: 1) Aprecierea structurii RNGA la bolnavii de tuberculoză pulmonară infiltrativă (TPI) și comparația influenței tratamentelor standard și limfologic asupra structurii lor; 2) Studiarea particularităților structurii RNGA la bolnavii de tuberculoză pulmonară chimiorezistentă; 3) Evaluarea structurii RNGA și indicilor imunologici la bolnavii de tuberculoză pulmonară sub influența preparatelor adaptogene; 4) Stabilirea structurii RNGA în astmul bronșic, exacerbare severă (AB) sub corticoterapia parenterală sau endolimfatică regională indirectă.

Noutatea științifică. A fost studiată comparativ structura și evoluția reacțiilor nespecifice generale de adaptare la bolnavii de tuberculoză pulmonară sub influența tratamentului standard și complex (tratament antituberculos modificat prin includerea chimioterapiei endolimfatică cu Isoniazida și stimulării drenului limfatic). Au fost examinate evoluțiile RNGA la bolnavii cu astm bronșic, exacerbare severă, sub corticoterapie endolimfatică regională. A fost stabilită influența preparatului adaptogen autohton BioR asupra dinamicii RNGA și nivelurilor de reactivitate a organismului la bolnavii cu TPI. A fost studiată structura și evoluția RNGA la bolnavii de tuberculoză pulmonară chimiorezistentă (MDR și Mono/Poli DrogR). În exacerbare severă a astmului bronșic la bolnavii cu RNGA „Stres” s-a determinat schimbări patologice ale stării resurselor energetice ale celulelor imunocompetente (metabolismul energetic al limfocitului, enzimele oxido-reducătoare ale neutrofilelor etc) și este demonstrată evoluția lor benefică sub influența curativă terapiei endolimfatică regionale indirecte cu steroizi.

Problema științifică importantă soluționată în lucrare constă în determinarea particularităților RNGA la bolnavii de tuberculoză pulmonară infiltrativă, astm bronșic în exacerbare severă, evaluarea comparativă a dinamicii acestora sub influența diferitor regime terapeutice. Administrarea metodelor limfologice sau a preparatelor adaptogene complementar tratamentului standard DOTS favorizează concludent dinamica pozitivă a indicatorilor clinici, paraclinici (inclusiv și structurii RNGA, nivelurilor de reactivitate) la bolnavii cu TPI și AB în exacerbare.

Semnificația teoretică. Sunt prezentate date noi despre structura RNGA la bolnavii de tuberculoză pulmonară infiltrativă și AB în exacerbare severă și despre evoluția acestor reacții la acțiunea diferitor regime terapeutice. A fost evidențiată sporirea eficienței tratamentului și structurii RNGA prin metodele limfologice și administrarea adaptogenelor în TB pulmonară și AB, exacerbare severă. În exacerbara severă a AB la bolnavii cu RNGA „Stres” sunt descrise derglări ale metabolismul energetic al limfocitului etc, demonstrată evoluția lor benefică sub corticoterapia endolimfatică.

Valoarea aplicativă a lucrării: monitorizarea RNGA confirmă că chimioterapia endolimfatică regională, stimularea drenului limfatic și terapia bioactivatorie (adaptogeni - BioR, extractul de Eleuterococ) favorizează creșterea eficacității terapeutice la bolnavii cu TPI. Sub corticoterapia endolimfatică regională în astmul bronșic exacerbare severă schimbările benefice a structurii RNGA se desfășoară concomitent cu efectele clinice și paraclinice veridic superior față de corticoterapia parenterală.

Implementarea rezultatelor științifice. Laboratorul Limfologie clinică, Laboratorul Imunologie și Alergologie, secțiile clinice ale Institutului de Ftziopneumologie „Chiril Draganiuc”

АННОТАЦИЯ

Ольга Календа „Неспецифические реакции организма при болезнях органов дыхания”, диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, Кишинев, 2016.

Диссертация состоит из введения, 4 глав, выводов и рекомендаций, библиографии из 279 источников, 13 приложений, общий объем 159 страниц, 48 таблиц, 10 графиков. Результаты опубликованы в 20 научных работах. **Ключевые слова:** адаптационные реакции, инфильтративный туберкулез легких, лимфотропное лечение, адаптогенные препараты - БиоР, Экстракт Элеутерококка. **Область исследования:** Медицинские науки; общая медицина; 321.07–Фтизиопульмонология **Цель работы:** исследование влияния некоторых болезней органов дыхания (туберкулез и бронхиальная астма) на структуру общих неспецифических адаптационных реакций организма (ОНАР), возможность их коррекции, применяя лимфологические методы и научная аргументация биоактивационной коррекции в практике фтизиопульмолога. **Задачи:** определение структуры ОНАР у больных инфильтративным туберкулезом легких (ИТЛ) и сравнительное изучение влияния режимов терапии стандартных и модифицированных включением лимфологического комплекса на ОНАР, исследование особенностей структуры ОНАР у больных резистентным туберкулезом, структура ОНАР и иммунологических показателей у больных ИТЛ под влиянием адаптогенов, структура ОНАР у больных бронхиальной астмой (БА) в фазе тяжелого обострения под влиянием стандартной гормонотерапии и лимфотропной гормонотерапии. **Научная новизна и оригинальность.** Сравнительно исследованы: - структура и динамика ОНАР у больных ИТЛ под влиянием стандартной противотуберкулезной терапии и лимфологического лечебного комплекса (регионарная лимфотропная терапия+стимуляция лимфодренажа); - структура и динамика ОНАР у больных бронхиальной астмой под влиянием лимфотропной гормонотерапии;- влияние отечественного адаптогена BioR на структуру ОНАР и уровни реактивности организма у больных ИТЛ; структура и динамика ОНАР у больных с чувствительным и лекарственно-резистентным, включая множественную лекарственную устойчивость, туберкулезом. У пациентов с ОНАР „Стресс” при БА в фазе тяжелого обострения описаны нарушения в энергетическом метаболизме лимфоцитов, доказана их положительная динамика при лимфотропной гормонотерапии. **Важная научная задача, решенная в данной работе:** изучены особенности структуры ОНАР у больных ИТЛ и БА в фазе тяжелого обострения, сравнительная характеристика динамики ОНАР под влиянием различных терапевтических режимов. Модификация стандартной терапии DOTs лимфологическими методами лечения или адаптогенными препаратами приводит к положительной динамике клинико-инструментальных показателей, структуры ОНАР, уровней реактивности организма у больных ИТЛ и БА в фазе тяжелого обострения. **Теоретическое значение.** Получены новые данные о структуре ОНАР у больных ИТЛ и бронхиальной астмой в фазе тяжелого обострения, их динамики под влиянием различных терапевтических режимов. Показана возможность улучшения эффективности лечения при туберкулезе легких и бронхиальной астме структуры ОНАР с помощью лимфологических методов лечения и адаптогенных препаратов. У пациентов с ОНАР „Стресс” при БА в фазе тяжелого обострения описаны нарушения в энергетическом метаболизме лимфоцитов, доказана их положительная динамика при лимфотропной гормонотерапии. **Практическое значение. Мониторинг ОНАР подтверждает:** лимфологические методы лечения (эндолимфатическая химиотерапия, стимуляция лимфатического дренажа) и биоактивационная терапия (адаптогены BioR и Экстракт Элеутерококка) достоверно повышают эффективность противотуберкулезного лечения. Доказано достоверно преимущество эндолимфатической кортикотерапии в улучшении структуры ОНАР у больных бронхиальной астмой в фазе тяжелого обострения. **Внедрение результатов.** Лаборатория Клинической Лимфологии, Лаборатория Иммунологии и Аллергологии, клинические отделения Института Фтизиопульмонологии ”Кирилл Драганюк”.

SUMMARY

Mrs. Olga Calenda “Nonspecific reactions of human organism in the respiratory disease”. PhD thesis. Chisinau 2016.

The thesis consists of introduction, 4 chapters, conclusions and recommendations, bibliography of 279 titles, 13 annexes, total volume of 159 pages of basic text, 48 tables and 10 figure. The results are published in 20 scientific papers. **Key words:** adaptive reactions, infiltrative pulmonary tuberculosis, limphotrop therapy, adaptogenic drugs - BioR, Extract of Eleutherococcus. **Field of study:** Medical sciences; general medicine; 321.07 - Phthisiopneumology. **Purpose of the thesis:** Thei investigation of influence of the respiratory diseases (tuberculosis, bronchial asthma in exacerbations) on the structure of the common nonspecific adaptive reactions (CNAR) and scientific argumentation of bioactivating correction in the phthisiopneumology practice. **Objectives:** determination of the CNAR structure in patients with infiltrative pulmonary tuberculosis and of the comparative characteristics of the different treatment regimens effect on the CNAR, study of the structural features of the CNAR in patients with resistant tuberculosis, study of the CNAR structure and immunological parameters in patients with infiltrative pulmonary tuberculosis under the influence of adaptogenic drugs and the CNAR structure in patients with bronchial asthma in severe exacerbations. **Scientific novelty and originality:** it was first investigated comparative: - the structure and evolution of the CNAR in patients with infiltrative pulmonary tuberculosis under the influence of the standard TB treatment associated with complex lymphological therapy (regional lymphotropic therapy + lymphodrainage stimulation). - the influence of the adaptogenic drug BioR on the structure of the CNAR and levels of reactivity of the human organism in patients with infiltrative pulmonary tuberculosis; - structure and evolutions of the CNAR in patients with drugsensitive and drugresistant, including MDR, tuberculosis.- structure and evolution of the CNAR in patients with bronchial asthma in severe exacerbations under the influence of hormonal lymphotropic therapy. In patients with bronchial asthma in severe exacerbations and adaptive reaction "stress" the disorders of energy metabolism's was described in lymphocyte cell's and demonstrated their beneficial evolutions under indirect regional endolymphatic corticosteroid therapy. **Important scientific problem solved.** Modification of the standard DOTS therapy by association the lymphological methods of treatment and the adaptogenic drugs leads to positive dynamics of clinical and instrumental parameters, of the CNAR structure and the levels of human organism reactivity in patients with infiltrative pulmonary tuberculosis and bronchial asthma in severe exacerbations. **Theoretical significance of this research consists:** the structural features of the CNAR in patients with infiltrative pulmonary tuberculosis and the comparative characteristics of the CNAR evolution under the influence of different therapeutic regimens were studed. Modification of the standard DOTS therapy by association the lymphological methods of treatment and the adaptogenic drugs leads to positive dynamics of the CNAR structure and the levels of human organism reactivity in patients with infiltrative pulmonary tuberculosis and bronchial asthma in severe exacerbations. In patients with bronchial asthma in severe exacerbations and adaptive reaction "stress" the disorders of energy metabolism's was described in lymphocyte cell's and demonstrated their beneficial evolutions under indirect regional endolymphatic corticosteroid therapy. **Value of the work:** administration of both the complex lymphological therapy (regional lymphotropic therapy + lymphodrainage stimulation) and bioactivating therapy (BioR and Extract of Eleutherococcus) increase the efficacy of antituberculosis treatment. Was established an advantage of endolymphatic corticoteraphy in the improving of the structure of CNAR in patients with severe bronchial asthma in severe exacerbations. **Implementation of scientific results:** Laboratory Clinical Lymphology, Laboratory Immunology and Allergology, Phthisiopneumology departments, of the Institute of Phthisiopneumology „Chiril Draganiuc”.

LISTA ABREVIERILOR

- AB** - astm bronșic
Anti-TBC - tratament anituberculos
Act În. - reacția nespecifică generală de adaptare “activare înaltă”
Act C - reacția nespecifică generală de adaptare “activare calmă”
Antr. - reacția nespecifică generală de adaptare “antrenament”
BAAR - Bacili Acido-Alcoolo-Rezistenți
CD3 - T-limfocite
CD4 - T-helperi
CD8 - T-supresori
CD19 - B-limfocite
CTERI - terapia endolinfatică regională indirectă cu corticosteroizi
DOTS - Tratament sub directă observare, de scurtă durată, standardizat (Directly Observed Treatment, Short-course)
ИІК - indicele leucocitar de intoxicație după Я.Я. Кальф-Калиф 1941
ИІО - indicele leucocitar de intoxicație după В.Л.Островский 1983
ИИv - indicele hematologic de intoxicație după В. Васильев 1983
Hr - reacția de adaptare “hiperactivare”
EE - extractul de Eleuterococ
TB - tuberculoză
MDR (multidrogrezistență) - rezistență la Isoniazidă și Rifampicină în combinație însoțită sau nu de rezistență la alte medicamente.
MonoR - rezistența la un singur medicament antituberculos de linia întâi
NR - nivelul de reactivitate
PolIR - rezistență la două sau mai multe medicamente antituberculoase de linia întâi (cu excepția Isoniazidei și Rimfapicinei în combinație)
RNGA - reacțiile nespecifice generale de adaptare
RAS - reacțiile de adaptare specifice
RDL - reglarea drenului limfatic
TB DR - tuberculoza drogrezistentă
TTBL+ PHA - testul de transformare blastică a limfocitelor cu fitohemaglutinină
TSM - testul de sensibilitatea micobacteriei de tuberculoză la medicamente antituberculoase
TPI - tuberculoza pulmonară infiltrativă
THP - terapia hormonală parenterală

CALENDA OLGA

REAȚIILE NESPECIFICE ALE ORGANISMULUI ÎN MALADIILE PULMONARE

321.07. – FTIZIOPNEUMOLOGIE

Autoreferatul tezei de doctor în științe medicale

Aprobat spre tipar: 25.05.2016

Formatul hîrtiei 60x84 1/16

Hîrtie ofset. Tipar ofset.

Tiraj 60 ex.

Coli de tipar: 1.88

Comanda nr. 783/05

Departamentul Activității Editoriale,
Poligrafie și Aprovizionare cu Cărți

Firma poligrafică „VALINEX” SRL,
Chișinău, str. Florilor, 30/1A, 26B
tel./fax 43-03-91
e-mail: info@valinex.md

<http://www.valinex.md>