

9. Joshi N, Kumar A. Immunoprophylaxis of hepatitis B virus infection. *Indian Journal of Medical Microbiology*. 2000;19(4):172-183.
10. Bernstein D, Edwards K, Dekker C, et al. Effects of adjuvants on the safety and immunogenicity of an avian influenza H5N1 vaccine in adults. *J. Infect. Dis.* 2008;197:667-675.
11. Eliasson D, Bakkouri K, Sehon K, et al. CTA1-M2e-DD: A novel mucosal adjuvant targeted influenza vaccine. *Vaccine*. 2008;26:1243-1252.
12. Gendor YuZ, Markushin SG, Krivtsov GG, et al. Chitozan as an adjuvant for parenteral inactivated influenza vaccines. *Problems of virology*. 2008;5:14-19.
13. Vorobjit V. Studiul și aprecierea activității antivirale și imunomodulatoare a tomatozidei: autoref. tezei de doctor în științe medicale. Chișinău, 1997;26.
14. Petrov RV, Khaitov RM, Masternyak TB, et al. Korrektsiya immunodefitsytnykh sostoyaniy s pomoshchyu immunomodulyatora polioksidoniy. *Allergiya, astma i klin. immunol.* 2009;9:3-7.
15. Semyonov BV, Vorobyova AA, Egorova NB. Ozhidaemye perspektivy vaksinologii do 2020 g. Fundamentalnye napravleniya molekulyarnoy meditsiny. SPb, 2005;328-392.
16. Semyonov BV, Zverev VV. Kontsepsiya sozdaniya immunologicheskoy zashity ot patogenov. *Zhurnal mikrobiologii*. 2007;4:93-100.

Clinical and immunological correlation in patients with anti-tuberculosis treatment failure

E. Lesnic, S. Ghinda, V. Zlepca

Department of Pneumophysiology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy
Chisinau, the Republic of Moldova

*Corresponding author: evelinalesnic@yahoo.com. Manuscript received November 15, 2013; accepted May 15, 2014

Abstract

Background: Tuberculosis is a multipathogenetic disease, the treatment response of which is influenced by the degree of the immune disturbances. The acute progressive evolution of this disease with extensive destructions and dissemination causes the lowest treatment results and in most of the cases is influenced by the heterogeneous immune response.

Material and methods: Clinical and immunological data obtained before and after a standard antituberculosis treatment of 54 new pulmonary TB cases with the failed treatment and of 34 new pulmonary successfully treated TB cases have been compared with the data of 50 healthy individuals.

Results: It has been established that despite the similar distribution of patients by gender and age in the groups and the similar prevalence of risk factors among the patients (active smoking, alcohol consumption, associated diseases) the patients with treatment failure had much longer hospitalisation period due to the persistence of clinical signs (cough, expectorations, chest pain, hemoptysis, dyspnoea, asthenia, anorexia, weight loss, fever, night sweats), which have been directly correlated with the severity of the immune disturbances. The patients with antituberculosis treatment failure have had the severe deficiency of all lymphocytes, T subpopulations, the increased level of lymphocytes B, the increased level of all types of immune globulines, the less evident sensibilisation to bacterial antigens (staphylococcus, streptococcus, pneumococcus) and micobacterial antigens; the intoxication indices have increased and the preimmune resistance indices have reduced.

Conclusions: All the immune disturbances revealed can be considered as the predictors of antituberculosis treatment failure. On the contrary, the successfully treated patients have had less evident immune disturbances of cellular, humoral and preimmune resistance, and some of the indices have returned to a normal level due to the antituberculosis treatment.

Key words: tuberculosis, antituberculosis treatment failure, immunity.

Corelația clinică și imunologică la pacienții cu eșec al tratamentului tuberculozei

Actualitatea temei

Tuberculoza este o boală multifactorială, a cărei evoluție și răspuns la tratament este determinat de interacțiunea între genotipul *M. tuberculosis* și genotipul uman [2]. Imunitatea mediată celular, numită hipersensibilizare întârziată este baza răspunsului imun în infecția tuberculoasă și determină particularitățile patogeniei, tabloului clinic și evoluției bolii [10]. S-a constatat că evoluția acut progresivă a tuberculozei, cu distrucții parenchimoase extinse și multiple focare de diseminare, au rezultate scăzute la tratamentul antituberculos și, în majoritatea cazurilor, este determinată de perturbările sistemului imun [7]. U. Demkow a demonstrat că manifestările clinice variate în tuberculoză reflectă dezechilibrul dintre agresivitatea micobacteriilor și mecanismele de apărare imună ale organismului infectat [1]. Celulele sistemului macrofagal (neutrofilele, macrofagele alveolare și celulele dendritice)

sunt inițiatoarele răspunsului imun în tuberculoză, a căror activitate începe cu protecția imună nespecifică – endocitoza micobacteriilor [2]. Celulele sistemului macrofagic sunt responsabile de activarea limfocitelor T și B, prin prezentarea antigenelor micobacteriene pe suprafața lor, în asociere cu complexul de histocompatibilitate de clasa I, clasa II și moleculele de suprafață CD1 [10]. Formarea granulomului tuberculos constituie prima etapă pentru blocarea evoluției infecției tuberculoase în boală, iar imposibilitatea organizării granulomului tuberculos determină progresia bolii [2]. Rolul dominant în formarea granulomului tuberculos îl au macrofagele alveolare, însă cooperarea limfocitară este esențială în organizarea structurală a granulomului. Studiile în specialitate au constatat că citokinele proinflamatorii (IL-1, IL-2, IL-10, IFN- γ , TNF), produse de celulele sistemului macrofagal (celulele natural killer și celulele dendritice), în perioada precoce

a infecției tuberculoase, induc activarea macrofagelor, care vor activa consecutiv limfocitele CD1, CD3, CD4, CD8 și vor iniția organizarea granulomului [10]. Cantitatea scăzută a celulelor sistemului macrofagal și sinteza redusă a citokinelor proinflamatorii, constituie factorii agravanți ai evoluției bolii. Л. Шовкун a determinat reducerea marcată a limfocitelor CD4 în sângele periferic și scăderea producerii IFN- γ la bolnavii de tuberculoză pulmonară extinsă și cu eșec al tratamentului antituberculos [16]. Б. Е. Кноринг a stabilit scăderea numărului limfocitelor T, în special al subpopulației CD4 și reducerea sintezei IL-10 la bolnavii cu tuberculoză pulmonară extinsă [11]. Cercetările imunologice au confirmat că limfopenia din formele avansate ale tuberculozei este determinată de secreția de către celulele sistemului macrofagal infectate ale citokinelor (IFN- γ și factorul de necroza tumorală), care provoacă apoptoza limfocitelor și agravarea imunopresiei [3]. De asemenea, limfopenia este o consecință a acțiunii proapoptotice, manifestată de exotoxinele micobacteriene asupra limfocitelor și macrofagelor, prin intermediul căreia micobacteriile își perpetuează parazitismul intracelular și mențin infecția tuberculoasă latentă. Deși apoptoza macrofagală determină supresia replicării intracelulare a micobacteriilor, în același timp, provoacă dispersia lor prin ruperea membranei celulelor infectate și infecția celulelor vecine. S-a constatat deficitul protecției imune celulare, datorat limfopeniei limfocitelor T, la 60-100% dintre bolnavii de tuberculoză pulmonară [5, 14, 17, 18]. Studiul subpopulațiilor limfocitare la bolnavii de tuberculoză a determinat reducerea numărului limfocitelor T în sânge, în special a subpopulațiilor acestora (CD4, CD8, CD72), inversarea raportului limfocitelor T helper *versus* T supresor și creșterea moderată a monocitelor. Aceste modificări sunt mai grav pronunțate la bolnavii de TB co-infecțati HIV, care sunt considerate predictive pentru decesul precoce [7, 8, 19].

Expunerea la frig, agravată de suprainfecțiile bacteriene nespecifice, scade imunoreactivitatea organismului și crește morbiditatea și mortalitatea prin tuberculoză. Frigul este considerat un factor de risc pentru infectarea cu *M. tuberculosis*, evoluția infecției tuberculoase în boală și recidiva tuberculozei, iar bolnavii expuși frigului prezintă rezultate reduse ale tratamentului. Imunopatogenetic, s-a constatat că acțiunea combinată a frigului și antigenelor micobacteriene constă în inversarea raportului dintre limfocitele T helper 1/Thelper 2 și creșterea activității limfocitelor T helper 2, ceea ce determină progresia procesului tuberculos și extinderea distrucțiilor parenchimotoase [15].

S-a demonstrat că odată cu dezvoltarea hipersensibilității întârziate, au loc perturbări pronunțate ale răspunsului imun de tip III, numit imunitate umorală [2]. Н. А. Хонина a constatat că intensitatea răspunsului imun în tuberculoză este heterogenă, diferită la fiecare bolnav, care depinde de severitatea și extensia procesului specific și explică diferența rezultatelor terapeutice, în același tratament standard [8]. Utilizând tehnica ELISA pentru determinarea concentrației serice a anticorpilor împotriva antigenelor micobacteriene, s-au constatat concentrații foarte crescute ale IgG și IgA la bolnavii de tuberculoză infiltrativă pulmonară extinsă și

tuberculoză fibrocavitară [8]. Iar la persoanele cu răspuns imun sever diminuat și copiii de vârstă fragedă s-a constatat un titru scăzut al tuturor anticorpilor, ceea ce a fost considerat predictiv pentru prognosticul nefavorabil al bolii [11]. S-a constatat că *M. tuberculosis* determină alterarea gravă a barierei de protecție imună bronșică, fapt confirmat de depistarea unui titru înalt al anticorpilor IgG și IgA împotriva antigenelor proteice micobacteriene în secretul traheobronșic și lavajul bronho-alveolar [14]. Suprasolicitarea imunității umorale determină eliberarea exagerată a enzimelor proteolitice, kininelor, prostaglandinelor, peptidelor vasoactive, care duc la progresarea procesului tuberculos, formarea distrucțiilor masive parenchimotoase și eșecul terapeutic [3].

La dezvoltarea eșecului terapeutic contribuie, pe lângă virulența agentului etiologic, și complexitatea tratamentului antituberculos. Tratamentul tuberculozei scade intoxicația endogenă și ameliorează starea clinică a bolnavului. Totuși, la bolnavii cu tulburări imune persistente, tratamentul antituberculos standard nu împiedică progresia tuberculozei. S-a determinat că în 2-20% din cazuri, tratamentul antituberculos exercită o acțiune negativă asupra sistemului imun prin hipersensibilizarea, pe care o induce [2]. Alergizarea organismului împotriva tratamentului antituberculos și antigenelor micobacteriene, rezultate în urma degradării micobacteriilor sub acțiunea preparatelor antituberculoase cu acțiune bactericidă, poate fi considerată predictivă pentru dezvoltarea imunodeficienței secundare [16]. Deficitul răspunsului imun celular secundar tratamentul antituberculos, crește durata tratamentului și expune riscului dezvoltării eșecului terapeutic [2].

S-a demonstrat faptul că, manifestările clinice severe sunt corelate cu riscul înalt al dezvoltării eșecului tratamentului antituberculos. Totuși, în prezent literatura de specialitate nu prezintă rezultatele corelației gradului perturbărilor imune cu riscul dezvoltării eșecului, ceea ce a constituit scopul prezentului studiu. Pentru realizarea acestui scop, au fost stabilite obiectivele: 1. Studiarea caracteristicilor generale și particularităților epidemiologice ale bolnavilor de tuberculoză pulmonară cu eșec terapeutic. 2. Studiarea particularităților clinice ale bolnavilor de tuberculoză pulmonară cu eșec terapeutic. 3. Studiarea statutului imun al bolnavilor de tuberculoză pulmonară, în dependență de administrarea tratamentului antituberculos.

În pofida acestui fapt, manifestările clinice severe sunt corelate cu riscul înalt al dezvoltării eșecului tratamentului antituberculos, literatura de specialitate nu prezintă rezultatele corelației gradului perturbărilor imune cu riscul dezvoltării eșecului, ceea ce a constituit scopul prezentului studiu.

Material și metode

Lucrarea este un studiu selectiv, descriptiv și retrospectiv, de tip caz-control, efectuat în baza a 88 de cazuri noi de tuberculoză pulmonară, distribuite în eșantionul de studiu, format din 54 bolnavi, care în cursul tratamentului antituberculos au dezvoltat eșec terapeutic și eșantionul de control, format din 34 bolnavi, care au finalizat cu succes tratamentul. Pentru comparație, a fost utilizat un eșantion martor, format din 50 indivizi sănătoși. Fișa individuală de lucru a pacientului a

constat din 3 compartimente: compartimentul social-epidemiologic (date generale despre identitate, vârstă, gen, deprinderi nocive, contact tuberculos); compartimentul clinic (motivele internării, anamneza, debutul bolii, manifestările clinice și durata lor, datele examenului obiectiv, diagnosticul clinic, patologii asociate); compartimentul imunologic (rezultatele investigațiilor imunologice).

Tehnici și indicatori imuni investigați: reacția de transformare blastică a limfocitelor cu fitohemaglutinină (PHA) la antigenele micobacteriene (tuberculină), stafilococului, streptococului și pneumococului, care s-a utilizat pentru caracterizarea activității funcționale a limfocitelor T și a sensibilizării celulare specifice [6]. Reacția de formare a rozetelor s-a aplicat pentru estimarea cantitativă a conținutului limfocitelor T și B. Evaluarea titrului anticorpilor și imunoglobulinelor s-a efectuat prin analiza imunofermentativă pe suport solid. Activitatea fagocitară a neutrofilelor s-a evaluat cu ajutorul testului reducerii nitroblue tetrazolium (NBT) [4].

Formula leucocitară include toate elementele celulare, care formează sistemul de protecție al organismului: neutrofile, eozinofile, bazofile, limfocite, monocite. Aprecierea statutului imun după parametrii formulei leucocitare, permite recunoașterea și prognosticul evoluției diferitor maladii. Determinarea indicelui leucocitar de alergizare (ILA) apreciază predispoziția alergică a bolnavului prin determinarea devierilor, care s-au produs în leucograma sângelui (formula 1).

$$ILA = \frac{MIE + CP + NT + NN + NS}{(L + M) \times (E + B + 1)}, \quad (1)$$

unde: MIE – mielocite, CP – celule plasmatice, NT – neutrofile tinere, NN – neutrofile nesegmentate, NS – neutrofile segmentate, L – limfocite, M – monocite, E – eozinofile, B – bazofile. Indicele mai mic de 0,5 indică prezența semnelor alergice. La persoanele sănătoase ILA este, în medie, de 0,96, cu variații admisibile de la 0,55 până la 1,39.

Determinarea indicelui leucocitar de intoxicație Kalf-Kalif (ILI_k) [9] s-a calculat după formula 2.

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

unde: MIE – mielocite, T – neutrofile tinere, N – neutrofile

nesegmentate, S – neutrofile segmentate, CP – celule plasmatice, L – limfocite, M – monocite, E – eozinofile, B – bazofile. Valorile normale $0,62 \pm 0,083$. Prelucrarea statistică a rezultatelor studiului s-a efectuat computerizat, utilizând aplicațiile programelor Microsoft Excel XP și Statistica 10,0.

Rezultate și discuții

Eșantionul de studiu, format din 54 bolnavi de TB pulmonară, care a evoluat cu eșec, a fost reprezentat de 43 (79,6%) bărbați și 11 (20,4%) femei, cu raportul bărbați/femei 3,91/1, predominarea bărbaților fiind concludentă statistic ($t = 7,64$; $p < 0,001$). Eșantionul control, format din 34 bolnavi de TB pulmonară care s-au vindecat, a fost reprezentat de 22 (64,7%) bărbați și 12 (35,3%) femei, cu raportul bărbați/femei de 1,83/1, predominând concludent bărbații ($t = 8,19$; $p < 0,001$). Deci, în ambele eșantioane au predominat semnificativ bărbații. Vârsta medie a bolnavilor investigați nu s-a diferentiat semnificativ între eșantioane. Durata medie a spitalizării a fost mai lungă semnificativ în eșantionul de studiu și a constituit în medie 64,8 zile/pat pentru bolnavii eșantionului de control și 101,0 zile/pat pentru bolnavii eșantionului de studiu ($t = 5,37$; $p < 0,001$). Vârsta pacienților eșantionului de studiu a variat de la 18 până la 71 ani, vârsta medie fiind $38,98 \pm 12,83$ ani, iar a pacienților eșantionului de control a variat de la 18 până la 72 ani, în medie fiind $40,35 \pm 13,58$ ani.

Studiul factorilor agravanți ai evoluției tuberculozei a constatat că loturile au fost omogene în privința tabagismului activ, consumului cronic de alcool, contactului tuberculos și bolilor asociate. Totuși, s-a constatat că în eșantionul care a evoluat cu eșec, au predominat, deși nesemnificativ, bolile aparatului gastrointestinal (BAGI), bolile cronice respiratorii nespecifice (BCRN) și diabetul zaharat (DZ), iar în eșantionul bolnavilor care s-au vindecat au predominat bolile aparatului cardiovascular. Datele sunt expuse în tabelul 1.

Studiul clinic a inclus distribuția pacienților conform simptomatologiei de debut și a evaluat prezența și durata acuzelor, ce aparțin sindromului de intoxicație și bronhopulmonar pentru perioada spitalizării. S-a constatat că durata tuturor semnelor clinice bronho-pulmonare a fost mai lungă concludent în eșantionul de studiu: tusea ($t = 3,72$; $p < 0,001$), expectorațiile ($t = 4,41$; $p < 0,001$), dispneea ($t = 4,39$;

Tabelul 1

Distribuția pacienților în dependență de prezența factorilor agravanți

Indicatori	Eșantion control		Eșantion studiu		P
	N	M ± Es (%)	N	M ± Es (%)	
Consum de alcool	18	33,33 ± 6,41	8	23,52 ± 7,27	> 0,05
Tabagism	42	77,78 ± 5,65	25	73,52 ± 7,56	> 0,05
Contact TB	8	14,81 ± 4,83	6	17,64 ± 6,53	> 0,05
BAGI	24	44,44 ± 6m72	14	41,17 ± 8,44	> 0,05
BCRN	11	20,37 ± 5,48	6	17,64 ± 6,53	> 0,05
DZ	2	3,70 ± 2,57	1	2,94 ± 2,89	> 0,05
BACV	3	5,56 ± 3,17	2	5,88 ± 4,03	> 0,05
Alte boli	4	7,41 ± 3,56	2	5,88 ± 4,03	> 0,05

$p < 0,001$), durerile toracice ($t = 2,69$; $p < 0,01$). Rezultatele au demonstrat evoluția mai îndelungată și mai severă a procesului patologic la bolnavii eșantionului de studiu, comparativ cu bolnavii eșantionului de control. Rezultatele examenului clinic sunt oglindite în tabelul 2.

Tabelul 2

Componentele clinice și durata lor de evoluție în timpul spitalizării

Acuze	Eșantion control (N zile \pm Es)	Eșantion studiu (N zile \pm Es)
Astenie	18,2 \pm 2,90	27,7 \pm 2,42•
Scădere în greutate	5,8 \pm 0,51	11,6 \pm 0,64•
Inapetență	18,7 \pm 3,87	37,4 \pm 4,00•
Transpirații	13,0 \pm 2,08	24,7 \pm 1,92•
Febră	7,0 \pm 1,22	14,6 \pm 1,68•
Cefalee	14,8 \pm 4,34	35,3 \pm 5,93•
Irascibilitate	10,6 \pm 1,86	16,7 \pm 3,01
Tuse	28,2 \pm 4,85	55,4 \pm 5,47•
Expectorații	24,2 \pm 3,95	52,7 \pm 5,10•
Durere toracică	17,1 \pm 3,62	30,6 \pm 3,50•
Hemoptizii	13,2 \pm 2,72	26,3 \pm 3,41•
Dispnee	23,4 \pm 5,16	53,7 \pm 4,58•

Notă: • Diferență statistic semnificativă între eșantionul de studiu și eșantionul de control.

De asemenea, și durata componentelor sindromului de intoxicație au predominat, în eșantionul de studiu: febră ($t = 3,65$; $p < 0,001$), astenie ($t = 2,53$; $p < 0,05$), transpirații nocturne ($t = 4,14$; $p < 0,001$), inapetență ($t = 3,37$; $p < 0,01$), scădere în greutate ($t = 7,07$; $p < 0,001$), cefalee ($t = 2,78$;

$p < 0,01$). Irascibilitatea nu s-a diferențiat semnificativ între eșantioane, dar totuși în eșantionul de studiu a predominat. Sintetizând datele studiului clinic, constatăm omogenitatea eșantioanelor la repartizarea pe gen, vârstă, contact tuberculos, deprinderi nocive, boli asociate. Totuși, durata spitalizării semnificativ mai lungă și persistența simptomatologiei clinice au demonstrat severitatea evoluției tuberculozei în eșantionul de studiu. Toate aceste particularități se vor reflecta asupra reactivității imune și rezistenței preimune

Studiul răspunsului imun în dependență de administrarea tratamentului antituberculos

Imunitatea celulară a fost apreciată prin prisma activității funcționale a limfocitelor T, ponderii procentuale a limfocitelor T și subpopulațiilor acestora (limfocitele T helper și limfocitele supresor T), de asemenea prin evaluarea ponderii procentuale a limfocitelor B, ceea ce caracterizează și imunitatea umorală.

Activitatea funcțională a limfocitelor T, evaluate prin reacția de transformare blastică a limfocitelor cu fitohemaglutinină (RBTL cu PHA) până la tratament, la bolnavii eșantionului control a fost foarte redusă semnificativ statistic ($t = 8,57$; $p < 0,001$) față de același indicator evaluat după tratament. Acest indicator a fost mai redus, în comparație cu eșantionul martor de persoane sănătoase ($t = 13,4$; $p < 0,001$). Indicatorul activității funcționale a limfocitelor T în eșantionul de studiu, a fost semnificativ mai redus și comparativ cu bolnavii eșantionului de control ($t = 4,86$; $p < 0,001$). După tratament, indicatorul activității funcționale a limfocitelor în ambele eșantioane a crescut, însă mai important la bolnavii eșantionului control ($t = 3,03$; $p < 0,01$ pentru eșantionul control și $t = 2,25$; $p < 0,05$ pentru eșantionul studiu). După tratament, indicatorul activității funcționale a limfocitelor T la bolnavii eșantionului de studiu, a fost semnificativ mai redus decât

Tabelul 3

Caracteristica imunității celulare (M \pm m)

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

Notă: • – diferență statistic semnificativă în comparație cu eșantionul persoanelor sănătoase.

♦ – diferență statistic semnificativă între subeșantioane înainte și după tratament.

la bolnavii eșantionului control ($t = 4,24$; $p < 0,001$) (tab. 3).

Cantitatea limfocitelor T până la tratament, la bolnavii eșantionului control, a fost semnificativ mai mare, decât la eșantionul martor ($t = 2,1$; $p < 0,05$), iar la bolnavii eșantionului de studiu a fost semnificativ mai mic decât la eșantionul martor ($t = 6,65$; $p < 0,001$). După tratament, cantitatea limfocitelor T în ambele eșantioane a crescut, însă semnificativ mai important la bolnavii eșantionului control ($t = 3,58$; $p < 0,001$ pentru eșantionul control și $t = 2,68$; $p < 0,01$

pentru eșantionul studiu). Dar și după tratament, cantitatea limfocitelor T în eșantionul de studiu a fost mai redus decât în eșantionul control ($t = 6,97$; $p < 0,001$).

Cantitatea limfocitelor T helper până la tratament, la bolnavii eșantionului control, a fost aproximativ similară cu cea a eșantionului martor, iar la bolnavii eșantionului de studiu a fost semnificativ mai mic, comparativ cu eșantionul martor ($t = 8,18$; $p < 0,001$). După tratament, cantitatea limfocitelor T helper în eșantionul control nu s-a modificat semnificativ,

însă la bolnavii eşantionului de studiu a crescut semnificativ ($t = 2,39$; $p < 0,01$). Totuşi, chiar şi după tratament, cantitatea limfocitelor T helper în eşantionul de studiu a rămas mai redus, decât la bolnavii eşantionului control ($t = 4,71$; $p < 0,001$).

Până la tratament, cantitatea limfocitelor T supresor la bolnavii eşantionului control, a fost semnificativ mai mare decât la eşantionul martor de persoane sănătoase ($t = 3,9$; $p < 0,001$) şi semnificativ mai mare decât la bolnavii eşantionului de studiu ($t = 2,72$; $p < 0,01$). Cantitatea limfocitelor T supresor la eşantionul martor, comparativ cu bolnavii eşantionului de studiu, nu s-a diferenţiat. După tratament, cantitatea limfocitelor T supresor în ambele eşantioane a crescut semnificativ, însă mai important la bolnavii eşantionului control ($t = 2,33$; $p < 0,05$ pentru eşantionul control şi $t = 2,07$; $p < 0,01$ pentru eşantionul studiu). Dar şi după tratament, cantitatea limfocitelor T supresor în eşantionul de studiu, a fost semnificativ mai redus, decât la bolnavii eşantionului control ($t = 3,37$; $p < 0,01$). Aceste rezultate au demonstrat un deficit mai sever şi rigid al reactivităţii limfocitelor T în eşantionul de studiu şi o reducere mai puţin importantă a reactivităţii şi cantităţii limfocitelor T la bolnavii eşantionului control.

Cantitatea limfocitelor B până la tratament în ambele eşantioane a fost semnificativ mai mare, comparativ cu eşantionul martor ($t = 2,4$; $p < 0,05$ pentru eşantionul control şi $t = 3,9$; $p < 0,01$ pentru eşantionul studiu). După tratament, cantitatea limfocitelor B s-a redus, însă mai important în eşantionul control ($t = 5,4$; $p < 0,001$ pentru eşantionul control şi $t = 2,96$; $p < 0,01$ pentru eşantionul studiu). Concomitent, cantitatea limfocitelor B la bolnavii eşantionului control a fost semnificativ mai redusă, decât la bolnavii eşantionului de studiu, atât până la tratament, cât şi după tratament ($t = 2,51$; $p < 0,05$ până la tratament şi $t = 3,36$; $p < 0,01$ după tratament). Aceste rezultate demonstrează activarea mai importantă a imunităţii limfocitelor B la bolnavii eşantionului de studiu.

Cantitatea IgG în ambele eşantioane până la tratament,

a fost semnificativ mai mare decât la eşantionul martor, de asemenea s-a constatat mai mare la bolnavii eşantionului de studiu, comparativ cu eşantionul de control ($t = 11,0$; $p < 0,001$ pentru eşantionul control şi $t = 14,0$ $p < 0,001$ pentru eşantionul studiu). După tratament, s-a determinat reducerea semnificativă în ambele eşantioane a cantităţii IgG ($t = 2,48$; $p < 0,01$ pentru eşantionul control şi $t = 2,41$; $p < 0,01$ pentru eşantionul studiu). Totuşi, chiar şi după tratament, cantitatea IgG în eşantionul de studiu s-a constatat a fi mai mare, decât la bolnavii eşantionului control ($t = 2,48$; $p < 0,05$).

Cantitatea IgA în ambele eşantioane, până la tratament a fost semnificativ mai mare decât la eşantionul martor, de asemenea s-a constatat a fi mai mare la bolnavii eşantionului de studiu, comparativ cu bolnavii eşantionului de control ($t = 4,0$; $p < 0,001$ pentru eşantionul control şi $t = 5,8$; $p < 0,001$ pentru eşantionul studiu). După tratament, în ambele eşantioane, s-a determinat reducerea semnificativă a cantităţii IgA ($t = 3,58$; $p < 0,001$ pentru eşantionul control şi $t = 2,41$; $p < 0,01$ pentru eşantionul studiu). De asemenea, chiar şi după tratament, cantitatea IgA în eşantionul de studiu, a rămas semnificativ mai mare, decât în eşantionul control ($t = 3,55$; $p < 0,001$).

Cantitatea IgM în eşantionul control până la tratament nu s-a deosebit de acelaşi indicator în lotul martor, iar la bolnavii eşantionului de studiu, cantitatea IgM a fost semnificativ mai mare, comparativ cu eşantionul martor ($t = 6,4$; $p < 0,001$ pentru eşantionul studiu). După tratament, în ambele eşantioane s-a determinat reducerea semnificativă a cantităţii IgM ($t = 3,19$; $p < 0,01$ pentru eşantionul control şi $t = 2,11$; $p < 0,05$ pentru eşantionul studiu). De asemenea, cantitatea IgM la bolnavii eşantionului control a fost semnificativ mai redusă, decât la bolnavii eşantionului de studiu, atât până la tratament, cât şi după tratament ($t = 3,96$; $p < 0,001$ până la tratament şi $t = 5,11$; $p < 0,001$ după tratament). Aceasta demonstrează o activare mai importantă a imunităţii limfocitelor B în eşantionul de studiu (tab. 4).

Tabelul 4

Caracteristica imunităţii umorale a bolnavilor eşantioanelor cercetate ($M \pm m$)

Indicatori	Sănătoşi	Eşantion control		Eşantion 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♦
Ac naturali u.d.o.	2,5 ± 0,08	1,7 ± 0,10•	2,1 ± 0,11♦	1,3 ± 0,09•	1,7 ± 0,09♦

Notă: • – diferenţă statistic semnificativă în comparaţie cu eşantionul persoanelor sănătoase.

♦ – diferenţă statistic semnificativă între subeşantioane înainte şi după tratament.

Cantitatea anticorpilor naturali la bolnavii ambelor eşantioane, până la tratament a fost mai redusă decât la eşantionul martor ($t = 6,64$; $p < 0,001$ pentru eşantionul control şi $t = 10,4$; $p < 0,001$ pentru eşantionul de studiu). La bolnavii ambelor eşantioane, după tratament s-a indentificat creşterea cantităţii anticorpilor naturali ($t = 2,6$; $p < 0,01$ pentru eşantionul control şi $t = 2,91$; $p < 0,01$ pentru eşantionul studiu). De asemenea, cantitatea anticorpilor naturali la bolnavii eşanti-

onului control a fost semnificativ mai înaltă, decât la bolnavii eşantionului de studiu, atât până la tratament, cât şi după tratament ($t = 3,28$; $p < 0,01$ până la tratament şi $t = 3,09$; $p < 0,01$ după tratament). Aceasta demonstrează utilizarea mai rapidă a anticorpilor naturali circulanţi la bolnavii eşantionului de studiu, probabil datorită numărului mai mare al antigenelor circulante în sânge.

Analiza sensibilizării celulare şi umorale la diferite anti-

gene utilizate, realizată prin reacția de transformare blastică a limfocitelor până la tratament, a stabilit că sensibilizarea la antigenele micobacteriene (RBTL cu Ag MBT), a fost semnificativ mai înaltă la bolnavii ambelor eșantioane, decât la eșantionul martor ($t = 3,0$; $p < 0,01$ pentru eșantionul control și $t = 3,7$; $p < 0,001$ pentru eșantionul studiu). După tratament, în ambele eșantioane s-a identificat creșterea sensibilizării la antigenele micobacteriene ($t = 3,27$; $p < 0,01$ pentru eșantionul control și $t = 2,89$; $p < 0,01$ pentru eșantionul studiu), date oglindite în tabelul 5.

Nivelul sensibilizării la antigenele stafilococice evaluate prin RTBL (RBTL cu Ag staf.), până la tratament a fost semnificativ mai înalt doar la bolnavii eșantionului control, comparativ cu eșantionul martor ($t = 2,3$; $p < 0,05$). După tratament, nivelul sensibilizării la antigenele stafilococice în eșantionul control a crescut semnificativ, comparativ cu eșantionul de studiu ($t = 2,21$; $p < 0,05$).

Nivelul sensibilizării la antigenele streptococice evaluate prin RTBL (RBTL cu Ag strept.) până la tratament, în ambele eșantioane nu s-a diferențiat de indicatorul analog al

Tabelul 5

Caracteristica unor indicatori ai hipersensibilizării celulare și umorale ($M \pm m$)

Indicatori	Sănătoși	Eșantion control		Eșantion studiu	
		Înainte	După	Înainte	După
RBTL cu Ag MBT%	$2,0 \pm 0,21$	$3,4 \pm 0,42 \bullet$	$5,6 \pm 0,54 \blacklozenge$	$3,3 \pm 0,28 \bullet$	$4,4 \pm 0,28 \blacklozenge$
RBTL cu Ag stafiloc. %	$1,7 \pm 0,21$	$2,6 \pm 0,34 \bullet$	$4,3 \pm 0,47 \blacklozenge$	$2,1 \pm 0,19 \bullet$	$3,1 \pm 0,24 \blacklozenge$
RBTL cu Ag streptoc. %	$1,3 \pm 0,18$	$1,6 \pm 0,28$	$2,7 \pm 0,26 \blacklozenge$	$1,3 \pm 0,14$	$2,1 \pm 0,20 \blacklozenge$
RBTL cu Ag pneumoc. %	$0,7 \pm 0,12$	$0,5 \pm 0,11$	$1,0 \pm 0,15 \blacklozenge$	$0,5 \pm 0,06$	$0,8 \pm 0,08 \blacklozenge$
Ac anti-MBT u.d.o.	$2,3 \pm 0,09$	$4,5 \pm 0,25 \bullet$	$3,6 \pm 0,27 \blacklozenge$	$5,4 \pm 0,33 \bullet$	$5,0 \pm 0,31$
IgE - total IU/ml	$17,4 \pm 1,28$	$98 \pm 11,0 \bullet$	$51 \pm 6,9 \blacklozenge$	$118 \pm 13,6 \bullet$	$74 \pm 9,6 \blacklozenge$
ILA u.c.	$10,19 \pm 0,061$	$00,81 \pm 0,161 \bullet$	$00,29 \pm 0,051 \blacklozenge$	$00,83 \pm 0,115 \bullet$	$0,72 \pm 0,104$

Notă: \bullet – diferență statistic semnificativă în comparație cu eșantionul persoanelor sănătoase.

\blacklozenge – diferență statistic semnificativă între subeșantioane înainte și după tratament.

eșantionului martor. După tratament, în ambele eșantioane s-a determinat o creștere a sensibilizării la antigenele streptococice ($t = 2,72$; $p < 0,01$ pentru eșantionul control și $t = 3,16$ și $p < 0,01$ pentru eșantionul studiu).

Nivelul sensibilizării la antigenele pneumococice evaluate prin RTBL (RBTL cu Ag pneum.) până la tratament, în ambele eșantioane nu s-a diferențiat de indicatorul analog al eșantionului martor. După tratament, în ambele eșantioane s-a determinat o creștere a sensibilizării la antigenele pneumococice ($t = 2,79$; $p < 0,01$ pentru eșantionul control și $t = 2,82$ și $p < 0,01$ pentru eșantionul studiu).

Rezultatele expuse în tabelul 5 au demonstrat prezența unui nivel mai înalt al sensibilizării celulare, la bolnavii eșantionului control în comparație cu eșantionul de studiu, o păstrare mai bună a sistemului imun în eșantionul de control și o diminuare mai severă a reactivității imune în eșantionul de studiu.

Cantitatea anticorpilor antituberculoși până la tratament (Ac anti MBT), în ambele eșantioane a fost semnificativ mai mare, decât la eșantionul martor ($t = 8,3$; $p < 0,001$ pentru eșantionul control și $t = 9,1$; $p < 0,001$ pentru eșantionul studiu). De asemenea, la bolnavii eșantionului studiu, cantitatea anticorpilor antituberculoși a fost semnificativ mai mare ($t = 2,2$; $p < 0,05$) și comparativ cu indicatorul înregistrat la bolnavii eșantionului control. După tratament, s-a identificat reducerea anticorpilor antituberculoși la bolnavii ambelor eșantioane, însă doar la bolnavii eșantionului control, această reducere a fost semnificativă statistic ($t = 2,94$; $p < 0,01$). Cantitatea anticorpilor antituberculoși în eșantionul de

studiu după tratament, a rămas semnificativ mai mare decât în eșantionul control ($t = 3,44$; $p < 0,01$). Acest rezultat a demonstrat activarea mai importantă a imunității umorale la bolnavii eșantionului de studiu, ca rezultat al reducerii imunității celulare.

Cantitatea IgE-total în ambele eșantioane până la tratament, a fost semnificativ mai mare, comparativ cu eșantionul martor ($t = 3,3$; $p < 0,001$ pentru eșantionul control și $t = 7,4$ și $p < 0,001$ pentru eșantionul control). După tratament, s-a determinat reducerea IgE-total la bolnavii ambelor eșantioane ($t = 3,67$; $p < 0,001$ pentru eșantionul control și $t = 2,68$; $p < 0,01$ pentru eșantionul studiu), dar mai importantă la bolnavii eșantionului control.

Indicele leucocitar de alergizare (ILA) până la tratament a fost mai mare în ambele eșantioane ($t = 2,21$; $p < 0,05$ pentru eșantionul control și $t = 2,99$; $p < 0,01$ pentru eșantionul studiu), comparativ cu eșantionul martor. După tratament, s-a determinat reducerea ILA, însă doar la bolnavii eșantionului control această diminuare a atins pragul semnificației statistice ($t = 3,08$; $p < 0,01$), ceea ce a demonstrat o păstrare mai bună a reactivității imune a bolnavilor eșantionului control.

Analiza unor indicatori, care demonstrează intoxicația organismului a semnalat că cantitatea complexelor imune circulante, până la tratament în eșantionul control, nu s-a diferențiat de indicatorul analog al eșantionului martor, iar la bolnavii eșantionului de studiu a fost semnificativ mai mare ($t = 7,9$; $p < 0,001$), decât la eșantionul martor. După tratament, s-a determinat reducerea cantității complexelor imune circulante în ambele eșantioane ($t = 3,35$; $p < 0,01$ pentru

eșantionul control și $t = 2,94$; $p < 0,01$ pentru eșantionul studiu). Totuși, cantitatea complexelor imune circulante, după tratament la bolnavii eșantionului de studiu a rămas mai mare, decât la eșantionul martor ($t = 8,2$; $p < 0,001$), ceea ce denotă prezența unei intoxicații mai severe a bolnavilor eșantionului de studiu, atât înainte, cât și după tratament.

Indicele leucocitar de intoxicație Kalf-Kalif nu s-a diferențiat între eșantioanele de bolnavi și eșantionul martor, însă a crescut după tratament doar la bolnavii eșantionului control ($t = 3,05$; $p < 0,01$). Datele sunt expuse în tabelul 6.

Reactivitatea preimună a fost apreciată, evaluându-se activitatea funcțională a neutrofilelor, apreciind prin testul de reducere al nitroblue tetrasolium (NBT), calculându-se numărul și indicele fagocitar.

Activitatea funcțională a neutrofilelor evaluată prin testul de reducere al nitroblue tetrasolium (NBT) până la tratament, la bolnavii eșantionului control a fost identică cu același indicator obținut în eșantionul martor. La bolnavii eșantionului de studiu, activitatea funcțională a neutrofilelor, a fost semnificativ mai redusă ($t = 2,51$; $p < 0,05$), decât la eșantionul

Tabelul 6

Caracteristica unor indicatori ai intoxicației ($M \pm m$)

Indicatori	Sănătoși	Eșantion control		Eșantion studiu	
		Înainte	După	Înainte	După
CIC%	49,3 ± 2,38	52,2 ± 4,53	33,8 ± 3,10♦	97,3 ± 5,55•	76,8 ± 4,23♦
Indicele Kalf-Kalif u.c.	0,9 ± 0,04	0,9 ± 0,18	0,3 ± 0,06♦	0,9 ± 0,13	0,8 ± 0,11

Notă: • – diferență statistic semnificativă în comparație cu eșantionul persoanelor sănătoase.

♦ – diferență statistic semnificativă între subeșantioane înainte și după tratament.

martor. După tratament, la bolnavii ambelor eșantioane, s-a determinat creșterea activității funcționale a neutrofilelor ($t = 2,66$; $p < 0,01$ pentru eșantionul control și $t = 2,15$; $p < 0,05$ pentru eșantionul studiu). Astfel, am demonstrat că activitatea funcțională a neutrofilelor, înainte de tratament nu a fost modificată, dar după tratament s-a activat mai eficient și statistic concludent în eșantionul control.

Activitatea fagocitară, apreciată prin indicele fagocitar (IF) până la tratament, la bolnavii ambelor eșantioane nu s-a diferențiat semnificativ de același indicator, calculat pentru eșantionul martor. Dar s-a evidențiat tendința de reducere a indicelui fagocitar, la bolnavii eșantionului de studiu și de creștere a indicelui fagocitar la bolnavii eșantionului de control. După tratament, la bolnavii ambelor eșantioane, a crescut activitatea fagocitară ($t = 3,5$; $p < 0,001$ pentru eșantionul control și $t = 2,86$; $p < 0,01$ pentru eșantionul de studiu). Însă la bolnavii eșantionului de studiu, atât până la tratament, cât și după, activitatea fagocitară a fost semnificativ mai redusă ($t = 2,41$; $p < 0,05$ până la tratament și $t = 4,93$; $p < 0,001$ după tratament). Datele obținute au demonstrat că la bolnavii eșantionului de control, activitatea fagocitară a fost practic nemodificată înaintea începerii tratamentului, iar după tratament, a crescut semnificativ, în comparație cu bolnavii eșantionului de studiu.

Cantitatea neutrofilelor capabile să fagociteze (numărul fagocitar – Nr F%) a fost semnificativ mai redusă la bolnavii ambelor eșantioane, comparativ cu același indicator al eșantionului martor. Totuși, s-a constatat tendința spre reducere mai bine exprimată la bolnavii eșantionului de studiu. După tratament, la bolnavii ambelor eșantioane s-a demonstrat creșterea capacității fagocitare ($t = 4,24$; $p < 0,001$ pentru eșantionul de control și $t = 4,48$; $p < 0,05$ pentru eșantionul de studiu). Însă la bolnavii eșantionului de studiu, atât până, cât și după tratament, numărul fagocitar a fost semnificativ mai redus ($t = 2,4$; $p < 0,05$ până la tratament și $t = 2,01$; $p < 0,05$ după tratament). Astfel, am demonstrat că la bolnavii eșantionului de control, numărul fagocitar de la debut a fost practic nemodificat, iar după tratament a crescut semnificativ, comparativ cu bolnavii eșantionului de studiu. Rezultatele sunt expuse în tabelul 7.

Analiza de ansamblu al indicatorilor rezistenței preimune, a demonstrat că acești indicatori la bolnavii eșantionului control, pretratament au fost nemodificați, dar după tratament, s-au activat mai eficient, iar la bolnavii eșantionului de studiu, activarea rezistenței preimune a decurs mai lent, probabil datorită prezenței sindromului de intoxicație la bolnavii acestui eșantion.

Tabelul 7

Caracteristica unor indicatori ai rezistenței preimune ($M \pm m$)

Indicatori	Sănătoși	Eșantion control		Eșantion studiu	
		Înainte	După	Înainte	După
NBT u.c.	0,14 ± 0,006	0,14 ± 0,008	0,17 ± 0,008♦	0,12 ± 0,005•	0,17 ± 0,023♦
Nr F%	76,9 ± 0,86	77,9 ± 1,08	85,2 ± 1,31♦	73,9 ± 1,25•	81,6 ± 1,17♦
IF u.c.	4,61 ± 0,17	5,1 ± 0,23	6,2 ± 0,21♦	4,4 ± 0,16	5,0 ± 0,13♦

Notă: • – diferență statistic semnificativă în comparație cu eșantionul martor.

♦ – diferență statistic semnificativă între subeșantioane înainte și după tratament.

Concluzii

Sinteza rezultatelor studiului clinic, a constatat:

- Omogenitatea eşantioanelor în repartiția bolnavilor pe gen, vîrstă, contact tuberculos, deprinderi nocive și boli asociate. Totuși s-a constatat că durata medie a spitalizării a fost mai lungă în eşantionul de studiu (64,8 zile/pat pentru bolnavii eşantionului de control și 101,0 zile/pat pentru bolnavii eşantionului de studiu ($t = 5,37$; $p < 0,001$))
- Torpiditatea evoluției sindromului de intoxicație (febra, astenia, transpirațiile nocturne, inapetența, scăderea în greutate, cefaleea) și bronho-pulmonar la bolnavii eşantionului de studiu (tusea, expectorațiile, dispneea, durerile toracice, hemoptiziile)
- Deficitul răspunsului imun celular la bolnavii eşantionului de studiu și o activare mai eficientă a imunității limfocitelor T la bolnavii eşantionului control. Analiza sensibilizării limfocitelor T la antigene streptococice, pneumococice și stafilococice a determinat un nivel al sensibilizării mai înalt la bolnavii eşantionului control, în comparație cu bolnavii eşantionului de studiu, ceea ce a demonstrat o prezervare mai bună a imunității la bolnavii eşantionului control.
- Activarea mai importantă a răspunsului imun umoral la bolnavii eşantionului de studiu. Analiza cantitativă a limfocitelor B, a imunoglobulinelor IgG, IgA, IgM și a anticorpilor antituberculoși în dinamică, a demonstrat activarea mai importantă a limfocitelor B la bolnavii eşantionului de studiu. De menționat faptul, că la nivelul normal, acești indicatori nu s-au întors. Cantitatea mărită a imunoglobulinelor IgE-total și scăderea indicelui leucocitar de alergizare după tratament, au demonstrat alergizarea mai severă a bolnavilor eşantionului de control.
- Nivelul mai înalt al intoxicației specifice la bolnavii eşantionului de studiu, fenomen demonstrat prin cantitatea crescută a complexelor imune circulante în serul sanguin și indicele leucocitar al intoxicației Kalf-Kalif mărit.
- Reactivitatea preimună mai eficientă la bolnavii eşantionului control și mai lentă la bolnavii eşantionul de studiu, consecutiv gradului mai înalt al intoxicației tuberculoase.

În consecință, concluzionăm că gravitatea evoluției clinice a tuberculozei, se reflectă direct gradul perturbărilor imune. De aceea, recomandăm planul individual de investigații imunologice, sub coordonarea specialistului imunolog, la bolnavii cu tablou clinic sever și persistent, pentru identificarea perturbărilor imune asociate. Apreciera gradului imunodepresiei primare și secundare tratamentului antituberculos, permite inițierea tratamentului imunopatogenetic pentru creșterea randamentului tratamentului antituberculos.

References

1. Demkow U. et al. Heterogeneity of antibody response to myobacterial antigens in different clinical manifestations of pulmonary tuberculosis. *J. Physiology Pharmacology*. 2007;58:117-127.
2. Drannik GH. Klinicheskaya immunologiya i allergologiya [Clinical immunology and allergology]. Kiev, 2010;552.
3. Ferraz JC, Melo FB, Albuquerque MF. Immune factors and immunoregulation in tuberculosis. *Brazilian J. Med. Biological Research*. 2006;39(11):1387-1397.
4. Ghinda SS. Modifikatsiya mikrometoda reaktii blasttransformatsii limfotsitov [Modification of micro method of lymphocyte blast transformation]. *Laboratornoye delo [Laboratory matter]*. 1982;2:23-25.
5. Ghinda S, Lesnic E, Chiroșca V, et al. Endogenous intoxication in patients with failure of lung tuberculosis treatment. In: IV-th National Congress of Phthysiopneumology. Thesis. Chisinau, 2009;103.
6. Ghinda S. Nitro blue tetrazolium test modification. Innovation certificate Nr 4, registered IFP 20.11.1997.
7. Haertonova IM. Klinicheskie proyavleniya i pokazateli immuniteta u bolnikh tuberkulozom na fone HIV-infektsii [Clinical manifestations and immunological indices in pulmonary TB patients with HIV infection]. *Allergology and immunology*. 2010;246-249.
8. Honina NA, Nikonov SD. Osobennosti immuniteta u bolnikh razlichnymi formami tuberkuloza legkikh [Immune features in patients with different forms of pulmonary tuberculosis]. *Prob. tub. i bolezney legkikh [TB and pulmonary diseases problems]*. 2000;1:30-32.
9. Kalf-Kalif Iala. O leykotsitarnom indekse intoksikatsiy i ego klinicheskoy znachenii [About intoxication index and its clinical importance]. *Vrachebnoye delo [Medical matter]*. 1941;1:31-36.
10. Karaulov AV. Klinicheskaya immunologiya i allergologiya [Clinical immunology and allergology]. *Meditsinskoye informatsionnoye agenstvo [Medical information agency]*. 2002;650.
11. Knoring BE. Osobennosti immunogo statusa bolnykh tuberkulozom i ego roli v diagnostike [Features of the immune status of patients with tuberculosis and its role in the diagnosis]. PhD thesis. Sankt Petersburg, 1996;25.
12. Nivotskiy VV, Strelis AK, Serebryakova VA, et al. Immuni status bolnykh infiltrativnym tuberkulozom legkikh na fone protivotuberkuloznoy khimioterapii [Immune status of the patients with infiltrative tuberculosis on the basis of antituberculosis treatment]. *Immunologiya [Immunology]*. 2007;27-30.
13. Novikov DC, Freidlin IS. Meditsinskaya immunologiya [Medical immunology]. Minsk: Visshaya shkola [High school], 2005;301.
14. Popov AV. Kliniko-immunologicheskie osobennosti manifestatsii infiltrativnogo tuberkuloza legkikh [Clinical and immunological features of infiltrative pulmonary tuberculosis]: PhD degree thesis. Moscow, 2002;108.
15. Popov AV, Suhovey IuG, Kostolomova EG. Nekotorye dannye o vozmozhnom mekhanizme vliyaniya pereokhlazhdeniya na reaktivatsiyu tuberkuloznoy infektsii [Some data about possible mechanism of cold influence on the reactivation of tuberculous infection]. *Allergology and immunology*. 2003;4:97.
16. Shovkun LA. Osobennosti kliniko-laboratornikh proyavlenii infiltrativnogo tuberkuloza legkikh pri ispolzovanii kombinirovannykh metodov terapii [Clinical laboratory features of infiltrative tuberculosis while using the combined methods of therapy]. PhD degree thesis. Moscow, 2010;210.
17. Shovkun L, Romantseva E. Characteristics of the immune response among the patients with newly detected disseminated tuberculosis and relapse. *Bull. Acad. Science Moldova. Medical Sciences*. 2011;4(32):66-69.
18. Tashpulatova FK. Effektivnost khimioterapii destruktivnogo tuberkuloza legkikh s uchiyom geneticheskogo fonda [Efficiency of chemical treatment of destructive tuberculosis in relation with a genetic fond]. *Prob. tub. i bolezney legkikh. [TB and pulmonary diseases problems]*. 2006;127-128.
19. Toossi Z. Virological and immunological impact of tuberculosis on human immunodeficiency virus type I disease. *J. Infectious Diseases*. 2003;188(8):1146-1155.