

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
IMSP 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

Teza de doctor în științe medicale

Conducător științific:



Djuogostran Valeriu, doctor
habilitat în științe medicale,
conferențiar cercetător

Consultant științific:



Ghinda Serghei, doctor
habilitat în științe medicale,
profesor cercetător

Autorul:



Calenda Olga

CHIȘINĂU, 2016

© Calenda Olga, 2016

CUPRINS

ADNOTĂRI (română, rusă, engleză)	5
LISTA ABREVIERILOR	8
INTRODUCERE	9
1. ANALIZA STRUCTURII REACȚIILOR NESPECIFICE GENERALE DE ADAPTARE ALE ORGANISMULUI ÎN MALADII PULMONARE, EFECTELE ASUPRA LOR A TRATAMENTULUI LIMFOLOCIC ȘI CORECȚIEI BIOACTIVATORII	17
1.1. Sistemul limfatic și limfologia	18
1.2. Sindromul adaptativ ca bază a reacțiilor nespecifice generale de adaptare (RNGA) a organismului și în tuberculoză	23
1.3. Teoria reacțiilor nespecifice generale de adaptare a organismului (RNGA)	26
1.4. Teoria RNGA în fiziopneumologie și în diverse domenii medicale	29
1.5. Adaptogenii și funcția imună	33
1.6. Mecanismul de acțiune al adaptogenilor	36
1.7. Concluzii la capitolul 1	41
2. MATERIALUL ȘI METODELE DE CERCETARE	43
2.1. Caracteristica materialului clinic	43
2.2. Metodele de cercetare	47
2.3. Examenle de laborator	48
2.4. Analiza statistică	54
2.5. Concluzii la capitolul 2	54
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	55
3.1. Caracteristica pacienților incluși în studiu pentru analiza comparativă a evoluției RNGA sub tratamentele standard și modificat prin includerea metodelor limfologice	55
3.2. Caracteristica comparativă a evoluției datelor clinice și paraclinice în loturile de studiu	58

3.3.	Analiza comparativă a evoluției RNGA sub tratamente standard (LR ₁) și modificate prin includerea tratamentului limfologic (LB ₁)	62
3.4.	Evaluarea particularităților structurii RNGA la bolnavii cu mono- sau polirezistență primară (LB-Mono/Polir) la preparatele antituberculoase	65
3.5.	Evaluarea particularităților structurii reacțiilor nespecifice generale de adaptare antecurativ la bolnavii cu multidrorezistență la preparatele antituberculoase în comparație cu tuberculoza sensibilă și Mono/Polirezistentă	68
3.6.	Concluzii la capitolul 3	71
4.	STRUCTURA REACȚIILOR NESPECIFICE GENERALE DE ADAPTARE ȘI INDICII IMUNOLOGICI SUB ACȚIUNEA ADAPTOGENILOR ÎN TUBERCULOZA PULMONARĂ ȘI CORTICOTERAPIEI ENDOLIMFATICE ÎN ASTM BRONȘIC EXACERBAT	72
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	72
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	88
4.3.	Structura reacțiilor nespecifice generale de adaptare la bolnavii de astm bronșic în exacerbare severă și metabolismul celular la bolnavii cu RNGA „Stres”	106
4.4.	Concluzii la capitolul 4	116
	CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDARI PRACTICE	118
	BIBLIOGRAFIE	121
	ANEXE	140
	Anexele 1-2 Tabele	141
	Anexele 3-7 Certificate de inovator	146
	Anexele 8-13 Acte de implementare	151
	DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII	157
	CV-ul AUTORULUI	158

ADNOTARE

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

Structura tezei: introducere, patru capitole, concluzii și recomandări, bibliografie cu 279 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 exacerbant) 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 modificat prin includerea complexului 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 exacerbarea severă astmului bronșic (AB) sub corticoterapia parenterală sau endolimfatică regională indirectă (CTERI).

Noutatea științifică și semnificația teoretică. 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, exacerbarea severă, 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 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.

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 indicatorilor clinici, paraclinici (inclusiv și structurii RNGA, nivelurilor de reactivitate) la bolnavii cu TPI și AB în exacerbare severă.

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 superioare față de corticoterapia parenterală.

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

АННОТАЦИЯ

Ольга Календа „Неспецифические реакции организма при заболеваниях 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 phthisiopneunology 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
AFN - activitatea funcțională a neutrofilelor
Anti - TBC- tratament antituberculos
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-Alcool-Rezistenți
CD3 - T-limfocite
CD4 - T-helperi
CD8 - T-supresori
CD19 - B-limfocite
CIC - complexe imune circulante
CTERI - terapia endolimfatică regională indirectă cu corticosteroizi
CGL - consumul de glucoză de către limfocite
CS - corticosteroizi
DOTS - Tratament sub directă observare, de scurtă durată, standardizat (Directly Observed Treatment, Short-course)
IL_k - indicele leucocitar de intoxicație după Я.Я. Кальф-Калиф 1941
IL_o - indicele leucocitar de intoxicație după В.Л.Островский 1983
ИИ_v - indicele hematologic de intoxicație după В. Васильев 1983
IL_A - indicele leucocitar al alergiei
ILRI - indicele leucocitar al reactivității imune
IF - indicele fagocitar
Hr - reacția de adaptare “hiperactivare”
EE - Extractul de Eleuterococ
LDH - lactatdehidrogenaza
TB - tuberculoza
MonoR - rezistența la un singur medicament antituberculos de linia întâi
MDR - rezistență la Isoniazidă și Rifampicină în combinație însoțită sau nu de rezistență la alte medicamente.
NR - nivelul de reactivitate
PoliR - rezistență la două sau mai multe medicamente antituberculoase de linia întâi (cu excepția Isoniazidei și Rifampicinei în combinație)
RNGA - reacțiile nespecifice generale de adaptare
RAS - reacțiile de adaptare specifice
RA - reacțiile de adaptare
RDL - reglarea drenului limfatic
Str - reacția nespecifică generală de adaptare “stres”
TB DR - tuberculoza drogrezistentă
TTBL+ PHA - testul de transformare blastică a limfocitelor cu fitohemaglutinină
T-h - T-helperii
T-s - T-supresorii
Testul -NTB - testul cu nitroblutetrazol
TSM - testul de sensibilitatea micobacteriei de tuberculoză la medicamente antituberculoase
TPI - tuberculoza pulmonară infiltrativă
THP - terapia hormonală parenterală
AHTC - activitatea hemolitică totală a complementului
VSH - viteza de sedimentare a hematiilor.

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța problemei abordate

Ultimii ani sunt marcați de stabilizarea treptată a situației epidemice în tuberculoză, însă pe întreg mapamondul aceasta continuă să rămână tensionată, necătfînd la unele progrese înregistrate în stabilizarea acestui proces [7, 19-20, 23-24, 27, 38-39, 102, 107, 216, 254, 261, 275].

Sporirea eficacității tratamentului antituberculos este în continuare una din problemele importante ale ftziopneumologiei contemporane, dat fiind că chimioterapia contribuie la însănătoșirea doar a 60-70% din bolnavii diagnosticați primar cu tuberculoză pulmonară [220]. 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 la preparatele chimioterapice, procentul înalt al patologiilor asociate [170, 256, 268], hiatusul forțat din cauza efectelor secundare provocate de chimioterapice, nivelul proceselor energetice și plastice în organism și starea funcțională a axei hipotalamo-hipofizo-suprarenale care determină homeostazia și reactivitatea organismului [113, 245, 259], aceasta fiind asigurată printr-o combinație complexă de reacții concomitente și totodată concurente din partea multor sisteme celulare și umorale a organismului [99, 172, 194].

Până de curînd mediul celular s-a aflat în afara sferei interacțiunilor corective și medicamentoase. Un șir de studii realizate în decursul ultimilor ani aduce date noi cu privire la această problemă științifico-practică importantă. Au fost create noi remedii și metode de control și supraveghere a transportului interstițial umoral, drenajului limfatic a țesuturilor, funcțiilor sistemului limfatic ș.a. [55, 70, 97, 175, 197-198]. În prezent, limfologia clinică curativă (interdisciplinară) ca domeniu de sine stătător al medicinei se dezvoltă cu pași rapizi. Chimioterapia endolimfatică indirectă (limfotropă), stimularea drenajului limfatic în diverse boli, în special cele cu o evoluție gravă, se bazează pe principiile terapiei endolimfatice profund argumentate. Este stabilit că frînarea drenajului limfatic tisular reține absorbția și acțiunea medicamentelor. Se impune deci, precăutarea unor căi cât mai scurte de transport a remediilor medicamentoase în organele și țesuturile afectate (îndeosebi a preparatelor antibacteriene) și elaborarea unor metode eficiente de păstrare un timp mai îndelungat a lor în ganglionii limfatici, țesuturile afectate [97, 121-122, 126, 131, 260, 162, 206].

Eficacitatea chimioterapiei limfotrope în tratamentul tuberculozei pulmonare distructive cu rezistență medicamentoasă, inclusiv la bolnavii după o cură inefficientă de tratament antituberculos necesită a fi studiată ținînd cont de problemele existente în prezent în ftziatrie.

Organismul uman posedă capacitatea, formată în procesul evoluției, de a se adapta la condițiile schimbătoare ale mediului. La baza procesului de adaptare sunt reacțiile de adaptare ale organismului.

În prezent oamenii mor nu atât din cauza bolilor, cât din cauza cronicizării stresogene, încărcăturii psihoemoționale, necorespunderii ritmului de adaptare a organelor și sistemelor vitale importante ale organismului [3, 33, 263-265].

Investigațiile hormonale, biochimice și imunologice laborioase și costisitoare care necesită a fi repetate de mai multe ori nu totdeauna pot fi realizate în condițiile asistenței medicale practice. 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 de reacții de adaptare (RA), 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. Х., Уколова М. А., Квакина Е. Б. (1975) [136].

Utilitatea determinării tipurilor de reacții de adaptare a fost confirmată și în astfel de domenii medicale, precum, oncologia, chirurgia, cardiologia, traumatologia, pediatria și în oarecare măsură în ftiziopneumologia [118, 183, 270].

Remediile și metodele curative cu rol de normalizare a reactivității organismului și evoluției procesului inflamator specific corespund acelor principii ale terapiei patogenetice, care pot fi aplicate pentru soluționarea acestei probleme clinice [114,172].

În studiile de specialitate consacrate modificării stării reactivității organismului în caz de tuberculoză se confirmă tabloul tulburării acestei stări. Sunt redată 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 [115-116, 151, 274].

Efectele multiaspectuale ale fitoadaptogenilor asupra organismului determină restructurări favorabile ale metabolismului celular, armonizează funcțiile sistemului nervos central, sistemului endocrin, modifică pozitiv sensibilitatea receptorilor celulari la acțiunea neuromediatorilor și hormonilor. Pătrunzând în celulă, adaptogenii activează sistemul de descompunere a substanțelor impropriei organismului. De asemenea, adaptogenii posedă proprietăți antioxidante, elimină tulburările disregulatorii, majorează eficiența imunității celulare și umorale [160, 189, 267].

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 [105, 205].

Prescrierea suplimentară de corectori imuni și metabolici contribuie substanțial la creșterea eficacității terapiei reabilitaționale [208].

Cianobacteria *Spirulina platensis* este cunoscută pentru utilizarea în alimentație pe parcursul existenței civilizației umane reprezentând una din sursele principale de proteină cu valoare deplină (prin conținutul aminoacizilor esențiali și gradul înalt de asimilare). La momentul actual, *Spirulina* este una din cele mai solicitate cianobacterii și este un obiect incontestabil al cercetărilor biotehnologice și biomedicale ale ultimelor decenii. Aceasta se explică prin faptul, că după conținutul în compuși cu diverse proprietăți utile organismului uman, ea nu are analogi printre sursele de origine vegetală utilizate în obținerea preparatelor și substanțelor biologic active studiate până în prezent [14, 18, 28-29, 50, 66].

Acțiunea șirului de substanțe 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* [179].

Scopul lucrării:

Studierea impactului unor patologii bronhopulmonare (tuberculoza, astm bronșic exacerbant) 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 fiziopneumologică.

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. 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 endolinfatică regională indirectă (CTERI).

Noutatea științifică a rezultatelor obținute: 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.

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

Importanța teoretică și valoarea aplicativă a lucrării. *În aspect teoretic*, au fost acumulate și expuse date noi despre structura RNGA la bolnavii de tuberculoză pulmonară infiltrativă și astm bronșic și despre evoluția acestor reacții la acțiunea diferitor regime terapeutice. A fost evidențiată posibilitatea sporirii eficienței tratamentului și structurii RNGA prin administrarea metodelor limfologice în tuberculoza pulmonară și astmul bronșic. *În aspect aplicativ*, pentru ameliorarea rezultatelor tratamentului tuberculozei pulmonare au fost elaborate procedeele de corecție a RNGA, aplicând metodele de terapie de bioactivare (inclusiv administrarea preparatului autohton BioR în comparație cu Extract de Eleuterococ), demonstrată eficacitatea lor prin acțiunea benefică exercitată de către acestea asupra structurii RNGA.

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 фтизиопульмонологов 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 ftiziopneumologie din Republica Moldova, Chișinău, 2005; IV Congres Național de Ftiziopneumologie 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 Ftiziopneumologie 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 Ftiziopneumologie „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; Materiale/teze la foruri științifice internaționale – 2; Materiale/teze la foruri științifice naționale cu participare internațională – 5.

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

Sumarul compartimentelor tezei. Teza este prezentată pe 159 pagini și constă din introducere, reviu bibliografic (capitolul 1), material și metode de cercetare (capitolul 2), capitolele 3 și 4 ce conțin descrierea și analiza rezultatelor cercetării, concluzii generale și recomandări practice, bibliografie constituită din 278 titluri, 13 anexe, 10 figuri, și 48 tabele.

În Introducere este argumentată actualitatea problemei abordate, sunt formulate scopul și obiectivele cercetării, sunt redată noutatea științifică a rezultatelor obținute, importanța teoretică și valoarea aplicativă a lucrării, aprobarea rezultatelor, numărul publicațiilor la tema tezei și sumarul compartimentelor tezei.

Capitolul 1 „Analiza structurii reacțiilor nespecifice generale de adaptare ale organismului în maladii pulmonare, efectele asupra lor a tratamentului limfologic și

corecției bioactivatorii (reviu bibliografic)”. Capitolul conține o sinteză a rezultatelor expuse în literatura de specialitate privind rolul reacțiilor de adaptare nespecifice în dezvoltarea și evoluția maladiilor bronhopulmonare specifice (tuberculoza pulmonară infiltrativă) și nespecifice (astmul bronșic). În calitate de parametru de semnalizare a reacțiilor de adaptare (RA), de către autorii teoriei de adaptare a fost selectat conținutul procentual al limfocitelor în formula leucocitară a sîngelui periferic. În practica ftiziopneumologică, sunt cunoscute doar câteva studii consacrate evaluării homeostaziei și stării reactivității organismului utilizînd determinarea tipurilor de RNGA și NR.

Analiza caracterului reacțiilor de adaptare în caz de tuberculoză pulmonară, în scop diagnostic, pronostic și terapie activatorie, prezintă un nivel informativ înalt al determinării tipului de reacție adaptativă și nivelului de reactivitate în vederea evaluării sfîrșitului bolii și efectuării terapiei patogenetice direcționate.

În menținerea homeostazei o importanță deosebită are starea sistemului limfatic a organismului. Utilizarea corecției funcțiilor deteriorate a sistemului limfatic (chimio-sau-corticoterapiei endolinfatice, reglarea drenului limfatic) duce la sporirea eficacității tratamentului antituberculos.

Sinteza literaturii de specialitate atestă absența cercetărilor RNGA în tuberculoza multidrorezistentă și în cazul administrării chimio-sau-corticoterapiei regionale limfotrope în TB sau astm bronșic exacerbant. Aceste premise au impus necesitatea unui studiu complex asupra structurii și dinamicii reacțiilor de adaptare nespecifice sub influența diferitor regime terapeutice, actualitatea studiului fiind condiționată de necesitatea sporirii rezultatului curativ, la bolnavii cu tuberculoză pulmonară și astm bronșic.

Capitolul 2 „Materialul și metodele de cercetare”. Sunt prezentate caracteristica generală a pacienților incluși în studiu, metodele de tratament, designul studiului și metodele de prelucrare statistică a rezultatelor obținute. Studiul a fost realizat pe 760 bolnavi de tuberculoză pulmonară infiltrativă și 41 pacienți cu astm bronșic, exacerbare severă.

Studiul a fost de tip monocentric, deschis, controlat, prospectiv (în cazul unor fragmente - retrospectiv), randomizat; în cazul cercetării eficienței adaptogenului BioR placebo-controlat, simplu orb. Tipul de studiu: în cazul fragmentelor retrospective – observațional, în celelalte cazuri – de tip intervenție-observație (caz-control). Studiul a constat în efectuarea examenului clinic și paraclinic pacienților spitalizați în secțiile clinice ale IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, inclusiv: hemoleucograma, determinarea RNGA și a

nivelurilor de reactivitate, radiografia cutiei toracice, examenul microbiologic al sputei și testul de sensibilitate la preparatele antituberculoase, examinarea statutului imun.

În fragmentele consacrate studierii comparative a efectelor curative a diferitor metode de tratament bolnavii incluși în studiu au fost repartizați în loturile de bază și de referință.

Capitolul 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”. Rezultatele expuse în acest compartiment și analiza lor demonstrează că sub regimurile terapeutice administrate (bolnavii din LB au administrat tratament conform schemelor DOTS, modificat prin administrarea metodelor curative limfologice, iar pacienții din LR au administrat chimioterapia standard conform schemelor DOTS) se atestă o evoluție pozitivă în ambele loturi, iar conform dinamicii RNGA, modificărilor radio-imagistice, indicilor leucocitari de intoxicație, frecvențelor semnelor clinice și a ratei de abacilare la bacienții din LB s-a determinat un rezultat terapeutic pozitiv veridic superior celui obținut la bolnavii din LM.

În dinamică la aplicarea tratamentului complex limfologic reacțiile RNGA patologice se mențin în 19% cazuri, iar la administrarea tratamentului standard DOTS – în 24%. Aceasta demonstrează avantajul combinării tratamentului antituberculos cu cel complex limfologic.

În loturile cercetate faptul rezistenței MBT la unele din preparatele antituberculoase nu duce la apariția diferențelor veridice în structura RNGA sau a nivelurilor de reactivitate ale organismului comparativ cu TBC sensibilă.

La bolnavii de tuberculoză multidrogrezistentă (MDR) antecurativ suma reacțiilor nefavorabile („Stres” și „Hiperactivare”) se atestă veridic **mai des** decât la bolnavii de TB sensibilă. (52,5% vs 36,5%); antecurativ nivelul de reactivitate „Mult scăzut” a predominat statistic semnificativ la bolnavii de TB MDR comparativ cu TB sensibilă (30% cazuri vs 15,3%).

La finele curei intensive de tratament la majoritatea bolnavilor se atestă nivelul scăzut de reactivitate a organismului (cca 60-70%) în ambele loturi. Rezultatele obținute argumentează necesitatea elaborării metodelor de corecție bioactivatorie individualizate.

Capitolul 4 „Structura reacțiilor nespecifice generale de adaptare și indicii imunologici sub acțiunea adaptogenilor în tuberculoză pulmonară și corticoterapiei endolimfatice în astm bronșic exacerbant”. Schimbările concludente în structura reacțiilor de adaptare atât la bolnavii de tuberculoză rezistentă, cât și la bolnavii de tuberculoză sensibilă la medicamente s-au produs sub acțiunea tratamentului antituberculos în complex cu preparatul adaptogen BioR (superioritate față de Extr. Eleuterococ).

Rezultatele pozitive obținute permit a deduce concluzia despre superioritatea metodei de corecție prin intermediul adaptogenilor în cadrul terapiei antituberculoase complexe față de schema standard de tratament antituberculos. Dinamica și direcția modificării reacțiilor de adaptare este în raport cu modificările indicilor imuni ai organismului.

Preparatul BioR, ca și Extractul de Eleuterococ - preparate adaptogene de origine vegetală și acordă asupra nivelurilor modificate ale indicilor RNGA și RAS (reactivitatea imună și rezistența preimună) o acțiune imunocorectoare complexă: indicii micșorați sunt majorați până la nivelurile normale, iar indicii majorați sunt micșorați până la nivelurile normale.

Atât preparatul BioR, cât și Extractul de Eleuterococ, realizează activitatea sa imunocorectoare prin acțiunea normalizantă asupra metabolismului celulelor imunocompetente: normaizează schimbul energetic al limfocitelor și funcțiile enzimelor oxido-reducătoare ale neutrofilelor.

În astmul bronșic exacerbă aplicarea terapiei endolinfatice regionale indirecte cu steroizi a condus la o dinamică pozitivă, atât a spectrului reacțiilor de adaptare, cât și a indicilor imuni. Utilizarea terapiei hormonale parenterale nu a dat rezultatele scontate: dinamica structurii reacțiilor de adaptare deși pozitivă, a fost veridic mai slab conturată, iar indicii imuni 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 imuni ai organismului. Aprecierea RNGA posibil poate constitui un procedeu sigur de prognostic al bolii.

În compartimentul **Concluzii generale și Recomandări practice** sunt generalizate concluziile principale asupra rezultatelor studiului și expuse recomandările concrete, orientate spre optimizarea tratamentului pacienților de tuberculoza pulmonară infiltrativă și astm bronșic.

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

În prezent, situația epidemiologică în tuberculoză continuă să rămână tensionată pe întreg mapamondul, în pofida unor progrese realizate în stabilizarea acest proces [8, 19-20, 23-24, 27, 31-32, 38-39, 55, 63, 102, 107, 216, 252, 261, 275].

Conform OMS, circa 50 mln oameni sunt infectați cu tulpini multirezistente ale *M. tuberculosis*, tratamentul cărora este încă foarte dificil [188, 234-235]. Izolarea tulpinilor MBT genetic înrudite la bolnavii depistați primar și la bolnavii cu forme cronice de tuberculoză demonstrează incidența crescută și confirmă pericolul epidemic al tuberculozei rezistente la medicamente [10, 30-32, 190, 214], iar MBT izolate de la bolnavii supuși tratamentelor anterioare se caracterizează prin virulență [36, 265].

Organismul uman posedă o capacitate de adaptare la schimbările cantitative și calitative ale condițiilor de mediu formată în procesul evoluției. La baza acestui proces stau reacțiile de adaptare a organismului. Adaptarea include toate tipurile de activitate naturală și dobândită a organismului cu procese derulate la toate nivelurile: celular, organic, sistemic. Această stabilitate este însă, una distinsă, instabilă, deși fluctuațiile parametrilor fiziologici în condițiile de „normă” sunt limitate de hotare comparativ înguste. Homeostazia înseamnă nu numai menținerea constantelor mediului intern a organismului dar și adaptarea acestuia la condițiile variabile ale mediului. Deoarece astfel de condiții după caracteristicile biologice și fiziologice nu sunt categorice, organismele pot atinge o adaptabilitate completă doar la unii factori și prin urmare incompletă, parțială la alți factori. În condiții extreme, organismele se pot dovedi a fi, în general, incapabile către adaptare [72, 78, 89, 255].

În tuberculoza pulmonară activă și afecțiunile pulmonare nespecifice homeostazia organismului este dereglată, tablou confirmat de multiple studii [151, 274]. Gama de fluctuații fiziologice a reactivității organismului este determinată de modificarea nivelului de activitate a sistemelor fiziologice sub influența stimulilor adecvați. La bolnavi, gama de fluctuații fiziologice a reactivității organismului se modifică și, depășind limitele normale, devine patologică [2, 25, 161, 184, 187, 247, 274]. Analiza stării capacității de adaptare a organismului în funcție de expresivitatea tulburării reactivității imune a demonstrat că cu cât indicii

intoxicației sunt mai înalți, cu atât sunt mai scăzuți indicii activității funcționale a limfocitelor și neutrofilelor, dar și indicii adaptativi ai organismului [146].

În condițiile asistenței medicale practice efectuarea investigațiilor hormonale, biochimice și imunologice laborioase și costisitoare care necesită a fi repetate de mai multe ori nu totdeauna poate fi realizată. Precăutarea unui criteriu simplu, accesibil și înalt informativ de evaluare a homeostaziei și reactivității organismului, pornind încă de la începutul secolului XX, continuă și până în prezent. Un astfel de criteriu în practica ftizio pneumologică ar putea fi considerat cel bazat pe determinarea tipurilor de reacții de adaptare nespecifice generale ale organismului. Tipurile de reacții de adaptare, precum și procedeul simplu și accesibil de determinare a acestora pe baza elementelor leucogramei a fost creat și propus de către savanții Гаркави Л.Х., Уколова М.А., Квакина Е.Б. [136]. Utilitatea procedeuului de determinare a tipurilor de RA a fost confirmat în diferite domenii medicale, precum oncologia, chirurgia, cardiologia, traumatologia și pediatria [118, 183, 236, 270].

În menținerea homeostazei o importanță deosebită are starea sistemului limfatic a organismului. Бородин Ю. И. и соавт. (2006) au demonstrat, pe un model de inflamație experimentală la șobolani faptul, că către ziua a 16-a, de rînd cu reacția inflamatoare persistentă în nodulul regional inflammat se păstrează o activitate ridicată a sistemului imunitar la toate nivelurile organelor sale – de la cel central (timusul) până la cel periferic (splina, ganglionii limfatici). În acest caz, în splină și în special, în nodulul regional limfatic se observă o activitate puternic expresată a imunității celulare și umorale (creșterea conținutului limfocitelor citotoxice efectoare CD8⁺ și plasmocitelor) [109]. Hiperactivitatea imunității în faza sa cronică poate crea condiții pentru dezvoltarea proceselor autoimune în țesuturile focarului de inflamație și ganglionii limfatici regionali ceea ce duce la menținerea inflamației, modificări cicatrizante a țesutului conjunctiv, dereglarea funcției de drenaj limfatic a regiunii limfatice, contribuind, în continuare, la instalarea unor tulburări polisistemice la nivelul organismului.

În practica ftizio pneumologică, sunt cunoscute doar câteva studii consacrate evaluării homeostaziei și stării reactivității organismului utilizînd criteriul bazat pe determinarea tipurilor de RNGA [116-117, 240, 255, 274].

1.1. Sistemul limfatic și limfologia

Protecția mediului intern al organismului de agenții străini și menținerea constantelor compoziției sale reprezintă una din funcțiile importante ale organismului. Un loc notabil în

asigurarea acestui proces revine sistemului imunitar al organismului. Agenții străini pătrunși în organism trebuie distruși și nimiciți. Detectarea, identificarea și distrugerea substanțelor improprii organismului uman este asigurată de către sistemul limfatic.

Unul din lanțurile importante ale sistemului cardiovascular este rețeaua microcirculatorie reprezentată de capilarele sanguine, precum și de căile (vasele) inițiale ale sistemului limfatic (capilarele limfatice și postcapilarele). Anume aici sunt realizate procesele de schimb între sânge și lichidul tisular, anume aici este locul de formare al limfei. Limfa se formează în rezultatul rezorbției lichidului interstițial (tisular) în vasele inițiale ale rețelei limfatice. Capilarele limfatice și vasele limfatice reprezintă un lanț important de drenaj al lichidului ce conține macromolecule și substanțe de natură proteică solubili în acesta, de la organe și țesuturi. Multiple capilare limfatice încep orb în organe și se prelungesc în vase limfatice de diametru diferit. Pe traseul său de deplasare prin rețeaua de vase, limfa trece printr-un șir de ganglioni limfatici și numai după trecerea prin acești ganglioni, limfa se adună în vase limfatice mari - trunchiuri, din care se îndreaptă în ducturi limfatice prin care se revarsă în fluxul venos. În ganglionii limfatici ș. a. organe ale sistemului limfatic, limfa este supusă purificării biologice și reînnoirii compoziției sale celulare, tot aici se produce elaborarea de anticorpi ș.a. agenți care se includ în lupta împotriva antigenelor endo- și exogene [74, 185, 198].

Sistemul limfatic începe direct de la interstițiu ce conține căi microcirculatorii de transport a prelimfei. Interstițiul reprezintă nu pur și simplu un țesut conjunctiv ce îmbracă celulele lucrate, ci și un mediu activ care modulează funcția lor. Anume în interstițiul pulmonar se derulează afecțiunile ecologic dependente și imune ale plămânilor. De procesele patologice în interstițiul pulmonar este legată instalarea multor afecțiuni pulmonare: tuberculoza, sarcoidoza, alveolitele, pneumoconiozele etc. De starea interstițiului este legată și evoluția cronică și progresivă a proceselor inflamatoare în țesutul pulmonar. De către morfologi și fiziologi se discută despre existența așa numitelor „canale interstițiale” pentru lichidul extracelular. La realizarea terapiei limfotrope una din condițiile necesare este transportul preparatului medicamentos de la locul administrării subcutanate (interstițiul zonei de acces limfatic) mai întâi în compartimentele vasculare ale rețelei limfatice, după care în organul-țintă [104, 198, 226, 242].

În prezent, limfologia clinică generală ca domeniu de sinestătător al medicinei se dezvoltă cu pași rapizi. Stimularea drenajului limfatic al țesuturilor se fundamentează ca unul din principiile terapiei patogenice în diverse patologii și în special în cele cu o evoluție severă. În

acest aspect se conturează însă problemă: a găsi cele mai scurte căi de pătrundere a medicamentelor în organism (în deosebi a antibioticelor), dar și modalități de păstrare îndelungată a acestora în ganglionii limfatici [46, 55, 70, 121-122, 162, 175, 198, 249].

Pe baza dovezilor experimentale a necesității eficientizării gestionării funcțiilor sistemului limfatic în caz de patologie au fost formulate postulatele limfologiei clinice generale:

- sistemul limfatic ca unul din lanțurile cheie a sistemului de homeostazie și transport umoral se implică în toate procesele patologice derulate în organism;

- tulburările în sistemul limfatic, executarea neadecvată a funcțiilor sale influențează asupra sfârșitului bolii;

- corecția tulburărilor survenite în sistemul limfatic în caz de diferite patologii, precum și ameliorarea funcțiilor sale neadecvate constituie unul din cele mai importante principii în medicina curativă [198].

Unul din avantajele incontestabile ale utilizării infuziei endolimfatice este durata păstrării unei concentrații destule a medicamentului nu numai în mediile umorale (sângele, limfa), dar și în locurile parazitării posibile și persistenței agentului infecțios. Prin urmare, stimularea activității migratoare și mitotice a limfocitelor în ganglionii limfatici identificată oferă perspectiva unui efect terapeutic de amplificare a reactivității imune în organismului bolnavului [133].

Una din particularitățile biologice ale MBT este limfotropismul său, demonstrându-se rolul obligator al fazelor limfogene în patogeniza procesului tuberculos. Pornind de la aceste premise, se poate considera că crearea concentrațiilor bactericide în sistemul limfatic pulmonar poate constitui una din direcțiile de sporire a eficacității tratamentului anti-TBC. De rînd cu tehnologiile endolimfatice de administrare a chimioterapicelor (în ganglionii limfatici sau vasele limfatice), care necesită o abordare microchirurgicală, sunt cunoscute și câteva variante de introducere limfotropă a preparatelor antibacteriene ș.a. [55, 70, 97, 122, 165-166, 175, 198].

În vederea gestionării funcțiilor sistemului limfatic a fost elaborat un complex întreg de metode care includ aplicarea chimioterapiei limfotrope generale și/sau regionale, frînarea sau stimularea drenajului limfatic, corecția microcirculației și a proprietăților reologice a sîngelui și limfei. Acestea au permis abacilarea a 93% dintre bolnavi de TB pulmonară identificați primar, a elimina caracterele intoxicației în primele două săptămîni la 74% dintre bolnavi, a închide cavitățile de distrucție în 86% din cazuri [168-169, 171, 182].

Сапожник К. Г. (2006) a demonstrat că în condițiile standard ale regimurilor scurtate ale chimioterapiei antituberculoase aplicarea căii de introducere endolinfatică retrosternală a streptomisinei nu afectează principiile standardizării tratamentului, iar utilizarea acesteia nu necesită eforturi financiare suplimentare. Accelerînd eliminarea sindromului bronhopulmonar, procedeul dat ameliorează calitatea vieții bolnavilor, iar eficacitatea înaltă a terapiei antimicobacteriene de start „disciplinează” bonavii [243].

Utilizarea căii de administrare limfotropă a chimiopreparatelor la bolnavii de tuberculoză distructivă medicamentoasă rezistentă anterior ne supuși tratamentului conduce la sporirea eficacității tratamentului anti-TBC. Pentru terapia endolinfatică a acestor bolnavi s-au aplicat chimiopreparate solubile – izoniazidă 10%, streptomycină, canamicină, ampicilină, capreomicină în doze standard. Administrarea retrosternală a preparatelor s-a realizat începînd cu primele zile de formare a regimului de chimioterapie. Rezultatele au demonstrat ameliorarea indicelui de eliminare a MBT cu 36,0% către a 8-a lună, comparativ cu chimioterapia standard, vindecarea leziunilor distructive cu 29,7%. La bolnavii care anterior au fost supuși unui tratament anti-TBC standard fără rezultat pozitiv însă, sub acțiunea terapiei limfotrope retrosternale a chimiopreparatelor, acești indici s-au ameliorat cu 33,3% și respectiv, cu 24,5% [165-166].

Administrarea limfotropă a izoniazidei diminuează efectul toxic al preparatului asupra sistemului surfactant al plămînilor, optimizează procesele metabolice de elaborare și secreție producînd modificări pozitive ale indicilor calitativi ai surfactantului pulmonar, contribuie la eliminarea dezechilibrului fosfolipidic ne influențînd totodată asupra cantității lor, contribuind într-un final, la îmbunătățirea tratamentului. Terapia limfotropă cu izoniazidă ameliorează considerabil rezultatele nemijlocite a tratamentului: cu 22 ± 7 zile mai rapid scade activitatea inflamației specifice, se instalează mai rapid și complet (67 ± 16 zile) resorbția schimbărilor infiltrative drept urmare a sanării sistemului limfatic al plămînilor, cu 43 ± 9 zile mai precoce se stopează procesul de eliminare a MBT, cu 58 ± 19 zile mai rapid se cicatrizează cavitățile distructive [155, 226].

Нигуляну А. и соавт., (2006) analizînd sindromul intoxicației la bolnavii cu tuberculoză pulmonară, la introducerea limfotropă a izoniazidei au demonstrat că această cale de administrare a chimioterapicului asigură o descreștere mai expresivă a semnelor intoxicației comparativ cu lotul de control, ceea ce demonstrează oportunitatea aplicării metodei date în faza intensivă a tratamentului bolnavilor depistați primar cu tuberculoză pulmonară [217].

Metodele terapiei endolimfatice regionale indirecte corespund întru totul cerințelor înaintate către combaterea procesului tuberculos. Primele încercări de a corectea evoluția

procesului tuberculos prin intermediul sistemului limfatic, și anume, prin administrarea chimioteraputicelor pe calea endolimfatică indirectă a permis de a mări concentrația și timpul aflării preparatelor medicamentoase în focarele afectate, astfel tratamentul devenind unul mai eficient. Unii autori menționează că după faza intensivă de tratament a tuberculozei la mulți bolnavi se păstrează semne paraclinice de intoxicare, care argumentează necesitatea efectuării concomitent cu tratamentul antituberculos, și a măsurilor de dezintoxicare [156, 248, 250-252].

Пеленева И. М. и соавт. (2006) au demonstrat că eficiența terapiei limfotrope se datorează atingerii efectului antibacterian tradus prin acumularea maximală posibilă a preparatului în rețeaua limfatică, care la rândul său depinde de activitatea funcțională a interstițiului în zonele introducerii soluțiilor și formarea condițiilor de transport a lor spre capilarele limfatice. De asemenea s-a demonstrat că în patologii pulmonare cele mai active zone morfofuncționale ale interstițiului pentru tratamentul regional limfotrop indirect sunt zonele retrosternală, parasternală, zonele interosoase ale vertebrelor și apoi cele subaxilare [227].

Мельникова И. Н. и соавт. (2006) au demonstrat că în rezultatul administrării limfotrope a izoniazidei și a polioxidoniului la bolnavii lotului de studiu, preparatele antituberculoase sau aflat timp mai îndelungat în țesutul pulmonar evitând ficatul și ca consecință s-au îmbunătățit toleranța lor și rezultatele tratamentului în comparație cu bolnavii lotului de referință, unde preparatele au fost administrate conform metodei de tratament standard [207].

Тихонов А. Г. и соавт. (2007) au formulat (în baza rezultatelor tratamentului endolimfatic aplicat unui lot de 1500 bolnavi cu vârsta de până la 67 ani) opinia ca principiile de bază ale limfologiei clinice și ale medicinei endoecologice trebuie să devină parte componentă obligatorie ale terapiei intensive în ftiziopneumologie [258].

Conform datelor bibliografice de specialitate, utilizarea preparatelor hiperosmotice pe bază de sorbitol - sorbilact și reosorbilact în terapia perfuzională este argumentată prin efectele multiple ale acestor agenți: repleție volemică și electrolitică, dezintoxicare, efectul diuretic osmotic, prokinetic, antiacidotic și reologic. În rezultatul perfuziei acestor soluții unui lot de bolnavi cu pancreatită acută a fost obținută o eficiență volemică de durată satisfăcătoare, reflectată în ameliorarea indicatorului cardiac, care face parte din componenta transportului de oxigen spre țesuturi. Totodată, la bolnavii din lotul de studiu în comparație cu bolnavii din lotul de referință a fost obținută ameliorarea veridică a perfuziei tisulare [150, 272].

Indicii imunitari celulari și umorali confirmă schimbările pozitive la aplicarea endolimfatică a hormonilor, comparativ cu cea tradițională. Administrarea dozelor scăzute de hormoni pe cale endolimfatică asigură un efect desensibilizant considerabil – de 3,3 ori se reduce

frecvența monosensibilizării și de 4 ori cea a polisensibilizării. În cazul dat corticosteroizii nu acordă o acțiune imunosupresivă, ci din contra prezintă un efect imunostimulator [1, 100].

Джыгостран В. Я. (2007) a demonstrat eficiența terapiei endolimfatice indirecte pe baza rezultatelor pozitive veridice obținute într-un studiu care a inclus un lot de 139 bolnavi cu tuberculoză infiltrativă depistată primar, tratamentul cărora conform schemelor DOTS a fost modificat prin administrarea endolimfatică indirectă a izoniazidei, a stimulării tisulare interstițial-umorale cu Reosorbilact și Sorbilact și a aplicării preparatelor citoprotectoare [158].

Pentru a reduce intoxicația endogenă, creșterea în intensitate a căreia în pancreatită este legată de pătrunderea masivă în sistemul limfatic a produselor toxice din pancreas și spațiul retroperitoneal, s-a aplicat drenajul fluxului limfatic, acesta contribuind la atingerea unui efect curativ mai înalt în caz de sechestrectomie [276].

Prin urmare, se va acorda o atenție deosebită:

- Intensificarea efectului tratamentului diferitor maladii cu implicarea tratamentului limfotrop;

- Direcției profilactice a limfologiei care este importantă în lupta împotriva „bolilor civilizației”: dereglarea lanțului alimentar; poluarea mediului înconjurător; insuficiența activității fizice; stresurile emoționale; profilaxia maladiilor sezoniere și a patologiilor de vîrstă;

- Posibilități limfologice de reabilitare care contribuie la atingerea următoarelor efecte: descreșterea dozei de administrare a preparatelor farmaceutice obligatorii; diminuarea efectelor adverse a terapiei medicamentoase; creșterea termenilor de remisie a bolii; ameliorarea calității vieții; scăderea nivelurilor intoxicației endogene; activarea mecanismelor de protecție imună [69, 109, 197].

Este de menționat, că tehnologia curativă limfologică prezintă eficacitate clinică, radiologică și bacteriologică mult mai înaltă decât medicația standard [13, 119-121, 156, 159].

1.2. Sindromul adaptativ ca bază a reacțiilor nespecifice generale de adaptare (RNGA) a organismului și în tuberculoză

Sindromul adaptativ ca totalitate a reacțiilor de adaptare a omului și animalelor drept răspuns la acțiuni (stresori) nefavorabile nesemnificative ca durată și intensitate, în evoluția sa prezintă trei etape:

- Etapa „**Alarmă**”: durează de la câteva ore până la 48 ore și include două faze - „șoc” și „anti șoc” (în ultima fază are loc mobilizarea reacțiilor de apărare a organismului);

- Etapa „**Rezistență**”, în care rezistența organismului la diverși stimuli este majorată;

- Etapa „**Epuizare**”, când reacțiile de apărare sunt slăbite, însuși organismul și psihicul sînt obosite.

Sindromul adaptativ are și particularități fiziologice: creșterea cortexului suprarenal, micșorarea timusului, splinei și a ganglionilor limfatici, tulburarea metabolismului cu predominarea proceselor de dezintegrare [170].

Doctrina despre stres distinge astfel de reacții de adaptare ale organismului ca distresul și eustresul. Criteriile de pericol pentru distres sunt leucocitoza neutrofilă, limfocitopenia, reducerea numărului de eozinofile. Criteriile de pericol pentru eustres sunt limfocitoza și neutropenia [223].

Conform teoriei contemporane a adaptării, concepția căreia a fost formulată de С. Павлов (2000), sub starea de adaptare a organismului se subînțelege starea sistemului său funcțional. Oricare sistem funcțional, după complexitatea sa, poate fi format doar pe baza mecanismelor fiziologice preexistente care în funcție de „necesitățile” sistemului integrat concret pot sau nu pot, fi încadrate în acesta în calitate de componente ale sale. Un alt moment important este procesul adaptativ, care necătînd la derularea sa conform unor legități generale, este totuși, totdeauna individual, se realizează în limitele genotipului concret și în corespundere cu condițiile activității sale vitale anterioare [241].

Capacitatea de a absorbi energia, acumula și a o folosi pentru realizarea proceselor vitale reprezintă principala condiție pentru existența tuturor formelor de viață de pe Pămînt. Printre procesele dependente de energie poate fi menționată și producția de anticorpi. Principalii factori a reacțiilor stresorii sunt țintiți spre mobilizarea potențialului energetic al organismului [218].

Conform unor viziuni [182], adaptabilitatea organismului către diverse acțiuni extreme se produce în două etape. Etapa inițială se caracterizează prin conectarea reacțiilor de adaptare gata, bazate pe mecanisme care asigură în principal mobilizarea resurselor energetice. Cea de a doua etapă, de adaptare este mai durabilă, mai rezistentă și mai eficientă și se formează treptat în decursul realizării programului genetic îndreptat către optimizarea metabolismului plastic. Ambele etape sunt interconectate și sunt reglate prin intermediul sistemului nervos și cel endocrin. Una din căile posibile de reglare a lor la nivelul sistemului nervos central este activarea proceselor de frînare din creier. S-a demonstrat că sistemul de frînare GABA-ergic limitează excitarea potențial periculoasă a sistemelor organismului ce realizează stresul și în particular, activarea excesivă a sistemului hipofizar-adrenalic și a oxidării peroxidice a lipidelor.

Suprimarea Sistemului Nervos Central duce la rîndul său, la suprimarea proceselor adaptativ-imune [212].

La baza formării patologiei endoecologice se află restructurarea profundă a elementelor structurale și funcționale a populației integrale a sistemelor imunocompetente, cu dereglarea asigurării vegetative, ceea ce duce la epuizarea și eșecul proceselor de adaptare ale organismului și dezvoltarea unor stări patologice [62, 68, 84, 128, 255].

Sporirea eficacității tratamentului bolnavilor este una din sarcinile primordiale ale fiziopneumologiei contemporane, dat fiind că chimioterapia asigură însănătoșirea doar în 60-70% cazuri de tuberculoză pulmonară depistată primar [174, 220]. Reducerea eficacității chimioterapiei antiTBC este asociată cu creșterea ponderii formelor distructive de tuberculoză în rîndul bolnavilor, incidența tot mai mare a rezistenței primare și secundare a MBT la chimioterapice, procentul ridicat de comorbiditate [170, 256, 268], dereglarea proceselor energetice și plastice în organism și stării funcționale a sistemului hipotalamo-hipofizo-adrenalic, care determină homeostazia și reactivitatea organismului [114, 245, 259]. Aceasta din urmă fiind asigurată printr-o combinație complexă de reacții concomitente și totodată concurente din partea multor sisteme umorale și celulare a organismului [99, 163, 172].

În condițiile epidemice contemporane sunt cunoscute două variante complet diferite ale afectării tuberculoase pulmonare – rezistentă și sensibilă care au manifestări, evoluție și rezultate clinice distincte și necesită diferite abordări metodice față de tratamentul complex [54, 88, 101, 271].

Numărul mare de variante defectuoase ale imunității duce la o rezistență scăzută către maladiile infecțioase. Diminuarea forțelor de apărare a organismului bolnavului (defectele fagocitozei, imunității celulare și umorale) duc la modificarea reacției organismului la preparatele antimicrobiene și constituie una din cele mai complicate și complexe probleme ale medicinei clinice [45, 262, 229, 254].

Pentru corecția a astfel de disturbate este necesară precăutarea imunocorectorilor. În această categorie, cu certitudine se includ compușii complecși ai microelementelor asociate cu diverse substanțe biologice active [262]. Îndeosebi, sunt conformi acestui scop fitoadaptogenii, organismul răspunzînd la acțiunea lor prin restructurarea pozitivă a metabolismului, armonizarea sistemului nervos central, sistemului endocrin, modificări pozitive ale sensibilității receptorilor la acțiunea neuromediatorilor și hormonilor. Pătrunzînd în celulă, adaptogenii activează sistemul

de descompunere a substanțelor străine, posedă proprietăți antioxidante, înlătură tulburările disregulatorii, cresc efectivul imunității celulare și umorale [103, 105, 151, 189, 267].

Analiza caracterului reacțiilor de adaptare în caz de tuberculoză pulmonară, în scop diagnostic, pronostic și terapie activațională, prezintă un nivel informativ înalt al determinării tipului de reacție adaptativă și nivelului de reactivitate în vederea evaluării sfârșitului bolii și efectuării terapiei patogenetice direcționate [255, 262, 274].

1.3. Teoria reacțiilor nespecifice generale de adaptare a organismului (RNGA)

Teoria adaptării este indisolubil legată de lucrările lui Selye H. (1936, 1972), consacrate studierii reacțiilor de adaptare a organismului la un stimul excesiv după puterea de acțiune (denumite de către acesta stres-reacții) [90-91, 246].

În reacția de „Stres” de rînd cu elementele de protecție se includ și cele lezionale. Adaptarea datorată lezării este adecvată doar în raport cu un iritant puternic, care poate pune viața în pericol. O astfel de cale de adaptare în raport cu iritanții de putere obișnuită (slabă, medie) este nepotrivită din punct de vedere biologic și de aceea nu s-a statornicit în procesul evoluției.

Doctrina stresului distinge astfel de stări ale reacțiilor de adaptare ca distresul și eustresul. Distresul (stresul grav) este însoțit de hiperproducția de glucocorticoizi și cateholamine [191], supresia imună [95, 204], alterarea sistemică spontană a țesuturilor [92], scăderea bruscă a rezistenței organismului [262], ceea ce constituie o contraindicație pentru administrarea de glucocorticoizi. Eustresul este o reacție adaptativă care optimizează evoluția procesului patologic care a cauzat-o [192, 262].

Sunt descrise și alte reacții antistresorii propuse de către savanții ruși Гаркави Л. Х., Уколова М. А., Квакина Е. Б : reacția „Antrenament”, reacția „Activare” divizată în reacția „Activare calmă” și reacția „Activare înaltă”. Acestea se dezvoltă drept răspuns la factori activatori relativi slabi ca intensitate a acțiunii (reacția „Antrenament”) sau medii (reacția „Activare”) [137-138].

La baza evoluției reacțiilor nespecifice generale de adaptare ale organismului este principul cantitativ-funcțional: drept răspuns la acțiunea iritanților care diferă cantitativ (adică în funcție de activitatea lor biologică) se dezvoltă reacții de adaptare standard care însă, se deosebesc calitativ. Fiecare tip de reacție adaptativă conține propriul său complex de modificări în SNC, sistemul timico-limfatic și organele sistemului endocrin.

Toate reacțiile decurg etapizat, afectând rezistența nespecifică a organismului, potențialul lui inflamator și metabolismul, devenind astfel o bază nespecifică pentru starea generală de sănătate a organismului, cea premergătoare bolii și cea în caz de boală [141-142].

Parametrul de semnalizare a RNGA:

În calitate de parametru de semnalizare a reacțiilor de adaptare (RA), de către autorii teoriei de adaptare (Гаркави Л.Х., Квакина Е. Б.) a fost selectat conținutul procentual al limfocitelor în formula leucocitară a sîngelui periferic (Tabelul 1.1).

Tabelul 1.1. Caracteristica RNGA, determinate după conținutul limfocitelor în sîngele periferic

Tipurile RA	Conținutul limfocitelor în formula leucocitară	
	În valori relative, %	În valori absolute, 10 ⁹ /l
Reacția „Stres”	Până la 20	Până la 1,2
Reacția „Antrenament”	21-27	1,21-1,5
Reacția „Activare”	28-40	1,51-3,5
Reacția „Hiperactivare”	41 și mai mult	>3,5

Scurte caracteristici ale Reacțiilor nespecifice generale de adaptare:

Reacția „Stres” (RS) este o RNGA la excitanți puternici și extremi (excepționali). Decurge în 3 etape (Селье Г., 1936-1979): alarmă, rezistență și epuizare. Este însoțită de o inhibiție transcendențială în SNC (sistemul nervos central), după excitarea bruscă a acestuia cu un iritant extrem (excepțional) după puterea sa de intensitate. Secreția de ACTH (hormonul adenocorticotrop) și glucocorticoizi este crescută. Stresul se caracterizează prin suprimarea sistemului timico-limfatic și activității glandelor endocrine. Prevalența bruscă a glucocorticoizilor condiționează un efect antiinflamator semnificativ pe fonul imunodepresiei. Predomină procesele catabolice. Procesele energetice și plastice sunt substanțial dereglate, iar reactivitatea generală a organismului este scăzută. Pentru RNGA „Stres” este caracteristică desincronizarea expresivă a funcției subsistemelor la toate nivelurile ierarhice ale organismului. Este inhibată sinteza hormonilor mineralocorticoizi și de asemenea, activitatea glandelor endocrine și a glandelor sexuale.

În reacția „Stres” se activează sistemul hipotalamo-hipofizar-adrenalic (prin eliberarea de ACTH și corticoizi) și crește nivelul unui șir de substanțe neurochimice, inclusiv a cateholaminelor, endorfinelor ș. a. hormoni peptidici în diferite segmente ale măduvei spinării și care joacă un rol important în sindromul de adaptare la stres.

Reacția „Antrenament” (RAntr) este o RNGA la excitanți slabi. Decurge pe fonul unei inhibiții cu rol de protecție în sistemul nervos central. Schimbările în sistemele timico-limfatic și cel endocrin sunt în limitele zonei de jos a normei (excepție secreția mai înaltă a glucocorticoizilor – în limitele jumătății de sus zonei normale). Glucocorticoizii prevalează moderat asupra mineralocorticoizilor, fără elemente de lezare și suprimare în organism, condiționând o ușoară activitate antiinflamatoare (fără imunodeprecieri). Nivelul de sincronizare a activității subsistemelor este unul satisfăcător.

Reacția „Activare” (RA) este o reacție la excitanți de putere medie. Această reacție determină funcția antistresorie principală și se divizează în reacția „Activare calmă” (RAC) și reacția „Activare înaltă” (RAÎn.).

RAC se dezvoltă la acțiunea unui excitant al părții de jos a diapazonului de putere medie și respectiv RAÎn. - la acțiunea unui excitant al părții superioare a diapazonului de putere medie. Modificările în aceste reacții sunt în cea mai mare parte asemănătoare, dar sunt și deosebiri datorită cărora ele au fost divizate în două reacții. Ambele reacții sunt însoțite de creșterea moderată a potențialului proinflamator și trecerea lui în cel cronic, metabolismul este unul preponderent anabolic, caracterzându-se printr-o viteză înaltă a metabolismului substraturilor cu producere de energie. Nivelurile de sincronizare a activității subsistemelor este unul bun. Nivelul rezistenței nespecifice a organismului crește din contul stimulării veridice a subsistemelor regulatorii și de protecție a acestuia. În RAÎn. predomină o excitație considerabilă în sistemul nervos central. Predomină anabolismul. La persoanele sănătoase aceasta este cea mai rezistentă reacție. Statutul psihoemoțional în cazul RAct se caracterizează printr-o activitate foarte înaltă. [137,141].

Reacția „Hiperactivare” (RHr) este o reacție a organismului la un excitant cu o putere mai mare decât cea medie, dar care nu atinge puterea unui iritant extrem (excepțional). În cazul reacției „Hiperactivare” crește excitabilitatea în creier, de asemenea crește excesiv activitatea funcțională a glandelor endocrine și a sistemului timico-limfatic. Totodată se observă hipsincronizarea dură a activității subsistemelor, metabolismul poartă un caracter tensionant, în special cel energetic. Crește semnificativ viteza de consum a substraturilor metabolice generatoare de energie, iar reproducerea lor treptat rămâne în urmă. Sensul biologic al RHr constă în încercarea de a păstra activarea și a nu permite „resetarea” ei în stres. În caz de patologie, în organism se observă totdeauna RHr și RStr care au primit denumirea de „ reacții de

adaptare patologice” constituind și o bază nespecifică pentru instalarea prepatologiei și patologiei [138, 142].

Nivelurile de reactivitate (NR):

Apariția elementelor de tensiune în parametrul de semnalizare a reacției - în formula leucocitară (devierea de la normă a oricăror altor parametri – leucocitoza, leucopenia, eozinopenia sau eozinofilia, monocitoza, monopenia, bazofilia, deplasarea spre stînga) demonstrează scăderea Nivelului de reactivitate (NR) la care se dezvoltă reacția adaptativă dată. Cu cât există mai multe elemente de tensiune, cu atît mai elocvente sunt premisele de a considera că această reacție este de un „Nivel mai scăzut de reactivitate”. De asemenea, apariția elementelor de tensiune demonstrează dezacordul și desincronizarea activității între careva subsisteme a organismului.

Convențional, „Nivelurile de reactivitate” (NR) sunt divizate în 4 grupuri: înalte, medii, scăzute și foarte scăzute. Există tabeluri de evaluare a Nivelurilor de reactivitate după expresia devierilor în formulă [138, 142].

Principul periodicității în dezvoltarea NR permite organismului a reacționa la acțiunea iritanților într-un diapazon larg al intensității, a realiza reglarea fină a homeostaziei la schimbări mici ale valorilor factorilor activatori.

Terapia de activare:

Terapia de activare este - terapia realizată pe calea inducerii și menținerea în organism a reacțiilor antistresorii, în principal a reacției de activare a Nivelurilor înalte de reactivitate. Inducerea reacției de activare asigură creșterea până la limitele de sus a normelor activității funcționale a subsistemelor regulatorii și de protecție a organismului și ameliorarea sincronizării în interiorul organismului și a organismului cu factorii mediului extern, creșterea rezistenței, precum și normalizarea homeostazei. Organismul formează o stare funcțională caracteristică sănătății [142].

1.4. Teoria RGA în ftziopneumologie și în diverse domenii medicale

În ultimile decenii, în diverse specialități medicale a început studiul activ al homeostaziei pe baza investigării tipurilor de reacții adaptative.

A fost studiată acțiunea fitoadaptogenilor în tratamentul complex al 157 bolnavi cu tuberculoză pulmonară distructivă. La toți bolnavi, până la tratament, frecvent s-a depistat reacția „Stres” – $47,7 \pm 4,0$ și $54,3 \pm 4,0\%$. Frecvența reacției „Antrenament” a fost de $40,1 \pm 4,0\%$ cazuri și de $34,4 \pm 3,8\%$ cazuri, corespunzător. Reacția „Acivare calmă” a fost identificată la

8,9±2,3% dintre bolnavii lotului de bază și la 7,3%±2,1% bolnavi din lotul de control. În procesul tratamentului s-a observat descreșterea frecvenței reacției „Stres” până la 14,0±2,8% la bolnavii care au administrat adaptogeni (în lotul de control, frecvența reacției „Stres” s-a păstrat - 37,7±3,9%; p<0,05). Frecvența reacției „Antrenament” în ambele loturi după tratament practic nu s-a modificat: 42,7±4,1 și 31,1±3,7% corespunzător. La bolnavii care au administrat tinctură de adaptogeni a crescut frecvența reacției „Activare calmă” până la 36,9±3,8% cazuri (în lotul de control fără modificări – 28,4±3,6% cazuri). Frecvența reacției „Activare înaltă” în dinamica s-a majorat până la 6,4±1,4% cazuri (lotul de control – 2,6 ±1,3 cazuri). S-a observat stoparea procesului de eliminare a MBT în lotul de bază la 97,8±2,7% dintre bolnavi (în lotul de control – la 77,6±3,7% bolnavi) și închiderea cavernelor – la 36,6% dintre bolnavi (în lotul de control – la 18,7% dintre bolnavi, p<0,05). În lotul de bază, reacțiile adverse au apărut la 23±2,0% dintre bolnavi (în lotul de control – la 43,4±2,0% dintre bolnavi) [257].

A fost efectuată corecția reacțiilor de adaptare nefavorabile în cadrul terapiei antimicrobiene în caz de tuberculoză pulmonară la 61 de bolnavi depistați primar cu această afecțiune, cu ajutorul soluției hepatoprotective originale cu conținut de succinat - remaxol. Până la tratament, la 41, 7% dintre bolnavi s-au determinat reacțiile incomplete „Activare” și „Antrenament”. Spre mijlocul curei de tratament cu remaxol la bolnavi s-a observat o tendință către creștere în intensitate a reacției complete „Activare” și de diminuare a variantei sale incomplete. De asemenea, s-a observat mărirea de 2 ori a frecvenței reacției „Antrenament” ceea ce demonstrează creșterea cotei parte a proceselor energetice utile celulei care pregătesc țesutul hepatic către regenerarea ulterioară. Spre sfârșitul tratamentului s-a majorat cu 23,5% numărul de bolnavi cu reacțiile „Activare”, iar numărul bolnavilor cu reacțiile „Antrenament” s-a micșorat de 2,8 ori în comparație cu nivelul inițial pe fondul descreșterii cu 34,5% a variantelor incomplete a reacțiilor „Activare” și „Antrenament”. Astfel, dinamica tipurilor de reacții de adaptare confirmă utilizarea activă a substratelor plastice și amplificarea proceselor anabolice ceea ce la rândul său, duce la amplificarea proceselor reparative în hepatocite, și prin urmare la creșterea rezistenței generale a organismului [255].

Reacțiile de adaptare cu scop diagnostic, pronostic și de terapie de activare, au fost studiate și în caz de tuberculoză pulmonară. S-a demonstrat nivelul înalt informativ al determinării tipului reacției de adaptare și a nivelului de reactivitate pentru evaluarea pronosticului bolii și efectuării terapiei patogenetice direcționate [111]. S-a stabilit dependența directă veridică între caracterul reacției de adaptare și incidența procesului tuberculos, starea lui fizică, vârsta bolnavilor și

durata tratamentului cu tuberculostatice. Efectul maximal s-a observat în cazul tipului adecvat al reacției de adaptare caracterizat prin predominarea pe durata tratamentului a reacției „Activare calmă” sau „Activare înaltă”. La acești bolnavi, durata tratamentului a fost minimă, în care s-a observat dispariția mai rapidă a infiltratelor și eliminarea micobacteriilor, cicatrizarea leziunilor tuberculoase. Un astfel de efect a fost datorat terapiei de activare prin administrarea adrenalinei, timalinei, ultrasunetului în regiunea timusului în doze provocatoare de activare. Astfel, terapia patogenetică realizată sub controlul reacțiilor de adaptare devine una controlabilă și gestionabilă.

Este elaborată și introdusă în practică metoda de observație a echilibrului homeostatic al organismului prin intermediul evaluării reacțiilor de adaptare și determinării tipurilor de reactivitate a organismului la bolnavii de tuberculoză pulmonară în perioadele pre- și postoperatorii. Aceasta se precaută ca metodă-expres de determinare a tulburării homeostaziei și ca criteriu pentru inițierea terapiei patogenetice individualizate. De asemenea, se recomandă și în calitate de metodă accesibilă de monitoring a stării homeostaziei [274].

Studiul structurii reacțiilor nespecifice generale de adaptare și a nivelurilor de reactivitate a organismului la aplicarea schemei de tratament anti-TBC conform DOTS și introducerea limfotropă a izoniazidei a demonstrat următoarele. Până la tratament, la majoritatea bolnavilor s-au identificat reacții patologice RNGA, după tratament, cota parte a RNGA nefavorabile („Stres” și „Hiperactivare”) concludent s-a diminuat. A descrescut frecvența reacției „Antrenament”. Astfel, interacțiunea asupra inflamației specifice prin sistemul limfatic imunocompetent a adus efecte pozitive [176-177].

Браженко О. Н. и соавт. (2002) au cercetat starea reacțiilor de adaptare la bolnavii de tuberculoză pulmonară sensibilă la chimioterapie depistați primar (407 bolnavi) și sarcoidoză a organelor respiratorii (426 bolnavi). Rezultatele acestui studiu demonstrează identificarea la 80,8% bolnavi de tuberculoză pulmonară și la 71,7% bolnavi de sarcoidoză a organelor de respirație, la debutul tratamentului, tulburări ale homeostaziei, însoțite de prezența reacțiilor de adaptare nefavorabile [113].

La bolnavii cu pleurită exudativă s-a constatat o tulburare considerabilă a homeostaziei, manifestată prin dezadaptarea organismului. Au fost prezente tipurile extreme de reacții incomplete: reacția „Stres” și reacția „Hiperactivare”, precum și reacțiile incomplete „Antrenament” și „Activare”. În pleurita tuberculoasă dezadaptarea a fost clar exprimată, stabilindu-se la 75,4% bolnavi, iar în pleurita parapneumonică - la 50% bolnavi [111].

A fost evaluat caracterul reacției de adaptare în dinamică, la bolnavii cu bronșite obstructive în stadiul de acutizare. S-a observat o evoluție mai gravă a bolii în condiții de stres și reacții antistresorii tensionate. Cele mai grave cazuri au evoluat pe fonul unui stres stabil cu niveluri scăzute de reactivitate. În aceste cazuri a lipsit efectul terapeutic al preparatelor administrate, procesul patologic a progresat, cu timpul s-a dezvoltat astmul bronșic. La derularea reacțiilor netensionante „Antrenament” și „Activare” efectul terapeutic de la preparatele administrate a fost cel mai înalt și s-a instalat starea de remisie. La bolnavii externați în etapa reacției „Activare”, nu s-a observat o acutizare a bolii în decursul unui an. Concluzia autorilor asupra rezultatelor studiului a fost aceea că reacțiile de adaptare reprezintă un test pronostic înalt informativ și sigur [240].

Studierea RA în bronșita cronică și concomitent a unor aspecte ale stării funcției imunitare a demonstrat că nu numai reacția „Stres”, dar și reacția „Antrenament” confirmă un răspuns imun insuficient de activ și o probabilitate înaltă de dezvoltare a dereglării respirației externe. S-a observat că reacția „Activare înaltă” este cea mai favorabilă pentru evoluția bronșitei acute, asociată cu un nivel înalt al imunoglobulinei A și cei mai buni indici ai funcției respirației externe. Astfel, s-a confirmat că determinarea reacțiilor de adaptare reprezintă un criteriu important care poate fi utilizat pentru corecția tratamentului în condiții de ambulator [236].

Ковалева О. М. и соавт. (2007) au urmărit corelația dintre capacitățile de adaptare ale organismului și indicii leucocitari de intoxicație, nivelul de gravitate al astmului bronșic (AB) și bronșitei cronice obstructive (BCO) și patologia asociată cu disfuncția glandei tiroide la femeile gravide. Autorii au concluzionat că nivelurile indicilor leucocitari de intoxicare și ale potențialului de adaptare la femeile gravide cu AB și BCO trebuie să fie luate în considerare la elaborarea tacticii tratamentului acestui contingent de bolnavi [183].

Adminstrarea metiluracilului în calitate de adaptogen, individual, fiecărui bolnav cu pleurită exudativă, asigură creșterea numărului absolut al limfocitelor sîngelui periferic, modifică tipul reacțiilor adaptative, tipurile de reactivitate ale organismului și amplifică eficacitatea terapiei de bază [110, 112].

Influența caracterului reacției de adaptare preoperator asupra evoluției perioadei postoperatorii s-a observat în cancerul pulmonar. În special, după operație la toți bolnavii s-a observat că stresul acut la ziua a 5-a s-a substituit cu reacțiile antistresorii. În toate cazurile, cînd după pulmonectomie stresul a durat mai mult de 4 zile, în continuare s-au observat complicații bronhopleurale [181].

În cardiologie, la bolnavii cu cardiopatie ischemică determinarea RA permite a evalua gravitatea bolii și a stabili pronosticul ei. La analiza retrospectivă a 210 dosare medicale a bolnavilor cu cardiopatie ischemică supuși tratamentului în staționar, s-a demonstrat că cardiopatie ischemică a evoluat, cel mai frecvent pe fon de stres sau a reacțiilor tensionante „Antrenament” și „Activare”. Ponderea reacțiilor netensionante constituind de la 4 la 15 %. La o evoluție mai gravă a bolii s-a constatat reacția de „Stres”, și cu cât mai severă a fost evoluția bolii, cu atât mai pronunțat a fost stresul (adică mai clar exprimată limfopenia, mai scăzut nivelul de reactivitate). Pe măsura ameliorării stării clinice, ponderea stresului s-a micșorat, dar s-a majorat ponderea reacțiilor antistresorii netensionante. Contrapunerea indicilor reacțiilor de adaptare cu testele cardiologice a scos în evidență o corelație frecventă între reacțiile tenionante și stresul pe de o parte și spre exemplu, schimbările ECG, pe de altă parte. S-a dedus concluzia, că reacțiile de adaptare reprezintă un criteriu înalt informativ în evaluarea complexă a stării, dinamicii afecțiunii și pronosticului la bolnavii cu cardiopatie ischemică și infarct miocardic [125]. De asemenea, la bolnavii cu cancer pulmonar s-a observat influența caracterului reacției de adaptare de până la intervenția chirurgicală asupra evoluției perioadei postoperatorii. S-a mai observat că după intervenția chirurgicală la toți bolnavii s-a dezvoltat stresul acut care, la a 5-a zi a fost substituit cu reacțiile antistresorii. În toate cazurile, când după pneumectomie stresul a durat mai mult de 4 zile, ulterior s-au observat complicații bronhopleurale [181].

La baza utilizării practice a terapiei de activare este concepția care poate fi formulată astfel: cea mai mare creștere a protecției anti cancerigene are loc la un așa nivel de activitate și sincronizare a funcționării subsistemelor regulatorii și de protecție a organismului care se atinge la dezvoltarea activării mărite a nivelurilor înalte de reactivitate [139-140].

Prin urmare, pentru restabilirea homeostaziei dereglate și sporirea eficacității tratamentului este necesar trecerea reacțiilor de adaptare patologice în cele favorabile și menținerea lor pe o perioadă mai îndelungată de timp. Pentru realizarea acestui scop este oportună terapia combinată cu aplicarea adaptogenilor – preparatelor medicamentoase sau a factorilor fizici activatori în doze terapeutice mici sau medii (ca intensitate) [164].

1.5. Adaptogenii și funcția imună

Adaptogeni este un termen de grup referindu-se la un grup de medicamente care ajuta organismul să se adapteze la condițiile nefavorabile ale mediului ce cresc rezistența la efort fizic și psihic, mai ales pe fondul oboselii, precum și la unele boli infecțioase. Cu alte cuvinte, adaptogeni

contribuie la manifestarea adaptării ca reacție universală a organismului la condițiile schimbătoare ale mediului în limitele particularităților sale homeostazice normale. O trăsătură caracteristică a produselor adaptogene și general tonice este diapazonul lor terapeutic larg cu efecte negative minime pentru sănătate. Adaptogenii sunt relativ inofensivi, posedă o acțiune imunoreglatoare și se deosebesc prin diferite efecte nespecifice. Acest grup de preparate este mult mai eficientă la o aplicare de durată mai lungă și în doze mai mici [123, 134, 279].

Numărul de agenți de origine vegetală cu proprietăți adaptogene clasice și activitate stimuloare este relativ mic. Aceștea sunt reprezentați în principal de plantele relicve – ginsengul, echinopanaxul, aralia, eleuterococul ș.a. [40, 43-44, 52, 80, 87, 114, 164]. Cianobacteriile și microalgele, în special cianobacteria *Spirulina* este parte a șirului de agenți vegetali cu proprietăți stimuloare și adaptogene cu un istoric al său asociat evoluției planetei Terra, vârsta spirulinei fiind de mai mult de 500 mln ani. În decursul evoluției, lumea vegetală a fost marcată de dispariția unor și apariția a altor noi specii, însă *Spirulina* a supraviețuit, a acumulat și și-a păstrat potențialul său bioinformatic referitor la adaptare și rezistență înaltă.

Eleuterococul este cunoscut pentru proprietatea sa de a amplifica rezistența practic a tuturor celulelor organismului, prin acest fapt îndepărtînd instalarea etapei de istovire a sindromului de stres ceea ce conduce la stabilizarea atît a metabolismului energetic, cât și a organelor și sistemelor de importanță vitală. În continuare are loc optimizarea mecanismelor predeterminate ale activării rapide și a celei pe termen lung [49, 69, 151, 274].

În etapa de alarmă a reacției nespecifice generale Selie se activează în principal procesele catabolice care sunt induse în particular de către catecolamine și glucocorticoizi [86].

Prin urmare, în varianta experimentală realizată, eleuterocoul a activat faza „colinergică” a reacției de răspuns a organismului. Caracterul anabolic, asemănător celui insulenic al acțiunii explică capacitatea eleuterococului de a executa în organism funcția de apărare în caz de diverse influențe deteriorante [42].

Лазарев Н. В. (1963) în studiul său asupra stării rezistenței organismului mărită nespecific la preparatele din lotul adaptogenilor a demonstrat acțiunea lor protectivă de reacțiile stresorii [196], fapt confirmat mai târziu și de alți autori [105, 277]. Însă, cei mai diverși stimuli, chiar și din lotul adaptogenilor sunt capabili să provoace pe cale fiziologică reacții ale organismului distinse de stres și a amplifica rezistența lui nespecifică. Și, din contra, spre exemplu dibazolul, ginsengul în doze mari pot conduce la schimbări caracteristice stresului [105, 152].

Preparatele din ginseng (*Panax ginseng* C. A. Mey) și eleuterococ (*Eleutherococcus senticosus* Maxim.), numite adaptogene [195], posedă un spectru larg de activitate protectoare asupra organismului în cazul unor acțiuni deteriorante de natură diferită [47, 67, 105, 108].

Unii autori [81] consideră că acțiunea fiziologică a preparatelor din ginseng și eleuterococ se realizează prin intermediul SNC (sistemul nervos central) asupra sistemului hipotalamo - hipofizar – corticosuprarenalian [65, 79]. Дардымов И.В. (1986) a demonstrat că acțiunea preparatelor din ginseng și eleuterococ asupra sistemului hipotalamo-hipofizar-corticosuprarenalian depinde de starea lui funcțională. În doze optimale, adaptogenii nu modifică activitatea lui la animalele intacte. În etapa de șoc a reacției adaptogene generale acestea accelerează dezvoltarea reacției „Stres”, iar în etapa de contrașoc acordă o acțiune antistresorie, din contul activității de modulare a sistemelor hormonale respective [52]. Alți autori aduc date care nu pot fi explicate numai prin acțiunea intermediată de SNC. Spre exemplu, glicozidele din ginseng activează sinteza ADN, a proteinelor și lipidelor celulelor măduvei osoase în experiențe *in vitro* [94]. Extractul de ginseng protejază cultura de celule a fibroblaștilor umani de necroza indusă de îmbătrînirea mediului [60]. Este cunoscut că eleuterozidele sumare, cât și fracțiile lor aparțin din extractul de rădăcini și rizomi de eleuterococ intensifică acapărarea glucozei de către mușchii diafragmali ai șobolanilor experimentali [152]. Probabil sub acțiunea eleuterozidelor se activează reacția hexokinazică, deoarece glicozidele majorează conținutul glicogenului în diafragmă.

Creșterea concentrației de ganglioziide în terminațiile nervoase și omogenizatul de creier de șobolan în modelul aclimatizării la rece, îmbunătățește pe semne, viabilitatea celulelor nervoase în caz de această acțiune nefavorabilă. Datele obținute permit a considera ganglioziidele drept adaptogeni endogeni care pot normaliza metabolismul și spori viabilitatea celulelor nervoase din creierul mamiferelor, expuse acțiunii factorilor extremi [41, 51, 53, 98, 167].

A fost demonstrat că amestecul de glicozide din eleuterococ influențează asupra transportului glucozei prin membranele eritrocitelor, la concentrațiile mici ale preparatului observându-se activarea transportului de glucoză, iar la cele mari – inhibiția acestui proces. Fracțiile purificate de eleuterozide acordă un efect mai slab decât preparatul sumar [83].

Asocierea la terapia standard a bolnavilor cu astm bronșic a eleuterococului cu administrarea lui timp de 10 zile a condus la ameliorarea considerabilă a indicilor adaptabilității. Starea adaptabilității, satisfăcătoare sau bună, comparativ cu nivelul inițial, a crescut la 83,9%

bolnavi. În lotul de bolnavi care nu au administrat adaptogeni, după 10 zile a curei de tratament astfel de rezultate bune nu s-au constatat [151].

Includerea în terapia complexă a bolnavilor de tuberculoză infiltrativă depistată primar a mexidolului și suplimentului alimentar Pepidol PEG a contribuit la normalizarea reacțiilor de adaptare a organismului (cu 25%), ameliorarea rezultatelor tratamentului (închiderea cavităților cu 46,4%, descreșterea frecvenței dezvoltării complicațiilor cu 20% [172].

Astfel, se poate rezuma că efectul imunostimulator al eleuterococului [58, 211] se datorează capacității lui de activare a celulelor sistemului monocito–macrofagal. Activarea acestui sistem determină creșterea activității funcționale a tuturor sistemelor de apărare ale organismului împotriva infecțiilor:

- factorilor rezistenței naturale;
- neutrofilelor, monocitelor, macrofagelor, celulelor natural killer;
- factorilor imunității dobândite (umorală și celulară).

Concomitent cu efectul imunomodulator, eleuterococul exercită acțiuni antivirale [127]. Efectele detoxifiante și antioxidante ale eleuterococului contribuie la rezistența membranelor celulare la efectele citotoxice ale preparatelor medicamentoase și substanțelor chimice, reducând toxicitatea lor [71, 76-77, 211, 230].

1.6. Mecanismul de acțiune al adaptogenilor

Caracterul metabolismului celulelor imune determină reactivitatea imună a organismului și asigură calitatea reacțiilor imune. Schimbările și tulburările metabolismului celulelor imune pot duce la instalarea reacțiilor imunopatologice [147]. Acțiunea antigenei asupra celulei imune duce la schimbări în metabolismul celular. O influență nefavorabilă semnificativă asupra metabolismului celular au astfel de manifestări ale tuberculozei ca infecția tuberculoasă, intoxicația ca efect advers al chimioterapicelor, produsele activității vitale a bacteriilor (toxinele) [56,173].

În limfocitele umane au fost identificate toate enzimele lanțului glicolitic. S-a stabilit că hexokinaza, fosfofructokinaza și aldolaza posedă cea mai mică activitate enzimatică. Este bine detalizat spectrul izoenzimic al lactatdehidrogenazei și tulburările acestuia: din cele cinci fracții ale acestei enzime cunoscute, în limfocite predomină fracțiile I, II și III. În limfocitele T a fost determinat un conținut mai mare al fracției I lactatdehidrogenazice, decât în limfocitele B [82, 193].

Studierea reacțiilor de apărare a organismului la introducerea remediilor monoimune a demonstrat că la restabilirea homeostaziei organismului, dereglate în rezultatul procesului patologic, imunocorectorilor le revine posibil doar rolul de declanșatori în desfășurarea reacțiilor de apărare. S-a demonstrat că, pe de o parte există o dependență clară a eficacității terapiei imunocorectoare de tipul preparatului aplicat, pe de altă parte, aceasta depinde de reacțiile modificării (normalizării) reactivității immune, condiționate de afecțiunea concretă [149, 266].

Acțiunea multilaterală a fitoadaptogenilor asupra organismului condiționează o restructurare pozitivă a metabolismului celular, armonizează sistemul nervos central, sistemul endocrin, modifică sensibilitatea receptorilor celulari față de acțiunea neuromediatorilor și hormonilor. De asemenea, influențează asupra structurii membranelor și interacțiunilor dintre componentele sale de bază – proteinele și lipidele, crescând astfel stabilitatea membranelor celulare, modificând permeabilitatea lor. La pătrunderea în celulă, adaptogenii activează sistemul de discompunere a compușilor străini și suplinesc fondul de protecție antioxidantă a organismului, pot fi supuși foarte ușor și reversibil procesului de oxido-reducere, posedă proprietăți antioxidante. Cu scop de imunoreabilitare, amplificare a capacității de cronoadaptare și corecție a desincronozelor s-au utilizat diverse mixuri din *Eleutherococcus*, *Rhodiola*, *Inula*, *Glycyrrhiza*. S-a constatat că sub acțiunea acestor mixuri s-au înlăturat tulburările disreglatoare, din contul etajelor centrale de control a funcțiilor sistemelor fiziologice, s-a activizat imunitatea celulară și umorală [98, 267, 278].

În compoziția eleuterococului au fost identificate eleuterosida B1, eleuterosida B (siringhina), eleuterosida E, acidul clorogenic, β – sitosterolul, carofilina, isofraxidina, sinigaresinolul, sesamina, eterul etilic al acidului cafeinic și aldehida coniferulică [90].

Din rădăcinile de eleuterococ au fost izolate 2 polizaharide care potențează reacția de formare a anticorpilor împotriva eritorcitelor de berbec, stimulează activitatea fagocitară a macrofagilor peritoneali la șoareci. De asemenea, scad toxicitatea tioacetamidei, fitohemaglutininei și toxicitatea razelor Roentgen și manifestă acțiune anticancerigenă [59, 64, 75, 93, 96].

Din compoziția eleuterococului fac parte și astfel de compuși biologic activi ca glicozidele de natură cumarinică, lignanică, flavonoidă, și fenolică. Necătfînd la deosebirile de structură, aceste glicozide (în special eleuterosidele B, D și E) posedă activitate apropiată. Acestea cresc rezistența împotriva a diverși factori de stres, posedă acțiune gonadotropă și hipoglicemică. Este important de menționat că extractul sumar din eleuterococ posedă o activitate mai pronunțată. S-

a stabilit că 50% din activitate se pierde la trecerea la fracțiile de glicozide și încă 15% la trecerea la glicozide aparte [91, 152, 232].

Afecțiunile cauzate de stres provoacă tulburări ale sistemului imunitar. Creșterea considerabilă a complexelor imune circulante în caz de astm bronșic este un semn al intoxicației și a unui pronostic nefavorabil al evoluției bolii. În condiții experimentale s-a demonstrat redistribuirea complexelor imune circulante cu masă moleculară diferită și creșterea concentrației complementului sîngelui periferic. În acest caz diverse tipuri ale stresului au acordat acțiuni unidirecționale, iar dinamica indicilor studiați a fost dependentă de puterea și durata factorului stresor [231].

Wikman G. (1986) aduce câteva niveluri ale mecanismului de acțiune al eleuterococului:

– la nivel celular, în rezultatul optimizării metabolismului energetic celular în perioada de stres prin activarea glucokinazei, în fond a fosfokinazei (glucozo-6-fosfat) și acțiunii pozitive asupra biosintezei proteinelor și acizilor nucleici [91];

– la nivel organ-celulă – Fulder C. (Oxford) a emis ipoteza înrudirii unor plante și celule ale unor organe aparte. Astfel de plante ca *Eleutherococcus*, *Ginseng*, *Schisandra chinensis* fiind înrudite cu țesuturile hipotalamusului, acționînd prin acesta și acordînd acțiune adaptogenă [59, 105];

În opinia unor autori [48, 57, 91, 124] preparatele atribuite la clasa adaptogenilor trebuie să corespundă următoarelor criterii:

- 1) lipsa toxicității (plantele care prezintă acțiune adaptogenă foarte rar conțin alcaloizi, pentru acestea sunt tipice flavonoizii, terpenele, saponinele, polizaharidele, uleiurile eterice, heterozidele fără azot);
- 2) nespecificitatea acțiunii;
- 3) capacitatea de a acorda o acțiune normalizantă în direcția devierilor de la norma fiziologică, induse de influențe deteriorante;
- 4) cel mai mare efect este condiționat de activitatea sumară a extractului (preparatului) (la trecerea pe fracții activitatea se pierde din intensitate);
- 5) capacitatea de acțiune asupra sistemelor reglatoare a organismului.

Preparatele de natură polizaharidică și proteică obținute din ginseng au o acțiune stimulatorie asupra formării pulului de celule B în splina șoarecilor, producției de anticorpi, stimulează activitatea killer a splenocitelor. Extractul de eleuterococ ghimpos contribuie la normalizarea reacțiilor imune, efect confirmat de dinamica pozitivă a indicilor imunității

celulare, umorale și a sistemului de protecție nespecifică a organismului, stimulează producția de interferon. Preparatele din echinopanax, aralia posedă o acțiune adaptogenă similară extractelor din ginseng și eleutherococ [278].

În tuberculoza pulmonară activă și afecțiunile pulmonare nespecifice, homeostazia organismului este dereglată, tablou confirmat de multiple studii [151, 274]. Gama de fluctuații fiziologice a reactivității organismului este determinată de modificarea nivelului de activitate a sistemelor fiziologice sub influența stimulilor adecvați. La bolnavi, gama de fluctuații fiziologice a reactivității organismului se modifică și, depășind limitele normale, devine patologică [25, 161, 182, 187].

Conform datelor de specialitate, un astfel de criteriu în practica ftiziopneumologică ar putea fi considerat cel bazat pe determinarea tipurilor de reacții de adaptare nespecifice generale ale organismului. A fost elaborat un procedeu simplu și accesibil de determinare a acestora pe baza elementelor leucogramei [16].

Protecția mediului intern al organismului de agenții străini și menținerea constantelor compoziției sale reprezintă una din funcțiile importante ale organismului. Un loc notabil în asigurarea acestui proces revine sistemului imunitar al organismului. Agenții străini pătrunși în organism trebuie distruși și nimiciți. Detectarea, identificarea și distrugerea substanțelor impropriei organismului uman este asigurată de către sistemul limfatic.

Pentru a controla funcțiile sistemului limfatic s-a elaborat un set complex de metode, incluzând utilizarea chimioterapiei limfotrope generale și/sau regionale, inhibarea sau stimularea drenajului limfatic, corecția microcirculației și proprietăților reologice ale sîngelui și a limfei. Aplicarea acestora a asigurat abacilarea a 93% dintre bolnavi și eliminarea semnelor de intoxicație în primele două săptămîni la 74% bolnavi, închiderea cavitaților de distrucție în 86% din cazuri [168].

Metodele terapiei endolimfatice regionale indirecte corespund întru totul cerințelor înaintate către combaterea procesului tuberculos. Primele încercări de a corija evoluția procesului tuberculos prin intermediul sistemului limfatic, și anume, prin administrarea chimiopreparatelor pe calea endolimfatică indirectă a permis de a mări concentrația și timpul aflării preparatelor medicamentoase în focarele afectate, astfel tratamentul devenind unul mai eficient. Unii autori menționează că după faza intensivă de tratament a tuberculozei la mulți bolnavi se păstrează semne paraclinice de intoxicare, care argumentează necesitatea efectuării

concomitent cu tratamentul antituberculos, și a măsurilor de dezintoxicare [155-156, 169, 248, 250-252].

La baza formării patologiei endoecologice se află restructurarea profundă a elementelor structurale și funcționale a populației integrale a sistemelor imunocompetente, cu dereglarea asigurării vegetative, ceea ce duce la epuizarea și eșecul proceselor de adaptare ale organismului și dezvoltarea unor stări patologice [62, 68, 84, 128, 255].

Pentru corecția a astfel de disturbante este necesară precăutarea imunocorectorilor. În această categorie, cu certitudine se includ compușii complecși ai microelementelor asociate cu diverse substanțe biologic active [262]. Îndeosebi, sunt conformi acestui scop fitoadaptogenii, organismul răspunzând la acțiunea lor prin restructurarea pozitivă a metabolismului, armonizare a sistemului nervos central, sistemului endocrin, modificări pozitive ale sensibilității receptorilor la acțiunea neuromediatorilor și hormonilor. Pătrunzând în celulă, adaptogenii activează sistemul de descompunere a substanțelor străine, posedă proprietăți antioxidante, înlătură tulburările disregulatorii, cresc efectivul imunității celulare și umorale [105, 151, 189, 267].

Acțiunea stres-limitativă (capacitatea de a îndepărta etapa de epuizare și de a o prelungi pe cea de rezistență) a adaptogenilor este confirmată la nivel imunologic. Adaptogenii (eleuterococul ș.a. adaptogeni) normalizează producția de macrofage peritoneale IL-1a, înlătură sensibilitatea indusă de stres a macrofagelor către acțiunea stimuloare a streptococilor și stafilococilor, a limfocitelor la acțiunea comitogenă a citokinelor în reacția de blasttransformare, preîntâmpină scăderea producției de anticorpi la eritrocitele de berbec, a cantității de celule formatoare de anticorpi din splină. Adaptogenii pot nivela complet efectul imunosupresor al terapiei tuberculostatice și intoxicației tuberculoase și a reduce efectele hepatotoxice la bolnavii cu tuberculoză pulmonară ș.a. infecții [219].

S-a demonstrat că, pe de o parte există o dependență clară a eficacității terapiei imunocorectoare de tipul preparatului aplicat, pe de altă parte, aceasta depinde de reacțiile modificării (normalizării) reactivității imune, condiționate de afecțiunea concretă [266].

Ca și eleuterococul, BioR-ul posedă proprietăți imunomodulatoare care se traduc prin normalizarea factorilor rezistenței naturale, neutrofilelor, monocitelor, macrofagelor, celulelor natural "killer", factorilor imunității dobândite (umorale și celulare) [28-29, 61]. Totodată se știe că în procesele detoxicante un rol important îl joacă și aminoacizii cu catena ramificată astfel ca valina ș.a. [233] care se conțin în preparatul BioR.

Astfel, se poate deduce că acțiunea șirului de substanțe fiziologic active cu rol de corecție a mecanismelor regulatorii ale organismului [179] în diverse stări ale lui poate fi amplificată și prin aplicarea concomitentă a compușilor biologic activi obținuți din cianobacteria *Spirulina platensis*.

1.7. Concluzii la capitolul 1

1. Eficacitatea tratamentului antituberculos este în continuare una din cele mai importante impedimente ale ftizio pneumologiei contemporane, aceasta fiind cauzată de creșterea ponderii formelor distructive printre bolnavii de tuberculoză, incidența tot mai mare a rezistenței primare și secundare a micobacteriei tuberculoase la preparatele chimioterapice.
2. În studiile de specialitate consacrate modificării stării reactivității organismului în caz de tuberculoză se confirmă tabloul tulburării reactivității. Sunt redată 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.
3. În contextul celor expuse, prezintă interes studiile aprecierii reacțiilor nespecifice generale de adaptare la bolnavii cu tuberculoză pulmonară, reacțiile de adaptare fiind ca o metodă suplimentară de evaluare a eficienței tratamentului antituberculos.
4. În practica ftizio pneumologică, sunt cunoscute doar câteva studii consacrate evaluării homeostaziei și stării reactivității organismului utilizând criteriul bazat pe determinarea tipurilor reacțiilor de adaptare. La bolnavii de tuberculoză pulmonară chimio rezistentă nu au fost studiate particularitățile structurii reacțiilor nespecifice generale de adaptare.
5. Au fost efectuate și cercetări de stabilire a unor noi oportunități terapeutice în tratamentul tuberculozei pulmonare folosind preparate cu proprietăți de modulare a reactivității imune dereglate și de dezintoxicare. Extractul de Eleuterococ este un preparat adaptogen de origine vegetală și acordă o acțiune imunocorectoare complexă. Preparatul BioR conține microelementele vitale, aminoacizii imunogeni cu proprietăți adaptogene, antioxidante, imunoreglatoare, detoxifiante și cu efecte polifuncționale.
6. Studiile realizate anterior au demonstrat că tehnologia curativă limfologică prezintă eficacitate clinică, radiologică și bacteriologică mult mai înaltă decât medicația standard. Nu a fost studiată structura și evoluția reacțiilor nespecifice generale de adaptare comparativ la bolnavii cu tuberculoză pulmonară sub influența tratamentului standard DOTS și sub tratament antituberculos modificat prin includerea chimioterapiei endolimfatice și stimulării drenului limfatic.

Problema de cercetare formulată în rezultatul literaturii analizate constă în determinarea particularităților RNGA la bolnavii de tuberculoză pulmonară infiltrativă și astm bronșic, 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 indicatorilor clinici, paraclinici (inclusiv și structurii RNGA, nivelurilor de reactivitate) la bolnavii cu TPI și AB în exacerbare.

Scopul acestei lucrări constă în studierea impactului unor patologii bronhopulmonare (tuberculoza, astm bronșic) 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 fiziopneumologică.

Pentru realizarea acestui scop au fost formulate **următoarele obiective**: aprecierea structurii RNGA la bolnavii de tuberculoză pulmonară infiltrativă (TPI) și comparația influenței tratamentelor standard și limfologic asupra structurii lor; studierea particularităților structurii RNGA la bolnavii de tuberculoza pulmonară chimiorezistentă; evaluarea structurii RNGA și indicii imunologici la bolnavii de tuberculoză pulmonară sub influența preparatelor adaptogene; stabilirea structurii RNGA în exacerbarea astmului bronșic (AB) sub corticoterapia parenterală sau endolimfatică indirectă regională (CTERI).

2. MATERIALUL ȘI METODELE DE CERCETARE

2.1. Caracteristica materialului clinic

Materialul clinic a fost selectat în baza subdiviziunilor (secțiilor) clinice ale IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” în perioada 2006-2014. Cercetările au fost efectuate în conformitate cu planul de investigații științifice.

Studiul realizat a fost de tip monocentric, deschis, controlat, prospectiv (în cazul unor fragmente - retrospectiv), în cazul cercetării eficienței adaptogenului BioR placebo-controlat, simplu orb. Tipul de studiu: în cazul fragmentelor retrospective – observațional, în celelalte cazuri – de tip intervenție-observație (caz-control).

Criteriile de includere în loturile de studiu: diagnosticul de tuberculoză pulmonară infiltrativă, caz nou și retratament (recidivă), vârsta 19-65 ani, ambele sexe; acord informat documentat.

Criteriile de neadmitere/excludere din loturile de studiu: bolile cronice concomitente sau acute decompensate, tuberculoza pulmonară cu alte localizări (extrapulmonară), bolile sistemice, infecția HIV/SIDA, ulcerul gastro-duodenal, pacienți cu calificativul retratament (eșec sau pierduți din supraveghere), bolile psihice, pacienții necooperanți.

Studiul a fost desfășurat pe un lot de 801 pacienți, cu vârste cuprinse între 19 și 65 ani, vârsta medie 45,4 ani. Particularitățile reacțiilor nespecifice generale de adaptare ale organismului (RNGA) au fost studiate la 760 bolnavi de tuberculoză pulmonară infiltrativă (TPI) și 41 bolnavi cu astm bronșic în exacerbare severă care au fost evaluați la internare și la diferite etape ale tratamentului.

Capitolul 3 este consacrat utilizării RNGA ca metodă pentru studierea comparativă a eficacității diferitor variante de tratament al bolnavilor de tuberculoză infiltrativă. Examenul obiectiv și clinico-paraclinic în dinamică a fost efectuat la 262 bolnavi de tuberculoză pulmonară infiltrativă, dintre care 163 bolnavi au constituit lotul bază (LB₁) și 99 bolnavi au fost incluși în lotul referință (LR₁). Loturile au fost comparabile în majoritatea aspectelor biologice și clinice. Bolnavilor din LB₁ s-a administrat tratament conform schemelor DOTS, descrise în Protocolul Clinic Național „Tuberculoza la adult”, modificat prin administrarea metodelor curative limfologice descrise în subcapitolul 2.2, iar pacienților din LR₁ s-a administrat chimioterapie standard conform schemelor DOTS. Cazuri de progresare a tuberculozei și/sau altor complicații generale sau locale (în locul înjecției preparatelor antituberculoase) nu au fost înregistrate. Evaluarea comparativă a structurii RNGA sub influența diferitor regimuri de tratament a fost

efectuată la 157 pacienți (din 163 incluși în studiu) în LB₁ și 91 bolnavi (din 99 incluși în studiu) în LR₁ (cauza fiind câteva hemograme necalitative, care au fost excluse din analiza statistică). Rezultatele obținute sunt prezentate în subcapitolul 3.1.

Rezultatele evaluării comparative ale particularităților structurii RNGA la bolnavii de tuberculoză pulmonară infiltrativă în funcție de prezența rezistenței MBT la preparatele antituberculoase sunt prezentate în subcapitolul 3.2. Pacienții în pretratament au fost distribuiți conform rezultatului testului de sensibilitate a micobacteriei tuberculoase la preparatele antituberculoase. În acest compartiment Lotul 1 a inclus 111 pacienți cu mono- sau polirezistență primară calificată drept „Caz nou” cu chimiorezistență la unele (1-3) din preparatele antituberculoase de linia întâi (cu excepția Isoniazidei și Rimfapicinei în combinație). Lotul 2 a inclus 68 pacienți cu tuberculoză sensibilă (cazuri cu sensibilitate păstrată la toate chimiopreparatele de linia I). Repartiția bolnavilor pe loturi este prezentată în Tabelul 2.1.

Tabelul 2.1. Repartiția bolnavilor de tuberculoză pulmonară infiltrativă conform rezultatului TSM

Rezultatul TSM	Nr. de pacienți
Lotul 1 - TB Mono/PoliRezistentă	111
Lotul 2 - TB Sensibilă	68
Total	179

Notă: TSM-testul de sensibilitate a micobacteriei tuberculoase la chimioterapicele antituberculoase.

Crearea loturilor bolnavilor de tuberculoză sensibilă și rezistentă s-a realizat în diferite perioade pe parcursul executării lucrării (anii 2006-2014), astfel în subcapitolul 3.3 sunt prezentate rezultatele evaluării a particularităților structurii RNGA în pretratament la 40 bolnavi cu tuberculoză pulmonară infiltrativă cu multidrogrezistență a micobacteriei TB MDR în comparație cu 52 bolnavi cu tuberculoză sensibilă în perioada respectivă. Pacienții din ambele loturi au administrat tratament standard.

Astfel, lotul de bază a inclus 87 bolnavi care au administrat tratament antituberculos standard în asociere cu preparatul BioR, iar 30 bolnavi au urmat tratament antituberculos standard în asociere cu Extractul de Eleuterococ. Lotul de referință au constituit 87 pacienți care au administrat doar tratament antituberculos standard. Acestea loturi și lotul placebo sunt comparabile în aspectul majorității caracteristicii clinico - biologice. Lotul placebo au constituit 23 bolnavi la care administrarea preparatului adaptogen a fost înlocuită cu vitaminoterapie (subcapitolul 4.2).

Tabelul. 2.2. Distribuția bolnavilor cu tuberculoză pulmonară infiltrativă în dependență de administrarea preparatelor adaptogene

Preparatul adaptogen/ bolnavii de tuberculoză	LB	LR	Placebo	Total
BioR	87	87	23	227
Extractul de Eleuterococ	30			

Evaluarea și monitoringul structurii reacțiilor de adaptate și a indicilor imunologici sub influența preparatului adaptogen BioR au fost realizate pe un lot de 114 pacienți cu tuberculoza pulmonară infiltrativă, supuși tratamentului standard (subcapitolul 4.1). Pacienții au fost divizați conform rezultatului testului de sensibilitate la chimiopreparatele antituberculoase în următoarele loturi: pacienții de tuberculoză pulmonară cu chimiorezistență la medicamente (60 bolnavi) și cu sensibilitate la chimiopreparatele antituberculoase (54 bolnavi). La rândul său pacienții cu chimiorezistență la medicamente au fost divizați în subloturi în funcție de regimul de tratament administrat:

a) Rez-BioR+, 30 bolnavi care au administrat tratament antituberculos asociat cu administrarea preparatului BioR, capsule 5mg;

b) Rez-BioR -, 30 bolnavi care au administrat doar tratament antituberculos.

Pacienții cu tuberculoză pulmonară sensibilă la medicamente au fost repartizați în modul următor:

a) Sens-BioR+, 27 bolnavi care au primit tratament antituberculos și preparatul BioR capsule 5mg;

b) Sens-BioR, 27 bolnavi care au urmat tratament antituberculos standard. Schema de tratament cu preparatul BioR este descrisă în subcapitolul 2.2.3.

Evaluarea comparativă a efectului preparatelor imunomodulatoare BioR și Extractul de Eleuterococ (EE) asupra rezistenței naturale ale organismului, RNGA, și indicatorilor imunologici a fost efectuată pe un lot de 113 bolnavi de tuberculoză pulmonară infiltrativă (subcapitolul 4.2.) Pacienții în funcție de regimul terapeutic administrat au fost divizați în următoarele subloturi:

a) anti-TBC+BioR - 30 bolnavi care au administrat tratament antituberculos standard și preparatul sol. BioR;

b) anti-TBC+EE - 30 bolnavi care au urmat tratament antituberculos standard și Extractul de Eleuterococ (EE);

c) anti-TBC - 30 bolnavi care au administrat tratament antituberculos standard,

d) anti-TBC+Placebo - 23 bolnavi care au urmat tratament antituberculos standard și placebo. Subloturile au fost comparate între ele.

Cu scopul evaluării comparative a structurii și dinamicii RNGA și a indicilor imunologici sub acțiunea terapiei standard și a corticoterapiei endolimfatice regionale indirecte (CTERI) în studiu au fost incluși 41 bolnavi de astm bronșic în exacerbare severă, divizați în două loturi (capitolul 4.3). În acest compartiment LB₂ a fost constituit din 23 bolnavi care au administrat terapia endolimfatică regională indirectă cu steroizi (CTERI), descrierea metodei curative fiind relatată în subcapitolul 2.2. LR₂ a fost format din 18 bolnavi care au administrat terapia hormonală parenterală (THP).

Examenul parametrilor bioenergeticii celulelor imunocompetente, reactivității imune, existenței preimune în administrarea diferitor scheme de hormonoterapie s-a efectuat la 22 bolnavi cu RNGA „Stres” în astm bronșic în exacerbare severă. Figura 2.1 redă compartimentele în forma schematică.

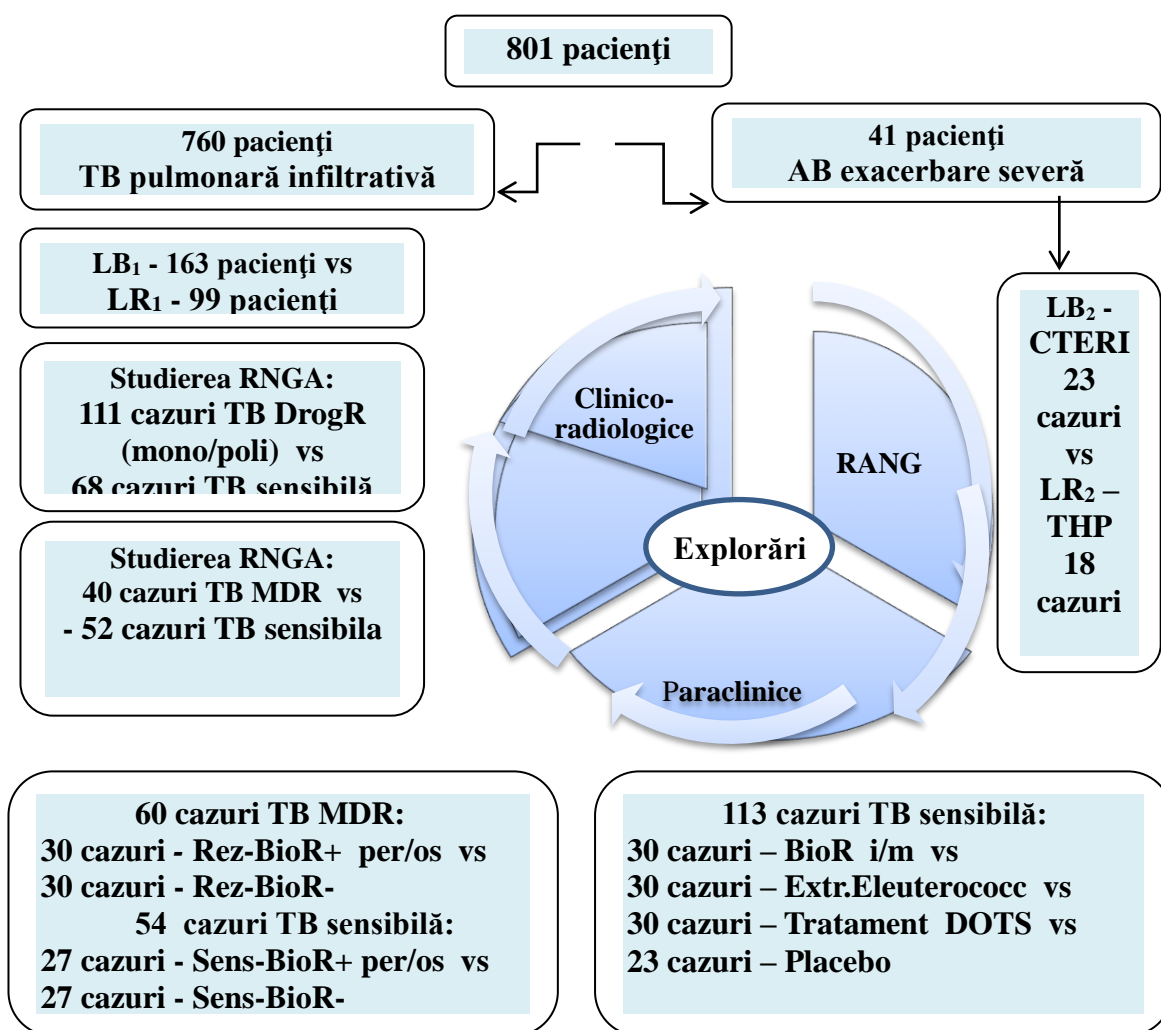


Fig. 2.1. Structura și caracteristica loturilor cercetate.

2.2. Metodele de cercetare

Toate investigațiile realizate în cadrul acestui studiu au fost efectuate cu acordul pacienților, folosind potențialul secțiilor clinice, Laboratoarelor Limfologie clinică, Clinic-Biochimic și Imunologie și Alergologie și IMSP Institutului de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”.

Cu scopul comparării eficienței terapeutice a diferitor variante tehnologice în faza intensivă de tratament, bolnavilor de TPI s-au aplicat următoarele tehnologii curative:

Terapia endolimfatică regională îndirectă (TRL). În LB₁ (163 cazuri) pacienții cu tuberculoza pulmonară infiltrativă au administrat tratament conform schemelor DOTS, doar administrarea izoniazidei per oral a fost înlocuită cu terapia endolimfatică regională limfotropă (TRL) cu soluție de Isoniazidă de 10% - 3 ml și 3 ml soluție de Novocaină de 0,25%. TRL s-a aplicat în spațiul retrosternal superior (prin fossa jugularis). Durata tratamentului a fost 1,5-2 luni și a inclus 30 de injectări. La injectarea retrosternală superior, după prelucrarea pielii cu alcool de 70%, acul de la seringă de 10 ml îndoiat sub unghiul de 45°, se introducea în regiunea fosei jugulare la adâncimea de 2 cm, strict retrosternal, pe linia mediană a sternului. Instilarea amestecului medicamentos se efectua lent. La injectarea endolimfatică a soluției de izoniazidă de 10% se menține concentrația sporită a preparatului în formațiunile regionale a sistemului limfatic și plasmă timp îndelungat și totodată se diminuează efectul toxic, ceea ce o face aplicabilă inclusiv în situația bolnavilor de hepatită cronică sau toxică, diabet zaharat, cu reacții adverse sau toxice [11-12, 46, 227].

În LB₂ bolnavilor cu astm bronșic, exacerbare severă, (23 cazuri) a fost aplicată CTERI cu amestecul medicamentos, care conținea 4-8 mg soluție de dexametazonă și soluție de novocaină 0,5% 10 ml. Regiunea de administrare era spațiul retrosternal superior. Instilarea amestecului medicamentos se efectua lent cu seringă. Primele 1-2 instilații s-au efectuat în fiecare zi până la dispăriția semnelor clinice de exacerbare: accese de astm bronșic, dispnee, tusea. În continuare instilații sau efectuat o dată în 48-72 ore, micșorînd doza cu 50%. Cura de tratament a inclus 5-7 proceduri. Dozele corticosteroizilor de cură în LB₂ au fost veridic mai mici decât sub medicația intravenoasă - de cca 5 ori [1, 100]. Cazuri de complicații generale sau locale în timpul aplicării CTERI nu s-au înregistrat.

Reglarea drenului limfatic combinată reosmotică. La etapa inițială a tratamentului bolnavilor de TPI a fost aplicat tratament antituberculos complex: corecția transportului interstițial-umoral prin aplicarea metodei de reglare a drenului limfatic la 163 bolnavi de TB pulmonară. Pacienții au administrat preparatul polifuncțional Reosorbilact (Rheosorbilactum).

Medicamentul a fost administrat câte 200 ml i/v, zilnic, trei transfuzii. În continuare s-a administrat preparatul Sorbilact câte 200 ml i/v peste o zi, două transfuzii.

Administrarea preparatelor adaptogene. Preparatul adaptogen BioR capsule 5 mg (Ficotehfarm, Moldova), cu scopul studierii influenței lui asupra reactivității a organismului, a fost asociat tratamentului antituberculos standard la 57 de bolnavi cu tuberculoză pulmonară infiltrativă: la 30 bolnavi din subplotul Rez-BioR+ și la 27 bolnavi din subplotul Sens-BioR+. Doza administrată a constituit 5 mg (1 capsulă) de 2 ori pe zi, timp de 20 zile consecutive (subcapitolul 4.1).

Preparatul BioR soluție injectabilă de 0,5%, 1,0 ml (Ficotehfarm, Moldova) a fost administrat la 30 bolnavi. Doza administrată intramuscular a constituit 1,0 ml o dată pe zi, timp de 20 zile consecutive (subcapitolul 4.2).

Preparatul adaptogen Extractul de Eleuterococ (EE) (subcapitolul 4.2) 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, pornind de la hemograma bolnavilor folosită ca reper de semnalizare [154].

Administrarea placebo. Placebo a fost indicată cu scopul evaluării comparative a efectului terapeutic ale preparatelor adaptogene asupra structurii și evoluției RNGA și a indicilor imunologici (activitatea imunocorectoare) la 23 bolnavi care au administrat tratament standard antituberculos (subcapitolul 4.2). Placebo a fost prezentată sub formă de capsule identice după formă și ambalaj cu medicamentul BioR, capsule, cu conținut de acid ascorbic în doză de 0,1 g (lotul Anti-TBC+Placebo). Doza administrată a constituit 0,1 g (1 capsulă) de 2 ori pe zi, 20 zile consecutive.

2.3. Examenle de laborator

Pentru confirmarea diagnosticului și monitorizarea eficacității tratamentului bolnavilor li s-au efectuat următoarele investigații:

Determinarea reacțiilor nespecifice generale de adaptare ale organismului (RNGA). În corespundere cu ipoteza și obiectivele studiului din analiza generală a sîngelui conform procedurii propus de Гаркави Л.Х. и соавт. (1979) cu ajutorul programului computerizat „Antisres” și prin tabele de calcul propuse de autori s-au determinat tipurile reacțiilor nespecifice generale de adaptare (RNGA), nivelurile de reactivitate a organismului (NR), și scorul (în baluri). Frecvențele acestor parametri în loturi la etapele tratamentului s-au comparat administrînd criterii statistice neparametrice [137].

Deoarece în literatura de specialitate în limba română aceasta metodă se folosește în premieră și aici se discută un șir de RNGA și NR pentru informare anexăm lista mică de abrevieri cu explicații. Deci, conform metodei folosite se disting următoarele **aspecte de RNGA:**

– „Stres” (Str.) – reacție la un iritant foarte puternic pentru organismul dat (conținutul procentual al limfocitelor < 20%);

– „Antrenament” (Antr.) - reacție la un iritant ușor (conținutul procentual al limfocitelor 21 - 27%);

– „Activare” (Act.) - reacție la un iritant moderat; reacția „Activare” poate fi de două tipuri: calmă (Act.C.) și înaltă (Act.Î.), (conținutul procentual al limfocitelor 28-40%);

– „Hiperactivare” (Hr.) - reacție patologică la un iritant ușor sau moderat (conținutul procentual al limfocitelor > 41%).

– „Nivele de reactivitate” (NR): „Mult scăzut”, „Scăzut”, „Mediu” și „Înalt” .

Această metodă se folosește cu succes în diferite ramuri ale medicinei clinice și permite efectuarea analizei comparate a eficienței diferitor metode curative, asigurând monitorizarea mersului tratamentului [113, 115-118, 181, 236, 240, 274].

În această lucrare metoda nominalizată a fost folosită în special:

- pentru evaluarea eficienței diferitor tehnologii a tratamentului tuberculozei pulmonare și astmului bronșic în exacerbare;

- pentru studierea particularităților structurii RNGA la bolnavii de tuberculoză pulmonară chimiorezistentă;

- pentru aprecierea RNGA și a indicilor imunologici la bolnavii cu tuberculoză pulmonară în cazul chimioterapiei asociate cu preparatele adaptogene;

- pentru cercetarea țintită a dereglărilor unor parametri imunochimici, bioenergetici etc., în celulele imunocompetente la bolnavii la care a fost determinată cea mai gravă din RNGA – reacția “Stres”. Selectarea menționată a pacienților a permis obținerea în premieră a datelor științifice noi, care pot servi drept indicatori pentru argumentarea unei direcții noi de cercetări importante pentru managementul patologiilor grave cum ar fi astmul bronșic în exacerbare, imunocorecția în tuberculoza.

Hemoleucograma. Evaluarea parametrilor hemogramei s-a efectuat în procedura clasică. Considerând ideea, că leucograma include tot spectrul de celule, angajate în sistemul de protecție a organismului, noi am folosit elementele figurate pentru a determina unii indici cantitativi care caracterizează expresivitatea intoxicației etc. [16]

Indicele leucocitar de intoxicație Kalf-Kalif (IL_K) [178] s-a calculat după formula:

$$IL_K = \frac{(4MIE + 3T + 2N + S) + (CP + 1)}{(L + M) \times (E + 1)}, \quad (2.1)$$

unde, MIE – mielocite, T – neutrofile tinere, N – neutrofile nesegmentate, S - neutrofile segmentate, CP – celule plasmaticice, L - limfocite, M - monocite, E- eozinofile, B - bazofile.

Valorile normale ale acestui indice se înscriu în limitele $0,62 \pm 0,083$.

Indicele leucocitar de intoxicație Ostrovski (IL_O) [220-221] s-a calculat după formula:

$$IL_O = \frac{CP + T + N + S}{L + M + E + B}, \quad (2.2)$$

unde, CP – celule plasmaticice, T – neutrofile tinere, N – neutrofile nesegmentate, S - neutrofile segmentate, L - limfocite, M - monocite, E- eozinofile, B - bazofile.

Valori normale se considerau cele de $1,6 \pm 0,3$; valorile de 2,0 - 2,9 anunță niște dereglări ușoare; valorile de peste 3,0 - dereglări pronunțate. De remarcat, că la pacienți cu eozinofilie valorile indicilor Kalf-Kalif și Ostrovski sunt eronate, deoarece acești indici includ în numitorul formulelor numărul de eozinofile.

Indicele hematologic de intoxicație Vasiliev (IH_V) [129-130] s-a calculat după formula:

$$IH_V = IL_K \times K_L \times K_{VSH}, \quad (2.3)$$

unde K_L – coeficient dependent de concentrația leucocitelor; K_{VSH} – coeficient dependent de valoarea VSH. Valorile normale ale acestui indice sunt situate în limitele $0,61 \pm 0,3$.

Indicele leucocitar al alergiei (ILA) Alergizarea organismului se traduce cu schimbări specifice în formula leucocitară a sîngelui, iar predispunerea alergică a organismului pacientului se poate determina după formula [144]:

$$ILA = \frac{MIE + CP + T + N + S}{(L + M) \times (E + B + 1)}, \quad (2.4)$$

La persoanele sănătoase ILA atinge 0,96 cu variații normale între 0,55 și 1,39 ($\pm 1S$). Valorile indicelui sub 0,5 denotă prezența alergiei.

Indicele leucocitar al reactivității imune (ILRI), s-a calculat după formula [14]:

$$ILRI = \frac{L + CP + E + B}{MIE + T + N + S + M}, \quad (2.5)$$

La subiecții practic sănătoși ILRI constituie 0,46 cu valori normale între 0,35 și 0,58 ($\pm 1S$). Un ILRI sub valoarea 0,35 se consideră diminuat și corespunde declinului imunoreactiv constat și prin alte teste imune.

Examinarea statutului imun a inclus următoarele investigații:

Reacția de transformare blastică a limfocitelor. Reacția de transformare blastică a limfocitelor cu fitohemaglutinină (PHA), cu utilizarea antigenelor tuberculinei, stafilococului, streptococului, pneumococului, incluzând recoltarea și cultivarea celulelor. Citirea rezultatelor a permis de a caracteriza activitatea funcțională și specifică a limfocitelor T [143].

Recoltarea celulelor. Într-o eprubetă sterilă s-a colectat sânge din vena cubitală, câte 0,5 ml de sânge pentru o singură analiză. Preventiv în eprubetă s-a turnat o soluție heparinică pe mediul 199, câte 25 UI pentru 1ml de sânge, și câte 1,0 ml de amestec pentru sedimentarea eritrocitelor (3 părți de mediu 199 și 1 parte gelatină de 10 %). Eprubetele au fost introduse în termostat pentru 30 min, la temperatura de 37 °C în poziție verticală, pentru sedimentarea eritrocitelor. După expirarea timpului preconizat, din eprubetele pentru sedimentare s-a transferat în alte eprubete curate câte 1,0 ml supernatant cu suspensie celulară la care s-au adăugat 2,0 ml mediu 199. În eprubetele experimentale s-au adăugat mitogene sau antigene. În calitate de mitogenă s-a utilizat PHA, produsă de firma „Difco”, câte 0,01ml (în diluție de 1:10) la 1,0 ml mediu de cultură. În calitate de antigenă a micobacteriei tuberculoase s-a utilizat tuberculina, praf purificat produs la ICȘ de vaccinuri și seruri din Sankt Petersburg (Rusia) în diluția de 1:10, câte 0,04 ml la 1,0 ml de lichid cultural. În calitate de antigene s-au utilizat alergenii concentrați ai stafilococului hemolitic, streptococului hemolitic și pneumococului (câte 0,04 ml în diluția de 1:7 la 1,0 ml lichid cultural) produs la ICȘ de Epidemiologie și Microbiologie din Kazan, Rusia.

Cultivarea celulelor. Eprubetele s-au instalat în termostat, sub un unghi de 35°, la 37 °C timp de 96 ore pentru probele cu PHA și timp de 120 ore pentru probele cu antigene.

Citirea rezultatelor. Cultura de celule s-a resuspendat în mediul de cultivare. Eprubeta s-a centrifugat 10 min., la 175 g, iar lichidul supernatant s-a eliminat. În picătura de supernatant rămasă s-au resuspendat celulele și s-au preparat frotiuri (nu mai puțin de două din fiecare eprubetă). Frotiurile s-au fixat cu metanol și s-au colorat după metoda Romanovski-Giemsa. Apoi s-au numărat 1000 celule (limfocite, forme intermediare, blaști, mitoze) și s-a determinat raportul procentual de celule cu semne de transformare (forme intermediare, blaști, mitoze).

În soluția supernatantă se determină nivelul glucozei, activitatea lactatdehidrogenazei și a fructozo-1,6-difosfaldolazei.

Glucoza și lactatdehidrogenaza s-au estimat cu analizatorul biochimic (Spectrum) al firmei ABBOTT (USA) în conformitate cu recomandările firmei producătoare.

Activitatea fructozo-1,6-difosfaldolazei s-a apreciat după metoda descrisă de Ghinda S. și coaut. [15].

Etapele explorative.

- Pentru efectuarea probei experimentale în godeurile planșetei se picură câte 50 µl de mediu limfocitar (citolizat), 50 µl NaHCO₂, 12 µl hidrazinsulfat și 12 µl fructozo-1,6-difosfat. În probele de control se aplică aceiași reagenți, exceptînd fructozo-1,6-difosfat.

- Planșeta se incubează pentru 1 oră în termostat la 37° C. După incubare în probele de control se adaugă 12 µl fructozo-1,6-difosfat.

- Reacția se suprimă cu 150 µl de 10% acid tricloracetic.

- După 10 min planșetele se centrifughează încă 10 min la 1500 rot./min.

- Pentru colorare 33 µl de lichid supernatant se transferă în godeurile respective. Se adaugă în fiecare godeu câte 33 µl hidroxid de natriu (NaOH) de 3% și se lasă 10 min la t° camerei. Ulterior se picură 33 µl soluție de dinitrofenilhidrazină (2,6-DNFH) și se incubează 10 min la 37°C. Se suplimentează câte 200 µl de hidroxid de natriu (NaOH) de 3% și peste 2-3 min se determină caracteristicile supernatantului la colorimetrul «Multiscan» la o lungime de undă a filtrului de lumină de 490 nm. Activitatea aldolazei se exprimă în unități de densitate optică.

Evaluarea activității fagocitare a neutrofilelor s-a efectuat prin determinarea numărului fagocitar și a indexului fagocitar [223].

În neutrofile au fost analizați unii indici ai metabolismului: activitatea fosfatazei acide, activitatea fosfatazei bazice, activitatea lactatdehidrogenazei. A fost determinat la analizatorul biochimic (Spectrum) firma ABBOTT (SUA) în conformitatea cu recomandările firmei producătoare. Pentru aceasta, la sedimentul celulelor a fost adăugat 480 mkl apă distilată. Celulele au fost supuse citolizei prin înghețare și dezghețare de trei ori consecutive în mediu acvatic. După aceea, apa distilată cu celulele lizate au fost aduse până la concentrație fiziologică prin adăugare de 120 mkl 5x buffer de soluție fiziologică. Stroma limfocitelor lizate a fost separată prin centrifugare timp de 10 minute la 175 rotații/minute.

Evaluarea activității funcționale a neutrofilelor (AFN) s-a efectuat prin testul cu nitroblutetrazol (testul-NTB) după metoda propusă și descrisă de Ghinda S. și coaut. [17]. Valorile orientative ale reacției de restabilire spontană a NTB se situează în limitele 0,02-0,09 mg/2x 10⁶ c.c.

Determinarea conținutului de limfocite și subpopulații de limfocite. Nivelurile de subpopulații ale limfocitelor T și B (CD3, CD4, CD8, CD16, CD19) s-au determinat cu ajutorul metodei FlowCytomertrie (Partec PAS I).

Recoltarea celulelor. Într-o eprubetă sterilă cu K 3 EDTA se colectează sînge din vena cubitală.

1. Se transferă 100 µl de sînge cu anticoagulant (EDTA) într-un tub de polistiren cu dimensiunile 12 mm x75 mm.

2. Se adaugă 20 µl de MultiMix (Anti-Human CD8/FTC, Anti-Human CD4/RPE, Anti-Human CD3/APC, Anti-Human CD16/FTC, Anti-Human CD19/RPE) și se amestecă gentil cu ajutorul vortexului. 20 µl este volumul optim, stabilit în laborator individual.

3. Se incubează la întuneric la 4 °C timp de 30 min sau la temperatura camerei (20–25 °C) timp de 15–30 min.

4. Se adaugă 100 µl Uti-Lyse (reagent A) pentru fiecare probă și se amestecă gentil cu ajutorul vortexului. Se incubează timp de 10 min la temperatura camerei, la întuneric.

5. Se adaugă 2,5 ml Uti-Lyse (reagent B) pentru fiecare probă și se amestecă gentil cu ajutorul vortexului. Se incubează timp de 30 min la temperatura camerei, la întuneric.

6. Analizăm la citometru în flux sau depozităm la 2–8 °C la întuneric până la analiză. Probele pot fi citite timp de 24 de ore după liză.

7. Condițiile optime pot varia în funcție de modelul și metoda de preparare, fiind stabilite de către fiecare laborator individual. Se recomandă să se includă probe de control (pozitiv și negativ).

Determinarea concentrației de complexe imune circulante (CIC) s-a realizat prin metoda elaborată și descrisă de Мордвинов Г.В.и др.; Рябичева Т.Г. и др. [210, 241] Valorile normative - 0–80 u.c.

Determinarea concentrației de Ig E totale s-a efectuat prin analiză imunoenzimatică în fază solidă, utilizînd reactivele UBI MAGIWEL-TM conform recomandărilor firmei producătoare.

Determinarea anticorpilor naturali s-a realizat prin Reacția Paull-Bunnell [144].

Determinarea nivelurilor de anticorpi antituberculoși prin analiza imunoenzimatică în fază solidă, folosind reactivii ICȘ Epidemiologie și Microbiologie „L. Pasteur” din Sanct-Petersburg, conform instrucțiunilor producătorului.

Determinarea activității hemolitice a complementului (CH50) s-a efectuat prin metoda descrisă de [238].

Pentru evaluarea imunoglobulinelor de clasa A, G, M, a factorilor C3 și C4 ai complementului, a haptoglobinei, ceruloplasminei și properdinei s-a utilizat sistemul imunochimic - Immunochemistry Systems ICS Analyzell II al firmei „Beckman” USA, folosind seturile diagnostice și instrucțiunile anexate. Pentru separarea proteinelor serice s-a folosit metoda electroforezei în gel poliacrilamid.

Examenul microbacteriologic al sputei a inclus examenul microscopic al sputei (metoda Ziehl-Neelsen); examenul prin cultură pe medii solide (Lowenstein – Jensen, Ogawa) și lichide (Middlebrook), și testul de sensibilitate la preparatele antituberculoase.

Investigațiile instrumentale au inclus examenul radiologic al cutiei toracice în incidența postero-anterioară și de profil s-a efectuat la utilajul radiologic uzual; tomografia computerizată s-a indicat la necesitate.

Toate investigațiile s-au efectuat cu acordul bolnavilor. Volumul de examinări complexe s-a suplimentat atât cu metode și tehnici de rutină, cât și cu tehnologii moderne de abord al explorărilor de laborator [73, 199-201, 209, 213].

2.4. Analiza statistică

Rezultatele explorărilor clinice, instrumentale și de laborator colectate au fost înregistrate în anchete tematice, prelucrate statistic a rezultatelor obținute în acest studiu conform algoritmilor descriși în [9, 21, 22, 34-35, 148, 201-203, 237]. Procesarea statistică a rezultatelor s-a efectuat în mod computerizat. Pentru estimarea diferențelor semnificative în valorile ponderilor probelor pozitiv a două grupe s-a utilizat criteriul 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).

2.5. Concluzii la Capitolul 2

1. Lucrarea elaborată a fost concepută ca studiu prospectiv descriptiv (evaluarea particularităților structurii RNGA la bolnavii cu TB pulmonară și astmului bronșic în exacerbare) și comparativ (evaluarea comparativă a structurii RNGA sub influența diferitor regimuri de tratament antituberculos). S-au utilizat indici imunologici care au permis aprecierea adecvată a proprietăților imunocorectoare ale preparatelor studiate.
2. Determinarea RNGA poate fi folosită pentru studierea avantajelor metodelor limfologice de tratament în maladiile pulmonare (tuberculoză și astm bronșic). În afară de aceasta, metoda RNGA poate fi utilizată în tuberculoza pulmonară pentru compararea efectelor diferitor metode de tratament și ca screening pentru metodele de investigație laborioase și costisitoare. În cazul de față – de exemplu, pentru cercetarea țintită a dereglărilor unor parametri imunochimici, bioenergetici etc., în celulele imunocompetente la bolnavii la care a fost determinată cea mai gravă din RNGA – reacția „Stres”. Selectarea dată a pacienților a permis obținerea în premieră a datelor științifice noi, care pot servi drept indicatori pentru argumentarea unei direcții noi de cercetări importante pentru managementul patologiilor grave cum ar fi astmul bronșic în exacerbare, imunocorecția în tuberculoza etc. (capitolul 4).

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 (DOTS) și modificat prin includerea metodelor limfologice

Conform obiectivelor și designului studiului a fost apreciată structura RNGA la bolnavii de tuberculoză pulmonară infiltrativă, repartizați în lotul bază (LB₁) și lotul de referință (LR₁). 163 pacienți din LB₁ au administrat tratament modificat prin administrarea terapiei limfotrope - terapia endolinfatică regională îndirectă (TRL) și reglarea drenului limfatic combinată reosmotică (RDL), iar 99 bolnavi din LR₁ au administrat tratament antituberculos conform strategiei DOTS. Cazuri de progresare a tuberculozei și/sau alte complicații generale sau locale (în locul înjecției preparatelor antituberculoase) în LB₁ nu au fost înregistrate. Analiza comparativă a evoluției RNGA la bolnavii cu diferite variante de tuberculoză infiltrativă nu a demonstrat diferențe semnificative, de aceea am repartizat bolnavii conform designului studiului fără repartiție sub aspectul și morfologia radiologică a infiltratului. Distribuția conform genului atât în LB₁ cât și în LR₁ a apreciat prevalența bărbaților față de femei în toate grupurile de vîrstă. LB₁ a fost format din 122 (74,8%) bărbați și 41 (25,2%) femei iar în lotul referință au fost incluși - 76 (76,8%) bărbați și 23 (23,2%) femei. Raportul între bărbați și femei în LB₁ a constituit 2,89, iar în LR₁ - 2,87. Repartizarea bolnavilor în dependență de grupele de vîrstă și sex este relatată în Tabelul 3.1.

Tabelul 3.1. Distribuția bolnavilor conform grupelor de vîrstă și sex

Sex	Vârsta (n / %)									
	19-30 ani		31-45 ani		46-60 ani		> 61 ani		Total	
	LB ₁	LR ₁	LB ₁	LR ₁	LB ₁	LR ₁	LB ₁	LR ₁	LB ₁	LR ₁
Masculin	35/21,5	28/28	38/23,3	32/32	45/27,6	13/13	4/2,5	3/3	122	76
Feminin	23/14	15/15	11/6,7	4/4	6/3,7	3/3	1/0,6	1/1	41	23
Total	58/35,5	43/43	49/30	36/36	51/31,3	16/16	5/3,1	4/4	#	
P<	0,04		<0,06		<0,05		#			

Notă: p- criteriul Fișer; LB₁ - lotul bază (n=163); LR₁ - lotul referință; (n=99); P< - diferența statistică între valoarea totală în grupe de vîrstă; # - diferența veridică lipsește.

Repartiția bolnavilor conform grupelor de vîrstă demonstrează că în LB au predominat persoanele din lotul de vîrstă 18-30 ani (35,5%), urmate de bolnavii din lotul de vîrstă 46 – 60 ani (31,3%), urmați de bolnavii din lotul de vîrstă 31-45 ani (30%), și doar 3,1% de cazuri au format lotul de pacienți cu vîrstă mai mare de 61 ani. În LB₁ comparativ cu LR₁ au predominat veridic bolnavii din grupa de vîrstă 46 – 60 ani (de 1,95 ori mai mulți), prin urmare, loturile sunt relativ comparabile.

Analiza tipului de înregistrare a cazului definit și a rezultatelor examenului microscopic a sputei a constatat predominarea semnificativă a bolnavilor „caz nou” cu rezultatul pozitiv comparativ cu bolnavii „caz nou” cu rezultatul negativ atît în LB₁ cît și în LR₁ 60,7% vs 15,3% cazuri, și 61,6% vs 22,2% cazuri, respectiv. Pacienții definiți ca „retratament bacilifer” au predominat veridic în LB₁ comparativ cu LR₁: 24% vs 16,2%, respectiv (Tabelul 3.2).

Tabelul 3.2. Distribuția bolnavilor conform tipului de înregistrare a cazului și rezultatului examenului microscopic

Caz	Lotul				p<	
	L B ₁ (n=163); abs. și %		L R ₁ (n=99); abs./ %		p ₁₋₃	p ₂₋₄
	Total	Cu distrucție	Total	Cu distrucție		
	1	2	3	4		
Caz nou, BAAR pozitiv	99 / 60,7	91 / 55,8	61 / 61,6	55 / 55,5	#	#
Caz nou, BAAR negativ	25 / 15,3	7 / 4,3	22 / 22,2	6 / 6,1	0,05	#
Retratament, BAAR pozitiv	39 / 24,0	28 / 17,1	16 / 16,2	13 / 13,1	0,04	#
Total	163	126 / 77,3	99	74 / 74,7		#

Notă: p- criteriul Fișer; abs./ % din total pe colonița dată; abs. și (%) – din numărul total de cazuri în lot (în “retratament” – sunt incluși cazuri „recidivă”).

Rezultatul cantitativ relativ al examenului microscopic în loturile studiate la momentul spitalizării este relatat în Tabelul 3.3, care ne demonstrează că loturile de studiu sunt comparabile. Conform analizei examenului microscopic cantitativ-relativ, rezultatul slab pozitiv „1+ ” a predominat la bolnavii din LR₁ (32,3% cazuri) comparativ cu LB₁ (28,2% cazuri), iar rezultatul moderat pozitiv „2+” și intens pozitiv „3+” a predominat la bolnavii din LB₁ comparativ LR₁: 23,3% și 25,8% cazuri vs 19,2% și 23,2% cazuri, respectiv (statistic nesemnificativ).

Tabelul 3.3. Rezultatul cantitativ relativ al examenului microscopic în loturile studiate la momentul spitalizării

Intensitatea eliminării BAAR	Lotul		p ₁₋₂ <
	L B ₁ (n=163) [n/%]	L R ₁ (n=99) [n/%]	
	1	2	
Negativ	37 / 22,7	25 / 25,3	#(0,09)
1+	46 / 28,2	32 / 32,3	#
2+	38 / 23,3	19 / 19,2	#(0,09)
3+	42 / 25,8	23 / 23,2	#

Notă: p – criteriul Fișer ; # - diferența veridică lipsește (p>0,05); n – numărul de cazuri.

În Tabelul 3.4 este redată distribuția bolnavilor conform testului de sensibilitate la preparatele antituberculoase. Analiza rezultatelor acestui test a scos în evidență prevalența cazurilor cu rezistență la preparatele antituberculoase în LB₁: 25,1% cazuri vs 20,2% cazuri în LR₁. Printre cazurile cu rezistență la preparate antituberculoase au predominat cazurile de multidrogrezistență: la 19,6% cazuri în LB₁ și la 16% cazuri în LR₁. Rezultatele au fost obținute în decurs de 2 luni de la începutul tratamentului - perioada necesară pentru a obține rezultatul testului de sensibilitate.

Tabelul 3.4. Distribuția bolnavilor conform testului de sensibilitate la preparatele antituberculoase

Chimiorezistența	Lotul		p ₁₋₂
	LB ₁ n=163 n / %	LR ₁ n=99 n / %	
	1	2	
Mono-DR	3 / 1,8	2 / 2,0	#
Poli-DR	6 / 3,7	2 / 2,0	#
MDR	32 / 19,6	16 / 16,2	#
Total	41 / 25,1	20 / 20,2	#(0,08)

Notă: p – criteriul Fișer ; # - diferența veridică lipsește (p>0,05); n – numărul de cazuri;

Rata înaltă a tuberculozei rezistente (25,1%) a impus necesitatea efectuării unei analize suplimentare a materialului de cercetare pe un lot de bolnavi cu tuberculoza drogrezistentă, cu scopul evaluării influenței rezistenței MBT la preparatele antituberculoase asupra RINGA (a se vedea compartimentul respectiv).

Comorbidități au fost diagnosticate de 1,5 ori mai des la bolnavi din LB₁ comparativ cu LR₁: 41 (25,1%) pacienți vs 17 (17,1%), diferențele fiind statistic ne semnificative ($p > 0,1$). Patologiile asociate la bolnavii studiați sunt prezentate în Tabelul 3.5.

Tabelul 3.5. Prezența patologiilor asociate la bolnavii investigați

Nosologie patologică	LB ₁ n=163 (n / %)	LR ₁ n=99 (n / %)	p 1-2
Hepatită cronică	14 (8,6)	6 (6,1)	#
Diabet zaharat	9 (5,5)	3 (3,0)	#
Pancreatită cronică	2 (1,2)	4 (4,0)	#
Pielonefrită cronică	9 (5,5)	3(3,0)	#
BPOC	7 (4,3)	1(1,0)	#
	41/ 25,1	17 / 17,1	#

Notă: p – criteriul Fișer; # - diferența veridică lipsește ($p > 0,05$); n – numărul de cazuri.

Rezumând datele prezentate putem conchide, că:

– Loturile de bolnavi incluși în studiu pentru efectuarea sarcinilor principale au fost comparabile în aspectul prezenței comorbidităților și gravității lor;

– Lotul bază antecurativ a fost mai grav – numărul de cazuri definite „retratament”, eliminatori BAAR intens pozitivi „3+”, drogrezistențe sunt veridic mai mari în acest lot, ceea ce caracterizează starea pacienților în lotul de bază ca una mai gravă și cu probabilitatea (risc) de insucces al medicației mai înaltă.

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

Supravegherea obiectivă a stării generale a pacienților din loturile studiate – LB₁ (administrarea TRL) cu soluție de izoniazidă de 10% - 3 ml și RDL – reosorbilact și sorbilact) și LR₁ (tratamentul DOTS) a evidențiat evoluția pozitivă ale semnelor clinice sub tratamentul administrat. Analiza datelor subiective și a celor obiective a apreciat, 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 ($p > 0,1$) (Tabelul A 1.1). Totodată în LB₁ au fost depistate statistic semnificativ mai multe cazuri cu prezența ralurilor umede și dureri toracice ($p < 0,05$) (Tabelul A 1.2).

La finele curei intensive 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 celor mai importante semnele clinice principale (SCP) din punct de vedere a influenței lor asupra calității vieții suferinzilor: tuse, semne clinice de intoxicație, hemoptizie.

Analiza rezultatelor examenului microscopic a apreciat că antecurativ la cazurile intens pozitive „3+” (BAAR 3+) s-a depistat frecvența egală cu LR₁, iar posttratament numărul de cazuri cu eliminarea masivă a MBT (BAAR 3+) a fost mai mic în LB₁, în comparație cu LR₁. Rata abacilării în LB₁ a constituit 85,9%, pe când în LR₁ – 81,8% din numărul total de pacienți în loturi. Așadar rezultatele obținute atestă superioritatea tratamentului modificat, care nu atinge nivelul de semnificație statistic veridică ($p > 0,05$) – adică nu putem afirma că acest avantaj al rezultatului în LB₁ este veridic cu precizie 95%, însă este destul de înalt – rezultatele cu adevărat veridic diferă cu probabilitatea 90%. Acest prag de veridicitate este acceptabil pentru studiile clinice. Așadar rezultatele prezentate indică la faptul, că eliminarea masivă a BAAR poate fi stopată în scurt timp, iar tehnologiile limfologice cercetate nu cedează celor existente și permit ameliorarea rezultatului în lichidarea componentului etiologic, celui mai periculos în sens epidemiologic (Tabelul 3.6) [12].

Tabelul 3.6. Caracteristica intensității eliminării BAAR și evoluția procesului de debacilare

Intensitatea eliminării BAAR	Lotul						P _{1-3<}	P _{2-4<}
	L B ₁ (n=163) [n/%]			L R ₁ (n=99) [n/%]				
	1	2	P _{1-2<}	3	4	P _{3-4<}		
Negativ	37 (22,7)	140 (85,9)	0,001	25 (25,3)	81 (81,8)	0,001	#	#(0,09)
1+	46 (28,2)	13 (8,0)	0,001	32 (32,3)	6 (6,06)	0,001	# (0,09)	#
2+	38 (23,3)	7 (4,3)	0,001	19 (19,2)	6 (6,06)	0,003	# (0,09)	#
3+	42 (25,8)	3 (1,8)	0,001	23(23,2)	6 (6,06)	0,001	#	0,06
Total BAAR +	126 (77,3)	23 (14,1)	0,001	74(74,7)	18 (18,2)	0,001	#	# (0,1)

Notă: p– criteriul Fișer ; # - diferența veridică lipsește ($p > 0,05$); n – numărul de cazuri; coloane 1 și 3 – antecurativ; 2 și 4 – postcurativ.

Analiza antecurativă a indicatorilor intoxicației a relevat predominanța cazurilor cu indicatori ai intoxicației mai măriți în LB₁ comparativ cu LR₁ (Tabelul 3.7). În pofida acestui fapt analiza evoluției indicatorilor de intoxicație atestă superioritatea tratamentului modificat (statistic veridică în cazul administrării ILI₀ și ILI_K). Astfel, la finele fazei intensive de tratament

în LB₁ numărul de bolnavi la care sindromul de intoxicație a fost lichidat, a fost cu 10-16% mai mare comparativ cu LR₁ [12].

Tabelul 3.7. Dinamica nivelurilor indicatorilor de intoxicație în loturile supravegheate la etapele tratamentului

Indicătorii	Lotul							p ₁₋₃ <	p ₂₋₄ <
	L B ₁ (n=157) [n/%]			L R ₁ (n=91) [n/%]					
	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 rămîn > 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 hematologic de intoxicație Vasiliev (IHI_V)									
măriți	106 (67,5%)	20 (12,7%)	0,001	56 (61,5%)	14 (15,4%)	0,001	0,07	#	
au scăzut însă rămîn > N		27 (17,2%)			19 (20,9%)			#	
normali	51 (32,5%)	110 (70,1%)	0,001	35 (38,5%)	58 (63,7%)	0,001	0,07	0,07	
Indicele leucocitar de intoxicație Ostrovschi (ILI_O)									
măriți	90 (57,3%)	20 (12,7%)	0,001	46 (50,6%)	23 (25,3%)	0,001	0,06	0,006	
au scăzut însă rămîn > 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 – antecurativ; 2 – postcurativ; # - diferența veridică lipsește (p> 0,05); n/% – numărul de cazuri (sunt prezentate numai cazurile, în care hemograma a fost efectuată pre- și posttratament).

La analiza evoluției radiologice la bolnavii de tuberculoză pulmonară infiltrativă s-a constatat că tehnologiile curative care includ și momentele terapeutice limfologice, asigură un rezultat terapeutic mai pronunțat. Astfel, rezorbția parțială a modificărilor infiltrative pulmonare a fost confirmată cu 7% mai frecvent la bolnavii din LB₁ comparativ cu LR₁. Totodată lipsa dinamicii radiologice pozitive a modificărilor infiltrative pulmonare (staționare) la bolnavii din LB₁ a fost apreciată cu 8% mai rar comparativ cu bolnavii din LR₁. Superioritatea curativă a tehnologiilor modificate a atins valori statistice semnificative (Tabelul 3.8).

La analiza rezultatului examenului radiologic antecurativ la bolnavii de tuberculoză pulmonară infiltrativă nu s-au depistat diferențe semnificative între loturile supravegheate privind procesele tuberculoase cu distrucție pulmonară (p>0,05) (Tabelul 3.9). 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 cazurile 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).

Tabelul 3.8. Evoluția modificărilor pulmonare infiltrative postcurativ (LB₁ vs LR₁)

Modificările pulmonare infiltrative	LB ₁ (n = 163) [n/%]	LR ₁ (n = 99) [n/%]	p ₁₋₂ <
	1	2	
Progresare	1 (0,6%)	0	#
Staționare	25 (15,3%)	23 (23,2%)	0,04
Rezorbție parțială	136 (83,5)	76 (76,8%)	0,05
Rezorbție completă	1 (0,6%)	0	#

Notă: p – criteriu Fișer ; # - diferența veridică lipsește (p>0,05); n – numărul de cazuri.

Tabelul 3.9. Evoluția distrucțiilor pulmonare sub diferite tratamente la bolnavii din loturile examinate

Situația în loturi și evoluția cavităților distructive	Loturi		p _{1vs} p ₂ Din numărul cazuri în loturi 163 vs 99	p _{1vs} p 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 – criteriul Fișer; # - diferența veridică lipsește (p>0,05); LB₁ – lotul bază; LR₁ – lotul referință.

Așadar, datele prezentate denotă, că deși antecurativ starea bolnavilor în LB₁ a fost mai gravă, procedeele curative modificate prin includerea tehnologiilor terapeutice limfologice (chimioterapia endolinfatică indirectă, reglarea drenului limfatic) asigură superioritatea rezultatului pozitiv comparativ cu tratamentul standard privind lichidarea celor mai grave semne

clinice (tuse, semne clinice de intoxicație, hemoptizia), asigură rata de abacilare mai mare (atingând nivelul de 85%) și superioritatea evoluției radiologice manifestată prin rata sporită a resorbției modificărilor infiltrative pulmonare și micșorării cavităților distructive cu 24,1% mai frecvent decât în lotul de referință. Toate avantajele enumerate au atins valori statistice semnificative (Tabelul 3.9 și Figura 3.1).

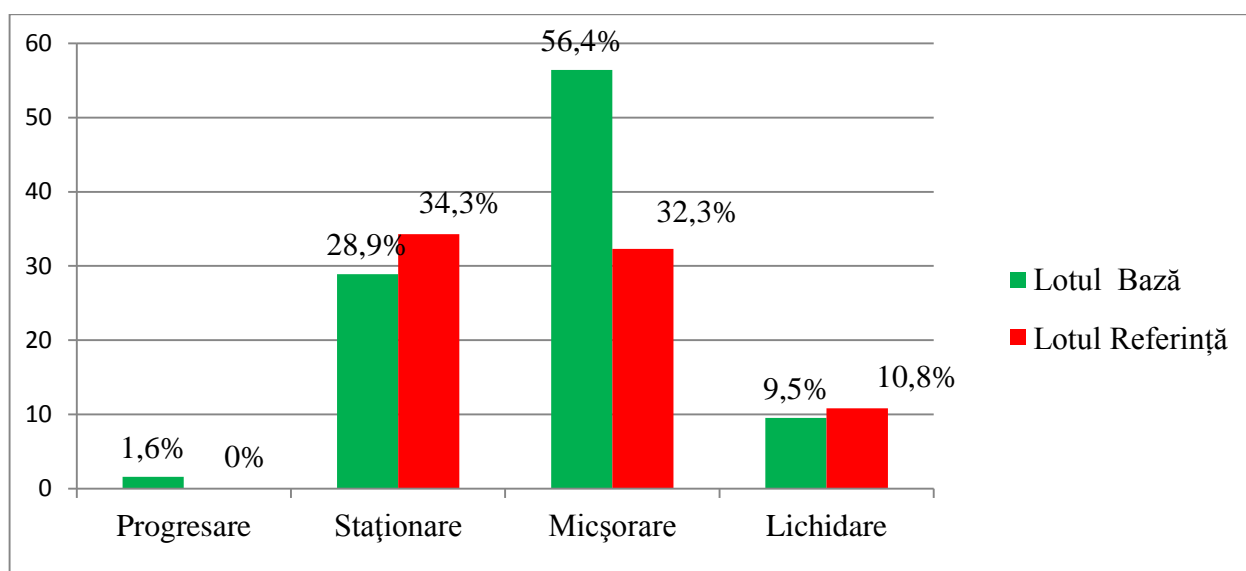


Fig. 3.1. Dinamica cavităților distructive la finisarea fazei intensive de tratament.

3.3. Analiza comparativă a evoluției RNGA sub tratamente standard (LR₁) și modificate prin includerea tratamentului limfologic (LB₁)

Analiza rezultatelor obținute în cadrul aprecierii reacțiilor generale nespecifice de adaptare (RNGA) la bolnavii de tuberculoză pulmonară infiltrativă a demonstrat că antecurativ în LR₁ cazurile cu reacția „Stres” au fost veridice mai frecvente. Sub influența tratamentului limfologic 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; $p < 0,05$). Compararea rezultatelor obținute în loturile cercetate atestă că postcurativ frecvența ratei reacției „Stres” a rămas cu cca 5% mai mare în LR₁ fără a atinge însă, nivelul semnificației statistice (Tabelul 3.10).

În dinamică frecvența reacției „Antrenament” s-a micșorat sub tratament limfologic în LB₁, însă, statistic nesemnificativ ($p < 0,06$), iar în LR₁ frecvența acestei reacții nu s-a schimbat. Totodată comparația rezultatelor obținute postcurativ nu a estimat diferențe statistice semnificative între loturile cercetate (Tabelul 3.10).

Frecvența reacției „Activare” în dinamică s-a majorat statistic semnificativ în LB₁ (p < 0,002), și nesemnificativ în LR₁ (p < 0,06). Compararea rezultatelor obținute în loturile cercetate a scos în evidență faptul, că majorarea frecvenței reacției „Activare” a fost mai pronunțată în LB₁ (nesemnificativ), dar postcurativ frecvența reacției „Activare înaltă” a crescut veridic în LB₁ (30,7% vs 22%). Frecvența reacției „Hiperactivare” a crescut statistic semnificativ în ambele loturi, însă postcurativ analiza comparată nu a depistat diferențe statistic semnificative între loturile cercetate (Tabelul 3.10).

Tabelul 3.10. Evoluția RNGA la etapele tratamentului la bolnavii de tuberculoză pulmonară infiltrativă

RNGA	LB ₁ (n =157) n /%			LR ₂ (n = 91) n /%			p _{1/3} <	p _{2/4} <
	Etapa		p ₁₋₂ <	Etapa		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
<u>Inclusiv:</u>								
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
Hiperactivare	7 / 4,5	15 / 9,5	0,03	1 /1,0	9 /9,9	0,01	#	#
Suma frecvențelor RNGA patologice(Str+Hr)	45/28,6	30/19	0,01	30/33	22/24,2	0,05	#	#(0,08)

Notă: p – criteriul Fișer; numerotarea coloanelor: impare – antecurativ; pare– postcurativ; # - diferența veridică lipsește (p > 0,05); n /%– numărul de cazurile (sunt prezentate numai cazuri, în care hemograma a fost efectuată pre- și posttratament) ; Hr- Hiperactivare; Str-Stres.

Dat fiind că reacția „Activare” este cea mai importantă, în continuare este redată evoluția acesteia sub tratamentul DOTS modificat și DOTS standard (Figura 3.2).

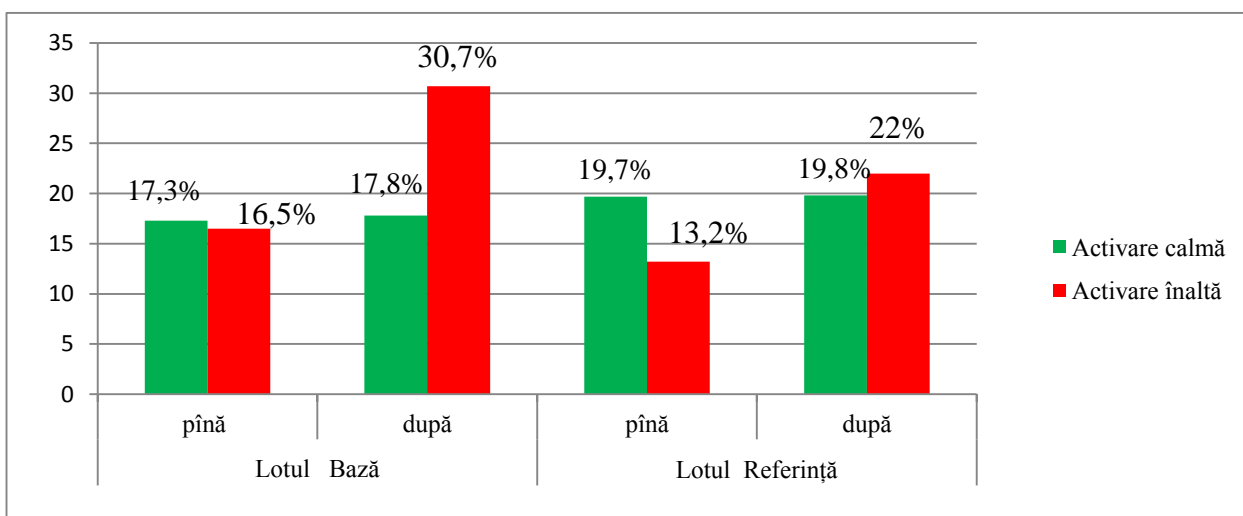


Fig. 3.2. Evoluția reacției „Activare” sub tratamentul DOTS modificat și DOTS standard.

Așadar, în dinamică la aplicarea tratamentului complex limfologic reacțiile RNGA patologice („Stres” și „Hiperactivare”) se mențin în 19% cazuri, iar la administrarea tratamentului standard DOTS – în 24%.

Concomitent cu reacțiile generale nespecifice de adaptare au fost determinate și nivelurile de reactivitate a organismului la bolnavii (Tabelul 3.11).

Tabelul 3.11. Evoluția nivelurilor de reactivitate la bolnavii de tuberculoză pulmonară infiltrativă

Nivele de reactivitate	LB ₁ (n = 157) n / %			LR ₁ (n = 91) n / %			p _{1/3}	p _{2/4} <
	Etapa		p _{1/2} <	Etapa		p _{3/4} <		
	1	2		3	4			
Mult scăzut	25/16,2	14 / 8,9	0,02	17/18,7	4/4,4	0,001	#	#
Scăzut	93/59,2	105/66,8	0,03	57/62,6	69/75,8	0,02	#	0,04
Mediu	26/16,5	25/16,1	#	11/12,1	15 / 16,5	#	#	#
Înalt	13/ 8,3	13/8,3	#	6/6,6	3 / 3,3	#	#	0,07
Suma nivelurilor joase	118/75,4	119/75,7	#	74/81,3	73/80,2	#	0,06	#

Notă: p – criteriu Fișer; numerotarea coloanelor: împare – antecurativ; pare– postcurativ; # - diferența veridică lipsește (p> 0,05); n /%– numărul de cazuri /%.

Analiza nivelurilor de reactivitate a organismului atestă, că în dinamică frecvența cazurilor cu nivelul de reactivitate „Mult scăzut” s-au micșorat statistic veridic atât în LB (p < 0,02), cât și în LR₁ (p < 0,001). Frecvența nivelului de reactivitate „Scăzut” după tratament a crescut statistic semnificativ atât în LB₁ (p < 0,03), cât și în LR₁ (p < 0,02), iar în LR₁ această creștere a fost mai pronunțată (p < 0,04). Frecvența nivelului de reactivitate „Mediu” în LB₁ după tratament nu s-a schimbat, pe când în LR₁ - s-a mărit (statistic nesemnificativ). Frecvența nivelului de reactivitate „Înalt” după tratament în LB₁ nu s-a schimbat, iar în LR₁ s-a micșorat de 2 ori (însă ne atingând valorii statistic veridice). Astfel, comparația rezultatelor obținute în loturile cercetate demonstrează că frecvența nivelului de reactivitate „Înalt” este de 2,5 ori mai mare în LB₁, nefiind însă, statistic veridic (p < 0,07) (Tabelul 3.11).

La finele fazei intensive de tratament la majoritatea bolnavilor au fost apreciate nivelurile de reactivitate a organismului nefavorabile („Scăzut”+„Mult scăzut”): în LB₁ - în 75,4% cazuri și în LR₁ – în 80,2% cazuri (Tabelul 3.11).

Rezultatele obținute argumentează necesitatea corecției bioactivătorii individualizate. Evaluarea nivelurilor de reactivitate a organismului a fost însoțită de calcularea diferenței

scorului sumar la bolnavii de tuberculoză pulmonară infiltrativă, iar rezultatele redată în Figura 3.3 (Tabelul A 1.3) demonstrează lipsa diferenței statistice semnificative între loturile cercetate.

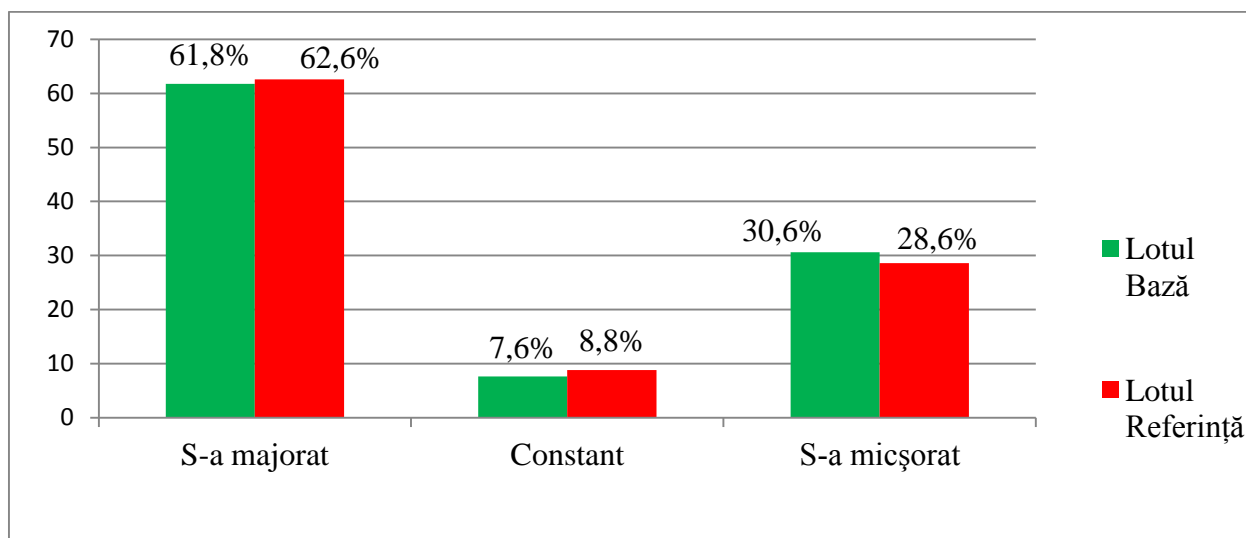


Fig. 3.3. Influența tratamentului asupra scorului sumar la bolnavii de tuberculoză pulmonară.

Prin urmare, reacțiile nespecifice generale de adaptare pot fi folosite în asigurarea comparabilității grupelor de pacienți în studiile comparative ale metodelor de tratament în elaborare.

Rezumând datele obținute putem conchide, că în pofida faptului prezenței diferențelor între loturi antecurativ (pacienții LB₁ au avut semnele clinice și paraclinice mai manifeste vs LR₁), sub regimurile terapeutice administrate se atestă o evoluție pozitivă în ambele loturi. Conform dinamicii RNGA, modificărilor radio-imagistice (micșorarea cavităților distructive) și a ratei de abacilare, la pacienții din LB₁ s-a determinat un rezultat terapeutic pozitiv superior (în unele aspecte - statistic veridic) celui obținut la pacienții din LR₁. Așadar, RNGA pot servi ca o metodă suplimentară de evaluare a eficienței tratamentului aplicat, inclusiv și în cazul administrării metodelor terapeutice limfologice.

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

Analiza comparată a particularităților structurii RNGA și nivelurilor de reactivitate a fost evaluată la 111 bolnavii de tuberculoză pulmonară infiltrativă calificată drept „Caz nou” cu chimiorezistență la unele (1-3) din preparatele antituberculoase de linia întâi (cu excepția Izoniazidei și Rimfapicinei în combinație). (Lotul 1) și la 68 bolnavi de tuberculoză sensibilă (Lotul 2). Conform parametrilor clinico-biologici principali loturile au fost comparabile.

Structura RNGA în loturile cercetate antecurativ nu a atins nivelul de diferență statistic veridică. Cel mai frecvent a fost determinată reacția „Antrenament”: la 42,2% cazuri - în lotul 1 și la 44,1% cazuri - în lotul 2, reacția „Stres” a fost determinată la 41,4% cazuri în lotul 1 și la 38,2% cazuri în lotul 2. La ceilalți bolnavi a fost depistată reacția „Activare” (Tabelul 3.12).

Tabelul 3.12. Evoluția RNGA la bolnavii distribuiți conform rezultatelor testului de sensibilitate
MBT

RNGA	Lotul 1 TB Mono/PoliR (n= 111) n /%			Lotul 2 Tb sensibila (n= 68) n /%			p _{1/3} <	p _{2/4} <
	Etapa		p _{1/2} <	Etapa		p _{3/4} <		
	1	2		3	4			
Stres	46 /41,4	19/17,3	0.001	26/38,2	14/20,0	0,01	#	#
Antrenament	47 /42,2	29/26,3	0.004	30 /44,1	36/53,6	0,08	#	0,001
Activare	18 /16,4	55/49,4	0.001	12 /17,7	13/19,4	#	#	0,001
Hr.	0	8/7,0	0.003	0	5/7,0	0,03	#	#
Suma R.Fav.	65/58,6	84/75,7	0,002	42/61,8	49/73,0	0,06	#	#
Suma R. Pat.	46/41,4	27/24,3	0,002	26/38,2	19/27,0	0,06	#	#

Notă: p – criteriul Fișer; # - diferența veridică lipsește (p> 005); n /%– numărul de cazuri /%; Hr- Hiperactivare; Suma R.Pat. – Suma reacțiilor patologice (Stres+Hr) ; Suma R.Fav.- Suma reacțiilor favorabile (Antr+Activate); TB Mono/Poli R - drogrezistență a MBT la preparatele antituberculoase (1-3) de linia întâi (cu excepția Izoniazidei și Rimfapicinei în combinație).

Așadar, la majoritatea bolnavilor de tuberculoză pulmonară infiltrativă la începutul tratamentului s-a determinat scaderea generală a reactivității organismului, exprimată prin frecvența înaltă a reacției nefavorabile „Stres”.

După tratament în Lotul 1 în structura RNGA au fost constatate următoarele schimbări statistic semnificative: s-a micșorat de 2,4 ori frecvența reacției „Stres”, și de 1,6 ori frecvența reacției „Antrenament”; a crescut frecvența reacției favorabile „Activare” (49,4%). Concomitent a fost depistată apariția reacției nefavorabile „Hiperactivare” (7%). În loturile cercetate faptul sensibilității sau rezistenței MBT la preparatele antituberculoase nu a indus modificări pronunțate în structura RNGA; se poate doar observa că în lotul cu chimiorezistență postcurativ destul de frecventă a fost RNGA „Activare”. În Lotul 2 dinamica RNGA comparativ cu lotul 1 nu invocă schimbări manifeste: frecvența reacției nefavorabile „Stres” s-a micșorat statistic semnificativ – de cca 1,9 ori, frecvența reacției „Activare” s-a mărit cu 10%. Reacția

„Antrenament” a predominat la bolnavii din Lotul 2 (depistată mai frecvent), iar reacția „Activare” în Lotul 1 (Tabelul 3.12).

Concomitent cu RNGA au fost determinate și nivelurile de reactivitate a organismului la bolnavii incluși în studiu (Tabelul 3.13).

Tabelul 3.13. Evoluția nivelurilor de reactivitate la bolnavii distribuiți conform rezultatelor testului de sensibilitate

Nivele de reactivitate	TB Mono/PoliR (n= 111) n /%		p _{1/2} <	TB sensibilă (n= 68) n /%		p _{1/3}	p _{2/4} <
	Etapa			Etapa			
	1	2	3	4			
Mult scăzut	17/15,3	3/2,1	0.001	8/11,7	4/5,7	#	#
Scăzut	64/57,6	64/57,6	#	40/58,8	40/58,8	#	#
Mediu	18/16,3	29/26	0.02	18/26,5	18/26,5	#	0,04
Înalt	12 / 10,8	15/14,3	#	2/3	6/9,0	#	0,04

Notă: p – criteriul Fișer; # - diferența veridică lipsește (p> 0,05); n /%– numărul de cazuri /%; TB Mono/Poli R - drogrezistență a MBT la preparatele antituberculoase (1-3) de linia întâi (cu excepția Izoniazidei și Rimfapicinei în combinație).

Antecurativ la bolnavii din ambele loturi au predominat nivelurile de reactivitate „Mult scăzut” și „Scăzut”: 15,3% și 57,6% în lotul 1 și 11,7% și 58,8% , respectiv, în Lotul 2. Postcurativ în Lotul 1 de cca 6 ori s-a micșorat frecvența depistării nivelului de reactivitate „Mult scazut” (p<0,1), iar frecvența nivelului de reactivitate „Scăzut” nu s-a schimbat și ca rezultat suma acestor niveluri de reactivitate nefavorabile a rămas înaltă – 59,7%. După tratamentul administrat în Lotul 1 a crescut frecvența nivelului „Mediu” de reactivitate de 1,6 ori (p<0.1), frecvența depistării nivelului de reactivitate „Înalt” a avut doar o tendință spre creștere, neatingând valori statistic semnificative. În Lotul 2 la finele curei de bază nivelurile scăzute de reactivitate fără schimbări, menținându-se la cca 65% din bolnavii cercetați (Tabelul 3.13).

Vom rezuma deci, că tratamentul standard conform strategiei DOTS (faza intensivă) în loturile cercetate a contribuit la scăderea statistic semnificativă a frecvenței reacției „Stres”. Totodată, la bolnavii cu chimiorezistență la preparatele antituberculoase suma reacțiilor nefavorabile „Stres” și „Hiperactivare” a rămas înaltă. În dinamică, frecvența nivelului de reactivitate „Mult scazut” s-a micșorat în ambele loturi, iar suma frecvențelor nivelurilor scăzute se menține la majoritatea pacienților. După tratament, la analiza nivelurilor de reactivitate în loturile studiate nu s-au depistat diferențe statistic semnificative.

Predominarea la bolnavii cercetați a nivelurilor scăzute de reactivitate ale organismului, care se mențin și după influența benefică a tratamentului aplicat, argumentează necesitatea corectării tratamentului, prin administrarea preparatelor biostimulatoare.

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

În scopul aprecierii influenței chimiorezistenței micobacteriei tuberculoase la preparatele de bază – izoniazida și rifampicina asupra structurii RNGA și nivelurilor de reactivitate a organismului s-a efectuat în premieră un studiu special monocentric, comparativ, observațional al acestei situații. Fenomenul de chimiorezistență sus menționată, numită „multidrorezistență” (MDR) are la momentul actual o importanță foarte înaltă deoarece tratamentul pacienților-eliminatori de micobacterii multidrorezistente este foarte dificil, iar acest contingent de bolnavi prezintă un pericol epidemiologic foarte pronunțat. Rezultatele acestui studiu sunt prezentate în Tabelul 3.14.

Tabelul 3.14. Structura reacțiilor generale nespecifice de adaptare (RNGA) la bolnavii de MDR-TB și la bolnavii – eliminatori de MBT sensibili la preparate antituberculoase

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 favorabile (Antr+Act).	19	47,5	33	63,4	0,05
Suma reacțiilor patologice (Str+Hr).	21	52,5	19	36,5	0,05

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

Antecurativ RNGA nefavorabilă „Stres” a predominat statistic nesemnificativ în cazul tuberculozei MDR (45% cazuri) comparativ cu TB sensibilă (TBS) în cazul căreia RNGA „Stres” s-a apreciat în 32,7% cazuri ($p < 0,08$ adică nesemnificativ). Totodată suma reacțiilor

nefavorabile („Stres și „Hiperactivare”) s-a atestat antecurativ în lotul MDR mai frecvent (52,5% vs 36,5% $p=0,05$). Reacția favorabilă „Antrenament” a predominat la bolnavii cu TBS - 34,6% ($p<0,08$, adică statistic nesemnificativ). Suma reacțiilor favorabile („Antrenament+„Activare”) antecurativ veridic mai mare în cazul TB sensibile. Frecvențele reacțiilor „Activare” și „Hiperactivare” la bolnavii din loturile cercetate nu au atins nivelul de diferență statistic veridică ($p > 0,1$).

Concomitent au fost determinate și nivelurile de reactivitate a organismului la bolnavii din loturile cercetate, acestea fiind redate în Figura 3.4 (Tabelul A 1.4).

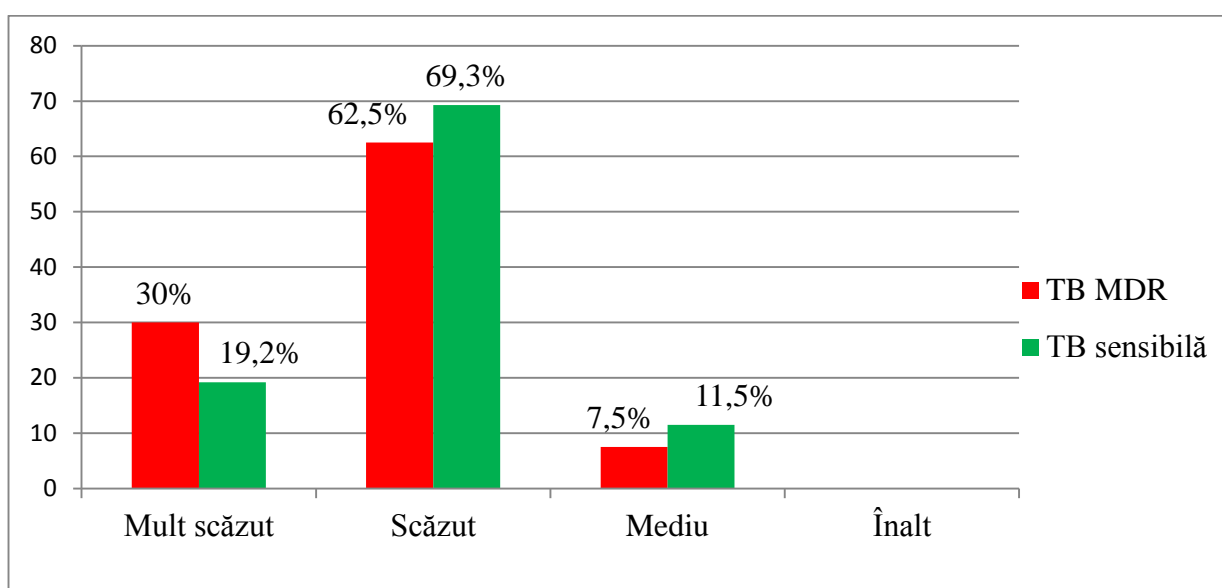


Fig.3.4.Nivelurile de reactivitate la bolnavii cu MDR-TB și la bolnavii sensibili la preparate antituberculoase de tuberculoză pulmonară.

Antecurativ nivelul de reactivitate „Mult scăzut” a predominat la bolnavii de TB MDR (30% cazuri) ($p<0,09$, adică nesemnificativ). Nivelurile de reactivitate „Scăzut”, „Mediu” și „Înalt” nu au atins diferențe semnificative la bolnavii din loturile studiate ($p>0,1$). Sumar nivelurile nefavorabile „Mult scăzut” și „Scăzut” la internare au constituit 92,5% în cazul TB-MDR și 88,5% - în cazul TB sensibile și nu au atins diferență statistic semnificativă în loturile studiate ($p>0,05$).

Particularitățile structurii RNGA la bolnavii cu chimiorezistență la unele din preparatele antituberculoase au fost evaluate în comparație cu bolnavii de MDR-TB. RNGA nefavorabilă „Stres” în loturile cercetate antecurativ nu a atins nivelul de diferență veridică. Totodată suma reacțiilor nefavorabile („Stres” și „Hiperactivare”) se atestă antecurativ în lotul MDR veridic mai

frecvent (52,5% vs 41,4%). Reacția favorabilă „Antrenament” se manifestă în lotul MDR veridic mai rar în comparație cu lotul cu chimiorezistență (22,5% vs 42,2%) (Tabelul 3.15).

Tabelul 3.15. Structura RNGA la bolnavii cu TB MDR și la bolnavii cu TB Mono/Poli R

RNGA	TB MDR		TB Mono/Poli R		p <
	n = 40	%	n = 111	%	
Stres	18	45,0	46	41,4	#
Antrenament	9	22,5	47	42,2	0,01
Activare	10	25,0	18	16,4	# (0,08)
Hiperactivare	3	7,5	0	0	0,01
Suma reacțiilor nefavorabile(Str+Hr).	21	52,5	46	41,4	0,01

Notă: p - criteriul Fișer; # - diferența veridică lipsește ($p > 0,05$); n - numărul de cazuri; Hr-Hiperactivare; Str-Stres; TB MDR - tuberculoza cu multidrogrezistență MBT la preparatele antituberculoase; TB Mono/Poli R - drogrezistență a MBT la preparatele antituberculoase (1-3) de linia întâi (cu excepția Isoniazidei și Rimfapicinei în combinație).

În Figura 3.5 (Tabelul A 1.5) sunt redată nivelurile de reactivitate la bolnavii de MDR-TB și la bolnavii de TB Mono/Poli R. Astfel, frecvențele nivelurilor de reactivitate „Scăzut” și „Mediu” antecurativ nu au atins gradul de diferență veridică. Antecurativ nivelul de reactivitate „Mult scăzut” a predominat la bolnavii cu TB MDR (30% cazuri vs 15,3%) statistic semnificativ ($p < 0,02$). Totodată, nivelul de reactivitate înalt se atestă veridic mai des în TB Mono/Polirezistentă.

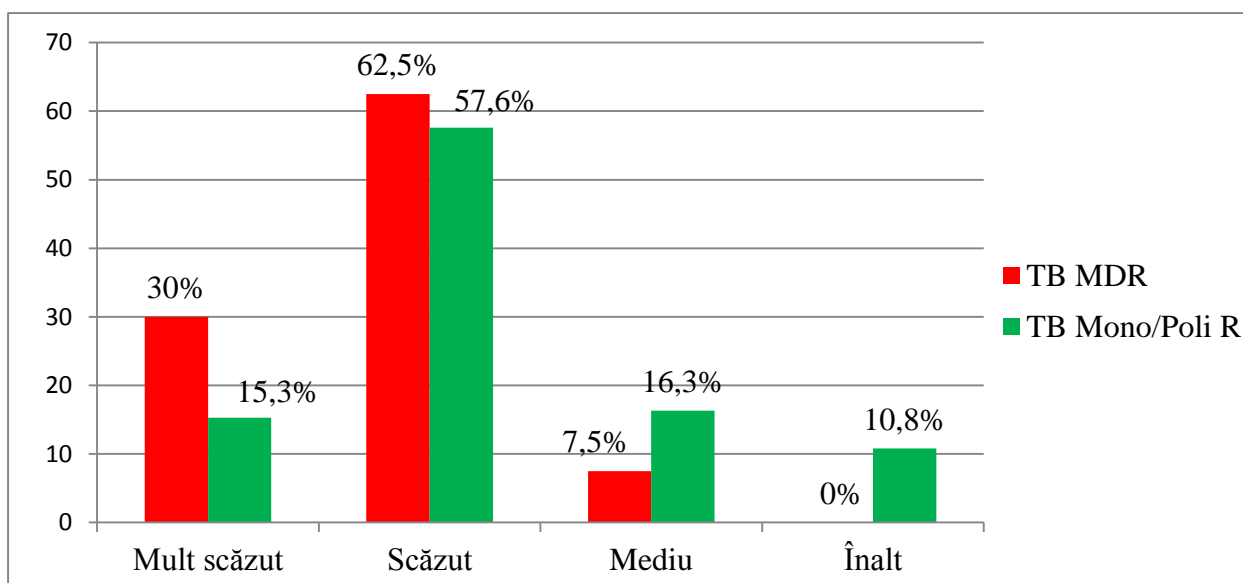


Fig.3.5. Nivelurile de reactivitate la bolnavii de MDR-TB și la bolnavii de TB Mono/Poli R.

3.6. Concluzii la capitolul 3

Rezumând datele studiului descris în acest capitol explorativ putem deduce următoarele concluzii principale:

1. În pofida prezenței diferențelor între loturi constatate antecurativ (pacienții LB₁ au avut semnele clinice și paraclinice mai manifeste vs LR₁), sub regimurile terapeutice administrate se atestă o evoluție pozitivă în ambele loturi. Conform dinamicii RNGA, modificărilor radio-imagistice (micșorarea cavităților distructive), indicilor leucocitari de intoxicație Kalf-Kalif și Ostrovschii; frecvenței semnelor clinice - tuse, hemoptizie, sindromului de intoxicație, rezultatul terapeutic pozitiv la pacienții din LB₁ este net superior celui obținut la bolnavii din LM. Totodată, RNGA pot servi ca metodă suplimentară de evaluare a eficienței tratamentului aplicat, inclusiv în cazul administrării metodelor terapeutice limfologice.
2. La aplicarea tratamentului complex limfologic, RNGA patologice („Stres” și „Hiperactivare”) își mențin dinamica în 19% cazuri, iar la administrarea tratamentului standard DOTS – în 24%.
3. La finele curei intensive de tratament la majoritatea bolnavilor se atestă un nivel scăzut de reactivitate a organismului: LB₁ – 66,8% și LR₁ – 75,8%, $p < 0,05$. Acest tablou argumentează necesitatea corectării tratamentului prin administrarea preparatelor biostimulatoare.
4. Faptul rezistenței MBT la unele din preparatele antituberculoase nu duce la apariția diferențelor veridice în structura RNGA sau a nivelurilor de reactivitate ale organismului comparativ cu TBC sensibilă.
5. Antecurativ la bolnavii TB MDR în comparație cu TB sensibilă se determină:
 - veridic mai frecvent suma reacțiilor nefavorabile („Stres” + „Hiperactivare” 52,5% vs 36,5%);
 - mai frecvent RNGA „Stres”(45% vs 32,7%);
 - mai frecvent se instalează nivelul de reactivitate „mult scăzut” (30% vs 19,2%).
6. Antecurativ la bolnavii TB MDR în comparație cu TB Mono/Poli R:
 - antecurativ se atestă veridic mai frecvent suma reacțiilor nefavorabile („Stres” și „Hiperactivare”) în lotul TB MDR, decât la bolnavii cu chimiorezistență la unele din preparatele antituberculoase (52,5% vs 41,4%) ($p < 0,01$);
 - nivelul de reactivitate „Mult scazut” antecurativ veridic predomină la bolnavii cu TB MDR (30% cazuri v 15,3%) ($p < 0,02$).

4. STRUCTURA REACȚIILOR NESPECIFICE GENERALE DE ADAPTARE ȘI INDICII IMUNOLOGICI SUB ACȚIUNEA ADAPTOGENILOR ÎN TUBERCULOZA PULMONARĂ ȘI A 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

Conform postulatelor biomedicinii organismul uman reprezintă un sistem integru și în cazul dereglării funcționării acestuia, terapia trebuie direcționată în primul rând spre mecanismele naturale de autoreglare, regenerare, adaptare și autovindecare [273]. Dat fiind că siguranța funcționării acestor mecanisme influențează eficacitatea schemelor de tratament aplicate, evaluarea stării lor este o problemă de importanță majoră.

Studii anterioare au demonstrat acțiunea protectoare a preparatelor adaptogene în stări de stres [196, 277]. Totodată, diferiți agenți de iritare, chiar și cei care nu fac parte din lotul preparatelor adaptogene, pot provoca reacții fiziologice ale organismului, distincte de stările de stres, și pot spori rezistența nespecifică a organismului. Pe de altă parte, preparatele adaptogene, precum dibazolul și ginsengul în doze mari pot provoca schimbări caracteristice pentru stările de stres [152-154].

Evaluarea comparativă a structurii reacțiilor de adaptare și a indicilor imuni, 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 sau sensibilă (Sens) - 54 bolnavi și la asocierea (BioR+) / sau nu (BioR-) la tratamentul standard a preparatului autohton cu proprietăți adaptogene – BioR, capsule 0,5 mg (1 capsulă) de 2 ori pe zi, timp de 20 zile. Au fost studiate posibilitățile evaluării stării generale a pacienților folosind reacțiile de adaptare nespecifice generale, inclusiv și sub acțiunea adaptogenului BioR.

Analiza datelor obținute demonstrează că, atât în lotul Rez-BioR+, cât și în lotul Rez-BioR-, până la tratament au predominat reacțiile de „Stres” și „Antrenament”, reacțiile „Activare calmă” și „Activare înaltă”, fiind depistate mai rar Printre bolnavii din subploturile cu tuberculoză sensibilă la medicamente: Sens-BioR+ și Sens-BioR- până la tratament au predominat reacțiile „Antrenament”, pe locul doi plasându-se reacțiile „Stres” și pe locul trei - reacțiile „Activare calmă”. Reacțiile „Activare înaltă” s-au întâlnit rar (Figura 4.1 și Tabelul A 2.1).

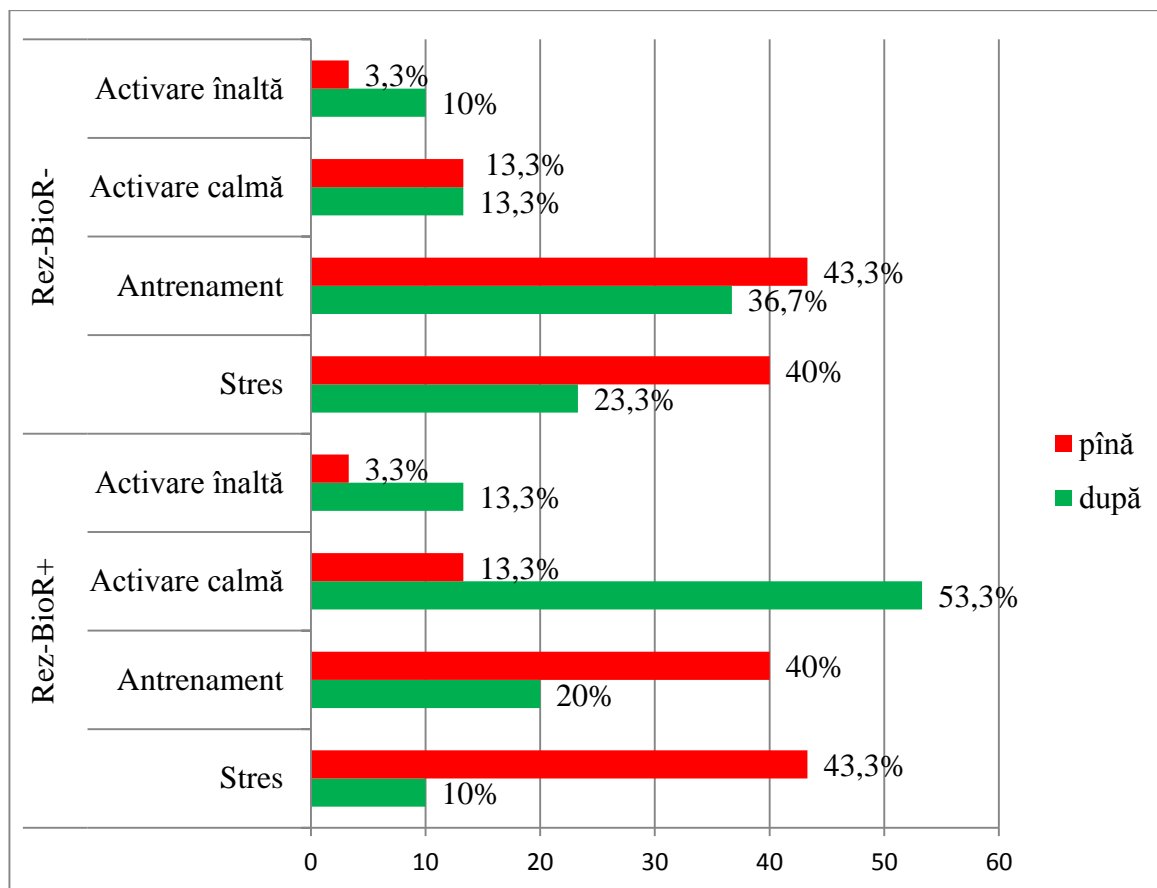


Fig. 4.1. Repartizarea și dinamica RNGA la bolnavii de tuberculoză rezistentă sub acțiunea preparatului adaptogen BioR, pînă și după tratament (faza intensivă).

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 $43,3 \pm 9,20$ la $10,0 \pm 5,57$), pe cînd în lotul Rez-BioR- acest tip de reacții a prezentat doar o tendință de micșorare (de la $40,0 \pm 9,10$ la $23,3 \pm 7,85$) și fără diferențe statistic concludente [7].

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

După tratament frecvența reacțiilor „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-, și în acest caz, diferențe semnificative nu au fost estimate.

În ceea ce privește bolnavii de tuberculoză pulmonară, cu germeni sensibili la tratament, frecvența reacțiilor „Stres” a scăzut de 2,33 ori, după tratament, în lotul Sens-BioR+, iar în lotul

Sens-BioR- s-a micșorat de 2 ori. De menționat este că în ambele loturi aceste modificări nu sunt autentice. Frecvența reacției „Antrenament” fără schimbări veridice (Figura 4.2 și Tabelul A 2.1).

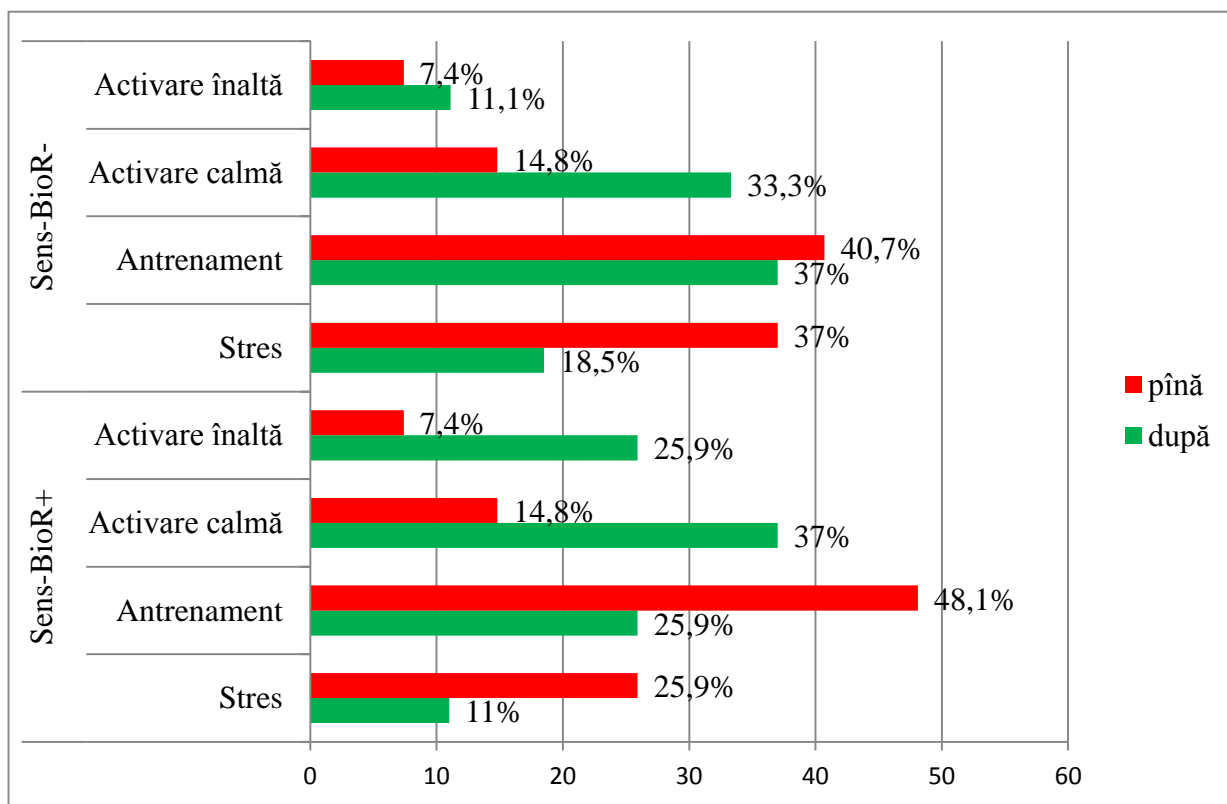


Fig. 4.2. Repartizarea și dinamica RGA la bolnavii de tuberculoză sensibilă sub acțiunea preparatului adaptogen BioR, până și după tratament (faza intensivă)

Frecvența reacțiilor „Activare calmă” în lotul Sens-BioR+ a crescut statistic semnificativ ($p < 0,05$), iar în lotul Sens-BioR- s-a evidențiat numai o tendință de majorare a frecvenței acestei reacții. De asemenea, în lotul Sens-BioR+ a fost mai mare decât în lotul Sens-BioR- frecvența reacției „Activare înaltă”, fără însă diferențe semnificative (Figura 4.2 și Tabelul A 2.1).

Așadar, atât la bolnavii de tuberculoză cu chimiorezistență MBT, cât și la cei cu sensibilitate MBT a fost depistată o dinamică favorabilă a modificării structurii RGA, cu unele însă, deosebiri. La bolnavii cu chimiorezistență antituberculoasă dinamica pozitivă a fost obținută prin micșorarea statistic semnificativă a frecvenței reacțiilor de „Stres” și creșterea statistic semnificativă a frecvenței reacției „Activare calmă” ($p < 0,05$). La bolnavii cu sensibilitate MBT a fost depistată creșterea statistic semnificativă a frecvenței reacțiilor „Activare calmă”. De menționat este că, atât la bolnavii cu MBT chimiorezistente, cât și la cei cu MBT sensibile, schimbările statistic semnificative în structura reacțiilor de adaptare s-au produs

în loturile de bolnavi, care concomitent cu preparatele antituberculoase au administrat preparatul BioR (Figura 4.1 și Figura 4.2, Tabelul A 2.1).

Analiza diferitor niveluri de reactivitate denotă, că în subloturile Rez-BioR+ și Rez-BioR- până la tratament au predominat nivelurile de reactivitate „Scăzut” și „Mediu”. Reacțiile cu nivelurile de reactivitate „Mult scăzut” și „Înalt” s-au depistat mai rar (Tabelul 4.1).

Tabelul 4.1. Monitoringul nivelurilor RNGA sub acțiunea preparatului adaptogen BioR
(%, M±ES)

Nivelul de reactivitate	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
	Rez-BioR+ (n=30)		Rez-BioR- (n=30)	
Mult scăzut	23,3±7,85	0±0*	13,3±6,31	6,7±4,63
Scăzut	43,3±9,20	70,0±8,51*	53,3±9,26	76,7±7,85
Mediu	26,7±8,21	13,3±6,31*	33,3±8,75	16,7±6,92*
Înalt	13,3±6,31	10,0±5,57	0±0	0±0
	Sens-BioR+ (n=27)		Sens-BioR- (n=27)	
Mult scăzut	25,9±8,59	7,41±5,14	7,4±5,14	3,7±3,70
Scăzut	51,9±9,80	59,3±9,64	74,1±8,59	77,8±8,15
Mediu	11,1±6,16	25,9±8,59	14,8±6,97	7,4±5,14
Înalt	7,4±5,14	3,7±3,70	3,7±3,70	11,1±6,16

Notă: Criteriul Student. * - Diferențe statistic autentice între indici până și după tratament.

La finele fazei tratamentului intensiv în lotul Rez-BioR+ s-a determinat micșorarea statistic semnificativă ($p < 0,01$) a frecvenței reacțiilor cu nivel de reactivitate „Mult scăzut” (de la 23,3±7,85 până la 0). Bolnavii din lotul Rez-BioR- au prezentat doar o tendință de micșorare a frecvenței nivele de reactivitate (NR) (de la 13,3±6,31 până la 6,7±4,63) (Tabelul 4.1) [4].

După tratament, în ambele grupuri de bolnavi cu chimiorezistență antituberculoasă a crescut frecvența reacțiilor cu nivel de reactivitate „Scăzut”, concludentă în lotul Rez-BioR+ ($p < 0,05$) și la nivel de tendință de creștere - în lotul Rez-BioR- (Tabelul 4.1).

O scădere semnificativă ($p < 0,01$) în aceste două loturi investigaționale, s-a stabilit după tratament, și în cazul frecvenței reacțiilor cu nivelul de reactivitate „Mediu”. De menționat este că în lotul Rez-BioR- nu au fost evidențiate reacțiile cu nivel de reactivitate „Înalt”, iar în lotul Rez-BioR+ aceste reacții au prezentat doar o tendință de micșorare și fără diferențe semnificative (Tabelul 4.1).

La bolnavii cu MBT sensibile (lotul Sens-BioR+) antecurativ au predominat reacțiile cu nivelul de reactivitate „Scăzut”, urmînd cele cu nivelul de reactivitate „Mult scăzut”, apoi

reacțiile cu nivelul de reactivitate „Mediu”. Reacțiile cu nivelul „Înalt” au fost rar observate. La bolnavii sensibili la tratament din lotul Sens-BioR-, până la tratament au predominat reacțiile cu nivelul de reactivitate „Scăzut” și „Mediu”, urmînd reacțiile cu nivel de reactivitate „Scăzut” și cele cu nivel de reactivitate ”Înalt” (Tabelul 4.1).

După tratament, în lotul Sens-BioR+ s-a înregistrat o tendință de micșorare a frecvenței reacțiilor cu nivelul de reactivitate „Mult scăzut” și „Inalt”, deasemenea fiind conturată tendința de creștere a frecvenței reacțiilor cu nivel de reactivitate „Scăzut” și „Mediu”. În lotul Sens-BioR- s-a depistat o tendință de micșorare a frecvenței reacțiilor cu nivel de reactivitate „Mult scăzut” și „Mediu” și de creștere a frecvenței reacțiilor cu nivel de reactivitate „Scăzut” și „Inalt” (Tabelul 4.1).

Astfel, și la bolnavii sensibili la tratament și la cei cu chimiorezistență antituberculoasă a fost evidențiată o dinamica favorabilă a reacțiilor cu diferit nivel de reactivitate, însă la bolnavii cu chimiorezistență MBT, schimbările produse sunt semnificative, iar la bolnavii eliminatori de MBT sensibile la tratament aceste schimbări nu sunt concludente. De concluzionat este că cele mai clar conturate, calitative și favorabile schimbări ale reacțiilor cu diferit nivel de reactivitate s-au produs numai la pacienții care concomitent cu tratamentul antituberculos standard au administrat preparatul adaptogen BioR.

Rezultatele monitoringului scorurilor RNGA (Tabelul 4.2) în loturile de bolnavi cu MBT sensibile la tratament și a celor cu MBT rezistene denotă schimbări similare, care s-au manifestat mai pronunțat în lotul Rez-BioR+, însă neveridic.

Tabelul 4.2. Monitoringul scorurilor RNGA sub acțiunea preparatului adaptogen BioR (M±ES)

Scorul	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
	Rez-BioR+ (n=30)		Rez-BioR- (n=30)	
Scorul	569±99,9	1038±222,7	659±153,2	956±146,2
Diferența		295±69,9		297±161,6
	Sens-BioR+ (n=27)		Sens-BioR- (n=27)	
Scorul	446±61,1	597±56,3	523±78,4	719±102,0
Diferența		152±62,9		196±97,1

Generalizînd rezultatele expuse și în baza analizei prezentate a structurii reacțiilor de adaptare, nivelurilor și scorurilor de care sunt caracterizate, precum și a dinamicii modificării acestor indici, se poate deduce concluzia despre avantajul includerii preparatului adaptogen BioR capsule 5mg în calitate de metodă de corecție în tratamentul complex antituberculos față de aplicarea terapiei antituberculoase standard (Tab. 4.1- 4.2 și Tabelul A 2.1). Utilizarea în

tratamentul complex al tuberculozei chimiorezistente și a tuberculozei sensibile la medicamente a adaptogenilor de origine vegetală, în cazul de față a preparatului BioR capsule 5mg, induce schimbări pozitive atât în structura reacțiilor de adaptare, cât și în nivelurile și scorurile lor.

În continuare, pentru a confirma și argumenta schimbările pozitive produse în reacțiile de adaptare, a fost efectuată analiza detaliată a indicilor imunității și rezistenței naturale la bolnavii incluși în studiu. Rezultatele studierii dinamicii indicilor reactivității imune și rezistenței preimune la bolnavii cu chimiorezistență antituberculoasă sau sensibilitate la tratament sub acțiunea terapiei cu preparatul adaptogen BioR capsule 5mg sunt redată în Tab. 4.3 – 4.9.

Astfel, analiza dinamicii indicelui de adaptare demonstrează o majorare concludentă a acestuia ($p < 0,001$) la bolnavii cu chimiorezistență antituberculoasă, care au administrat preparatul BioR. La pacienții care au administrat numai tratament antituberculos indicele de adaptare s-a majorat, dar într-o măsură mai mică ($p < 0,01$) (Tabelul 4.3).

Tabelul 4.3. Dinamica indicilor leucocitari la bolnavii cu chimiorezistență antituberculoasă și MBT sensibili sub acțiunea terapiei cu preparatul adaptogen BioR capsule 5mg (% , $M \pm ES$)

Indicii	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
	Rez-BioR+ (n=30)		Rez-BioR- (n=30)	
Indicele de adaptare	0,30±0,023	0,50±0,045*	0,31±0,025	0,42±0,027*
Indicele reactivității imune	0,31±0,025	0,52±0,043*	0,32±0,025	0,43±0,028*
Indicele Kalf-Kalif	1,52±0,166	0,61±0,111*	1,27±0,199	0,92±0,176
	Sens-BioR+ (n=27)		Sens-BioR- (n=27)	
Indicele de adaptare	0,35±0,034	0,47±0,031*	0,34±0,026	0,40±0,024
Indicele reactivității imune	0,35±0,033	0,50±0,032*	0,35±0,029	0,43±0,027
Indicele Kalf-Kalif	1,36±0,259	0,55±0,072*	1,20±0,197	0,81±0,167

Notă: Criteriul Student. * - Diferențe statistic autentice între indici până și după tratament.

Indicele reactivității imune a prezentat o dinamică pozitivă în ambele loturi de bolnavi cu chimiorezistență antituberculoasă, majorarea fiind mai concludentă ($p < 0,001$) la bolnavii cu chimiorezistență MBT care au administrat preparatul adaptogen BioR, și cu un nivel mai puțin veridic ($p < 0,01$) la bolnavii cu chimiorezistență MBT care nu au primit BioR (Tabelul 4.3).

Indicile Kalf-Kalif, care reflectă starea de intoxicație a organismului bolnavului a scăzut veridic ($p < 0,001$) doar la bolnavii cu MBT rezistente cărora le-a fost prescris preparatul adaptogen BioR, pe când în lotul Rez-BioR- acest indice nu a înregistrat schimbări notabile. Aceste schimbări se pot explica prin faptul că BioR-ul posedă nu numai proprietăți imunomodulatoare, dar și activitate detoxifiantă (Tabelul 4.3).

Tabloul rezultatelor obținute este similar și pentru bolnavii cu MBT sensibile la medicamente care au primit suplimentar preparatul adaptogen BioR. Astfel, indicele de adaptare s-a majorat semnificativ ($p < 0,01$), ca și indicele reactivității imune ($p < 0,01$), iar indicele Kalf-Kalif veridic s-a micșorat ($p < 0,01$). Este de menționat că nivelul de concludență al rezultatelor obținute pentru această categorie de bolnavi este mai jos decât cel obținut pentru indicii nominalizați la bolnavii cu MBT rezistentă la medicamente. Indicii leucocitari ai reactivității imune la bolnavii cu MBT sensibilă la medicamente care au fost supuși terapiei antituberculoase standard în dinamică nu s-au modificat (Tabelul 4.3).

Prin urmare, suplimentarea schemei de tratament antituberculos cu preparatul adaptogen BioR duce la normalizarea proceselor de adaptare, intensificarea reactivității imune și scăderea nivelului de intoxicare, atât a organismului bolnavilor cu chimiorezistență MBT, cât și a pacienților cu germeni sensibili la tratament (Tabelul 4.3).

Dinamica indicilor imunității celulare sub acțiunea terapiei cu preparatul adaptogen BioR demonstrează o intensificare semnificativă a activității funcționale a limfocitelor T (după rezultatele testului de transformare blastică a limfocitelor cu fitohemaglutinina (TTBL+PHA)) în lotul bolnavilor cu chimiorezistență MBT care au primit preparatul BioR (de la $59,9 \pm 1,79$ la $67,9 \pm 1,82$, $p < 0,01$), față de bolnavii care nu au administrat preparatul (de la $57,7 \pm 1,90$ la $62,4 \pm 1,76$) (Tabelul 4.4) [6].

Tabelul 4.4. Dinamica indicilor imunității celulare sub acțiunea terapiei cu preparatul adaptogen BioR (% , $M \pm ES$)

Indicii	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
	Rez-BioR+, (n=30)		Rez-BioR-, (n=30)	
TTBL+PHA	$59,9 \pm 1,79$	$67,9 \pm 1,82^*$	$57,7 \pm 1,90$	$62,4 \pm 1,76$
Limfocite CD3	$52,8 \pm 0,79$	$57,8 \pm 0,99^*$	$52,5 \pm 0,72$	$54,6 \pm 0,79$
Limfocite CD4	$40,2 \pm 1,02$	$43,7 \pm 1,22^*$	$39,1 \pm 1,19$	$41,0 \pm 1,16$
Limfocite CD8	$12,6 \pm 1,07$	$14,2 \pm 1,25$	$13,4 \pm 1,19$	$13,6 \pm 0,93$
CD4/CD8 (un. conv.)	$4,5 \pm 0,66$	$4,4 \pm 0,63$	$4,0 \pm 0,52$	$3,7 \pm 0,42$
Limfocite CD19	$30,9 \pm 0,72$	$27,7 \pm 0,78^*$	$32,0 \pm 0,67$	$30,1 \pm 0,84$
	Sens-BioR+, (n=27)		Sens-BioR-, (n=27)	
TTBL+PHA	$60,3 \pm 1,55$	$70,1 \pm 1,26^*$	$61,6 \pm 1,58$	$66,2 \pm 1,54^*$
Limfocite CD3	$55,7 \pm 0,89$	$62,0 \pm 0,76^*$	$54,8 \pm 0,78$	$57,9 \pm 1,05^*$
Limfocite CD4	$40,1 \pm 0,64$	$43,6 \pm 0,93^*$	$39,6 \pm 0,55$	$40,4 \pm 0,64$
Limfocite CD8	$15,7 \pm 0,89$	$18,5 \pm 0,86^*$	$15,2 \pm 0,90$	$17,5 \pm 0,88$
CD4/CD8 (un. conv.)	$2,8 \pm 0,19$	$2,6 \pm 0,21$	$2,9 \pm 0,25$	$2,5 \pm 0,15$
Limfocite CD 19	$29,6 \pm 0,67$	$26,0 \pm 0,43^*$	$29,2 \pm 0,66$	$27,4 \pm 0,74$

Notă: Criteriul Student. * - Diferențe statistic autentice între indici până și după tratament.

Activitatea funcțională a limfocitelor T s-a majorat veridic la bolnavii cu germeni sensibili la tratament din ambele loturi. Este de menționat că nivelul de concludență a rezultatelor este net superior ($p < 0,001$) în lotul Sens-BioR+, față de cel obținut în lotul Sens-BioR- ($p < 0,05$).

Tabloul rezultatelor este același și pentru conținutul limfocitelor T (CD3). Acest indice s-a majorat autentic la bolnavii cu germeni rezistenți la tratament care au administrat BioR-ul (de la $52,8 \pm 0,79$ la $57,8 \pm 0,99$, $p < 0,001$). În lotul de bolnavi cu MBT chimiorezistentă supuși numai tratamentului antituberculos schimbări veridice ale conținutului CD3 nu au fost semnalate (de la $52,5 \pm 0,72$ la $54,6 \pm 0,79$), datele obținute confirmând desfășurarea lentă a procesului de normalizare pentru acest indice (Tabelul 4.4).

Conținutul limfocitelor T supresoare (CD8) a crescut veridic la bolnavii cu germeni sensibili la tratament care au primit BioR (de la $15,7 \pm 0,89$ până la $18,5 \pm 0,86$, $p < 0,05$). La celelalte categorii de bolnavi cu tuberculoză pulmonară, au fost semnalate doar tendințe de majorare a acestui indice (Tabelul 4.4).

Dinamica indicelui de imunoreglare CD4/CD8, în toate loturile investigate s-a orientat slab spre normalizare, coraportul nominalizat micșorându-se, fără a atinge nivelul autenticității datelor experimentale (Tabelul 4.4).

La fel, în dinamică s-a modificat conținutul limfocitelor CD3 și la bolnavii cu MBT sensibile la medicamente, majorarea fiind mai concludentă la bolnavii care au administrat BioR ($p < 0,001$), și cu un nivel mai scăzut al autenticității datelor la bolnavii tratați conform schemei antituberculoase standard ($p < 0,05$). Astfel de rezultate vin să confirme schimbările mai calitative ale conținutului de limfocite CD3 după schema de tratament antituberculos complexă incluzând adaptogenul BioR (Tabelul 4.4).

Conținutul limfocitelor T helper (CD4) a crescut autentic la bolnavii cu chimiorezistență antituberculoasă (de la $40,2 \pm 1,02$ la $43,7 \pm 1,22$, $p < 0,05$) și la bolnavii cu germeni sensibili la tratament (de la $40,1 \pm 0,64$ la $43,6 \pm 0,93$, $p < 0,01$) cărora le-a fost administrat preparatul BioR. La bolnavii de tuberculoză pulmonară supuși terapiei antituberculoase standard schimbări notabile în dinamica limfocitelor CD4 nu au fost stabilite (Tabelul 4.4).

Conținutul limfocitelor T supresoare (CD8) a crescut veridic la bolnavii cu germeni sensibili la tratament, care au primit BioR-ul (de la $15,7 \pm 0,89$ până la $18,5 \pm 0,86$, $p < 0,05$). La celelalte categorii de bolnavi cu tuberculoză pulmonară, au fost semnalate doar tendințe de majorare a acestui indice (Tabelul 4.4).

Dinamica indicelui de imunoreglare CD4/CD8, în toate loturile investigate s-a orientat slab spre normalizare, coraportul nominalizat micșorându-se, fără a atinge nivelul autenticității datelor experimentale (Tabelul 4.4).

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 adaptogenul BioR. Astfel, conținutul limfocitelor CD19 s-a micșorat de la $30,9 \pm 0,72$ la $27,7 \pm 0,78$, ($p < 0,01$) la bolnavii din lotul Rez-BioR+ și de la $29,6 \pm 0,67$ la $26,0 \pm 0,43$, $p < 0,001$ 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 adaptogenul BioR (Tabelul 4.4).

Dinamica indicilor imunității umorale prezentată în Tabelul 4.5, demonstrează că conținutul imunoglobulinelor din cele trei clase a scăzut veridic la bolnavii cu tuberculoză pulmonară cu MBT chimiorezistentă care au administrat BioR-ul (pentru IgG - $p < 0,001$; pentru IgM - $p < 0,01$, pentru IgA - $p < 0,001$). Pentru bolnavii din această categorie, care nu au administrat BioR-ul, a fost determinată o scădere autentică numai pentru IgA ($p < 0,05$).

Tabelul 4.5. Dinamica indicilor imunității celulare sub acțiunea terapiei 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)	
IgG (g/l)	17,8±0,34	15,6±0,37*	17,2±0,59	16,0±0,44
IgM (g/l)	1,7±0,12	1,3±0,08*	2,2±0,14	1,9±0,14
IgA (g/l)	4,0±0,14	3,2±0,11*	3,9±0,13	3,4±0,16*
R.P-B(ln titru)	1,6±0,12	2,2±0,18*	1,6±0,10	1,9±0,11*
CIC (un. conv.)	92±4,9	58±5,2*	109±10,5	84±10,2
CH ₅₀ (UH/ml)	53,5±1,19	61,6±2,44*	50,2±1,52	55,8±2,10*
	Sens-BioR+ (n=27)		Sens-BioR- (n=27)	
IgG (g/l)	17,8±0,39	14,7±0,38*	17,7±0,49	15,8±0,47*
IgM (g/l)	2,4±0,18	1,6±0,11*	2,0±0,13	1,7±0,16
IgA (g/l)	3,7±0,11	3,0±0,11*	3,7±0,18	3,1±0,22*
R.P-B(ln titru)	1,8±0,09	2,4±0,15*	1,6±0,09	2,0±0,15*
CIC (un. conv.)	72±6,5	41±3,8*	89±7,9	67±8,4
CH ₅₀ (UH/ml)	56,6±2,02	71,0±2,21*	54,9±1,01	59,5±1,99*

Notă: Criteriul Student. * - Diferențe statistic autentice între indici până și după tratament.

Același tablou al rezultatelor, însă cu un grad mai mare de autenticitate a fost obținut pentru bolnavii de tuberculoză sensibilă la medicamente, cărora le-a fost administrat suplimentar BioR-ul (pentru IgG - $p < 0,001$, pentru IgM - $p < 0,001$, pentru IgA - $p < 0,001$), Pentru bolnavii de

tuberculoză cu germeni sensibili la tratament supuși terapiei antituberculoase standard s-au micșorat veridic numai IgG ($p < 0,01$) și IgA ($p < 0,05$) (Tabelul 4.5).

Conținutul anticorpilor normali în reacția Paul-Bunell (R. P-B) în dinamică s-a modificat în direcția normalizării la bolnavii din toate loturile investigate, majorarea fiind mai clar exprimată la bolnavii cărora le-a fost administrat BioR-ul. Astfel, la bolnavii din lotul Rez-BioR+ conținutul anticorpilor normali a crescut de la $1,6 \pm 0,12$ la $2,2 \pm 0,18$, iar în lotul Sens-BioR+ $1,8 \pm 0,09$ la $2,4 \pm 0,15$. La bolnavii care nu au administrat BioR-ul, acest indice a crescut de la $1,6 \pm 0,10$ la $1,9 \pm 0,11$ în titru pentru lotul Rez-BioR- și de la $1,6 \pm 0,09$ la $2,0 \pm 0,15$ pentru lotul Sens-BioR- (Tabelul 4.5).

Aceste date demonstrează normalizarea indicilor sistemului umoral. Nivelul de normalizare mai evidențiat la pacienții la care s-a administrat preparatul adaptogen BioR în comparație cu grupul de pacienți cărora nu a fost administrat acest preparat.

Conținutul complexelor imune circulante (CIC) a scăzut concludent numai la bolnavii din lotul Rez-BioR+ ($p < 0,001$) și bolnavii din lotul Sens-BioR+ ($p < 0,001$). Activitatea hemolitică a complementului CH_{50} a scăzut veridic din intensitate în cazul utilizării ambelor scheme de tratament antituberculos aplicate. Un nivel mai înalt al autenticității s-a stabilit pentru bolnavii cu chimiorezistență antituberculoasă care au administrat BioR-ul ($p < 0,01$) și mai puțin adecvat pentru bolnavii cu chimiorezistență antituberculoasă care nu au administrat acest remediu adaptogen ($p < 0,05$). În prezența adaptogenului BioR datele obținute asupra activității hemolitice a complementului au fost mai concludent majorate la bolnavii cu germeni sensibili la tratament ($p < 0,001$) și cu un grad mai mic al veridicității la bolnavii tratați conform schemei antituberculoase standard ($p < 0,05$) (Tabelul 4.5).

Astfel, rezultatele prezentate și analiza lor confirmă oportunitatea includerii preparatului adaptogen BioR în schema de tratament antituberculos în scopul restabilirii structurii normale a reacțiilor de adaptare și indicilor imunității umorale.

În Tabelul 4.6 este redată dinamica unor indici ai neutrofilelor fagocitare sub acțiunea terapiei cu preparatul adaptogen BioR. Astfel, numărul fagocitar (NF) a fost scăzut în toate loturile antecurativ. După tratament, capacitatea de fagocitare a neutrofilelor a crescut, intensitatea acestui proces fiind diferită în loturile investigate. Spre exemplu, la bolnavii cu germeni sensibili la tratament care au primit BioR-ul majorarea a fost la un nivel mai înalt al veridicității ($p < 0,01$), față de bolnavii care nu au administrat preparatul ($p < 0,05$).

Indicele fagocitar (IF) s-a majorat veridic numai la bolnavii cu chimiorezistență antituberculoasă care au primit BioR-ul ($p < 0,01$). La bolnavii cu germeni sensibili la tratament, acest indice a crescut în ambele loturi, cu un grad mai înalt al autenticității la bolnavii supuși

terapiei antituberculoase complexe cu preparatul BioR ($p < 0,001$), față de bolnavii supuși tratamentului antituberculos standard ($p < 0,05$).

Tabelul 4.6. Dinamica unor indici ai neutrofilelor fagocitare sub acțiunea terapiei 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)	
NF(%)	79,7±1,74	85,9±2,01*	76,3±1,87	82,3±1,42*
IF(un.conv.)	5,1±1,07	6,0±0,23*	5,1±0,19	5,7±0,27
NBT(mg/2x10 ⁶ celule)	0,036±0,0030	0,075±0,0140*	0,043±0,0040	0,056±0,0050*
	Sens-BioR+ (n=27)		Sens-BioR- (n=27)	
NF(%)	82,4±1,85	91,1±1,78*	83,5±1,87	88,7±1,67*
IF(un.conv.)	5,7±0,30	7,3±0,27*	5,3±0,31	6,4±0,44*
NBT(mg/2x10 ⁶ celule)	0,039±0,0030	0,056±0,0030*	0,041±0,0030	0,053±0,0040*

Notă: Criteriul Student. * - Diferențe statistice autentice între indici până și după tratament.

Datele testului NBT, denotă în dinamică intensificarea mai mult sau mai puțin concludentă a activității funcționale a neutrofilelor la bolnavii investigați. Spre exemplu, în lotul Rez-BioR+, nivelul de concludență a constituit $p < 0,01$, iar în lotul Rez-BioR- datele sunt autentice la nivel de $p < 0,05$. Deosebiri similare au fost stabilite și pentru bolnavii cu germeni sensibili la tratament : $p < 0,001$, pentru lotul Sens-BioR+ și $p < 0,01$ pentru lotul Sens-BioR- (Tabelul 4.6).

Astfel, analiza indicilor celulelor fagocitare permite a rezuma despre normalizarea eficiență a stării rezistenței preimune sub acțiunea terapiei cu adaptogenul BioR.

Atît în structura socială, cât și la nivel celular în lupta cu inamicul este necesară mobilizarea resurselor energetice. La contactul cu un agent de iritare puternic scopul principal este mobilizarea în scurt timp a energiei pentru a asigura condițiile necesare de „luptă” [142]. În rezultatul scindării grăsimilor, hidraților de carbon și a proteinelor are loc eliberarea rapidă de energie. Intensificarea acestor procese este determinată de majorarea conținutului de adrenalină și glucocorticoizi.

În șirul ideilor expuse, a prezentat interes studiul stării resurselor energetice ale celulelor imune în cazul reacțiilor „Stres”. A fost studiat metabolismul energetic al limfocitului după consumul de glucoză din mediul de cultură, activitatea lactatdehidrogenazei și aldolazei limfocitelor, fiind cunoscut că aceste enzime reprezintă schematic ciclul incipient - intermediar – final al metabolismului energetic al limfocitului (Tabelul 4.7).

Tabelul 4.7. Dinamica unor indici ai metabolismului energetic al limfocitelor sub acțiunea terapiei 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)	
Consumul glucozei de către limfocite (mmol/l)	1,8±0,17	2,3±0,20	1,9±0,17	2,2±0,82
Activitatea lactatdehidrogenazei (IU/l)	141±8,2	168±9,7*	133±7,5	146±7,8
Activitatea aldolazei (un. dens. rel.)	1,4±0,08	1,8±0,12*	1,5±0,11	1,7±0,12
	Sens-BioR+ (n=27)		Sens-BioR- (n=27)	
Consumul glucozei de către limfocite (mmol/l)	2,3±0,13	2,9±0,15*	2,1±0,15	2,4±0,16
Activitatea lactatdehidrogenazei (IU/l)	160±7,4	124±8,6*	133±6,9	155±9,3
Activitatea aldolazei (un. dens. rel.)	1,6±0,09	2,2±0,14*	1,5±0,11	1,8±0,14

Notă: Criteriul Student. * - Diferențe statistic autentice între indici până și după tratament.

Consumul glucozei de către limfocite din mediul de cultură s-a intensificat cu 127,8% în lotul Rez-BioR+ și cu 115,7% în lotul Rez-BioR-, fără a atinge însă nivelul autenticității. Concludentă a fost creșterea acestui indice doar la bolnavii cu germeni sensibili la tratament care au administrat preparatul BioR ($p < 0,01$). În lipsa administrării BioR-ului, consumul glucozei de către limfocite din mediul de cultură la bolnavii cu germeni sensibili la tratament fără schimbări apreciable (Tabelul 4.7).

Lactatdehidrogenaza limfocitelor și-a intensificat veridic activitatea la bolnavii cu ambele tipuri de tuberculoză supuși tratamentului antituberculos+preparatul BioR ($p < 0,05$ pentru lotul Rez-BioR+ și $p < 0,01$ pentru lotul Sens-BioR+). De menționat este că mai activă a fost lactatdehidrogenaza la bolnavii cu MBT chimiorezistentă care au administrat BioR-ul (Tabelul 4.7).

De asemenea, și-a crescut activitatea și aldolaza limfocitelor (Tabelul 4.7) la bolnavii supuși terapiei antituberculoase complexe incluzând BioR-ul ($p < 0,05$ pentru lotul Rez-BioR+ și $p < 0,01$ pentru lotul Sens-BioR+). În cazul dat, mai activă a fost aldolaza la bolnavii cu germeni sensibili la tratament care au primit adaptogenul BioR. Dinamica rezultatelor obținute, una favorabilă, sugerează o activitate mai înaltă a metabolismului energetic a limfocitelor sub acțiunea terapiei antituberculoase complexe cu adaptogenul BioR și drept rezultat și o activitate

și capacitate funcțională mai înaltă la schimbările adaptaționale, fapt ne confirmat în cazul terpiei antituberculoase standard.

Rezultatele modificării enzimelor oxido-reducătoare ale neutrofilelor sub acțiunea terapiei cu preparatul adaptogen BioR sunt prezentate în Tabelul 4.8.

Tabelul 4.8. Dinamica unor enzime oxido-reducătoare ale neutrofilelor sub acțiunea terapiei 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)	
Ativitatea fosfatazei acide (mcg/ml/oră)	30,8±1,30	37,3±1,25*	27,7±1,51	30,9±1,05
Activitatea fosfatazei bazice (mcg/ml/oră)	30,7±1,07	41,2±1,96*	27,8±1,50	33,3±1,83*
Activitatea lactatdehidrogenazei (U/l)	1567±60,3	1365±32,9*	1600±63,3	1517±88,9
	Sens-BioR+ (n=27)		Sens-BioR- (n=27)	
Ativitatea fosfatazei acide (mcg/ml/oră)	35,4±0,99	42,8±1,15*	31,5±1,51	35,7±2,11
Activitatea fosfatazei bazice (mcg/ml/oră)	35,7±2,73	49,9±1,21*	32,7±1,39	37,7±1,97*
Activitatea lactatdehidrogenazei (U/l)	1429±60,2	1184±36,8*	1456±65,2	1262±78,7

Notă: Criteriul Student. * - Diferențe statistic autentice între indici până și după tratament.

Conform datelor Tabelului 4.8, activitatea fosfatazei acide s-a intensificat după tratament în toate loturile de bolnavi analizate, mai concludentă fiind creșterea, totuși, la bolnavii care au administrat în complex cu tratamentul antituberculos și adaptogenul BioR. La bolnavii cu MBT chimiorezistentă, nivelul veridicității a constituit $p < 0,001$, și la bolnavii cu germeni sensibili, nivelul autenticității a constituit $p < 0,001$. Rezultatele date confirmând o intensificare mai activă a acestei enzime la bolnavii cu tuberculoză sensibilă la medicamente.

Activitatea fosfatazei bazice în dinamică a crescut veridic în toate loturile analizate. Și în acest caz, rezultatele sunt cu un nivel mai înalt al autenticității la bolnavii tratați în complex cu preparatul BioR. Astfel, pentru lotul Rez-BioR+ datele au atins nivelul concludenței $p < 0,001$, iar pentru lotul Rez-BioR- gradul de autenticitate a constiuit numai $p < 0,05$. Pentru lotul Sens-BioR+ nivelul de concludență a constituit $p < 0,001$, iar pentru Sens-BioR- numai $p < 0,05$ (Tabelul 4.8).

Activitatea lactatdehidrogenazei a scăzut după tratament în loturile analizate, mai activ sub acțiunea terapiei antituberculoase complexe cu BioR și la bolnavii cu germeni sensibili la tratament. Nivelurile de concludență stabilite pentru valorile acestui indice sunt următoarele: $p < 0,01$ pentru lotul Rez-BioR+ și $p < 0,01$ pentru lotul Sens-BioR+ (Tabelul 4.8).

Astfel, dinamica enzimelor oxido-reducătoare ale neutrofilelor este una favorabilă sub acțiunea terapiei antituberculoase complexe incluzând preparatul BioR care induce o activitate și capacitate funcțională mult mai înaltă la schimbările adaptaționale, fapt ne confirmat în cazul terapiei antituberculoase standard.

În continuare au fost analizați unii indici care caracterizează starea reactivității alergice a organismului. Conținutul de leucocite a scăzut veridic sub acțiunea terapiei cu preparatul BioR la bolnavii cu ambele situații de chimiorezistență a MBT (pentru lotul Rez-BioR+ nivelul de concludență a constituit $p < 0,001$ și $p < 0,05$ pentru lotul Sens-BioR+). Rezultatele terapiei antituberculoase standard fără schimbări apreciable (Tabelul 4.9).

Tabelul 4.9. Dinamica unor indici ai reactivității alergice sub acțiunea terapiei 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)	
Leucocite ($\times 10^9/l$)	8,1±0,40	6,4±0,29*	8,5±0,51	7,6±0,50
Limfocite (%)	21,1±1,18	29,0±1,24*	21,2±1,21	26,1±1,23*
Eozinofile (%)	1,7±0,39	3,9±0,50*	2,2±0,33	3,2±0,42
B/T (un. conv.)	0,59±0,021	0,49±0,024*	0,61±0,017	0,56±0,021*
IgE (IU/ml)	264±39,9	132±20,9*	254±41,8	150±26,4*
	Sens-BioR+ (n=27)		Sens-BioR- (n=27)	
Leucocite ($\times 10^9/l$)	7,8±0,60	6,4±0,36*	8,1±0,44	7,5±0,32
Limfocite (%)	22,9±1,66	28,1±1,30*	23,1±1,33	25,8±1,20
Eozinofile (%)	2,1±0,43	4,2±0,77*	2,5±0,43	3,4±0,52
B/T (un. conv.)	0,54±0,017	0,42±0,010*	0,54±0,014	0,48±0,020*
IgE (IU/ml)	260±37,6	116±17,8*	196±28,5	136±17,3

Notă: Criteriul Student. * - Diferențe statistic autentice între indici până și după tratament.

Conținutul limfocitelor la bolnavii cu chimiorezistență antituberculoasă în dinamică s-a majorat, mai apreciabil sub acțiunea terapiei cu preparatul BioR (pentru lotul Rez-BioR+ nivelul de concludență a constituit $p < 0,001$, iar pentru lotul Rez-BioR- nivelul de veridicitate a constituit $p < 0,01$). La bolnavii cu tuberculoză sensibilă la medicamente s-a constatat majorarea autentică a conținutului de limfocite numai pentru bolnavii din lotul Sens-BioR+ ($p < 0,05$) (Tabelul 4.9).

Analiza unor indici ai reactivității alergice a scos în evidență o dinamică interesantă a conținutului de eozinofile. După tratament, conținutul de eozinofile a crescut veridic numai în la bolnavii tratați în complex cu BioR-ul ($p < 0,01$ pentru lotul Rez-BioR+ și $p < 0,05$ pentru lotul Sens-BioR+). Un astfel de tablou paradoxal al rezultatelor, s-ar putea explica prin aceea că preparatul BioR, de rînd cu proprietăți imunocorectoare posedă și efecte de dezintoxicare. Astfel, după tratament, cînd expresivitatea intoxicației se diminuează, celulele imune își manifestă mai clar acțiunea sa specifică, reflectînd acea stare a alergiei tuberculinoase care este prezentă la categoria dată de bolnavi. La bolnavii care nu au administrat BioR-ul, această activitate este mai puțin manifestă (Tabelul 4.9).

Pentru confirmarea ipotezei noastre, precum că creșterea conținutului de eozinofile în cazul dat nu este un indiciu al alergizării organismului, ci unul de demascare a statutului de alergizare tuberculinoasă, mascată de intoxicația tuberculoasă, în continuare au fost analizați și alți indici.

Astfel, raportul între limfocite (B/T) indică prezența pînă la tratament a reacțiilor alergice sau autoimune. Înalt la internare, acest indice în dinamică s-a supus micșorării. Acest proces s-a desfășurat mai intens sub acțiunea terapiei cu preparatul adaptogen BioR. Nivelurile de concludență au constituit $p < 0,01$ pentru lotul Rez-BioR+; $p < 0,05$ pentru lotul Rez-BioR-. Pentru bolnavii din lotul Sens-BioR+ nivelul de autenticitate a constituit $p < 0,001$, iar pentru bolnavii din Sens-BioR- nivelul de concludență a constituit $p < 0,05$ (Tabelul 4.9).

Nivelul IgE majorat la internare (Tabelul 4.9), în dinamică s-a micșorat, și în acest caz mai apreciabil la bolnavii cu ambele tipuri ale maladiei, supuși terapiei în complex cu preparatul BioR. Pentru lotul Rez-BioR+ nivelul de concludență a constituit $p < 0,01$, iar pentru lotul Rez-BioR- nivelul de autenticitate a constituit $p < 0,05$. Pentru lotul Sens-BioR+ nivelul de veridicitate a constituit $p < 0,01$, iar pentru lotul Sens-BioR- schimbări notabile ale conținutului IgE nu s-au determinat.

Prin urmare, administrarea în cadrul tratamentului antituberculos complex a adaptogenului BioR duce nu numai la normalizarea indicilor reactivității alergice a organismului, dar și induce dezintoxicarea lui.

Indicii sensibilizării celulare specifice, după datele testului de transformare blastică a limfocitelor cu antigenele micobacteriei tuberculoase, stafilococului, streptococului, pneumococului demonstrează o creștere în toate loturile investigate după tratament. Majorarea veridică a acestor indici s-a produs însă, numai la bolnavii supuși tratamentului în complex cu preparatul BioR (Tabelul A 2.2).

La categoria de bolnavi cu forma deosebit de periculoasă a maladiei, cei cu chimiorezistență antituberculoasă, indicii sensibilizării celulare specifice s-au majorat veridic

numai la antigenele micobacteriei tuberculoase, streptococului și pneumococului (corespunzător $p < 0,05$, $p < 0,05$ și $p < 0,01$). La bolnavii cu germeni sensibili la tratament s-a determinat creșterea apreciabilă a indicilor nominalizați la toate antigenele studiate: tuberculina, stafilococul, streptococul și pneumococul (corespunzător $p < 0,001$, $p < 0,01$, $p < 0,01$, $p < 0,01$) (Tabelul A 2.2).

Astfel, rezultatele obținute și analiza lor confirmă presupunerea noastră că în faza acută a maladiei, manifestările alergice și cele ale sensibilizării celulare pot fi mascate sub intoxicarea tuberculoasă, iar administrarea preparatelor polifuncționale, precum este BioR-ul duce nu numai la corecția dereglărilor imune ci și la dezintoxicarea organismului bolnavului.

Structura reacțiilor de adaptare atât la bolnavii cu chimiorezistență antituberculoasă, cât și la bolnavii cu germeni sensibili la tratament în dinamică s-a modificat favorabil, deși a prezentat unele deosebiri. La bolnavii cu MBT chimiorezistentă dinamică pozitivă este rezultatul micșorării concludente a frecvenței reacțiilor „Stres” și creșterii veridice a reacțiilor „Activare calmă”, pe când la bolnavii cu germeni sensibili la tratament, schimbările produse sunt determinate numai de creșterea autentică a reacțiilor „Activare calmă”. Este important faptul că, atât la bolnavii cu MBT rezistentă, cât și la bolnavii cu MBT sensibilă la medicamente schimbările concludente în structura reacțiilor de adaptare s-au produs sub acțiunea tratamentului antituberculos în complex cu preparatul adaptogen BioR.

Același tablou al rezultatelor prezintă și dinamica frecvenței nivelurilor de reactivitate a reacțiilor de adaptare. Dinamica acestor indici s-a modificat favorabil pentru ambele categorii de bolnavi, însă deosebirile sunt mai concludente pentru bolnavii cu MBT chimiorezistentă, iar la bolnavii cu germeni sensibili la tratament acestea sunt la nivel de tendințe. Este de menționat că sub acțiunea terapiei antituberculoase în complex cu preparatul BioR, frecvența nivelurilor de reactivitate în dinamică s-a modificat mult mai calitativ și constant pentru ambele categorii de bolnavi.

Generalizând rezultatele pozitive ale dinamicii structurii reacțiilor de adaptare, a nivelurilor și scorurilor de care acestea sunt caracterizate se poate deduce concluzia despre eficiența metodei de corecție prin intermediul adaptogenilor, în cazul dat a preparatului BioR în cadrul terapiei antituberculoase complexe față de schema standard de tratament antituberculos.

Dinamica și direcția modificării reacțiilor de adaptare este în raport direct cu dinamica și direcția modificării indicilor imuni ai organismului. Includerea în terapia complexă a tuberculozei a preparatului BioR conduce la o dinamică pozitivă atât a spectrului reacțiilor de adaptare, cât și a indicilor imuni la bolnavi. Utilizarea numai a tratamentului antituberculos standard nu asigură efectele terapeutice scontate: dinamica spectrului reacțiilor de adaptare nu este una pozitivă, iar modificările indicilor imuni nu sunt concludente.

Rezultatele investigațiilor confirmă, de asemenea, că în faza acută a maladiei manifestările alergiei și sensibilizării celulare pot fi mascate sub intoxicarea tuberculoasă. Utilizarea preparatului polifuncțional BioR (acțiune imunomodulatoare și detoxifiantă nespecifică) duce nu numai la corecția dereglărilor imune dar și la dezintoxicarea organismului bolnavului.

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

Extractul de Eleuterococ (EE) crește rezistența organismului, amânând debutul fazei de epuizare a sindromului de stres, ceea ce duce la stabilizarea atât a schimbului energetic, cât și a organelor și sistemelor regulatorii vitale a organismului. În continuare se produce optimizarea mecanismelor predeterminate ale adaptării imediate și de durată a organismului [49, 182]. În contextul problemei nominalizate, precăutarea medicației cu activitate adaptogenă și imunocorectoare asupra reactivității modificate în infecția tuberculoasă este actuală și oportună.

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 (RAS) la bolnavii cu tuberculoză pulmonară infiltrativă.

Repartiția bolnavilor în funcție de regimurile de tratament administrate este redată în Tabelul 4.10. Analiza efectuată demonstrează distribuția uniformă a acestora atât după sex, cât și după vârstă, confirmând corectitudinea selectării perechilor identice pentru investigație.

Tabelul 4.10. Distribuția bolnavilor conform sexului, regimurilor de tratament și vârsta bolnavilor (num. abs.)

Sexul	Anti-BC+BioR (n=30)	Anti-TBC+EE (n=30)	Anti-TBC (n=30)	Anti-TBC+Placebo (n=23)
Masculin	25	25	25	19
Feminin	5	5	5	4
Vârsta	35,7	37	36	40,1

Frecvența factorilor de risc a fost aproximativ aceeași în toate loturile de bolnavi. Diferențe veridice între frecvențele indicilor nu au fost stabilite, ceea ce la fel confirmă că loturile formate sunt omogene (Tabelul A 2.3).

Frecvența acuzelor de bază a fost aceeași și veridic nu s-a deosebit în toate loturile de bolnavi (Tabelul 4.11). Deosebiri au fost, însă, în durata lor. Durata unor acuze ca tusea, eliminarea sputei și dispneea a fost mai mare printre bolnavii cărora li s-a administrat tratament anti-TBC+Placebo. Printre bolnavii care au primit preparate anti-TBC și BioR, cât și printre bolnavii care au administrat tratament antituberculos și Extract de Eleuterococ, durata acuzelor a fost mai redusă, ceea ce demonstrează că asupra evoluției acestora, ambele preparate demonstrează același după intensitate nivel de activitate. Acuzele la cefalee și durere în cutia toracică de asemenea a fost mai mare printre bolnavii care au primit numai preparate antituberculoase, și printre bolnavii care au primit tratament antituberculos și placebo. Este de menționat că diferența în durata acuzelor la cefalee a fost veridică doar între bolnavii care au primit tratament anti-TBC+EE și bolnavii care au primit numai chimioterapice anti-TBC.

Tabelul 4.11. Frecvența acuzelor de bază la bolnavii cu TB sensibilă în studiu și durata lor (num.abs./% și M±ES, durata în zile)

Acuzele		Anti-TBC+BioR (n=30)	Anti-TBC+EE (n=30)	Anti-TBC (n=30)	Anti-TBC+Placebo (n=23)
Tusă	num.abs./%	30/100,0	30/100,0	30/100,0	23/100,0
	durată în zile	31,6±4,60	28,7±3,09□	58,0±7,82*	48,8±7,24●○
Spută	num.abs./%	30/100,0	30/100,0	26/86,7	20/86,9
	durată în zile	31,6±4,60	21,9±2,21□	58,8±8,97*	50,1±8,13●○
Dispnee	num.abs./%	25/83,3	30/100,0	27/90,0	22/95,7
	durată în zile	31,1±4,13	23,8±2,39□	51,6±5,77*	49,6±7,44●○
Cefalee	num.abs./%	6/20,0	9/30,0	11/36,3	6/26,1
	durată în zile	14,2±4,20	14,3±2,24□	32,0±5,77*	30,7±6,67●○
Toracalii	num.abs./%	13/43,3	17/56,6	12/40,0	9/39,1
	durată în zile	19,8±2,51	16,3±1,60□	32,0±5,99	43,1±9,04●○

Notă: Criteriul Student. Diferențe statistic autentice 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 (+).

Frecvența simptomelor sindromului de intoxicare în caz de tuberculoză pulmonară a fost aceeași și fără deosebiri veridice în toate grupurile de bolnavi (Tabelul A 2.4).

Deosebiri veridice au fost stabilite, însă, în durata simptomelor acestui sindrom. Astfel de simptome ca astenia, transpirația și inapetența au durat mai mult printre bolnavii care au primit numai preparate anti-TBC și bolnavii care au fost supuși tratamentului anti-TBC+Placebo, decât printre bolnavii care au primit preparate anti-TBC și concomitent cu acestea și BioR, sau și Extract de Eleuterococ (Tabelul A 2.4).

Un tablou similar a fost caracteristic și pentru astfel de simptome ca temperatura și iritabilitatea. Deși mai puțin demonstrativ, durata acestor simptome la fel a fost mai mare printre bolnavii care au primit numai preparate anti-TBC, sau preparate anti-TBC+Placebo, comparativ cu bolnavii care au administrat tratament anti-TBC+BioR, sau anti-TBC+EE.

Astfel, s-a confirmat că loturile de bolnavi sunt omogene și pot fi comparate în vederea obținerii unor date obiective referitor la acțiunea adaptogenă și imunocorectoare a preparatului BioR, vis a vis de cea a Extractului de Eleuterococ. Ambele preparate selectate pentru acest studiu, prezintă aceleași ca intensitate niveluri ale activității sale asupra manifestărilor clinice la bolnavii loturilor formate.

Caracteristica structurii și dinamicii RNGA demonstrează că reacția „Stres” a avut până la tratament aceeași și fără deosebiri concludente frecvență în toate loturile de bolnavi (Tabelul 4.12).

Tabelul 4.12. Structura și dinamica RNGA în loturile de bolnavi până și după tratament anti TB asociat cu imunocorector (% , 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±0 Δ	6,7±4,63 Δ	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 \blacksquare	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±9,28 Δ	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±7,85 Δ	13,3±6,31 Δ	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. Diferențe statistice autentice 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 în loturile de bolnavi care au administrat tratament anti-TBC+BioR, sau care au primit tratament anti-TBC+EE. În loturile, unde bolnavii au primit numai preparate anti-TBC, sau tratament anti-TBC+Placebo, frecvența reacției „Stres” la fel s-a diminuat, însă fără deosebiri statistice concludente. Este de menționat că la bolnavii care au administrat concomitent cu preparatele anti-TBC și preparatul BioR, frecvența reacției „Stres” a fost concludent mai redusă, decât la bolnavii care au administrat

numai preparate anti-TBC, sau tratament anti-TBC+Placebo. Astfel, preparatul BioR demonstrează un nivel de activitate mai concentrat asupra frecvenței reacției „Stres”, comparativ cu Extractul de Eleuterococ [6].

Reacția „Antrenament” a avut până la tratament aproximativ aceeași frecvență în toate loturile de bolnavi. După tratament, frecvența reacției „Antrenament” a scăzut veridic doar la bolnavii care au primit tratament anti-TBC+BioR și la bolnavii care au administrat numai tratament anti-TBC. La bolnavii care au primit preparate anti-TBC+EE și bolnavii care au administrat preparate anti-TBC+Placebo frecvența acestei reacții a crescut, deși nu a atins nivelul autenticității statistice (Tabelul 4.12).

Reacția „Activare calmă” cu aceleași niveluri în loturile de bolnavi până la tratament, în dinamica tratamentului, și-a crescut frecvența la fel, în toate loturile de bolnavi, mai concludentă fiind creșterea frecvenței acestei reacții la bolnavii care au administrat tratament anti-TBC și BioR, confirmând nivelul înalt de eficacitate al acestui preparat (Tabelul 4.12).

Frecvența reacției „Activare înaltă” a fost destul de redusă în toate loturile de bolnavi până la tratament. În dinamica tratamentului s-a observat creșterea frecvenței acestei reacții în toate loturile de bolnavi. Doar în loturile, unde bolnavii au primit tratament anti-TBC+BioR, sau unde bolnavii au administrat preparate anti-TBC+EE, această creștere a fost una veridică. Reacțiile „Hiperactivare” au fost prezente doar în cazuri unice în loturile de bolnavi până la tratament și în dinamica acestuia nu s-au modificat concludent (Tabelul 4.12).

Structura și dinamica nivelurilor de reactivitate demonstrează că frecvența nivelului „Foarte scăzut” în dinamica tratamentului s-a redus în loturile unde bolnavii au administrat preparate anti-TBC+BioR, sau preparate anti-TBC+EE (Tabelul 4.13). În celelalte două loturi de bolnavi frecvența nivelurilor „Foarte scăzut” la fel, s-a micșorat însă aceste schimbări au fost comparativ, mai puțin concludente.

Frecvența nivelului „Scăzut” aproximativ aceeași în toate loturile de bolnavi până la tratament, în dinamica acestuia a crescut concludent doar la bolnavii care au primit numai tratament anti-TBC. Printre bolnavii care au administrat preparate anti-TBC+BioR și bolnavii care au primit tratament anti-TBC+Placebo, frecvența nivelurilor „Scăzut” la fel a crescut, însă această creștere nu a fost atât de veridică. La bolnavii care au primit preparate anti-TBC+EE, frecvența nivelurilor „scăzute” în dinamica tratamentului fără modificări (Tabelul 4.13).

Tabelul 4.13. Structura și dinamica nivelurilor de reactivitate până și după tratament în loturile de bolnavi cu TB sensibilă (% , M±ES)

Nivelul de reactivitate	Anti-TBC+BioR (n=30)	Anti-TBC+EE (n=30)	Anti-TBC (n=30)	Anti-TBC+Placebo (n=23)
Mult scăzut până după	33,3±8,75	30,0±8,51	10,0±5,57*	26,1±9,36
	0±0Δ	0±0Δ	3,3±3,33	18,2±8,22●○
Scăzut până după	53,3±9,26	60,0±9,10	63,3±8,95	65,2±10,2
	70,0±8,51	60,0±9,10□	86,7±6,31Δ	78,3±8,79
Mediu până după	10,0±5,57	10,0±5,57	23,0±7,85	8,7±6,01
	16,7±6,92	30,0±8,51Δ□	6,7±4,63	8,7±6,01○
Înalt până după	10,0±5,57	3,3±3,33	3,3±3,33	0±0
	6,7±4,63	6,7±4,63	3,3±3,33	4,4±4,35

Notă: Criteriul Student. Diferențe statistic autentice 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).

Nivelurile „Mediu” ale RNGA au avut aproape aceeași frecvență până la tratament în grupurile unde bolnavii au primit concomitent cu preparatele anti-TBC și preparatul BioR, sau și Extractul de Eleuterococ. În dinamica tratamentului, frecvența acestui nivel a crescut la acești bolnavi, însă veridică a fost dinamica acestui indice doar la bolnavii care au administrat tratament anti-TBC+EE. Printre bolnavii care au primit numai tratament anti-TBC acest indice a scăzut, iar printre bolnavii care au administrat tratament anti-TBC+Placebo fără modificări.

Frecvența nivelurilor „Înalt” ale RNGA în toate loturile de bolnavi a fost foarte redusă și în dinamica tratamentului fără modificări.

Scorurile RNGA în dinamica tratamentului s-au majorat în toate loturile de bolnavi, dar cel mai clar și mai concentrat doar la bolnavii care au primit concomitent cu preparatele anti-TBC, preparatul BioR sau Extractul de Eleuterococ (Tabelul 4.14).

Tabelul 4.14. Dinamica scorurilor RNGA în loturile de bolnavi până și după tratament (M±ES)

Scorul	Anti-TBC+BioR (n=30)	Anti-TBC+EE (n=30)	Anti-TBC (n=30)	Anti-TBC+Placebo (n=23)
Notele până după	612±146,3	341±61,8□	541±72,9	389±76,1
	1091±172,8Δ	816±121,8Δ	653±76,9*	477±76,1●○
Diferența	480±208,8	476±122,2□	115±72,8	88±68,9○

Notă: Criteriul Student. Diferențe statistic autentice 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).

Este notabil că nivelurile scorurilor RNGA la bolnavii care au primit preparate anti-TBC+BioR au fost concludent mai înalte decât la bolnavii care au primit numai tratament anti-TBC și comparativ cu bolnavii care au administrat preparate anti-TBC+Placebo. Analiza comparată demonstrând astfel, activitatea mult mai pronunțată și favorabilă a preparatului BioR asupra dinamicii scorurilor RNGA până și după tratament la bolnavii cu tuberculoză pulmonară. Totodată și diferența în scorurile RNGA a fost mult mai mare la bolnavii care au primit concomitent cu chimioterapice anti-TBC și Extractul de Eleuterococ, comparativ cu bolnavii care au primit sau numai tratament anti-TBC și cu bolnavii care au primit tratament anti-TBC+Placebo

Prin urmare, analiza comparată efectuată nu permite a deduce o careva concluzie asupra activității favorabile prevalente sau numai a preparatului BioR, sau numai a Extractului de Eleuterococ asupra dinamicii structurii, nivelurilor și scorurilor RNGA la bolnavii cu tuberculoză pulmonară incluși în acest studiu. După dinamica unor indici este mai activ preparatul BioR, după alți indici – Extractul de Eleuterococ. La prima vedere, se poate concluziona că ambele preparate manifestă un nivel pozitiv similar asupra structurii și nevrurilor RNGA, precum și asupra dinamicii acestora.

În continuare este redată analiza reactivității imune și a rezistenței preimune la bolnavii cu tuberculoză pulmonară din loturile investigate. Aceste două stări și dinamica lor au fost analizate de noi în calitate de exemple de reacții adaptative specifice, și la bolnavii incluși în prezentul studiu au avut următoarele particularități.

Conținutul leucocitelor la internare a fost majorat în toate loturile de bolnavi. După tratament, în loturile unde bolnavii au primit tratament anti-TBC și concomitent cu acesta preparatul BioR, sau/și Extractul de Eleuterococ, conținutul de leucocite s-a micșorat veridic. La bolnavii care au administrat numai chimioterapice antituberculoase și la bolnavii care au primit tratament anti-TBC+Placebo doar o tendință spre descreșterea conținutului de leucocite (Tabelul 4.15).

Neutrofilele segmentate au avut până la tratament aproximativ aceleași niveluri la toți bolnavii. În dinamica tratamentului, neutrofilele segmentate s-au micșorat la toți bolnavii, nivelul de concludență fiind atins doar la bolnavii care au primit chimioterapice antituberculoase și concomitent cu acestea și BioR-ul, ceea ce confirmă o activitate mult mai concentrată a preparatului asupra dinamicii acestui indice (Tabelul 4.15).

Conținutul de neutrofile nesegmentate la externare a prezentat valori veridic scăzute doar în loturile unde bolnavii ai primit tratament antituberculos și concomitent cu acesta preparatul BioR sau Extractul de Eleuterococ. În celelalte loturi, descreșterea conținutului de neutrofile nesegmentate - neconfirmată prin autenticitate statistică (Tabelul 4.15).

Tabelul 4.15. Formula leucocitară în loturile de bolnavi până și după tratament (% , M±ES)

Indicii	Persoane sănătoase (n=50)	Anti-TBC+BioR (n=30)	Anti-TBC+EE (n=30)	Anti-TBC (n=30)	Anti-TBC+Placebo (n=23)
Leucocite până după (x109/l)	6,0±0,12	8,1±0,55	8,7±0,56	7,9±0,44	9,1±0,52
		6,1±0,27 [■]	7,3±0,38 ^Δ	7,4±0,35 ^{*+}	8,9±0,46 ^{●○}
N. segmentate până după	65,3±0,33	66,2±1,53 [■]	59,5±1,78 [□]	65,4±1,57	67,7±2,01 [○]
		58,8±1,16 ^Δ	57,3±1,49 [□]	62,6±1,32 [*]	63,3±2,09 [○]
N. nesegmentate până după	3,9±0,08	3,6±0,78	5,3±0,84 [□]	2,3±0,66	2,7±0,72 [○]
		1,1±0,38 [■]	2,4±0,46 ^Δ	1,6±0,45	1,8±0,61
Eozinofile până după	1,8±0,10	1,9±0,30	2,9±0,53	2,7±0,42	2,6±0,51
		3,5±0,47 ^Δ	3,1±0,44	3,6±0,55	4,8±1,04
Limfocite până după	25,6±0,39	21,7±1,37	20,1±1,50	23,2±1,34	21,0±1,72
		29,3±0,89 ^Δ	27,9±1,21 ^Δ	25,9±1,19 [*]	24,6±1,62 [●]
Monocite până după	5,4±0,24	6,6±0,64 [■]	12,1±0,83 [□]	6,3±0,54	6,0±0,72 [○]
		7,1±0,51 [■]	9,1±0,62 ^{Δ□}	6,3±0,54	5,6±0,52 ^{●○}

Notă: Criteriul Student. Diferențe statistic autentice 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).

Eozinofilele au avut la bolnavi până la tratament valori veridic mai mari decât la persoanele sănătoase. Post tratament, conținutul eozinofilelor în loturile de bolnavi s-a majorat, nivelul de autenticitate pentru valorile post terapeutice fiind atins de asemenea în lotul unde bolnavii au primit tratament anti-TBC+BioR, confirmând și în acest caz activitatea mult mai pronunțată a acestui preparat (Tabelul 4.15).

Conținutul limfocitelor mai mic până la tratament la bolnavii incluși în studiu față de persoanele sănătoase, a evoluat în dinamica tratamentului spre majorare, nivelurile post terapeutice ale acestui indice atingând nivelul de concludență la bolnavii care au primit preparate anti-TBC și BioR, precum și la bolnavii care au administrat chimioterapice anti-TBC și Extractul de Eleuterococ. În celelalte două loturi de bolnavi doar tendințe de modificare a acestui indice (Tabelul 4.15).

Conținutul monocitelor, atât până la tratament, cât și după acesta a prezentat valori mai înalte comparativ cu cele ale persoanelor sănătoase. Doar la bolnavii tratați cu preparate anti-

TBC și cu Extractul de Eleuterococ, conținutul de monocite s-a micșorat, ceea ce confirmă o activitate mai pronunțată a acestui preparat (Tabelul 4.15).

Prin urmare, pe baza componentelor formulei leucocitare și a dinamicii lor nu se poate (luând în considerare intensitatea acțiunii asupra indicilor leucogramei) plasa în prim plan activitatea a careva din preparatele supuse studiului. Ca și în cazurile analizate anterior, după dinamica unor indici mai activ s-a dovedit a fi preparatul BioR, după dinamica altora – Extractul de Eleuterococ. Privite la general, ambele preparate induc cu aceeași intensitate a activității sale o dinamică favorabilă a componentelor formulei leucocitare.

Indicii calculați în baza elementelor hemoleucogramei și care reflectă starea reactivității imune a organismului și a proceselor de adaptare, în dinamica tratamentului la fel s-au modificat (Tabelul 4.16).

Tabelul 4.16. Indicii leucocitari în loturile de bolnavi până și după tratament (un.conv., $M \pm ES$)

Indicii	Persoane sănătoase (n=50)	Anti-TBC+BioR (n=30)	Anti-TBC+EE (n=30)	Anti-TBC (n=30)	Anti-TBC+Placebo (n=23)
ILI până după	0,38±0,008	0,32±0,027	0,32±0,030	0,37±0,030	0,33±0,039
		0,50±0,024 Δ	0,47±0,029 Δ	0,43±0,028	0,44±0,045
ILI _K până după	0,95±0,043	1,42±0,231	1,22±0,254	1,09±0,175	1,18±0,164
		0,55±0,066 Δ	0,63±0,081 Δ	0,95±0,203	0,67±0,133 Δ
ILA până după	1,17±0,061	1,23±0,154	1,10±0,229	1,03±0,161	1,08±0,140
		0,54±0,064 Δ	0,58±0,081 Δ	0,92±0,193	0,65±0,127 Δ
IA până după	0,37±0,007	0,31±0,028	0,31±0,035	0,35±0,027	0,31±0,036
		0,49±0,023 Δ	0,47±0,035 Δ	0,41±0,025*	0,40±0,048

Notă: Criteriul Student. Diferențe statistice autentice 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).

Astfel, indicele leucocitar de imunoreactivitate (ILI) în dinamica tratamentului s-a majorat în loturile de bolnavi, dar concludent numai la bolnavii care au primit tratament anti-TBC+BioR și la bolnavii care au administrat preparate anti-TBC+EE. Indicele leucocitar de intoxicație Kalf-Kalif (ILI_K) care a fost în loturile de bolnavi mai înalt la internare comparativ cu persoanele sănătoase, în dinamica tratamentului s-a micșorat veridic în toate loturile, excepție – lotul unde bolnavii au primit numai tratament anti-TBC. Indicele de adaptare (IA) scăzut până la tratament comparativ cu persoanele sănătoase, după tratament s-a majorat veridic doar la bolnavii care au primit tratament anti-TBC+BioR și la bolnavii care au administrat preparate anti-TBC+EE. Indicele leucocitar al alergiei (ILA) din contra, în dinamica tratamentului s-a micșorat

concludent în toate loturile de bolnavi, cu excepția lotului unde bolnavii au primit numai tratament anti-TBC. Astfel, ambele preparate (BioR și EE) influențează favorabil, cu aceeași intensitate a activității sale dinamice indicilor care reflectă starea reactivității imune a organismului și a proceselor de adaptare a bolnavilor cu tuberculoză pulmonară [5].

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 în toate loturile de bolnavi (Tabelul 4.17).

Tabelul 4.17. Conținutul limfocitelor T, a subpopulațiilor lor și a limfocitelor B în loturile de bolnavi până și după tratament (M±ES)

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±0,87 Δ	60,4±0,63 Δ \square	56,0±0,85 Δ	55,8±0,90 Δ \bullet \circ
L-CD4 până după	43,7±0,85	39,4±0,82	39,9±0,68	40,4±0,80	39,1±0,87
		42,7±1,19 Δ	44,6±0,94 Δ \square	41,1±0,82	40,7±0,78 \circ
L-CD8 până după	16,6±0,72	15,1±1,10	14,1±0,94	13,3±1,05	13,8±1,11
		17,9±1,09	15,8±0,85	14,9±0,97*	15,1±0,99
CD4/CD8 până după	3,0±0,17	3,5±0,53	3,5±0,48	3,9±0,49	3,4±0,35
		2,8±0,26	3,2±0,28	3,4±0,37	3,0±0,23
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±0,64 Δ	25,7±0,45 Δ \square	28,4±0,69 Δ	28,4±0,74 \circ

Notă: Criteriul Student. Diferențe statistice autentice 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 Eleuterococ, conținutul limfocitelor CD3 a fost la externare concludent mai înalt, decât la bolnavii care au primit numai chimioterapice 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 4.17).

Subpopulațiile limfocitare T-helperi (CD4) au avut la internare aproximativ aceleași niveluri scăzute comparativ cu persoanele sănătoase. După tratament, nivelurile subpopulațiilor limfocitare CD4 au crescut veridic numai în grupurile de bolnavi care au primit tratament anti-

TBC+BioR și grupurile unde bolnavii au primit preparate anti-TBC+EE. Comparativ, valorile conținutului CD4 la bolnavii care au primit tratament anti-TBC+EE au devenit mai înalte postcurativ, față de valorile post terapeutice ale limfocitelor CD4 determinate la bolnavii tratați cu preparate anti-TBC+Placebo, precum și față de valorile post tratament ale T- helperilor apreciate la bolnavii supuși numai tratamentului anti-TBC. Prin urmare, Extractul de Eleuterococ este cel care asigură prin activitatea sa mai concentrată o evoluție terapeutică favorabilă a conținutului limfocitelor CD4 la bolnavii cu tuberculoză pulmonară (Tabelul 4.17).

Conținutul de limfocite T-supresor (CD8) scăzut la internare comparativ cu persoanele sănătoase, după tratament s-a majorat concludent în toate loturile de bolnavi. Pentru acest indice, valorile post tratament ale lui au fost mai înalte la bolnavii care au primit tratament anti-TBC+BioR, comparativ cu valorile post tratament ale bolnavilor care au administrat numai preparate anti-TBC. În acest caz, preparatul BioR este cel care influențează prin activitatea sa dinamica pozitivă a conținutului limfocitelor CD8 la bolnavii cu tuberculoză pulmonară. Raportul CD4/CD8 supranormă la internare, în dinamică a prezentat o tendință neclară de scădere și fără veridicitate statistică (Tabelul 4.17).

Conținutul limfocitelor B (CD19) la internare a fost majorat în toate loturile de bolnavi. După tratament, conținutul CD19 s-a micșorat concludent la bolnavii care au primit tratament anti-TBC+BioR, 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 Eleuterococ este remediul care prin activitatea sa mai concentrată asigură o dinamică pozitivă a conținutului CD19 la bolnavii cu tuberculoză pulmonară.

Ca și în cazurile analizate anterior, pe baza celor expuse nu se poate deduce concluzia despre prevalența acțiunii unuia sau altuia preparat inclus în acest eșantion de cercetare, dat fiind că după unii indici și dinamica lor mai activ s-a dovedit a fi preparatul BioR, iar după alți indici și dinamica lor – Extractul de Eleuterococ. Vom menționa că ambele preparate, la general, acordă (cu aceeași intensitate) o acțiune pozitivă asupra proceselor de normalizare a conținutului limfocitelor CD3 și a subpopulațiilor lor, cât și a limfocitelor CD19.

Analiza comparată a dinamicii unor indici ai imunității umorale demonstrează că titrele IgG înalte până la internare (Tabelul A 2.5), în dinamica tratamentului au scăzut concludent în loturile unde bolnavii au primit tratament anti-TBC și concomitent cu acesta preparatul BioR

($p < 0,001$) sau Extractul de Eleuterococ ($p < 0,001$), comparativ cu bolnavii care au primit tratament anti-TBC+Placebo sau numai tratament anti-TBC ($p < 0,01$) (Tabelul A 2.5).

Nivelurile IgA înalte la internare, în dinamica tratamentului s-au micșorat în toate loturile de bolnavi, dar veridic și mai concentrat acest indice s-a micșorat la bolnavii care au administrat preparate anti-TBC și concomitent cu acestea preparatul BioR ($p < 0,001$) și la bolnavii care au primit preparate anti-TBC și Extractul de Eleuterococ ($p < 0,001$). Este notabil, că în aceste loturi, titrele IgG la externare au fost mai înalte comparativ cu bolnavii care au primit tratament anti-TBC+Placebo (Tabelul A 2.5).

Tabloul a fost unul similar și pentru titrele IgM. Înalte la internare, în dinamica tratamentului titrele IgM s-au micșorat de asemenea în toate loturile, veridică însă, a fost descreșterea lor doar la bolnavii care au primit tratament anti-TBC+BioR, confirmând astfel acțiunea lui pozitivă mai concentrată asupra acestui indice (Tabelul A 2.5).

Nivelurile înalte ale IgE la internare, în dinamica tratamentului la fel s-au micșorat în toate loturile de bolnavi, cu excepția bolnavilor care au primit numai tratament anti-TBC.

Nivelurile anticorpilor normali în reacția Paul-Bunel (R. P-B) scăzute la internare, în dinamica tratamentului au crescut în toate loturile, excepție – lotul unde bolnavii au administrat numai preparate anti-TBC (Tabelul A 2.5).

Complexele imune circulante (CIC) au avut până la tratament niveluri înalte în toate loturile de bolnavi comparativ cu persoanele sănătoase. După tratament, complexe imune circulante și-au diminuat veridic nivelurile în loturile unde bolnavii au primit tratament anti-TBC și concomitent cu acesta preparatul BioR sau Extractul de Eleuterococ. Tot la acești bolnavi, titrele complexelor imune circulante la externare au fost veridic mai scăzute, comparativ cu bolnavii supuși numai tratamentului anti-TBC sau comparativ cu bolnavii supuși tratamentului anti-TBC+Placebo (Tabelul A 2.5).

Prin urmare, atât preparatul BioR, cât și Extractul de Eleuterococ au normalizat prin activitatea lor titrele complexelor imune circulante la bolnavii incluși în studiu. Totuși, nivelul de activitate al preparatului BioR asupra acestui indice a fost unul mai concentrat față de activitatea manifestată de către Extractul de Eleuterococ.

În dinamica tratamentului la bolnavii incluși în studiu s-a modificat activitatea hemolitică totală a complementului (AHTC) și viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) (Tabelul 4.18). Activitatea hemolitică totală a complementului (CH 50) scăzută la internare comparativ cu

persoanele sănătoase, în dinamica tratamentului s-a intensificat veridic în toate loturile de bolnavi, cu excepția bolnavilor care au primit tratament anti-TBC+Placebo.

Viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) a fost la internare veridic mai mare la bolnavi comparativ cu persoanele sănătoase. O scădere autentică a vitezei de sedimentare a hematiilor s-a produs în dinamica tratamentului bolnavilor au primit tratament anti-TBC și concomitent cu acesta preparatul BioR sau Extractul de Eleuterococ. La externare VSH a avut nivele veridic mai diminuate la bolnavii care au administrat concomitent cu preparatele anti-TBC și preparatul BioR față de nivelurile VSH determinate post tratament la bolnavii supuși tratamentului anti-TBC și acțiunii Extractului de Eleuterococ. BioR-ul este în cazul dat preparatul care prezintă o acțiune mult mai concentrată de normalizare a acestui indice la bolnavii cu tuberculoză pulmonară (Tabelul 4.18).

Tabelul 4.18. Unii indici ai rezistenței preimune în grupurile de bolnavi până și după tratament (M±ES)

Indicii	Persoane sănătoase (n=50)	Anti-TBC+BioR (n=30)	Anti-TBC+EE (n=30)	Anti-TBC (n=30)	Anti-TBC+Placebo (n=30)	
Activitatea hemolitică totală a complementului (CH50)	până	59,5±1,56	55±1,7	54±1,5	52±1,4	51±1,9
	după		67±2,0 Δ	64±1,2 Δ \square	57±1,8 Δ *	56±2,6 \bullet \circ
Viteza de sedimentare a hematiilor. (mm/oră)	până	6,0±0,32	28,0±3,79 \blacksquare	45,7±2,72 \square	24,4±3,54	27,3±4,13 \square
	după		12,8±2,38 Δ \blacksquare	29,0±3,43 Δ \square	18,0±2,58	24,7±3,70 \bullet

Notă: Criteriul Student. Diferențe statistic autentice între anti-TBC+BioR și anti-TBC+EE(\blacksquare), anti-TBC+BioR și anti-TBC+Placebo (\bullet), anti-TBC+BioR și anti-TBC (*), anti-TBC+EE și anti-TBC+Placebo (\circ), anti-TBC+EE și anti-TBC (\square), anti-TBC+Placebo și anti-TBC (\square), între indici până și după tratament (Δ).

Viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) a fost la internare veridic mai mare la bolnavi comparativ cu persoanele sănătoase. O scădere autentică a vitezei de sedimentare a hematiilor s-a produs în dinamica tratamentului bolnavilor au primit tratament anti-TBC și concomitent cu acesta preparatul BioR sau Extractul de Eleuterococ. La externare VSH a avut nivele veridic mai diminuate la bolnavii care au administrat concomitent cu preparatele anti-TBC și preparatul BioR față de nivelurile VSH determinate post tratament la bolnavii supuși tratamentului anti-TBC și acțiunii Extractului de Eleuterococ. BioR-ul este în cazul dat preparatul care prezintă o

acțiune mult mai concentrată de normalizare a acestui indice la bolnavii cu tuberculoză pulmonară (Tabelul 4.18).

Este de menționat faptul, că ambele preparate normalizează unii indici ai rezistenței preimune la bolnavii de tuberculoză pulmonară incluși în studiu. Acțiunea normalizantă a preparatului BioR, însă, este una mai pronunțată față de efectele normalizante exercitate de către Extractul de Eleuterococ (Tabelul 4.18).

Prin urmare, la analiza comparată a dinamicii structurii reacțiilor de adaptare nespecifice generale, precum și a indicilor reactivității imune și rezistenței preimune în calitate de exemplu a reacțiilor de adaptare specifice la bolnavii cu tuberculoză pulmonară incluși în studiu, se pot deduce următoarele. Preparatul BioR și Extractul de Eleuterococ cooptate tratamentului anti-TBC amplifică eficacitatea tratamentului prin normalizarea structurii RNGA și corecția tulburărilor RAS. În cadrul tratamentului anti-TBC, activitatea de corecție și normalizare asupra structurii RNGA și tulburărilor RAS a preparatului BioR este una mai pronunțată comparativ cu efectele normalizante și corectoare exercitate de către Extractul de Eleuterococ. Caracterul adaptogen al acțiunii preparatului BioR confirmat asupra dinamicii structurii RNGA și tulburărilor RAS (aceiași și comparabil cu activitatea adaptogenului Extractul de Eleuterococ) permite a include acest preparat în categoria preparatelor adaptogene în practica fiziopneumologică. Totodată ambele preparate pot fi recomandate pentru a fi incluse în schema de tratament anti-TBC în scopul eficientizării terapiei antituberculoase.

În continuarea studiului, am încercat a determina care sunt mecanismele ce asigură efectele adaptogene atât ale preparatului BioR, cât și ale Extractului de Eleuterococ.

Se știe că procesele metabolice ale celulelor imune determină calitatea reactivității imune a organismului. Schimbările și tulburările metabolismului celulelor imune pot conduce la dereglarea reacțiilor imune. Printre factorii care induc modificări ale metabolismului celulelor imunocompetente este acțiunea antigenică sau a reacției de stres. Evident, o influență mare asupra metabolismului celulelor imune au și manifestările infecției tuberculoase astfel ca intoxicația tuberculoasă, intoxicația ca efect advers a medicamentului, toxinele micobacteriene. Toți acești factori influențează nefavorabil asupra metabolismului celulei imune [55].

Studii asupra spectrului citoenzimatic al limfocitelor au demonstrat că acestea sînt strîns legate de funcțiile sale - imună celulară și umorală, pe care le îndeplinesc. În citoplasma limfocitelor a fost identificată activitatea diverselor dehidrogenaze conectate la glicoliză, ciclul Crebs, metabolismul aminoacizilor și cel lipidic. Enzimele se identifică în toate populațiile

limfocitare, însă activitatea lor este diferită. Spre exemplu, o astfel de imunodeficiență ca hipogammaglobulinemia se caracterizează prin descreșterea activității lactatdehidrogenazei, malatdehidrogenazei și fosfatazei acide, iar enzimopatia înăscută, condiționată de dereglarea funcției glucozo-6-fosfatdehidrogenaza, conduce la diminuarea capacității de formare a rozetelor de către limfocitele umane cu eritrocitele de berbec, asociindu-se cu creșterea frecvenței maladiilor infecțioase.

În limfocitele umane au fost identificate enzimele lanțului glicolitic. Dintre acestea cea mai mică activitate o manifestă hexokinaza, fosfofructokinaza și aldolaza. Este detaliat spectrul izoenzimic al lactatdehidrogenazei: din cele 5 fracții cunoscute în limfocite prevalează fracțiile I, II și III. În limfocitele T este prezent un conținut semnificativ mai înalt al fracției I lactat dehidrogenazice, comparativ cu limfocitele B [82].

Astfel, a fost detaliată dinamica indicilor metabolismului energetic al limfocitului după datele consumului de glucoză din mediul de cultivare a limfocitelor, activitatea lactat dehidrogenazei și aldolazei limfocitelor. Aceste enzime reprezintă schematic etapele: incipientă – intermediară – finală ale metabolismului energetic al limfocitului.

Pentru stabilirea caracterului acțiunii preparatului BioR și a Extractului de Eleuterococ asupra activității funcționale a limfocitelor, bolnavilor le-a fost executată reacția de transformare blastică a limfocitelor cu fitohemaglutinina (RTBL+PHA) (Tabelul 4.19).

Tabelul 4.19. Indicii activității funcționale a limfocitelor în grupurile de bolnavi până și după tratament (M±ES)

Indicii	Persoane sănătoase (n=50)	Anti-TBC+BioR (n=30)	Anti-TBC+EE (n=30)	Anti-TBC (n=30)	Anti TBC+Placebo (n=23)
RTBL până după	79,9±1,16	59,9±1,66	61,1±1,24	59,3±1,66	59,8±2,03
		69,5±1,56Δ	69,2±1,02Δ□	64,4±1,36Δ*	65,1±1,73○
CGL până după	4,7±0,20	2,21±0,164	2,14±0,138	1,83±0,112	1,84±0,095
		2,81±0,184Δ	2,75±0,139Δ□	2,20±0,126Δ*	2,10±0,120●○
LDH până după	167±5,7	153±7,9	152±6,8□	124±5,8*	125±5,6●○
		183±9,8Δ	185±7,5Δ□	147±7,7Δ*	141±7,8●○
Aldolaza până după	5,0±0,18	1,5±0,09	1,5±0,08	1,4±0,09	1,3±0,08
		2,1±0,15Δ	1,9±0,12Δ	1,7±0,10*	1,5±0,13●○

Notă: Criteriul Student. LDH – lactatdehidrogenaza, CGL – consumul de glucoză de către limfocite, RTBL – reacția de transformare blastică a limfocitelor cu fitohemaglutinina. Diferențe statistice autentice 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).

Astfel, nivelurile activității funcționale a limfocitelor mai scăzute și fără deosebiri veridice la internare comparativ cu persoanele sănătoase, în dinamica tratamentului au crescut concludent în toate loturile de bolnavi, cu excepția bolnavilor care au primit tratament anti-TBC+Placebo. În posttratament, cele mai înalte niveluri ale activității funcționale a limfocitelor au fost la bolnavii care au primit tratament anti-TBC și concomitent cu acesta preparatul BioR, precum și la bolnavii care au administrat preparate anti-TBC și Extractul de Eleuterococ (Tabelul 4.19).

Pentru stabilirea acțiunii preparatului BioR și a Extractului de Eleuterococ asupra consumului de glucoză de către limfocite (CGL) din mediul de cultură, bolnavilor le-au fost determinate nivelurile de consum a glucozei în supernatant. Datele obținute la externare au relevat niveluri în creștere a consumului glucozei în toate grupurile de bolnavi, excepție – bolnavii care au primit tratament anti-TBC+Placebo. Și în acest caz, cele mai înalte niveluri de consum a glucozei post tratament le-au avut bolnavii care au primit preparate anti-TBC și BioR.

În procesul de proliferare a limfocitului are loc majorarea conținutului de lactat dehidrogenază (LDH), enzimă care reglează intensitatea proceselor aerobe și anaerobe de asigurare cu energie a celulei, reflectă capacitatea metabolismului și specificitatea funcțională a celulelor și țesuturilor. De aceea utilizarea acestei enzime în calitate de indice specific al integrității funcționale a celulelor permite a aprecia activitatea funcțională a limfocitelor (Tabelul 4.19).

Conținutul limfocitelor la internare a fost mai scăzut comparativ cu persoanele sănătoase. În dinamica tratamentului s-a produs creșterea conținutului LDH în limfocitele tuturor bolnavilor, cu excepția bolnavilor care au primit tratament anti-TBC+Placebo (Tabelul 4.24).

Conținutul aldolazei limfocitelor, la fel, a fost la internare mai scăzut comparativ cu persoanele sănătoase. După tratament, conținutul aldolazei a crescut doar în limfocitele bolnavilor care au primit chimioterapice antituberculoase și concomitent cu acestea și preparatul BioR, sau și Extractul de Eleuterococ. La externare, cel mai înalt conținut al aldolazei limfocitelor a fost determinat la bolnavii tratați cu preparate anti-TBC și preparatul BioR (Tabelul 4.19).

Prin urmare, preparatul BioR acționează ca un imunocorector asupra reactivității imune a organismului manifestând o activitate imunocorectoare mai pronunțată decât cea a Extractului de Eleuterococ asupra activității funcționale și a sistemului enzimatic a limfocitelor (lactat dehidrogenaza și aldolaza limfocitelor) o activitate imunocorectoare mai pronunțată decât cea a Extractului de Eleuterococ.

A fost stabilit caracterul acțiunii celor două preparate adaptogene asupra indicilor fagocitozei în loturile de bolnavi până și după tratament (Tabelul 4.20). În acest scop a fost executat testul NBT cu sângele bolnavilor. Conform datelor acestui test, activitatea funcțională a neutrofilelor care a avut aproximativ aceleași și fără deosebiri niveluri comparativ cu persoanele sănătoase, în dinamica tratamentului s-a intensificat în loturile de bolnavi care au primit tratament anti-TBC și preparatul BioR, sau și Extractul de Eleuterococ. La externare, cele mai înalte niveluri ale activității funcționale a limfocitelor le-au avut bolnavii care au administrat preparate anti-TBC+BioR ($p < 0,01$), comparativ cu bolnavii care au primit tratament anti-TBC+EE ($p < 0,05$).

Tabelul 4.20. Indicii fagocitozei în loturile de bolnavi până și după tratament ($M \pm ES$)

Indicii	Persoane sănătoase (n=50)	Anti-TBC+BioR (n=30)	Anti-TBC+EE (n=30)	Anti-TBC (n=30)	Anti-TBC+Placebo (n=23)
NBT până după	0,14±0,006	0,13±0,009	0,13±0,008	0,14±0,013	0,15±0,008
		0,20±0,010 Δ ■	0,16±0,006 Δ	0,17±0,015	0,17±0,009
NF până după	76,9±0,86	80,4±1,72	79,6±1,60	80,2±1,58	81,1±1,72
		89,0±1,91 Δ	85,0±1,65 Δ	84,0±1,61	85,0±1,70
IF până după	4,61±0,17	5,5±0,27	5,1±0,15	5,3±0,26	5,6±0,27
		6,7±0,26 Δ ■	5,5±0,14 Δ	6,0±0,29	6,3±0,28 \circ

Notă: Criteriul Student. Diferențe statistice autentice 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).

Caracterul acțiunii preparatului BioR și a Extractului de Eleuterococ asupra capacității de fagocitare a neutrofilelor a fost stabilit în baza datelor indicelui fagocitar (Tabelul 4.20). La internare, numărul fagocitar al neutrofilelor a avut niveluri apropiate și fără deosebiri autentice. În dinamica tratamentului, numărul fagocitar al neutrofilelor s-a majorat veridic doar la bolnavii care au primit tratament anti-TBC și preparatul BioR, sau și Extractul de Eleuterococ. Și în acest caz, cele mai înalte valori ale numărului fagocitar al neutrofilelor în posttratament au fost la bolnavii care au administrat chimioterapice anti-TBC și preparatul BioR ($p < 0,01$), comparativ cu bolnavii care au primit preparate anti-TBC și Extractul de Eleuterococ ($p < 0,05$).

Acțiunea preparatului BioR și a Extractului de Eleuterococ asupra activității fagocitozei a fost apreciată după datele indicelui fagocitar (IF) (Tabelul 4.20). La internare, indicele fagocitar nu s-a deosebit în loturile de bolnavi și a fost ceva mai mărit ca la persoanele sănătoase. După tratament, indicele fagocitar al neutrofilelor a crescut veridic doar la bolnavii care au primit

tratament antituberculos și preparatul BioR sau și Extractul de Eleuterococ. Creșterea acestui indice a fost însă una mai concludentă la bolnavii care au administrat concomitent cu tratamentul anti-TBC și preparatul BioR ($p < 0,01$), comparativ cu bolnavii care au administrat preparate anti-TBC și Extractul de Eleuterococ ($p < 0,05$).

Prin urmare, și asupra fagocitozei neutrofilelor, preparatul BioR acționează ca un adaptogen (activitate comparabilă cu cea a adaptogenului Extractul de Eleuterococ) exercitând o acțiune imunocorectoare mai pronunțată, decât Extractul de Eleuterococ asupra indicilor principali ai celulelor fagocitante (activitatea funcțională, numărul fagocitar, indicele fagocitar al neutrofilelor).

În pofida acestor rezultate, indicii celulelor fagocitante analizați mai sus sunt dependenți de activitatea metabolică a celulei și de enzimele ei. În acest context, a fost apreciată și analizată activitatea preparatului BioR și a Extractului de Eleuterococ asupra fosfatazei acide și fosfatazei bazice a neutrofilelor, ca enzime cu un rol crucial în procesele celulare de oxido-reducere (Tabelul 4.21).

Tabelul 4.21. Fosfataza acidă, fosfataza bazică (mcg/ml/oră), și lactat dehidrogenaza (U/I) neutrofilelor în loturile de bolnavi până și după tratament ($M \pm ES$)

Indicii	Persoane sănătoase (n=50)	Anti-TBC+BioR (n=30)	Anti-TBC+EE (n=30)	Anti-TBC (n=30)	Anti-TBC+Placebo (n=23)
Fosfataza acidă până după	8,5±3,24	33,5±1,21	34,2±1,16	30,8±1,35	30,6±1,49
		41,6±1,37 \blacksquare	37,9±0,97 Δ	35,5±1,86 Δ *	33,1±2,18 \bullet \circ
Fosfataza bazică până după	35,2±2,86	34,6±2,43	33,7±1,24	31,2±1,53	32,8±1,28
	4	46,6±1,57 \blacksquare	37,0±0,88 Δ	35,4±1,74*	36,9±2,02 \circ
Lactatdehidrogenaza până după	882±29	1528±57	1577±38	1499±55	1617±47
		1279±37 \blacksquare	1480±23 Δ \square	1322±71	1439±82

Notă: Criteriul Student. Diferențe statistic autentice între anti-TBC+BioR și anti-TBC+EE (\blacksquare), anti-TBC+BioR și anti-TBC+Placebo (\bullet), anti-TBC+BioR și anti-TBC (*), anti-TBC+EE și anti-TBC+Placebo (\circ), anti-TBC+EE și anti-TBC (\square), anti-TBC+Placebo și anti-TBC (+), între indici până și după tratament (Δ).

Microelementele joacă un rol important în starea reactivității imune și alergice a organismului. Dezvoltarea reactivității alergice se produce pe fonul micșorării conținutului de microelemente, în special a zincului, iar normalizarea nivelurilor acestuia duce la activarea rezistenței preimune. Preparatul BioR conține în compoziția sa și microelementele, inclusiv

zincul și de aceea noi am analizat nivelurile enzimelor nominalizate, activitatea cărora depinde direct de acest microelement.

Activitatea fosfatazei acide la bolnavi au fost antecurativ mai scăzută comparativ cu persoanele sănătoase. După tratament, activitatea acestei enzime s-a majorat în neutrofilele tuturor loturilor de bolnavi, cu excepția lotului unde bolnavii au primit tratament anti-TBC+Placebo. La externare, cea mai înaltă activitate a fosfatazei acide în neutrofilele s-a apreciat la bolnavii care au primit tratament anti-TBC+BioR ($p < 0,001$), menționând că la bolnavii care au administrat preparate anti-TBC+EE, modificarea activității acestui indice a fost mai puțin expresivă ($p < 0,01$) (Tabelul 4.21).

Activitatea fosfatazei bazice a avut antecurativ la bolnavi, nivele apropiate de cele ale persoanelor sănătoase. După tratament, activitatea fosfatazei bazice a crescut în toate loturile de bolnavi, însă doar în lotul unde bolnavii au administrat preparate anti-TBC+BioR creșterea a fost una veridică ($p < 0,001$) În lotul unde bolnavii au primit tratament anti-TBC+EE modificările produse în activitatea acestei enzime a fost mai puțin expresivă ($p < 0,05$) (Tabelul 4.21).

Activitatea lactatdehidrogenazei a fost la bolnavii, antecurativ, mult mai majorată comparativ cu persoanele sănătoase. În dinamica tratamentului activitatea acestei enzime s-a micșorat în toate loturile de bolnavi, mai substanțial și cu un nivel de autenticitate mai înalt la bolnavii care au primit chimioterapice antituberculoase și preparatul BioR ($p < 0,001$) și mai puțin expresiv și la un nivel de concludență ceva mai mic la bolnavii care au primit tratament anti-TBC și Extractul de Eleuterococ ($p < 0,05$) (Tabelul 4.21).

Prin urmare, preparatul BioR care conține în compoziția sa microelementele, inclusiv zincul normalizează sistemul enzimatic al neutrofilelor și din contul acestei activități se normalizează probabil și indicii neutrofilelor (activitatea funcțională, numărul fagocitar, indicele fagocitar), precum și spectrul reacțiilor adaptogene.

Astfel, preparatul BioR acționează asupra rezistenței preimune a organismului ca un imunocorector din lotul 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).

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

Rezistența nespecifică majoră a organismului poate fi asigurată nu numai prin acțiunea unui șir de preparate „specifice”, precum adaptogenii. Cei mai diverși agenți de iritare, care nu se referă la adaptogeni, sunt capabili să inducă pe cale fiziologică reacții ale organismului, diferite de cele stresorii și să intensifice rezistența lui nespecifică [142, 152, 154, 228, 239].

În această categorie pot fi incluși curentul electric de diferită putere, câmpul magnetic de frecvență joasă, substanțele neurotrope (adrenalina, adrenomimeticele, antidepresantele ș.a.), hormonii (tiroduna, epitalamina), bioxidul de carbon, antioxidanții, acidul succinic și sărurile lui, efortul fizic controlat ș.a. [41, 142, 215]. Prin intermediul acestor interacțiuni, variind intensitatea (doza) se pot induce diferite reacții de adaptare.

A fost studiată structura și dinamica reacțiilor de adaptare, precum și indicii imuni la 41 bolnavi de astm bronșic în exacerbare severă. În LB₂ au fost incluși 23 bolnavii care au fost supuși terapiei endolimfatică regională indirecte cu steroizi (CTERI), iar în LR₂ – 18 bolnavi supuși terapiei hormonale parenterale (THP) cu steroizi. Cazuri de complicații generale sau locale în timpul aplicării CTERI nu s-au înregistrat.

Cu scopul studierii evoluției RNGA în cazul folosirii CTERI s-au analizat date din arhiva laboratorului Limfologie și laboratorul Imunologie și alergologie. Conform datelor clinice, instrumentale, tratamentul endolimfatic regional cu steroizi este mai eficient în comparație cu terapia hormonală standard [108]. În cercetarea menționată nu s-a folosit aprecierea evoluției RNGA în loturile studiate la etapele tratamentului.

Analiza rezultatelor obținute demonstrează că, atât în LB₂, cât și în LR₂ până la tratament au predominat reacțiile „Stres” și „Antrenament”. Reacțiile „Activare calmă” și „Activare înaltă” au fost mai rare (Figura 4.3 și Tabelul A 2.6).

După tratament, în lotul CTERI s-a înregistrat reducerea de peste 3 ori (de la $53,2 \pm 10,65$ la $17,4 \pm 8,08$, $p < 0,05$) a frecvenței reacției „Stres”. Acest tip de reacție în lotul THP, din contra, s-a majorat de circa două ori (de la $17,4 \pm 8,08$ la $33,3 \pm 11,43$), probabil din cauza numărului mic de observații, diferențe datelor analizate nu au atins nivelul autenticității (Figura 4.3 și Tabelul A 2.6).

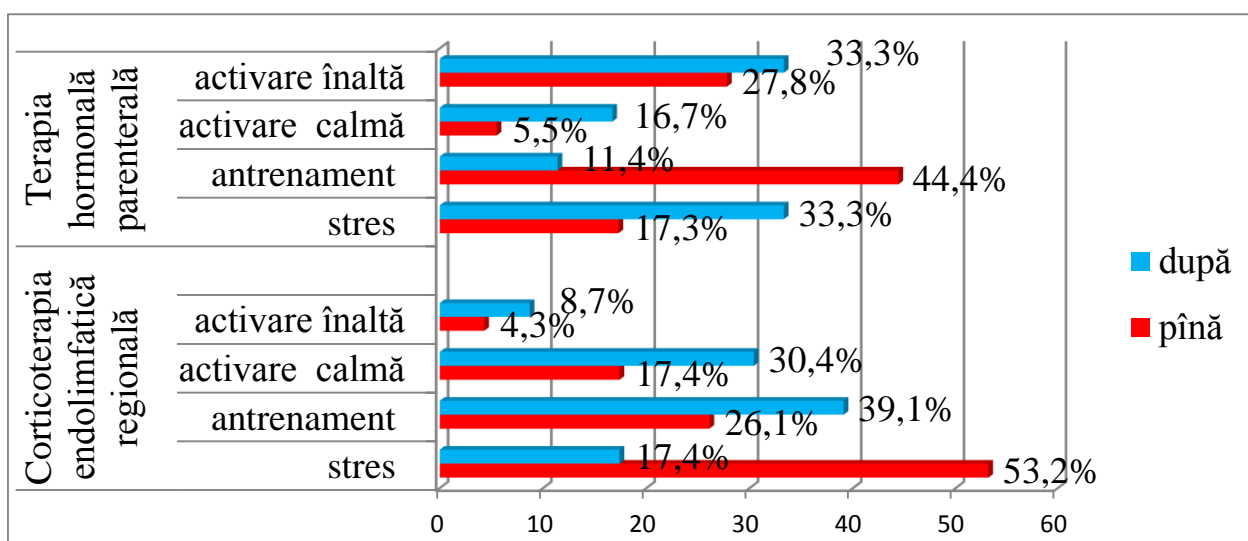


Fig. 4.3. Repartizarea și dinamica reacțiilor de adaptare la bolnavii de astm bronșic sub acțiunea terapiei cu steroizi în diverse modificări.

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

Evoluția reacțiilor „Activare calmă” și „Activare înaltă” prezintă în ambele loturi tendințe de creștere a frecvenței, și fără a atinge nivelul autenticității statistice. Deci, se poate deduce că printre bolnavii primului lot, dinamica modificării structurii reacțiilor de adaptare este una favorabilă și pozitivă (scăderea concludentă a frecvenței reacției „Stres” și tendința de creștere a frecvenței reacțiilor „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 „Antrenament”. Reacțiile de „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 CTERI.

Aspectul rezistenței nespecifice majorate a organismului, obținut după administrarea CTERI demonstrează similarități cu reacțiile pozitive „Activare” și „Antrenament”, deoarece în cazul desfășurării acestei stări are loc corecția funcțiilor fiziologice dereglate și intensificarea activității subsistemelor de protecție a organismului. Rezistența nespecifică a organismului în cazul, atât a reacțiilor de „Activare calmă”, cât și a celor de „Activare înaltă” se intensifică rapid

și considerabil datorită stimulării autentice a activității subsistemelor de protecție a organismului [155].

Glucocorticoizii în doze mari, de rînd cu efectele antiinflamatoare, inhibă timusul, ganglionii limfatici, diferențierea și maturizarea limfocitelor, reacțiile imune, fiind capabili într-o măsură oarecare să suprimă activitatea sistemelor de protecție a organismului. La prescrierea terapiei endolimfatică regionale indirecte cu steroizi sunt utilizate doze de cură micșorate substanțial (de câteva ori) de hormoni, față de doza în THP, ceea ce duce la o dinamică mai calitativă a reacțiilor de adaptare, deoarece este cunoscut că la acțiunea agenților de iritare slabi se dezvoltă de cele mai multe ori reacțiile „Antrenament”, la acțiunea iritanților medii – reacțiile „Activare”, iar la acțiunea iritanților puternici – reacțiile „Stres” [108,155].

Structura și dinamica nivelurilor de reactivitate la pacienți, analizate până și după terapia endolimfatică regională cu steroizi confirmă producerea unor schimbări pozitive. Aceste schimbări sunt caracterizate prin micșorarea frecvenței nivelului „Mult scăzut” de 2 ori și prin creșterea frecvenței nivelului „Mediu” de 2,5 ori. În lotul de bolnavi care au fost supuși terapiei hormonale paranterale nivelul „Mult scăzut” a crescut de 3 ori și nivelul „Mediu” s-a micșorat de 2 ori (Figura 4.4 și Tabelul A 2.7).

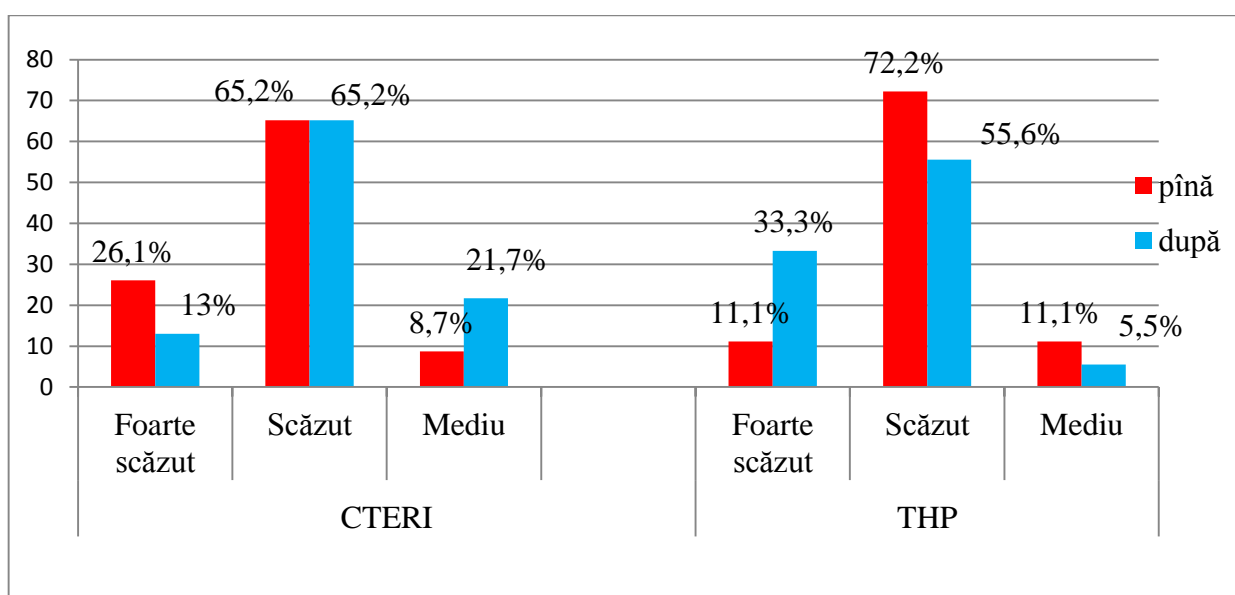


Fig. 4.4. Repartizarea și dinamica nivelurilor de reactivitate sub acțiunea terapiei cu steroizi la bolnavi de astm bronșic în exacerbare severă.

Monitoringul scorurilor RNGA denotă schimbări pozitive în primul lot, traduse prin creșterea autentică și prezența unei diferențe pozitive veridice ($p < 0,001$) a acestui indice după aplicarea CTERI. În lotul de bolnavi supuși terapiei hormonale standard cu steroizi, prin micșorarea scorului s-au înregistrat schimbări negative (Tabelul 4.22).

Tabelul 4.22. Dinamica scoririlor RNGA sub acțiunea terapiei cu steroizi la bolnavii de astm bronșic în exacerbare severă (M±ES)

	CTERI		THP	
	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
Scorul	278±34,8	573±66,6*	692±148,9 ^o	621±160,3
Diferența		295±69,9		-66±160,3

Notă: Ctiteriul Student; * - Diferențe statistice autentice: între indici până și după tratament; ^o – între indici până la tratament. CTERI- terapia endolimfatică regională indirectă cu steroizi; THP - terapia hormonală parenterală.

Așadar, putem rezuma că eficiența aplicării CTERI este mai înaltă în comparație cu metoda tradițională de tratament hormonal cu steroizi. Utilizarea CTERI duce la schimbări pozitive atât în structura reacțiilor de adaptare, cât și ale nivelurilor și scorurilor acestora. În ultimul caz, în pofida scorului mai jos în lotul CTERI antecurativ.

Analiza structurii reacțiilor de adaptare la 14 bolnavi (primul lot) cu reacții „Stres” în pretratament, a demonstrat că după o cură de CTERI, la 10 bolnavi (71,4±12,5%) acestea au fost substituite cu reacțiile: „Antrenament” (3 bolnavi), „Activare calmă” (6 bolnavi) și reacțiile „Activare înaltă” (1 bolnav). În lotul al doilea din 8 bolnavi cu reacții „Stres” până la tratament, doar la 2 bolnavi (25,0±16,4%) acestea au fost înlocuite cu reacțiile de „Antrenament” (1 bolnav) și reacțiile de „Activare înaltă” (1 bolnav). Prin urmare, nivelul înalt al concludenței ($p < 0,05$) confirmă dinamica pozitivă a reacțiilor de adaptare, care a fost mai frecventă la bolnavii supuși terapiei endolimfatice regionale indirecte cu steroizi.

În continuare, pentru a confirma și argumenta schimbările produse în reacțiile generale nespecifice de adaptare, studiul a fost orientat spre analiza detaliată a indicilor reactivității imune și rezistenței preimune la bolnavii de astm bronșic în exacerbare. Dat fiind că anumitor reacții de adaptare corespund anumite stări ale reactivității imune și rezistenței preimune, au fost supuși studiului acei bolnavi, la care a fost identificată reacția „Stres”. Astfel, au fost formate două loturi: primul lot de studiu a inclus 14 bolnavi care au fost supuși CTERI și lotul 2 de studiu – 8 bolnavi care au fost supuși tratamentului standard cu steroizi.

Rezultatele analizei dinamicii indicilor leucocitari care caracterizează starea reactivității imune demonstrează creșterea concludentă (de la 0,26±0,016 la 0,43±0,040, $p < 0,01$) a indicelui de adaptare în lotul de bolnavi supuși CTERI față de lotul martor studiului, unde s-a înregistrat o dinamică slab pronunțată de normalizare a acestui indice (de la 0,36±0,104 la 0,30±0,068). Indicele leucocitar al reactivității imune și indicele leucocitar de intoxicație Kalf-Kalif în ambele loturi nu a suportat schimbări (Tabelul 4.23).

Tabelul 4.23. Dinamica indicilor leucocitari sub acțiunea terapiei (în diverse modificări) cu steroizi la bolnavii de astm bronșic în exacerbare severă (M±ES)

Indicii	CTERI (n-14)		THP (n-8)	
	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
Indicele de adaptare	0,26±0,016	0,43±0,049*	0,36±0,104	0,30±0,068
Indicele reactivității imune	0,37±0,062	0,45±0,056	0,37±0,111	0,33±0,066
Indicele leucocitar de intoxicație (Kalf-Kalif)	0,77±0,207	1,04±0,408	1,79±0,567	1,30±0,756

Notă: Ctiteriul Student; * - Diferențe statistic autentice: între indicii până și după tratament; CTERI- terapia endolimfatică regională indirectă cu steroizi; THP - terapia hormonală parenterală.

Dinamica indicilor imunității celulare sub acțiunea terapiei (în diverse modificări) cu steroizi este redată de datele Tabelului 4.24. 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±0,97 la 70,1±1,12, p<0,001) după acest tip de terapie. În lotul THP activitatea funcțională a limfocitelor nu s-a modificat esențial, prezentînd doar tendință de scădere (de la 60,2±1,12 la 58,1±1,34).

Tabelul 4.24. Dinamica indicilor imunității celulare sub acțiunea terapiei (CTERI vs THP) cu steroizi la bolnavii de astm bronșic în exacerbare severă (un. conv., %, M±ES)

Indicii	CTERI (n-14)		THP (n-8)	
	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
TTBL+PHA	61,8±0,97	70,1±1,12*	60,2±1,12	58,1±1,34□
Limfocite CD3	57,4±1,69	64,6±1,43*	56,0±3,69	58,4±3,12□
Limfocite CD4	42,4±2,08	40,3±1,49	41,8±1,87	46,6±3,32
Limfocite CD8	15,0±1,38	24,3±0,83*	14,3±3,77	12,3±1,27□
CD4/CD8 (un. conv.)	3,3±0,41	1,7±0,10*	4,5±1,10	4,1±0,48□
Limfocite CD19	27,5±1,97	13,9±0,91*	23,9±3,19	26,8±2,46□

Notă: Ctiteriul Student; * - Diferențe statistic autentice: între indici până și după tratament; □ - 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±1,69 la 64,6±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±3,69 la 58,4±3,12), ceea ce demonstrează normalizarea lentă a conținutului de limfocite T în cazul aplicării terapiei hormonale standard (Tabelul 4.24).

Conținutul limfocitelor T-helper (CD4) la bolnavii supuși CTERI în dinamică a scăzut neesențial în direcția normalizării, iar la pacienții supuși THP acest indice a continuat să crească neconcludent, ceea ce denotă, probabil, prezența reacțiilor alergice (Tabelul 4.24).

Dinamica limfocitelor T-supresor (CD8), invers, demonstrează majorarea autentică a conținutului de limfocite CD8 ($p < 0,001$) sub acțiunea CTERI și scăderea lui sub acțiunea THP, datele obținute fiind confirmate și de raportul CD4/CD8 care în primul lot s-a micșorat esențial până la valori normale, iar în al doilea lot – practic fără schimbări. (Tabelul 4.24).

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, atingând nivelul normal. La bolnavii, cărora le-a fost aplicată THP valorile conținutului limfocitelor CD19 nu s-au modificat esențial, prezentând numai tendințe spre creștere (de la $23,9 \pm 3,19$ la $26,8 \pm 2,46$) (Tabelul 4.24).

Așadar, datele analizate confirmă că dinamica indicilor imunității celulare este una pozitivă la bolnavii supuși terapiei endolimfatice regionale indirecte cu steroizi.

Dinamica indicilor imunității umorale este mai puțin demonstrativă (Tabelul 4.25). De menționat este, că față de terapia hormonală parenterală, conținutul imunoglobulinelor celor 3 clase s-a schimbat spre normalizare mai concludent după CTERI. Printre bolnavii lotului THP, tendințe de normalizare au prezentat valorile imunoglobulinelor IgG și IgM, pe când conținutul IgA s-a majorat.

Tabelul 4.25. Dinamica indicilor imunității umorale sub acțiunea CTERI vs THP la bolnavii de astm bronșic în exacerbare severă (M±ES)

Indicii	CTERI (n-14)		THP (n-8)	
	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
IgG (g/l)	15,0±1,01	13,2±0,72	16,0±1,61	14,9±1,82
IgM (g/l)	2,0±0,26	1,6±0,26	1,6±0,25	1,4±0,19
IgA (g/l)	2,9±0,25	2,4±0,22	2,0±0,37	2,4±0,29
Reacția Paul-Bunell (ln titru)	1,6±0,26	1,9±0,21	1,6±0,24	1,4±0,37
CIC (un. conv.)	105±14,2	55±5,4*	81±17,6	130±57,1
CH ₅₀ (UH/ml)	45,5±3,35	64,6±4,61*	51,3±7,03	50,8±8,41

Notă: Ctiteriul Student; * - Diferențe statistic autentice: între indici până și după tratament; CTERI- terapia endolimfatică regională indirectă cu steroizi; THP-terapia hormonală perenterală.

Conținutul anticorpilor normali în reacția Paul-Bunell (R. P-B) în dinamică s-a majorat în direcția normalizării după CTERI, pe când după THP acest indice a manifestat tendințe de descreștere (Tabelul 4.25).

Mai concludente și demonstrative sunt rezultatele pentru conținutul complexelor imune circulante (CIC): la bolnavii în lotul CTERI conținutul CIC s-a micșorat veridic ($p < 0,01$), iar la pacienții lotului al doilea în dinamică a continuat să crească (Tabelul 4.25).

Activitatea hemolitică a complementului s-a intensificat veridic ($p < 0,01$) după terapia endolimfatică regională indirectă cu steroizi, rămânând nemodificată în cazul tratamentului hormonal cu steroizi standard (Tabelul 4.25). Astfel, rezultatele obținute, ca și în cazul indicilor imunității celulare vin să confirme superioritatea terapiei endolimfatice regionale indirecte cu steroizi în calitate de metodă de normalizare a structurii reacțiilor de adaptare și a indicilor imunității umorale, iar pe de altă parte RNGA se prezintă ca un instrument foarte adecvat pentru evidențierea superiorității unor metode de tratament (în cazul dat – tehnologiei curative CTERI).

Indicii celulelor fagocitante au avut valori identice la internare în ambele loturi de bolnavi. Postcurativ, numărul fagocitar, indicele fagocitar și activitatea funcțională a neutrofilelor s-au majorat concludent ($p < 0,001$, $p < 0,01$ și respectiv, $p < 0,01$), în lotul bolnavilor supuși CTERI, pe când în lotul bolnavilor supuși THP fiind semnalate doar tendințe de mărire a acestor indici (Tabelul 4.26).

Tabelul 4.26. Dinamica unor indici ai neutrofilelor fagocitante sub acțiunea terapiei cu steroizi la bolnavii de astm bronșic în exacerbare severă ($M \pm ES$)

Indicii	CTERI (n-14)		THP (n-8)	
	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
Numărul fagocitar (%)	68,6±1,03	77,8±1,33*	70,9±1,65	75,0±1,24
Indicele fagocitar (UC)	3,8±0,16	4,7±0,19*	3,5±0,11	3,9±0,26
Testul cu nitroblutetrazol (mg/2x10 ⁶ celule)	0,034±0,0017	0,042±0,0019*	0,034±0,0026	0,039±0,0028

Notă: Ctiteriul Student;* - Diferențe statistic autentice între indici până și după tratament; CTERI- terapia endolimfatică regională indirectă cu steroizi; THP-terapia hormonală parenterală.

Așadar, rezultatele prezentate și analiza dinamicii lor demonstrează readucerea la normă a indicilor rezistenței preimune sub acțiunea terapiei endolimfatice regionale indirecte cu steroizi.

În continuare a fost studiat metabolismul energetic al limfocitului după consumul de glucoză din mediul de cultură, activitatea lactatdehidrogenazei și aldolazei limfocitelor, fiind cunoscut că aceste enzime reprezintă schematic ciclul incipient - intermediar – final al metabolismului energetic al limfocitului (Tabelul 4.27).

Tabelul 4.27. Dinamica indicilor metabolismului energetic al limfocitelor sub acțiunea terapiei cu steroizi la bolnavii de astm bronșic în exacerbare severă (M±ES)

Indicii	CTERI (n-14)		THP(n-8)	
	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
Activitatea CGL (mmol/l)	1,8±0,22	3,5±0,29*	1,7±0,11	2,4±0,28*□
Activitatea lactatdehidrogenazei(U/l)	106±6,6	140±7,2*	133±13,5	157±22,2
Activitatea aldolazei (un.dens.rel.)	2,4±0,27	3,6±0,32*	1,8±0,18	2,4±0,24□

Notă: Ctiteriul Student; * - Diferențe statistic autentice: între indici până și după tratament; □ - între indici după tratament; CGL - Consumul glucozei de către limfocite; CTERI- terapia endolimfatică regională indirectă cu steroizi; THP-terapia hormonală parenterală.

Consumul glucozei de către limfocite a crescut veridic în ambele loturi de studiu, mai clar conturat fiind acest proces totuși pentru cazul CTERI ($p < 0,001$ și $p < 0,05$ pentru THP). Numai la bolnavii supuși CTERI s-a constatat intensificarea veridică a activității lactatdehidrogenazei și aldolazei limfocitelor ($p < 0,01$ în ambele cazuri). Astfel, rezultatele obținute confirmă activitatea mai înaltă a metabolismului energetic și respectiv a activității funcționale a limfocitelor sub acțiunea acestei tehnologii curative față de metoda standard de tratament hormonal.

Enzimele oxido-reducătoare ale neutrofilelor, fosfataza acidă și fosfataza bazică, antecurativ au avut valori identice în ambele loturi (Tabelul 4.28). După tratament, activitatea fosfatazei acide a crescut veridic în ambele loturi, nivelul de concludență fiind însă mai înalt la bolnavii supuși terapiei endolimfatice regionale indirecte cu steroizi ($p < 0,01$ pentru CTERI, comparativ cu $p < 0,05$ pentru THP) (Tabelul 4.28).

Tabelul 4.28. Dinamica unor indici ai metabolismului energetic al neutrofilelor sub acțiunea terapiei (CTERI vs THP) cu steroizi la bolnavii de astm bronșic în exacerbare severă (M±ES)

Indicii	CTERI (n-14)		THP (n-8)	
	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
Activitatea fosfatazei acide (mcg/ml/oră)	36,2±1,48	44,1±1,66*	37,8±1,09	42,6±1,37*
Activitatea fosfatazei bazice (mcg/ml/oră)	29,8±1,05	34,9±1,14*	32,2±1,56	34,8±1,70
Activitatea lactatdehidrogenazei (U/l)	1225±39,9	1065±35,3*	1204±60,1	1084±52,1

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

Activitatea fosfatazei bazice și lactatdehidrogenazei neutrofilelor în dinamică veridic a crescut numai în lotul supuși CTERI. Glucocorticoizii în doze mari, de rînd cu efectele

antiinflamatoare, inhibă timusul, ganglionii limfatici, diferențierea și maturizarea limfocitelor, reacțiile imune, fiind capabili într-o măsură oarecare să suprimă activitatea sistemelor de protecție a organismului. La prescrierea terapiei endolimfatice regionale indirecte cu steroizi sunt utilizate doze micșorate substanțial (de câteva ori) de hormoni, față de dozele în THP, ceea ce duce la o dinamică mai calitativă a reacțiilor de adaptare, deoarece este cunoscut că la acțiunea agenților de iritare slabi se dezvoltă de cele mai multe ori reacțiile „Antrenament”, la acțiunea iritanților medii – reacțiile „Activare”, iar la acțiunea iritanților puternici – reacțiile „Stres” [108,155].

Se consideră, că dacă nu s-ar dezvolta imunodeprecieri, atunci în cazul stresului în condiții de deteriorare a țesuturilor în perioada poststresorie pot apărea maladiile autoimune. În contextul celor spuse, au fost analizați și unii indici ai reactivității alergice a organismului la bolnavii incluși în studiu.

Conținutul leucocitelor până la tratament a fost identic în ambele loturi. După tratament, la bolnavii supuși CTERI, conținutul leucocitelor s-a prezentat cu valori în descreștere, iar la bolnavii supuși THP, invers – cu valori în creștere. Conținutul limfocitelor în dinamică s-a majorat veridic ($p < 0,001$) sub CTERI, în comparație cu lotul cu THP, în care conținutul limfocitelor nu s-a modificat notabil (Tabelul 4.29).

Tabelul 4.29. Dinamica unor indici ai reactivității alergice sub acțiunea terapiei CTERI vs THP la bolnavii de astm bronșic în exacerbare severă ($M \pm ES$)

Indicii	CTERI (n-14)		THP (n-8)	
	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
Leucocite ($\times 10^9/l$)	9,1 \pm 0,59	8,8 \pm 0,42	9,3 \pm 0,71	10,1 \pm 0,87
Limfocite (%)	17,4 \pm 0,60	25,8 \pm 2,04*	22,6 \pm 4,34	20,3 \pm 3,69
Eozinofile (%)	8,1 \pm 2,56	3,9 \pm 1,12	2,3 \pm 1,15	3,5 \pm 0,83
Limfocite CD19/ Limfocite CD3 (UC)	0,48 \pm 0,033	0,22 \pm 0,017*	0,44 \pm 0,068	0,46 \pm 0,044□
Imunoglobulina E (IU/ml)	276 \pm 87,2	61 \pm 29,6*	129 \pm 21,5	140 \pm 27,9

Notă: Ctiteriul Student; * - Diferențe statistic autentice: între indici până și după tratament; □ - între indici după tratament; CTERI - terapia endolimfatică regională indirectă cu steroizi; THP - terapia hormonală parenterală.

Analiza unor indici ai reactivității alergice demonstrează prezența a unor valori mai înalte antecurativ a conținutului de eozinofile la bolnavii supuși CTERI, față de lotul bolnavilor supuși THP. După tratament, conținutul de eozinofile în lotul CTERI s-a micșorat de mai mult de două ori, pe când în lotul THP acest indice s-a majorat (Tabelul 4.29).

Valorile coraportului limfocite CD19/CD3 indică prezența reacțiilor alergice în organismul bolnavilor. După tratament, acest indice a descrescut concludent ($p < 0,001$) la bolnavii supuși CTERI. La bolnavii supuși THP coraportul CD19/CD3 nu a suportat schimbări esențiale. (Tabelul 4.36). Nivelul IgE denotă același tablou al datelor ca și în cazul eozinofilelor. De la valori înalte până la tratament, în rezultatul terapiei endolimfatice regionale indirecte cu steroizi, nivelul IgE a scăzut veridic ($p < 0,05$), iar la bolnavii tratați cu steroizi conform schemei standard acesta a continuat să crească (Tabelul 4.29). Eozinofilia în asociere cu limfopenia constatată la bolnavii supuși CTERI antecurativ poate fi explicată ca „prezența stresului cronic asociat cu fenomenele de depleție a funcției glucocorticoide a stratului cortical al suprarenalelor” [135]. După tratament aceste fenomene au fost înlăturate, diminuând starea de stres cronic la bolnavii lotului respectiv. La bolnavii lotului de bolnavi supuși THP s-a constatat o tendință în direcția scăderii conținutului de limfocite și majorării celui de eozinofile – stare care este identică cu cea constatată la bolnavii lotului de bolnavi supuși CTERI antecurativ și ceea ce poate constitui un semn de pronostic nefavorabil. Prin urmare, aplicarea terapiei endolimfatice regionale indirecte cu steroizi și drept rezultat diminuarea puterii de iritare din contul micșorării dozei de hormoni a condus la normalizarea indicilor reactivității alergice a organismului la bolnavii acestui lot. Asemenea evoluție nu a fost constatată sub THP.

Indicii sensibilizării specifice, conform datelor testelor respective, au scăzut considerabil – de peste 2 ori la bolnavii supuși CTERI (Tabelul 4.30).

Tabelul 4.30. Dinamica unor indici de sensibilizare specifică sub acțiunea terapiei cu steroizi (CTERI vs THP) la bolnavi de astm bronșic în exacerbare severă (M±ES)

Indicii	CTERI (n-14/%; M±ES)		THP(n-8/%; M±ES)	
	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
Tuberculina	3,7±1,08	1,7±0,72	6,2±2,30	6,1±2,20
Stafilococ	3,9±1,08	1,7±0,54	6,5±1,85	7,0±2,03□
Streptococ	1,9±0,67	0,6±0,15*	3,4±1,19	4,2±1,40□
Pneumococ	1,9±0,60	0,6±0,19	2,7±1,06	3,6±0,82□

Notă: Ctiteriul Student; * - Diferențe statistic autentice: între indici până și după tratament; □ - între indici după tratament; CTERI- terapia endolimfatică regională indirectă cu steroizi; THP-terapia hormonală parenterală.

La bolnavii supuși terapiei hormonale standard indicii nominalizați nu s-au modificat (la antigenele micobacteriei tuberculoase) s-au modificat foarte puțin la antigenele stafilococului,

streptococului, pneumococului). Astfel, aplicarea dozelor mici de hormoni în cazul terapiei endolimfatice regionale indirecte cu steroizi duce la desensibilizarea organismului.

4.4. Concluzii la capitolul 4

1. RNGA și Nivelurile de reactivitate ale organismului sînt o metodă optimală pentru aprecierea eficienței diferitor tratamente.
2. Caracterul adaptogen al acțiunii preparatului BioR confirmat asupra dinamicii structurii RNGA și tulburărilor RAS permite a include acest preparat în categoria preparatelor adaptogene. Atît la bolnavii cu tuberculoză rezistentă, cât și la bolnavii cu tuberculoză sensibilă la medicamente schimbările concludente în structura reacțiilor de adaptare se produc sub acțiunea tratamentului antituberculos în complex cu preparatul adaptogen BioR.
3. Includerea în terapia complexă a tuberculozei a preparatului BioR conduce la o dinamică pozitivă atît a spectrului reacțiilor de adaptare, cât și a indicilor imuni la bolnavi. Dinamica și direcția modificării reacțiilor de adaptare este în raport direct cu dinamica și direcția modificării indicilor imuni ai organismului. Utilizarea numai a tratamentului antituberculos standard nu asigură efectele terapeutice scontate: dinamica spectrului reacțiilor de adaptare nu este una pozitivă, iar modificările indicilor imuni nu sunt concludente.
4. Preparatul BioR, ca și Extractul de Eleuterococ este un preparat adaptogen de origine vegetală și acordă asupra nivelurilor modificate ale indicilor RNGA și RAS (reactivitatea imună și rezistența preimună) o acțiune imunocorectoare complexă: indicii micșorați sunt majorați pînă la nivelurile normale, iar indicii majorați sunt micșorați pînă la nivelurile normale;
5. Atît preparatul BioR, cât și Extractul de Eleuterococ, realizează activitatea sa imunocorectoare prin acțiunea normalizantă asupra metabolismului celulelor imunocompetente: normalizează schimbul energetic al limfocitelor și funcțiile enzimelor oxido-reducătoare ale neutrofilelor.
6. Preparatul BioR prin proprietățile adaptogene mult mai pronunțate este mai eficient decît Extractul de Eleuterococ. Totodată ambele preparate pot fi recomandate pentru a fi incluse în schema de tratament anti-TBC în scopul eficientizării terapiei antituberculoase.
7. În astmul bronșic exacerb, postcurativ frecvența RNGA „Stres” se micșorează de 3 ori sub terapia endolimfatică regională indirectă cu steroizi, pe cînd sub terapia hormonală

parenterală starea de adaptare se agravează: rata RNGA „Stres” se majorează de cca două ori pe contul RNGA favorabilă „Antrenament”, frecvența căreia sub terapa hormonală parenterală se micșorează veridic de 4 ori.

8. În astmul bronșic exacerbant, structura și dinamica nivelurilor de reactivitate analizate până și după CTERI confirmă producerea unor schimbări pozitive, prin micșorarea frecvenței nivelului „Mult scăzut” de 2 ori. La bolnavii care supuși terapiei hormonale parenterale nivelul „Mult scăzut” crește de 3 ori.
9. În astmul bronșic, exacerbare severă, dinamica indicilor imunității celulare (TTBL+PHA) sub acțiunea CTERI demonstrează normalizarea activității funcționale a limfocitelor, care se intensifică concludent. Sub acțiunea THP activitatea funcțională a limfocitelor nu se modifică esențial, prezentînd o tendință de scădere. Conținutul limfocitelor T se majorează concludent sub acțiunea CTERI, pe cînd sub acțiunea THP, pentru acest indice nu s-au înregistrat schimbări concludente.
10. Datele obținute demonstrează că dinamica și direcția modificării reacțiilor de adaptare sunt în raport direct cu dinamica și direcția modificării indicilor imuni ai organismului. Aprecierea RNGA poate constitui un procedeu sigur de pronostic al bolii.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE

Realizarea investigațiilor și analiza rezultatelor obținute în cadrul tezei de doctor **„Reacțiile nespecifice ale organismului în maladiile pulmonare”** au condus la formularea următoarelor concluzii:

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 scăzut”, 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 practice

1. Pentru evaluarea severității maladiei 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

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. pag. 22.
2. Andrieș L. Cernetchi O., Barba D., Stratan V. Imunologie clinică. Compediu. Chișinău: F.E.-P. "Tipografia Centrală", 2014.556 . p.
3. Boroș-Balint I. Stresul psihofiziologic și capacitatea de efort fizic. Risoprint, 2012, p. 114.
4. **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”, 2009, vol. III, ediția X, p.182-186.
5. **Calenda O.** Ghinda S., Lesnic E. Dinamica reactivității și rezistenței imune sub influența tratamentului adaptogen în tuberculoza pulmonară. În: Curierul medical, 2015, vol. 58, nr. 3, p. 9-17.
6. **Calenda O.** Reacțiile de adaptare nespecifice generale ale bolnavilor de tuberculoză pulmonară sub influența preparatului BioR sau a Extractului de Eleuterococ. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale, 2015, nr. 1 (46), p.236-240.
7. **Calenda O.**, Ghinda S., Lesnic E. Reacțiile de adaptare și indicatorii reactivității imune în tuberculoza pulmonară sub influența adaptogenului BioR. În: Sănătate publică, Economie și Management în Medicină, 2015, vol. 2, nr. 59, p. 60-64.
8. Capcelea L. Tuberculoza și factorii, ce influențează rata de succes. În: Curierul Medical, 2012, nr.(327), p. 85 - 87.
9. Comes C. A., Popescu–Spinei S. Metodologia cercetării științifice. București: Cermaprint, 2005.
10. Crudu V. Stratan E., Romancenco E., Moraru N., Țurcan N., Allerheiligen V., Hillemann A. Versiunea nouă a metodei molecular genetice pentru detecția tuberculozei, precum și a rezistenței la rifampicină și izoniazidă (Line Probe Assay genotype MTBDRplusver2.0). În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale, 2012, vol. 4, nr.36, p. 40 - 44.
11. Djugostran V. Chimioterapie endolimfatică indirectă și enterosorbția în tuberculoză pulmonară. Chișinău, 2001, 94 p.
12. Djugostran V., Antipa V., **Calenda O.** Eficiența asocierii metodelor limfologice la schemele DOTS de tratament a bolnavilor de tuberculoză pulmonară. ?n: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale, 2011, vol. 4, nr. 32, p.160-164.
13. Djugostran V., Antipa V., **Calenda O.** Pleurezia exsudativă tuberculoasă: informații diagnostice moderne și eficacitatea tratamentului limfologic nou. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale, 2012, vol. 4, nr.36, p. 75 - 78.
14. Ghinda S. Brumari A., Donica A., Iaschina V., Chirița A. Metoda determinării stării reactivității imunologice a organismului. Certificat de inovator N. 398, eliberat de IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Ch. Draganiuc la 10.11.1996.
15. Ghinda S. Șincariova T., Vangheli L., Frunze N., Iaschina V., Cirița A., Ianciu N. Micrometoda de determinare a activității catalitice a aldolazei în celule imune. Certificat de inovator nr. 2 eliberat de IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Ch. Draganiuc la 20.11.1997.

16. Ghinda S. Frunze N., Chiroșca V. și al. Metoda de determinare a reacțiilor de adaptare a organismului după leucoformulă. Certificat de inovator Nr. 3, eliberat de IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Ch. Draganiuc la 20.11.1997.
17. Ghinda S. Chiroșca V., Frunze N. și al. Modificarea testului de reducere a nitroblutetrazoliului. Certificat de inovator N. 4, eliberat de IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Ch. Draganiuc la 20.11.1997.
18. Ghinda S., Rudic V., Darii V., Bulimaga V., Chiriac T., Parii A. 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, nr. 294, p. 100–107.
19. Iavorschi C. Sain D., Nalivaico N. și al. Unele succesele și probleme în realizarea programului național de control și profilaxie a tuberculozei anul 2008. În: Actualități în etiologia, patogenia, profilaxia diagnosticul și tratamentul tuberculozei și afecțiunilor pulmonare nespecifice. Tezele celui de al IV-lea Congres național de ftiziopneumologie din RM (cu participare internațională), Chișinău, 2009, p. 3.
20. Iavorschi C. Emelianov O., Bolotnicov V., s.a. Factorii de risc în depistarea tardivă a tuberculozei pulmonare. În: Analele Științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”, 2011, vol. III, ediția XII, p.325 - 329.
21. Isaic–Maniu A., Mitruț C., Voineagu V. Statistica generală. <http://www.biblioteca-digitala.ase.ro/biblioteca/model/index2.asp> (accesat 03.2011).
22. Mărșteri M. Noțiuni fundamentale de biostatistică: Note de curs. Tîrgu Mureș, 2006.
23. Mihăescu T. Primul județ pilot din România în aplicarea strategiei DOT: județul Iași, 10 ani de experiență. În: Actualități în etiologia, patogenia, profilaxia diagnosticul și tratamentul tuberculozei și afecțiunilor pulmonare nespecifice. Tezele celui de al IV-lea Congres național de ftiziopneumologie din RM (cu participare internațională), Chișinău, 2009, p. 5.
24. Nalivaico N. Concepția internațională în managementul tuberculozei în condițiile epidemiologiei contemporane. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale, 2011, vol. 4, nr.32, p. 206 - 211.
25. Onu V. Imunitatea și alergia. Chișinău. CEP: Medicina, 2007. 447 p.
26. Păunescu V. ș.a. Imunologie. Concepte fundamentale și aplicative. Timișoara : Helicon, 1996. 718 c.
27. 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 ftiziopneumologie din RM (cu participare internațională), Chișinău, 2009, p. 16.
28. Rudic V. BioR - Studii biomedicale și clinice. Chișinău: Elena V.I., 2007, 376p.
29. Rudic V., Bulimaga V., S.Ghinda, Chiriac T., Ghelbet V., Darii V., Gulea A., Ciapurina L., Melnic S. 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, nr. 294, p. 95–100.
30. Sain D., Iavorschi C., Cula E. și al. TB MDR realizări și probleme. 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. 7.
31. Sain D., Crudu V., Rîvniac V. și al. Aspecte de management al diagnosticului microbiologic și tratamentului tuberculozei multidrorezistente. În : Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale, 2011, vol. 4, nr. 32, p.27-31.
 32. Sain D., Haidarlî I., Rîvneac L. și al. Aspecte de management al abandonului tratamentului antituberculos în Republica Moldova. În : Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale. Chișinău, 2012, vol. 4(36), p. 48 - 51.
 33. Savan V. Stresul ca factor de risc al sănătății. În: Analele științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”, ediția VI, Vol. II, Chișinău, 2005, p.226-229.
 34. Spinei L., Lozan O., Badan V. Biostatistica. Chilinău, 2009. 186 p.
 35. Tintiuc D. și al. Biostatistica și metodologia științifice. Chișinău : Medicina, 2011. 344 p.
 36. Tratamentul tuberculozei, ghid ediția a 4, OMS, 2009.
 37. Tuberculoza la adult. Protocol clinic național. Chișinău 2015.
 38. Turcu T. Cauzele deceselor în tuberculoză pulmonară. În: Analele Științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”, 2012, vol. 3, ediția XIII, p. 238 – 243.
 39. Ustian A. Zbanț A., Boblic R. și al. Evaluarea rezultatelor tratamentului bolnavilor de tuberculoză pulmonară prin metoda depistării. În: Anale Științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”, 2012, vol. 3, ediția XIII, p. 187 – 191.
 40. Baranov A.I. Medicinal uses of *Ginseng* and related plants in the Soviet literature. In: J. Ethnopharmacol., 1982, vol. 6, p. 339-353.
 41. Becker K., Rahmann H. Influence of ambient temperature on content and composition of brain gangliosides in vertebrates. In: Comp. Biochem. Physiol. 1995, vol. 1, IB, p.299-310
 42. Bezdetko G. N. The role of cyclic nucleotides in adaptogenous effect of *Eleutherococcus*. In: New data of *Eleutherococcus*. Proceedings of the IIth international symposium on *Eleutherococcus*. Moscow, 1984, Vladivostok, 1986, p. 31-34.
 43. Bhargava R.P., Singh N. Anti-stress activity of *Ocimum sanctum* linn. In: Ind. J. Med. Res.1981, vol. 73, p. 443-451.
 44. Bhargava R.P., Singh N. Comparative evaluation of anti-stress activity of *Eleutherococcus senticosus*, *Panax ginseng* and *Ocimum sanctum*. In: New data of *Eleutherococcus*. Proceedings of the IIth international symposium on *Eleutherococcus*. Moscow, 1984, Vladivostok, 1986, p. 60-65.
 45. Bottasso O. et al. The immuno-endocrine component in the pathogenesis of tuberculosis. In: Scand. J. Immunol. 2007, vol. 66, no.2/3, p. 166-175.
 46. Brace R. A. Thoracic duct lymph flow and its measurement in chronically catheterized sheep fetus. In: J. Am. Physiol. 1989, vol. 256. p. 16-20.
 47. Brekhman I.I., Dardymov I.V. New substances of plant origin which increase nonspecific resistance. In: Ann. Rev. of Pharmacol. 1969, vol. 9. p. 419-430.
 48. Brekhman I. I. et al., Study of mechanism of the resistogenic action of *Eleutherococcus senticosus* Maxim. In: Fourth. Intern. Congr. on Pharmacology. Basel, Stuttgart, 1970, p. 437.
 49. Brekhman I.I., Golotin V.G., Gonenko V.A. A comparative study of antihemolytic activity of extracts and individual substances from marine invertebrates. In: Comp. Biochem. Physiol. 1977, vol. 58, no. 1A, p. 115-117.

50. Chamorro G. et al. Update on pharmacology of *Spirulina (Arthrospira)*, an unconventional food. In: Arch. Latinoam. Nutr., 2002. vol.52. nr.3. p.332-340.
51. Collins B.E. et al. Sialic acid specificity of myelin-associated glycoprotein binding. In: J. Biol. Chem., 1997, vol. 272, p.1248-1255.
52. Dardymov I.V. Mechanisms of the effect of *Ginseng* and *Eleutherococcus* preparations. In: New data of *Eleutherococcus*. In: Proceedings of the IIth international symposium on *Eleutherococcus*. Moscow, 1984, Vladivostok, 1986, p. 7-12.
53. Dawson T. M. et al. Neuroprotective effects of gangliosides may involve inhibition of nitric oxide synthase. In: Annl. Neurol., 1995, vol.37, p.115-118.
54. Didilescu C. et al. Tuberculosis, a public health of priority in Bucharest (Romania) In: 3rd Congress of European Region and 14-th National Congress on Lung Diseases. Moscow. 2004. N. 16, p. 8.
55. Dzhugastran V., Zlepka V., Antipa V., Nigulyeanu A.V., Kalenda O. Stimulation of interstitial-humoral transport by osmotically active preparations at pulmonary tuberculosis. In: Levin Y. New Lymphology and Endoecology. M.: PFUR, 2011, p.136-138.
56. Fagetti L. et al. Comparison between culture acid fast staining and molecular biology in the diagnosis of tuberculosis. In: The Europ. Resp. J., 1996, vol. 96, p. 199.
57. Farnsworth N.P., Waller D., Strelkoff L.M. Use of *Eleutherococcus senticosus* in the United States: problems, prospects, and literature update. In: New data of *Eleutherococcus*. Proceedings of the IIth international symposium on *Eleutherococcus*. Moscow, 1984, Vladivostok, 1986, p. 47-51.
58. Feodorova V.A. et al. High Potency of Novel Polymeric Adjuvant in Eliciting of the Immune Response in Mice to Major Antigens of Chlamydia and Yersinia. In: Procedia in Vaccinology, 2012, no. 6, p. 93–97.
59. Ferguson P.W., Medon P.J., Watson C. F. Effect of aqueous extracts of *Acanthopanax senticosus* on parathion toxicity in mice. In: Acta Pharm. Sinica, 1984, vol. 5, no. 4, p. 278-281.
60. Fulder S. J. The effect of ginseng and hydrocortisone on human cells in culture. In: Proc. of the Intern. Gerontol. Symp. Singapore, 1977, p. 37-45.
61. Ghinda S. et al. *In vitro* action of the BioR and BioR-Zn preparations on the clinical and functional activity of T lymphocytes in patients with adverse reactions to anti-tuberculosis preparations. In: Curierul medical, 2013, vol. 56. no. 5, p. 127-130.
62. Gilmour M. I. et al. How Exposure to environmental tobacco smoke, outdoor air pollutants, and increased pollen burdens influences the incidence of asthma. In: Environ Health Perspect., 2006, vol. 114, no.4, p.627-633.
63. Guellar R. J., Sierra-Madero J.G. Infecciones en pacientes sometidos a trasplante de organo sólido. In: Rev. invest. clin., 2005, vol. 57, no. 2, p. 368-380.
64. Hacker B., Mtdon P.J. Cytotoxic effect of *Eleutherococcus senticosus* aqueous extracts in combination with N⁶-(Δ^2 -isopentenyl)-adenosine and 1- β -D-arabinofuranosylcytosine against L 1210 leukemia cells. In: J. Farm. Sci., 1984, vol. 73, p. 270-272.
65. Hiai S., Yokoyama H., Oura H. Adrenocorticotropin and corticosterone secretion by *Ginseng* Saponin. In: Proceed. of the 3-rd Intern. Symp. Seoul, 1980, p. 77-80.

66. Hirata T. et al. Antioxidant activities of phycocyanobilin prepared from *Spirulina platensis*. In: 8th International Conference on Applied Algology, Montecatini-Terme, Italy, 26 sept.-1 oct., 1999. Book of Abstracts. p.253.
67. Hou J. F. The myth and truth about *Ginseng*. South Brunswick; New York; London: A.S.Barnes and C^o.; T.Yoseloff Ltd. Inc. 1978. 245 p.
68. Kemp A., Bjorksten B. Immune deviation and the hygiene hypothesis: A review of the epidemiological evidence. In: *Pediatr. Allergy Immunol.*, 2003, vol. 14, no.2, p.74-80.
69. Kovalev G.V. et al. Effect of *Eleutherococcus* extract on the mechanism of immediate and prolonged adaption of organism. In: *New data of Eleutherococcus*. Proceedings of the IIth international symposium on *Eleutherococcus*. Moscow, 1984, Vladivostok, 1986, p. 23-30.
70. Levin Y. *New Lymphology and Endoecology*. M.: PFUR, 2011. 232 p.
71. Liang M. Et al. Effect of taurine on leucocyte function. In: *Eur. J. Pharmacol.*, 2009, nr. 2, p. 23-27.
72. Liani Y.L. et al Stress and immunity, level of glucose and lipids of blood. In: *J. Hyg. Res.*, 2005. vol. 34, no. 4, p. 469-471.
73. Machin D., Campbell M. J. *Design of studies for medical research*. Chichester: John Wiley & Sons. 2005.
74. Marc A. et al. Lymphatic Anatomy: Functional nodal basinis. In: *Ann. plastic Surg.*, 1989, vol. 22. p. 78-85.
75. Medon P.J., Ferguson P.W., Watson C.F. Effect of *Eleutherococcus senticosus* extracts on hexobarbital metabolism in vivo and *in vitro*. In: *J. Ethnopharmacol.*, 1984, vol. 10, no. 2, p. 235-241.
76. Monocada S., Palmer R.M.J., Higgs E.A. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. In: *Pharmacol. Rev.*, 1991, v. 43, nr. 1, p. 109-142.
77. Newsholme P. Glutamine and glutamate as vital metabolites. In: *Braz. J. Med. Biol.Res.*, 2003, vol. 36, nr.2, p. 153-163.
78. Nurkiewicz T.R., Porter D.W., Barger M. et al. Systemic microvascular dysfunction and inflammation after pulmonary particulate matter exposure. In: *Environ. Health Perspect.*, 2006, vol. 114, no. 3, p. 412-419.
79. Oura H., Hiai S. Biochemical action of *Panax ginseng* principle. In: *Proceed. of Intern. Ginseng Symp*. Seoul, 1974, p. 23-32.
80. Pearce P.T., Zois I., Wynne K.N., Fulder J.W. *Panax ginseng* and *Eleutherococcus senticosus* extracts – in vitro srudies on binding to steroid receprors. In: *Endocrinol. Jap.*, 1982, vol. 39, p. 567-573.
81. Petkov V. Effect of ginseng on the brain biogenic monoamines and 31, 51-AMP system. Experiments on rats. In: *Arzneim. – Forsch.*, 1978, vol. 28, no. 3, p. 388-393.
82. Plum J., Ringoir S. A characterization oh human B- and T-lymphocytes by their lactate dehydrogenase isoenzyme pattern. In: *Eur. J. Immunol.*, 1975, vol. 5, p. 871-874.
83. Polukzina N.N., Kozlova N.M., Barenboim G.M. et al. The effect of eleuterocide «B» and of a mixture of *Eleutherococcus* glycosides on the giucose transport in erythrocytic membrans. In: *New data of Eleutherococcus*. In: *Proceedings of the IIth international symposium on Eleutherococcus*. Moscow, 1984, Vladivostok, 1986, p. 43-46.
84. Sattler B., Afazal B. M. Children S. Health and the environment: Environmentally healthy homes and communities. Release Date: October 7, 2003.

85. Selye H. Syndrome produce by diverse naous agent. In: Nature, 1936, vol. 138, p. 32.
86. Selye H. Hormones and resistance. N.Y., 1971. 936 p.
87. Singh N., Kumar P., Ahmad S. et al. Anti-stress plant drugs – new approach in treatment of stress disease. In: Planta medica, 1982, vol. 45, p. 138.
88. Stefanova D., Zellwege J.P., Milanov V. TB epidemiology and drug resistance in Bulgaria (1990-2003) In: 3rd Congress of European Region and 14th National Congress on Lung Diseases. Moscow, 2004, no. 91, p. 27.
89. Tomoshi T. Yoshikazu H., Toshimitsu K. et al. Acute stress response in calorie-restricted rats to lipopolysaccharide-induced inflammatio. In: Mech. Ageing and Dev., 2005, vol. 126, no. 5, p. 568-579.
90. Wagner H., Heur J.H., Obermeier A. et al. Die D.C. HPLC-analize der *Eleutherococcus* Droge. In: Planta Medica, 1982, vol. 44, p. 193-198.
91. Wikman G. *Eleutherococcus* as a model for soft-acting drugs Элеутерококк как модель мягкодействующих лекарств. In: New data of *Eleutherococcus*. Proceedings of the 11th international symposium on *Eleutherococcus*. Moscow, 1984, Vladivostok, 1986, p. 52-59.
92. Wlaschek M., Scharffetter-Kochanek K. Oxidative stress in chronic venous leg ulcers. In: Wound Repair and Regenerat., 2005, vol. 13, no. 5, p. 452-461.
93. Xu R.-S.,FengS.-C., Fan Z.-Y. et al. Immunopotentiating polysaccharides of *Acanthopanax senticosus*. In: Chem. Nat. Prod. Proc. Sino. Amer. Symp. 1982, p. 271-274.
94. Yamamoto M., Kumagai A., Yamamura Y. Metabolic action of *Ginseng* principles in Bone Marrow and testis. In: Proceed. of intern. *Ginseng* Symp. Seoul, 1974, p. 129-136.
95. Yamanishi Y., Boyle D.L., Rosengrcn S. et al. Regional analysis of p53 mutations in rheumatoid arthritis synovium. In:Proc. Nat. Acad. Sci. USA., 2002, vol. 99, no. 15, p.10025-10030.
96. Zhu C., Tu G.R., Shen M.I. Effect of polysaccharide from *Acanthopanax senticosus* on mouse serum type-specific antibodies. In: Yao Hsu T'ung Pao, 1982, vol. 17, p. 178.
97. Zlepka V. et al. Ten-year experience using ERL in the tratment of tuberculosis. In.: Levin Y. New Lymphology and Endoecology. M.: PFUR, 2011, p.136.
98. Абрамов В.В. Взаимодействие иммунной и нервной систем. Новосибирск: Наука. Сибирское отделение, 1988. - 166 с.
99. Агаджанян Н.А., Баевский Р.М., Берсенева А.Г. Проблемы адаптации и учение о здоровье: Учеб. Пособие. Изд-во РУДН, 2006.284 с.
100. Адаскалицэ И., Джугостран В., Гинда С., Гаркуша-Божко Ю., Марченко Ю.Г. Региональная непрямая эндолимфатическая кортикотерапия при обострениях бронхиальной астмы и хронического обструктивного бронхита. В: Actualități în ftiziopneumologie. Metode de limfologice clinică și reabilitare endoecologică în pneumologie, ftiziologie și terapie generală. Materialele conferinței științifico-practice cu participare internațională, Chișinău, 2006, p. 81-82.
101. Аксенова В.А., Лугинова Е.Ф. Лекарственно-резистентный туберкулез у детей и подростков. В: Проблемы туберкулеза, 2003, № 1, с. 25-28.
102. Асеев А. В. Диагностика и стандартные режимы терапии туберкулкза в современных условиях. В: Материалы IV-ой межрегиональной научно-практической и учебно-методической конференции с международным участием, посвященной Всемирному дню борьбы с туберкулезом. Тверь, 2015, с. 37-42.

103. Бабурина Е.А. Влияние химиотерапии в комплексе с мареполимиэлом на содержание микро- и макроэлементов у больных туберкулезом легких. В: Проблемы туберкулеза. 1997, № 5, с. 26-27.
104. Банин В.В. Механизмы обмена внутренней среды. М.: изд-во РГМУ, 2000. 278 с.
105. Барнаулов О. Д. Женьшень и другие адаптогены (Лекции по фитотерапии). СПб.: ЭЛБИ, 2001. 140 с
106. Бездетко Г. Н. Роль циклических нуклеотидов в реализации адаптогенного эффекта элеутерококка колючего. Новые данные об элеутерококке: В: Материалы II-ого Международного Симпозиума по элеутерококку. Москва, 1984, Владивосток, 1986, с. 31-34.
107. Белова Е.В., Стаханов В.А. Организационные проблемы диагностических и лечебных мероприятий с изучением вирулентности и спектра лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам у источника на фтизиопедиатрическом участке. В: Материалы IV-ой межрегиональной научно-практической и учебно-методической конференции с международным участием, посвященной Всемирному дню борьбы с туберкулезом. Тверь 2015, с. 43-45.
108. Беловол А. Н., Князькова И. И. Иммуномодуляторы: фармакологическое действие и клиническое применение. Провизор, 2008, вып.4.
109. Бородин Ю.И., Дергачева Т.И., Щурлыгина А.В., Ковшик И.Г., Старкова Е.В. Клеточный состав лимфоидных органов при экспериментальном воспалении у крыс. В: Материалы 1-го Сибирского съезда лимфологов с международным участием. Новосибирск, 2006, с. 54-57.
110. Браженко Н.А., Крохалева Л.Л. Адаптогены в комплексном лечении больных туберкулезом и другими заболеваниями, сопровождающимися вторичным иммунодефицитом. В: 5-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сб.-резюме. Москва, 1995, с. 262.
111. Браженко Н.А., Крохалева Л.Л. Значение адаптационных реакций в клинике выпотных плевритов. В: 5-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сб.-резюме. Москва, 1995, с.272.
112. Браженко О. Н. Новые технологии современной патогенетической терапии в клинике фтизиопульмонологии. В: Туберкулез как проблема здравоохранения на рубеже XXI века. Тез. докл. Санкт Петербург, 1999, с.104-105.
113. Браженко О.Н. Значение адаптации и реактивности организма в клинике туберкулезного и парапневмонического плевритов. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2002. 17 с.
114. Браженко О.Н. Алексеев А.А., Племянникова Г.И. и соавт. Физические факторы и адаптогены в комплексном лечении больных туберкулезом. В: Вестник фтизиатрии. 2002, № 3, с.33-36.
115. Браженко О.Н., Гришко А.Н., Трофимов В.И. и соавт. Активационная патогенетическая терапия в современной фтизиопульмонологии. В: Фтизиатрическая служба Ленинградской области – состояние и перспективы развития. Санкт Петербург, 2005, с.158-165.

116. 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.
117. Браженко О. Н. Применение лекарственных средств и физических факторов в режиме адаптогенов для активационной патогенетической терапии больных во фтизиопульмонологии. В: Пособие для врачей: Комитет по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова Росздрава. Санкт Петербург, 2008, с.38.
118. Браженко Н.А., Браженко А.И. Оценка функциональной активности вегетативной нервной системы у больных туберкулезом и ее роль в клинике. В: Материалы IV-ой межрегиональной научно-практической и учебно-методической конференции с международным участием, посвященной Всемирному дню борьбы с туберкулезом. Тверь 2015, с. 45-47.
119. Братко В.И., Любарский М.С., Комбанцев Е.А. и др. Лимфотропные методы лечения в комплексной терапии офтальмопатии на фоне сахарного диабета. В: Актуальные вопросы современной медицины. Материалы XIV-ой научно-практической конференции врачей. Новосибирск, 2004, с. 12.
120. Братко В. И. Комбанцев Е.А., Лысиков А.Г. Применение методов клинической лимфологии в послеоперационном периоде у больных с диабетической ретинопатией. Актуальные вопросы современной медицины: В: Материалы XV-ой научно-практической конференции врачей. Новосибирск, 2005, с. 41-49.
121. Братко В.И. и др. Лимфотерапия в комплексном лечении диабетической ретинопатии. В: Материалы II-ого съезда лимфологов России. Санкт-Петербург, 2005, с.44-46
122. Братко В. И. Лимфотропные и эфферентные технологии в коррекции воспалительного процесса у пациентов с катарактой и ретинопатией на фоне сахарного диабета. Автореф. дисс. д-ра мед. наук, Новосибирск, 2007. 44 с.
123. Брюханов В.М. и др. Лекции по фармакологии для высшего медицинского и фармацевтического образования. Барнаул : Спектр, 2014.
124. Бузлама В. С. Современные требования к адаптогенам: методология, методы скрининга и разработка показаний к применению. В: Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения. Санкт-Петербург, 2001. с. 10-11.
125. Бутов М.А., Соколова Г.Б. Общие неспецифические адаптационные реакции как критерий эффективности лечения. В: Актуальные вопросы курортной терапии, Тула-Краинка, 1994, с.17-18.
126. Бучина А.В., Трубников Г.А. ЭРЛ в лечении хронического бронхита у рабочих астраханского газоперерабатывающего завода. В: Левин Ю.М. Патогенетическая терапия. Устранение архаизмов. Новые принципы и методы. Москва, РУДН, 2014, с. 260.
127. Вакер А., Эйхлер А., Лодеман Е. Молекулярный механизм ингибирования вирусов элеутерококком. В: Новые данные об элеутерококке: Материалы II Международного Симпозиума по элеутерококку. Москва, 1984, Владивосток, 1986, с. 13-15.

128. Василос Л., Арамэ М. Эндоекологическая концепция формирования экологической патологии у детей. В: Actualități în fiziopneumologie. Metode de limfologice clinică și reabilitare endoecologică în pneumologie, fiziologie și terapie generală. Materialele conferinței științifico-practice cu participare internațională, Chișinău, 2006, p. 19-24.
129. Васильев В.С., Комар В.И. Критерии оценки тяжести болезни и выздоровления при скарлатине. В: Здравоохранение Белорусии, Минск, 1983, №. 2, с. 38-40
130. Васильев В.С., Комар В.И., Цыркунов В.М. Практика инфекциониста. Минск: Вышэйшая школа. 1994. 494с.
131. Великсар Э., Елашку Н., Саин Д. Лимфотропная региональная терапия больных с активным туберкулезом глаз. В: Левин Ю.М. Патогенетическая терапия. Устранение архаизмов. Новые принципы и методы. Москва, РУДН, 2014. с. 263.
132. Власов В. В. Введение в доказательную медицину. М.: Медиа Сфера, 2001.392 с.
133. Выренков Ю. Е., Гаврилова А.В. Эндолимфатическая антибиотикотерапия в комплексном лечении заоодеваний женской уrogenитальной системы хламидийной этиологии. В: Материалы 1-го Сибирского съезда лимфологов с международным участием. Новосибирск, 2006, с. 78-80.
134. Гаевый М.Д., Петров В.И., Гаевая Л.М., Давыдов В.С. Фармакология с рецептурой. М.: ИКЦ Март, 2007.
135. Гаркави Л.Х., Мацанов А.К. Изменение периферической крови и морфологии коры надпочечников под влиянием различных доз облучения. В: Функциональное состояние желез внутренней секреции при опухолевом процессе. Ростов-на-Дону, 1973, с. 182-186.
136. Гаркави Л.Х., Уколова М.А., Квакина Е.Б. Открытия в СССР. Диплом на открытие № 158 Комитета Совета Министров СССР по делам изобретений и открытий. Закономерность развития качественно отличающихся общих неспецифических адаптационных реакций организма. Москва, 1975, № 3, с. 56-61.
137. Гаркави Л.Х. Квакина Е.Б. Диапазоны адаптационных реакций организма. В: Математич. моделирование биол. процессов. М.: Наука, 1979, с. 27-33.
138. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б. О принципе периодичности в развитии адаптационных реакций и ареактивности. В: Адаптационные реакции и резистентность организма. Ростов на Дону, 1990, с.64-100.
139. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б. Роль адаптационных реакций в поддержании гомеостаза. В: Совр. пробл. изучения и охраны биосферы: Эффекты внешних воздействий на биосистемы. СПб.: Гидрометеиздат, 1992, с. 124-132.
140. Гаркави Л. Х., Квакина Е. Б. О перспективах сочетания противоопухолевой и активационной терапии. В: Вопросы онкологии. 1995, т.41, № 2, с.47-49.
141. Гаркави Л.Х., Кузьменко Т.С., Машенко Н.М. Экспертная система «Антистресс». В: Медицинские информационные системы. Таганрог, 1995, вып.5, с.13-16.
142. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Кузьменко Т.С. Антистрессорные реакции и активационная терапия. Москва : ИМЕДИС, 1998, 656 с.
143. Гинда С.С. Модификация микрометода реакции бласттрансформации лимфоцитов. В: Лабораторное дело.1982, №2, с. 23-25.
144. Гинда С.С. Микрометод определения гетерофильных агглютининов. В: Лабораторное дело, 1984, № 3, с. 157-159.

145. Гинда С.С. Способ диагностики лекарственной аллергии. Удостоверение на рационализаторское предложение № 336 от 16 апреля 1986 г., выданное Молдавским НИИ профилактической и клинической медицины МЗ РМ.
146. Гинда С.С., Нигуляну А., Джугостран В.Я., Календа О.В., Купорицкий Б.И. Зависимость адаптационной способности организма от выраженности нарушений иммунологической реактивности, естественной резистентности и степени интоксикации организма при туберкулезе легких. В: Actualități în ftiziopneumologie. Metode de limfologice clinică și reabilitare endoecologică în pneumologie, ftiziologie și terapie generală. Materialele conferinței științifico-practice cu participare internațională, Chișinău, 2006, p. 51-53.
147. Гриневич Ю.А., Каменец Л.Я. Основы клинической иммунологии опухолей. Киев: Здоров'я. 1986. 158 с.
148. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. Москва, 1978, 296 с.
149. Гумен А.В., Шанин С.Н., Малинин В.В. Влияние иммуномодулирующих пептидов на функциональную активность НК-клеток при стрессе. В: Аллергология и иммунология, 2003, т. 4, № 2, с. 72.
150. Гуменюк Н.И. Сравнительная эффективность неогемодеза, сорбилакта и реосорбилакта в комплексной инфузионной дезинтоксикационной терапии. В: Семейна медицина, 2004, №2, с.1-5.
151. Гушко М.А. Адаптационные реакции организма и их коррекция у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Владивосток. 2004. 24 с.
152. Дардымов И.В. Женьшень, элеутерококк. М., 1976, 189с.
153. Дардымов И.В. Механизмы действия препаратов женьшеня и элеутерококка. Новые данные об элеутерококке. В: Материалы II-го Международного Симпозиума по элеутерококку. Москва, 1984. Владивосток, 1986, с. 7-12.
154. Дардымов И.В., Хасина Э.И. Элеутерококк: тайны «панацеи». СПб.: Наука, 1993. 125 с.
155. Джугостран В. Я. Методы клинической лимфологии и энтеросорбция в лечении туберкулеза и неспецифических заболеваний легких. В: Metode de limfologie clinică și reabilitare endoecologică în pneumologie, ftiziologie și terapie generală. Materialele conferinței științifico-practice cu participarea internațională, Chișinău, 2006, p.64-65.
156. Джугостран В. Я., Ецко Л.А., Василос Л.В. и др. Методы общеклинической лимфологии и эндозекологической реабилитации при туберкулезе легких и неспецифических заболеваниях легких – опыт медицины Республики Молдова (1985-2005гг). В: Actualități în ftiziopneumologie. Metode de limfologice clinică și reabilitare endoecologică în pneumologie, ftiziologie și terapie general. Materialele conferinței științifico-practice cu participarea internațională, Chișinău, 2006, p. 61-64.
157. Джугостран В.Я., Нигуляну А.В., Календа О.В. Эффективность химиотерапии больных туберкулезом легких по схемам DOTS, модифицированным за счет лимфотропного введения изониазида. В: Материалы 1-го Сибирского съезда лимфологов с международным участием. Новосибирск, 2006, с. 116-118.

158. Джугостран В.Я. Десять лет применения модифицированных нами технологий ЭРЛ при интенсивной терапии туберкулеза легких по DOTS. В: Эндозкологическая медицина. Лимассол, 2007, с.53-54.
159. Догорова О.Е., Петухова Н.Ю., Винокурова М.К. Лимфотропный метод введения противотуберкулезных препаратов в лечении больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью. В: XXIV-й Национальный Конгресс по болезням органов дыхания 14 – 17 октября 2014 года, г. Москва, 2014, с. 278-279.
160. Доника Н., Цуркану Шт. П., Усатенко В. Влияние Апифитостимулина на резистентность организма супоросных свиноматок. В: Научные труды II-го съезда физиологов СНГ, Москва-Кишинэу, 2008, с. 292.
161. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. Киев, 2010. 552 с.
162. Дружинин И.Б., Братко В. И., Черных В.В. Профилактика осложнений после лазерной экстракции катаракты при сахарном диабете с применением методики лимфотропной, лимфостимулирующей терапии. В: Материалы II-го съезда лимфологов России, Санкт-Петербург, 2005Б с. 99-100.
163. Еськов А.П., Каюмов Р.И., Соколов А.С. Оценка токсичности компонентов крови и токсичности мочи. В: Эфферентная терапия, 2002, №2, с. 33-35.
164. Железняк С.Г., Дидур М.Д., Гришко А.Н., Браженко О.Н. и др. Адаптогены и эффективность лечения туберкулеза и саркоидоза органов дыхания. В: Вестник Российской военно-медицинской академии, 2007, № 1(17), с. 294-295.
165. Захаров А.В. Ретростеральная лимфотропная химиотерапия больных деструктивным туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза. Автореф. Дисс. к.м.н., Москва, 2009, 26 с.
166. Захаров А.В., Кибрик Б.С. Эффективность ретростеральной лимфотропной химиотерапии в лечении впервые выявленного деструктивного туберкулёза лёгких. В: Пробл. туберк. и болезней лёгких, 2009, № 4.
167. Захарова И. О. Биохимические механизмы действия ганглиозидов как эндогенных адаптогенов в головном мозге крыс. Автореф. к.б.н., Санкт-Петербург, 2000, 23 с.
168. Злепка В. И., Джугостран В., Антипа В., и др. Разработка фтизиатрических методов общеклинической лимфологии. В: Тезисы II Международного конгресса «Эндозкологическая медицина», Москва-Халкидики, 2002, с. 164.
169. Злепка В., Джугостран В., Антипа В., и др. Методы общеклинической лимфологии во фтизиатрии. В: Патогенетическая терапия. Устранение архаизмов. Новые принципы и методы. Москва, РУДН, 2014. С. 262-263.
170. 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.
171. Иванов А.Л. Клинико-функциональная характеристика и возможности реабилитации больных хроническим бронхитом в условиях курорта «Тинаки». Автореф. дисс. канд. мед. наук. Астрахань, 2006. 23 с.
172. Иванова О.Г. Клинико-патологические аспекты нарушения адаптивных реакций организма при инфильтративном туберкулезе легких. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Омск, 2008.18 с.

173. Инсанов А.Б., Абдуллаев Ф. М. Оценка степени эндотоксикоза при хроническом деструктивном туберкулезе легких. Туберкулез сегодня. Материалы VII-го съезда фтизиатров. М.:БИНОМ, 2003. с. 67.
174. Казимирова Н.Е. Клинико-прогностическое значение адаптационных реакций у больных впервые выявленным туберкулезом легких: Автореф. дисс. канд. мед. наук. Ленинград, 1990. 20 с.
175. Казначеев И.П. Прорыв в эндэкологическую медицину. В: Патогенетическая терапия. Устранение архаизмов. Новые принципы и методы. Москва, РУДН, 2014. с. 12-14.
176. **Календа О.** Уровень реактивности организма у больных с химиорезистентным туберкулезом легких. В: Материалы IV-ой межрегиональной научно-практической и учебно-методической конференции с международным участием, посвященной Всемирному дню борьбы с туберкулезом. Тверь, 2015, с. 55-58.
177. **Календа О.,** Джугостран В. Структура общих неспецифических адаптационных реакций и уровней реактивности организма при DOTS терапии и лимфатическом введении изониазида. В: Actualități în ftiziopneumologie. Metode de limfologice clinică și reabilitare endoecologică în pneumologie, ftiziologie și terapie generală. Materialele conferinței științifico-practice cu participare internațională, Chișinău, 2006, p. 47-48.
178. Кальф-Калиф Я. Я. О лейкоцитарном индексе интоксикации и его клиническом значении. Сообщение первое. В: Врачебное дело, 1941, № 1, с. 31-36.
179. Карпов Л. М. и др. Использование физиологически активных веществ для коррекции регуляторных механизмов организма при его различных состояниях. В: Научные труды II съезда физиологов СНГ, Москва-Кишинэу, 2008, с. 238.
180. Кишкун А.А., Гузовский А.А. Лабораторные информационные системы и экономические аспекты деятельности лаборатории. М.: Лабора, 2007. 254с.
181. Клетке Г.Э. Адаптационные реакции организма у хирургического контингента пульмонологических больных: Автореф. дисс. канд. мед. наук. Челябинск, 1989. 21 с.
182. Ковалев Г.В., Спасов А.А., Богачев Н.А., Петряник В.Д., Островский О.В. Влияние экстракта эдеутерококка на механизмы срочной и долговременной адаптации организма. В: Новые данные об элеутерококке. Материалы II Международного Симпозиума по элеутерококку. Москва, 1984, Владивосток, 1986, с. 23-30.
183. Ковалева О.М. Приходько О.Б., Зражевская О.А., Гемма Н.В. Лейкоцитарные индексы в оценку адаптивных возможностей беременных с бронхиальной астмой и хроническим обструктивным бронхитом. Материалы VIII конгресса молодых ученых и специалистов. Томск, 2007. с. 11-12.
184. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Мешкова Р. Я. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии. М : ГЭОТАР-Медиа, 2011. 640 с.
185. Козлов В.И., Кривский И.Л. Анатомия лимфоидной системы и путей оттока лимфы. М : РУДН, 2005. 56 с.
186. Колб В. Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. Минск : Беларусь, 1982. с. 104.
187. Колхир П.В. Доказательная иммунология-аллергология. М : Практическая медицина, 2010. 528 с.

188. Комиссарова О.Г., Ерохин В.В., Абдулаев Р.Ю., Васильева И.А. Клиническое течение процесса у больных туберкулезом легких с обширной лекарственной устойчивостью. В: Сборник трудов XX-го Национального Конгресса по болезням органов дыхания. Москва, 2010. с. 359.
189. Костеша Н.Я., Абатчикова О.А., Рунов В.Е. и др. Некоторые пути повышения резистентности организма животных и птицы. В: Научные труды II съезда физиологов СНГ, Москва-Кишинэу, 2008, с. 290.
190. Костина З.И., Браженко Н.А., Алексеев Д.Ю. и др. Особенности диагностики очагового туберкулеза легких у впервые выявленных больных. В: Проблемы туберкулеза, 2001, №2, с. 21-24.
191. Кулинский В.И. Агонисты рецепторов — перспективные нейропротекторы. В: Вестн. РАМН, 2000, № 9, с. 39 - 43.
192. Курыгин А.Г. Дистресс и эустресс: роль в развитии ревматоидного артрита в эксперименте. В: Экол. человека, 2006, № 4, с. 37-40.
193. Кусков М.В., Семке В.Я. Активность и скрытая активность изоферментов лактатдегидрогеназы лейкоцитов больных с расстройством адаптации. В: Бюл. эксперим. биол. и медицины, 2005. т. 139, № 6, с. 707-710.
194. Кушнир С.М., Антонова Л.К., Бекетова А.А. Состояние вегетативной регуляции у детей дошкольного возраста с туберкулезной инфекцией. В: Материалы IV-ой межрегиональной научно-практической и учебно-методической конференции с международным участием, посвященной Всемирному дню борьбы с туберкулезом. Тверь, 2015, с. 58-63.
195. Лазарев Н.В. Актуальные вопросы изучения действия адаптогенов, в том числе препаратов элеутерококка колючего. В: Симпозиум по элеутерококку и женьшеню. Владивосток: ДВФ СО АН СССР, 1962, с. 7-10.
196. Лазарев Н.В. Адаптогены и рак. В: Материалы конференции по опосредованному воздействию на опухолевый процесс. Ленинград, 1963, с. 52-55.
197. Левин Ю.М. 35 лет становления эндоэкологической медицины. Тезисы II Международного конгресса «Эндоэкологическая медицина», Москва-Халкидики, 2002, с. 13-31.
198. Левин Ю.М. Патогенетическая терапия. Устранение архаизмов. Новые принципы и методы. Москва, РУДН, 2014. 351 с.
199. Литвинов А.В. Норма в медицинской практике. Справочное пособие. М.: МЕДпресс-информ, 2004. 144 с.
200. Литвинов В.И. Лабораторная диагностика туберкулеза. Научные труды к 75-летию ведущего противотуберкулезного учреждения г. Москвы. 2001, с. 216-219.
201. Лобзин Ю.В., Ю.П. Финогеев, В.Ф. Крумгольц и др. Практика лабораторных исследований при инфекционных заболеваниях. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2005. 276 с.
202. Лопач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. 2-е изд., перераб. и доп. К: МОРИОН, 2001. 408 с.
203. Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г., Хоменко В.Н. и др. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat, 2006. 214 с.

204. Макарова О.А., Васильева Л.С. Изменения гемопоза и клеточного состава крови при стрессе. В: Интеграция фундаментальной науки и высшей школы в устойчивом развитии Сибири: сб. ст., Иркутск, 2001, с. 127-130.
205. Манько В.М., Петров Р.В., Хаитов Р.М. Иммуномодуляция: история, тенденции развития, современное состояние и перспективы. В: Иммунология, 2002, т. 23, № 3, с. 132-138.
206. Маркина Л. Д. Гармонизация функционального состояния организма методом активационной профилактики и терапии: Учеб. пособие. Владивосток: Мор. гос. ун-т, 2003. 38 с.
207. Мельникова И.Н., Свистунова А.С., Миядина Р.Г., Генрикс Л.И. и др. Лимфотропное введение противотуберкулезных препаратов и полиоксидония при лечении больных туберкулезом. В: Metode de limfologie clinică și reabilitare endoecologică în pneumologie, ftiziologie și terapie generală. Materialele conferinței științifico-practice cu participarea internațională, Chișinău, 2006, p.67-69.
208. Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л. Система реабилитации детей дошкольного возраста с частыми респираторными инфекциями. В: Actualități în etiologia, patogenia, profilaxia diagnosticul și tratamentul tуберкулоzei și afecțiunilor pulmonare nespecifico Tezele celui de al IV-lea Congres național de ftizopneumologie din RM (cu participare internațională), Chișinău, 2009, p. 86.
209. Меньшиков В.В. Стандартизация в клинической лабораторной медицине. Организационные и методические аспекты. М.: Наука, 2005. 250 с.
210. Мордвинов Г.В. и др. Экономичный способ определения циркулирующих в сыворотке иммунных комплексов. Удостоверение на рационализаторское предложение № 356 от 13 октября 1992 г., выданное Молдавским НИИ профилактической и клинической медицины МЗ РМ.
211. Москвичов Э.П. Вплив імунокоригуючих засобів на зміни цитокінового профілю в умовах курсового введення доксорубіцину. В: Запорожский медицинский журнал. 2013, №2 (77). С. 32–35.
212. Мотузко Н.С. Адаптационно-иммунные процессы у овец при угнетении центральной нервной системы. В: Научные труды II-го съезда физиологов СНГ, Москва-Кишинэу, 2008, с. 298.
213. Назаренко Г.И., Кишкун А.А. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. 2 – е издание. М.: Медицина, 2002. 544 с.
214. Нарвская О.В. и др. Генотипирование штаммов *M. tuberculosis*, выделенных от больных, оперированных по поводу туберкулеза легких. В: Материалы юбилейной сессии к 80-летию Центрального НИИ туберкулеза РАМН. Москва. 2001, с. 85-86.
215. Нахильницкая З.Н. Особенности реакции различных функциональных систем на воздействие сильных магнитных полей и возможности адаптации. В: Биологическое действие ЭМП. Пущино, 1982, с. 89-90.
216. Нечаева О.Б., Стерликов С.А., Хуриева Н.Б. Целевые индикаторы и показатели государственной программы развития здравоохранения России до 2020 года. В: Туберкулез и болезни легких, 2014. № 12. С. 25-34.
217. Нигуляну А. и др. Синдром интоксикации у больных туберкулезом легких при эндолимфатическом введении изониазида. В: Metode de limfologie clinică și reabilitare

- endoecologică în pneumologie, ftiziologie și terapie generală. Materialele conferinței științifico-practice cu participarea internațională, Chișinău, 2006, p.69-70.
218. Никоненко А.Г. Холистическая медицина и проблема оценки количества здоровья. В: Биологическая терапия, 2007, № 4, с. 4-7.
219. Олейник С.А., Гунина Л.М., Сейфуллы Р.Д. Фармакология спорта. К.: Олимп. л-ра, 2010, 640 с.
220. Онищенко Г.Г. Эпидемическая ситуация в Российской Федерации и меры по ее стабилизации. В: Проблемы туберкулеза, 2003, № 11, с. 7.
221. Островский В. К., Свитич Ю. М., Вебер В.Р. Лейкоцитарный индекс интоксикации при острых гнойных и воспалительных заболеваниях легких. В: Вестник хирургии им. Грекова, 1983, № 11, с. 128-132.
222. Островский В.К., Машенко А.В., Янголенко Д.В. Показатели крови и лейкоцитарного индекса в оценке тяжести и определения прогноза при воспалительных, гнойных и гнойно деструктивных заболеваниях. В: Клин. лаб. диагностика, 2006, № 11, с. 21-24.
223. Павлов С. Е. Адаптация. М : Паруса, 2000. 282 с.
224. Павлович С.А. Основы иммунологии. Минск : Высшая школа, 1998. 114 с.
225. Панченков Р.Т., Ярема И.В., Сильманович Н.Н. Лимфостимуляция. Москва : Медицина, 1986. 240 с.
226. Пеленева И.М. Клинико-экспериментальное обоснование оптимизации технологий лимфологического профиля в лечении больных туберкулезом легких. Автореф. дисс. д-ра мед. наук., Новосибирск, 2005, 42 с.
227. Пеленева И.М., Гаряева Н.А., Кононова М.Л. Тактика выбора зоны лимфотропного введения препаратов при заболеваниях легких. В: Metode de limfologie clinică și reabilitare endoecologică în pneumologie, ftiziologie și terapie generală. Materialele conferinței științifico-practice cu participare internațională, Chișinău, 2006, p.57-59.
228. Петков В. Лекарство, организм, фармакологический эффект. София, 1974.
229. Петрова Н.Н., Нежинская Г.И. Роль стимуляции В-лимфоцитов в профилактике стресс-индуцированных язв желудка у крыс линии Вистар. В: Цитокины и воспаление, 2006, т. 5, № 1, с. 34-36.
230. Петрушенко Д.А. Морфологические изменения в сетчатке под влиянием полиоксидония при экспериментальной хронической алкогольной интоксикацией. В: Таврический мед. биол. Вестник, 2011, т. 14, №4. с. 315–317.
231. Подсеваткин В.Г., Кирюхина С.В., Подсеваткин Д.В. Динамика циркулирующих иммунных комплексов разной молекулярной массы периферической крови под действием гипербарической оксигенации в условиях экспериментального стресса. В: Аллергология и иммунология, 2003, т. 4, № 2, с. 78.
232. Полухина Н.Н., Козлова Н.М., Баренбойм Г.М., Черницкий Е.А. Влияние элеутерозидов «В» и смеси гликозидов элеутерококка на транспорт глюкозы в эритроцитарных мембранах. В: Новые данные об элеутерококке. Материалы II-го Международного Симпозиума по элеутерококку, Москва, 1984, Владивосток, 1986, с. 43-46.

233. Постолати Г.В., Павалюк П.П., Мантоптин А.И., и др. Пчелопродукты как источник аминокислот-детоксикантов. В: Materialele Congresului VII al fiziologilor din Republica Moldova. Chişinău, 2012. p.43-51.
234. Пунга В.В., Путова Э.В., Измайлова Т.В. Факторы, влияющие на эффективность лечения туберкулеза в городах и сельской местности. В: Buletinul Academiei de ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe medicale, 2011, т. 4, № 32, с. 15-18.
235. Пухальская Н.С. Лекарственная устойчивость к противотуберкулезным препаратам у подростков, больных туберкулезом легких. В: Сборник трудов XX Национального Конгресса по болезням органов дыхания. Москва, 2010, с. 321.
236. Радченко Е.М. Адаптационные реакции при остром бронхите. В: Новое в лабораторной диагностике болезней внутренних органов. Ворошиловград, 1989, с. 85-86.
237. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTIKA. М.: МедиаСфера, 2003. 312 с.
238. Резникова Л.С. Комплемент и его значение в иммунологических реакциях. Москва : Медицина, 1967. 272 с.
239. Розин М.А. Состояние неспецифически повышенной сопротивляемости при действии некоторых фармакологических средств. В: Неспецифическая лекарственная профилактика и терапия рака. Л., 1966. с. 21-56.
240. Романов А.И. и др. Исследование адаптационных реакций организма при хроническом обструктивном бронхите как прогностический тест. В: Современные методы диагностики и лечения заболеваний органов дыханияю. Москва, 1983, с. 59-64.
241. Рябичева Т.Г., Вараксин Н.А., Тимофеева Н.В. и др. Определение цитокинов методом иммуноферментного анализа. В: Новости Вектор–Бест, т. 2004, №4, с.34.
242. Сапин М.Р. Лимфатические сосуды и региональные лимфатические узлы лёгких (пути оттока лимфы от лёгких). В: Пробл. туберкулёза и болезней лёгких, 2004, № 4, с. 6-11.
243. Сапожник К.Г. Эффективность лимфотропной терапии стрептомицином больных туберкулезом легких. В: Actualităţi în ftiziopneumologie. Metode de limfologice clinică şi reabilitare endoecologică în pneumologie, ftiziologie şi terapie generală. Materialele conferinţei ştiinţifico-practice cu participare internaţională, Chişinău, 2006, p. 65-67.
244. Сапожникова Н.В.и др. Туберкулез легких, вызванный *Mycobacterium tuberculosis* различных генотипов. В: Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2003, № 10, с. 13-15.
245. Сафарян М.Д., Геворкян А.П., Минасян Г.Р. Туберкулез и побочные реакции на противотуберкулезные препараты. В: Материалы IV-ой межрегиональной научно-практической и учебно-методической конференции с международным участием, посвященной Всемирному дню борьбы с туберкулезом. Тверь, 2015, с. 81-83.
246. Селье Г. На уровне целого организма. Москва, 1972. 118 с.
247. Сепиашвили Р. И. Основы физиологии иммунной системы. Москва: Медицина-Здоровье, 2003. 240 с.

248. Скарлат В. Стимуляция лимфатического дренажа в комплексном лечении пиелонефрита беременных. В : Эндозкологическая медицина. Лимассол, 2007, с.91-92.
249. Смагин А. А. и др. Возможности региональной лимфотропной терапии в офтальмологии. В: Очерки по клинической лимфологии/под редакцией академиков РАМН Ю. И. Бородина, В. А. Труфакина. Новосибирск:СО РАМН, 2001,с. 95-110.
250. Соколов Е.Г., Дамбаев Г.Ц., Бондаренко А.В. Лимфотропная технология антибактериальной терапии гнойно-деструктивных заболеваний легких. В: Проблемы экспериментальной, клинической и профилактической лимфологии. Новосибирск, 2006, с.313-314.
251. Соколов Е.Г., Крат А.В., Дубакова Т.В. Лимфотропная антибиотикопр-филактика ранних послеоперационных пневмоний. В: Проблемы экспериментальной, клинической и профилактической лимфологии. Новосибирск, 2006, с.312-313.
252. Сорокатый А.Е. Лимфотропная терапия острого эпидидимоорхита. Эндозкологическая медицина. Лимассол, 2007; с.89-90.
253. Стерликов С.А., Смердин С.В., Радина Т.С. Полнота регистрации случаев повторного лечения больных туберкулезом и его результаты. В: Туберкулез и болезни легких, 2014. № 12. С. 35-39.
254. Суркова Л.К., Павалюк П.П., Мантоптин А.И., и др. Оценка репаративных реакций при химиотерапии множественного лекарственно-устойчивого туберкулеза в эксперименте. В: Сборник тезисов 15-ого Национального конгресса по болезням органов дыхания. Москва, 2005. с. 193.
255. Суханов Д.С., Коваленко А.Л., Петров А.Ю., Романцов М.Г., Рыбалкин С.Б. Коррекция нежелательных реакций антимикробной терапии при туберкулезе органов дыхания. В: Ремаксол. / под редакцией. Заплутанова В.А., Романцова М.Г., Суханова Д.С. Санкт-Петербург, 2012, с. 17-27.
256. Тарасова К.Т., Греймер М.С. Уровень олигопептидов артериальной крови у больных впервые выявленным туберкулезом органов дыхания. В: Туберкулез сегодня: Материалы VII-го съезда фтизиатров. Москва, 2003, с. 79.
257. Ташпулатова Ф.К., Абдуллаев М.А. Применение фитоадаптогенов в комплексной терапии у больных деструктивным туберкулезом легких. В: XXIII Национальный Конгресс по болезням органов дыхания 22 – 25 октября 2013 года, г. Казань, с. 326.
258. Тихонов А.Г. Общеклиническая лимфология в практике интенсивной терапии. В: Эндозкологическая медицина. Лимассол, 2007, с.93-93.
259. Трофимов В.И. и др. Адаптация, реактивность организма и их влияние на исход экссудативного плеврита. В: Проблемы туберкулеза, 2003, №4, с. 31-34.
260. Турусина Т.А., Матвеев Г.Н., Смирнов В.В. и др. ЭРЛ в терапии бронхиальной астмы. В: Патогенетическая терапия. Устранение архаизмов. Новые принципы и методы. / под редакцией Левина Ю.М., Москва. РУДН, 2014. с. 261.
261. Филинюк О.В., Фелькер И.Г., Уразова О.И. и др. Множественно лекарственно-устойчивый туберкулез: факторы риска, причины неудач в лечении. Томск: Печатная мануфактура, 2012. 124 с.

262. Филиппова Т.П. Патогенетически направленная коррекция адаптационных реакций организма в лечении впервые выявленных больных с вторичными формами туберкулеза легких. Автореф. дисс. д-ра мед. наук. Иркутск, 2009. 42 с.
263. Фурдуй Ф.И., Павалюк П.П. Классификация экологических факторов с позиции физиологии стресса. В: Стресс, адаптация, функциональные нарушения и санокреатология, Cartea Moldovei, Chişinău, 1999, с.68-71.
264. Фурдуй Ф.И. Стресс, эволюция человека, здоровье и санокреатология. В: Научные труды II съезда физиологов СНГ, Москва-Кишинэу, 2008, с. 241.
265. 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.
266. Хаитов Р. М., Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы: механизмы действия и клиническое применение. В: Иммунология. 2003. т. 24, № 3, с. 196-203.
267. Хетагурова Л.Г., Тагаева И.Р., Урумова Л.Т. и др. Иммунореабилитация растительными адаптогенами. В: Научные труды II съезда физиологов СНГ, Москва-Кишинев, 2008, с. 160-161.
268. Черкасов В.А., Степанов С.А., Черкасов В.А., Мирошникова И.П. Клинические аспекты патоморфоза инфильтративного туберкулеза легких. В: Проблемы туберкулеза, 2004, № 4, с. 16-19.
269. Чернушенко Е.Ф. Актуальные проблемы иммунологии во фтизиатрии и пульмонологии. В: Український пульмонологічний журнал, 2003, №2, с. 94–96.
270. 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-ой межрегиональной научно-практической и учебно-методической конференции с международным участием, посвященной Всемирному дню борьбы с туберкулезом. Тверь, 2015, с. 103-105.
271. Чуканов В. И., Мишин В.Ю., Наумов В.Н. Современная тактика в комплексном лечении лекарственно-устойчивого туберкулеза легких. В: Туберкулез сегодня: проблемы и перспективы. Москва, 2000, с. 170-171.
272. Шлапак И. П., Малыш И.Р., Згжебловская Л.В. Использование растворов многоатомных спиртов (препаратов сорбилакт и реосорбилакт) в интенсивной терапии при тяжелой политравме. Методические рекомендации. Киев, 2003. 29с.
273. Шмидт Ф. Биологическая медицина. Баден-Баден : Аурелия-Верлаг, 1996.
274. Шубин И. В. Значение адаптационных реакций организма у больных туберкулезом легких в процессе комплексного лечения. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2005. 21с.
275. Яворский К. М, Болотникова, В.А., Московчук А.Ф. и др. Туберкулез легких и пневмонии: современные аспекты эпидемиологии и междисциплинарные проблемы. В: Материалы IV-ой межрегиональной научно-практической и учебно-методической конференции с международным участием, посвященной Всемирному дню борьбы с туберкулезом. Тверь, 2015, с. 110-116.

276. Ярема И.В., Уртаев Б.М., Колобов С.В. и др. Лимфологические методы в комплексном лечении распространенного инфицированного панкреонекроза. В: Тезисы докладов II-го съезда лимфологов России. Санкт-Петербург, 2005, с. 352-354.
277. Яременко К. В. Адаптогены как средства профилактической медицины. Томск, 1990. 94 с.
278. Яременко К. В., Иванова С.А. Иммуномодуляторы растительного происхождения. В: Справочник по иммунотерапии, 2002, с. 197-200.
279. Яременко К. В. Учение Н.В.Лазарева о СНПС и адаптогенах как базовая теория профилактической медицины. В: Психофармакол. биол. наркол., 2005, т. 5, № 4, с.1086-1092.

ANEXE

Anexa 1

Date ale evoluției semnelor clinice la bolnavii de tuberculoză și nivelurile de reactivitate la bolnavii TB MDR, TB-sensibilă și Mono/Poli Rezistentă (analiza redată în capitolul 3)

Tabelul A 1.1 Evoluția semnelor clinice în loturile examinate la etapele tratamentului

Semiologia	Lotul							
	LB ₁ , n=163; n / %			LR ₁ , n=99; n / %				
	1	2	p ₁₋₂	3	4	p ₃₋₄	p ₁₋₃	p ₂₋₄
<u>Tuse:</u> productivă seacă	132/ 81,8 17/ 10,4	3/ 1,8 6/ 3,6	0,001 0,01	77/ 77,7 18/ 18	7/ 7 17/ 17	0,001 #	# 0,03	0,03 0,001
<u>Caracterul sputei:</u> - purulentă -muco- purulentă - seroasă	5/ 3 98/ 60 30/ 18,5	0 3/ 1,8 3/ 1,8	0,03 0,001 0,001	1/ 1 72/ 72,7 4/ 4,0	0 1/ 1,0 6/ 6,0	# 0,001 #	# 0,01 0,001	# # 0,06
<u>Cantitatea sputei (ml/zi):</u> > 50 15-50 < 15	3/ 1,8 46/ 28 94/ 57,6	0 0 3/ 1,8	# 0,001 0,001	1/ 1 27/ 27,3 49/ 49,5	0 0 7/ 7,0	# 0,001 0,001	# # 0,04	# # 0,03
<u>Dispnee:</u> - pronunțată - moderată - ușoară	9/ 5,5 43/ 26,4 22/ 13,5	0 1/ 0,6 7/ 4,3	0,001 0,001 0,002	2/ 2 29/ 29,3 15/ 15,2	0 1/ 1,0 2/ 2,0	# 0,002 0,001	# 0,1 #	# # #
Dureri toracice	39/ 24,0	5/ 3	0,001	19/ 19,2	5/ 5,0	0,001	0,08	#
Hemoptizie	15/ 9,2	0	0,001	7/ 7,0	3/ 3,0	#	#	0,05
Sindromul de intoxicație	115/ 70,5	5/ 3,0	0,001	73/ 73,7	11/ 11,1	0,001	0,1	0,01
Dureri hepatice	7/ 4,3	3/ 1,8	#	5/ 5,0	4/ 4,0	#	#	#

Notă: p – criteriu Fișer; numerotarea coloanelor: 1,3 – antecurativ ; 2,4– postcurativ; # - diferența veridică lipsește (p> 0,05); n – numărul de cazuri.

Tabelul A 1.2. Evoluția datelor clinice obiective în loturile studiate la etapele tratamentului

Semiologia	Lotul							
	LB ₁ (n=163) [n/%]			LR ₁ (n=99) [n/%]				
	1	2	p ₁₋₂	3	4	P ₃₋₄	p ₁₋₃	P ₂₋₄
<u>Auscultație:</u>								
respirație								
- abolită	1/ 0,6	0	#	0	0	#	#	#
- diminuată	20/ 12,3	0	0,001	8/ 8,0	2/ 2,0	0,04	0,1	#
- bronșică	4/ 2,5	0	0,06	0	0	#	#	#
<u>Raluri:</u>								
- umede	54/ 33,0	4/ 2,5	0,001	7/7,0	1/ 1,0	0,03	0,001	#
- uscate	18/ 11,0	1/ 6,3	0,001	17/17,0	3/ 3,0	0,001	0,05	#
Ficat mărit în dimensiuni	17/ 10,5	14/ 8,6	#	11/11,1	6/ 6,6	0,1	#	#

Notă p – criteriu Fișer; numerotarea coloanelor: 1,3 – antecurativ; 2,4 – postcurativ;; # - diferența veridică lipsește (p> 0,05); n – numărul de cazuri.

Tabelul A 1.3. Influența tratamentului asupra scorului sumar la bolnavii de tuberculoză pulmonară infiltrativă

Dinamica scorului	LB ₁ (n=157/%)	LR ₁ (n=91 /%)	p
S-a majorat	97 /61,8	57 /62,6	#
Constant	12 /7,6	8 / 8,8	#
S-a micșorat	48 /30,6	26 /28,6	#

Notă: p – criteriul Fișer; # - diferența veridică lipsește (p> 0,05); n /%– numărul de cazuri /% .

Tabelul A 1.4. Nivelurile de reactivitate la bolnavii la bolnavii cu TB MDR și la bolnavii sensibili la preparate antituberculoase de tuberculoză pulmonară

Nivelurile de reactivitate	TB MDR		TB sensibilă		p _{1/2} <
	n= 40	%	n= 52	%	
Mult scăzut	12	30	10	19,2	# (0,09)
Scăzut	25	62,5	36	69,3	#
Mediu	3	7,5	6	11,5	#
Înalt	-		-		#

Notă: p - criteriul Fișer; # - diferența veridică lipsește (P> 0,05); n /%– numărul de cazuri /%.

Tabelul A 1.5 Nivelurile de reactivitate la bolnavii de TB MDR și la bolnavii de TB Mono/Poli R

Nivelurile de reactivitate	TB MDR		TB Mono/Poli R		p _{1/2} <
	n= 40	%	n= 111	%	
Mult scăzut	12	30	17	15,3	0,02
Scăzut	25	62,5	64	57,6	#
Mediu	3	7,5	18	16,3	#
Înalt	-		12	10,8	0,02

Notă: p – criteriul Fișer; # - diferența veridică lipsește (P> 0,05); n /%– numărul de cazuri /%; TB MDR – tuberculoza cu multidrogrezistență MBT la preparatele antituberculoase; TB Mono/Poli R – tuberculoza cu multidrogrezistență a MBT la preparatele antituberculoase (1-3 preparate).

Anexa 2

Date asupra structurii reacțiilor nespecifice generale de adaptare și a evoluției indicilor imunologici sub acțiunea adaptogenilor în tuberculoză pulmonară și corticoterapiei endolimfatice în astm bronșic exacerbant (analiza redată în capitolul 4)

Tabelul A 2.1. Structura și dinamica RNGA sub acțiunea preparatului adaptogen BioR (% , M±ES)

RNGA	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
	Rez-BioR+ (n=30)		Rez-BioR- (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
	Sens-BioR+ (n=27)		Sens-BioR- (n=27)	
Stres	25,9±8,59	11,1±6,16	37,0±9,47	18,5±7,62
Antrenament	48,1±9,80	25,9±8,59	40,7±9,64	37,0±9,47
Activare calmă	14,8±1,34	37,0±9,42*	14,8±1,34	33,3±9,25
Activare înaltă	7,4±5,14	25,9±8,59	7,4±5,14	11,1±6,16

Notă: Criteriul Student. * - Diferențe statistic autentice între indici până și după tratament.

Tabelul A 2.2. Dinamica indicii ai sensibilizării celulare specifice sub acțiunea terapiei 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)	
Tuberculina	5,4±0,61	7,2±0,39*	4,9±0,50	5,9±0,38
Stafilococ	2,7±0,51	4,2±0,52*	2,3±0,42	3,0±0,34
Streptococ	1,6±0,26	2,1±0,24	1,3±0,19	1,8±0,22
Pneumococ	0,6±0,10	1,2±0,16*	0,7±0,13	1,0±0,16
	Sens-BioR+ (n=27)		Sens-BioR- (n=27)	
Tuberculina	5,2±0,62	8,0±0,43*	4,1±0,38	6,1±0,37*
Stafilococ	2,5±0,37	4,3±0,50*	2,0±0,32	3,5±0,52*
Streptococ	1,2±0,28	2,7±0,34*	1,1±0,22	1,9±0,34*
Pneumococ	0,8±0,22	1,8±0,26*	0,6±0,12	1,2±0,25*

Notă: Criteriul Student. * - Diferențe statistic autentice între indici până și după tratament.

Tabelul A 2.3. Frecvența factorilor de risc la bolnavii incluși în studiu (num.abs./%)

Factorul	Anti-TBC+BioR (n=30)	Anti-TBC+EE (n=30)	Anti-TBC (n=30)	Anti-TBC+Placebo (n=23)
Contactul tuberculos	7/23,3	9/30,0	8/26,7	6/26,1
Fumatul	21/70,0	21/70,0	20/66,7	15/65,2
Alcoolul	19/63,3	21/70,0	18/60,0	14/60,8
Maladii nespecifice pulmonare în anamneză	8/26,7	9/30,0	8/26,7	6/26,1
Alte maladii în anamneză	10/33,3	10/33,3	10/33,3	9/39,1
Hemoptizie	6/20,0	5/16,7	6/20,0	4/17,4
Pierderea în greutate	25/83,3	26/86,7	22/73,3	16/69,5
Pierderea în greutate (kg)	9,2±1,16	9,4±1,06	11,5±1,26	12,1±1,50

Tabelul A 2.4. Frecvența și durata simptomelor sindromului de intoxicare la bolnavii cu TB sensibilă (num.abs./%, M±ES, durata în zile)

Simptomele	Anti-TBC+BioR (n=30)	Anti-TBC+EE (n=30)	Anti-TBC (n=30)	Anti-TBC+Placebo (n=23)
Temperatura num.abs./% durată în zile	21/70,0	22/73,3	23/76,7	18/78,3
	9,3±2,32	9,7±0,92□	16,6±2,93	13,8±2,41
Astenie num.abs./% durată în zile	28/93,3	28/93,3	25/83,3	21/91,3
	18,2±1,72	16,3±1,25□	48,1±9,07*	42,0±8,02●○
Transpirație num.abs./% durată în zile	20/66,7	22/73,3	19/63,3	16/69,6
	13,6±2,11	14,0±0,97□	26,3±3,94*	29,2±3,98●○
Iritabilitate num.abs./% durată în zile	6/20,0	8/26,7	7/23,3	5/21,7
	14,8±3,71	12,6±1,95□	39,6±11,9*	31,2±11,3
Inapetență num.abs./% durată în zile	25/83,3	28/93,3	22/73,3	18/78,3
	23,3±3,78	15,8±1,27□	45,1±6,39*	49,1±8,80●○

Notă: Criteriul Student. Diferențe statistic autentice 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 (+).

Tabelul A 2.5. Indicii imunității umorale în loturile de bolnavi până și după tratament (M±ES)

Indicii	Persoane sănătoase (n=50)	Anti-TBC+BioR (n=30)	Anti-TBC+EE (n=30)	Anti-TBC (n=30)	Anti-TBC+Placebo (n=23)
IgG (g/l) până după	12,3±0,27	17,5±0,39	17,5±0,33	17,2±0,53	17,5±0,38
		15,1±0,36Δ	15,3±0,37Δ	15,6±0,49Δ	15,7±0,69Δ
IgA (g/l) până după	2,6±0,10	3,8±0,09	3,5±0,09	3,8±0,17	3,9±0,19○
		3,1±0,12Δ	3,1±0,09Δ	3,3±0,19Δ	3,5±0,15Δ●○
IgM (g/l) până după	1,4±0,06	2,0±0,17	1,8±0,13	2,1±0,13	1,9±0,17
		1,5±0,11Δ	1,5±0,09	1,8±0,15	1,9±0,16
IgE (IU/ml) până după	56±23,6	253±38,8	270±36,6	239±38,8	212±38,3
		117±18,7Δ	152±28,3Δ	155±24,4	122±22,3Δ
R. P-B (ln) până după	1,8±0,23	1,6±0,12	1,5±0,07	1,6±0,10+	1,3±0,08●○
		2,4±0,18Δ	2,3±0,13Δ	1,9±0,14*□	1,8±0,14Δ●○
CIC (u.c.) până după	65,0±3,86	82±6,7	81±8,1	94±8,8	96±9,2
		48±4,8Δ	52±4,2Δ	73±8,9*□	87±6,6●○

Notă: Criteriul Student. Diferențe statistic autentice 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 indicii până și după tratament (Δ).

Tabelul A 2.6. 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)

RNGA	CTERI (n-23/ %; M±m)		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; * - Diferențe statistic autentice: între indicii până și după tratament; ○ – între indicii până la tratament; CTERI- terapia endolimfatică regională indirectă cu steroizi; THP - terapia hormonală parenterală.

Tabelul A 2.7. Structura și dinamica nivelurilor de reactivitate sub acțiunea terapiei cu steroizi la bolnavii de astm bronșic în exacerbare severă (n/%, M±ES)

Nivelul	CTERI (n-23)		THP (n-18)	
	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
Mult scăzut	26,1±9,36	13,0±7,18	11,1±7,62	33,3±11,43
Scăzut	65,2±10,15	65,2±10,15	72,2±10,86	55,6±12,05
Mediu	8,7±6,01	21,7±8,79	11,1±7,62	5,5±5,56

Notă: CTERI- terapia endolimfatică regională indirectă cu steroizi; THP - terapia hormonală parenterală.

Certificat de inovator Nr.46: Metoda concomitentă de determinare a CIC cu masa moleculară joasă, medie și înaltă, înregistrat de IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” la 12.05.08



REPUBLICA MOLDOVA
MINISTERUL SANATATII

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 46

Pentru inovația cu titlul: Metoda concomitentă de determinare a CIC cu masa moleculară joasă, medie și înaltă.

Inovația a fost înregistrată la data de 12.05.2008

Se recunoaste calitatea de autor (i) d.: Calenda O., Ghinda S., Sofronie S. și al.

Data eliberării 15.05.2008

 (semnatura autorizată)

Certificat de inovator Nr.47: Procedeu pentru efectuarea reacției de imunodifuzie radială, înregistrat de IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” la 12.05.08.



REPUBLICA MOLDOVA
MINISTERUL SANATATII

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 47

Pentru inovația cu titlul: Procedeu de efectuarea reacției de imunodifuzie radială

Inovația a fost înregistrată la data de 12.05.2008

Se recunoaște calitatea de autor (i) d.: Calenda O., Ghinda S., Sofronie S., și al.

Data eliberării 15.05.2008

 (semnatura autorizata)

Certificat de inovator Nr.48: Dispozitiv pentru efectuarea reacției de imunodifuzie radială, înregistrat de IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” la 22.05.08.



REPUBLICA MOLDOVA
MINISTERUL SANATATII

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 48

Pentru inovația cu titlul: Dispozitiv pentru efectuarea reacției de imunodifuzie radială

Inovația a fost înregistrată la data de 22.05.2008

Se recunoaște calitatea de autor (i) d.: Calenda O., Ghinda S., Sofronie S. și al.

Data eliberării 26.05.2008


L.S.


(semnatura autorizata)

Certificat de inovator Nr.49: Metoda de determinare a reacțiilor de adaptare a organismului după leucoformulă, înregistrat de IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” la 04.08.09.



REPUBLICA MOLDOVA
MINISTERUL SANATATII

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 49

Pentru inovația cu titlul: Metoda de determinare
a reacțiilor de adaptare a organismului după
leucoformulă.

Inovația a fost înregistrată la data de 04.08.09

Se recunoaste calitatea de autor (i) d.:
Calenda Olga și alții

L.S

Data eliberării 03.09.09



(semnatura autorizata)

Certificat de inovator Nr.51: Metoda de apreciere a reacțiilor de adaptare, înregistrat de IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” la 03.12.12.

REPUBLICA MOLDOVA
MINISTERUL SANATATII

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 51

Pentru inovația cu titlul:

Metoda de apreciere a calității reacțiilor de adaptare

Inovația a fost înregistrată la data de 3/12-12

Se recunoaste calitatea de autor (i) d.d:

**Ghinda S., Calenda O., Chiroșca V., Privalov E.
Smeșnoi V., Gribineț L., Rotaru N.**

Data eliberării 6/12-12

[Signature]
(semnatura autorizata)

[Official Stamp: SANATATI AL REPUBLICII MOLDOVA, INSTITUTUL DE FTIZIOPNEUMOLOGIE - SANITARA PUBLICA, IMSP, CHIRIL DRAGANIUC]

Act de implementare: ”Metoda concomitentă de determinare a CIC cu masa moleculară joasă, medie și înalt”, implementat în IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” din 15.05.08.



**IMSP Institutul de Ftiziopneumologie
„Chiril Draganiuc”**

APROB
R” *decentrie* 2013
Director-adjunct pe știință și inovare,
dr. habilitat, profesor cercetător
Constantin Iavorschi

ACTUL PRIVIND IMPLIMENTAREA INOVAȚIEI

Denumirea propunerii de implementare:

Metoda concomitentă de determinare a CIC cu masa moleculară joasă, medie și înaltă.
nr. 46 Data eliberării 15.05.08

Autor (ii): Ghinda S., Sofronie S., Chiroșca V., Privalova E., **Calenda O.**, Smeșnoi V., Lesnic E.,
Barbuța A., Rotaru N., Iaconi L.

este implementată de la data 15.05.08 la în practica Laboratorului de imunologie și alergologie
IMSP IFP „Chiril Draganiuc”

Rezultatele folosirii inovației. Metoda permite în cursul unui singur proces tehnologic
determinarea a trei indicatori, în locul unui singur indicator.

Eficacitatea implementării. Metoda permite obținerea informației complementare, ceea ce mărește
eficacitatea diagnosticului.

Este recomandată. Recomandat pentru utilizare în activitatea laboratoarelor.

Conducătorul unității
unde a fost efectuată implementarea

Semnatura

Ghinda Serghei
Numele și prenumele

Act de implementare: ”Procedeu de efectuarea reacției de imunodifuzie radială”, implementat în IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” din 15.05.08.



IMSP Institutul de Ftiziopneumologie
„Chiril Draganiuc”

APROB
12 decembrie 2013
Director-adjunct pe știință și inovare,
dr. habilitat, profesor cercetător
Constantin Iavorschi

ACTUL PRIVIND IMPLIMENTAREA INOVAȚIEI

Denumirea propunerii de implementare:

Procedeu de efectuarea a reacției de imunodifuzie radială,
nr. 47 Data eliberării 15.05.08

Autor (ii): Ghinda S., Sofronie S., Chiroșca V., Privalova E., Calenda O., Smeșnoi V., Lesnic E.,
Barbuța A., Rotaru N., Iaconi L.

este implementată de la data 15.05.08 la în pactică Laboratorului de imunologie și alergologie
IMSP IFP „Chiril Draganiuc”

Rezultatele folosirii inovației. Metoda permite creșterea sensibilității și calitatea efectuării
reacției.

Eficacitatea implementării. Metoda permite reducerea volumului reactivelor utilizate de 3 ori.

Este recomandată. Recomandat pentru utilizare în activitatea laboratoarelor.

Conducătorul unității
unde a fost efectuată implementarea

Semnatura

Ghinda Serghei

Numele si prenumele

Act de implementare: "Dispozitiv pentru efectuarea reacției de imunodifuzie radială" implementat în IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganic” din 15.05.08.



IMSP Institutul de Ftiziopneumologie
„Chiril Draganic”

APROB
„2” decembrie 2013
Director-adjunct pe știință și inovare,
dr. habilitat, profesor cercetător
Constantin Iavorschi

ACTUL PRIVIND IMPLIMENTAREA INOVAȚIEI

Denumirea propunerii de implementare:

Dispozitiv pentru efectuarea a reacției de imunodifuzie radială.
nr. 48 Data eliberării 15.05.08

Autor (ii): Ghinda S., Sofronie S., Chiroșca V., Privalova E., **Calenda O.**, Smeșnoi V., Lesnic E.,
Barbuța A., Rotaru N., Iaconi L.

este implementată de la data 15.05.08 la în pactică Laboratorului de imunologie și alergologie
IMSP IFP „Chiril Draganic”

Rezultatele folosirii inovației. Dispozitivul permite simplificarea procesului de efectuare a reacției.

Eficacitatea implementării. Dispozitivul permite reducerea volumului reactivelor utilizate de 3 ori.

Este recomandată. Recomandat pentru utilizare în activitatea laboratoarelor.

Conducătorul unității
unde a fost efectuată implementarea

Semnatura

Ghinda Serghei

Numele și prenumele

Act de implementare: ”Metoda de determinare a reacțiilor de adaptare a organismului după leucoformulă” eliberat de IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganic” din 03.09.09.



**IMSP Institutul de Ftiziopneumologie
„Chiril Draganic”**

APROB
„12” decembrie 2013

Director-adjunct pe știință și inovare,
dr. habilitat, profesor cercetător
Constantin Iavorschi

ACTUL PRIVIND IMPLIMENTAREA INOVAȚIEI

Denumirea propunerii de implementare:

Metoda de determinare a reacțiilor de adaptare a organismului după leucoformulă.
nr. 49 Data eliberării 03.09.09

Autor (ii): Ghinda S., Calenda O., Popa M., Smeșnoi V., Lucian A., Gribineț L., Rotaru N., Iaconi L., Cula E.

este implementată de la data 03.09.09 la în practica Laboratorului de imunologie și alergologie IMSP IFP „Chiril Draganic”

Rezultatele folosirii inovației. Metoda propusă e simplă, permită de a obține o informație prețioasă din datele numai leucoformulei. După această informație se poate judeca despre starea reacțiilor de adaptare imune a organismului.

Eficacitatea implementării. Metoda propusă permite de a selecta bolnavii cu reactivitatea imună dereglată.

Este recomandată. Recomandat pentru utilizare în activitatea laboratoarelor.

Conducătorul unității
unde a fost efectuată implementarea

Semnatura

Ghinda Serghei

Numele și prenumele

Act de implementare: ”Metoda simplificată de apreciere a indexului leucocitar al alergiei” implementat în IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” la 04.08.09.



**IMSP Institutul de Ftiziopneumologie
„Chiril Draganiuc”**

„12” *decembrie* APROB 2013

Director-adjunct pe știință și inovare,
dr. habilitat, profesor cercetător
Constantin Iavorschi

ACTUL PRIVIND IMPLIMENTAREA INOVAȚIEI

Denumirea propunerii de implementare:

Metoda simplificată de apreciere a indexului leucocitar al alergiei.
nr. 50 Data eliberării 04.08.09

Autor (ii): Ghinda S., Calenda O., Popa M., Smeșnoi V., Lucian A., Gribineț L., Rotaru N., Iaconi L., Rotaru-Lungu C.

este implementată de la data 04.08.09 la în pactică Laboratorului de imunologie și alergologie IMSP IFP „Chiril Draganiuc”

Rezultatele folosirii inovației. Metoda propusă permite de a determina simplu și rapid starea alergică presupusă a organismului.

Eficacitatea implementării. Metoda propusă permite de a selecta bolnavii cu starea alergică presupusă.

Este recomandată. Recomandat pentru utilizare în activitatea laboratoarelor.

Conducătorul unității
unde a fost efectuată implementarea

Semnatura

Ghinda Serghei

Numele și prenumele

Act de implementare: "Metoda de apreciere a calității reacțiilor de adaptare" implementat în IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” la 03.12.12.



IMSP Institutul de Ftiziopneumologie
„Chiril Draganiuc”

APROB
„12” decembrie 2013

Director-adjunct pe știință și inovare,
dr. habilitat, profesor cercetător
Constantin Iavorschi

ACTUL PRIVIND IMPLIMENTAREA INOVAȚIEI

Denumirea propunerii de implementare:

Metoda de apreciere a calității reacțiilor de adaptare.
nr. 51 Data eliberării 03.12.12

Autor (ii): Ghinda S., Calenda O., Chiroșca V., Privalov E., Smeșnoi V., Gribineț L., Rotaru N.
este implementată de la data 03.12.12 la în pactică Laboratorului de imunologie și alergologie
IMSP IFP „Chiril Draganiuc”

Rezultatele folosirii inovației. Metoda propusă mărește obiectivitatea diagnosticării și micșorează timpul de analiza statistică.

Eficacitatea implementării. Metoda propusă permite de a trage concluzie orientativ despre starea imunologică a organismului după datele leucoformulei.

Este recomandată. Recomandat pentru utilizare în activitatea laboratoarelor.

Conducătorul unității
unde a fost efectuată implementarea

Semnatura

Ghinda Serghei

Numele și prenumele

DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Subsemnata, declar pe propria mea răspundere că materialele prezentate în teza de doctor se referă la propriile activități și realizări, în caz contrar urmînd să suport consecințele, în conformitate cu legea în vigoare.

Numele, Prenumele

Calenda Olga

Semnatura



Data

27 mai 2016

CURRICULUM VITAE



Nume Olga Calenda
Adresa str. Miorița, 5/2, ap. 77, Chișinău MD 2028, Republica Moldova
Telefon +373. 22. 73. 81. 12
+373.790 759 00 **E-mail:** olga.calenda@yahoo.com
Data de naștere 02.05.1970

Studii

- 1988-1994 Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Chișinău, R. Moldova, Facultatea Medicină Generală.
- 1994-1995 Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
internatura la specialitatea medic generalist.

Experiență profesională

- 1995-1996 Dispensarul Republican de Narcologie, medic internist.
- 1997- prezent IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, cercetător științific,
ftiziopneumolog, categorie superioară

Stagii profesionale

- 21.10-04.12.1996 Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
Facultatea Educație continuă, Curs de instruire “Cardiologie clinică”
- 19.01-18.04.1998 Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
Facultatea Educație continuă, Specializare ”Pneumoftiziologie”
- 08.04-03.05.2002 Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
Facultatea Educație continuă, Curs de instruire “Pneumologie din staționare și
sanatorii specializate”

- 08.09-10.10.2003 Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
Facultatea Educație continuă, Curs de instruire “Pneumologie clinică”
- 16.05-16.06.2006 Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
Facultatea Educație continuă, Curs de instruire “Metode contemporane de
diagnostic și tratament în ftiziopneumologie”
- 14.01-14.02.2008 Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
Facultatea Educație continuă, Curs de instruire “Probleme actuale în
ftiziopneumologie”
- 20.01-20.02.2014 Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
Facultatea Educație continuă, Curs de instruire “Probleme actuale în
ftiziopneumologie”

Limbi străine

Rusa – nivel C1; Româna – nivel C1; Engleza – nivel B1

Lucrări științifice publicate

52 lucrări științifice, inclusiv la tema tezei 20 lucrări științifice.