

УДК 616. 613 – 003.7 – 089. 879 : 616.155. 2

Е. Ф. Барінов, А. М. Кравченко, Т. О. Твердохліб, А. О. Балткіна
Донецький національний медичний університет, м. Донецьк

ІНДИВІДУАЛЬНА РЕАКТИВНІСТЬ ТРОМБОЦИТІВ У ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ ЛІТОТРИПСІЇ

Метою дослідження було встановлення особливостей індивідуальної реактивності тромбоцитів (Тц) у пацієнтів з хронічним обструктивним пієлонефритом (ХОПН) через 24 год після виконання літотрипсії (ЛТ). У дослідження включено 70 пацієнтів, яким виконали кавітаційну контактну- фрезову ультразвукову ЛТ. Для аналізу реактивності тромбоцитів використовували агоністи в концентрації, що відповідає 50% агрегації Тц (EC50) у здорових осіб: АДФ (5 мкМ) і Адреналін (5 мкМ). Оцінку агрегації тромбоцитів проводили спектрофотометрично на аналізаторі фірми ChronoLog (USA). При проведенні аналізу використовувався статистичний пакет MedStat. У пацієнтів з ХОПН виявлена вихідна варіабельність сенситивності $\alpha 2$ -адренорецепторів Тц, при цьому гіпоадренореактивність Тц зустрічається частіше (у 41 пацієнта; 58,6%), ніж гіперадренореактивність (24 особи; 34,3%). З 41 випадку виявленої вихідної гіпоадренореактивності Тц, збільшення відповіді на Адреналін після ЛТ виявлено у 21 пацієнта (51,2%) з ХОПН, у 15 (36,6%) випадках реакція на агоніст не змінилася і в 5 (12,2%) - знизилася. Реакція фенотипу гіпоадренореактивних Тц на АДФ також представлена трьома можливими варіантами. У 11 (45,8%) пацієнтів з ХОПН зареєстровано підвищення відповіді Тц на АДФ, у 7 (29,2%) - не виявлено змін АТц і в 6 (25%) випадках вона підвищилася. Таким чином, фенотип гіпоадренореактивних тромбоцитів демонструє індивідуальну реактивність після ЛТ.

Ключові слова: індивідуальної реактивності, агрегація тромбоцитів, хронічний обструктивний пієлонефрит.

Робота є фрагментом з НДР "Моделювання відповіді біологічних систем (клітин, органів, організму) на дію ушкоджуючих факторів" (№ ДР 0109U008714).

Проблема індивідуальної реактивності тромбоцитів обговорюється всякий раз, коли консервативна терапія спрямована на обмеження тромбозу (інфаркт міокарда, геморагічний інсульт, тромбози магістральних судин) виявляється малоєфективною [3]. Типовим прикладом є «аспіринова резистентність» за умов якої аспірин не спричиняє істотного інгібуючого впливу на ЦОГ-1 і реєструється висока агрегаційна активність тромбоцитів (Тц) у пацієнтів з гострим коронарним синдромом на тлі подвійної антиагрегантної терапії [5]. Проте, визнання фенотипу гіперреактивних тромбоцитів (Тц) не наблизило до розуміння механізмів підтримки високої протромботичної активності Тц, що обмежує можливості фармакологічної корекції. Ще менше відомо стосовно фенотипу гіпореактивних Тц, описаному у новонароджених дітей [6], який характеризується низькою відповіддю Тц *in vitro* на основні агоністи, хоча гемостаз у дітей зберігається на фізіологічному рівні. У дорослих наявність феномена гіпореактивності Тц пов'язують з фармакологічним інгібуванням тромбоцитів. [1] звернув увагу на наявність гіпореактивних Тц у пацієнтів з хронічним обструктивним пієлонефритом (ХОПН), що проявлялось низькою агрегаційною відповіддю щодо АДФ, Адреналіну і фактора активації тромбоцитів (ФАТ). Інтерес до даного фенотипу Тц обумовлений вірогідною залежністю гематурії у пацієнтів після літотрипсії (ЛТ) від низької реактивності Тц, тим більше, що кількість еритроцитів у сечі після оперативного втручання широко варіює і може проявлятися масивною крововтратою [8]. Дана ситуація не лише спонукає до вивчення реакції Тц за умов ХОПН, але, і що більш важливо, обґрунтовує необхідність розуміння суті індивідуальної реактивності клітин крові. Досягнення такої мети видається складним, оскільки відсутні не тільки критерії оцінки індивідуальної реактивності клітин, а й коректні підходи до вивчення даного феномена. Оптимальним рішенням було б інтегрувати інформацію про механізми, які викликають адаптаційну реакцію організму і характеристики відповідних клітин крові на агоністи *in vitro*. Можна припустити, що якщо рівень Адреналіну в крові підвищується після ЛТ настільки, що модулюється реакція Тц, то *in vitro* можна виявити складові цього впливу (якісні та кількісні характеристики), які, в кінцевому рахунку, і визначають стаціонарний стан тТц.

Метою роботи було виявити особливості індивідуальної реактивності тромбоцитів у пацієнтів з ХОПН через 24 години після виконання літотрипсії.

Матеріал та методи дослідження. Обстежено 97 пацієнтів з хронічним обструктивним пієлонефритом (ХОПН). У дослідження включено 70 пацієнтів, що надійшли в урологічне відділення для проведення ЛТ. Кавітаційну контактну - фрезову ультразвукову ЛТ виконували за допомогою апарату Karl Storz - Calcuson. Всі пацієнти до- і після ЛТ отримували анальгетики, антибактеріальну і протизапальну терапію. Контрольну групу склали 10 здорових донорів відповідного віку та статі.

Тромбоцити виділяли шляхом центрифугування з периферичної крові, отриманої за 24 год до- і через 24 год після ЛТ. У даному дослідженні аналізували вплив: (а) АДФ - аутокринного фактора, який забезпечує активацію тромбоцитів за принципом *inside - out*; (б) Адреналіну - системного фактора, рівень

якого зростає в умовах ХОПН внаслідок активації симпато-адреналової системи. Для аналізу реактивності Тц використовували агоністи в ефективній концентрації, що відповідає 50% агрегації Тц (EC_{50}): АДФ (5 мкМ) і Адреналін (5 мкМ). Оцінку агрегації тромбоцитів (АТц) проводили спектрофотометрично на аналізаторі агрегації тромбоцитів фірми ChronoLog (USA). При проведенні аналізу використовувався статистичний пакет MedStat.

Результати дослідження та їх обговорення.

1. Реакція тромбоцитів на Адреналін і АДФ у пацієнтів з ХОПН до- і після літотрипсії. У здорових осіб (контрольна група) АТц на EC_{50} (5,0 мкМ) Адреналіну складала $47,5 \pm 3,8 \%$, тоді як у пацієнтів з ХОПН на етапі госпіталізації реєструвалася варіабельність відповіді тромбоцитів на EC_{50} Адреналіну. З 70 обстежених пацієнтів низька реакція тромбоцитів на Адреналін (менше 45%) зареєстрована у 41 (58,6 %) людини - гіпоадренореактивна група; у 24 (34,3%) - висока реакція Тц (55% і більше) - гіперадренореактивна група (табл. 1). Стандартна реакція, що відповідає величині агрегації тромбоцитів у відповідь на індукцію адреналіном (EC_{50}) у здорових осіб виявлена всього у 5-ти випадках (7,1%) - нормадренореактивна група. Таким чином, у пацієнтів з ХОПН можлива вихідна варіабельність сенситивності α_2 -адренорецепторів тромбоцитів, при цьому гіпоадренореактивність Тц зустрічається частіше, ніж гіперадренореактивність.

У рамках даної статті проведено дослідження фенотипу гіпоадренореактивних Тц. Причини гіпоадренореактивності Тц залишаються не з'ясованими. Адреналін не є істинним агоністом Тц, але підвищує агрегацію, секрецію щільних гранул і активацію фосфоліпази, при дії інших агоністів. Логічно припустити, що це явище якимось пов'язано з ефектом вторинної хвилі агрегації Тц. [2] досліджували ефект Адреналіну на відповідь Тц, що індукована іншими агоністами. Автори підтвердили, що Адреналін потенціює АДФ - індуковану агрегацію Тц, причому ступінь такого потенціювання зростала із збільшенням концентрації АДФ. Аналогічна картина спостерігалася при стимуляції Тц тромбіном, причому індукована тромбіном секреція α -гранул, що вимірювалася по виділенню фібриногену, посилювалася при додаванні Адреналіну. Якщо аутокринну стимуляцію Тц заблокувати шляхом: (а) деградації секретуємого АДФ; (б) інгібуванням синтезу тромбоксану А₂, або (в) блокуванням рецепторів фібриногену, то потенціюючий ефект Адреналіну різко знижувався, і цей ефект був, в основному, пов'язаним із блокуванням ТхА₂. Таким чином, ймовірно, блокада циклооксигенази-1 (ЦОГ-1) в результаті призначення нестероїдних протизапальних препаратів пацієнтам з ХОПН лежить в основі феномена гіпоадренореактивності.

Таблиця 1

Реакція гіпоадренореактивних тромбоцитів *in vitro* при інкубації з агоністами в концентрації EC_{50} у пацієнтів за умов ХОПН

Точка дослідження	Адреналін (5,0 мкМ)	АДФ (5,0 мкМ)
До літотрипсії	$16 \pm 2,419$	$59 \pm 4,894$
Через 24 години після літотрипсії	$25,1 \pm 4,674^*$	$45 \pm 7,41$

Примітка: * - демонструє достовірність відмінностей на рівні $p < 0,05$ стосовно даних до літотрипсії.

У пацієнтів з ХОПН до ЛТ, за результатами дослідження *in vitro*, Адреналін (EC_{50}) відтворював ефект в 3 рази менше (95 % ДІ 13 % - 23 %), ніж у контрольній групі ($p < 0,001$). Після ЛТ ефект Адреналіну зріс на 56,9% порівняно з таким до ЛТ ($p = 0,01$), а значить внутрішньоклітинний сигнал з α_2 -адренорецепторів тромбоцитів підвищувався. Така динаміка може відображати підвищення концентрації Адреналіну і/або сенситивності α_2 -адренорецепторів Тц. У будь-якому випадку, можна констатувати, що Адреналін модулює функцію тромбоцитів і, отже, подальший аналіз індивідуальної реактивності тромбоцитів з використанням даного агоністу представляється правомочним.

У контрольній групі аутокринний агоніст АДФ в концентрації EC_{50} (5,0 мкМ) індукував АТц на рівні $54,7 \pm 4,0\%$. Даний ефект агоніста не відрізнявся у пацієнтів з ХОПН на етапі дослідження до ЛТ ($p = 0,1$); після оперативного втручання вплив АДФ на Тц знизився на 23,7% щодо такого до ЛТ ($p = 0,017$). Якщо співставити ефекти Адреналіну і АДФ на Тц після ЛТ, то очевидний домінуючий вплив АДФ. Аналізуючи отримані результати, можна констатувати що реакція гіпореактивного фенотипу Тц цілком може бути оцінена як за якісною характеристикою (мається на увазі відмінність реакції Тц на різні агоністи), так і за кількісними параметрами (спрямованість відповідної реакції й ступінь її вираженості).

2. Спектр функціональних відповідей тромбоцитів на Адреналін, що відображає індивідуальну реактивність організму при проведенні ЛТ. Із 41 випадку виявленої вихідної гіпоадренореактивності тромбоцитів, збільшення відповіді на Адреналін після ЛТ виявлено у 21 пацієнта (51,2%) з ХОПН, в 15 (36,6%) випадках реакція на агоніст не змінилася і в 5 (12,2%) – знизилася (табл. 2). Таким чином, спектр функціональних відповідей тромбоцитів на Адреналін після проведення ЛТ представлений всіма трьома можливими варіантами, проте переважаючим типом реакції є підвищення АТц. В останньому випадку АТц після ЛТ зростала в 3,1 рази (95% ДІ 23% -100%), при цьому в I квартилі величина АТц складала 23%, а в III – 58%. Даний цифровий матеріал свідчить, що фенотип гіпоадренореактивних тромбоцитів -

гетерогенний і є популяція Тц, яка при необхідності може значно підвищити проагрегантний потенціал. У разі зниження відповіді Тц на Адреналін після ЛТ, відтворений ефект був в 2,5 рази менше, ніж до ЛТ. Сам по собі, даний факт розширює уявлення про межі реакції гіпоадренореактивних тромбоцитів.

Таблиця 2

Характеристика реакції тромбоцитів (амплітуда агрегації, %) in vitro на ЕС₅₀ Адреналіна і АДФ за умов ХОПН після літотрипсії

Виявлений ефект	Підвищення АТц		Відсутність змін АТц		Зниження АТц	
Кількість пацієнтів	Адреналін (n = 21) АДФ (n = 11)		Адреналін (n= 15) АДФ (n = 7)		Адреналін (n= 5) АДФ (n= 6)	
Етап дослідження	До ЛТ	Після ЛТ	До ЛТ	Після ЛТ	До ЛТ	Після ЛТ
Адреналін	13,0 ± 3,21	41,0 ± 7,06 ***	22,45 ± 3,30	21,26 ± 3,37	28,78 ± 4,88	11,28 ± 2,67 **
АДФ	32,6 ± 2,07	50,5 ± 2,15 ***	39,3 ± 2,92	38,5 ± 3,02	28,5 ± 4,19	17,5 ± 3,51 *

Примітка: * - Демонструє достовірність відмінностей на рівні $p < 0,05$; ** - на рівні $p < 0,01$; i *** - на рівні $p < 0,001$ стосовно даних до літотрипсії.

Докази гіперактивності симпатичної нервової системи, зміненої експресії $\alpha 2$ - адренорецепторів тромбоцитів та активності аденілатциклази Тц у пацієнтів, які перенесли стресовий вплив, дозволяють припустити, що реактивність Тц після ЛТ може варіювати. [7] з'ясували чи відрізняється реактивність Тц при збільшенні дози АДФ, Адреналіну або їх комбінації у ветеранів війни з посттравматичним стресовим розладом і здорових осіб. Для цієї мети цільну кров інкубували із зростаючими концентраціями АДФ й Адреналіну, або Адреналіну (10нМ, 100 нМ, 1000 нМ) у комбінації з 0,1мкМ агоністу АДФ. Зразки також інкубували з Йохімбіном – антагоністом $\alpha 2$ - адренорецепторів, щоб відрізнити рецептор - специфічні ефекти. Експресія CD62P і формування тромбоцит - лейкоцитів агрегатів (ТЛА) вимірювалася за допомогою триколірної проточної цитометрії. Виявилось, що реактивність тромбоцитів була вище у ветеранів війни порівняно з контрольною групою, при цьому визначалася більш висока експресія CD62P і формування ТЛА у відповідь на АДФ або його комбінацію з Адреналіном. Реактивність тромбоцитів корелює з тяжкістю симптомів посттравматичного стресового розладу. Попередні експерименти з Йохімбіном свідчать, що стрес - асоційоване підвищення Адреналіну може сприяти активацію тромбоцитів через $\alpha 2$ -адренорецептори. Ймовірно, що спектр відповідей Тц на Адреналін, який спостерігається нами - обумовлений індивідуальною реакцією симпато-адреналової системи пацієнтів у відповідь на ЛТ.

3. *Спектр функціональних відповідей тромбоцитів на АДФ, що відображає індивідуальну реактивність організму при проведенні ЛТ.* Реакція фенотипу гіпоадренореактивних тромбоцитів на АДФ також представлена трьома можливими варіантами (див. табл. 2). У 11 (45,8%) пацієнтів з ХОПН зареєстровано підвищення відповіді тромбоцитів на АДФ, у 7 (29,2%) - не виявлено змін АТц і в 6 (25%) випадках АТц підвищилася. Домінуючим типом реакції Тц на АДФ було підвищення АТц. Цікавим є аналіз кількісної характеристики реакції тромбоцитів на АДФ. У разі посилення відповіді тромбоцитів на АДФ величина АТц зростала на 54,9% порівняно з такою до ЛТ ($p < 0,001$), а у разі інгібування - АТц знижувалася на 38,6% ($p = 0,031$).

Причини різної реактивності тромбоцитів на АДФ після ЛТ, ймовірно, обумовлені синергізмом агоністів, зокрема АДФ і Адреналіну. Як відомо, АДФ-індукована активація протеїнкінази С (пкС) вимагає ко-стимуляції пуринових рецепторів P2Y₁ і P2Y₁₂. Так, [4] показали, що інгібування АДФ - опосередкованого фосфорилування плекстріна (pleckstrin), головного субстрату пкС, викликане антагоністами P2Y₁₂ рецептора, може бути скасоване стимуляцією $\alpha 2$ - адренорецепторів Адреналіну. Додавання тільки Адреналіну викликало помітне фосфорилування плекстріну. Цей ефект має місце за відсутності Gq- стимуляції, так як не пов'язаний з внутрішньоклітинним звільненням Ca²⁺. Фосфорилування плекстріну не відбувалося, коли інкубацію тромбоцитів з Адреналіном проводили у присутності апірази - акцептора АДФ, і антагоністів P2Y₁ і P2Y₁₂ - рецепторів. При дії Адреналіну не виявлялося звільнення щільних гранул проте спостерігалась активація Rap1b. Ці результати демонструють, що Адреналін може модулювати реакцію тромбоцитів на АДФ в основі якої лежить синергізм між стимуляцією Gz -, Gq - і Gi- білків.

Висновок

Фенотип гіпоадренореактивних тромбоцитів демонструє індивідуальну реактивність стосовно агоністів після ЛТ. Зіставлення реакції тромбоцитів на Адреналін і АДФ свідчить, що фенотип гіпоадренореактивних тромбоцитів відповідає на Адреналін більшою мірою, ніж на АДФ.

Перспективи подальших досліджень. Розширення знань стосовно молекулярних механізмів активації тромбоцитів спонукає до пошуку нових фармакологічних мішеней для управління реактивністю тромбоцитів після ЛТ.

Список літератури

1. Кравченко А. М. Феномен гіпоадренореактивності у пацієнтів з хронічним обструктивним пілонефритом / А. М. Кравченко // Питання експериментальної та клінічної медицини: зб. статей. – Донецьк, - 2013. – Вип.17, Т.4. – С. 40 - 45.

2. Haaland H. D. Potentiation by adrenaline of agonist-induced responses in normal human platelets in vitro / H. D. Haaland, H. Holmsen // *Platelets*. – 2011. – Vol. 22(5). – P. 328 - 337.
3. Kapłon-Cieślicka A. Predictors of high platelet reactivity during aspirin treatment in patients with type 2 diabetes / A. Kapłon-Cieślicka, M. Rosiak, M. Postuła [et al.] // *Kardiologia Pol.* – 2013. – Vol. 71(9). – P. 893 - 902.
4. Lova P. Epinephrine-mediated protein kinase C and Rap1b activation requires the co-stimulation of G_z-, G_q-, and G_i-coupled receptors / P. Lova, G. F. Guidetti, I. Canobbio [et al.] // *Thromb Haemost.* – 2011. – Vol. 105(3). – P. 479 - 486.
5. Rosiak M. The effect of doubling the dose of acetylsalicylic acid (ASA) on platelet function parameters in patients with type 2 diabetes and platelet hyperreactivity during treatment with 75 mg of ASA: a subanalysis of the AVOCADO study. / M. Rosiak, M. Postuła, A. Kapłon-Cieślicka [et al.] // *Kardiologia Pol.* – 2013. – Vol. 71(6). – P. 552 - 557.
6. Sola-Visner M. Platelets in the neonatal period: developmental differences in platelet production, function, and hemostasis and the potential impact of therapies / M. Sola-Visner // *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. – 2012. – Vol. 2012. – P. 506 - 511.
7. Vidović A. Exaggerated platelet reactivity to physiological agonists in war veterans with posttraumatic stress disorder / A. Vidović, M. Grubišić-Ilić, D. Kozarić-Kovačić [et al.] // *Psychoneuroendocrinology*. – 2011. – Vol. 36(2). – P. 161 - 172.
8. Zhou D. Q. Hemorrhage during and after percutaneous nephrolithotomy via standard nephrostomy tract / D. Q. Zhou, J. Wang // *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. – 2010. – Vol. 30(12). – P. 2768-2769.

Реферати

ИНДИВИДУАЛЬНАЯ РЕАКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ЛИТОТРИПСИИ

Баринов Э. Ф., Кравченко А. М., Твердохлеб Т. А., Балькина А. О.

Целью исследования было установление особенностей индивидуальной реактивности тромбоцитов у пациентов с хроническим обструктивным пиелонефритом (ХОПН) через 24 часа после выполнения литотрипсии (ЛТ). В исследование включено 70 пациентов, которым выполнили кавитационную контактно-фрезовую ультразвуковую литотрипсию. Для анализа реактивности тромбоцитов (Тц) использовали агонисты в концентрации, соответствующей 50 % агрегации Тц (EC₅₀) у здоровых лиц: АДФ (5 мкМ) и Адреналин (5 мкМ). Оценку агрегации тромбоцитов проводили на анализаторе фирмы ChronoLog (USA). У пациентов с ХОПН выявлена исходная вариабельность сенситивности α₂-адренорецепторов Тц: гипoadренореактивность тромбоцитов встречается чаще (у 41 пациента; 58,6%), чем гиперadренореактивность (24 человека; 34,3%). При этом повышение ответа на Адреналин после ЛТ выявлено у 21 пациента (51,2%) с ХОПН, в 15 (36,6%) случаях реакция на агонист не изменилась и в 5 (12,2%) – снизилась. Реакция фенотипа гипoadренореактивных тромбоцитов на АДФ также представлена тремя возможными вариантами. У 11 (45,8%) пациентов с ХОПН зарегистрировано повышение ответа тромбоцитов на АДФ, у 7 (29,2%) – не выявлено изменений АТц и в 6 (25%) случаях АТц повысилась. Таким образом, фенотип гипoadренореактивных тромбоцитов демонстрирует индивидуальную реактивность после ЛТ.

Ключевые слова: индивидуальная реактивность, агрегация тромбоцитов, хронический обструктивный пиелонефрит.

Стаття надійшла 14.03.2014 р.

INDIVIDUAL REACTIVITY OF PLATELETS IN PATIENTS AFTER LITHOTRIPSY

Barinov E. F., Kravchenko A. N., Tverdohleb T. A., Balykina A. O.

The aim of the study was to establish the features of individual platelet reactivity in patients with chronic obstructive pyelonephritis (COPN) 24 hours after lithotripsy (LT). Study included 70 patients who underwent contact cavitation ultrasonic lithotripsy using Karl Storz-Calcuson apparatus. For analysis of platelets reactivity used agonists in a concentration corresponding to 50% of platelets aggregation (EC₅₀) in healthy subjects: ADP (5 μM) and adrenaline (5 μM). Assessment of platelet aggregation was carried out spectrophotometrically on platelet aggregation analyzer ChronoLog (USA). For analysis we used statistical package MedStat. Baseline variability of platelets α₂-adrenoceptors was revealed in patients COPN with more frequent hypoadrenreactivity (41 patients, 58.6%) compared to hyperadrenreactivity (24 patients, 34.3%). Out of 41 hypoadrenreactive platelets patients increased response to adrenaline after LT was found in 21 patients (51.2%) with COPN; in 15 (36.6%) cases response to the agonist did not change, and in 5 (12.2%) patients it decreased. Reaction to phenotype of hypoadrenreactive platelets ADP is also presented by three possible options. In 11 (45.8%) patients with COPN there was increased platelet response to ADP, 7 (29.2%) - unchanged, and 6 (25%) cases - increased. Thus, the phenotype of hypoadrenreactive platelets demonstrates individual reactivity after LT.

Key words: individual platelet reactivity, lithotripsy, chronic obstructive pyelonephritis.

Рецензент Запорожець Т.М.

УДК 616. 24-002.5-071

С. М. Білаш, В. І. Ільченко, А. К. Воробюхіна, Л. М. Халімон
ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

АКТУАЛЬНІСТЬ ДІАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЬОЗУ НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ

В Україні епідемія туберкульозу. З метою виявлення інфікованих, віражу туберкулінових проб, відбору на ревакцинацію і діагностику поствакцинальної і постінфекційної алергії застосовується туберкулінодіагностика. На сучасному етапі пробу Манту з 2ТЕ витісняє діаскінтест або внутрішньошкірної тест з алергеном туберкульозним рекомбінантним.

Ключові слова: туберкулінодіагностика, діаскінтест.

Туберкульоз - інфекційна хвороба, збудником якої є мікобактерії туберкульозу; характеризується гранулематозно-казеозним та деструктивним ураженням різних тканин і органів, має перебіг з ремісіями, загостреннями та рецидивами, уражує переважно соціальнонеадаптовані групи населення (мігранти,