

Сахарный диабет как фактор риска развития туберкулеза: патофизиологические аспекты

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

¹Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, Москва

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

³Оренбургский областной клинический противотуберкулезный диспансер

Diabetes mellitus as a risk factor for tuberculosis: pathophysiological aspects

O. Komissarova^{1,2}, R. Abdullaev¹, A. Michaylovskiy³

¹Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

³Orenburg Regional Antituberculosis Clinic

© Коллектив авторов, 2017 г.

Резюме

В настоящем обзоре приведены данные из разных регионов мира, свидетельствующие, что сахарный диабет является фактором риска развития туберкулеза. Кроме того, освещены данные литературы об иммунологических и биохимических механизмах восприимчивости туберкулезу при сахарном диабете. Анализ результатов многочисленных исследований позволяет заключить, что наличие сахарного диабета 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 нед после заражения создает условия для быстрого размножения МБТ и тем самым повышает риск развития туберкулеза.

Ключевые слова: туберкулез, сахарный диабет, иммуносупрессия, активированные формы кислорода, конечные продукты гликирования

Summary

This review presents data from various regions of the world indicating that diabetes is a risk factor for the development of tuberculosis. In addition, the literature data on the immunological and biochemical mechanisms of susceptibility to tuberculosis in diabetes mellitus are given. Analysis of the results of some studies suggest that the presence of diabetes mellitus is associated with a delayed immune response when infected with *M. tuberculosis*. 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 two weeks after infection creates conditions for rapid multiplication of the *M. tuberculosis* and thereby increases the risk of tuberculosis.

Key words: tuberculosis, diabetes mellitus, immunosuppression, reactive oxygen species, glycation end products

В настоящее время туберкулез остается глобальной проблемой современной медицины. Ситуация по туберкулезу в мире остается напряженной. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), 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 эпидемической ситуации по туберкулезу усугубляется неуклонным ростом числа больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя. В 2015 г. у 580 000 людей в мире развился туберкулез с МЛУ-МБТ. При этом среди впервые выявленных больных МЛУ-МБТ выявлялись в 3,3%, а среди ранее леченых пациентов — в 20% случаев. Более половины больных МЛУ туберкулезом проживают в Индии, Китае и Российской Федерации (РФ). У 9,7% больных МЛУ туберкулезом были идентифицированы МБТ с широкой лекарственной устойчивостью [1].

В последние годы в Российской Федерации отмечается значительное снижение заболеваемости и смертности от туберкулеза. Заболеваемость туберкулезом в РФ в 2015 г. по сравнению с 2008 г. снизилась в 1,47 раза (если в 2008 г. заболеваемость туберкулезом составляла 85,1, то в 2015 г. — 57,7 человек 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 снижение отдельных эпидемиологических показателей, ситуация по туберкулезу в Российской Федерации продолжает оставаться напряженной. Обусловлено это, с одной стороны, ростом распространенности МЛУ туберкулеза, а с другой — увеличением числа пациентов туберкулезом с сопутствующими заболеваниями. Большой вклад в ухудшение эпидемиологической обстановки по туберкулезу вносят ВИЧ-инфекция и сахарный диабет. Если в 2009–2013 гг. имела место стабилизация показателя заболеваемости МЛУ туберкулезом на уровне 4,0–4,1, то в 2014 г. этот показатель составил 4,6, а в 2015 г. — 5,2 случая на 100 тыс. населения. Кроме того, отмечается рост доли больных МЛУ туберкулезом среди бактериовыделителей от 13,0 в 2009 до 23,0 в 2015 г. (1,77 раза) [2].

Сложность эпидемической ситуации по туберкулезу обусловлена также значительным ростом числа больных с сопутствующим сахарным диабетом. Сахарный диабет (СД) по темпам распространения опережает все неинфекционные заболевания. По данным Международной диабетической федерации (МДФ), в 2015 г. в мире насчитывалось 415 млн больных СД (мужчин 215,2 млн, женщин — 199,5 млн) [3].

В настоящее время каждый 11-й человек на Земле болен СД. По прогнозам МДФ, в 2040 г. число больных СД достигнет 642 млн человек и каждый 10-й будет болеть СД (мужчин — 328,4 млн, женщин — 313,3 млн) [3]. 80% случаев СД регистрируется в странах с низким и средним уровнем доходов, где наблюдается и высокая заболеваемость ТБ. В странах с высоким уровнем доходов 91% больных страдают СД 2-го типа.

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

Значимость проблемы сахарного диабета для фтизиатров обусловлена тем, что наряду с другими факторами СД является фактором риска развития туберкулеза [5]. Некоторые крупномасштабные продольные когортные исследования убедительно свидетельствуют об этом. Так, С.С. Leung и соавт. (2008) в когортном исследовании 42 116 больных, находившихся в стационарах Гонконга в период 2000–2005 гг., установили, что наличие СД является фактором риска развития активного туберкулеза легких с бактериовыделением. При этом риск развития туберкулеза в значительной степени был связан с декомпенсированностью СД [6]. При уровне гликированного гемоглобина (HbA1c) менее 7% риск развития туберкулеза был низким (относительный риск равнялся 0,68; 95% ДИ 0,33–1,36). Напротив, у пациентов с плохой контролируемостью гликемии (HbA1c >7%) риск развития туберкулеза был значительно выше (ОР=2,56; 95% ДИ 1,95–3,35) [6].

В Южной Корее 3-летнее продольное исследование с участием 800 000 государственных служащих показало, что относительный риск развития туберкулеза у больных сахарным диабетом по сравнению с недиабетическим контролем составил 3,47 (95% ДИ 2,98–4,03) [7].

В Индии, по данным V. Viswanathan и соавт. (2012), нарушение углеводного обмена наблюдается у 49% пациентов туберкулезом легких. Из них у 25% был выявлен СД и у 24% — пограничные нарушения углеводного обмена (ПНУО) [8].

V. Hall и соавт. (2011) установили, что в странах Африки к югу от Сахары распространенность туберкулеза, сочетанного с СД, колеблется в пределах от 1% (в Уганде) до 12% (в Кении) [9].

В Австралии, в стране с низким бременем туберкулеза (заболеваемость туберкулезом составляет 5,8 на 100 тыс. населения), риск развития туберкулеза среди

больных СД умеренный (с поправкой относительный риск составляет 1,48; 95% ДИ 1,04–2,10) [10].

По данным А. Perez и соавт. (2006), в штате Техас (США) среди жителей, болеющих СД в приграничных с Мексикой регионах, туберкулез развивается в 3,1 раза чаще по сравнению с жителями без СД (95% ДИ 2,27–4,26) [11].

S.S. Jick и соавт. (2006), изучив все случаи туберкулеза в Великобритании в период 1990–2001 гг., установили, что отношение шансов для туберкулеза среди больных СД с учетом возраста, пола и специальности составляет 3,8 (95% ДИ 2,3–6,1) [12].

C.Y. Jeon и соавт. (2010) при метаанализе 12 исследований по скринингу туберкулеза у больных СД установили, что распространенность туберкулеза у лиц с СД колеблется в пределах от 1,7 до 36% [13].

СД является наиболее значимым фактором риска развития туберкулеза, чем ВИЧ-инфекция, поскольку число людей, страдающих диабетом, значительно больше. Так, S. Gupta и соавт. (2011) по результатам ретроспективного исследования установили, что СД являлся фактором риска для развития туберкулеза легких в 30,9% случаев, а ВИЧ-инфекция — лишь в 10,6% [14]. По данным E. Corbett и соавт. (2003), развитию туберкулеза СД способствовал в пять раз чаще, чем ВИЧ-инфекция (25% против 5%) [15].

Эти крупные исследования с участием нескольких тысяч пациентов убедительно показывают, что сахарный диабет является значимым фактором риска развития активного туберкулеза.

Отношения между ТБ и СД являются двунаправленными. Туберкулез может привести к развитию нового случая СД [13, 16].

Туберкулез нарушает толерантность к глюкозе и вызывает гипергликемию [13, 17]. По данным ряда авторов, СД у больных туберкулезом развивается в 3–5 раз чаще, чем у остального населения [5, 17, 18]. D. Christopher и соавт. (2014) при обследовании больных туберкулезом легких у 23,8% из 1980 человек выявили нарушения углеводного обмена. У 91,5% пациентов был диагностирован СД 2-го типа, у 1,5% — СД 1-го типа и у 7,0% — пограничные нарушения углеводного обмена [16]. По данным B.I. Restrepo и соавт. (2011), в штате Техас (США) нарушение углеводного обмена среди больных туберкулезом диагностировалось у 39%, а в Мексике — у 36% [19]. Метаанализ 18 исследований по скринингу нарушений углеводного обмена у больных туберкулезом показал, что распространенность СД у этой категории пациентов высока и варьирует в диапазоне от 1,9 до 35%. [13].

Несмотря на то, что причиной нарушения углеводного обмена при туберкулезе может быть тяжелый стресс, связанный с самой инфекцией, основным фактором в этом процессе является гипопункция

поджелудочной железы [13, 18]. Активный туберкулез является известной причиной панкреатита, который может проявить себя только после развития сахарного диабета. В эксперименте на кроликах установлено, что при развитии туберкулеза на фоне уже существующего аллоксанового диабета наблюдается уменьшение размеров поджелудочной железы и уменьшение числа бета-клеток [5, 18].

Касаясь вопроса последовательности возникновения СД и туберкулеза при их сочетании, следует отметить, что в большинстве случаев туберкулез присоединяется к диабету (75–85%), в 5–10% туберкулез предшествует диабету и в 15–20% случаев оба заболевания выявляются одновременно. Наиболее тяжелое течение приобретает первый вариант сочетания заболеваний [5, 18].

В последние десятилетия распространенность туберкулеза, сочетанного с СД, в странах с низким и средним уровнем дохода резко возросла и представляет серьезную угрозу для глобального здравоохранения, что заставляет уделять большое внимание этой проблеме. На протяжении последних 5 лет на конференциях Всемирного Союза по борьбе с легочными заболеваниями, а также на конгрессах Европейского респираторного общества одной из главных обсуждаемых тем является туберкулез у больных с сопутствующим СД. Кроме того, в Бали (Индонезия) 2–3 ноября 2015 г. при поддержке международного союза по борьбе с туберкулезом и Всемирного фонда по диабету был проведен первый Международный саммит, посвященный туберкулезу у больных СД. По завершении этого саммита была подписана декларация Бали по принятию эффективных мер для борьбы с надвигающейся ко-эпидемией — туберкулез и сахарный диабет [20].

Повышенная восприимчивость к туберкулезу показана также на моделях животных с сочетанной патологией — туберкулез и сахарный диабет. O. Saiki и соавт. (1980) при инфицировании мышей с гипергликемией, вызванной с использованием стрептозоточина (разрушает инсулин-синтезирующие клетки), установили, что через 3 мес после инфицирования более 90% мышей умерли [21]. В группе мышей, инфицированных МБТ без гликемии, к этому сроку умерло менее 10% животных.

В основе повышенной чувствительности больных с СД к туберкулезу лежат нарушения процессов, связанных с врожденным и адаптивным иммунным ответом на присутствие в организме МБТ. В литературе имеется определенный объем информации, посвященной изучению нарушения функций иммунных клеток (моноциты/макрофаги, лимфоциты и нейтрофилы) при гипергликемии. Моноциты/макрофаги играют ключевую роль в защите от туберкулезной инфекции.

Имеются данные о том, что при СД нарушается процесс распознавания, захвата и проглатывания МБТ моноцитами/макрофагами. Так, D. Gomez и соавт. (2013) установили, что у больных СД по сравнению со здоровыми скорость захвата и проглатывания МБТ моноцитами/макрофагами значительно ниже. Эти нарушения особенно выражены у пациентов с плохим гликемическим контролем [22].

Ряд авторов наблюдали снижение бактерицидной функции альвеолярных макрофагов при туберкулезе, сочетанном с СД. Так, I. Sugawara и соавт. (2008) установили, что при гипергликемии альвеолярные макрофаги (AM) крыс производят меньше оксида азота (NO) после инкубации с МБТ по сравнению с AM крыс без гликемии [23]. С.Н. Wang и соавт. (1999) показали, что альвеолярные макрофаги от пациентов с туберкулезом, сочетанным с СД, в ответ на форбол 12-миристат 13-ацетат производят меньше H_2O_2 , чем клетки пациентов без гликемии [24].

По данным Т.Ф. Смуровой и С.И. Ковалевой (2007), липемия и кетоз, которые наблюдаются у больных сахарным диабетом, нарушают фагоцитарную функцию макрофагов [18]. 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 их фагоцитарной активности.

Моноциты/макрофаги играют ключевую роль в регуляции адаптивного иммунного ответа. В литературе 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 и соавт. (2010) в эксперименте установили, что у мышей без гипергликемии через 2 нед после аэрозольного заражения в тканях легких вокруг инфицированных микобактериями альвеолярных макрофагов скапливались миелоидные клетки [25]. У мышей с гипергликемией в аналогичных условиях вокруг инфицированных МБТ AM 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 ИФН- γ -продуцирующих Т-клеток [25].

G.W. Martens и соавт. (2007) в эксперименте на мышах изучали влияние гипергликемии на восприимчивость туберкулеза [26]. Мышей линии C57BL/6 для создания гипергликемии обрабатывали со стреп-

тозотоцином и затем заражали *M. tuberculosis* штамма Erdman. Контрольную группу составили мыши без гликемии. 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 интерферона-гамма (ИФН- γ), ИЛ-1 и ФНО- α в легочной ткани через 16 нед после заражения были выше у мышей с гипергликемией. По экспрессии индуцибельной синтазы оксида азота различия между группами не выявлены. 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. И поэтому авторы в другом эксперименте проводили отслеживание иммунного ответа, начиная с 7-го дня после заражения, и установили, что наиболее низкие уровни ИФН- γ в легких у мышей с гипергликемией наблюдаются в период первых 2 нед после заражения МБТ, и именно в этот период обнаруживается значительное повышение бактериальной нагрузки в легких. Эта разница в ранней продукции ИФН- 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 [26].

S. Yamashiro и соавт. (2005) установили, что число колониеобразующих единиц (КОЕ) МБТ в легочной ткани мышей с гипергликемией (обработанных стрептозотоцином) через 14 дней после внутривенного заражения *M. tuberculosis* штамма H37Rv значительно возросло. При этом уровень ИФН- γ в гомогенате легочной ткани у животных с гипергликемией был значительно меньше. Через 35 дней после заражения число КОЕ МБТ было в 3 раза больше по сравнению с предыдущим сроком. К этому сроку наблюдался рост уровня ИФН- γ . В группе животных, гипергликемию которых, начиная со 2-го дня после заражения, лечили инсулином, бактериальная нагрузка через 35 дней была значительно ниже по сравнению с животными, не получившими инсулин [27].

В литературе имеется ряд клинических исследований, посвященных изучению нарушений врожденного и приобретенного иммунного ответа. В.И. Restrepo и соавт. (2008) показали, что при СД нарушается регуляция синтеза цитокинов, связанных с врожденным (ИЛ-1 β ; ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-8) и приобретенным иммунитетом (ИЛ-10, ИЛ-2, ИФН- γ), особенно

у пациентов с повышенным уровнем гликированного гемоглобина [28]. По данным N.P. Kumar (2013), у больных туберкулезом и СД повышаются уровни цитокинов ИФН- γ , ИЛ-2, ИЛ-5 и ИЛ-17А по сравнению с недиабетическими пациентами [29]. Q. Zhang и соавт. (2011) установили, что больные туберкулезом, сочетанным с СД, имели более высокий процент NK-клеток в периферической крови и бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) по сравнению с больными туберкулезом без СД [30].

В литературе имеются немногочисленные работы, посвященные изучению роли нейтрофилов при СД. Установлено, что гипергликемия способствует повышению адгезии, снижению хемотаксиса, дефекту фагоцитоза, а также снижению бактерицидной активности нейтрофилов [31, 32]. Обнаружено, что гликированный коллаген препятствует миграции нейтрофилов [32]. 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 туберкулезу у больных СД, рассматривается эпигенетическое перепрограммирование, приводящее к посттрансляционной модификации хроматина, которая влияет на экспрессию генов. По данным F. Giacco, M. Brownlee и соавт., при СД происходит опосредованное активированными формами кислорода (АФК) повреждение ДНК моноцитов периферической крови, одним из последствий которого является укорочение теломера, что способно ускорить их старение [33].

В литературе накопился определенный объем информации о биохимических механизмах, участвующих в регуляции иммунных реакций и играющих важную роль в восприимчивости туберкулеза при сахарном диабете. 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^-) [33–35]. Являясь мощными окислителями, АФК способны изменять структуру белков и нуклеиновых кислот, а также инициировать перекисное окисление мембранных липидов [34]. Под влиянием АФК увеличивается содержание полиолов и гексозааминов, повышается активность протеинкиназы С (ПКС), возрастает уровень конечных продуктов гликирования (КПГ) и усиленно экспрессируются их рецепторы. Полиолы, потребляя НАДФН, снижают уровень одного из важных компонентов глутатион-редокс системы — восстановленного глу-

татиона. В результате снижается скорость процессов нейтрализации АФК и увеличивается окислительный стресс [25, 35]. Гексозамин способствует гиперпродукции уридиндифосфат-N-ацетилглюкозамина, который, в свою очередь, может вызывать изменение функции ядерных и цитоплазматических белков, включая факторы транскрипции [35]. Метилглиоксаль (конечный продукт гликирования) способствует апоптозу макрофагов, инфицированных с МБТ [35]. Под влиянием АФК ингибируется активность глицеральдегид-фосфатдегидрогеназы, что приводит к повышению внутриклеточного уровня триозафосфата, который является предшественником диацилглицерина (активатора ПКС). В результате происходит патологическое повышение активности β - и δ -изоформ ПКС [35]. Установлено, что АФК стимулируют экспрессию не только рецепторов КПГ, но к белкам, участвующим во внутриклеточных процессах дифференцировки [35].

Заключение

Проблеме туберкулеза у больных сахарным диабетом в последние годы уделяется все большее внимание. Повышенный интерес обусловлен объективными факторами: с одной стороны — ростом числа больных туберкулезом со множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя, наличие которой является одним из ведущих факторов, снижающих эффективность этиотропной терапии, с другой — неуклонным увеличением распространенности сахарного диабета. Эпидемия СД может привести к всплеску туберкулеза в эндемичных районах (странах Азии и Африки, РФ). Данная объективная реальность объясняет актуальность проблемы сочетанной патологии, а также необходимость правильного понимания механизмов развития туберкулезного процесса у этой категории больных.

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 нед после заражения создает условия для быстрого размножения МБТ и тем самым повышает риск развития туберкулеза.

Список литературы

1. WHO/HTM/TB/2016.13 Global Tuberculosis report 2016. [Electronic resource]. WHO [Official website]. URL: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en.
2. Нечаева О.Б. Предварительные результаты эпидемиологических показателей по туберкулезу за 2015 год. ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России [Официальный сайт]. <http://www.mednet.ru/ru/czentr-monitoringa-tuberkuleza.html>. Nechaeva O.B. Predvaritel'nye rezul'taty epidemiologicheskikh pokazatelei po tuberkulezu za 2015 god.
3. IDF Diabetes Atlas. Seventh Edition revision 2015. IDF [Official website]. <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
4. Госрегистр. Данные 2000–2015. <http://diaregistry.ru>.
5. Комиссарова О.Г. Туберкулез легких у больных сахарным диабетом // Туберкулез и болезни легких. 2012. № 11. С. 3–7. Komissarova O.G. Tuberkulez legkikh u bol'nykh sakharnym sakharnym diabetom // Tuberkulez i bolezni legkikh. 2012. N 11. S. 3–7.
6. Leung C.C., Lam T.H., Chan W.M. et al. Diabetic Control and Risk of Tuberculosis: A Cohort Study. *Am. J. Epidemiol.* 2008. Vol. 167, N 12. P. 1486–1494.
7. Kim S.J., Hong Y.P., Lew W.J. et al. Incidence of pulmonary tuberculosis among diabetics // *Tuberc. Lung Dis.* 1995. Vol. 76. P. 529–533.
8. Viswanathan V., Kumpatla S., Aravindalochanan V. et al. Prevalence of diabetes and pre-diabetes and associated risk factors among tuberculosis patients in India // *PLoS Med.* 2012. Vol. 7. P. e41367.
9. Hall V., Thomsen R., Henriksen O., Lohse N. Diabetes in Sub Saharan Africa 1999–2011: epidemiology and public health implications. A systematic review // *BMC Public Health.* 2011. Vol. 11. P. 564.
10. 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.
11. Perez A., Brown H.S. 3rd, Restrepo B.I. Association between tuberculosis and diabetes in the Mexican border and non-border regions of Texas // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2006. Vol. 74. P. 604–611.
12. Jick S.S., Lieberman E.S., Rahman M.U., Choi H.K. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis // *Arthritis Rheum.* 2006. Vol. 55. P. 19–26.
13. Jeon C.Y., Harries A.D., Baker M.A. et al. Bi-directional screening for tuberculosis and diabetes: a systematic review // *Trop. Med. Int. Health.* 2010. Vol. 15, N 11. P. 1300–1314.
14. Gupta S., Shenoy V., Mukhopadhyay C. et al. Role of risk factors and socio-economic status in pulmonary tuberculosis: a search for the root cause in patients in a tertiary care hospital, South India // *Trop. Med. Int. Health.* 2011. Vol. 16. P. 74–78.
15. Corbett E., Watt C., Walker N. et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic // *Arch. Intern. Med.* 2003. Vol. 169. P. 1009–1021.
16. Christopher D., Mitras S., Sarojini Y. et al. Burden of diabetes among patients with tuberculosis: ten-year experience in an Indian tertiary care teaching hospital // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2014. Vol. 18, N 11 (Suppl.1). P. 136.
17. Niazi A.Kh., Kalra S. Diabetes and tuberculosis: a review of the role of optimal glycemic control // *J. Diabetes Metabolic Disorders.* 2012. Vol. 11. P. e28.
18. Смурова Т.Ф., Ковалева С.И. Туберкулез и сахарный диабет. М.: Медкнига, 2007. 317 с. Smurova T.F., Kovaleva S.I. Tuberkulez i sakharnyi diabet. M.: Medkniga, 2007. 317 s.
19. Restrepo B.I., Camerlin A., Rahbar M. et al. Cross-sectional assessment reveals high diabetes prevalence among newly-diagnosed tuberculosis cases // *Bull World Health Organ.* 2011. Vol. 89. P. 352–359.
20. WDF. Bali Declaration calls for action against TB-diabetes co-epidemic. [Electronic resource]. WDF [Official website]. www.worlddiabetesfoundation.org/news/bali-declaration.
21. Saiki O., Negoro S., Tsuyuguchi I., Yamamura Y. Depressed immunological defence mechanisms in mice with experimentally induced diabetes // *Infect. Immun.* 1980. Vol. 28. P. 127–131.
22. Gomez D., Twahirwa 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.
23. 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.
24. Wang C.H., Yu C.T., Lin H.C. et al. Hypodense alveolar macrophages in patients with diabetes mellitus and active pulmonary tuberculosis // *Tuber. Lung Dis.* 1999. Vol. 79. P. 235–242.
25. Vallerskog T., Martens G., Kornfeld H. Diabetic mice display adaptive immune response to Mycobacterium tuberculosis // *J. Immunol.* 2010. Vol. 184. P. 6275–6282.
26. Martens G.W., Arian M. C., Lee J. et al. Tuberculosis Susceptibility of Diabetic Mice // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2007. Vol. 37. P. 518–524.
27. Yamashiro S., Kawakami K., Uezu K. et al. Lower expression of Th1-related cytokines and inducible nitric oxide synthase in mice with streptozotocin-induced diabetes mellitus infected with Mycobacterium tuberculosis // *Clin. Exp. Immunol.* 2005. Vol. 139. P. 57–64.
28. Restrepo B.I., Fisher-Hoch S.P., Pino P.A. Tuberculosis in Poorly Controlled Type 2 Diabetes: Altered Cytokine Expression in Peripheral White Blood Cells // *Clin Infect. Dis.* 2008. Vol. 47, N 5. P. 634–641.
29. Kumar N.P., Sridhar R., Banurekha V.V. et al. Type 2 diabetes mellitus coincident with pulmonary tuberculosis is associated with heightened systemic type 1, type 17 and other proinflammatory cytokines // *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2013. Vol. 10. P. 441–449.
30. Zhang Q., Xiao H., Sugawara I. Tuberculosis complicated by Diabetes Mellitus of Shanghai Pulmonary Hospital, China // *Jpn. Infect. Dis.* 2009. Vol. 62. P. 390–391.
31. Tater D., Tepaut B., Bercovici J.P., Youinou P. Polymorphonuclear cell derangements in type I diabetes // *Horm Metab. Res.* 1987. Vol. 19. P. 642–647.
32. Wykretowicz A., Wierusz-Wysocka B., Wysocki J. et al. Impairment of the oxygen-dependent microbicidal mechanisms of polymorphonuclear neutrophils in patients with type 2 diabetes is not associated with increased susceptibility to infection // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1993. Vol. 19. P. 195–201.
33. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications // *Nature.* 2001. Vol. 414. P. 813–820.
34. Каминская Г.О., Абдуллаев Р.Ю. Патологические предпосылки неблагоприятного влияния сахарного

диабета на течение туберкулеза легких // Туберкулез и болезни легких. 2014. № 3. С. 5–10. *Kaminskaya G.O., Abdullaev R.Yu.* Patofiziologicheskie predposylki neblagopriyatnogo vliyaniya sakharnogo diabeta na techenie

tuberkuleza legkikh // Tuberkulez i bolezni legkikh. 2014. N 3. S. 5–10.
35. *Martinez N., Kornfeld H.* Diabetes and immunity to tuberculosis. Eur. J. Immunol. 2014. Vol. 44, N 3. P. 617–626.

Поступила в редакцию 27.07.2017 г.

Сведения об авторах:

Комиссарова Оксана Геннадьевна — доктор медицинских наук, заместитель директора по научной и лечебной работе Центрального научно-исследовательского института туберкулеза, профессор кафедры фтизиатрии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; 107564, Москва, Яузская аллея, д. 2, тел.: (499) 785-90-60; e-mail: okriz@rambler.ru;

Абдуллаев Ризван Юсиф оглы — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела патанатомии, электронной микроскопии и биохимии, заведующий лабораторией биохимии Центрального научно-исследовательского института туберкулеза; 107564, Москва, Яузская аллея, д. 2, тел.: (499) 748-30-23; e-mail: rizvan0403@yandex.ru;

Михайловский Александр Мадестович — заведующий патологоанатомическим отделением Оренбургского областного клинического противотуберкулезного диспансера, ассистент кафедры фтизиатрии и пульмонологии Оренбургского государственного медицинского университета; 460041, Оренбург, Нежинское шоссе, д. 6, тел.: (922) 627-75-22; e-mail: michailovsky2007@yandex.ru.