

7. Юрьева Е.А., Воронкова О.В., Уразова О.И. и др. Особенности иммунологических параметров крови и плеврального экссудата при туберкулезном плеврите. Туб. и бол. легких. 2011; 7: 55-60.

## **REACTIVITATEA IMUNĂ ÎN CURSUL TRATAMENTULUI ANTITUBERCULOS LA BOLNAVII DE TUBERCULOZĂ PULMONARĂ CARE AU EVOLUAT CU EȘEC TERAPEUTIC**

**Evelina Lesnic**

Catedra Pneumoftiziologie, USMF „Nicolae Testemițanu”  
(Conducator științific – Aurelia Ustian, dr., conferențiar universitar)

### **Summary**

#### ***Immune reactivity during antituberculosis treatment in pulmonary tuberculosis with treatment failure***

Immunological study was performed to 78 new pulmonary tuberculosis cases, before and at the end of intensive phase of antituberculosis treatment. Results of the study group consisted of 54 cases with treatment failure, were compared with a control group of 24 cases, cured with the standard regimen. A healthy group of 50 individuals, was used as sample group for comparison. It was established, that the cellular and humoral immunoreactivity indices were more disturbed in the study group, and could be considered as predictors for treatment failure.

### **Rezumat**

Studiul reactivității imune a fost efectuat la 78 de bolnavi de tuberculoză pulmonară caz nou înaintea inițierii tratamentului antituberculos și la sfârșitul fazei intensive de tratament, realizate în condiții de staționar. Rezultatele testelor imunologice ale eșantionului de studiu format din 54 de bolnavi de tuberculoză pulmonară, care au evoluat cu eșec terapeutic au fost comparate cu rezultatele a eșantionului de control, format din 24 bolnavi de tuberculoză pulmonară vindecați cu tratamentul standard antituberculos. S-a demonstrat, că majoritatea indicilor reactivității imune celulare și umorale au fost modificați mai intens și mai rigid în eșantionul de studiu, putând fi considerați predictivi pentru eșecul terapeutic.

### **Actualitatea**

Răspunsul imun mediat celular, este baza rezistenței imune în infecția cu *M. tuberculosis*. Studiile imunologice au demonstrat că evoluția acut progresivă a tuberculozei, cu distrucții parenchimotoase extinse și multiple focare de diseminare, se asociază cu rezultate scăzute ale tratamentului antituberculos și în majoritatea cazurilor sunt determinate de disfuncția sistemului imun [2]. Deficitul răspunsului imun mediat celular și scăderea producerii citokinelor, blochează formarea granulomului tuberculos și predispune la diseminarea infecției și generalizarea bolii [1]. Cascada imună, declanșată în urma prezentării antigenelor micobacteriene și avalanșa toxinelor micobacteriene eliberate, determină alterarea și mai gravă a statutului imun cu dezvoltarea sindromului imunodepresiv secundar și sindromului intoxicației endogene [4]. În majoritatea cazurilor, tratamentul antituberculos scade intoxicația endogenă, ameliorează starea bolnavului, însă în 2-20% din cazuri chimioterapia antituberculoasă manifestă acțiune negativă asupra sistemului imun prin hipersensibilizarea care o induce [2]. Alergizarea organismului împotriva tratamentului antituberculos și antigenelor micobacteriene rezultate din liza agenților infecțioși cauzează imunodeficiența secundară și poate fi considerat factor predictiv al eșecului terapeutic [2]. Dereglările răspunsului imun secundar chimioterapiei antituberculoase crește durata tratamentului antituberculos [3]. Studiul statutului imun al bolnavilor de TB, este

important pentru prognosticul bolii și pentru elaborarea metodelor de eficientizare al rezultatului terapeutic.

### **Scopul**

Studiul reactivității imune în cursul tratamentului antituberculos la bolnavii de tuberculoză pulmonară cu eșec terapeutic.

### **Obiectivele**

- Studiul formulei leucocitare la bolnavii de tuberculoză pulmonară cu eșec terapeutic;
- Studiul imunității celulare la bolnavii de tuberculoză pulmonară cu eșec terapeutic;
- Studiul imunității umorale la bolnavii de tuberculoza pulmonară cu eșec terapeutic.

### **Material si metode**

Studiul reactivității imune al bolnavilor de tuberculoză pulmonară a fost efectuat înaintea inițierii tratamentului antituberculos și la sfârșitul fazei intensive de tratament, realizate în condiții de staționar la un esantion de studiu, format din 54 bolnavi de tuberculoză pulmonară caz nou, care au evoluat cu eșec terapeutic și eșantion control format din 24 bolnavi de tuberculoză pulmonară caz nou, care a finisat cu succes tratamentul. Rezultatele testelor imunologice au fost comparate cu rezultatele unui eșantion de 50 de persoane sănătoase.

Investigațiile imunologice efectuate au fost: hemoleucograma, testele imunologice (reacția de transformare blastică a limfocitelor sub acțiunea fitohemaglutininei), concentrația imunoglobulinelor A, G, M.

### **Rezultate**

Formula leucocitară, a determinat că numărul leucocitelor în ambele eșantioane înainte de tratament, a fost semnificativ mai mare decât la sănătoși ( $t = 6,1$ ;  $p < 0,001$  pentru EC și  $t = 6,9$ ;  $p < 0,001$  pentru ES). După tratament, conținutul leucocitelor în ambele eșantioane s-a redus semnificativ ( $t = 3,52$ ;  $p < 0,001$  pentru EC și  $t = 2,71$ ;  $p < 0,01$  pentru ES). Conținutul neutrofilelor segmentate în ambele eșantioane, pînă la tratament a fost mai redusă, ca la sănătoși, concludent în ES ( $t = 2,35$ ;  $p < 0,05$ ). După tratament, conținutul neutrofilelor segmentate la bolnavii ambelor eșantioane continuă să se reducă, însă concludent doar în EC ( $t = 2,94$ ;  $p < 0,01$  pentru EC). Conținutul neutrofilelor nesegmentate în ambele eșantioane a fost mai semnificativ mai înaltă decât la sănătoși ( $t = 3,3$ ;  $p < 0,01$  pentru EC și  $t = 3,6$ ;  $p < 0,001$  pentru ES). După tratament, nesegmentatele s-au redus ne semnificativ, în ambele eșantioane ramanînd la nivel mai înalt decât la sănătoși ( $t = 2,1$ ;  $p < 0,05$  pentru EC și  $t = 2,8$ ;  $p < 0,01$  pentru eșantionul de control). Aceasta demonstrează devierea la stînga a formulei leucocitare mai importantă în ES, potentată de prezența neutrofilelor tinere și mielocite și apariția plasmocitelor în cursul tratamentului. Conținutul bazofilelor pînă la tratament, în ambele eșantioane a fost redusă, mai important în ES. După tratament, s-a determinat creșterea neconcludentă a bazofilelor, mai importantă în EC. Conținutul eozinofilelor în ambele eșantioane a fost crescut, ( $t = 3,1$ ;  $p < 0,01$  pentru EC și  $t = 3,0$ ;  $p < 0,01$  pentru ES). După tratament, s-a determinat tendința de reducere a eozinofilelor în EC, iar în ES conținutul lor nu s-a modificat. La externare, eozinofilele la bolnavii EC a continuat să rămînă mai înaltă decît la sănătoși ( $t = 4,6$ ;  $p < 0,001$ ) și mai înaltă comparativ cu ES ( $t = 2,3$ ;  $p < 0,05$ ). Aceasta demonstrează hipersensibilizarea (alergizarea) mai importantă a bolnavilor EC. Conținutul limfocitelor pînă la tratament, în ambele eșantioane, a fost mai redus decît la sănătoși. După tratament, s-a determinat creșterea lor concludentă doar în EC ( $t = 3,2$ ;  $p < 0,01$ ). Conținutul monocitelor pînă la tratament, în ambele eșantioane a fost mai înaltă de cît la sănătoși ( $t = 4,6$ ;  $p < 0,001$  pentru EC și  $t = 3,7$ ;  $p < 0,001$  pentru ES). După tratament, s-a determinat reducerea neconcludentă a monocitelor la bolnavii ambelor eșantioane, în ES, monocitele la externare rămînînd mai înaltă de cît la sănătoși ( $t = 2,5$ ;  $p < 0,05$ ). Indicele leucocitar al imunoreactivității

(ILI), indice, care reflectă statutul imunității la ambele eșantioane, a fost mai înalt ca la sănătoși, însă neconcludent. După tratament, ILI în ambele eșantioane a crescut, însă concludent doar în EC ( $t = 3,84$ ;  $p < 0,001$ ). Indicele de adaptare (IA) la bolnavii ambelor eșantioane pînă la tratament nu se diferențiază semnificativ de valoarea aceluiași indice la sănătoși. După tratament, s-a determinat creșterea concludentă a IA doar la bolnavii EC ( $t = 3,39$ ;  $p < 0,001$ ) (Tab. 1).

Tabelul 1

**Formula leucocitara**

Indicatori	Sănătoși	Eșantion control		Eșantion studiu	
		Înainte	După	Înainte	După
Leucocite $10^9/l$	6,2±0,19	9,8±0,59●	7,3±0,43◆	9,4±0,45●	7,8±0,38◆
Neutrofile segmentat %	63,0±1,00	59,3±2,08●	51,3±1,75◆	58,9±1,43	57,6±1,43◆
Neutrofile nesegmentat %	1,8±0,18	4,9±0,91●	3,0±0,55◆	5,1±0,90●	4,8±1,05◆
Neutrofile tinere %	0	0,04±0,04	0	0	0,02±0,02
Mielocite %	0	0,04±0,04	0	0,02±0,02	0,02±0,02
Plasmocite %	0	0	0	0	0,04±0,04
Bazofile %	0,17±0,043	0,13±0,070	0,33±0,100	0,09±0,040	0,15±0,057
Eozinofile %	1,8±0,20	4,5±0,86●	6,8±1,07	4,1±0,75●	4,1±0,49
Limfocite %	27,3±0,98	22,8±1,89	31,5±2,01◆	24,4±1,25	27,1±1,33
Monocite %	6,0±0,35	8,3±0,75●	7,0±1,18	8,3±0,52●	7,5±0,49◆
ILI u.e.	0,38±0,008	0,41±0,046	0,66±0,048◆	0,44±0,038	0,49±0,037
IA	0,37±0,007	0,36±0,043	0,59±0,051◆	0,40±0,029	0,47±0,040

● - diferență statistic semnificativ în comparație cu eșantionul persoanelor sănătoase

◆ - diferență statistic semnificativ în subesantioane înainte și după tratament.

Sinteza datelor formulei leucocitare a determinat creșterea leucocitelor, devierea la stînga a formulei leucocitare, statistic concludent în ES. Conținutul limfocitelor a fost mai redusă în ambele eșantioane, cu redresare concludentă doar în EC la sfîrșitul fazei intensive de tratament, ceea ce denota deficit imun celular mai grav în ES. Eozinofilia a evidențiat hipersensibilizarea și alergizarea mai importantă la bolnavii EC. ILI și IA, au determinat redresare imună mai bună în EC și latentă răspunsului imun și diminuarea adaptabilității la ES.

Activitatea funcțională a limfocitelor T evaluate prin reacția de transformare blastică a limfocitelor cu fitohemaglutinină (RTBL cu PHA) pînă la tratament în ambele eșantioane a fost mai redusă față de sănătoși ( $t = 13,4$ ;  $p < 0,001$ ) și EC ( $t = 8,57$ ;  $p < 0,001$ ), și între eșantioane, a fost semnificativ redus în ES față de EC ( $t = 4,86$ ;  $p < 0,001$ ). După tratament, RTBL în ambele eșantioane a crescut, însă mai important la bolnavii EC ( $t = 3,03$ ;  $p < 0,01$  pentru EC și  $t = 2,25$ ;  $p < 0,05$  pentru ES). După tratament, RTBL în ES a fost mai redus decît la bolnavii EC ( $t = 4,24$ ;  $p < 0,001$ ) (Tab. 2).

Tabelul 2

**Caracteristica imunității celulare (M±m)**

Indicatori	Sănătoși	Eșantion control		Eșantion studiu	
		Înainte	După	Înainte	După
RTBL cu PHA	79,9±1,16	65,1±1,23●	68,9±1,18◆	56,3±1,33●	61,7±1,21◆
Limfocite T%	60,2±0,75	63,3±1,24●	68,5±1,52◆	52,2±0,94●	56,6±0,78◆
Limfocite Th %	43,7±0,85	42,3±1,20	44,1±1,39	34,1±0,81●	36,7±0,73◆
Limfocite T s %	16,6±0,72	20,9±0,83●	24,4±1,23◆	18,1±0,64	19,8±0,55◆
Limfocite B %	24,9±0,70	26,8±0,34●	23,5±0,51◆	28,8±0,71●	26,1±0,58◆

● - diferență statistic semnificativ în comparație cu eșantionul persoanelor sănătoase

◆ - diferență statistic semnificativ în subesantioane înainte și după tratament.

Limfocitelor T pînă la tratament, în EC, a fost semnificativ mai înaltă decît la sănătoși ( $t = 2,1$ ;  $p < 0,05$ ), iar la bolnavii ES a fost semnificativ mai mic decît la sănătoși ( $t = 6,65$ ;  $p < 0,001$ ). După tratament, conținutul lor în ambele esantioane a crescut, însă semnificativ mai mult la bolnavii EC ( $t = 3,58$ ;  $p < 0,001$  pentru EC și  $t = 2,68$ ;  $p < 0,01$  pentru ES). Dar și după tratament, conținutul limfocitelor T în ES a fost mai redus decît în EC ( $t = 6,97$ ;  $p < 0,001$ ). Conținutul limfocitelor T helper pînă la tratament, la bolnavii EC, a fost aproximativ similară ca la sănătoși, iar la bolnavii ES a fost semnificativ mai mic ca la sănătoși ( $t = 8,18$ ;  $p < 0,001$ ). După tratament, conținutul limfocitelor T helper în EC nu s-a modificat semnificativ, însă la bolnavii ES a crescut semnificativ ( $t = 2,39$ ;  $p < 0,01$ ). Dar, chiar și după tratament, cantitatea limfocitelor T helper în ES a fost mai redusă, decît la bolnavii EC ( $t = 4,71$ ;  $p < 0,001$ ).

Pînă la tratament, conținutul limfocitelor T supresor la bolnavii EC, a fost semnificativ mai mare decît la sănătoși ( $t = 3,9$ ;  $p < 0,001$ ) și semnificativ mai înalt decît la bolnavii ES ( $t = 2,72$ ;  $p < 0,01$ ). Conținutul limfocitelor T supresor la sănătoși în comparație cu bolnavii ES nu s-a diferențiat. După tratament, conținutul limfocitelor T supresor în ambele esantioane a crescut semnificativ, însă mai important la bolnavii EC ( $t = 2,33$ ;  $p < 0,05$  pentru EC și  $t = 2,07$ ;  $p < 0,01$  pentru ES). Dar și după tratament, conținutul limfocitelor T supresor în ES, a fost semnificativ mai redus, decît la bolnavii EC ( $t = 3,37$ ;  $p < 0,01$ ). Aceste rezultate au demonstrat un deficit mai rigid și mai important al limfocitelor T în ES și la o reducere mai puțin importantă a activității functionale și a cantității limfocitelor T la bolnavii EC.

Conținutul limfocitelor B pînă la tratament, în ambele esantioane a fost semnificativ mai înalt decît la sănătoși ( $t = 2,4$ ;  $p < 0,05$  pentru EC și  $t = 3,9$ ;  $p < 0,01$  pentru ES). După tratament, conținutul limfocitelor B s-a redus, însă mai important în EC ( $t = 5,4$ ;  $p < 0,001$  pentru EC și  $t = 2,96$ ;  $p < 0,01$  pentru ES). Concomitent, conținutul limfocitelor B la bolnavii EC a fost semnificativ mai redusă, decît la bolnavii esantionului de studiu, atît pînă la tratament, cît și după tratament ( $t = 2,51$ ;  $p < 0,05$  pînă la tratament și  $t = 3,36$ ;  $p < 0,01$  după tratament). Aceasta demonstrează o activare mai importantă a imunității limfocitelor B la bolnavii ES. Sinteza indicilor imunității celulare a determinat un deficit mai grav și o redresare mai redusă la bolnavii care au evoluat în eșec.

Conținutul IgG în ambele esantioane pînă la tratament, a fost semnificativ mai înalt decît la sănătoși, concomitent aceasta creștere a fost mai mare și semnificativă la bolnavii ES ( $t = 11,0$ ;  $p < 0,001$  pentru EC și  $t = 14,0$   $p < 0,001$  pentru ES). După tratament, s-a determinat reducerea semnificativă în ambele esantioane a IgG ( $t = 2,48$ ;  $p < 0,01$  pentru EC și  $t = 2,41$   $p < 0,01$  pentru ES). Deasemenea, după tratament, cantitatea IgG în ES a fost semnificativ mai înaltă, decît la bolnavii EC ( $t = 2,48$ ;  $p < 0,05$ ). Cantitatea IgA în ambele esantioane, pînă la tratament a fost semnificativ mai înaltă decît la sănătoși, concomitent creșterea titrului a fost mai importantă la bolnavii ES ( $t = 4,0$ ;  $p < 0,001$  pentru EC și  $t = 5,8$   $p < 0,001$  pentru ES). După tratament, în ambele esantioane, s-a determinat reducerea semnificativă a IgA ( $t = 3,58$ ;  $p < 0,001$  pentru EC și  $t = 2,41$   $p < 0,01$  pentru ES). Deasemenea, chiar și după tratament, cantitatea IgA în ES, a fost semnificativ mai înaltă, decît în EC ( $t = 3,55$ ;  $p < 0,001$ ). Cantitatea IgM în EC pînă la tratament nu s-a deosebit de același indicator în esantionul sănătoșilor, iar la bolnavii ES IgM a fost semnificativ mai înalt decît la sănătoși ( $t = 6,4$ ;  $p < 0,001$  pentru EC). După tratament, în ambele esantioane s-a determinat reducerea semnificativă a IgM ( $t = 3,19$ ;  $p < 0,01$  pentru EC și  $t = 2,11$   $p < 0,05$  pentru ES). Deasemenea, cantitatea IgM la bolnavii EC a fost semnificativ mai redusă, decît la bolnavii ES, atît pînă la tratament, cît și după tratament ( $t = 3,96$ ;  $p < 0,001$  pînă la tratament și  $t = 5,11$ ;  $p < 0,001$  după tratament) (tab. 3).

**Caracteristica imunității umorale a bolnavilor eșantioanelor cercetate (M±m)**

Indicatori	Sănătoși	Eșantion control		Eșantion studiu	
		Înainte	După	Înainte	După
IgG g/l	12,3±0,27	17,2±0,33●	15,7±0,40◆	18,2±0,31●	17,1±0,31◆
IgA g/l	2,6±0,10	3,2±0,11●	2,6±0,13◆	3,6±0,14●	3,2±0,11◆
IgM g/l	1,4±0,06	1,6±0,09●	1,2±0,07◆	2,2±0,11●	1,9±0,10◆

● - diferență statistic semnificativ în comparație cu eșantionul persoanelor sănătoase

◆ - diferență statistic semnificativ în subesantioane înainte și după tratament

**Concluzii**

Formula leucocitară, a determinat modificări mai importante la bolnavii ES, documentată prin leucocitoza, devierea la stînga a formulei leucocitare, prezența neutrofilelor tinere și mielocitelor, plasmocitelor. Creșterea cantității eozinofilelor au evidențiat hipersensibilizarea și alergizarea bolnavilor EC. ILI și IA, au determinat capacitatea înaltă a eșantionului control, la redresare imună, și latentă raspunsului imun și diminuarea adaptabilității la eșantionul de studiu. Reducerea cantității și activității functionale a limfocitelor T, demonstrează un deficit mai important al imunității celulare în ES și activarea mai bună a imunității celulare în EC. Analiza cantitativa a limfocitelor B, a titrului Ig, IgA, IgM, a demonstrat o activarea mai importanta a imunității celulare a limfocitelor B la bolnavii ES, în comparație cu bolnavii EC, fapt ce predispune la o evoluție mai gravă, cu distrucții parenchimotoase extinse. Studiul a demonstrat, că majoritatea indicilor reactivității celulare și umorale au fost modificați mai intense la bolnavii care au evoluat cu eșec terapeutic și pot fi considerați predictivi pentru eșec.

**Bibliografie**

1. Новиков Д. К., Фрейдлин И.С. Медицинская иммунология. Минск: Высш. шк., 2005. 301 с.
2. Новицкий В.В., Стрелис А.К., Серебрякова В.А. и соавт. Иммуный статус больных туберкулезом легких на фоне противотуберкулезной химиотерапии. Иммунология, 2007. № 28, с. 27 – 30.
3. Попов А.В. Клинико-иммунологические особенности манифестации туберкулеза легких: дис. канд. мед. наук. Автореферат по ВАК 14.00.26. Москва, 2002. 18 с.
4. Павлович С.А. Основы иммунологии. Минск. Высшейшая школа, 2008. 114с.

**DIZABILITATEA ÎNDELUNGATĂ LA PACIENȚI CU ASTM BRONȘIC EVOLUȚIE UȘOARĂ**

**Ana Moscovciuc<sup>1</sup>, Constantin Martîniuc<sup>1</sup>, Iurie Simionică<sup>1</sup>, Valentina Scaletchi<sup>1</sup>,  
Mihai Luchian<sup>2</sup>, Tatiana Colun<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>IMSP Institutul Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”,

<sup>2</sup>Consiliul Național pentru Determinarea Dizabilității și Capacității de Muncă

**Summary*****Long-term disability in patients with persistent light forms of bronchial asthma***

In patients with persistent light forms of bronchial asthma, clinical manifestations with functional cardio-respiratory disturbances lead to moderate functional insufficiency, that kept capacity to work at the level of 95% in 6,1% of patients; 90-80% - in 62% of patients and 75-65% of capacity to work - in 31,8% of cases. These persons were considered able to work; 31 patients with physical effort professional activity and noxious work conditions were transferred to