

На правах рукописи

КОНЯЕВА ОЛЬГА ОЛЕГОВНА

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ
ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ С СОПУТСТВУЮЩИМ САХАРНЫМ
ДИАБЕТОМ ПРИ НАРУШЕНИЯХ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ
СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ

14.01.16 - фтизиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук

Комиссарова Оксана Геннадьевна

Научный консультант:

Доктор медицинских наук, профессор

Абдуллаев Ризван Юсиф оглы

Официальные оппоненты: **Григорьев Юрий Геннадьевич**, доктор мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий учебной частью кафедры фтизиатрии и пульмонологии.

Шпрыков Александр Сергеевич доктор мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО "Нижегородская государственная медицинская академия" Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры фтизиатрии им. И. С. Николаева.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «27» июня 2017 года в 14.30 часов на заседании диссертационного совета Д 001.052.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», по адресу: 107564, г. Москва, Яузская аллея, дом 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (107564, г. Москва, Яузская аллея, дом 2, www.critub.ru).

Автореферат разослан «___» _____ 2017 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,

Доктор медицинских наук

Юхименко Наталья Валентиновна

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. Повышение эффективности лечения больных туберкулезом легких, сочетанного с сахарным диабетом, является актуальной проблемой современной фтизиатрии. Объективными предпосылками этого является с одной стороны, увеличение числа больных лекарственно-устойчивым туберкулезом, с другой – неуклонный рост распространенности сахарного диабета (СД) [Ерохин В. В., 2012; Дедов И. И., 2012]. Значимость проблемы сахарного диабета для фтизиатров обусловлена тем, что наряду с другими факторами сахарный диабет является фактором риска, способствующим развитию туберкулеза (ТБ) у этой категории больных [Карачунский М. А., 1993; Смурова Т. Ф., Ковалева С. И., 2007; Комиссарова О. Г., 2012]. Известно, что для больных туберкулезом легких в сочетании с сахарным диабетом характерны нарушения обменных процессов, которые приводят к развитию различных осложнений [Коровкин В. С., 1995; Комиссарова О. Г. и соавт., 2013]. В результате чего повышается риск неблагоприятного течения специфического процесса. Одним из таких осложнений является нарушение микроциркуляции, в развитии которой важная роль принадлежит сосудистому эндотелию [Каминская Г. О. и соавт., 2012]. Эндотелий оказывает определяющее влияние на формирование тонуса сосудов и, обладая антикоагулянтным и тромбогенным свойствами, играет ключевую роль в сохранении жидкого состояния крови [Абдуллаев Р. Ю. и соавт., 2009; Каминская Г. О. и соавт., 2013]. При нарушении морфофункционального состояния эндотелия возникает повышенное внутрисосудистое свертывание крови с микротромбообразованием, что сопровождается нарушением микроциркуляции и легочного газообмена, затрудняя при этом доставку лекарств к очагу поражения. В результате всех этих изменений снижается эффективность лечения больных туберкулезом легких [Комиссарова О. Г., 2011; Каминская Г. О. и соавт., 2012].

Степень разработанности исследования. К настоящему времени исследование морфофункционального состояния сосудистого эндотелия проводилось только у пациентов с туберкулезом легких [Комиссарова О. Г., 2011; Каминская Г. О. и соавт., 2012]. У больных туберкулезом легких в сочетании с сахарным диабетом такие исследования не проводились. Между тем у данной категории больных, имеющих осложнения в виде нарушений микроциркуляции, может изменяться метаболическая активность сосудистого эндотелия. Эти изменения могут являться самостоятельными патогенетическими факторами, играющими важную роль в течении туберкулезного процесса. В этой связи изучение состояния метаболической активности сосудистого эндотелия во взаимосвязи с показателями системы гемостаза и фибринолиза позволяет понять патогенез развития нарушений микроциркуляции у этой категории пациентов. Применение на этой основе патогенетических средств лечения может нивелировать отрицательное влияние вышеуказанных изменений на организм больного и способствовать повышению эффективности комплексного лечения. Эти соображения обусловили актуальность темы и послужили основанием для постановки цели и задач исследования.

Цель исследования. Повышение эффективности лечения туберкулеза легких у больных с сопутствующим сахарным диабетом путем разработки методов коррекции нарушений метаболической функции сосудистого эндотелия.

Задачи исследования

1. Изучить особенности клинического течения туберкулеза легких у больных сахарным диабетом 1 и 2 типов.
2. Изучить особенности метаболической функции сосудистого эндотелия у больных туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом 1 и 2 типов.

3. Изучить динамику показателей метаболической функции сосудистого эндотелия в процессе лечения больных сочетанной патологией при различной эффективности комплексного лечения.
4. Изучить влияние пентоксифиллина на метаболическую функцию сосудистого эндотелия и на эффективность лечения больных туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом.
5. Изучить эффективность комплексного лечения туберкулеза легких у больных с сопутствующим сахарным диабетом 1 и 2 типов.
6. Разработать алгоритм применения пентоксифиллина в комплексном лечении больных туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом.

Научная новизна

1. Впервые изучено в сравнительном аспекте состояние метаболической функции сосудистого эндотелия у больных туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом 1 и 2 типов и без него по показателям содержания оксида азота, эндотелина-1 и фактора Виллебранда в сыворотке крови.

2. Впервые изучены в сравнительном аспекте маркеры нарушения состояния системы гемостаза, фибринолиза и внутрисосудистого свертывания крови у больных туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом 1 и 2 типов и без него.

3. Впервые изучено влияние пентоксифиллина на морфофункциональный статус сосудистого эндотелия и на состояние системы гемостаза и фибринолиза, и на этой основе разработан и внедрен в практику режим применения пентоксифиллина как патогенетического средства при комплексном лечении больных туберкулезом легких с сопутствующим с сахарным диабетом.

Теоретическая и практическая значимость

Было установлено, что у больных туберкулезом легких с сопутствующим СД выявлялись признаки нарушения морфофункционального

статуса сосудистого эндотелия, о чем свидетельствовало угнетение синтеза оксида азота (NO) и избыточный рост эндотелина-1 (Э-1), а также усиление синтеза фактора Виллебранда (ФВ). Все эти изменения способствовали развитию периферической вазоконстрикции, повышению тромбогенного потенциала крови с развитием внутрисосудистого свертывания крови и играли самостоятельную роль в течение туберкулезного процесса.

Разработанный и внедренный метод применения пентоксифиллина позволил нивелировать выявленные нарушения, улучшить микроциркуляцию и повысить эффективность лечения туберкулеза легких у больных СД.

Наиболее информативными показателями для оценки нарушений метаболической функции сосудистого эндотелия у больных туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом явились определение уровня оксида азота, эндотелина-1 и фактора Виллебранда. Чувствительными маркерами состояния системы гемостаза и фибринолиза явились уровни фибриногена, фибринстабилизирующего фактора, растворимых комплексов фибрин-мономера и Д-димера.

Методология и методы диссертационного исследования

Для решения поставленных в работе задач обследованы 287 пациентов, которые были разделены на 3 группы. В первую группу вошли 69 больных туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом 1 типа (СД 1 типа). Вторую группу составили 87 больных туберкулезом легких с сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа). В третью группу включили 131 больного туберкулезом легких без сахарного диабета. Проводился комплекс специальных исследований, направленных на решение поставленных в работе задач. Состояние углеводного обмена контролировали по показателям гликемии натощак и по уровню гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) в крови. Метаболическую активность сосудистого эндотелия оценивали по показателям в плазме крови NO, Э-1 и ФВ. Состояние системы гемостаза изучали по показателям развернутой коагулограммы, дополненной маркерами тромбинемии и внутрисосудистого свертывания крови (ВСК).

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета программ Excel. Учитывались результаты с уровнем статистической надежности ($p < 0,05$).

Положения, выносимые на защиту

1. У больных сахарным диабетом 1 и 2 типов по сравнению с больными без сахарного диабета чаще выявляются множественные туберкулемы с наличием распада в легочной ткани и бактериовыделением.

2. В спектре лекарственной чувствительности МБТ у больных туберкулезом легких в сочетании сахарным диабетом и у больных туберкулезом легких без сахарного диабета достоверных различий не наблюдается.

3. У больных туберкулезом легких с сопутствующим СД признаки дисфункции сосудистого эндотелия (ДЭ) и повышения тромбогенного потенциала крови с внутрисосудистым свертыванием крови более выражены по сравнению с больными без сахарного диабета.

4. Применение пентоксифиллина позволяет улучшить морфофункциональное состояние сосудистого эндотелия с нормализацией гиперкоагуляционного сдвига, что способствует повышению эффективности комплексного лечения туберкулеза легких у больных с сахарным диабетом.

5. Комплексный подход к лечению туберкулеза легких у больных с сопутствующим сахарным диабетом позволяет достигнуть схожих по эффективности результатов лечения с больными туберкулезом легких без сахарного диабета.

Степень достоверности научных положений, выводов, рекомендаций и апробация полученных результатов

Достоверность полученных результатов подтверждается объемом клинико-лабораторных исследований у 287 пациентов, использованием необходимых методов диагностики, соответствующих поставленным задачам

и применением современных методов статистического анализа. Разработан и внедрен научно-обоснованный патогенетический метод лечения с применением пентоксифиллина у больных туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом.

Апробация диссертации проведена на совместном заседании отдела фтизиатрии с детско-подростковым отделом, отделом патоморфологии, клеточной биологии и биохимии, а также клинико-диагностического отделом ФГБНУ «ЦНИИТ».

Основные положения диссертации представлены на конференциях и конгрессах в виде устных докладов: научно-практическая конференция «Персонафицированная медицина – современный вектор научного развития», посвящённая 90-летию со дня рождения академика РАМН М. И. Перельмана, Москва 09–11 декабря 2014; 45th Union World Conference on Lung Health, 28 октября – 01 ноября, 2014, Барселона, Испания; X Международная Пироговская научная медицинская конференция студентов и молодых ученых, 19 марта 2015, Москва; научно-практическая конференция молодых ученых с международным участием «Новые технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей», 24 марта 2015, Москва; научно-практическая конференция молодых ученых с международным участием «Современные инновационные технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей» – Москва, 25 марта 2016; VIII Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням с международным участием, 28–30 марта 2016, Москва; ERS International congress, 3–7 сентября 2016, Лондон, Великобритания; 47th Union World Conference on Lung Health, 26–29 октября 2016, Ливерпуль, Великобритания; юбилейная научно-практическая конференция, посвященная 95-летию ЦНИИТ: «Фундаментальные исследования – основа новых технологий и ключ к победе над туберкулезом в 21 веке», 20–21 октября 2016, Москва; II Российский конгресс лабораторной медицины, 12–14 октября 2016, Москва;

IX Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням с международным участием, 27–29 марта 2017, Москва.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.16 – фтизиатрия. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 1, 2, 3 паспорта фтизиатрия (медицинские науки).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в научную и практическую работу отдела фтизиатрии и лаборатории биохимии ФГБНУ «ЦНИИТ».

Личный вклад автора

Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования от выбора темы исследования, постановки задач, их реализации до обобщения и обсуждения полученных результатов в научных публикациях, докладах и внедрении в практику. Автором лично проведен сбор и обработка теоретического и клинико-лабораторного материала и дано научное обоснование выводов. Диссертация и автореферат написаны автором лично.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 30 печатных работ, в том числе 9 – в журналах, входящих в перечень ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, а также 5 работ, опубликованных в иностранных рецензируемых журналах.

Связь темы диссертационной работы с планом научных работ организации

Диссертационная работа является фрагментом исследований НИР, выполняемых в отделе фтизиатрии и лаборатории биохимии, посвященных

разработке инновационной стратегии в профилактике и лечении больных туберкулезом в сочетании с сахарным диабетом.

Структура и объем диссертации

Работа изложена на 200 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов, 3 главы результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 156 источников, в том числе 104 иностранных. Диссертация иллюстрирована 19 рисунками и документирована 52 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования.

Для решения поставленных в работе задач были обследованы 287 пациентов, которые были разделены на 3 группы. В первую группу вошли 69 больных туберкулезом легких с сопутствующим СД 1 типа. Вторую группу составляли 87 больных туберкулезом легких с СД 2 типа. Третья группа состояла из 131 больного туберкулезом легких без сахарного диабета. Из исследования исключались пациенты, имеющие сопутствующую ВИЧ-инфекцию, тяжелые формы сердечно-сосудистой патологии, онкологические заболевания, алкоголизм и наркоманию, а также беременные женщины.

При поступлении в стационар всех пациентов обследовали с использованием клиничко-рентгенологических и лабораторных методов исследования. Методы исследования включали рентгенологическое исследование органов грудной клетки, компьютерную томографию органов грудной клетки, микроскопический анализ мокроты на МБТ, бактериологический анализ мокроты на МБТ, определение лекарственной чувствительности МБТ, клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови.

Помимо этого, 114 больным туберкулезом с СД и 131 больному без СД проводился комплекс специальных исследований, направленных на решение

поставленных в работе задач. Состояние углеводного обмена контролировали по показателям гликемии натощак и уровнем HbA_{1c} . Состояние сосудистого эндотелия оценивали по уровням в крови NO^* , Э-1 и ФВ. Оценку состояния системы гемостаза мы проводили с использованием комплекса тестов, включавшего активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), тромбиновое время (ТВ), протромбиновый индекс (ПИ), фибриноген (Ф), фибринстабилизирующий фактор (ФСФ), антитромбин III (АТIII), время лизиса эуглобулинового сгустка плазмы (ВЛ), а также маркер внутрисосудистого свертывания крови (ВСК) – растворимые комплексы фибрин-мономеров (РКФМ) и Д-димер (ДД). Показатели состояния сосудистого эндотелия определяли при поступлении больных в клинику и затем однократно через 3 месяца лечения, системы гемостаза - ежемесячно в течении 6 месяцев лечения.

Статистическая обработка результатов проведенного исследования была реализована с помощью пакета программ Excel и BIOSTAT. Для каждой группы вычисляли среднее арифметическое (M) и ошибку среднего (m). Проверку гипотезы о равенстве средневыборочных величин при их нормальном распределении проводили, используя t-критерий Стьюдента. Различия считались статистически достоверными при значении $p < 0,05$. Оценку взаимосвязей изучаемых показателей метаболической активности сосудистого эндотелия и состояния системы гемостаза и фибринолиза проводили путем вычисления коэффициента корреляции Спирмена, величину которого считали статистически значимой при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Было установлено, что мужчины и женщины в сравниваемых группах больных туберкулезом легких с сопутствующим СД 1 типа, СД 2 типа и без него наблюдались с одинаковой частотой. Различия выявлялись при анализе по возрасту больных в исследуемых группах. В первой и третьей группах преобладали пациенты в возрасте от 18 до 39 лет (в 1-й группе - 88,4%, в 3-й группе - 81,7%). А пациенты в возрасте старше 40 лет достоверно чаще

наблюдались среди больных туберкулезом легких в сочетании с сахарным диабетом 2 типа - 91,9% случаев. При распределении пациентов по характеру туберкулезного процесса было обнаружено, что впервые выявленный туберкулез легких выявлялся у пациентов всех трех групп примерно с одинаковой частотой. Ранее леченые больные туберкулезом легких достоверно чаще встречались в группе больных с СД 1 типа по сравнению с больными без СД (соответственно 65,2% и 49,6%, $p < 0,05$). Сравнительный анализ клинических форм туберкулеза легких показал, что туберкулемы достоверно чаще наблюдались у пациентов с СД 1 и 2 типов по сравнению с больными без сахарного диабета (при СД 1 типа - 32,0%, при СД 2 типа - 26,4% и при туберкулезе легких без СД - 9,2%; $p_{1,2-3} < 0,01$). Фиброзно-кавернозный туберкулез легких в сравниваемых группах встречался с одинаковой частотой (при СД 1 типа - 30,4%, при СД 2 типа - 29,9% и при туберкулезе легких без СД - 32,1%). Инфильтративный туберкулез легких, напротив, чаще встречался у пациентов без СД. При оценке распространенности процесса в легких у обследованных больных было выявлено, что туберкулезный процесс в пределах 1 - 2 долей достоверно чаще встречался среди пациентов без СД по сравнению с больными с СД 1 и СД 2 типов (при СД 1 типа - 37,7%, при СД 2 типа - 47,2% и при туберкулезе легких без СД - 62,6 %; $p_{1,2-3} < 0,05$). Процессы протяженностью в легких более двух долей чаще наблюдались в группе больных с СД 1 типа по сравнению с больными без СД (при СД 1 типа - 42,0%, при СД 2 типа - 36,8% и при туберкулезе легких без СД - 26,7%; $p_{1-3} < 0,05$). Распад в легочной ткани достоверно чаще выявлялся у больных с СД 1 и СД 2 типов по сравнению с больными без СД (при СД 1 типа - 88,4%, при СД 2 типа - 88,5% и при туберкулезе легких без СД - 76,3%; $p_{1,2-3} < 0,05$). При анализе групп пациентов по размеру полостей распада в легочной ткани было выявлено, что полости размерами менее 2 см достоверно чаще встречались в группах с СД 1 и 2 типов (при СД 1 типа - 39,4%, при СД 2 типа - 36,4%, а при туберкулезе легких без СД - 15,0%; $p_{1,2-3} < 0,01$). Полости размерами от 2 до 4 см

достоверно чаще выявлялись в группе больных туберкулезом легких без сахарного диабета (при СД 1 типа - 42,6%, при СД 2 типа – 41,6% и при туберкулезе легких без СД – 70,0%; $p_{1,2-3} < 0,01$). Полости распада размерами более 4 см в сравниваемых группах обнаруживались приблизительно с одинаковой частотой. Бактериовыделение по методу посева достоверно чаще встречалось в группе больных СД 2 типа по сравнению с больными без СД (при СД 1 типа - 58,0%, при СД 2 типа – 72,4% и при туберкулезе легких без СД – 58,7%; $p_{2-3} < 0,05$). При оценке массивности бактериовыделения было установлено, что в группе больных туберкулезом легких без сахарного диабета достоверно преобладали пациенты со скудным бактериовыделением по сравнению с больными СД 1 и СД 2 типов (при СД 1 типа – 5%, при СД 2 типа – 9,5% и при туберкулезе легких без СД – 36,4%; $p_{1,2-3} < 0,01$). Обильное бактериовыделение чаще выявлялось у пациентов с туберкулезом и СД 2 типа по сравнению с больными без СД (при СД 1 типа - 62,7%, при СД 2 типа – 73,0% и при туберкулезе легких без СД - 45,4%; $p_{2-3} < 0,01$). При анализе обследованных групп больных по спектру лекарственной устойчивости МБТ было выявлено, что во всех трех группах встречались пациенты, выделяющие МБТ с лекарственной чувствительностью, полирезистентностью, МЛУ и ШЛУ. Однако значимых различий между сравниваемыми группами по спектру ЛУ МБТ не наблюдалось.

В результате исследований морфофункционального состояния сосудистого эндотелия выявилась триада изменений у больных с сочетанной патологией, характерных для дисфункции эндотелия - резкий рост вазоконстриктора Э-1 и нарастание потенцирующего тромбоцитарный и плазменный компоненты гемостаза ФВ при одновременном снижении компенсирующего и нивелирующего эти негативные эффекты вазодилататора - NO^{*}(табл.1).

ДЭ выявлялась во всех обследованных группах больных, но у пациентов с СД 1 и СД 2 типов она имела более глубокий характер. Разнонаправленные сдвиги показателей NO^{*} и Э-1, создающие предпосылки к

нарушению микроциркуляции на местном и органном уровне у пациентов с сопутствующим СД, выявлялись достоверно чаще и количественно были выражены более значительно, чем в группе сравнения. Вместе с тем, у больных с сопутствующим СД в половине наблюдений имел место патологический рост ФВ, отсутствовавший у пациентов группы сравнения.

Таблица 1.

Средние значения и амплитуда показателей метаболической активности сосудистого эндотелия у больных туберкулезом легких с СД 1 и СД 2 типов и без него ($M \pm m$ и амплитуда)

Показатели и единицы измерения	Норма	Сравниваемые группы		
		ТБ + СД 1 n=45	ТБ + СД 2 n=69	ТБ n=131
		1	2	3
$\Sigma NO_2^- + NO_3^-$, мкМ	50,5±1,4	36,2±1,2*	38,5±0,9*	45,9±1,1*
Амплитуда		19,8-61,0	24,2-55,8	15,5-76,5
Э-1, фмоль/мл	0,5±0,04	2,67±0,4*	3,21±0,4*	2,18±0,3*
Амплитуда		0,1-15,4	0,1-18	0,4-15,4
ФВ, (антиген), %	100,0±5,0	156±4,4*	155±3,6*	92±3,4
Амплитуда		90-220	80-220	20-180

* - различия с нормой достоверны

Рост уровня ФВ в крови отражает наличие морфологических повреждений сосудистого эндотелия. Поскольку у больных группы сравнения он в подавляющем большинстве случаев не наблюдался, увеличение данного показателя у пациентов с СД 1 и СД 2 типов, очевидно, следовало отнести за счет морфологических повреждений сосудистого эндотелия, обусловленных гипергликемией. Определенные межгрупповые различия в выраженности ДЭ выявились и между пациентами с разными типами СД. У пациентов с СД 2 типа при более тяжелых формах и вариантах течения туберкулеза уровень Э-1 всегда был достоверно выше, чем при аналогичных клинических параметрах у больных с сопутствующим СД 1 типа. С другой стороны, снижение NO^* чаще выявлялось у пациентов с СД 1 типа. Определенное влияние на морфофункциональный статус сосудистого эндотелия оказывал возрастной

фактор: при обоих типах СД выявлялась отрицательная корреляция между возрастом и уровнем NO[•]. У больных с СД 1 типа параллельно со снижением NO[•] по мере увеличения возраста нарастали показатели Э-1 и ФВ, т.е. ДЭ усугублялась во всех своих проявлениях. Достоверная обратная зависимость между показателями NO[•] и Э-1 у пациентов с обоими типами СД свидетельствовала о том, что развитие ДЭ у них являлось единым процессом, в котором были взаимосвязаны снижение активности эндотелиальной NO-синтазы и гиперпродукция Э-1.

В системе гемостаза для больных туберкулезом легких всех обследованных групп был характерен гиперкоагуляционный сдвиг, проявлявшийся высокими показателями Ф, ФСФ, тромбинемии и замедлением фибринолиза (табл.2). Часто этим изменениям сопутствовали проявления латентно протекавшего ВСК. Доминирующим фактором, определявшим выраженность гиперкоагуляционного синдрома, являлась тяжесть специфического процесса. У пациентов с сопутствующим СД (особенно при СД 1 типа) отчетливое усугубляющее влияние оказывал возрастной фактор. Самостоятельное влияние сосудистого эндотелия на состояние системы гемостаза выявлялось только у пациентов с СД 1 типа - в виде тормозящего эффекта NO[•] на рост ФВ и выраженность ВСК и противоположного влияния на те же параметры концентрации Э-1. Уровень ФВ на выраженность гиперкоагуляционного синдрома оказывал отчетливое прямое действие. Вместе с тем, в целом, выраженный гиперкоагуляционный синдром с признаками ВСК реже наблюдался при СД 1 типа и с гораздо большей частотой у пациентов с сопутствующим СД 2 типа.

В процессе комплексного лечения метаболическая активность сосудистого эндотелия и состояние системы гемостаза в динамике были исследованы у 100 больных – 40 с сопутствующим СД 1 типа и 60 – с СД 2 типа. К исходу 6 месяцев лечение оказалось эффективным у 80% пациентов с СД 1 типа и у 88,3% больных с сопутствующим СД 2 типа. Главным критерием эффективности проведенного лечения служило

прекращение/сохранение бактериовыделения. Анализ полученных результатов проводили отдельно у пациентов с эффективным и неэффективным лечением.

Таблица 2.

Средние значения и амплитуда показателей состояния систем гемостаза и фибринолиза у больных туберкулезом легких в сочетании с СД и без него (M±m и амплитуда)

Показатели и единицы измерения	Норма	Сравниваемые группы		
		ТБ+СД1	ТБ+СД2	ТБ
		1	2	3
АПТВ, сек	37,0 ± 0,33	33,6±0,9*	35,5±1,0	38,5±0,4
Амплитуда	33-40	23-47	20-73	22-73
ТВ, сек	20,2 ± 0,89	24,7±1,9	21,3±0,5	18,2±0,1*
Амплитуда	16-24	16-33	18-31	10-38
ПИ, %	104,0 ± 2,7	103,7±3,7	106,0±4,1	99,5±1,1
Амплитуда	92-116	63-194	56-212	47-151
ФН, г/л	3,15 ± 0,13	3,81±0,15*	3,94±0,14*	4,4±0,1*
Амплитуда	2,55-3,75	2,21-6,02	1,95-5,89	1,06-9,48
ФСФ, %	89,0 ± 4,5	105,5±1,9*	119,2±4,0*	127±4,2*
Амплитуда	69-109	63-165	49-167	35-300
АТ III, %	100,0 ± 0,83	96,6±0,8*	112,9±2,5*	114,3±2,3*
Амплитуда	85-115	89-155	81-155	57-137
ВЛ, мин	169,0 ± 12,0	252±8,7*	264±8,2*	267±2,6*
Амплитуда	117-220	140-330	140-330	140-370
РКФМ, мг/л	36,5 ± 0,12	150±12,9*	173±12,0*	180,3±4,7*
Амплитуда	33-40			30-300
Д-димер, мг/л	≤0,5	0,77±0,1*	0,98±0,14*	0,77±0,1*
Амплитуда	0,1-0,5	0,19-3,1	0,19-5,75	0,19-4,43

* - различия с нормой достоверны

Было установлено, что признаки ДЭ у больных с обоими типами СД через 3 месяца эффективного лечения претерпевали благоприятную динамику в виде

нормализации исходно сниженного уровня NO[•] при частичном снижении показателей Э-1 и ФВ. При неэффективном лечении позитивные сдвиги в статусе сосудистого эндотелия отсутствовали.

В состоянии системы гемостаза у пациентов с обоими типами СД при эффективном лечении происходили благоприятные сдвиги: снижалась выраженность гиперкоагуляционного синдрома, устранялись прямые признаки ВСК. Тем не менее, состояние умеренной гиперкоагуляции и через 6 месяцев сохранялось и было более выраженным при СД 2 типа. При неэффективном лечении гиперкоагуляционный статус у больных с обоими типами СД в течении всего периода наблюдения оставался стабильным и при СД 2 типа на всех сроках сопровождался наличием признаков ВСК.

Все вышеуказанные изменения (угнетение синтеза NO[•] и избыточный рост Э-1, а также усиление синтеза ФВ) у больных туберкулезом с сопутствующим СД создают предпосылки к развитию периферической вазоконстрикции, повышению тромбогенного потенциала крови с развитием внутрисосудистого свертывания крови. Эти изменения являются самостоятельными патогенетическим факторами, играющими важную роль в течении туберкулезного процесса, поскольку создают весомые предпосылки для нарушения микроциркуляции, затрудняя при этом доставку лекарственных препаратов к очагу поражения, и, в конечном итоге, снижают эффективность лечения пациентов. Применение патогенетических средств лечения может нивелировать отрицательное влияние вышеуказанных изменений на организм больного и способствовать повышению эффективности комплексного лечения больных туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом. Одним из таких препаратов является пентоксифиллин, который обладает сосудорасширяющим эффектом, препятствует агрегации тромбоцитов, снижает вязкость крови и, в конечном итоге, улучшает реологические свойства крови и микроциркуляцию. Механизм сосудорасширяющего действия пентоксифиллина связан с ингибированием фосфодиэстеразы и накоплением циклического

аденозинмонофосфата в клетках гладкой мускулатуры сосудов. Влияние пентоксифиллина на уровень других медиаторов, участвующих в регуляции тонуса сосудов (NO[•] и Э-1) до сих пор оставался не изученным. Возможное влияние пентоксифиллина на уровень NO[•] и Э-1 создавало бы предпосылки для улучшения микроциркуляции и тем самым позволило бы повысить эффективность лечения больных туберкулезом легких с сопутствующим СД. Поэтому нами было изучено влияние применения пентоксифиллина в качестве патогенетического средства на метаболическую активность сосудистого эндотелия и состояние системы гемостаза, а также на эффективность комплексного лечения больных туберкулезом легких с сопутствующим СД. В исследование вошли 83 больных туберкулезом легких с сопутствующим СД 1 и 2 типов (34 пациента с СД 1 типа и 49 – с СД 2 типа). Мужчин было 45 (54,2%), женщин – 38 (45,8%). Возраст больных варьировал от 19 до 70 лет. Учитывая, что результаты исследования у больных с СД 1 и СД 2 типов были однонаправленными и достоверно не различались, анализ полученных данных проводили, объединив этих больных в одну группу. В зависимости от включения в комплексное лечение пентоксифиллина всех обследованных больных разделили на 2 группы. В первую группу вошли 46 пациентов, которые с целью коррекции нарушений метаболического статуса сосудистого эндотелия и плазменной системы гемостаза получали пентоксифиллин. Группу сравнения составили 37 пациентов, в лечении которых не использовали пентоксифиллин. Сравнимые группы по возрастно-половому составу, по формам туберкулеза легких, по распространенности процесса в легких, по наличию деструкции в легочной ткани, по массивности бактериовыделения, спектру лекарственной устойчивости *M. tuberculosis*, метаболической активности сосудистого эндотелия и состоянию системы гемостаза достоверно не различались, т.е. были сопоставимы. Это обстоятельство позволило объективно оценить влияние пентоксифиллина на метаболическую активность сосудистого эндотелия и систему гемостаза, а также оценить эффективность комплексной терапии в сравнительном аспекте.

Препарат назначали через 1 месяц лечения пациентам, которым был развернут полный режим химиотерапии и инсулинотерапия. Больные получали пентоксифиллин в дозе 0,1 грамма в виде внутривенной инфузии в разведении 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида в течении двух недель ежедневно. Противопоказанием для назначения препарата явилась индивидуальная непереносимость препарата и наличие кровохарканья. Учитывая, что пентоксифиллин может усилить сахароснижающее действие инсулина и вызывать гипогликемию, проводили соответствующую коррекцию дозы инсулина, строго контролируя состояния углеводного обмена. Влияние пентоксифиллина на отдельные компоненты метаболической активности сосудистого эндотелия и плазменной системы гемостаза оценивали через 3 месяца комплексной терапии, а эффективность лечения больных – через 3 и 6 месяцев лечения.

Все исследования проводились в соответствии с требованиями биомедицинской этики согласно Женевской конвенции о правах человека (1997 г.) и Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000 г.). У всех пациентов было получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты исследования метаболической активности сосудистого эндотелия у больных туберкулезом легких в сочетании с СД до начала и через 3 месяца ХТ при включении в комплексное лечение пентоксифиллина показали, что средние значения NO^{\bullet} до начала лечения в обеих группах были достоверно ниже по сравнению с нормой (табл.3). Уровни Э-1 и ФВ во всех группах до начала лечения достоверно превышали нормальные значения. При этом достоверных различий в показателях Э-1 и ФВ между сравниваемыми группами до начала лечения не наблюдалось. Через 3 месяца комплексного лечения у больных, получавших в качестве патогенетического средства пентоксифиллин, уровень NO^{\bullet} вырос и находился в пределах вариантов нормы. Средние значения Э-1 значительно снизились по сравнению с исходными, но достоверно превышали нормальные значения.

Таблица 3.

Динамика показателей метаболической активности сосудистого эндотелия у больных туберкулезом легких с сопутствующим СД при сочетании химиотерапии с пентоксифиллином ($M \pm m$)

Показатели и единицы измерения	Норма	Сравниваемые группы			
		Химиотерапия с пентоксифиллином n=46		Химиотерапия без пентоксифиллина n=37	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
		а	б	в	г
$\Sigma NO_2^- + NO_3^-$, мкМ	50,5±1,4	37,3±1,9*	48,2±1,7 $p_{a-b} < 0,01$	37,4±1,0*	41,2±1,4* $p_{b-г} < 0,01$
Э-1, фмоль/мл	0,5±0,04	2,8±0,4*	1,4±0,2* $p_{a-b} < 0,05$	2,7±0,3*	2,6±0,2* $p_{b-г} < 0,02$
ФВ, (антиген), %	100,0±5,0	152±7,7*	128±5,1* $p_{a-b} < 0,05$	147±7,6*	142±6,5*

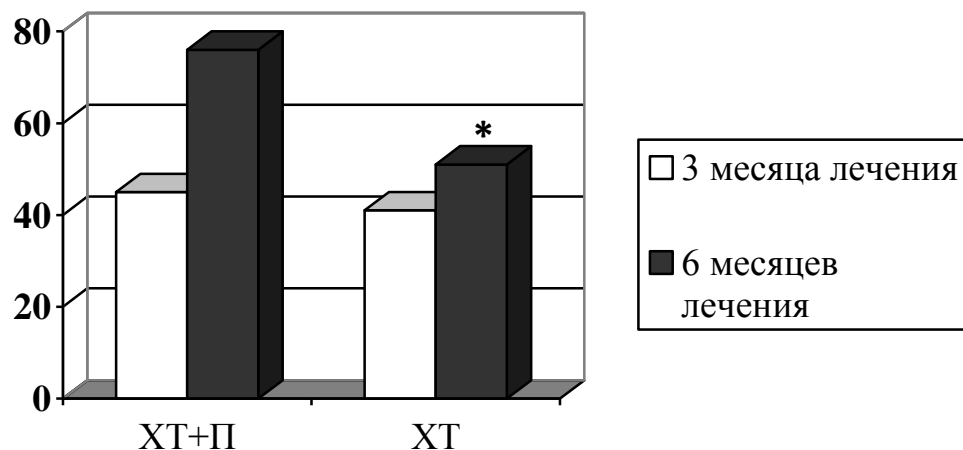
* - различия с нормой достоверны

У пациентов, не получавших пентоксифиллин, существенных сдвигов в показателях NO^- и Э-1 не наблюдалось. Аналогичная ситуация просматривалась и в отношении ФВ. У больных, получивших пентоксифиллин, его уровень снизился, но все еще превышал норму. У пациентов сравниваемой группы существенных изменений в показателях ФВ не происходило.

Изучение динамики показателей плазменной системы гемостаза у больных туберкулезом легких с сопутствующим СД 1 и СД 2 типов через 3 месяца ХТ при включении в комплексное лечение пентоксифиллина показали, что во всех группах больных до начала лечения имел место гиперкоагуляционный сдвиг, что документировалось повышенными значениями Ф и ФСФ, удлинением ВЛ и высокими концентрациями РКФМ и Д-димера при компенсаторном росте активности АТШ. Через 3 месяца комплексного лечения у больных туберкулезом легких с сопутствующим СД, получавших курс лечения пентоксифиллином, отмечалось достоверное снижение и нормализация показателей Ф и ФСФ, т.е. наблюдалось снижение

тромбогенного потенциала крови. При этом одновременно уменьшалась и активность АТШ, т.е. сдвиги носили сбалансированный характер. Кроме того, значение показателя ВЛ приближалось к нормальным, что свидетельствовало об адекватности фибринолитической активности крови ее коагуляционному статусу. Несмотря на все эти позитивные изменения показатели РКФМ и ДД, существенно снизившись, оставались достоверно повышенными по сравнению с нормой. У больных сравняемой группы, не получивших курс лечения пентоксифиллином, к аналогичному сроку лечения показатели Ф, ФСФ, АТШ, ВЛ, РКФМ и ДД достоверно не изменились. В целом полученные данные позволили констатировать, что существенных сдвигов в состоянии плазменной системы гемостаза к исходу 3-го месяца лечения не наблюдалось. Таким образом, полученные данные показали, что включение в комплексное лечение больных туберкулезом легких с сопутствующим СД пентоксифиллина вызывает вазодилатацию и позволяет корректировать гиперкоагуляционные сдвиги, улучшая микроциркуляцию.

Далее мы проанализировали влияние применения пентоксифиллина на эффективность комплексного лечения больных туберкулезом легких с сопутствующим СД (рис.1).



* - различия между группами ХТ+П и ХТ достоверны

Рисунок 1. Прекращение бактериовыделения (по посеву мокроты) у больных туберкулезом легких с сопутствующим СД при сочетании химиотерапии ХТ с пентоксифиллином и без него.

Было установлено, что прекращение бактериовыделения по посеву мокроты через 3 месяца комплексного лечения в сравниваемых группах наблюдалось приблизительно с одинаковой частотой (45,0% с применением пентоксифиллина и 40,5% без применения). Однако через 6 месяцев лечения негитивация мокроты чаще наблюдалась у пациентов, получавших пентоксифиллин (76,0% с применением пентоксифиллина и 51,3% без применения).

Для оценки эффективности комплексного лечения больных в динамике было обследовано 226 пациентов. 57 из них были больные туберкулезом легких с СД 1 типа, 69 – больные туберкулезом легких с СД 2 типа и 100 – больных туберкулезом легких без СД.

Было выявлено, что по методу люминесцентной микроскопии мокроты в группе сочетания туберкулеза легких и СД 1 типа бактериовыделение через 2 месяца лечения прекратилось у 57,5%, через 4 месяца – у 80,0%, и через 6 месяцев – у 90,0% больных. В группе больных туберкулезом легких и СД 2 типа этот показатель составил соответственно 50,8%, 77,8% и 88,9%, а в группе больных туберкулезом легких без сахарного диабета – соответственно 63,6%, 84,4%, 90,9%. Частота прекращения бактериовыделения по методу посева мокроты в группе больных туберкулезом легких с СД 1 типа через 2 месяца лечения составила 50,0%, через 4 месяца – 67,5%, через 6 месяцев – 77,5% (рис.2). В группе больных туберкулезом легких с СД 2 типа этот показатель составил соответственно 42,9%, 69,9% и 88,9%, а в группе пациентов без СД – соответственно 58,5%, 78% и 85,7%.

Полученные данные свидетельствуют о том, что научно-обоснованное применение патогенетических методов терапии в комплексном лечении больных туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом, позволяет повысить эффективность лечения и достигнуть схожих результатов по сравнению с больными туберкулезом легких без сахарного диабета.

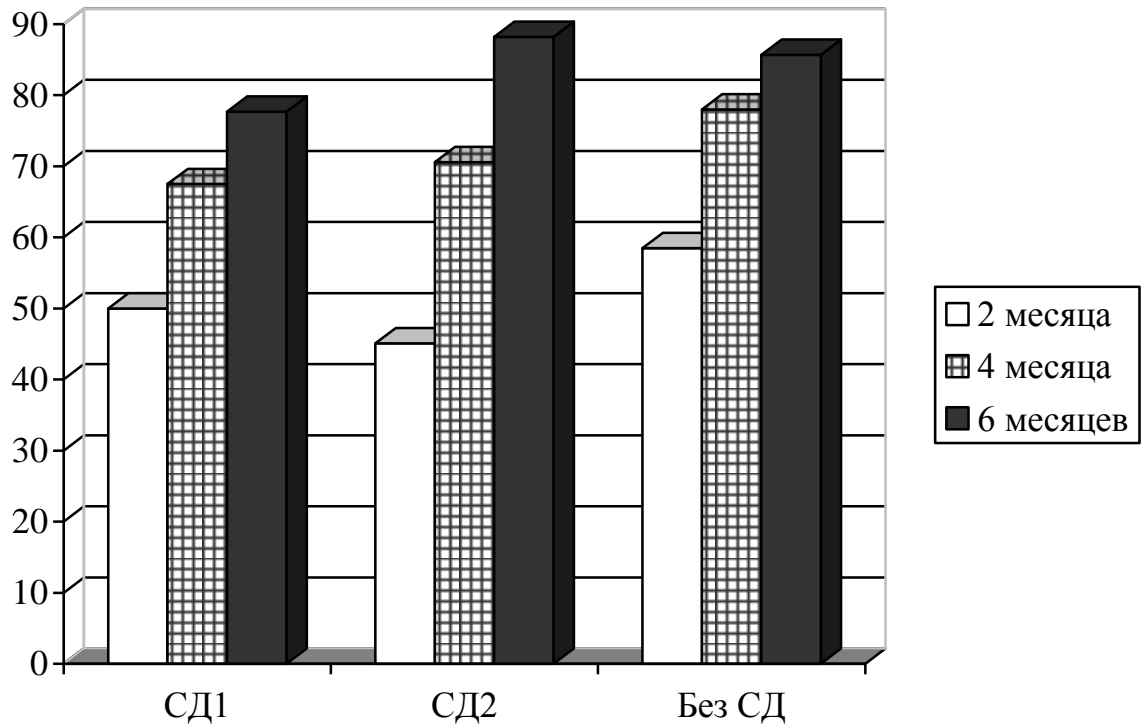


Рисунок 2. Прекращение бактериовыделения (по посеву мокроты) у больных туберкулезом легких с сопутствующим СД1 и СД 2 типов и без него.

ВЫВОДЫ

1. Туберкулемы легких чаще наблюдались у больных сахарным диабетом 1 и 2 типов по сравнению с больными без сахарного диабета (соответственно 32,0%, 26,4% и 9,2%; $p < 0,01$).
2. У больных туберкулезом легких в сочетании с сахарным диабетом 1 и 2 типов чаще по сравнению с больными туберкулезом легких без сахарного диабета выявлялся распад в легочной ткани (соответственно 88,4%, 88,5% и 73,3%; $p < 0,05$) и бактериовыделение (соответственно 58,0%, 72,4%, и 58,7%; $p < 0,05$).
3. Спектр лекарственной чувствительности МБТ у больных туберкулезом легких в сочетании как с сахарным диабетом 1 типа, так и с сахарным диабетом 2 типа по сравнению с больными без сахарного диабета достоверно не отличался.

4. У больных туберкулезом легких в сочетании с сахарным диабетом выявлялись признаки дисфункции эндотелия, о чем свидетельствовало угнетение синтеза оксида азота (СД 1 типа – $36,2 \pm 1,2$ мкМ и СД 2 типа – $38,5 \pm 0,9$ мкМ при норме $50,5 \pm 1,4$ мкМ; $p_{1,2} < 0,01$), избыточный рост эндотелина-1 (СД 1 типа – $2,67 \pm 0,4$ фмоль/мл и СД 2 типа – $3,21 \pm 0,4$ при норме $0,5 \pm 0,04$ фмоль/мл; $p_{1,2} < 0,01$), а также усиление синтеза фактора Виллебранда (СД 1 – $156 \pm 4,4\%$ и СД 2 – $155 \pm 3,6\%$ при норме $100 \pm 5,0\%$; $p_{1,2} < 0,01$).
5. Разнонаправленные изменения двух медиаторов с противоположным действием на тонус сосудов, а также усиление синтеза фактора Виллебранда у больных туберкулезом в сочетании с сахарным диабетом приводили к повышению тромбогенного потенциала крови с развитием внутрисосудистого свертывания крови.
6. Через 3 месяца эффективной терапии у больных с сахарным диабетом 1 и 2 типов уменьшались явления дисфункции эндотелия, что проявлялось нормализацией плазменного уровня оксида азота (СД 1 типа – $48,0 \pm 1,4$ мкМ и СД 2 типа – $47,2 \pm 1,4$ мкМ при норме $50,5 \pm 1,4$ мкМ; $p > 0,05$), при снижении показателей эндотелина-1 (СД 1 типа – $1,2 \pm 0,1$ фмоль/мл и СД 2 типа – $2,25 \pm 0,4$ при норме $0,5 \pm 0,04$ фмоль/мл; $p_{1,2-3} < 0,01$) и фактора Виллебранда (СД 1 – $124,8 \pm 8,8\%$ и СД 2 – $125,7 \pm 4,3\%$ при норме $100 \pm 5,0\%$; $p_{2-3} < 0,05$). При неэффективном лечении позитивные сдвиги в функциональном статусе сосудистого эндотелия отсутствовали.
7. У пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типов в условиях эффективного лечения происходили благоприятные сдвиги в системе гемостаза (снижалась выраженность гиперкоагуляционного синдрома, устранялись признаки ВСК), а при неэффективном лечении гиперкоагуляционный сдвиг у больных обеих групп в течение всего периода наблюдения сохранялся.
8. Применение пентоксифиллина позволило улучшить морфофункциональное состояние сосудистого эндотелия, нормализовать

гиперкоагуляционные сдвиги в плазменной системе гемостаза и повысить эффективность лечения туберкулеза у больных с сахарным диабетом. Через 6 месяцев лечения прекращение бактериовыделения в группе пациентов, получавших пентоксифиллин, составило 76,0%, в группе больных, не получавших пентоксифиллин – 51,3%; $p < 0,01$.

9. Комплексный подход к лечению туберкулеза легких у больных с сахарным диабетом с научно-обоснованным применением патогенетических методов терапии, позволяет повысить эффективность лечения и достигнуть схожих результатов по сравнению с больными туберкулезом легких без сахарного диабета. У больных туберкулезом легких с сахарным диабетом 1 типа прекращение бактериовыделения методом посева мокроты через 6 месяца терапии было достигнуто у 77,5%, с сахарным диабетом 2 типа – у 88,9% и без сахарного диабета – у 85,7% больных ($p > 0,05$).

Практические рекомендации

1. Для оценки морфофункционального состояния сосудистого эндотелия у больных туберкулезом легких в сочетании с сахарным диабетом 1 и 2 типов рекомендуется использовать определение в плазме крови уровня стабильных метаболитов оксида азота, эндотелина-1 и фактора Виллебранда.
2. Для оценки выраженности внутрисосудистого свертывания крови у больных туберкулезом легких в сочетании с сахарным диабетом 1 и 2 типов рекомендуется использовать определение в плазме крови содержание Д-димера.
3. В качестве средства патогенетического лечения с целью улучшения микроциркуляции, в нарушении которой большая роль принадлежит нарушениям морфофункционального статуса сосудистого эндотелия, у больных туберкулезом легких в сочетании с сахарным диабетом 1 и 2 типов рекомендуется применение пентоксифиллина в дозе 0,1 грамм в виде внутривенной инфузии в разведении 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида в течение двух недель ежедневно.

Перспективы дальнейшей разработки темы

1. Изучение особенностей течения впервые выявленного и ранее леченного туберкулеза легких у больных с сопутствующим сахарным диабетом в условиях патоморфоза;
2. Разработка новых подходов к диагностике туберкулеза у больных сахарным диабетом;
3. Разработка эффективных режимов лечения больных туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом;
4. Разработка новых патогенетических методов лечения больных туберкулезом, сочетанным с сахарным диабетом.

Список работ, опубликованных по теме диссертации.

1. Комиссарова О. Г., Коссий Ю. Е., Коняева О. О., Васильева И. А. Эффективность комплексного лечения больных МЛУ/ШЛУ туберкулезом легких сочетанным сахарным диабетом //XXIII национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сб. трудов конгресса – Казань, 2013. - С. 332–333
2. Komissarova O. G., Konyayeva O. O., Abdullaev R. Y., Vasilyeva I. A. Efficacy of MDR tuberculosis in patients with different type's of diabetes mellitus //Intern. J. Tuberc. Lung Dis. – 2014. - v.18., N11(Suppl. 1) – p. S 309
3. Комиссарова О. Г., Коняева О. О., Бережная О. О., Абдуллаев Р. Ю., Васильева И. А. Течение и эффективность лечения больных туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя сочетанным с разными типами сахарного диабета //Инновационные технологии диагностики и лечения туберкулеза и МЛУ/ТБ: Сборник статей – Алматы, 2015. – С. 42–45
4. Абдуллаев Р. Ю., Каминская Г. О., Комиссарова О. Г., Коняева О. О., Бережная О. О. Особенности изменений метаболического статуса эндотелия у больных туберкулезом легких, сочетанным с сахарным диабетом //Фтизиатрия и пульмонология – 2015 – №2. – С. 6–7
5. Абдуллаев Р. Ю., Каминская Г. О., Комиссарова О. Г., Коняева О. О., Бережная О. О. Уровень эндотелина-1 и оксида азота у больных туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом и без него //Туберкулез и болезни легких. – 2015. – №5. – С. 23
6. Абдуллаев Р. Ю., Каминская Г. О., Серебряная Б. А., Коняева О. О., Бережная О. О., Комиссарова О. Г. Показатели систем гемостаза и фибринолиза у больных туберкулезом легких с сочетанным сахарным диабетом //Туберкулез и болезни легких. – 2015. – №5. – С. 24

7. Абдуллаев Р. Ю., Каминская Г. О., Комиссарова О. Г., Коняева О. О. Динамика показателей функциональной активности сосудистого эндотелия у больных туберкулезом легких до и в процессе лечения //Материалы VIII съезда фтизиатров и пульмонологов Узбекистана – 2015, Ташкент – С. 99-100
8. Коняева О. О. Состояние систем гемостаза и фибринолиза у больных туберкулезом легких с сочетанным сахарным диабетом //Вестник РГМУ, 2015, № 2. – С. 107
9. Комиссарова О. Г., Коняева О. О., Бережная О. О., Абдуллаев Р. Ю., Васильева И. А. Эффективность лечения больных туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя в сочетании с разными типами сахарного диабета //Вестник РГМУ – 2015. – №3. – С. 33 – 37
10. Комиссарова О. Г., Коняева О. О., Бережная О. О., Абдуллаев Р. Ю., Васильева И. А. Сравнительный анализ клинических проявлений туберкулеза легких с лекарственной устойчивостью возбудителя у больных с сопутствующим сахарным диабетом и без него //Туберкулез и болезни легких. – 2015. – №6. С. 80
11. Абдуллаев Р. Ю., Каминская Г. О., Комиссарова О. Г., Бережная О. О., Коняева О. О. Сравнительный анализ показателей метаболического статуса эндотелия у больных с сопутствующим сахарным диабетом и без него //XXIII национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сб. трудов конгресса – М., 2015. – С. 246
12. Komissarova O., Konyayeva O., Berejnaya O., Abdullaev R, Vasilyeva I. Clinical manifestations and efficacy MDR/XDR tuberculosis in patients with different type's of diabetes mellitus //Eur Respir J. – 2010. – v. 36, Suppl.54 – PA 2753
13. Коняева О. О., Абдуллаев Р. Ю., Каминская Г. О., Комиссарова О. Г., Бережная О. О. Маркеры метаболической активности сосудистого эндотелия у больных туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом //IV конгресс национальной ассоциации фтизиатров: тезисы докладов – Спб, 2015. – С. 116–117
14. Комиссарова О. Г., Коняева О. О., Бережная О. О., Абдуллаев Р. Ю., Васильева И. А. Клинические проявления туберкулеза легких у больных с сопутствующим сахарным диабетом и без него // IV конгресс национальной ассоциации фтизиатров: тезисы докладов – Спб,2015. – С. 174–176
15. Каминская Г. О., Абдуллаев Р. Ю., Комиссарова О. Г., Коняева О. О., Бережная О. О. Метаболический статус сосудистого эндотелия у больных туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом //Туберкулез и болезни легких. – 2015. – №10. – С.58–63
16. Komissarova O., Konyayeva O., Berejnaya O., Abdullaev R., Vasilyeva I.A. Comparison of the clinical manifestations of tuberculosis in patients with different types of diabetes mellitus and without it //Eur Respir J.- 2015. – v. 48, Suppl. 60 – [PA2658]
17. Каминская Г. О., Абдуллаев Р. Ю., Серебряная Б. А., Комиссарова О. Г.,

- Коняева О. О., Бережная О. О. Лабораторная диагностика метаболической активности сосудистого эндотелия при туберкулезе легких //Клиническая лабораторная диагностика. – 2015 – №9 – С. 51
18. Коняева О. О., Абдуллаев Р. Ю., Комиссарова О. Г., Каминская Г. О. Маркеры метаболической активности сосудистого эндотелия у больных туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом //Инфекционные болезни – 2016. – Том 14, Приложение №1. – С. 142
 19. Коняева О. О. Показатели метаболической активности сосудистого эндотелия у больных туберкулезом легких, сочетанным с сахарным диабетом 1 и 2 типа. Современные инновационные технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей //Сборник трудов российской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием, посвященной всемирному дню борьбы с туберкулезом – Москва, 2016. – С.53–55
 20. Коняева О. О., Абдуллаев Р. Ю., Комиссарова О. Г. Метаболическая активность сосудистого эндотелия у больных туберкулезом легких, в сочетании с сахарным диабетом 1 и 2 типа //Клиническая лабораторная диагностика. – 2016. – №9. – С. 581
 21. Komissarova O., Konyayeva O., Berejnaya O., Abdullaev R., Vasilyeva I.A. Comparison of the clinical manifestations of tuberculosis in patients with different type's of diabetes mellitus and without it //Eur Respir J.- 2016. – v. 48, Suppl. 60 – N [PA2658]
 22. Konyayeva O., Abdullaev R., Komissarova O., Berejnaya O. Comparative analysis of the metabolic activity of vascular endothelium in patients with pulmonary tuberculosis combined with diabetes mellitus and without it //Eur Respir J.- 2016. – v.48, Suppl. 60 N [PA2120]
 23. Абдуллаев Р. Ю., Комиссарова О. Г., Коняева О. О., Каминская Г. О. Метаболическая активность сосудистого эндотелия у больных туберкулезом легких, сочетанным с разными типами сахарного диабета //IX конгресс евро-азиатского респираторного общества и VII конгресс пульмонологов центральной Азии: Материалы – 2016, Ташкент – С. 118–119
 24. Комиссарова О. Г., Коняева О. О., Бережная О. О., Абдуллаев Р. Ю., Васильева И. А. Туберкулез легких у больных с сопутствующим сахарным диабетом //Туберкулез и социально значимые заболевания – 2016 – №3 – С. 74
 25. Комиссарова О. Г., Коняева О. О., Бережная О. О. Абдуллаев Р. Ю., Васильева И. А. Особенности течения туберкулеза легких у больных с сопутствующим сахарным диабетом //Фтизиатрия и пульмонология – 2016 - №1 — С. 42–44
 26. Абдуллаев Р. Ю., Комиссарова О. Г., Коняева О. О., Каминская Г. О. Маркеры метаболической активности сосудистого эндотелия у больных туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом 1-го типа, 2-го типа и без сахарного диабета //Туберкулез в XXI веке: новые задачи и современные решения: тезисы всероссийская научно-практическая конференция с международным участием – М., 2016 – С.6

27. Комиссарова О. Г., Коняева О. О., Бережная О. О., Абдуллаев Р. Ю., Васильева И. А. Туберкулез легких у больных с сопутствующим сахарным диабетом //Туберкулез в XXI веке: новые задачи и современные решения: тезисы всероссийская научно-практическая конференция с международным участием – М., 2016 — С. 61–62
28. Komissarova O., Konyayeva O., Berejnaya O., Abdullaev R., Vasilyeva I. A. Clinical manifestations of tuberculosis in patients with pulmonary tuberculosis (TB) and TB combined with different types of diabetes //Intern. J. Tuberc. Lung Dis., 2016. – v. 20, №11 (Suppl. 1). – p. S 315 – S316
29. Комиссарова О. Г., Коняева О. О., Бережная О. О., Абдуллаев Р. Ю. Туберкулез легких у больных с сопутствующим сахарным диабетом 1-го и 2-го типов и без него //V Конгресс Национальной ассоциации фтизиатров (17–19 ноября 2016 г., Санкт-Петербург) [Электронный ресурс] тезисы докладов / под ред. П. К. Яблонского. — СПб., 2016. – С. 103–104
30. Комиссарова О. Г., Абдуллаев Р. Ю., Коняева О. О., Бережная О. О., Михайловский А. М. Распространенность, клинические проявления и эффективность лечения туберкулеза у больных сахарным диабетом //Врач - 2017. – №2. – С. 24–28

Список сокращений

АПТВ	- активированное парциальное тромбопластиновое время
АТШ	- антитромбин III
ВЛ	- время лизиса эуглобулиновой фракции плазмы
ВСК	- внутрисосудистое свертывание крови
ДЭ	- дисфункция эндотелия
П	- пентоксифиллин
ПИ	- протромбиновый индекс
РКФМ	- растворимые комплексы фибрин-мономеров
СД	- сахарный диабет
СД 1 типа	- сахарный диабет 1-го типа
СД 2 типа	- сахарный диабет 2-го типа
ТБ	- туберкулез
ТВ	- тромбиновое время
Ф	- фибриноген
ФВ	- фактор Виллебранда
ФСФ	- фибрин-стабилизирующий фактор
Э-1	- эндотелин-1
ДД	- Д-димер
НВА _{1с}	- гликозилированный гемоглобин
NO	- оксид азота