

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ХЕРСОНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
Факультет біології, географії і екології
Кафедра біології людини та імунології

БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ КРОВІ В ОСІБ 55-60 РОКІВ ХВОРИХ
НА ТУБЕРКУЛЬОЗ

Кваліфікаційна робота (проект)
на здобуття ступеня вищої освіти «магістр»

Виконала: студентка 211М групи
Спеціальності 091 Біологія
Освітньо – професійної програми
Біологія
Володіна Катерина Миколаївна
Керівник к.б.н., доцент Головченко І.В.
Рецензент д.б.н., професор Бойко М.Ф.

Херсон – 2019 року

ЗМІСТ

ВСТУП.....	3
РОЗДІЛ І. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	7
1.1. Загальна патологія та епідеміологічний процес.....	7
1.2. Туберкульоз органів дихання у поєднанні з іншими хворобами.....	16
1.3. Виникнення імунітету при туберкульозі.....	25
1.4. Епідемічна ситуація з туберкульозу в Україні.....	27
РОЗДІЛ 2 ОРГАНІЗАЦІЯ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	33
2.1. Організація дослідження.....	33
2.2. Методи дослідження.....	33
2.2.1. Дослідження аланінамінотрансферази у пацієнтів методом Райтмана – Френкеля.....	33
2.2.2. Дослідження аспартатамінотрансферази у пацієнтів методом Райтмана – Френкеля.....	34
2.2.3. Дослідження білірубіну у пацієнтів методом Ендрашека.....	35
2.2.4. Метод дослідження тимолової проби у пацієнтів.....	36
2.2.5. Метод визначення сечовини у пацієнтів уреазним методом.	37
2.2.6. Метод визначення креатиніну у пацієнтів.....	38
2.2.7. Метод визначення вмісту загального білку у пацієнтів.....	39
2.2.8. Метод визначення вмісту калію у пацієнтів.....	39
2.2.9. Метод визначення вмісту натрію у пацієнтів.....	40
2.2.10. Метод визначення вмісту хлоридів у пацієнтів.....	42
2.2.11. Метод визначення вмісту кальцію у пацієнтів.....	42
2.2.12. Методи математичної статистики.....	43
РОЗДІЛ 3 РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	45
ВИСНОВКИ.....	54
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	56

ВСТУП

Туберкульоз як захворювання, що вражає людей, відомий з давніх часів. Виразні ознаки кісткового туберкульозу, зокрема туберкульозного спондиліту, були знайдені в скелеті людини, що жила ще в кам'яному столітті.

«Фтізіологія» називав науку про туберкульоз Мортон - автор першої монографії про це захворювання «Фтізіологія, або трактат про сухоти» (1689). Основні клінічні прояви захворювання, яке пізніше було названо туберкульоз, описані ще Гіппократом, Галеном, Абу Алі Ібн Сіною (Авіценной). Вони, як і багато наступних поколінь лікарів, відносили до туберкульозу і більшість інших хронічних захворювань легень.

В середині XIX століття французький морський лікар Вільмен (В. Villemin) спостерігав зараження туберкульозом матросів від одного з них, який вже був хворий. Він зробив висновок, що туберкульоз - заразна, «вірулентна» хвороба. Інфекційну природу туберкульозу підтвердив також патолог Конгейм (J. Cohnheim) в досліджах на тваринах (1879) [25, 26].

У 1882 р відбулося найбільше наукова подія: німецький бактеріолог Роберт Кох (R. Koch) відкрив збудника туберкульозу, який був названий бацилою Коха (БК). Збудника туберкульозу Кох виявив при мікроскопічному дослідженні мокротиння хворого на туберкульоз після попереднього фарбування препарату везувіном і метиленовим синім. Кох виділив збудника туберкульозу у вигляді чистої культури і з її допомогою викликав захворювання на туберкульоз у піддослідних тварин. За це відкриття Кох в 1911 був удостоєний Нобелівської премії. Серед причин, що сприяють виникненню і розвитку туберкульозу, дослідник підкреслював роль соціальних факторів. «Готовність до хвороби, - писав він, - особливо велика в ослаблених, які перебувають в

поганих умовах організмах. Поки є на Землі нетрі, куди не проникає промінь сонця, сухота буде і далі існувати ».

Актуальність теми. Захворювання на туберкульозну інфекцію входить в десятку лідерів по смертності в світі. В травні 2014 року Всесвітньою асамблеєю охорони здоров'я була прийнята стратегія, відносно подолання епідемії туберкульозу у світі. Згідно цієї стратегії в період з 2015 по 2030 рік захворюваність на туберкульоз повинна зменшитись на 80 %, а смертність на 90%.

Відповідно до даних Центру медичної статистики МОЗ України, у 2018 році кількість осіб, у яких туберкульоз було виявлено вперше та тих у кого діагностовано рецидив захворювання, становить 62,3 на 100 тисяч населення, порівняно з 2017 роком захворюваність знизилась на 2,5 %. Проте захворюваність на туберкульоз у поєднанні з ко-інфекцією (ВІЛ) зросла на 3 %. Серед всіх областей України, найвища захворюваність зареєстрована в Одеській, Херсонській та Запорізькій областях. Епідемія туберкульозу в нашій країні почалася у 1995 році, боротьба з нею триває й до сьогодні. На туберкульозну інфекцію хворіють переважно представники незахищених верств населення, безробітні, люди без постійного місця проживання, особи які повернулись з місць позбавлення волі, люди які зловживають алкоголем, та споживачі ін'єкційних наркотиків [46, 48, 51].

За даними МОЗ, тільки в східних регіонах країни до початку бойових дій проживало 15% виявлених та взятих на облік хворих на туберкульоз. З посиленням міграції населення через військові дії ситуація з виявленням та лікуванням туберкульозу опинилася на межі критичної.

Ситуація із захворюваністю на туберкульоз ускладнюється тим, що мікобактерія туберкульозу може мутувати та стає резистентною по відношенню до антибіотиків, які використовують для лікування в першу чергу, таким хворим ставлять діагноз мультирезистентного

туберкульозу. [9, 19]. Іноді хворі, у яких захворювання діагностовано вперше, одразу отримують такий діагноз, частіше це особи, які раніше вже хворіли та мають повторний випадок туберкульозу. Також бувають випадки з розширеною медикаментозною резистентністю, така форма туберкульозу майже не виліковується. Особливо небезпечне зараження мультирезистентним туберкульозом для людей які мають ВІЛ позитивний статус. Адже туберкульоз у поєднанні з ВІЛ інфекцією має тенденцію до зростання [49, 50].

Метою роботи було дослідження основних біохімічних показників крові в осіб 55-60 років із захворюванням на туберкульоз.

Об'єкт дослідження: туберкульоз.

Предмет дослідження: показники біохімії крові при туберкульозі.

Завдання дослідження:

1. Дослідити епідемічний процес при туберкульозі.
2. Розглянути статистичні данні по Україні за 2018 рік.
3. Дослідити біохімічні показники крові в осіб із захворюванням на туберкульоз.
4. Виявити статеві особливості біохімічних показників в осіб із захворюванням на туберкульоз.

Наукова новизна результатів. Уперше проведене комплексне дослідження біохімічних показників крові в людей 55-60 років із захворюванням на туберкульоз.

Практичне значення отриманих результатів. Зібрані дані, щодо біохімічних показників крові в осіб 55-60 років з туберкульозом, можуть бути використані в профілактичній роботі серед населення.

Апробація результатів роботи. Матеріали кваліфікаційної роботи були представлені в журналі Природничий альманах. Володіна К.М. Ензимологічні показники крові осіб із захворюванням на туберкульоз. / Володіна К.М., Головченко І.В. // Природничий альманах. Біологічні науки, випуск 25. Збірник наукових праць / Редколегія: Зав'ялов В. П –

голова, Бойко М. Ф., Волох А. М. та ін. – Херсон: Вид-во ПП Вишемирський В. С., 2018. – С. 10 – 16.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Загальна патологія та епідеміологічний процес

Туберкульозна інфекція - це хвороба, яка виникає після потрапляння в організм мікобактерій туберкульозу, вона передається в більшості випадків аерозольним шляхом, хворий заражає здорових людей, під час хвороби можуть виникати періодичні загострення, або рецидиви, хворіють частіше найбільш вразливі, соціально незахищені групи населення, люди тимчасово або назавжди можуть втрачати працездатність, хворі проходять довготривалий курс лікування та курс реабілітації після нього Туберкульоз спричиняє негативні соціально-економічні наслідки, тому хвороба відноситься до групи соціально небезпечних. [4, 21, 46, 47].

Збудник туберкульозу належить до роду мікобактерій, родини актиноміцетів і класу шизоміцетів. Відомо кілька типів патогенних мікобактерій туберкульозу: *Mycobacterium tuberculosis* (людський тип); *Mycobacterium bovis* (бичачий тип); *Mycobacterium africanum* (проміжний тип, йому притаманні риси двох попередніх типів).

У більшості випадків захворювання у людей викликають (у 90 % випадків) мікобактерії туберкульозу людського типу, набагато рідше виникає захворювання внаслідок зараження мікобактеріями бичачого і проміжного типів [47, 48]. Мікобактерії туберкульозу бувають довгі та короткі, товщі або тонші. Іноді можуть утворювати ланцюжки або скупчення кокоподібних зерен. Вони не рухаються, не мають капсул та ендоспор. Належать до облігатних аеробів [18, 23, 25, 26].

Морфологія і розміри мікобактерій туберкульозу залежать від середовища і віку клітин. Природний резервуар цього збудника - людина. Основні структурні елементи мікобактерій туберкульозу:

клітинна стінка, цитоплазматична мембрана та її похідні - мезосома, ядерна речовина - нуклеотид. Механічний і осмотичний захист для клітини забезпечує клітинна стінка, в ній є три шари, кожен має товщину 10 нм, верхній шар це мікрокапсула — в її складі містяться полісахариди, вона має дуже важливу роль в життєдіяльності мікобактерій, захищає їх від несприятливих чинників. Видоспецифічні антигени знаходяться саме у клітинній стінці. Процеси, які відповідають за специфічність реакцій клітини на навколишнє середовище відбуваються в цитоплазматичній мембрані. Цитоплазматична мембрана мікобактерій туберкульозу шляхом інвагінації в цитоплазму формує мезосому. У авірулентних штамів мікобактерій туберкульозу та L-форм відмічається слабкий розвиток мезосом або навіть їх відсутність. Цитоплазма мікобактерій туберкульозу складається з гранул і вакуолей різної величини [9, 17, 28].

Плазмідні, які можуть мати різні розміри так само, як і хромосоми є носіями генетичної інформації. Існує припущення, що гени резистентності мікобактерій туберкульозу до хіміотерапевтичних препаратів можуть знаходитися на хромосомі та на плазміді одночасно.

Геном МБТ повністю розкодований. Він має довжину 4 411 529 пар нуклеотидів, котрі майже в 70% представлені гуаніном і цитозином. Нуклеотид включає 4000 генів, з яких 60 кодують компоненти РНК. МБТ має унікальні гени *mtp40nmpb70*, які використовуються для виявлення МБТ в полімеразно-ланцюговій реакції (ПЛР). В геномі представлені гени різних ферментів, необхідних для ліпідного обміну, гліколізу, циклу трикарбонних кислот та гліоксилатного шляху [5, 20].

Хімічний склад МБТ складний і своєрідний. До складу мікобактеріальної клітини входять вода (85,9%), білки, вуглеводи, ліпіди і мінеральні солі. Ліпіди складають від 10 до 40% сухої речовини; найбільш активною фракцією є фосфатидна. Вона викликає в інактивному організмі специфічну тканинну реакцію з утворенням

епітеліоїдних та гігантських клітин Пирогова-Лангханса. Головними глікопептидами є сульфолпептиди, фосфатидилінозитоманозиди, мікозиди та арабіноліпіди (трегалоза-6,6-диміколат), визначені як корд-фактор, який викликає склеювання МБТ та їх ріст у вигляді кіс на живильних середовищах. Ці речовини є ендотоксинами. Корд-фактор або фактор вірулентності, розташований у вигляді моно шару і складається на 30% з трегалази і на 70% з міколевої кислоти; з ним пов'язують стійкість МБТ до впливу розчинів кислот, лугів та спиртів. На білковий компонент, який складається з різних туберкулопротейнів, приходить 56% сухої речовини. До його складу входять майже всі відомі амінокислоти. Мінеральні речовини — кальцій, фосфор, магній, калій, залізо, цинк і марганець у вигляді різних речовин включають майже 6% [4, 5, 23, 26, 31].

Одним із проявів поліморфізму у мікобактерій є утворення L-форм мікобактерій туберкульозу. Тривалий вплив протитуберкульозних препаратів та інших чинників спричиняють порушення росту та розмноження організмів та призводить до поліморфізму. Антибактеріальні препарати блокують синтез клітинної оболонки, після чого мікобактерія частково втрачає клітинну стінку. Вакцина БЦЖ в організмі дитини також переходить у L-форму, зумовлюючи тривалу підтримку імунітету [20, 26].

В результаті прийому протибактеріальних препаратів починається розвиток хіміорезистентності мікобактерій туберкульозу. Виділяють декілька теорій виникнення резистентності мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів, одна з них це теорія адаптації та інша теорія спонтанних мутацій.

Відповідно до теорії адаптації, стійкість, яка розвивається є однією з форм мінливості бактеріальної клітини під впливом препаратів, як варіант пристосування до несприятливих умов.

В другій теорії йдеться про те, що в кожній популяції мікобактерій існують стійкі мутанти, які можуть розмножуватись і під впливом антибактеріальних препаратів. Мікобактерії туберкульозу ростуть на твердих та рідких живильних середовищах за температури 37 °С та відносяться до аеробів. Проте, якщо кисень відсутній, вони здатні синтезувати його з вуглеводів, які знаходяться в складі середовища [20].

Вірулентність проявляється в першу чергу в інтенсивності розмноження МБТ та її здатності викликати специфічне враження в тканинах і органах макроорганізму, а також імунологічні реакції і формування специфічного імунітету.

Вірулентність мікобактерій зумовлена ліпідною фракцією, до якої відноситься і міколева кислота, яка має властивість об'єднувати мікобактерії у джгути. Вірулентність також характеризується наявністю корд-фактору, цитохімічною реакцією та активністю каталази. Мікобактерії туберкульозу мають високу стійкість в навколишньому середовищі. У природних умовах їх життєздатність зберігається на протязі кількох місяців, при поганому сонячному освітленні мікобактерії знищуються через 1,5 міс. У пилюці, яка є на вулиці збудник зберігає життєздатність до 10 дн, в книжках - до 3 міс, у воді — до 5 міс. Пряме сонячне світло знищує мікобактерію приблизно за 2 години, ультрафіолетове за 2-3 хвилини. При використанні розчинів, які мають в складі вільний активний хлор, знищення збудника відбувається через 5 годин.

Існують і інші види мікобактерій, які відносяться до умовно-патогенних, або атипових. У 1955 р. вчений Е. Раніон, запропонував класифікаці всіх атипових мікобактерій, поділивши їх на чотири групи, відповідно до швидкості росту культури та утворення пігментів.

До першої групи він відніс фотохромогенні (пігментні) мікобактерії, колонії яких під впливом денного світла забарвлюються у жовтий колір. Їх ріст на живильному середовищі виявляється на 3– 6-й

тиждень. До таких відносяться: *M. balnei*, *M. marium*, *M. kansasii*. Джерелом інфекції може бути велика рогата худоба та молочні продукти.

До другої групи відносяться скотохромогенні мікобактерії, що утворюють оранжевий пігмент у темряві. На живильному середовищі ростуть повільно від 2 до 3 місяців. До цієї групи належать *M. aquae*, *M. scrofulaceum*. Можуть знаходитися воді і ґрунті.

Третю групу складають нефотохромогенні мікобактерії (непігментні). Представники: *M. Xenopii*, *M. batley*, *M. Intracellularae*, *M. avium*. Розповсюджені у ґрунтах, воді, у овець, свиней.

Четверта група – мікобактерії, що виростають на живильному середовищі протягом 2–3 днів. До них належать *M. phlei*, *M. smegmatis*, *M. fortuitum*. Найчастіше мікобактеріози викликають атипові мікобактерії, що належать до третьої групи [4, 20, 26, 47, 48].

Патогенез та патологічна анатомія при туберкульозній інфекції.

При попаданні мікобактерій в організм людини вперше, не обов'язково може розвинутих захворювання. У людина є природна стійкість до туберкульозної інфекції, вона може бути як уродженим, так і набути комплексом захисту організму. Найбільш небезпечним зараження є для дітей, тому що механізм захисту організму від цієї хвороби ще не докінця зформований. Вірогідність захворіти сильно залежить від концентрації мікобактерій і повторності їх потрапляння в організм людини. В дихальних шляхах людини є багато природних перешкод, з якими зустрічається мікобактерія туберкульозу після потрапляння в організм. По-перше це миготливий епітелій бронхів, на якому знаходиться слиз, що містить активні антибактеріальні речовини. Якщо ця система захисту виконує свої функції правильно, то невелика кількість збудників захворювання виводиться з дихальних шляхів, без наслідків для організму. Якщо мікобактерії проникають у тканини або альвеоли через слизову оболонку дихальних шляхів, їх захоплюють

макрофаги, що викликає взаємодію мікобактерій з людським організмом. Це супроводжується складним механізмом імунних реакцій, кінцевий результат яких залежить від багатьох чинників: віку (діти та пенсіонери мають більшу чутливість до захворювання, так як опірність організму менша), статі (особи чоловічої статі частіше хворіють на туберкульоз ніж жіночої), індивідуальної сприйнятливості організму до туберкульозу, супутніх захворювань, що знижують імунітет, екологічних і соціальних чинників [5, 47, 48].

Імунологічні реакції зводяться до формування двох основних феноменів:

1) “набута клітинна стійкість”, в результаті якої відбувається активація макрофагів;

2) “реакції підвищеної чутливості сповільненого типу”, в результаті чого формується гранульома, що слугує бар’єром між збудником та тканинами організму.

В результаті цих процесів кількість мікобактерій зменшується, хоча деяка кількість зберігається в організмі, вони живі, але метаболічно не активні. Процес стабілізується, в результаті чого хвороба не розвивається. Якщо організм не може виконати таку функцію, то захворювання набирає обертів та прогресу. Неконтрольоване розмноження мікобактерій в геометричній прогресії може призвести до появи величезного числа мікроорганізмів - понад 540 млн протягом 20 днів. Отже, залежно від якості функціонування імунної системи хвороба може завершитися і людина залишиться здоровою або буде розвиватися захворювання. В обох випадках підвищену чутливість організму до збудника туберкульозу, яка розвинулася в результаті цих процесів і засвідчує про те, що відбулося інфікування організму, її виявляють за допомогою туберкулінової проби Манту (поява вперше в житті позитивної реакції або її посилення у дитини, щепленої вакциною БЦЖ).

Таку зміну чутливості прийнято називати “віражем” туберкульозних реакцій [20, 48, 49].

Морфологічні реакції, що розвиваються у відповідь на проникнення в тканини мікобактерій, починаються з формування туберкульозної гранульоми розміром 0,4- 0,6 мм. В її центрі, навколо мікобактерій, є ділянка казеозного некрозу. Вона оточена епітеліоїдними клітинами, що утворюються після трансформації моноцитів – макрофагів, плазмоцитів, гістіоцитів. Серед них – поодинокі гігантські клітини Пирогова-Ланганса, а навколо них – лімфоїдні клітини. Все це є проявом проліферативної фази запалення. У випадку сприятливого перебігу гранульома частково розсмоктується, рубцюється і процес припиняється. При прогресуванні туберкульозу формується багато гранулом, які зливаються між собою, утворюючи вогнища, які, в свою чергу, можуть зливатися, збільшуватися й утворювати інфільтрати. В центрі інфільтрату є ділянка казеозу, яка під впливом протеолітичних ферментів лейкоцитів розріджується. В процес втягується стінка бронха, цілісність якої порушується, і рідкі казеозні маси прориваються і потрапляють у просвіт бронха. В результаті відходження казеозних мас у центрі інфільтрату утворюється порожнина (інфільтрат із розпадом), а після формування її стінок – туберкульозна каверна, яка є джерелом подальшого поширення процесу. Мікобактерії разом із вмістом каверни і харкотинням розсіюються по бронхіальному дереву і в ділянках легень, де вони осідають, розвиваються свіжі туберкульозні вогнища бронхогенної дисемінації. Таким є механізм прогресування туберкульозного процесу в легенях. На кожному з цих етапів можливе загоєння. Якщо ж у стінці каверни і навколишній легеневій тканині розвиваються грубі рубцеві (фіброзні) зміни, це стає перешкодою для загоєння, і процес стає необоротним [14].

Інший варіант поширення інфекції – лімфатичними і кровеносними судинами, коли з лімфатичних вузлів кореня легень мікобактерії

потрапляють в грудну лімфатичну протоку, систему верхньої порожнистої вени, праву половину серця, а звідти – в розгалуження легеневої артерії. Таким способом розвивається гематогенна дисемінація. Прорив інфекції у велике коло кровообігу стає ґрунтом для формування різних поза легневих локалізацій туберкульозу – в кістках, нирках, мозкових оболонках тощо. Якщо безпосередньо після першого інфікування мікобактеріями туберкульозний процес прогресує, розвиваються первинні форми туберкульозу, яким властиве обов'язкове ураження лімфатичних вузлів (переважно внутрішньогрудних з масивним казеозом) і схильність до поширення лімфатичними і кровоносними судинами. Ці форми переважно розвиваються у дітей і підлітків.

Частіше після першого інфікування горбики, які утворилися заживляються та людина залишається здоровою, але в них протягом тривалого часу зберігаються неактивні наддрібні, L- форми мікобактерій, які при зниженні імунітету будуть здатні викликати повторне захворювання. Він формується на фоні певного інфекційного імунітету і тому має властивості обмеженого органного ураження. В більшості випадків його виявляють у дорослих осіб, рідше у дітей або підлітків. Іншим можливим шляхом розвитку вторинного туберкульозу є повторне зараження вірулентними мікобактеріями від хворого на відкриту форму туберкульозу легень [5, 20, 25].

Епідеміологічний процес при туберкульозі. Епідеміологічний процес це механізм за якого туберкульозна інфекція виникає, розвивається та поширюється.

Три фактори поширення інфекції:

- 1) джерело або резервуар туберкульозної інфекції;
- 2) шляхи передачі туберкульозної інфекції;
- 3) сприйнятливий організм людини або тварини.

Епідемічний процес при туберкульозі виникає і триває за наявності резервуара і джерела інфекції. Резервуар інфекції — це хворі на туберкульоз та інфіковані мікобактеріями туберкульозу люди і тварини. Джерелом інфекції переважно (до 95% випадків) є хвора на туберкульоз легень людина, яка кашляє, значно рідше — тварини (найчастіше корови і кози). Найбільш розповсюдженим джерелом передачі туберкульозу є аерогенний шлях, це найлегший шлях передачі інфекції. Найбільшу небезпеку становлять хворі на туберкульоз легень з постійним бактеріовиділенням, яке виявляють за допомогою мікроскопічного дослідження мокротиння. Відомо, що один хворий за одну добу може виділити понад 1 млрд мікобактерій туберкульозу [9, 19].

Хворі на туберкульоз легень під час спілкування та кашлю генерують навколо себе аерозоль, що складається з мікрокрапель інфікованого мокротиння. З мікрокрапель утворюються аерозольні частинки, так звані крапельні ядра, що добре і довго зберігають життєздатність клітин збудника туберкульозу. Ці частинки бувають різні за розміром. Час знаходження аерозолу в повітрі залежить від розміру часток, зовнішніх умов і його фізико-хімічних властивостей. Великі частинки (10-30 мкм), що несуть значну кількість інфекційного матеріалу, активні до декількох хвилин. Потрапивши на слизову верхніх дихальних шляхів, через певний час вони елімінуються з організмом завдяки мукоциліарному кліренсу. У разі порушення цього механізму, наприклад при запальних процесах у бронхах, мікобактерії туберкульозу можуть викликати ураження слизової бронхів. Більш небезпечною є так звана респірабельна фракція аерозолу, діаметр частинок якої становить від 1 до 5 мкм. Такі частинки проходять через термінальні відділи бронхів і осідають безпосередньо на стінках альвеол. Частинки такого розміру, маючи швидкість осідання менше 1 см/хв., створюють стабільний аерозоль, час життя якого становить кілька годин. З

конвекційними потоками повітря ці фракції аерозолю здатні мігрувати на великі відстані та проникати в різні приміщення.

У 60-х роках минулого століття група Лоудона (Loudon) встановила середню тривалість життя аерозолю мікобактерії туберкульозу — близько 6 годин. Великі респірабельні частинки розлітаються в межах одного метра від джерела інфікування і швидко осідають на поверхні. Дрібні частинки при підсиханні переносяться повітряними джерелами, а також можуть пересуватись на довшу відстань через вентиляційні системи. Таким чином, збудник туберкульозу поширюється аерогенним шляхом, а не повітряно-крапельним, як вважалося раніше. Велика концентрація бактеріального аерозолю утворюється під час розтину трупів людей, померлих від туберкульозу, адже на термінальних стадіях прогресування захворювання бактеріальна популяція швидко збільшується. До того ж у більшості хворих, померлих від туберкульозу, спостерігаються дисеміновані туберкульозні ураження, кожне з яких містить велику кількість мікобактерій туберкульозу [14, 19, 26, 28, 32, 33].

1.2. Туберкульоз органів дихання у поєднанні з іншими хворобами

Епідемія туберкульозу в Україні, яка розпочалася у 1995 році, є великою медичною та соціальною проблемою. За даними Центру медичної статистики України, можна виділити такі чинники, що впливають на поширення туберкульозної інфекції:

- 1) зниження загального рівня життя населення;
- 2) недостатня кількість медикаментів, медичного устаткування для своєчасної діагностики і лікування;
- 3) збільшення серед хворих асоціальних осіб: алкоголіків, наркоманів, ВІЛ-інфікованих;

4) недостатня увага загальної лікувальної мережі щодо питань раннього виявлення і профілактики туберкульозу;

5) недостатнє фінансування протитуберкульозних заходів, як і охорони здоров'я в цілому [12, 19, 33, 49].

Туберкульоз і фактори ризику. Характерною ознакою туберкульозної інфекції є те, що від моменту зараження, до моменту виникнення захворювання може пройти досить тривалий час. Інфікування організму людини залежить від низки факторів, що характеризують осередок туберкульозної інфекції:

- об'єм респірабельної фракції аерозолю і концентрації збудника;
- рівень життєздатності та вірулентності збудника;
- наявність чинників зовнішнього середовища, що сприяють поширенню інфекції;
- тривалість контакту з інфекційним агентом;
- індивідуальна сприйнятливність організму людини.

Імовірність інфікування людини збільшується при тривалому контакті із хворими, в яких відбувається активне бактеріовиділення (сімейні відносини, перебування в закритому приміщенні, поруч з постійним джерелом інфекції, контакт при виконанні професійних обов'язків) та при частому контактуванні або виконанні досліджень біологічного матеріалу від хворих.

Якщо людина інфікувалася вперше, у неї виникає первинне туберкульозне вогнище. У більшості випадків це викликає адекватну специфічну імунну відповідь, яка стримує розвиток хвороби, з настанням тривалого періоду імунокомпетенції. Якщо контакт зі збудником відбувається постійно, тоді мікобактерії багато разів у значній кількості потрапляють до організму, що збільшує ризик до виникнення захворювання.

Імовірність розвитку захворювання зростає в ситуаціях, що впливають на сприйнятливність організму до інфекції, а саме:

- у перші місяці після інфікування, коли специфічна імунна відповідь ще недостатньо ефективна;
- у певні вікові періоди (дитячий вік, період статевого дозрівання, похилий вік);
- під час вагітності;
- у зв'язку з індивідуальними імунобіологічними особливостями організму: поліморфізм гена гістосумісності (HLA-DR), порушення мукоциліарного кліренсу в бронхах у результаті бактеріального або іншого пошкодження;
- у зв'язку зі спадковими (первинними) або отриманими (вторинними) імунодефіцитними станами. До перших належать хронічний гранулематоз, синдром Ді Джорджи, гомозиготна повна або часткова відсутність рецепторів до гамма-інтерферону. Найбільш поширеним серед других є ВІЛ-інфекція, мають значення також імуносупресія у хворих на цукровий діабет, злякисні новоутворення, внаслідок недостатнього харчування, імуносупресивної терапії тощо. Ризик впливу інфекції прямопропорційний тривалості контакту [12, 19, 33].

Найпотужнішим чинником, що знижує природний імунітет, є ВІЛ-інфекція, яка дуже сильно зменшує кількість CD-4 лімфоцитів і збільшує ризик реактивації ендогенної інфекції до 10% на рік.

З появою проблеми ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ актуальними завданнями фтизіатрії стали діагностика туберкульозу у ВІЛ-позитивних хворих і визначення тактики ведення пацієнтів.

У науковій літературі пропонуються моделі визначення факторів ризику розвитку туберкульозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів [38]. Наголошено, що одним із пріоритетних напрямів досліджень з метою контролю ко-інфекції є визначення ризиків прогресування захворювання та пошуки шляхів впливу на них [37, 41, 43].

На сьогодні визначено, що поглиблення імунодепресії погіршує перебіг захворювання [35]. Під час розвитку ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ створюються передумови для виникнення синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ) [10]. Розглянуті зміни у клінічному аналізі крові, деяких показниках гострої фази запалення та білкового обміну при ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ [13, 35, 44].

Основними причинами швидкого розвитку епідемії туберкульозу в світі, є поширення чинників виникнення цієї інфекції. Їх роль у поширенні хвороби багаторазово висвітлювалася вченими в дослідницьких роботах [12, 27, 34, 41, 44].

У 2006 році було виявлено 2286 хворих на туберкульоз. Серед хворих переважну кількість становили чоловіки, це 70,0 % від усіх хворих. Але порівнюючи 2006 рік з 2000 роком кількість захворювань серед жінок збільшилася майже в півтори рази. Розподіл хворих за віком значно відрізнявся серед чоловіків та жінок (таблиця 1.1.). Серед жінок лідируючою була вікова група 20–29 років, в той час, як серед чоловіків переважала вікова група 40–49 років. Але у порівнянні з попередніми роками це переважання стало менш вираженим.

Таблиця 1.1.

Розподіл хворих на туберкульоз за віком

Вікова група	Чоловіки %		Жінки %	
	2000 рік	2006 рік	2000 рік	2006 рік
Молодше 20 років	1,0	4,3	2,5	10,1
20–29	14,6*	20,0	26,8*	23,1
30–39	21,6*	21,5	23,5	23,8
40-49	31,5*	26,4	20,6*	17,8
50-59	15,7	17,8	9,8	12,0
60-69	11,4	5,9	11,8	6,4
Понад 70 років	4,2	4,1	5,9	6,9

Примітка: * — міжгрупова різниця достовірна, $P < 0,05$.

Можемо спостерігати тенденцію до збільшення у структурі хворих осіб молодше 20 років - у порівнянні з 2000 роком їх кількість і серед чоловіків, і серед жінок збільшилася у 4 рази. При цьому серед жінок хворих цієї групи виявилось у 2006 році у 2,5 рази більше, ніж серед чоловіків. Значно виросло відсоткове відношення серед вікової групи 20–29 років чоловіків за 6 років майже на 6 % (було 14,6, стало 20%), але серед жінок навпаки, вперше за останні роки, намітилася тенденція до зменшення захворюваності, найбільш активної у фертильному та соціальному відношенні, вікової групи.

Тенденція потребує подальшого аналізу, але вже зараз її можна оцінити як позитивну. В цілому, як й у попередні роки, серед жінок найбільш вразливою є вікова група 30–39 років, тоді як серед чоловіків 40–49 років. Подібні особливості вікової та статевої структури вже висвітлювалися в літературі [6].

Фактори зовнішнього середовища, що сприяють інфікуванню мікобактерією туберкульозу:

- наявність джерела інфекції в межах відносно невеликого замкнутого простору;
- відсутність вентиляції, що очищує повітряне середовище шляхом розведення повітря або видалення / інактивації інфекційного аерозолі;
- рециркуляція повітря, що містить збудник (наявність кондиціонерів, освіжувачів і очищувачів повітря, приладів для фільтрування повітря, що працюють у закритих приміщеннях);
- параметри повітряного середовища в осередку інфекції (підвищена вологість і температура), що сприяють тривалому існуванню інфекційних аерозолів [19].

ВІЛ- асоційований туберкульоз. ВІЛ-інфекція – це хвороба, що розвивається внаслідок тривалої персистенції ВІЛ в лімфоцитах,

макрофагах і клітинах нервової системи та характеризується повільно прогресуючою дисфункцією імунної системи.

СНІД – кінцева стадія ВІЛ-інфекції, для якої характерний перебіг з ураженням імунної та нервової систем і яка проявляється розвитком тяжких вірусних інфекцій, бактеріальних та паразитарних уражень можливе виникнення злоякісних утворень, що можуть привести до летального кінця. Вірус імунодефіциту людини належить до родини ретровірусів (Retroviridae), роду лентівірусів (Lentivirus). Існує два типи вірусу, які відрізняються за структурою геному та серологічними характеристиками: ВІЛ-1 та ВІЛ-2.

Шляхи передачі ВІЛ :

1. Статевий.
2. Парентеральний.
3. Перинатальний.

Враховуючи, що основною особливістю ВІЛ-інфекції є переважне враження імунної системи, через це організм людини з плином часу стає беззахисним навіть перед порівняно безневинними мікроорганізмами. Саме такі мікроорганізми (бактерії, віруси, гриби, найпростіші) викликають опортуністичні інфекції, які зазвичай не призводять до хвороб у здорових людей з нормальною імунною системою. В організмі ВІЛ-інфікованої людини ці інфекції можуть стати безпосередньою причиною смерті.

У ВІЛ-інфікованих людей активація туберкульозної інфекції та розвиток первинного туберкульозу відбувається набагато частіше, ніж у ВІЛ-негативних пацієнтів. Пацієнти з ВІЛ- інфекцією більш сприйнятливі до повторного інфікування туберкульозом, особливо у сімейних осередках, закритих колективах та при ув'язненні. Активний туберкульоз сам призводить до розвитку помірної імуносупресії. У той же час розвиток туберкульозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів погіршує ураження імунної системи, сприяючи прогресуванню інших

опортуністичних інфекцій, таких як кандидозні ураження, менінгіти, пневмоцистної пневмонії, які можуть призводити до летальних наслідків. Таким чином, туберкульозна інфекція має вагомий вплив на рівень смертельних випадків серед ВІЛ-інфікованих людей [11, 17, 24, 49].

Патогенез туберкульозу такий самий, як у ВІЛ-позитивних осіб, за винятком того, що при значному імунодефіциті зі зниженням кількості CD4+ клітин до 100/мм³ і менше не формується типова туберкульозна гранульома. Під впливом ВІЛ виснажуються субпопуляції клітин CD4+, пригнічуються їх реакції на антигени. Імунодефіцит при ВІЛ-інфекції полягає у прогресуючому зменшенні кількості CD4+ клітин, Т-лімфоцитів. У зв'язку зі зниженням кількості CD4+ клітин і функціональної активності макрофагів не утворюється казеозний некроз, гігантські клітини Пирогова–Лангханса, епітеліоїдні клітини. В гранульомі присутні плазматичні, ретикулярні клітини, одиночні лімфоцити, макрофаги, велика кількість кислотостійких бактерій (КСБ). Цитотоксичні Т-клітини втрачають здатність до ВІЛ-специфічної відповіді. При цьому зростає кількість активованих та ареаактивних Т-клітин, зростає вміст $\beta 2$ -мікроглобуліну і неопрену в сироватці, відбувається поліклональна β -клітинна активація, активується утворення аутоантитіл та імунних комплексів. Визначається прямий кореляційний зв'язок між атипізмом туберкульозної гранульоми і вірогідністю виділення мікобактерій туберкульозу в досліджуваному матеріалі.

Клінічні прояви туберкульозу у осіб, які перебувають на ранніх стадіях після інфікування ВІЛ інфекцією, майже не відрізняється від клінічної картини хворих, у яких немає вірусу імунодефіциту. Найбільш поширеною формою є легеневий туберкульоз.

Особливості клінічного перебігу туберкульозу у ВІЛ-інфікованих

1. Інтоксикаційний синдром – від помірного (субфебрильна температура тіла, зменшення маси тіла, слабкість, пітливість) до різко

вираженого (температура тіла піднімається до фебрильних цифр, виражена втрата маси тіла, виснаження) протягом тижнів, місяців.

2. Бронхолегеневий синдром (сухий або з виділенням мокротиння кашель) з'являється пізніше, ніж інтоксикаційний. Респіраторні симптоми можуть бути відсутні при генералізованих формах туберкульозу (міліарний туберкульоз).

3. При позалегневих формах туберкульозу, незалежно від стадії ВІЛ-інфекції, виявляють виражене збільшення лімфатичних вузлів приблизно у 30% хворих. Периферичні лімфовузли (переважно шийні, надключичні та підключичні >2 см в діаметрі), нерівномірно збільшені, несиметричні, з утворенням конгломератів (зрідка нориць), щільні при пальпації, болючі при значному збільшенні (до 4–6 см) і залучені до патологічного процесу тканин з утворенням нориць.

4. Хвилеподібний перебіг.

5. Стійка і тривала анемія (рівень Hb < 90 г/л).

6. Гепатомегалія (завжди присутня при міліарному туберкульозі).

7. Специфічні зміни з боку печінки, селезінки, підшлункової залози, головного мозку.

У випадках тяжкого імунодефіциту збільшується частота позалегневих форм туберкульозу (ПЛТБ). Найбільш поширеною формою є наявність рідини в плевральній порожнині, туберкульоз периферичних і внутрішньогрудних лімфовузлів, перикардіальний випіт, менінгіт і міліарний туберкульоз. Форми туберкульозу з бактеріємією зустрічаються у пацієнтів з рівнем Т-лімфоцитів CD4+ 100 мм³ і менше. Найбільш частою причиною підвищення температури тіла у ВІЛ-інфікованих є форма туберкульозу з бактеріємією.

Основними клінічними проявами туберкульозу на фоні ВІЛ-інфекції є астения, постійна інтермітуюча лихоманка, тривалий кашель, значне зменшення маси тіла, діарея. Туберкульоз у ВІЛ-інфікованих нерідко поєднується з банальною бактеріальною пневмонією, що також

утруднює діагностику через специфічність симптоматики і, в свою чергу, затримує початок адекватного лікування.

При цьому банальна пневмонія не є ускладненням туберкульозу, а служить причиною його прогресування [1, 17, 26, 49].

Захворювання на туберкульоз при цукровому діабеті. Туберкульозна інфекція у поєднанні з цукровим діабетом є дуже актуальною проблемою на сьогоднішній день, це спричинено тим, що обидві ці хвороби кожного дня стають все більш поширеними [5, 11]. Також це обумовлено тим, що при поєднанні цих хвороб ускладнюється їх загальний перебіг [15, 30, 33].

Розповсюдженість цукрового діабету серед хворих на туберкульоз є вищою, ніж серед населення в цілому. При цьому у хворих із поєднаною патологією співвідношення різних типів цукрового діабету суттєво відрізнялося від такого серед населення: значно переважав цукровий діабет 1 типу, частка якого становила близько 60 %. Послідовність черговості розвитку цукровий діабет / туберкульоз була відмінною у хворих із різними типами цукрового діабету. Майже у 90 % хворих із цукровим діабетом 1 типу туберкульоз легень розвинувся на фоні вже існуючого діабету. Протилежна закономірність щодо черговості розвитку захворювань спостерігалася у хворих на туберкульоз у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу: близько як у двох третин цих хворих цукровий діабет приєднався до вже існуючого туберкульозу або туберкульоз і цукровий діабет були діагностовані одночасно і з'ясувати, яке захворювання виникло першим, було неможливо [3, 50].

Внаслідок розладів метаболізму, дисфункції органів і систем цукровий діабет створює передумови до виникнення та несприятливого перебігу туберкульозу. Так, при дослідженні аналізі віддалених результатів лікування хворих на туберкульоз,вилікування туберкульозу у хворих без цукрового діабету спостерігалася в 70,4 % випадків, тоді, як у хворих, в яких було захворювання на цукровий діабет туберкульоз

вилікувався у 46,1 %, а іншим встановили діагноз невдалого лікування (хронічний процес, рецидив або смерть) [8, 26, 50].

1.3. Виникнення імунітету при туберкульозі

Імунітет при туберкульозі - складне біологічне явище, яке відображає одночасну участь клітинних і гуморальних елементів. Між клітинними і гуморальними факторами імунітету існує тісна взаємодія.

При проникненні мікобактерій через верхні дихальні шляхи і бронхи, при потраплянні в альвеоли спрацьовують захисні механізми мукоціліарного кліренсу, сурфактанту, лізоциму, імуноглобулінів тощо. При проникненні МБТ через ушкоджену альвеолярну стінку спрацьовують механізми місцевого імунітету [4].

Першою реакцією, яка виникає у відповідь на проникнення мікобактерій у організм, який раніше не інфікувався є фагоцитоз, ефективність якого залежить від ряду факторів – статі, віку, спадкової резистентності, індивідуальних факторів ризику. Першою перешкодою на шляху у мікобактерій туберкульозу стають макрофаги, які захоплюють, переробляють і блокують частину збудників. Також макрофаги «представляють» мікобактеріальні антигени імунної системи, які необхідні для запуску імунологічних реакцій. Макрофаги продукують інтерлейкін-1 (ІЛ-1), який є лімфоцит - активуючим фактором. Під впливом ІЛ-1 Т-хелпери продукують ІЛ-2, який служить фактором росту Т-клітин. ІЛ- 2 індукує синтез Т-лімфоцитами гамма-інтерферону, який викликає запуск Т- кілерів і сприяє перетворенню В-лімфоцитів у продуценти імуноглобулінів. Окрім Т-хелперів, значний вплив на стан імунітету виявляють Т-супресори, які пригноблюють імунну відповідь. Таким чином, процес фагоцитозу і лізису мікобактерій регулюється Т-лімфоцитами. При руйнуванні мікобактерій виділяється корд-фактор, який приймає активну участь в інфекційному процесі,

провокуючи гостру запальну реакцію. При інтенсивному розмноженні туберкульозних мікобактерій в організмі людини через слабкий фагоцитоз виділяються токсичні речовини, індукується гіперчутливість сповільненого типу (ГЧСТ), яка сприяє розвитку ексудативного компоненту запалення з подальшим формуванням казеозного некрозу. При розрідженні казеозних мас мікобактерії починають бурхливе позаклітинне розмноження, при цьому збільшується кількість Т-супресорів, знижується кількість Т-хелперів, що приводить до анергії та прогресуванню туберкульозного процесу [14].

У випадках інфікування мікобактеріями ослабленої вірулентності та у невеликій кількості при високій резистентності організму може виникнути стан «латентного мікробізму» – це стан, при якому у тканинах (переважно у лімфатичних залозах) знаходять мікобактерії, а специфічні морфологічні зміни, характерні для туберкульозного запалення, відсутні.

При первинному зараженні, незалежно від вхідних воріт інфекції, мікобактерії туберкульозу дуже швидко поширюються лімфогематогенним шляхом по всьому організму, викликаючи в органах і тканинах різноманітні зміни ще до формування первинного туберкульозного комплексу [20].

При інтенсивному розмноженні мікобактерій виділяється значна кількість токсичних речовин з появою ексудативного компоненту запалення з розвитком казеозного некрозу і його розрідження. У процесі розрідження казеозних мас мікобактерії отримують можливість для бурхливого позаклітинного розмноження, що призводить до пригнічення ГЧСТ, імунологічної активності Т-хелперів, лімфопенії й алергії, що обумовлюють прогресування туберкульозного процесу. При відносно невеликій бактеріальній популяції в умовах ГЧСТ і більш ефективному фагоцитозі відзначається інша тканинна реакція – утворення туберкульозної гранульоми і формування вогнищ.

Реактивність організму визначає різноманітність клініко-морфологічних проявів туберкульозу. [5, 20, 23, 26].

1.4. Епідемічна ситуація з туберкульозу в Україні

Епідеміологічний нагляд — це постійне збирання епідеміологічних даних (результатів лікування) для відстеження динаміки змін захворюваності або поширеності за тривалий період часу. Дані епідеміологічного нагляду збирають та узагальнюють на всіх рівнях, від місцевого до національного.

За даними Центру медичної статистики МОЗ України, в Україні за 2018 р. кількість уперше зареєстрованих захворювань на туберкульоз, включно з його рецидивами, становила 26 321, або 62,3 на 100 000 населення, що на 2,5% менше 2017 р. (63,9 на 100 000) (рис. 1.1.).

Захворюваність на туберкульоз серед дітей, яка тісно пов'язана з туберкульозом у дорослих, мала тенденцію також до зниження — на 4,3% (із 9,3 до 8,9 на 100 000 дітей віком до 14 років включно).

Показник захворюваності на туберкульозну інфекцію серед підлітків в Україні зменшився на 18,4% (із 23,3 до 19,0 на 100 000 дітей віком 15–17 років включно).

Захворюваність на активний туберкульоз у поєднанні з хворобою, зумовленою вірусом імунодефіциту людини, за 2018 р. порівняно з 2017 р. мала тенденцію до зростання — на 3% (із 13,3 до 13,7 на 100 000 населення).

Захворюваність на туберкульоз серед працівників закладів охорони здоров'я України за 2018 р. зменшилася на 6,3%, порівняно з 2017 р. (відповідно 6,0 проти 6,4 на 10 000 працівників ЗОЗ) [45].

ЗАХВОРЮВАНІСТЬ НА ТБ В УКРАЇНІ

Включно з новими випадками та рецидивами, 2018 *



ЦЕНТР
ГРОМАДСЬКОГО
ЗДОРОВ'Я

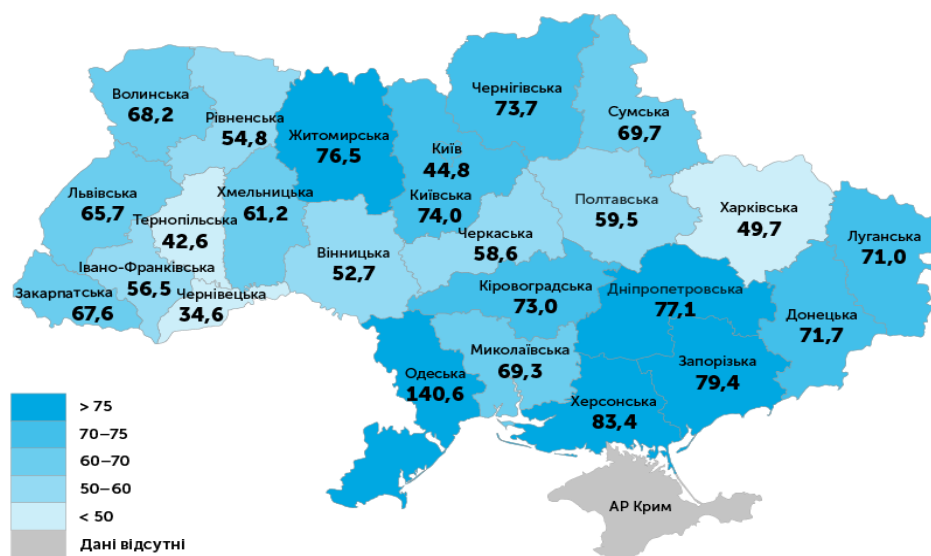


Рис. 1.1. Кількість уперше зареєстрованих захворювань на туберкульоз, включно з його рецидивами в областях України.

Туберкульоз являється однією з найбільших проблем охорони здоров'я в Україні, і усьому світі.

Туберкульозна інфекція є однією із 10 головних причин смерті у світі.

За даними експертів основними причинами напруженої епідеміологічної ситуації в Україні і Європі – є низька виявляємість і невідповідне лікування резистентних випадків туберкульозу.

Відповідно до розрахунків ВООЗ, у 2017 році захворюваність на туберкульоз в Україні становила 84 на 100 тис. населення.

Одними з причин великого відсотка недовиявлення випадків туберкульозу може бути низький рівень діагностики, обмежений доступ до медичної допомоги певних кагорт населення та пізні звернення до медичного закладу.

Зо останні чотири роки захворюваність серед населення знизилась на 11,6% (з 70,5 у 2015 році до 62,3 на 100 тис. населення у 2018 році), а

також відзначено зниження захворюваності приблизно на 4% щорічно у період з 2013 по 2018 рр..

Серед областей України найвищі показники захворюваності у Одеській (140,6), Херсонській (83,4), Запорізькій (79,4), Дніпропетровській (77,1), Житомирській (76,5) областях; нижчі показники – у Чернівецькій (34,6), Тернопільській (42,6), Харківській (49,7) областях та у м. Києві (44,8) (рис 1.2.).

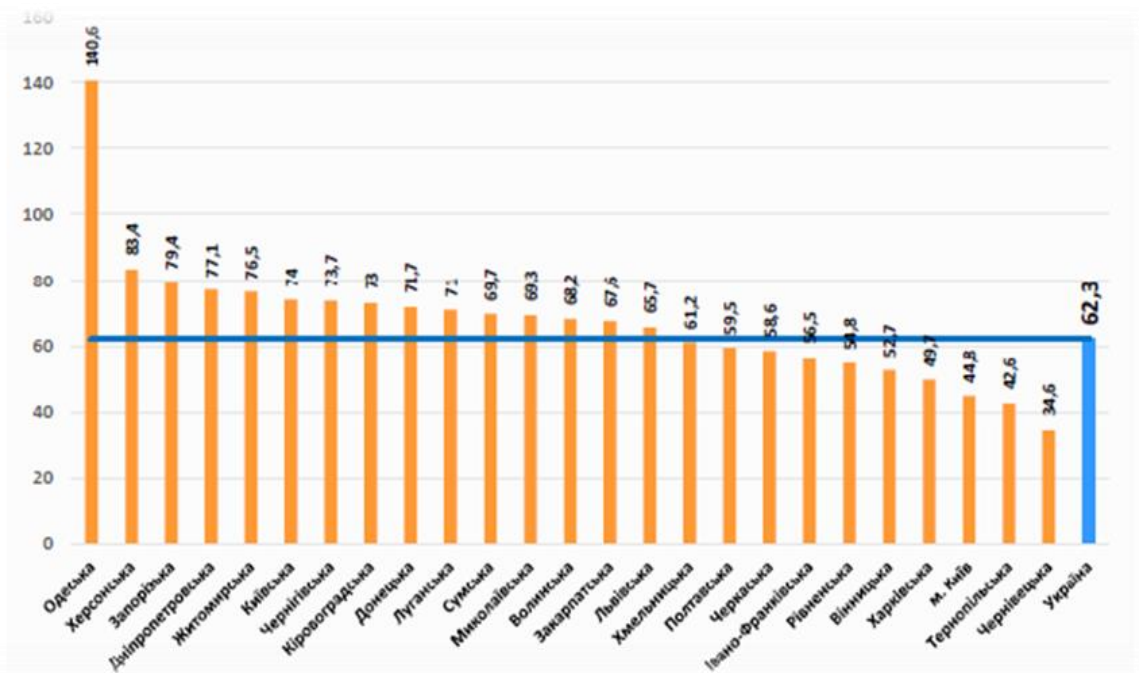


Рис. 1.2. Захворюваність на туберкульоз (на 100 000 населення), 2018 рік.

Захворюваність на туберкульозну інфекцію серед чоловічого населення більше ніж у 2 рази перевищує рівень захворюваності на туберкульоз серед жінок. Частка хворих чоловіків постійно перевищує частку хворих жінок у загальній структурі захворюваності на туберкульоз. Таку тенденцію можемо спостерігати у всіх вікових групах населення. Серед осіб, які захворіли в 2018 році на ТБ, чоловіки становлять 68,3 % (рис. 1.3.).

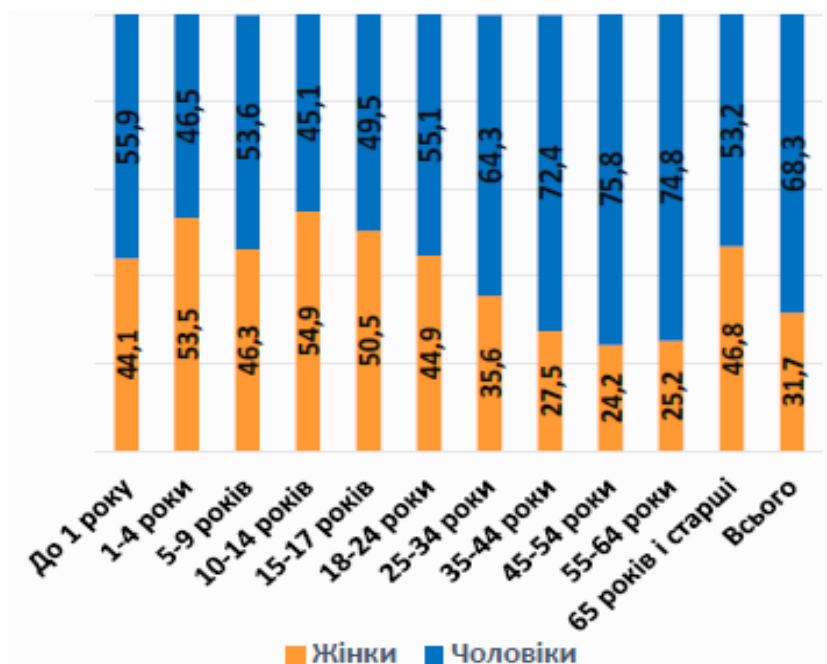


Рис. 1.3. Захворюваність на ТБ серед чоловіків та жінок в Україні, 2018р.

75 % осіб, які захворіли на туберкульоз працездатні за віком 18 - 54 років, на вікову групу 25-44 роки припадає 49,7 % хворих (рис. 1.4.).

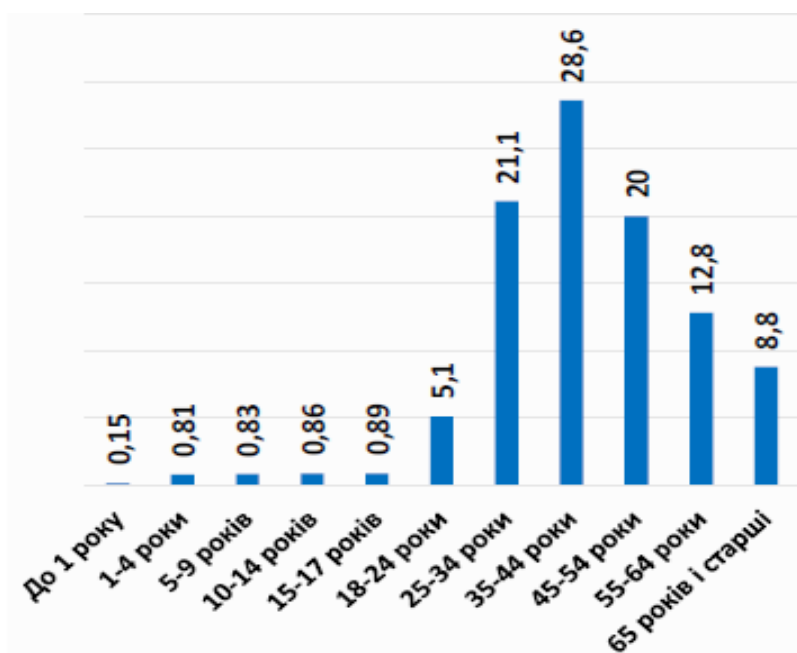


Рис. 1.4. Вікова структура осіб, які захворіли на ТБ, в Україні, 2018 рік

Такі показники захворюваності свідчать про те, що туберкульозна інфекція має велику соціальну значимість та приносить збитки для економічного розвитку держави. Держава має великі витрати на лікування таких хворих, також це пов'язано з тим, що основна кількість хворих відносяться до групи працездатного населення, але через свою хворобу не мають змоги працювати та брати участь у виробничому процесі протягом досить тривалого часу.

Ко-інфекція ТБ/ВІЛ, як частина загальної епідемії ТБ, має значний вплив на рівень захворюваності на ТБ в Україні.

За останні п'ять років захворюваність на ко-інфекцію швидко зростає в середньому на 3,2% в рік.

В 2018 році рівень захворюваності на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ досяг 13,7 на 100 тис. населення (5788 осіб), що на 3,0% більше ніж в 2017 році – 13,3 на 100 тис. населення (5646 осіб). В результаті частка хворих з ТБ/ВІЛ в структурі загальної захворюваності на ТБ збільшилася до 22% (рис. 1.5.).



Рис. 1.5. Захворюваність на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ (на 100 тис. населення) (%) в Україні в динаміці за 2014-2018 роки

В адміністративно - територіальному розрізі в 2018 році рівень смертності від ко-інфекції ТБ/ВІЛ коливався від 0,3 на 100 тисяч населення в Закарпатській області до 12,9 на 100 тисяч населення в Одеській [45].

РОЗДІЛ 2

ОРГАНІЗАЦІЯ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Організація дослідження

Дослідження біохімічних показників крові проводилось з січня по травень 2019 р. Було обстежено 40 пацієнтів Херсонського обласного протитуберкульозного диспансеру (з них 20 чоловіків та 20 жінок). Усі біохімічні дослідження проводилися вранці, до прийому їжі, лікарських засобів та проведення інструментальних досліджень.

Дослідження проводяться на напіваавтоматичному біохімічному аналізаторі BiochemSAPlus, який оснащений новітнім мікропроцесором та багатофункціональним програмним забезпеченням. Управління аналізатором здійснюється за допомогою сенсорного рідкокристалічного дисплею.

2.2. Методи дослідження

2.2.1. Дослідження аланінамінотрансферази у пацієнтів методом Райтмана – Френкеля. Принцип методу базується на тому, що L-аланін під дією аланінамінотрансферази викликає амінування 2-оксоглутарової кислоти, після чого утворюються L-глутамінова та піровиноградна кислоти. Вимірюють оптичну щільність 2,4-днітрофенілгідразонів 2-оксоглутарової та піровиноградної кислот в лужному середовищі. Активність ферменту пропорційна інтенсивності забарвлення розчину.

Аналіз проводиться згідно зі схемою, даною в таблиці 2.2.

Таблиця 2.2.

Схема аналізу дослідження аланінамінотрансферази в крові

Відміряти у пробірку, мл	Мікро аналіз	
Субстратно - буферний розчин	Дослідна проба	Холоста проба
інкубують 3 хв при плюс 37°C		
Стоп - реагент	-	0,10
Сироватка крові	0,02	0,02
інкубують 60 хв при плюс 37°C		
Стоп - реагент	0,10	-
витримують 20 хв при кімнатній температурі		
Розчин гідроокису натрію 0,4 Н	1,00	1,00
Витримують 10 хв при кімнатній температурі. Вимірюють оптичну щільність дослідної проби проти холостої проби (індивідуальної для кожної сироватки). Забарвлення стабільне протягом 60 хв .		

Нормальні величини: активність аланінамінотрансферази (1,6 – 11,3) мкмоль/(год·мл) при плюс 37 °С.

2.2.2. Дослідження аспартатамінотрансферази у пацієнтів методом Райтмана-Френкеля. Принцип методу базується на тому, що внаслідок амінування 2-оксоглутарової кислоти L-аспарагіновою кислотою, яке відбувається під дією аспартатамінотрансферази, утворюються L-глутамінова та щавелевооцтова кислоти. Щавелевооцтова кислота декарбоксилується і утворюється піровиноградна кислота. При додаванні 2,4-динітрофенілгідразину в лужному середовищі утворюється забарвлення гідрозогпіровиноградної кислоти, забарвлення пропорційне концентрації ферменту.

Аналіз проводять згідно зі схемою, наведеною в таблиці 2.3.

Таблиця 2.3.

Схема аналізу дослідження аспартатамінотрансферази в крові

Відміряти у пробірку, мл	Мікро аналіз	
	Дослідна проба	Холоста проба
Субстратно-буферний розчин	0,10	0,10
інкубують 3 хв при плюс 37°C, додають		
Стоп - реагент	-	0,10
Сироватка крові	0,02	0,02
інкубують 60 хв при плюс 37 °С, додають		
Стоп - реагент	0,10	-
витримують 20 хв при кімнатній температурі та додають		
Розчин гідроокису натрію 0,4 Н	1,00	1,00
Витримують 10 хв при кімнатній температурі. Вимірюють оптичну щільність дослідної проби проти холостої проби (індивідуальної для кожної сироватки). Забарвлення стабільне протягом 60 хв .		

Нормальні величини: активність аспартатамінотрансферази (0 – 10,8) мкмоль/(год·мл) при плюс 37 °С.

2.2.3. Дослідження загального білірубіну у пацієнтів методом Ендрашика. Принцип методу базується на тому, що кофеїновий реактив в поєднанні з діазотованою сульфаніловою кислотою та з непрямим та зв'язаним (прямим) білірубіном утворюють азобілірубін, він має рожево-фіолетове забарвлення. Інтенсивність забарвлення дослідного розчину відповідає рівню загального білірубіну у крові. За відсутності кофеїнового реактиву реакція відбувається лише з прямим білірубіном.

Якщо відняти від концентрації загального білірубіну концентрацію прямого, можна дізнатися концентрацію непрямого (вільного) білірубіну.

Аналіз проводять у відповідності зі схемою, наведеною у таблиці 2.4.

Таблиця 2.4.

Схема аналізу дослідження загального білірубіну в крові

Відміряти в пробірку, мл	Загальний білірубін	Холоста проба (Загальний)	Прямий білірубін	Холоста проба (Прямий)
Сироватка	0,50	0,50	0,50	0,50
Кофеїновий реактив	1,75	1,75	-	-
Фізіологічний розчин	-	0,25	1,75	2,00
Діазосуміш	0,25	-	0,25	-

Для визначення прямого білірубіну фотометрування слід проводити через **(5-10) хв.** Після додавання діазосуміші, так як при довгочасній дії до реакції вступає *вільний* (непрямий) білірубін. **Для визначення загального білірубіну** пробу для розвинення забарвлення витримують **20 хв** , після чого фотометрують. При подальшій експозиції забарвлення не змінюється. Вимірювання оптичної щільності дослідних проб проводять **проти відповідної холостої проби.**

Нормальні величини: білірубін (8,5 – 25,5) кмоль/л при плюс 37 °С.

2.2.4. Метод визначення тимолової проби у пацієнтів. Принцип методу базується на тому, що патологічно високі β -глобуліни, γ -глобуліни та ліпопротеїни в присутності буферного розчину з рН 7,55, який має високий вміст тимолу, випадають в осад з сироватки крові. Вимірюють інтенсивність помутніння. До пробірки відміряють піпеткою 1,2 мл тимолового реактиву, додають 0,02 мл сироватки крові,

перемішують, витримують 30 хв, ретельно струшують та відразу фотометрують проти тимолового реактиву. **Нормальні величини:** (0 - 4) одиниць S-H.

2.2.5 Метод визначення сечовини у пацієнтів уреазним методом.

Принцип методу базується на тому, що коли відбувається гідроліз сечовини, під дією уреаз, утворюється аміак та вуглекислота. Аміак, що виділився, реагує з гіпохлоритом і саліцилатом після чого утворюється розчин зеленого кольору. Чим більша оптична щільність розчину при (560 - 580) нм, тим концентрація сечовини більша. Аналіз проводять у відповідності зі схемою, наведеною у таблиці 2.5.

Таблиця 2.5.

Схема аналізу дослідження сечовини в крові

Відміряти у пробірку, мл	НапівМікроаналіз	
	Дослідна проба	Холоста проба
Дослідна речовина	0,01	-
Ензимний реагент	1,00	1,00
Змішують, інкубують 5 хв при температурі плюс 37 °С.		
Гіпохлоритний реагент	1,00	1,00
Змішують, інкубують 5 хв при температурі плюс 37 °С. Вимірюють оптичну щільність дослідної проби проти холостої. Остаточне забарвлення стабільне протягом 60 хв.		

Нормальні величини: 1,7 – 8,3 ммоль/л.

2.2.6 Метод визначення креатиніну у пацієнтів.

Принцип методу базується на тому, що при лужному рН пікринова кислота утворює з креатиніном розчин жовто - червоного кольору. Інтенсивність забарвлення дослідного розчину прямопропорційна концентрації

креатиніну у сироватці. У сироватці крові визначення рівню креатиніну проводять після депротейнування розчином трихлороцтової кислоти. Аналіз проводять у відповідності зі схемою, наведеною у таблиці 2.6.

Таблиця 2.6.

Схема аналізу дослідження креатиніну в крові

Відміряємий розчин, мл	Дослідна проба	Калібрувальна проба	Холоста проба
Сироватка	0,25	-	-
Дистильована вода	0,50	0,50	0,75
Калібрувальний розчин	-	0,25	-
Розчин ТХО кислоти	0,25	0,25	0,25
Перемішати, центрифугувати 5 хв при 3000 об/хв.			
Надосадова рідина	0,50	0,50	0,50
Розчин гідроокису натрію	0,25	0,25	0,25
Розчин пікринової кислоти	0,25	0,25	0,25
Перемішати, витримати 20 хв при кімнатній температурі, фотометрувати проти холостої проби. Забарвлення стабільне протягом (20 ± 2) хв.			

Нормальні величини: 53 – 115 ммоль/л.

2.2.7 Метод визначення вмісту загального білку у пацієнтів.

Принцип методу базується на тому, що в лужному середовищі білки реагують з сірчаною кислотою міддю та утворюють сполуки фіолетового кольору. Інтенсивність забарвлення досліджуваного розчину прямопропорційна концентрації білків в сироватці крові пацієнта.

Аналіз проводять у відповідності зі схемою, наведеною у таблиці 2.7.

Таблиця 2.7.

Схема аналізу дослідження загального білку в крові

Відміряти у пробірку, мл	Дослідна проба	Холоста проба
Калібрувальний чи дослідний розчин	0,02	-
Фізіологічний розчин	-	0,02
Біуретовий реактив	1,00	1,00

Змішати, витримати 30 хв при кімнатній температурі (від плюс 18 °С до плюс 25 °С). Виміряти оптичну щільність дослідної проби проти холостої проби. Забарвлення стабільне протягом (60±2) хв.

Нормальні величини: 65 – 85 г/л.

2.2.8 Метод визначення вмісту калію у пацієнтів. Аналіз проводять у відповідності зі схемою, наведеною у таблиці 2.8.

Таблиця 2.8.

Схема аналізу дослідження калію в крові

Відміряти в пробірку, мл	Дослідна проба	Калібрувальна проба	Холоста проба
Осаджуючий реагент	1,000	1,000	1,000
Аналізуємий розчин	0,025	-	-
Калібрувальний розчин калію	-	0,025	-
Бідистильована або деіонізована вода	-	-	0,025

УВАГА! Аналізуємий розчин повільно ввести в Осаджуючий реагент без перемішування. Час інкубації - 2 хв при температурі від плюс 18 °С до плюс 25 °С . Потім реакційну суміш інтенсивно перемішати. Подальша інкубація - 10 хв при температурі від плюс 18 °С до плюс 25 °С. Перед фотометруванням проби енергійно перемішати. Вимірюють оптичну щільність дослідної, калібрувальної проб проти холостої проби.

Нормальні величини: 3,5 – 5,1 ммоль/л. Принцип методу базується на тому, що при взаємодії іонів калію з іонами тетрафенілборату у середовищі з лужним рН утворюється суспензія, яка є стабільною.. Каламутність суспензії, виміряна при довжині хвилі 578 нм, пропорційна концентрації іонів калію у дослідному зразку.

2.2.9 Метод визначення вмісту натрію у пацієнтів. Аналіз проводять у відповідності зі схемою, наведеною у таблиці 2.9.

Таблиця 2.9.

Схема аналізу дослідження натрію в крові

Відміряти в пробірку, мл	Дослідна проба	Калібрувальна проба	Холоста проба
Осаджуючий реагент	1,000	1,00	1,00
Аналізуємий розчин	0,02	-	-
Калібрувальний розчин натрію	-	0,02	-
Дистильована вода	-	-	0,02
Розчин в пробірці інкубують 5 хвилин при температурі від плюс 18 °С до плюс 25 °С і ретельно перемішують на протязі 30 секунд. Інкубують 30 хвилин при температурі від плюс 18 °С до плюс 25 °С в темноті і центрифугують 10 хвилин при 900 об.			
Розчин хромогену	2,00	2,00	2,00
Надосадова рідина	0,02	0,02	0,02
Ретельно перемішують надосадову рідину з розчином хромогену, інкубують протягом 5 хвилин. Вимірюють оптичну щільність дослідної, калібрувальної та холостої проб проти дистильованої води. Забарвлення стабільне протягом 25 хвилин після інкубації, за умови попередження попадання прямих сонячних променів.			

Нормальні величини: 130 – 156 ммоль/л. Принцип методу базується на тому, що при взаємодії іонів натрію з іонами уранілацетату утворюється нерозчинний уранілацетат натрію. Вміст залишків уранілацетату в розчині визначається на основі реакції з тіогліколятом амонію, в результаті чого утворюється забарвлений комплекс. Таким чином інтенсивність забарвлення реакційної суміші пропорційна концентрації іонів натрію в досліджуваній речовині.

2.2.10 Метод визначення вмісту хлоридів у пацієнтів. Принцип методу базується на тому, що хлорид-іон у сильно кислому середовищі звільняє з роданіду ртуті (II) іон роданіду, що реагує з іонами заліза (III) з утворенням забарвленого продукту. Інтенсивність забарвлення роданіду заліза, що утворився, пропорційна концентрації іонів хлориду в пробі. Аналіз проводять у відповідності зі схемою, наведеною у таблиці 2.10.

Таблиця 2.10.

Схема аналізу дослідження хлоридів в крові

Відміряти в кювету, мл	Калібрувальна проба	Дослідна проба
Робочий реагент	1,00	1,00
Зразок	-	0,01
Калібрувальний розчин	0,01	-
Змішують і витримують (20 ± 1) хв при кімнатній температурі. Вимірюють (не пізніше (30 ± 5) хв оптичну щільність дослідної проби (Едосл.) і калібрувальної проби (Екал) проти робочого реагенту.		

Нормальні величини: 95 – 110 мкмоль/л.

2.2.11 Метод визначення вмісту кальцію у пацієнтів. Принцип методу базується на тому, що кальцій в зразку реагує з Арсеназо III,

утворюючи забарвлений комплекс, який можна виміряти спектрофотометрично. Аналіз проводять у відповідності зі схемою, наведеною у таблиці 2.11.

Таблиця 2.11.

Схема аналізу дослідження кальцію в крові

Відміряти в кювету, мл	Калібрувальна проба	Дослідна проба
Робочий реагент	1,00	1,00
Зразок	-	0,01
Калібрувальний розчин	0,01	-
Змішують і витримують (20 ± 1) хв при кімнатній температурі. Вимірюють (не пізніше (30 ± 5) хв оптичну щільність дослідної проби (Едосл.) і калібрувальної проби (Екал) проти робочого реагенту.		

Нормальні величини: 2,15 – 2,5 ммоль/л.

2.2.12. Методи математичної статистики. Використовували математичні методи кількісних розрахунків, за допомогою яких можна кількісні показники узагальнити та привести в системи, виявляючи певні закономірності, залежність між експериментальними даними, відмінності між експериментальними групами.

Для первинної обробки даних використовували обчислення середнього арифметичного значення (M) і похибки середнього ($\pm m$). Для порівняння показників двох груп використовували непараметричний двохвибірковий критерій Вілкоксона, у випадку нормального розподілу даних – двохвибірковий критерій Стьюдента. Різницю між двома середніми величинами вважали достовірною при значеннях $p \leq 0,05$.

Двохвибірковий критерій Вілкоксона. Даний критерій використовують для перевірки гіпотези про рівність двох незалежних вибірок у випадках розподілення відмінного від нормального.

Одновибірковий критерій Вілкоксона. Аналог t-критерію для зв'язаних (парних) вибірок у випадку закону розподілення, відмінного від нормального. Різницю між двома середніми величинами вважали достовірною при значеннях $p \leq 0,05$.

Математичні операції проводилися у програмних пакетах Microsoft Excel 2003 та „Statistica6.0” [35, 36].

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Аланінамінотрансфераза (АЛТ, АЛАТ) — ендogenous фермент з групи трансфераз, підгрупи амінотрансфераз (трансаміназ), що широко використовується в медичній практиці для лабораторної діагностики захворювань печінки. Аланінамінотрансфераза синтезується внутрішньоклітинно, і в нормі лише невелика кількість цього ферменту потрапляє в кров. При пошкодженні клітин печінки (при гепатитах, цирозі печінки, отруєннях) цей фермент потрапляє в кров, що виявляють лабораторними методами.

Аспаратамінотрансфераза (АСТ, АсАТ; також глутаматоксалоацетаттрансаміназа) - ендogenous фермент з групи трансфераз, підгрупи амінотрансфераз (трансаміназ), широко використовуваний в медичній практиці для лабораторної діагностики уражень міокарда (серцевого м'яза) і печінки.

Білірубін - важливий пігмент організму утворюється з гемоглобіну. Утворення білірубину, виділення та кон'югація його з глюкуроною кислотою є специфічними функціями печінки. Утворення білірубину відбувається як у печінці, так і поза нею, у клітинах ретикулоендотеліальної системи.

Тимолова (тімоловоналовова) проба - це біохімічний тест, який дозволяє оцінити здатність печінки синтезувати білки. Але співвідношення останніх у сироватці крові може змінюватись не тільки при різних захворюваннях печінки, але і при деяких інших станах.

Сечовина синтезується в печінці як продукт дезамінування амінокислот. Елімінація сечовини є основним шляхом екскреції азоту. Підвищена концентрація сечовини виявляється в наступних випадках: порушення функції нирок: зниження ниркової перфузії (застійна серцева недостатність, виснаження запасів солей і води при блювоті, проносі,

підвищеному діурезі або потовиділенні); шок; у поєднанні з підвищеним катаболізмом білка (шлунково-кишкова кровотеча, гострий інфаркт міокарду, стрес, опіки), гострі або хронічні інтерстиціальні захворювання нирок, обтурація сечових шляхів, дієта з високим вмістом білка. Зниження концентрації сечовини викликають: дієта з низьким вмістом білка і високим – вуглеводів, підвищена утилізація білка для синтезу (у пізні терміни вагітності, у дітей у віці до 1 року, при акромегалії), парентеральне харчування, важкі захворювання печінки, отруєння ліками, порушення всмоктування (целиакія). Діагностична цінність сечовини, як показника функціонування нирок, обмежена у зв'язку з варіабельністю її концентрації в плазмі, із-за впливу позаниркових чинників [36, 40].

Креатинін - кінцевий продукт розпаду креатину (фосфоркреатину). Кількість креатиніну, що виробляється щодня, залежить від м'язової маси. Креатинін вільно фільтрується через клубочковий апарат нирок (невелика кількість реабсорбується і потім виділяється нирковими канальцями). Визначення креатиніну використовується виключно для оцінки функції нирок (порушенні перфузії в нирках, зниження кількості функціонуючих нефронів) і для моніторингу ниркового діалізу. При зниженні швидкості клубочкової фільтрації на кожних 50% рівень креатиніну в сироватці подвоюється. При хронічних захворюваннях нирок рівень креатиніну в плазмі може бути чутливішим до зміни функції клубочків, ніж кліренс креатиніну, який може бути фактично вище за дійсні значення. Креатинін не є чутливим показником захворювання нирок в ранній стадії. На рівень креатиніну в плазмі у меншій мірі, ніж на сечовину, впливає характер їжі [36, 40].

Загальний білок. Велика частина білків плазми синтезується в печінці. Винятком є імуноглобуліни, що синтезуються плазматичними клітинами селезінки, лімфатичних вузлів і кісткового мозку. Основними причинами порушення сироваткової концентрації загального білка є

зміни об'єму плазми і зміни концентрації одного або декількох із сироваткових білків. Гіперпротеїнемія може бути викликана дегідратацією (недостатнє споживання рідини, неприборкна блювота, діарея, хвороба Аддісона, діабетичний ацидоз) або як результат підвищення концентрації специфічних білків (імуноглобуліни при хронічних інфекціях, численна міелома). Гіпопротеїнемія може бути викликана гемодилуцією (синдром затримки солей в організмі, масивні внутрішньовенні вливання), порушенням синтезу (крайній ступінь недоїдання, хронічні захворювання печінки, порушення всмоктування в кишечнику) або масивними втратами білка при хронічних захворюваннях нирок або тяжкими опіками [36, 40].

Калій. Підвищення надходження калію: масивний гемоліз; важкі пошкодження тканин; гостре голодування (анорексія нервозу); гіперкінетична активність; злякисна гіперпірексія після анестезії; гіперкаліємічний періодичний параліч; ацидоз; дегідротація. Зниження виведення калію нирками: всі випадки гострої ниркової недостатності з олігоурією або анурією і ацидозом; завершальні стадії ХПН; хвороба Аддісона; гіпофункція ренін-ангіотензин-альдостеронової системи; псевдогіпоальдо - стероїнізм, після важкого фізичного навантаження; при шоці; при ішемії тканин. Швидке вливання розчину калію, продовження лікування калієм після корекції його нестачі. Зниження надходження калію: хронічне голодування, розведення вмісту калію у позаклітинній рідині за відсутністю надходження з їжею додаткових кількостей солей калію. Втрата організмом калію: з кишковими секретами (тривала блювота, аденома ворсинок кишечника); з сечею (нирковий каналний ацидоз, ниркова канална недостатність, синдром Фанконі; первинний і вторинний альдостеронізм; синдром Кушинга; синдром Барттера; осмотичний діурез; алколоз; діабетичний кетоз в період глюконеогенеза; при введенні АКГГ; кортизону або тестостерону). З потом: муковісцидоз. Перерозподіл в організмі:

Лікування глюкозою та інсуліном, сімейний періодичний параліч. Змішані форми: гіпотермія, втрата через дренуючі рани і опіки, лікування мегалобластної анемії вітаміном В12 або фолієвою кислотою, пухлина острівкових клітин підшлункової залози, булімія [29].

Натрій відіграє важливу роль для людського організму. По-перше, він необхідний для нормального, повноцінного росту організму, по-друге, цей елемент підтримує нормальне функціонування нервових м'язів і стовбурів, по-третє, за допомогою натрію інші електроліти і мінеральні речовини зберігаються в розчиненому стані. Аналіз на електроліти, в т.ч. і на визначення рівня натрію призначається зазвичай при підозрі на захворювання шлунково-кишкового тракту, нирок, наднирників, при зневодненні, при тривалому прояві нудоти, блювоти, слабкості, помутніння свідомості і серцевої аритмії [46].

Хлориди. Біологічна роль хлору полягає в підтримці осмотичного тиску і кислотно-основного стану позаклітинної рідини, участі в газообмінній функції еритроцитів, участі в утворенні соляної кислоти шлункового соку, активації амілази, знешкодженні продуктів патологічного розпаду тканин. У патології хлору розрізняються гіпо- і гіперхлорплазмію. Гіпохлорплазмія спостерігається при недостатньому надходженні іонів з їжею і надлишкових втратах його при захворюваннях, що супроводжуються обезводненням організму (пронеси, блювота, поліурія, посилене потовиділення). Значні зниження рівня хлора в плазмі крові можуть призводити до порушення моторики кишечника.

Кальцій є найпоширенішим катіоном в організмі людини, велика частина якого розподілена в кістках (99 %), м'яких тканинах і позаклітинній рідині. Його концентрація в плазмі регулюється гормоном парашитоподібної залози, вітаміном Д і кальцитоніном. Іони кальцію відіграють важливу роль в передачі нервових імпульсів, в підтримці нормальної скорочуваності м'язів та як кофактор, в певних

ферментативних реакціях і коагуляції крові. Гіперкальціємія може бути викликана інтоксикацією вітаміном Д, посиленою нирковою абсорбцією, остеопорозом, саркоїдозом, тиреотоксикозом, гіперпаратиреоїдизмом, численною мієломою, ідіопатичною гіперкальціємією грудних дітей і метастазами карциноми в кістці. Гіпокальціємія може спричинитися первинним і вторинним гіпопаратиреозом, псевдогіпопаратиреозом, нестачею вітаміну Д, виснаженням і поганою всмоктуваністю кишечника. Найнижчі значення Са в сироватці протягом доби спостерігаються в 02.00 - 04.00, найвищі - у 20.00 годин. Вертикальне положення протягом 15 хв викликає підвищення рівня Са на 4 - 7 % (мінімальна зміна рівня іСа). Загальна концентрація Са в сироватці залежить від концентрації білка. При зміні останньої на 1 г/100 мл (10 г/л) відбувається рівнобіжна зміна концентрації Са приблизно на 0,8 мг/100 мл (0,2 ммоль/л). Помилкове підвищення рівня Са в сироватці може бути обумовлено венозним стазом при відбиранні проби і тривалому зберіганні крові. У зв'язку з тим, що солі Са осаджуються на склі, необхідно використовувати ретельно підготовлені шприци, контейнери і скляний посуд. Для діагностики гіперпаратиреозу необхідні повторні дослідження, оскільки часом рівень загального Са знаходиться в межах норми, а іСа підвищений. При зниженні рівня Са нижче 6,0-7,0 мг% (1,5-1,75 ммоль/л) може розвинутися тетанія, а при метаболічному і респіраторному алкалозі тетанія може виникати при нормальному рівні загального Са в сироватці.

Згідно результатів досліджень біохімічних показників крові, наведених в таблицях 3.1 та 3.2, у жінок (50 – 60 років) та у чоловіків (50 – 60 років) спостерігається підвищення ферментів АлАт та АсАТ та креатиніну. Також у чоловіків спостерігається підвищення натрію, показники сечовини знаходяться в межах верхньої границі норми.

Підвищення рівня АлАТ та АсАТ може бути ознакою враження клітин печінки – гепатоцитів та свідчити про розвиток гепатиту.

Підвищення рівня деяких біохімічних показників ми пов'язуємо з надмірним вживанням медикаментів для лікування туберкульозу.

Таблиця 3.1

Зміни біохімічних показників крові у жінок

Показник	Вік	$M \pm \sigma$	Нормальні показники в одиницях СІ
АлАТ	50-60 років	15,36±1,04	1,6 – 11,3 мкмоль/л
АсАТ	50-60 років	19,20±0,85	0 -10,8 мкмоль/л
Білірубін	50-60 років	16,38±0,47	8,5 – 25,5 мкмоль/л
Тимолова проба	50-60 років	2,50±0,16	0 – 4 од.
Сечовина	50-60 років	6,59±0,45	1,7 – 8,3 ммоль/л
Креатинін	50-60 років	145,48±6,44	53 – 115 ммоль/л
Загальний білок	50-60 років	68,02±0,59	65 – 85 г/л
Калій	50-60 років	4,65±0,02	3,5 – 5,1 ммоль/л
Натрій	50-60 років	152,80±1,18	130 – 156 ммоль/л
Хлориди	50-60 років	103,72±0,29	95 – 110 мкмоль/л
Кальцій	50-60 років	2,39±0,18	2,15 – 2,5 ммоль/л

Примітки: тут і надалі: АлАТ – аланінамінотрансфераза; АсАТ – аспартатамінотрансфераза.

Відповідно до результатів біохімічного дослідження в сироватці крові пацієнток можемо спостерігати підвищення аланінамінотрансферази, ферменту печінки, таке явище може бути пов'язане з захворюваннями печінки та прийомом лікарських препаратів або речовин, які мають токсичну дію. Майже на 9 мкмоль/л підвищений рівень аспартатамінотрансферази, це може свідчити про пошкодження клітин печінки, що може бути пов'язано з прийомом антибіотиків,

вживанням алкоголю, надлишковою вагою, діабетом, інфекційними хворобами, такими як гепатит. Зазвичай, призначають обидва ці аналізи, адже вони є найбільш інформативними, при діагностиці захворювань печінки. Показники білірубіну та тимолова проба, у жінок знаходяться в межах допустимих норм.

Дослідження ниркових проб у пацієток дало такі результати: рівень сечовини знаходиться в межах норми, а показник креатиніну перевищує норму на 30 ммоль/л. Він є кінцевим продуктом розпаду білків та відіграє важливу роль в енергетичному обміні в тканинах. Підвищення може бути пов'язане з вживанням в їжу великої кількості м'ясних продуктів перед здачею аналізів, вживанням лікарських препаратів, які мають токсичну дію на нирки, та може свідчити про гостре або хронічне захворювання нирок.

Рівень загального білку не перевищений, цей аналіз призначають для виявлення захворювань печінки, нирок, гострих або хронічних інфекцій та при порушеннях обміну речовин.

При дослідженні електролітів у сироватці крові, відхилень не було виявлено, рівень калію, натрію, кальцію та хлоридів знаходиться в межах норми.

Відповідно до результатів біохімічного дослідження в сироватці крові чоловіків спостерігається підвищення аланінамінотрансферази на 7,4 мкмоль/л, та на 5 мкмоль/л підвищений рівень аспартатамінотрансферази як і таке явище можна спостерігати внаслідок пошкодження клітин печінки в результаті інфекційних захворювань, а також, через прийом антибіотиків, які мають гепатотоксичну дію, вживанням алкоголю, наркотиків, ожирінням. Показники білірубіну на 2 мкмоль/л перевищують допустиму норму, що також свідчить про порушення функцій печінки. Тимолова проба у чоловіків відповідає нормі.

Таблиця 3.2

Зміни біохімічних показників крові у чоловіків

Показник	Вік	$M \pm \sigma$	Нормальні показники в одиницях СІ
АЛАТ	50-60 років	18,72±1,43	1,6 – 11,3 мкмоль/л
АсАТ	50-60 років	15,84±0,96	0 -10,8 мкмоль/л
Білірубін	50-60 років	27,53±2,55	8,5 – 25,5 мкмоль/л
Тимолова проба	50-60 років	2,94±0,20	0 – 4 од.
Сечовина	50-60 років	8,27±0,54	1,7 – 8,3 ммоль/л
Креатинін	50-60 років	162,43±11,00	53 – 115 ммоль/л
Загальний білок	50-60 років	70,67±0,77	65 – 85 г/л
Калій	50-60 років	4,85±0,03	3,5 – 5,1 ммоль/л
Натрій	50-60 років	163,00±1,59	130 – 156 ммоль/л
Хлориди	50-60 років	106,30±0,27	95 – 110 мкмоль/л
Кальцій	50-60 років	2,57±0,20	2,15 – 2,5 ммоль/л

Рівень сечовини норму не перевищує, але знаходиться біля верхньої границі норми, що, у поєднанні з підвищеним рівнем креатиніну на 48 ммоль/л може свідчити про порушення в роботі нирок. Рівень загального білку не перевищений.

При дослідженні електролітів у сироватці крові чоловіків, було виявлено, що рівень калію, та хлоридів знаходиться в межах норми, а кальцій та натрій її перевищують. Рівень натрію перевищений на 7 ммоль/л, підвищення рівня натрію в крові може бути викликане такими причинами як: надмірне надходження натрію з їжею недостатня кількість рідини в організмі, нефрит, стреси, постопераційний період, прийом деяких лікарських засобів (глюкокортикоїди, наркотичні

препарати). Рівень кальцію підвищений лише на 0,7 ммоль/л, проте це може свідчити про розвиток ендокринологічних захворювань, захворювань нирок, хвороб кісткової системи та онкологічних процесів в організмі пацієнтів.

Якщо порівнювати результати біохімічних досліджень крові чоловіків та жінок, можна відмітити підвищення рівня печінкових та ниркових проб у обох груп пацієнтів. Такі результати можуть бути пов'язані з тим, що для лікування туберкульозної інфекції використовуються антибіотики першого ряду, до яких відносяться - рифампіцин, етамбутол, піразинамід, ізоніазид та антибіотики другого ряду – лінезолід, канаміцин, капреоміцин, левофлоксацим, моксіфлоксацим, клофаземін, бедаквелін, протіонамід. Ці хіміотерапевтичні препарати мають дуже токсичний вплив на клітини печінки та нирок. Зазвичай хворим призначають такі схеми лікування, за яких необхідно одночасно приймати декілька видів таких антибіотиків. Також одним з причин враження нирок та печінки може бути те, що більшість хворих на туберкульоз відносяться до малозабезпечених, незахищених верств населення, які ведуть нездоровий спосіб життя, погано харчуються, зловживають алкоголем та можуть вживати наркотичні засоби, що також відображається на функціональному стані всіх систем в організмі.

ВИСНОВКИ

1. За даними Центру медичної статистики МОЗ України, в Україні за 2018 р. кількість уперше зареєстрованих захворювань на туберкульоз, включно з його рецидивами, становила 26 321, або 62,3 на 100 000 населення, що на 2,5% менше 2017 р. (63,9 на 100 000). Одеська, Херсонська та Запорізька області входять в першу трійку по показникам захворюваності на туберкульоз.

2. Встановлено, що за результатами біохімічного дослідження в сироватці крові жінок 55-60 років підвищений рівень аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази, ферментів печінки, таке явище може бути пов'язане з захворюваннями печінки та прийомом лікарських препаратів або речовин, які мають токсичну дію. Показники білірубіну та тимолова проба, у жінок знаходяться в межах допустимих норм.

3. Виявлено, що при дослідженні ниркових проб у жінок 55-60 років рівень сечовини знаходиться в межах норми, а показник креатиніну перевищує норму на 30 ммоль/л. Підвищення може бути пов'язане з вживанням в їжу великої кількості м'ясних продуктів перед здачею аналізів, вживанням лікарських препаратів, які мають токсичну дію на нирки, та може свідчити про гостре або хронічне захворювання нирок. При дослідженні електролітів у сироватці крові, відхилень не було виявлено, рівень калію, натрію, кальцію та хлоридів знаходиться в межах норми.

4. Виявлено, що у чоловіків 55-60 років за результатами біохімічного дослідження в сироватці крові спостерігається підвищення аланінамінотрансферази на 7,4 мкмоль/л, та на 5 мкмоль/л підвищений рівень аспартатамінотрансферази як і таке явище можна спостерігати внаслідок пошкодження клітин печінки в результаті інфекційних захворювань, а також, через прийом антибіотиків, які мають

гепатотоксичну дію, вживанням алкоголю, наркотиків, ожирінням. Показники білірубину на 2 мкмоль/л перевищують допустиму норму, що також свідчить про порушення функцій печінки. Тимолова проба у чоловіків відповідає нормі.

5. Рівень сечовини знаходиться норму не перевищує, але знаходиться біля верхньої границі норми, що, у поєднанні з підвищеним рівнем креатиніну на 48 ммоль/л може свідчити про порушення в роботі нирок.

6. При дослідженні електролітів у сироватці крові чоловіків, було виявлено, що рівень калію, та хлоридів знаходиться в межах норми, а кальцій та натрій її перевищують. Підвищення рівня натрію в крові може бути викликане такими причинами як: надмірне надходження натрію з їжею недостатня кількість рідини в організмі, нефрит, стреси, постопераційний період, прийом деяких лікарських засобів (глюкокортикоїди, наркотичні препарати). Рівень кальцію підвищений лише на 0,7 ммоль/л, проте це може свідчити про розвиток ендокринологічних захворювань.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Андрейчин М.А. Медсестринство при інфекційних хворобах : [підручник] / Андрейчин М.А., Івахів О.Л. - Тернопіль: Укрмедкнига, 2002р. - С.319-322.
2. Андреева О.Г. Клінічне значення порушень вуглеводного обміну при легневих захворюваннях / Андреева О.Г. // Укр. мед. альманах. — 2004. — № 5. — С. 7–9.
3. Андреева О.Г. Поширеність цукрового діабету та інших категорій гіперглікемії серед хворих на туберкульоз / Андреева О.Г. // Укр. мед. альманах. — 2003. — № 5. — С. 7–8.
4. Асмолов О.К. Туберкульоз: [Електронний ресурс] / Асмолов О.К., Бабуріна О.А., Смольська І.М. - Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2002 р. – 278 с. - Режим доступу: // <https://epdf.pub/-a23bc0766f1b8603e77e0a954737ec2f85668.html>;
<http://kingmed.info/media/book/1/87.pdf>
5. Бліхар Є. Фтизіатрія: [підручник] / Бліхар Є. - Тернопіль: Укрмедкнига, 2002 р. - 372с.
6. Ворохобкин, Ю. С. Возрастно-половая и социальная характеристика впервые выявленных больных туберкулезом в городской и сельской местности / Ворохобкин Ю.С. // Проблемы туберкулеза и заболеваний легких. — 2005. — № 12. — С. 26–29.
7. Галинская Л.А. Туберкулез: лечение и профилактика: [научное издание] / Галинская Л.А. - Ростов на Дону: Феникс, 2000 г. - С. 21-25.
8. Гельберг И.С. Фтизиатрия: [учебник] / Гельберг И.С., Вольф С.Б., Аленсо Е.Н. - Гродно: ГрГМУ, 2007. - 120 с.
9. Иванов А.К. Туберкулез. Особенности течения, возможности фармакотерапии: [учебное пособие]. - СПб.: Тактик-Студио, 2009. - 12с.

10. Каминская Г.О. Синдром системного воспалительного ответа при туберкулезе легких / Каминская Г.О., Абдулаев Р.Ю., Мартынова Е.В. и др. // Проблемы туберкулеза и болезней легких. —2009. — №11. —С. 40–48.
11. Кірієнко І.А. ВІЛ-асоційований туберкульоз / Кірієнко І.А., Регнер В.П. // Ліки України. - 2013. - №6. - С. 28-29.
12. Корецкая, Н. М. Факторы риска развития туберкулеза, особенности его выявления и течения / Корецкая, Н. М. // Проблемы туберкулеза и заболеваний легких. — 2002. — № 7. — С. 7–9.
13. Корж О.В. Гематологічні та біохімічні розлади у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ з різним станом імунітету / Корж О.В., Трунова О.А., Мозговий В.В. та ін. // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. — 2013. — №1. — С. 51–56.
14. Левашов Ю.Н. Руководство по легочному и внелегочному туберкулезу / Левашов Ю.Н.,Репина Ю.М. - СПб.: ЄЛБИ-СПб, 2006. - 516 с.
15. Мельник В.М. Динаміка захворюваності та смертності від туберкульозу до і під час епідемії: тенденції та регіональні особливості / Мельник В.М., Новожилова І. О., Приходько А. М., Сметаніна О. Р. // Укр. пульмонол. журн. — 2006. — № 1. — С. 53–55
16. Мишин В.Ю. Фтизиопульмонология: [учебник] / Мишин В.Ю., Григорьев Ю.Г., Митронин А.В., Завражнов С.П. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - С. 28-38.
17. Николаева О.Д. Туберкулез у ВИЧ- инфицированных: патогенез, диагностика, лечение / Николаева О.Д.// Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ інфекція. —2010. —№ 3. —С.47-53.
18. Петренко В.И. Фтизиатрия: [учебник] / Петренко В.И. - К.: Медицина, 2008. - С.36-47.

19. Петренко В.І Профілактика туберкульозу: [навчальний посібник] / Петренко В.І, Долинська М.Г., Александрін А.В. - К.: 2 Print, 2017 р. - С.7-8.
20. Петренко В.І. Фтизіатрія: [підручник] / Петренко В.І., Москаленко В.Ф., Фещенко Ю.І. - Вінниця: НОВА КНИГА, 2006. - 504 с.
21. Про протидію захворюванню на туберкульоз: Закон України від 05 липня 2001 року // Відомості Верховної Ради. -2001. - № 49. - ст.258
22. Пустовий Ю.Г. Чинники ризику туберкульозу: представленість серед вперше виявлених хворих / Пустовий Ю.Г., Долинська М.Г., Волошина В.В., Грыцова Н.А. // Український пульмонологічний журнал. — 2009. — №1. — 22с.
23. Разнатовська О.М. Фтизіатрія: [підручник] / Разнатовська О.М. - Запоріжжя: Запоріжський держ. Мед.ун-т, 2014р. - С. 39-40.
24. Рингач Н.О. Демографічна ситуація в Україні у контексті епідемії ВІЛ/СНІДу / Рингач Н.О. // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ інфекція. —2011. —№ 4. — С.6 -12.
25. Савула М.М. Навчальний посібник з туберкульозу: [навчальний посібник] / Савула М.М. - Тернопіль: Укрмедкнига, 2002 р. - С.10-14.
26. Савула М.М. Тубекрульоз:[підручник] / Савула М.М., Ладний О.Я. - Тернопіль: Укрмедкнига, 1998. - 324 с.
27. Сельцовский, П. П. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в Москве в конце XX — начале XXI века / Сельцовский П. П., Кочеткова Е. Я., Сон И. М. // Проблемы туберкулеза и заболеваний легких. — 2005. — С. 10–14.
28. Скачко Б.Г. Туберкульоз / Скачко Б.Г. - К.: Медицина, 2006. - С. 14-16.
29. Тица Н. Энциклопедия клинических лабораторных тестов. / Под редакцией Тица Н. - Москва, «Лабинформ», 1997 р., С. 225-226.

30. Тронько Н.Д. Современные проблемы диабетологии / Тронько Н.Д. // Журн. АМН України. — 2000. — Т. 6, № 3. — С. 460–470.
31. Тяжкой А.А. Педиатрия: [учебник] / Тяжкой А.А. -Винница: НОВА КНИГА, 2010. - 978с.
32. Фещенко Ю.І. Наукові підходи до вирішення проблеми туберкульозу / Фещенко Ю.І., Мельник В.М., Матусевич В.Г., Новожилова І.О. // Український пульмонологічний журнал. —2013. —№ 2. — С.5-6.
33. Фещенко Ю.І. Сучасна стратегія боротьби з туберкульозом в Україні /Фещенко Ю.І., Мельник В.М. – К.: Здоров'я, 2007. — С. 655-657.
34. Фещенко, Ю. І. Сучасні методи діагностики, лікування та профілактики туберкульозу / Фещенко Ю.І., Мельник В.М. – К.: Здоров'я, 2002. - 698 с.
35. Хаертынова И.М. Клинико-иммунологические особенности ВИЧ-инфекции, сочетанной с туберкулезом / Хаертынова И.М., Валиев Р.Ш., Цыбулькин А.П. и др. // Проблемы туберкулеза и болезней легких. —2009. – Т. 86. —№6. —С. 41–46.
36. Burtis C.A., Ashwood E.R. Textbook of Clinical Chemistry, Tietz 3rd edition / Burtis C.A., Ashwood E.R. //WB Saunders Co.,1999.
37. Cain K.P. An algorithm for tuberculosis screening and diagnosis in people with HIV / Cain K.P., McCarthy K.D., Heilig C.M. etal. // The New England journal of medicine. — 2010. — Vol. 362. — №8. — P. 707–716.
38. Carugati M. A new predictive model for an improved respiratory isolation strategy in HIV-infected patients with PTB / Carugati M., Schirotti C., Zanini F., etal. // The international journal of tuberculosis and lung disease. — 2014. —Vol. 18. — №7. — P. 831–836.
39. Chiang Chen Yuan Moving forward with evidence and controversies: the challenges of MDRTB / Chen Yuan Chiang, Armand Van Deun, Jose A.

- Caminero // The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. — 2006. — Vol. 10, № 8. — P.827.
40. Friedman and Young. Effects of disease on clinical laboratory tests / Friedman and Young. // AACCC Press, 1997
 41. Houben R.M.G.L. How can mathematical models advance tuberculosis control in high HIV prevalence settings? / Houben R.M.G.L., Dowdy W., Vassall A. et al. // Int J Tuberc Lung Dis. — 2014. — Vol. 18. — №5. — P. 509–514.
 42. Shah R.P. Analysis of adenosine deaminase enzyme in HIV and tuberculosis in Indian population / Shah R.P., Pawar G.B., Bhiwade D.A. // International Journal of Biotechnology Applications. — 2009. — Vol. 1. — Issue 2. —P. 32–40.
 43. Shah S. Intensified tuberculosis case finding among HIV-infected persons from a voluntary counseling and testing center in Addis Ababa, Ethiopia / Shah S., Demissie M., Lambert L. Et al. // Journal of aquired immune deficiency syndromes. — 2009. —Vol. 50. — №5. —P. 537–545.
 44. Vendramini, S.H.F. Tuberculosis risks and socioeconomic level: a case study of a city in the Brazilian southeast 1998–2004 / Vendramini S.H.F, Santos M.L.S.G, Gazetta C.E // The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. — 2006. — Vol. 10, № 11. — P. 1231–1235.
 45. <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/tuberkuloz/statistika-z-tb>
 46. <https://www.a-betka.in.ua/2017/03/norma-natriyu-v-krovi.html>.
 47. <https://www.eurolab.ua/encyclopediua/tuberculosis-ua/42287/>
 48. Збудник туберкульозу, його властивості, методи виявлення [Електронний ресурс] - Режим доступу: // <http://intranet.tdmu.edu.ua/data/cd/tuberkulez/html/Rozdil05/RO5.html>;
 49. Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на поєднані захворювання – туберкульоз та ВІЛ-інфекцію.

[Електронний ресурс] / Черенько С.О., Литвиненко Н.А., Тарасенко О.Р. – Режим доступу: // <https://www.content.net.ua/registration/content/ua1622/pages/f12389.html>

50. Корпачев В.В. Цукровий діабет у хворих на туберкульоз легень [Електронний ресурс] /. Корпачев В.В., Петренко В.І., Андреева О.Г. - Режим доступу: // <http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/upj/07/pdf07-4/68.pdf>
51. Лавриненко І. Захворюваність на туберкульоз не знижується, а знижується [Електронний ресурс] / Лавриненко І. Режим доступу <https://racurs.ua/ua/351-zahvoruvanist-na-tuberkuloz-ne-znyjuetsya-a-zanyjuetsya.html>.