

І. Ф. Ільїнська, В. М. Мельник, Л. В. Ареф'єва, І. В. Копосова ПРЕМОРБІДНА ІМУНОСУПРЕСІЯ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України"

Відомо, що попри високу інфікованість населення мікобактеріями туберкульозу (МБТ) клінічні форми туберкульозу (ТБ) виникають нечасто (близько у 10,0 % інфікованих), і за поглядами більшості дослідників, це, здебільшого, пов'язано з ендемічною реактивацією збудника, яка обумовлена імунологічною недостатністю [2, 15, 18, 25, 32, 34, 77] через різні чинники, що будуть наведені нижче. Імунологічна недостатність — це «один з видів імунопатології, стан або синдром, при якому порушується функціонування імунної системи з підтримання антигенструктурного гомеостазу, що супроводжується різноманітною клінічною симптоматикою» [9, 10]. Розрізняють уроджену імунологічну недостатність, яка пов'язана або з генетичними вадами імунітету (первинні імунодефіцити), або з внутрішньоутробним зараженням збудниками інфекцій, переважно TORCH-комплексу [11, 33].

На відміну від первинних імунодефіцитів роль спадкових факторів в розвитку вторинної (набутої) імуносупресії не відіграє провідної ролі, проявляється нечасто і лише при дії додаткових несприятливих факторів [9, 10, 28, 37].

За походженням виділяють індуковану імуносупресію (при з'ясуванні того фактору, котрий був причиною імунодепресії) і спонтанну — коли явна причина імунологічної недостатності залишається невідомою (рис. 1) [28, 37].

Індукована імуносупресія може мати ендо- та екзогенне походження. Ендемічна виникає при метаболічних розладах — аліментарних (при дефіциті білків, макро- і мікроелементів, вітамінів та інших життєво важливих речовин, який виникає або при їх недостатньому надходженні з їжею через соціальні негаразди, дієти чи голодування, або в разі їх підвищеної втрати, або через порушення їх розщеплення, всмоктування та/чи транспорту), при гіпоксіях різного генезу, при ендокринних захворюваннях (гіпотиреозі, тиреотоксикозі, нестачі статевих гормонів, цукровому діабеті тощо, а також вагітності). При гострих тяжких психотравмах та перманентних стресових ситуаціях соціального та особистого плану, при тривалому фізичному та інтелектуальному перенавантаженні, при хронічному недосипанні тощо з'являються стресові фактори [9, 10, 28] (рис. 1). До найголовніших екзогенних факторів, які обумовлюють розвиток вторинної імунологічної недостатності, передусім відносяться гострі та хронічні інфекції — бактеріальні, вірусні, паразитарні, грибові та змішані. Збудникам інфекційних захворювань притаманний як прямий цитопатогенний вплив на клітини імунного захисту, так і опосередкований — через чисельні імунологічні механізми макроорганізму, які розвиваються у відповідь на інфекційний агент [2, 19, 31, 37].

Вплив високих та низьких температур, сонячне, радіаційне та електромагнітне опромінення, шум та вібрація виступають фізичними факторами виникнення імуносупресії, а дія різноманітних токсичних речовин — хімічними. З огляду на поширеність в нашій державі наркоманії, алкоголізму, токсикоманії та тютюнопаління, значення впливу останніх на колективний імунітет населення важко переоцінити. Сукупність шкідливих хімічних факторів (при антропогенному та промисловому забрудненні навколишнього середовища) та фізичних впливів (що більшою мірою притаманне великим містам) виступає екологічним фактором виникнення імунологічної недостатності. Застосування медикаментів (антибіотиків, глюкокортикоїдів, нестероїдних протизапальних лікарських засобів, цитостатиків), особливо неконтрольоване, без призначення лікарем,

можуть призводити до ятрогенної імуносупресії. Операції та травми також часто супроводжуються депресією тієї чи тієї ланки імунної системи (рис. 1).

Отже, всі вищезазначені фактори, як поодинокі, так і спільно, прямо чи опосередковано призводять до ушкодження клітин або органів імунної системи, викликають дисфункцію імунітету та спричиняють вторинну імунологічну недостатність [2, 9, 10, 23, 28, 37, 77], що підвищує ризик захворювання на ТБ. Саме тому в перелік контингентів з підвищеною уразливістю до ТБ за медико-біологічними чинниками (рис. 2) включені ВІЛ-інфіковані та хворі на СНІД і пацієнти з іншим імунодефіцитом будь-якого генезу; особи з хронічним отруєнням пестицидами, хворі на виразкову хворобу шлунку та 12-палої кишки, цукровий діабет, хронічні неспецифічні та професійні хвороби органів дихання, особи з психічними розладами, хворі на алкоголізм та наркоманію [7, 13, 24, 44], а також особи, які отримують терапію імунодепресантами: хворі на аутоімунні, алергічні та онкологічні захворювання [6, 38, 41, 52, 52, 67, 74], а також пацієнти після трансплантації нирок, печінки та серця [56, 69, 73, 75, 76].

Так, в лікуванні хвороби Крона, ревматоїдного артриту та псоріазу використовується інфліксимаб, який містить моноклональні антитіла проти фактора некрозу пухлини-альфа (TNF- α). За останні роки зафіксовано багато повідомлень про випадки розвитку ТБ після лікування цим препаратом, яке в середньому відбувалося протягом 12 тижнів, а у половини пацієнтів — вже після 3-разового введення цього лікарського засобу [56, 63, 66, 76, 78].

Вдесятеро збільшується ризик захворювання на ТБ у реципієнтів нирок, печінки та серця: частота ТБ в цій групі коливається від 0,4 — 2,5 % (у США та Європі) до 8,2 — 15 % (у Південній Африці, Індії та Пакистані) [56, 69, 75, 76, 78]. У осіб, які після трансплантації постійно отримують потужну імуносупресивну терапію, видимі рентгенологічні зміни при стандартних рентгенологічних дослідженнях часто відсутні, а клінічні прояви ТБ невиразні, або відсутні, або з'являються із запізненням, не вирізняються специфічністю та нагадують картину гострого відторгнення, що перешкоджає своєчасній діагностиці. В той же час виразна гепатотоксичність тих імунодепресантів, які застосовуються в трансплантаційній медицині, значно



Рис. 1. Етіопатогенетичні фактори розвитку вторинної імунологічної недостатності



Рис. 1. Етіопатогенетичні фактори розвитку вторинної імунологічної недостатності

ускладнює проведення протитуберкульозної терапії і знижує її ефективність [1, 27, 76].

У хворих на цукровий діабет (ЦД) ризик ТБ легень зростає у 3–10 разів. Діабет у 90 % випадків є попереднім захворюванням, на тлі якого розвивається ТБ. Одночасне виявлення цих двох недуг звичайно свідчить про прихований перебіг ЦД і його загострення під впливом ТБ [4, 48, 51]. Єдиної думки про причини частішої захворюваності на ТБ у хворих з ЦД досі немає: Деякі дослідники вважають, що істотне значення має ацидоз та порушення електролітного балансу, через що гальмується антибіотичне утворення та знижується фагоцитарна активність макрофагів (Мф). Інші, головним механізмом зниження протипатогенного імунітету при ЦД, вважають збільшення продукції кортикостероїдів, імуносупресивна дія яких на клітинний імунітет добре відома. П. Т. Белозеров та Л. І. Вильнянський (1954) при вивченні перебігу ТБ у пацієнтів з алоксановим діабетом прийшли до висновку, що розвитку ТБ сприяє весь комплекс порушень обміну речовин (вуглеводного, жирового, білкового), пов'язана з цим інтоксикація та виснаження функціонального резерву фагоцитів. Особливостями перебігу ТБ у хворих на ЦД є: своєрідна рентгенологічна картина (двостороння туберкульозна інфільтрація за формою звичайно нагадує метелика), відсутність фіброзу у вогнищах та стінках каверн і наявність ексудативно-еволютивних елементів з виразним некрозом, а також швидка дезорганізація сполучної тканини та ранній її гіаліноз, що свідчить про неповноцінність репаративних реакцій. Труднощі ранньої діагностики ТБ у хворих на діабет пояснюються тим, що він часто починається непомітно, і може розцінюватися як загострення ЦД. У цих хворих суттєво збільшується потреба в інсуліні, що вимагає інтенсивної інсулінотерапії, збільшення його дози та перехід з таблетованих цукрознижуючих препаратів на ін'єкції інсуліну [3, 4, 43, 45, 48].

ТБ у хворих на бронхіальну астму (БА) також виникає частіше, ніж хворі на туберкульоз занедажують на БА, що, як правило, пов'язане із тривалим лікуванням кортикостероїдами [38, 52, 55, 60, 64, 74]. Туберкулінова чутливість у таких осіб суттєво послаблена або відсутня, а в крові й мокротинні часто визначається еозинофілія. ТБ легень у хворих на БА відрізняється важкістю перебігу, поширеністю та схильністю до розпаду легеневої тканини. «Стероїдний» туберкульоз, який був описаний ще у 70-х роках минулого сторіччя у хворих на БА (А. Е. Рабухін та інші [39]) тоді зустрічався нечасто, однак через постійне збільшення числа захворювань, при яких довгостроково застосовують кортикостероїди, його частота значно виросла.

Виразкова хвороба шлунку й дванадцятипалої кишки у більшості випадків також звичайно передують ТБ і в 6–9 разів збільшує ризик його виникнення. ТБ легень звичайно діагностується в перші 5 років після захворювання на виразкову хворобу або резекції шлунку. Вважається, що крім браку необхідних поживних речовин через малокалорійну дієту та розлади перетравлювання їжі, сприятливі умови для реактивації латентної туберкульозної інфекції створюють нейрогуморальні розлади [30, 45]. У таких хворих, як правило, спостерігається більш важкий перебіг виразкової хвороби з інтенсивним больовим синдромом, диспепсичними явищами, що знижує ефективність антибактеріальної терапії: через погану переносимість протитуберкульозних препаратів майже повністю виключаються із загального комплексу етіотропного лікування ті лікарські засоби, які викликають побічні дії з боку шлунково-кишкового тракту. Крім того, оптимальні терапевтичні дози туберкулостатиків в крові й вогнищах туберкульозного ураження не створюються через порушення процесів усмоктування [8, 30, 45, 54].

Питання про взаємовідносини між ТБ органів дихання та раком легень досі викликають суперечки серед деяких авторів [6, 22, 40, 42, 65, 67, 71, 80]. Перше повідомлення С. Bayle [71] про комбінацію цих двох захворювань з'явилося ще в 1810 р., і з того часу було проведено безліч наукових досліджень з вивчення подібностей та відмінностей їх патологічних змін та взаємообумовленості. Багато зусиль було витрачено на пошук доказів інфекційного походження злоякісного процесу в легенях та вивчення онкогенних вірусів. Майже 100 років вважалося, що ці дві патології є антагоністами, бо в країнах з високою смертністю від ТБ частота раку легень була невисокою, і навпаки, при зниженні захворюваності на ТБ, як правило, відбувалося зростання кількості смертей від раку [42, 61, 71]. Ця точка зору стала підставою для запровадження лікування хворих на злоякісні пухлини туберкуліном, яке було досить популярним в середині ХХ століття [42]. Але згодом ця теорія була спростована [6, 22]. Нині існує декілька різних точок зору на взаємовідносини між цими недугами. Так, виникнення ТБ у онкологічних хворих пояснюється тим, що злоякісний процес при своєму поширенні руйнує ті кальцинати та інші вогнища туберкульозної інфекції, які утворилися після давнього специфічного процесу і вивільняє при цьому МБТ, а імуносупресивна дія ракових клітин сприяє їх активному розмноженню [65]. На користь даної теорії говорить той факт, що у більшості випадків і пухлини, і ТБ вогнища локалізуються в одній й тій же легені [14]. Деякі вчені розділяють погляди Р. Соорер, який наполягав на випадковості комбінації злоякісного новоутворення та туберкульозного ураження, і на відсутності будь-якої залежності між ними [67]. Його головним аргументом було те, що залишкові явища після перенесеного ТБ однаково часто виявляються як при злоякісних пухлинах в легенях, так і при їх відсутності, а усі спроби довести наявності анатомічного зв'язку між двома патологічними процесами в легенях на той час виявилися марними [6, 42]. На наш погляд, оскільки і рак, і ТБ виникають за відсутності належного імунологічного контролю, вони обидва є наслідками виразної імуносупресії, і можуть зустрічатися як окремо, так і разом, погіршуючи перебіг один одного [45]. Яскравим прикладом цього є СНІД, при якому одночасно виявляються мікст-інфекції, і ТБ, і пухлини [5, 46].

Звертає на себе увагу, що сьогодні в переліку контингентів з підвищеним ризиком захворювання на ТБ відсутні особи з компенсованою імуносупресією, які часто хворіють на ГРВІ, бронхіти та пневмонії, хоча наявність у них такої схильності доведена в декількох дослідженнях. Так, А. В. Поповим та співав., 2003 [36] серед осіб, які перебувають в пенітенціарних установах, було виявлено більш високу захворюваність на активні форми ТБ при частих рецидивах ГРВІ, що підтверджувалося гіршими показниками Т-системи імунітету та виразним цитокіновим дисбалансом. Пригнічення Т-клітинного імунітету

та зниження рівнів ендogenous гамма-інтерферону (γ -IFN) у осіб, що часто хворіють на ГРВІ, також спостерігали Ю. Г. Суховій та співавт., 2004 [20].

На наш погляд, ще одним медико-біологічним фактором ризику ТБ, є вагітність, яка супроводжується фізіологічною імуносупресією, спрямованою на захист плоду. Про це свідчить прогресуюче зростання випадків ТБ у вагітних та молодих матерів [70, 79], в тому числі виникнення генералізованого ТБ серед жінок після запліднення *in vitro* та пересадки ембріону [41, 59]. Відомо, що вже з перших днів вагітності зигота продукує первинний білок вагітності, який пригнічує механізми клітинного імунітету, а потім цю роль перебирає на себе плацента, яка продукує альфа-фетопротеїн та ряд інших медіаторів, що гальмують різноманітні ланки імунного процесу [41]. З іншого боку при формуванні кісткової системи плоду, яке потребує підвищеної витрати організмом жінки кальцію, відбувається демінералізація, яка може призводити до розм'якшення вогнищ Гона та/або кальцинатів у лімфатичних вузлах й ендogenous реактивації ТБ. Через імуносупресію утруднюється й діагностика ТБ, оскільки на ранніх термінах вагітності він може маскуватися ознаками раннього токсикозу, а в другій половині — навіть при значному ураженні органів і систем ТБ може мати характер холодного спалаху, при якому відсутні лихоманка й виразна інтоксикація. Але найбільшу небезпеку представляє післяпологовий період: саме на нього припадає 2/3 усіх загострень ТБ: травма, крововтрата, чергова ендокринна перебудова, лактація, емоційний стрес та переважно при догляді за дитиною — усе це в сукупності обумовлює ризик виникнення ТБ і його генералізації [79].

Нині найнебезпечнішим фактором ризику виникнення ТБ виступає інфікування ВІЛ. За оціночними даними Всесвітньої організації з охорони здоров'я, одна третина людей, що живуть із ВІЛ в усьому світі, інфіковані також МБТ [62]. У носія ВІЛ ризик занедужати на ТБ в 50 разів вищий, ніж у ВІЛ-негативної особи, і без належного лікування він має 90 %-й шанс померти протягом декількох місяців після виникнення ТБ [53]. В Україні відбувається паралельний розвиток епідемій обох захворювань. Так, протягом останніх 10 років захворюваність на ТБ зросла в 1,5 рази: в 2009 р. вона складала 72,7 на 100 тис. населення, смертність збільшилася у 1,3 рази (до 22,4 на 100 тисяч населення), під наглядом протитуберкульозних закладів на кінець 2009 р. перебувало 83 990 осіб, з них 31 963 — з бактеріовиділенням [35]. В той же час за офіційними даними на кінець 2009 р. серед дорослого населення країни було зареєстровано 136 432 випадки ВІЛ-інфекції, з них СНІД діагностовано у 30 369 (22,3 %) і від нього померло 17 523 (летальність — 57,7 %) [50].

ВІЛ спричиняє виразний імунodefіцит, внаслідок чого зростає як ймовірність нового зараження МБТ, так і реактивації латентного ТБ або його рецидиву. ТБ при ВІЛ/СНІД виникає раніше, ніж інші опортуністичні інфекції, і виступає однією з провідних причин смерті. На теренах нашої держави захворюваність на ВІЛ/СНІД-асоційований ТБ зросла до 13,1 на 100 тисяч населення [35]. Найчастішою формою ТБ при СНІДі, особливо в дорослих, залишається ТБ легень, але його прояви значною мірою залежать від ступеня імунodefіциту. Так, на ранніх стадіях ВІЛ-інфекції клінічний перебіг ТБ майже не відрізняється від його перебігу у хворих з ВІЛ-негативним статусом. І лише при виникненні виразного імунodefіциту (скороченні вмісту Т-хелперів нижче 200 в мм³), з'являються такі характерні риси ВІЛ/СНІД-асоційованого ТБ, як гематогенна дисемінація з ураженням інших органів та систем, відсутність деструктивних змін та класичної гранульоми, превалювання ексудації над казеозним некрозом, негативні шкірні туберкулінові тести та відсутність бактеріовиділення, що значно утруднює як діагностику, так і лікування [35, 46, 53].

Отже, для хворих на ТБ з усіх перерахованих вище груп підвищеного ризику з преморбідною патологією, яка супроводжується імуносупресією, типовим є:

– несвоєчасна діагностика туберкульозу через відсутність характерної клінічної симптоматики, рентгенологічних ознак та анаергії;

– обтяження клінічного перебігу та схильність до генералізації туберкульозного процесу;

– зниження ефективності етіотропної терапії та необхідність її корекції у відповідності з характером супутнього (преморбідного) захворювання та його лікуванням;

– можливість розвитку мікст-інфекцій, обумовлених активізацією ендogenous умовно-патогенної мікрофлори;

– високий ризик рецидивів та ускладнень.

Виходячи з викладеного, під терміном “преморбідна імуносупресія у хворих на туберкульоз легень” ми розуміємо ослаблення імунітету, яке виникає з різних причин, в т.ч. й зумовлене тими патологічними станами, що віднесені до груп ризику розвитку туберкульозу. “Преморбідна імунологічна недостатність” передуює захворюванню на туберкульоз, і саме вона виступає тією причиною, внаслідок якої втрачається імунологічний контроль за латентною туберкульозною інфекцією, що призводить до виникнення маніфестних форм захворювання.

Як показали дослідження, проведені в ДУ “Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України”, імуносупресія мала місце у переважній більшості хворих — у 85,0 % [17, 49], з них преморбідна імунологічна недостатність, яку діагностували у імунокомпроментованих пацієнтів ретроспективно за анамнестичними даними (при виявленні клінічних ознак імуносупресії [2, 9, 10, 23, 28, 29, 37]), була виявлена лише у кожного третього хворого з активним ТБ легень. У решти пацієнтів преморбідний фон був необтяженим [17].

Такі результати виявилися несподіваними, бо не співпадають з поглядами більшості дослідників, які пов'язують розвиток ТБ з ендogenous реактивацією латентної інфекції [18, 21, 25, 73, 77]. Це могло бути обумовлено або недовиявленням імунodefісивних станів, які передували захворюванню на ТБ, або їх субклінічним перебігом, або тим, що дійсно понад половини усіх випадків на теренах нашої держави виникають внаслідок реінфікування. На користь останнього свідчить епідемічна швидкість поширення мультирезистентного ТБ, в т.ч. первинна, на що звертають особливу увагу як вітчизняні фтизіатри, так і фахівці сусідніх країн [12, 18, 25, 30, 32, 47].

Гостру преморбідну транзиторну імунологічну преморбідну недостатність, чинниками якої виступали грип та інші гострі респіраторні вірусні інфекції, було зафіксовано лише у одного пацієнта з десяти, підгостру — у поодиноких випадках, а у переважній більшості пацієнтів вона мала хронічний перебіг і проявлялася перманентною або стабільною імуносупресією [17]. Це було обумовлено походженням преморбідного імунodefісивного стану: так, серед імуносупресій вірусного генезу превалювали повільні інфекції — ВІЛ-інфекція та сироваткові гепатити В/С, серед соматичної патології — аутоімунні захворювання (діабет та колагенози). Хронічна інтоксикація підтримувалася тривалими захворюваннями органів травлення (холецистохолангітами, виразковою хворобою, панкреатитами) та хімічною залежністю (при наркоманії та алкоголізмі), а ятрогенний преморбідний імунodefіцит (тобто обумовлений лікуванням) мав місце у хворих з хронічними неспецифічними захворюваннями легень, які протягом тривалого часу отримували глюкокортикоїди системного та місцевого застосування, а також у онкологічних хворих після опромінення та прийому цитостатиків (таких виявилось всього 1,5 %) [17].

Звертає на себе увагу той факт, що в цьому переліку відсутня стресогенна імуносупресія, хоча при особистому спілкуванні з пацієнтами, які з різних причин не були включені в дослідження, було з'ясовано, що такі випадки існують, і вони непоодинокі. В лікуванні таких хворих слід передбачати комплекс заходів, спрямованих на усунення або зменшення тиску нервово-психологічних розладів, що сприятиме підвищенню

ефективності лікування ТБ та зменшенню ризику його рецидивів. На нашу думку, більш прискіпливий збір анамнезу та його ретельний аналіз дозволить розширити коло осіб з преморбідною імунологічною недостатністю і уточнити перелік потрібних для них терапевтичних та профілактичних заходів.

Треба зазначити, що кількість таких ускладнень туберкульозного процесу, як дихальна недостатність, кровохаркання, кровотеча, емфізема, туберкульозний плеврит та цироз легень при наявності преморбідної імуносупресії виявилася у 2,0 — 2,5 рази вищою, ніж в групі імунокомпроментованих хворих з необтяженим преморбідним фоном. Відсутність припинення бактеріовиділення, яка свідчила про неефективність етіотропної терапії і, як правило, мала місце при мультирезистентному ТБ, також спостерігалася в 1,5 рази частіше у цих хворих. І більшою у осіб з клінічними ознаками преморбідної імуносупресії виявилася частота великих залишкових змін у легенях після перенесеного ТБ: чисельні щільні вогнища розміром до 1 см, петрифікати й кальцинати у легенях, розповсюджені, понад 1 сегмент, фіброз легень, туберкулома або стан після хірургічного втручання. Також при порівнянні результатів лікування, який оцінювали в балах за сукупністю клінічної, рентгенологічної та бактеріологічної динаміки (по балу за кожний позитивний ефект: сумарно 0–1–2–3 бали), було встановлено, що у хворих на вперше діагностований ТБ з преморбідними захворюваннями досягнення повного лікувального ефекту (3 бали) мало місце в 1,3 рази рідше, ніж у пацієнтів з необтяженим преморбідним фоном, і в 1,4 рази частіше ефективність терапії у них була неповною. В той же час при наявності преморбідної імуносупресії у хворих на хронічний ТБ та його рецидиви було зафіксовано вірогідне зростання кількості випадків часткової (1 бал) та нульової ефективності лікування в порівнянні з групою пацієнтів з необтяженим преморбідним фоном [17].

Отже, преморбідна імуносупресія у хворих на туберкульоз легень обумовлює збільшення кількості його ускладнень, меншу ефективність лікування та зростання частоти великих залишкових посттуберкульозних змін у легенях після його завершення, що збільшує ризик рецидивів захворювання. Це диктує необхідність запровадження імунологічного моніторингу як особам з групи підвищеного ризику захворювання на туберкульоз за медико-біологічними ознаками, так і хворим з преморбідною імуносупресією, та проведення їм індивідуалізованої імунопрофілактики та імунотерапії, адекватної виявленим імунологічним розладам.

ЛІТЕРАТУРА

1. Агафонова С. Г. Туберкулез у больных хронической почечной недостаточностью до и после трансплантации почки (профилактика, диагностика, лечение) [Текст] : автореф. Дис. ... канд. мед. наук : 14.00.40 / Агафонова Светлана Геннадьевна ; Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского. — Москва, 2004. — 39 с.
2. Алешина Р. М. Синдром вторичной иммунной недостаточности: клиничко-лабораторная характеристика [Текст] / Р. М. Алешина // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. — 2007. — № 2. — С. 17–20.
3. Андрєєва О. Г. Клінічне значення порушень вуглеводного обміну при легеневи́х захворюваннях [Текст] / О. Г. Андрєєва // Укр. мед. альманах. — 2004. — № 5. — С. 7–9.
4. Андрєєва О. Г. Поширеність цукрового діабету та інших категорій гіперглікемії серед хворих на туберкульоз [Текст] / О. Г. Андрєєва // Укр. мед. альманах. — 2003. — № 5. — С. 7–8.
5. Белозеров Е. С. ВИЧ-інфекція [Текст] / Е. С. Белозеров, Е. І. Змущко. — Санкт-Петербург: «Пітер», 2003. — 363 с.
6. Богуш Л. К. Рак и туберкулез легкого [Текст] / Л. К. Богуш // Вестн. АМН СССР. — 1980. — № 5. — С. 38–41.
7. Влияние групп риска на заболеваемость туберкулезом и профилактическая работа с ними [Текст] / О. Нечаева [и др.] // Пробл. туберкулеза. — 1997. — № 5. — С. 17.
8. Гнедько Н. И. Заболевания пищеварительного тракта у больных туберкулезом [Текст] / Н. И. Гнедько, В. С. Волков, С. В. Жук // Нац.

- Конгресс по болезням органов дыхания. — Москва, 1997. — С. 53–55.
9. Дидковский Н. А. Принципы иммунокорригирующей терапии при инфекционно-воспалительных заболеваниях респираторного тракта [Текст] / Н. А. Дидковский, И. К. Малащенко // Врач. — 2005. — № 10. — С. 17–24.
10. Дидковский Н. А. Принципы иммунокорригирующей терапии при инфекционно-воспалительных заболеваниях [Текст] / Н. А. Дидковский, И. К. Малащенко // Алергологія и иммунологія. — 2006. — С. 3–15.
11. Дранник Г. М. TORCH-інфекції: герпес [Текст] / Г. М. Дранник, О. В. Свідро // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. — 2006. — № 1. — С. 68–72.
12. Еволюція й ефективність антимікобактеріальної терапії хворих із рецидивом туберкульозу легень [Текст] / В. М. Петренко [та ін.] // Укр. пульмонол. журн. — 2009. — № 3. — С. 14–19.
13. Ефективність активного та пасивного виявлення туберкульозу серед осіб із підвищеним ризиком захворювання на туберкульоз [Текст] / Ю. І. Феценко [та ін.] // Укр. пульмонол. журн. — 2005. — № 1. — С. 5–7.
14. Жингель И. П. Туберкулез и периферический рак легкого, локализующиеся в одном бронхолегочном сегменте [Текст] / И. П. Жингель // Пробл. туберкулеза. — 1982. — № 1. — С. 19–23.
15. Зайков С. В. Перспективы застосування імуномодулювальних засобів при туберкульозі органів дихання [Електронний ресурс] / С. В. Зайков. — Режим доступу: <http://rpt.health-ua.com/article/136.html>
16. Ільїнська І. Ф. Питання діагностики ВІЛ-інфекції у вагітних жінок та дітей перших півтора років життя (аналітичний огляд) [Текст] / І. Ф. Ільїнська, В. М. Мельник // Журн. АМН. — 2001. — № 4. — С. 750–762.
17. Ільїнська І. Ф. Преморбідна імунологічна недостатність у хворих на туберкульоз легень [Текст] / І. Ф. Ільїнська // Лаб. діагностика. — 2009. 4. — С. 17–23.
18. Иванов А. К. Туберкулез. Особенности течения, возможности фармакотерапии [Текст] / под ред. А. К. Иванова // Учебное пособие для врачей. — СПб.: [б.и.], 2009. — 108 с.
19. Ильинская, И. Ф. МБТ и ВИЧ (Презентация) [Электронный ресурс] / И. Ф. Ильинская. — Режим доступа: <ftp://ifp.pulm/doc/people/tub-vil.ppt>
20. Иммуный статус больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких, страдающих частой респираторной вирусной инфекцией [Текст] / Ю. Г. Суховой [и др.] // Пробл. туб. — 2004. — № 11. — С. 28 — 31.
21. Клиническая и иммунологическая эффективность иммуномодулятора ликопида при туберкулезе легких [Текст] / А. С. Свистунова [и др.] // Иммунология. — 2000. — № 5. — С. 59–62.
22. Кодолова И. М., Периферический рак легкого и туберкулез [Текст] / И. М. Кодолова, Е. А. Коган // Арх. пат. — 1986. — Т. 48, № 3. — С. 52–60.
23. Колесников А. П. Диагностика и дифференцированное лечение вторичных иммунодефицитов [Текст] / А. П. Колесников, А. С. Хабаров, В. А. Козлов // Тер. архив. — 2001. — № 4. — С. 14–17.
24. Корецкая Н. М. Факторы риска развития туберкулеза, особенности его выявления и течения [Текст] / Н. М. Корецкая // Пробл. туберкулеза и заболеваний легких. — 2002. — № 7. — С. 7–9.
25. Кошечкин В. А. Туберкулез [Текст] / В. А. Кошечкин, З. А. Иванова. — М.: РУДН, 2007. — 304 с.
26. Кубрик Н. Е. Сочетание туберкулеза и рака легких [Текст] / Н. Е. Кубрик, О. А. Уварова // Пробл. туберкулеза. — 1977. — № 5. — С. 15–21.
27. Кульчавеня Е. В. Два случая туберкулеза после трансплантации почки [Текст] / Е. В. Кульчавеня, Л. В. Музыко // Урология : научно-практический журнал. — 2007. — № 6. — С. 80–82.
28. Малащенко И. К. Принципы иммунокорригирующей терапии вторичных иммунодефицитов, ассоциированных с хронической вирусно-бактериальной инфекцией [Текст] / И. К. Малащенко, Н. А. Дидковский // Рус. мед. журн. — 2002. — Т. 10, № 21. — С. 973–977.
29. Малащенко И. К. Основы иммунокорригирующей терапии при болезнях органов дыхания [Текст] / И. К. Малащенко, Н. А. Дидковский. 2004. — С. 531–558.
30. Ніколаєва О. Д. Ефективність лікування пацієнтів з туберкульозом легень у поєднанні з хворобами органів травлення [Текст] / О. Д. Ніколаєва // Укр. мед. часопис. — 2005. — № 3 (47). — С. 9–21.
31. Олиферовська Р. П. Особливості перебігу, виявлення і профілактики рецидивів туберкульозу легень [Текст] / Р. П. Олиферовська, Б. В. Норе́йко, С. М. Лепшина // Вісн. гіг. епід. — 2001. — Т. 5, № 1. —

- С. 73–75.
32. *Патологія імунитету: причина или следствие туберкулезной инфекции?* [Текст] / В. В. Новицкий [и др.] // Бюл. сибирской мед. — 2006. — № 2. — С. 70–74.
 33. *Перинатальні інфекції (науочно-доказательні підходи к оказанню допомоги)* [Текст] / І. А. Могилевкіна [и др.] // Перинатологія та педіатрія. — 2007. — № 2. — С. 15–33.
 34. *Пинегин Б. В. Значение иммуномодуляторов в лечении больных туберкулезом легких* [Электрон. ресурс] / Б. В. Пинегин, В. А. Стаханов, С. С. Аршинова // Режим доступа : <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=30334>
 35. *Показники захворюваності на туберкульоз та діяльність протитуберкульозних закладів України за 2009 р.* [Текст] — Центр медичної статистики МОЗ України. — Київ, 2010.
 36. *Попов А. В. Состояние иммунологического статуса лиц, страдающих рецидивирующими ОРВИ, содержащихся в условиях пени-тенциарного учреждения* [Текст] / А. В. Попов, Ю. Г. Суховой, С. И. Матаев: II Конференция иммунологов Урала. — Пермь: "Усть-Качка", 2002. — С. 142.
 37. *Проблеми діагностики і класифікації вторинних імунodefіцитів* [Текст] / В. С. Ширинський [и др.] // Аллергологія і іммунологія. — 2000. — Т. 1, № 1. — С. 270.
 38. *Пухлик Б. М. Взаимосвязь между туберкулезом и аллергическими заболеваниями* [Текст] / Б. М. Пухлик // Пробл. туберк. — 1983. — № 11. — С. 29–32.
 39. *Рабухин А. Е. Развитие туберкулеза во время стероидной гормональной терапии* [Текст] / А. Е. Рабухин, Е. П. Прохоров // Пробл. Туберкулеза. — 1968. — Т. 46, № 1. — С. 23–29.
 40. *Рабухин А. Е. О взаимоотношении рака и туберкулеза легких* [Текст] / А. Е. Рабухин, М. З. Упитер // Вопр. онкол. — 1971. — Т. 17, № 3. — С. 24–32.
 41. *Савула М. М. Туберкульоз і материнство* [Текст] / М. М. Савула, М. І. Сахелашвілі, Ю. І. Сливка // Укр. пульмонол. журн. — 2008. — № 4. — С. 14–16.
 42. *Садовников А. А. Туберкулез легких и рак* [Текст] / А. А. Садовников, К. И. Панченко // Пробл. туберкулеза и болезней легких. — 2009. — № 3. — С. 3–9.
 43. *Смурова Т. Ф. Туберкулез и сахарный диабет* [Текст] / Т. Ф. Смурова, С. И. Ковалева. 2007. — 371 с.
 44. *Стан виявлення туберкульозу у осіб з груп ризику в період епідемії туберкульозу в Україні* [Текст] / В. М. Мельник [та ін.] // Укр. пульмонол. журн. — 2003. — № 2. — С. 256.
 45. *Туберкулез и сопутствующие заболевания и состояния* : [Электрон. ресурс]. — Режим доступа: <http://www.paco.net/~tuberculosis/book/b15.htm>
 46. *Фещенко Ю. І. СНІД у хворих на туберкульоз* [Текст] / Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник, В. П. Мельник // Вісник АМН України. — 2000. — Т. 6. — № 4. — С. 809–814.
 47. *Фещенко Ю. І. Стан надання фізіотричної до допомоги населенню України* [Текст] / Ю. І. Фещенко // Укр. пульмонол. журн. — 2008. — № 3. Додаток. — С. 7–9.
 48. *Цукровий діабет у хворих на туберкульоз легень* [Текст] / В. В. Корпачев, В. І. Петренко, О. Г. Андрєєва // Укр. пульмонол. журн. — 2007. — № 4. — С. 68–70.
 49. *Частота і варіанти імуніологічної недостатності у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень* / К. Ф. Чернушенко, Л. П. Кадан, О. Р. Панасюкова [та ін.] // XII Конгрес Світової Федерації українських лікарських товариств : Тез. доп. — Київ, Івано-Франківськ, Чикаго, 2008. — С. 81.
 50. *Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции/СПИД в Украине* : [Электрон. ресурс]. — Режим доступа: <http://www.aidsalliance.org.ua/cgi-bin/index.cgi?url=/ru/library/statistics/index.htm>
 51. *Эпидемиологические особенности сочетания сахарного диабета и туберкулеза* [Текст] / И. А. Мамаев [и др.] // Пробл. туберкулеза. — 2008. — № 5. — С. 23–24.
 52. *A Case of Endobronchial Tuberculosis Associated with Bronchial Asthma Treated with High Doses of Inhaled Corticosteroid* [Text] / S. Kazuhiko [et al.] // Journal of the Japanese Respiratory Society. — 2001. — Vol. 39, № 9. — P. 699–704.
 53. *Association between tuberculosis and HIV disease progression in a high tuberculosis prevalence area* [Text] / M. Badri [et al.] // The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. — 2001. — Vol. 5. — P. 225–232.
 54. *Brookes V. S. Waterhouse Reactivation of pulmonary tuberculosis in relation to subtotal gastrectomy for peptic ulcer* [Text] / V. S. Brookes // Am. J. Med. Sci. — 1953. — Vol. 225, № 4. — P. 421–426.
 55. *Cline J. C. Risks of infection or reactivation of tuberculosis associated with chronic corticosteroid therapy* [Text] / J. C. Cline, S. M. Davis // Ann. Pharmacother. — 1997. — Vol. 31, № 6. — P. 775–776.
 56. *Clinical features and outcome of tuberculosis in solid organ transplant* [Text] / HSU Meng-Shiuan [et al.] // The American journal of the medical sciences. — 2007. — Vol. 334, № 2. — P. 106–110.
 57. *De Rosa F. G. Tuberculosis and treatment with infliximab* [Text] / F. G. De Rosa, S. Bonora, G. Di Perri // N. Engl. J. Med. — 2002. — Vol. 21, № 346(8). — P. 623–626.
 58. *Drymalski G. W. The significance of pulmonary tuberculosis when associated with bronchogenic carcinoma* [Text] / G. W. Drymalski, H. C. Sweany // Am. Rev. Tuberc. — 1948. — Vol. 58. — P. 203–206.
 59. *Gao H. I. Retrospective analysis of 6 cases of miliary tuberculosis in pregnant women after in vitro fertilization and embryo transfer* [Text] / H. I. Gao, Y. J. Hu, Y. M. Zhu // Zhonghua Lie He He Hu Xi Za Zhi. — 2007. — Vol. 30, № 11. — P. 848–850.
 60. *Gokirmak M. Endobronchial Tuberculosis in a Patient With Bronchial Asthma Treated With High Doses of Inhaled Corticosteroids* [Text] / M. Gokirmak, H. Ermiş, L. C. Mutlu // Turkish Respiratory Journal. — 2005. — Vol. 6, № 2. — P. 119–122.
 61. *Hambly A. S. Combined pulmonary tuberculosis and carcinoma of the lung* [Text] / A. S. Hambly // U. S. Armed Forces Med. J. — 1952. — Vol. 3, № 1. — P. 75–94.
 62. *Impact of the HIV epidemic on the spread of other diseases: the case of tuberculosis* [Text] / E. Girardi [et al.] // AIDS. — 2000. — Vol. 14, № 3. — P. 47–56.
 63. *Keane J. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent* [Text] / J. Keane // N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 345, № 15. — P. 1098–1104.
 64. *Kropp R. Reactivation of tuberculosis by use of inhaled steroid* [Text] / R. Kropp // Pneumologie. — 1995. — Vol. 49, № 12. — P. 704.
 65. *Larmi T. K. Coexistent pulmonary tuberculosis and cancer of the lung* [Text] / T. K. Larmi // Scand. J. Thoracic. Cardiovasc. Surg. — 1967. — Vol. 1. — P. 118–122.
 66. *Lim W. S. Tuberculosis and treatment with infliximab* [Text] / W. S. Lim, R. J. Powell, I. D. Johnston // N. Engl. J. Med. — 2002. — Vol. 346, № 8. — P. 623–626.
 67. *Meyer E. C. The relation of antecedent tuberculosis to bronchogenic carcinoma* [Text] / E. C. Meyer, H. H. Scatliff, G. E. Lindskog // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1959. — Vol. 38, № 3. — P. 384–397.
 68. *Miliary tuberculosis after biological therapy for rheumatoid arthritis* [Text] / Querini P. [et al.] // Rheumatology (Oxford). — 2002. — Vol. 41, № 2. — P. 229–231.
 69. *Mycobacterium tuberculosis infection and laboratory diagnosis in solid-organ transplant recipients* [Text] / Cengiz Cavusoglu [et al.] // Clinical Transplantation. — 2002. — Vol. 16, № 4. — P. 257–261.
 70. *Ormerod P. Tuberculosis in pregnancy and the puerperium* [Text] / P. Ormerod // Thorax. — 2001. — Vol. 56. — P. 494.
 71. *Onuigbo W. J. Some nineteenth century ideas on links between tuberculous and cancerous diseases of the lung* [Text] / W. J. Onuigbo // Br. J. Dis. Chest. — 1975. — Vol. 69. — P. 207–210.
 72. *Pulmonary miliary tuberculosis in a patient with anti-TNF-alpha treatment* [Text] / L. Mayordomo [et al.] // Scand. J. Rheumatol. — 2002. — Vol. 31, № 1. — P. 44–45.
 73. *Raja A. Immunology of tuberculosis* [Text] / A. Raja // Indian J. Med. Res. — 2004. — Vol. 120, № 4. — P. 213–232.
 74. *Tocker A. M. The relationship of bronchial asthma (and hay fever) to pulmonary tuberculosis* [Text] / A. M. Tocker, A. G. Davidson // Journal of Allergy. — 1944. — Vol. 15, № 2. — P. 108–119.
 75. *Treatment of tuberculosis with rifabutin in a renal transplant recipient* [Text] / A. Lopez-Montes [et al.] // American Journal of Kidney Diseases. — 2002. — Vol. 44, № 4. — P. 59–63.
 76. *Tuberculosis after renal transplantation: experience of one Turkish centre* [Text] / A. Yildiz [et al.] // Nephrology Dialysis Transplantation. — 2001. — Vol. 13, № 7. — P. 1872–1875.
 77. *Tuberculosis in compromised hosts* [Text] / [w.a.] // Kekkaku. — 2003. — Vol. 78, № 11. — P. 717–722.
 78. *Tuberculosis in Heart Transplant Recipients* [Text] / P. Mucoz [et al.] // Clinical infectious diseases. — 1995. — Vol. 21. — P. 398–402.
 79. *Tuberculosis in pregnancy in the UK* [Text] / M. Knight [et al.] // BJOG. — 2009. — Vol. 116. — P. 584.
 80. *Westergren A. One hundred cases of pulmonary carcinoma, analyzed with reference to tuberculosis* [Text] / A. Westergren // Acta Chir. Scand. — 1959. — Vol. 245. — P.