

комбинация иГКС/ДДБА не дает эффекта в снижении симптомов и обострений, требуется добавление ДДАХ [1, 3].

В настоящее время проводится ряд клинических исследований фиксированной комбинации иГКС/ДДБА/ДДАХ, направленных на изучение эффективности и безопасности тройной комбинации по сравнению с другими вариантами регулярной терапии ХОБЛ. Имеются доказательства преимуществ тройной терапии по сравнению с терапией иГКС/ДДБА. Проводятся исследования по сравнению эффектов комбинации иГКС/ДДБА/ДДАХ и комбинации ДДБА/ДДАХ относительно предотвращения обострений ХОБЛ.

Что касается риска развития пневмоний, связанных с применением иГКС, Европейское медицинское агентство указывает, что снижение частоты обострений ХОБЛ превышает риск увеличения частоты пневмоний, ассоциированных с применением иГКС, а повышение риска возникновения пневмоний не приводит к повышению риска смерти у пациентов [9, 10].

Таким образом, клинические исследования и реальная клиническая практика показывают, что у целого ряда пациентов фиксированная комбинация иГКС/ДДБА или тройная комбинация иГКС/ДДБА/ДДАХ обеспечивают значительные преимущества перед другими схемами лечения.

Пациенты этой категории имеют следующие показания:

- 2 и более обострений в год или 1 обострение, потребовавшее госпитализации на фоне проводимой терапии ДДАХ или ДДБА/ДДАХ;

- бронхиальная астма, манифестирующая в возрасте до 40 лет, в анамнезе [11];

- эозинофилия мокроты или крови вне обострения (по данному биомаркеру нет консенсуса) [1]. По мнению экспертов GOLD 2017, требуется проведение проспективных исследований для оценки эозинофилии в качестве предиктора ответа на терапию иГКС, чтобы определить пороговые значения и их ценность в клинической практике. До сих пор механизм, усиливающий ответ на терапию иГКС у пациентов с ХОБЛ и эозинофилией крови, остается неясным [1].

Как показывает клиническая практика, если терапия комбинацией иГКС/ДДБА приносит пациенту явную пользу (улучшение легочной функции, облегчение симптомов или уменьшение частоты обострений), то ее отмена нецелесообразна. При этом, если у больного ХОБЛ достигнут клинический эффект (отсутствие обострений и выраженных симптомов) на фоне высокой суточной дозы иГКС, то в дальнейшем, через 3 мес., целесообразно постепенное снижение суточной дозы иГКС с высокой до средней или низкой в сочетании с ДДБА или на фоне тройной терапии иГКС/ДДБА/ДДАХ.

Для снижения риска возникновения пневмоний и улучшения эффективности терапии целесообразно использовать экстрамелкодисперсные иГКС, содержащие комбинации, которые оказывают противовоспалительное действие непосредственно в малых дыхательных путях.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Иммунологические и биохимические механизмы восприимчивости туберкулеза при сахарном диабете

Профессор Р.Ю. Абдуллаев¹, профессор О.Г. Комиссарова^{1,2}, А.М. Михайловский³

¹ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва

²ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России

РЕЗЮМЕ

Проблеме туберкулеза у больных сахарным диабетом (СД) в последние годы уделяется все большее внимание. Повышенный интерес обусловлен, с одной стороны, ростом числа больных туберкулезом со множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, а с другой – неуклонным увеличением распространенности СД. Объективная реальность обуславливает актуальность проблемы сочетанной патологии, а также необходимость правильного понимания механизмов развития туберкулезного процесса у этой категории больных.

В обзоре освещены данные литературы об иммунологических и биохимических механизмах восприимчивости организма к туберкулезу при СД. Анализ результатов многочисленных исследований позволяет заключить, что наличие СД ассоциируется с отсроченным иммунным ответом при инфицировании *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ). Гипергликемия вызывает нарушение функции макрофагов, лимфоцитов и нейтрофилов. В частности, снижается хемотаксическая и фагоцитарная функция макрофагов, блокируется экспрессия сигналов от инфицированных макрофагов, снижается скорость миграции лимфоцитов и нейтрофилов, а также уровень цитокинов, связанных с врожденным и приобретенным иммунитетом. Комбинация всех этих процессов на протяжении первых 2-х недель после заражения создает условия для быстрого размножения МБТ и тем самым повышает риск развития туберкулеза.

Ключевые слова: туберкулез, сахарный диабет, восприимчивость, макрофаги, нейтрофилы, лимфоциты, активированные формы кислорода.

Для цитирования: Абдуллаев Р.Ю., Комиссарова О.Г., Михайловский А.М. Иммунологические и биохимические механизмы восприимчивости туберкулеза при сахарном диабете // РМЖ. 2017. № 18. С. 1324–1327.

ABSTRACT

Immunological and biochemical mechanisms of tuberculosis susceptibility in diabetes mellitus

Abdullaev R.Yu.¹, Komissarova O.G.^{1,2}, Mikhailovsky A.M.³¹ Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow² Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow.³ Orenburg State Medical University

The problem of tuberculosis in patients with diabetes mellitus (DM) has been receiving increasing attention in recent years. The growing interest is due, on the one hand, to an increase in the number of patients with multidrug-resistant tuberculosis, and on the other, a steady increase in the prevalence of diabetes. Objective reality determines the urgency of the problem of the combined pathology, as well as the need for a proper understanding of the mechanisms of development of the tuberculous process in this category of patients.

The review covers literature data on the immunological and biochemical mechanisms of susceptibility to tuberculosis in diabetes mellitus. Analysis of the results of numerous studies suggests that the presence of diabetes is associated with a delayed immune response when infected with *Mycobacterium tuberculosis* (MTB). Hyperglycemia causes a disturbance in the function of macrophages, lymphocytes and neutrophils. In particular, the chemotactic and phagocytic function of macrophages decreases, the expression of signals from infected macrophages is blocked, the rate of migration of lymphocytes and neutrophils decreases, as well as the level of cytokines associated with congenital and acquired immunity. The combination of all these processes during the first 2 weeks after infection creates conditions for rapid multiplication of the MTB and thereby increases the risk of tuberculosis.

Key words: tuberculosis, diabetes mellitus, susceptibility, macrophages, neutrophils, lymphocytes, reactive oxygen intermediates.

For citation: Abdullaev R.Yu., Komissarova O.G., Mikhailovsky A.M. Immunological and biochemical mechanisms of tuberculosis susceptibility in diabetes mellitus // *RMJ*. 2017. № 18. P. 1324–1327.

В настоящее время туберкулез остается глобальной проблемой современной медицины. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в мире остается напряженной. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2015 г. 10,4 млн человек заболели туберкулезом и 1,4 млн умерли от этой болезни [1]. Наиболее сложная эпидемиологическая ситуация по туберкулезу складывается в развивающихся странах, на которые приходится 99% смертельных исходов и 95% новых случаев туберкулеза [1]. Напряженность эпидемиологической ситуации по туберкулезу усугубляется неуклонным ростом числа больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ). В 2015 г. в мире насчитывалось 580 тыс. больных туберкулезом с МЛУ *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ). При этом среди впервые выявленных больные с МЛУ МБТ выявлялись в 3,3%, а среди ранее леченных пациентов – в 20% случаев. Более половины больных с МЛУ по туберкулезу находятся в Индии, Китае и Российской Федерации (РФ).

У 9,7% больных с МЛУ по туберкулезу были идентифицированы МБТ с МЛУ к противотуберкулезным препаратам [1].

Последние годы в РФ отмечается улучшение ситуации по туберкулезу: заболеваемость в 2015 г. по сравнению с 2008 г. снизилась в 1,47 раза (с 85,1 до 57,7 на 100 тыс. населения). Показатель смертности уменьшился в 2 раза (с 18,4 в 2008 г. до 9,2 в 2015 г.) [2]. Несмотря на это, ситуация по туберкулезу в РФ в целом продолжает оставаться напряженной. Обусловлено это, с одной стороны, ростом распространенности МЛУ по туберкулезу, а с другой – увеличением числа пациентов с туберкулезом и сопутствующими заболеваниями (ВИЧ-инфекция и сахарный диабет). Если в 2009–2013 гг. имела место стабилизация показателя заболеваемости туберкулезом на уровне 4,0–4,1, то в 2014 г. этот показатель составил 4,6, а в 2015 г. – 5,2 на 100 тыс. населения. Кроме того, отмечается рост доли больных, выделяющих МБТ с МЛУ, среди бактериовыделителей – от 13,0 в 2009 г. до 23,0 в 2015 г. (в 1,77 раза) [2].

Сложность эпидемиологической ситуации по туберкулезу обусловлена также значительным ростом числа больных с со-

путствующим сахарным диабетом (СД). По темпам распространения СД опережает все неинфекционные заболевания. По данным Международной диабетической федерации (МДФ), в 2015 г. в мире насчитывалось около 415 млн больных СД (215,2 млн мужчин, 199,5 млн женщин) [3]. В настоящее время каждый 11-й человек на земле болен СД. По прогнозам МДФ, в 2040 г. болеть СД будет каждый 10-й и число больных достигнет 642 млн человек (328,4 млн мужчин, 313,3 млн женщин) [3]. Высокая заболеваемость туберкулезом отмечается в странах с низким и средним уровнем дохода, где регистрируется 80% случаев СД.

Последние годы в РФ отмечается неуклонный рост заболеваемости СД. По числу больных СД РФ занимает 5-е место в мире [4]. Если в 2000 г., по данным Госрегистра, в РФ было зарегистрировано 2,043 млн пациентов с СД, то в 2015 г. эта цифра составила более 4,3 млн (рост в 2,1 раза). В 2015 г. в РФ число больных СД составило 4 300 563 (СД 1-го типа – 227 530, СД 2-го типа – 3 988 718, другие типы – 54 435) [5].

Значимость проблемы СД для фтизиатров обусловлена тем, что наряду с другими факторами СД является фактором риска развития туберкулеза [6–12]. По данным литературы, у больных СД туберкулез выявляется в 3–14 раз чаще, чем у остального населения [6, 13–15].

В основе повышенной чувствительности больных СД к туберкулезу лежат нарушения процессов, связанных с врожденным и адаптивным иммунным ответом на присутствие в организме МБТ [16–19].

В литературе имеется определенный объем информации, посвященный изучению нарушений функции иммунных клеток (моноцитов/макрофагов, лимфоцитов и нейтрофилов) при гипергликемии. Моноциты/макрофаги играют ключевую роль в защите от туберкулезной инфекции. Имеются данные о том, что при СД нарушаются процессы распознавания, захвата и поглощения МБТ моноцитами/макрофагами. Так, D. Gomez et al. [20] установили, что у больных СД по сравнению со здоровыми скорость захвата и поглощения МБТ моноцитами/макрофагами значительно ниже. Эти нарушения особенно выражены у пациентов с плохим гликемическим контролем.

Ряд авторов наблюдали снижение бактерицидной функции альвеолярных макрофагов при туберкулезе, сочетанном с СД. Так, I. Sugawara et al. [21] установили, что при гипергликемии альвеолярные макрофаги крыс производят меньше оксида азота (NO) после инкубации МБТ по сравнению с альвеолярными макрофагами крыс без гликемии. С.Н. Wang et al. [22] показали, что альвеолярные макрофаги, взятые от пациентов с туберкулезом, сочетанным с СД, в ответ на форбол-12-миристинат-13-ацетат производят меньше активированных форм кислорода (в частности, H_2O_2), чем клетки пациентов без гликемии.

По данным Т.Ф. Смуровой и С.И. Ковалевой [14], липемия и кетоз, которые наблюдаются у больных СД, нарушают фагоцитарную функцию макрофагов. При повышении концентрации триглицеридов в крови часть их задерживается в мезенхимальных элементах легкого и захватывается альвеолярными макрофагами. При недостаточности липолитической активности в альвеолярных макрофагах накапливается большое количество липидов, что приводит к нарушению фагоцитарной активности клеток.

Моноциты/макрофаги играют ключевую роль в регуляции адаптивного иммунного ответа. Имеется ряд экспериментальных и клинических работ, где повышенную восприимчивость к туберкулезу при СД связывают с задержкой иммунной реакции на присутствие инфицированных микобактериями альвеолярных макрофагов. Так, T. Vallerskog et al. [23] в эксперименте установили, что у мышей без гипергликемии через 2 нед. после аэрозольного заражения в тканях легких, вокруг инфицированных МБТ альвеолярных макрофагов скапливались миелоидные клетки. У мышей с гипергликемией в аналогичных условиях вокруг инфицированных МБТ альвеолярных макрофагов наблюдалось лишь небольшое количество миелоидных клеток. По мнению авторов, причиной медленной миграции лейкоцитов при СД являются нарушение (задержка) экспрессии сигналов от МБТ-инфицированных макрофагов и поздняя миграция IFN- γ -продуцирующих Т-клеток [23].

G.W. Martens et al. [24] в эксперименте на мышах изучали влияние гипергликемии на восприимчивость туберкулеза. Мышей линии C57BL/6 для создания гипергликемии обрабатывали стрептозоцином и затем заражали МБТ штамма Erdman. Контрольную группу составили мыши без гликемии. Было установлено, что через 8 и 16 нед. после заражения у мышей с гипергликемией наблюдается более высокая бактериальная нагрузка с большим объемом воспалительных процессов в легких по сравнению с мышами без гипергликемии. При этом абсолютные количества CD4+ и CD8+ Т-клеток, макрофагов и нейтрофилов, а также уровни IFN- γ , интерлейкина (IL)1 и фактора некроза опухоли α (ФНО- α) в легочной ткани через 16 нед. после заражения были выше у мышей с гипергликемией. По экспрессии индуцибельной синтазы оксида азота различий между группами не выявлено [24]. Как видно из приведенных данных, несмотря на избыток всех основных типов иммунокомпетентных клеток и цитокинов, которые обычно ассоциируются с успешной защитой от туберкулеза, специфический процесс протекал тяжелее. Поэтому авторы в другом эксперименте проводили отслеживание иммунного ответа начиная с 7-го дня после заражения и установили, что наиболее низкие уровни IFN- γ в легких у мышей с гипергликемией наблюдаются в первые 2 нед. после заражения МБТ, и именно в этот период обнаруживается значительное повышение бактериальной нагрузки в легких

[24]. Эта разница в ранней продукции IFN- γ между животными с гипергликемией и без нее нивелировалась к 4-й неделе после заражения. В более поздние сроки после заражения в легких у мышей с гипергликемией число иммунокомпетентных клеток было больше и выявлялись более высокие уровни цитокинов [24].

S. Yamashiro et al. [25] установили, что число колониеобразующих единиц МБТ в легочной ткани мышей с гипергликемией (обработанных стрептозоцином) через 14 дней после внутривенного заражения МБТ штамма H37Rv значительно выросло. При этом уровень IFN- γ в гомогенате легочной ткани у животных с гипергликемией был значительно меньше. Через 35 дней после заражения число колониеобразующих единиц МБТ было в 3 раза больше по сравнению с предыдущим сроком. К этому сроку наблюдался рост уровня IFN- γ . В группе животных с гипергликемией, которых начиная со 2-го дня после заражения лечили инсулином, бактериальная нагрузка через 35 дней была значительно ниже по сравнению с таковой у животных, не получивших инсулина [25].

В литературе описан ряд клинических исследований, посвященных изучению нарушений врожденного и приобретенного иммунного ответа. Так, по данным Д.А. Адамбекова [26], иммуносупрессия у больных СД проявляется повышением уровня CD8-клеток (Т-супрессоров) и соответственно более низким соотношением CD4/CD8 (Тх/Тс), повышением содержания В-лимфоцитов и снижением уровня иммуноглобулина А. R. Al-Attayah et al. [27] установили, что у больных туберкулезом легких в адаптивном ответе происходит сдвиг в сторону Т-хелперов 2 (Th2). Для адекватного ответа при инфицировании МБТ предпочтителен сдвиг в сторону Т-хелперов 1, которые вырабатывают ИНФ- γ и IL-2, стимулируют пролиферацию цитотоксических Т-лимфоцитов и активируют макрофаги [27]. V.I. Restrepo et al. [28] выявили, что при СД нарушается регуляция синтеза цитокинов, связанных с врожденным (IL-1 β , IL-6, ФНО- α , ИЛ-8) и приобретенным (ИЛ-10, ИЛ-2, ИНФ- γ) иммунным ответом, особенно у пациентов с повышенным уровнем гликированного гемоглобина.

По данным N.P. Kumar [29], у больных туберкулезом и СД повышаются уровни цитокинов IFN- γ , IL-2, IL-5 и IL-17A по сравнению с пациентами без диабета. Q. Zhang et al. [30] установили, что больные туберкулезом, сочетанным с СД, имели более высокий процент NK-клеток в периферической крови и бронхоальвеолярном лаваже по сравнению с пациентами с туберкулезом без СД.

Имеются немногочисленные работы, посвященные изучению роли нейтрофилов при СД. Установлено, что гипергликемия способствует повышению адгезии [31], снижению хемотаксиса [32], дефекту фагоцитоза [17, 33], а также снижению бактерицидной активности нейтрофилов [34, 35]. По данным ряда авторов, гликозилированный коллаген препятствует миграции нейтрофилов [36, 37]. Эти данные позволяют заключить, что при гипергликемии из-за развития определенных барьеров наблюдается отсроченная воспалительная реакция.

В настоящее время в качестве одного из факторов, способствующих повышенной восприимчивости к туберкулезу у больных СД, рассматривается эпигенетическое перепрограммирование, приводящее к посттрансляционной модификации хроматина и изменению экспрессии генов. По данным F. Miao et al. [38, 39], Т-клетки периферической крови, полученные от больных СД 1-го и 2-го типа, имеют

ярко выраженный профиль диметилирования гистона H3-лизина-9-хроматина. По материалам ряда авторов, при СД происходит опосредованное активированными формами кислорода (АФК) повреждение ДНК моноцитов периферической крови, одним из последствий которого является ускорение теломера, что способствует ускорению их старения [40, 41].

В литературе накопился определенный объем информации о биохимических механизмах, участвующих в регуляции иммунных реакций и играющих важную роль в восприимчивости туберкулеза при СД. При гипергликемии нарушается физиологический механизм утилизации глюкозы и соответственно включаются альтернативные пути ее окисления, в процессе которых вырабатывается избыток АФК, первым и главным из которых является супероксиданион (O_2^-) [40, 42, 43]. Будучи мощными окислителями, АФК способны изменять структуру белков и нуклеиновых кислот, а также инициировать перекисное окисление мембранных липидов [44]. Под влиянием АФК увеличивается содержание полиолов и гексозаминов, повышается активность протеинкиназы С, растет уровень конечных продуктов гликирования и усиленно экспрессируются их рецепторы [18]. Полиолы, потребляя НАДФН (Никотинамидадениндинуклеотид, восстановленная форма), снижают уровень одного из важных компонентов глутатион-редокс-системы – восстановленного глутатиона. В результате снижается скорость процессов нейтрализации АФК и увеличивается окислительный стресс [45]. Гексозамин способствует гиперпродукции уридиндифосфат-N-ацетилглюкозамина, который может вызывать изменение функции ядерных и цитоплазматических белков, включая факторы транскрипции [46]. Метилглиоксал (конечный продукт гликирования) способствует апоптозу макрофагов, инфицированных МБТ [47]. Под влиянием АФК ингибируется активность глицеральдегидфосфатдегидрогеназы, что приводит к повышению внутриклеточного уровня триозофосфата, который является предшественником диацилглицерина (активатора протеинкиназы С). В результате происходит патологическое повышение активности β - и δ -изоформ протеинкиназы С [48]. Установлено, что АФК стимулируют экспрессию не только рецепторов конечных продуктов гликирования, но и белков, участвующих во внутриклеточных процессах дифференцировки [49]. Все эти процессы в конечном итоге могут привести к нарушению иммунного ответа и повышению восприимчивости больных СД к туберкулезу.

Среди различных механизмов, лежащих в основе повышенной восприимчивости к туберкулезу, также рассматривается дефицит витамина D. Относительный риск развития туберкулеза при дефиците витамина D равняется 2,9 (95% ДИ: 1,3–6,5). *In vitro* установлено, что фагоцитоз МБТ моноцитами и макрофагами в значительной степени зависит от концентрации этого витамина [50].

Заключение

Результаты приведенных многочисленных исследований позволяют заключить, что наличие СД ассоциируется с отсроченным иммунным ответом при инфицировании МБТ. Гипергликемия вызывает нарушение функции макрофагов, лимфоцитов и нейтрофилов. В частности, снижается хемотаксическая и фагоцитарная функция макрофагов, блокируется экспрессия сигналов от инфицированных макрофагов, снижается скорость миграции лимфоцитов и

нейтрофилов, а также уровень цитокинов, связанных с врожденным и приобретенным иммунитетом. Комбинация всех этих процессов на протяжении первых 2-х недель после заражения создает условия для чрезмерного размножения МБТ и тем самым повышает риск развития туберкулеза.

Литература

1. WHO/HTM/TB/2015.22 Global Tuberculosis report 2015. [Electronic resource] // 1. WHO [Official website]. URL: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en (accessed: 07.02.2017).
2. Нецаева О.Б. Предварительные результаты эпидемиологических показателей по туберкулезу за 2015 год [Электронный ресурс] // ФГБУ ЦНИИОИЗ Минздрава России [Официальный сайт]. URL: <http://www.mednet.ru/ru/czentr-monitoringa-tuberkuleza.html> (дата обращения: 07.02.2017) [Nechaeva O.B. Predvaritel'nye rezultaty jepidemiologicheskikh pokazatelej po tuberkulezu za 2015 god. [Jelektronnyj resurs] // FGBU CNIIOIZ Minzdrava Rossii [Ofic. saj]. URL: <http://www.mednet.ru/ru/czentr-monitoringa-tuberkuleza.html> (data obrashhenija: 07.02.2017) (in Russian)].
3. IDF Diabetes Atlas. Seventh Edition revision 2015 [Electronic resource] // IDF [Official website]. URL: <http://www.idf.org/diabetesatlas>. (accessed: 07.02.2017).
4. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритм специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом // Сах. диабет. 2015. №1S. С. 1–112 [Dedov I.I., Shestakova M.V. Algoritm specializirovannoj medicinskoj pomoshhi bol'nym saharnym diabetom // Sah. diabet. 2015. №1S. S. 1–112 (in Russian)].
5. Госреестр СД. Данные 2000 2015 [Электронный ресурс] // URL: <http://diaregistry.ru> (дата обращения: 07.02.2017) [Gosregistr SD. Dannye 2000 2015 [Jelektronnyj resurs] // URL: <http://diaregistry.ru> (data obrashhenija: 07.02.2017) (in Russian)].
6. Комиссарова О.Г. Туберкулез легких у больных сахарным диабетом // Туберкулез и болезни легких. 2012. №11. С. 3–7 [Komissarova O.G. Tuberkulez legkih u bol'nyh saharnym diabetom // Tuberkulez i bolezni legkih. 2012. №11. S. 3–7 (in Russian)].
7. Adeyibi T., Weigl B., Greb H. et al. New screening technologies for type 2 diabetes mellitus appropriate for use in tuberculosis patients // PHA. 2013. Vol. 3 (Suppl.1). P.10–17.
8. Dobler C.C., Flack J.R., Marks G.B. Risk of tuberculosis among people with diabetes mellitus: an Australian nationwide cohort study // BMJ Open. 2012. Vol. 2. P. e000666.
9. Dooley K.E., Chaisson R.E. Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics // Lancet Infect. Dis. 2009. Vol. 9(12). P. 737–746.
10. Goldhaber-Fiebert J.D., Jeon C.Y., Cohen T., Murray M.B. Diabetes mellitus and tuberculosis in countries with high tuberculosis burdens: individual risks and social determinants // International J. Epidemiol. 2011. Vol.40. P.417–428
11. Lee A.Y., Chung S.S. Contributions of polyol pathway to oxidative stress in diabetic cataract // FASEB J. 1999. Vol.13. P.23–30.
12. Stevenson C.R., Critchley J.A., Forouhi N.G. et al. Diabetes and the risk of tuberculosis: a neglected threat to public health? // Chronic Illn. 2007. Vol. 3. P.228–245.
13. Карачунский М.А., Гергерт В.Я., Яковлева О.Б. Особенности клеточного иммунитета при туберкулезе легких у больных сахарным диабетом // Пробл. туб. 1997. №6. С.59–60 [Karachunskij M.A., Gergert V.Ya., Yakovleva O.B. Osobennosti kletochnoho immuniteta pri tuberkuleze legkih u bol'nyh saharnym diabetom // Probl. tub. 1997. №6. S.59–60 (in Russian)].
14. Смурова Т.Ф., Ковалева С.И. Туберкулез и сахарный диабет. М.: Медкнига. 2007. 317 с. [Smurova T.F., Kovaleva S.I. Tuberkulez i saharnyj diabet. M.: Medkniga. 2007. 317 s. (in Russian)].
15. Van Crevel R., Beiger M., Ottenhoff T.H. et al. Possible mechanisms underlying increased susceptibility of diabetes patients to TB // Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2014. Vol. 18(11). P. S5.
16. Geerlings S.C., Hopelman A.I. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). // FEMS Immunol. Med. Microbiol. 1999. Vol.26. P.259–265.
17. Marthofer W., Stein M., Schleinkofer L., Federlin K. Evidence of ex vivo and in vitro impaired neutrophil oxidative burst and phagocytic capacity in type 1 diabetes mellitus // Diabetes Res. Clin. Pract. 1993. Vol.19. P.183–188.
18. Martinez N., Kornfeld H. Diabetes and immunity to tuberculosis // Eur. J. Immunol. 2014. Vol.44(3). P.617–626. doi:10.1002/eji.201344301.
19. Tsukaguchi K., Yoneda T., Yoshikawa M. Case study of interleukin-1 beta, tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 production by peripheral blood monocytes in patients with diabetes mellitus complicated by pulmonary tuberculosis // Kekkaku. 1992. Vol.67. P.755–760.
20. Gomez D., Twhirwa M., Schlesinger L., Restrepo B. Reduced Mycobacterium tuberculosis association with monocytes from diabetes patients that have poor glucose control // tuberculosis. 2013. Vol.93. P.192–197.
21. Sugawara I., Mizuno S. Higher susceptibility of type 1 diabetic rats to Mycobacterium tuberculosis infection // Tohoku. J. Exp. Med. 2008. Vol.216. P.363–370.
22. Wang C.H., Yu C.T., Lin H.C. et al. Hypodense alveolar macrophages in patients with diabetes mellitus and active pulmonary tuberculosis // Tuberc. Lung Dis. 1999. Vol.79. P.235–242.
23. Vallerskog T., Martens G., Kornfeld H. Diabetic mice display adaptive immune response to Mycobacterium tuberculosis // J. Immunol. 2010. Vol.184. P.6275–6282.
24. Martens G.W., Arian M. C., Lee J. et al. Tuberculosis Susceptibility of Diabetic Mice // Am. J. Respir. Cell Molecul. Biol. 2007. Vol.37. P.518–524.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>