

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СТАТУС СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С СОПУТСТВУЮЩИМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Г. О. КАМИНСКАЯ¹, Р. Ю. АБДУЛЛАЕВ¹, О. Г. КОМИССАРОВА^{1,2}, О. О. КОНЯЕВА¹, О. О. БЕРЕЖНАЯ^{1,2}

METABOLIC STATUS OF VASCULAR ENDOTHELIUM IN PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS WITH CONCURRENT DIABETES

G. O. KAMINSKAYA¹, R. YU. ABDULLAEV¹, O. G. KOMISSAROVA^{1,2}, O. O. KONYAEVA¹, O. O. BEREZHNAJA^{1,2}

¹ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», г. Москва

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

¹Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, RF

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, RF

Обследованы 52 больных туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом (СД) и 76 больных туберкулезом легких без сопутствующего СД (группа сравнения). Состояние сосудистого эндотелия оценивали по содержанию в сыворотке (плазме) крови оксида азота (NO), эндотелина-1 (Э-1) и антигена фактора Виллебранда (ФВ). У пациентов с сочетанной патологией изменения метаболического статуса сосудистого эндотелия (дисфункция эндотелия) оказались более значительными, чем в группе сравнения. Это проявилось достоверно более выраженным снижением уровня NO, отрицательно взаимосвязанного с ростом гликозилированного гемоглобина, и утратой способности клеток эндотелия к саморегуляции. Последнее документировалось возникновением негативной зависимости между показателями NO и Э-1 (в группе сравнения корреляция была положительной). Явления функциональной декомпенсации сосудистого эндотелия у больных туберкулезом легких, сочетанным с СД, сопровождались наличием его деструктивных повреждений, документированных ростом ФВ (у подавляющего большинства пациентов группы сравнения ФВ не выходил за верхние пределы референтных значений). Через 3 мес. комплексного лечения у больных с сочетанной патологией уровень NO нормализовался, но показатели Э-1 и ФВ, достоверно снизившись, продолжали превышать верхние границы нормы.

Ключевые слова: туберкулез легких, сахарный диабет, дисфункция эндотелия, оксид азота, эндотелин-1, фактор Виллебранда.

52 pulmonary tuberculosis patients with concurrent diabetes and 76 pulmonary tuberculosis patients without concurrent diabetes (control group) were examined. The state of vascular endothelium was evaluated by the content of nitrogen oxide (NO), endothelin-1 (E-1) and antigen of Willebrand factor (WF) in blood serum (plasma). Patients with concurrent condition had more significant changes in their metabolic status of vascular endothelium (endothelial dysfunction) compared to control group. It manifested through significant reduction of NO level, which is negatively correlated to the increase of glycosylated hemoglobin and the loss of the self-regulating ability of the endothelium cells. The latter was documented by development of the negative correlation between rates of NO and E-1 (in the comparison group the correlation was positive). Functional decompensation of vascular endothelium in pulmonary tuberculosis patients with concurrent diabetes was accompanied by the presence of endothelial destructive lesions, documented increase of WF (in the majority of patients from the control group WF was within the upper limit of the referent rates). In 3 months of complex treatment of patients with concurrent pathology NO level became normal, but E-1 and WF went confidently down but still were above the upper limits of the norm.

Key words: pulmonary tuberculosis, diabetes, endothelial dysfunction, nitrogen oxide, endothelin-1, Willebrand factor.

Сахарный диабет (СД) является частым спутником туберкулеза. По данным современных исследований, СД и предиабет выявляются у 15-23,8% больных туберкулезом легких [21, 24, 26] и отрицательно влияют на эффективность специфической химиотерапии [22, 26, 35, 38]. Хотя последний факт известен давно, конкретные механизмы негативного влияния СД на формирование характера и течение специфического процесса изучены недостаточно.

В последние годы течение самых разных заболеваний связывают с состоянием сосудистого эндотелия. По сути сосудистый эндотелий представляет собой совокупный эндокринный орган, синтезирующий большое количество медиаторов, регулирующих тонус и проницаемость сосудов, равновесие в системах гемостаза и фибринолиза, формирование очагов воспаления, процессы их рассасывания и ремоделирования [3, 4, 17, 25]. При воздействии различных

агрессивных факторов, в том числе инфекционных, происходит активация эндотелия, первоначальный эффект которой филогенетически носит защитный характер [33, 36]. При продолжительном действии агрессивного фактора или его значительной интенсивности активация эндотелия проходит 3 стадии: 1) собственно активация синтетических процессов в эндотелиальных клетках; 2) разбалансированность этих процессов; 3) истощение и деструкция клеток [14, 17, 29]. Последние две фазы в современной литературе характеризуются как дисфункция эндотелия (ДЭ), и роль ее в патогенезе практических всех острых и тяжелых хронических заболеваний является весьма значимой [19, 30, 31, 37].

Ранее мы установили, что активному туберкулезу легких сопутствует ДЭ, выраженность которой находится в прямой зависимости от тяжести процесса [5, 6]. С другой стороны, имеются много-

численные публикации, свидетельствующие о том, что при СД всегда имеется ДЭ, обусловленная изначально гипергликемией и лежащая в основе нарушений микроциркуляции и, соответственно, всех микро- и макрососудистых осложнений при данном заболевании [15, 18, 30, 39].

Цель исследования: определить роль функционального статуса эндотелия в неблагоприятном течении специфического процесса при сочетании туберкулеза легких и сахарного диабета.

Материалы и методы

Обследованы 52 больных туберкулезом легких с сопутствующим СД (с СД I типа – 14 и СД II типа – 38), составивших основную группу (ОГ). В группу сравнения (ГС) включены 76 пациентов с туберкулезом легких без сопутствующего СД. Исследование проводили когортным методом, т.е. в него были включены все больные (с СД и без), поступившие в отделение с середины 2013 до середины 2014 г. По возрастно-половому составу группы были сопоставимы: мужчины в них составили 51,9 и 48,7% соответственно, женщины – 48,1 и 51,3%. Возраст пациентов в сравниваемых группах варьировал в пределах 19–75 и 18–64 лет. Различия выявляли в частоте отдельных форм туберкулеза: туберкулемы в ОГ обнаружены у 36,5% больных, в ГС – у 11,8%. Напротив, инфильтративный туберкулез имел место у 11,5 и 36,8% пациентов соответственно. Казеозная пневмония была выявлена у 11,6% больных в ОГ и у 1,3% в ГС. По частоте других форм существенные различия между группами отсутствовали (диссеминированный туберкулез имел место у 3,8 и 3,9%, фиброзно-кавернозный – у 34,6 и 36,9%, цирротический туберкулез – у 1,9 и 1,3% больных). Кавернозный туберкулез выявлялся только в ГС (7,9%). Туберкулез был выявлен впервые у 42,3 и 43,4%, лечились ранее 55,8 и 50,0% пациентов. Рецидив процесса имел место у 1 (1,9%) больного с сочетанной патологией и у 5 (6,6%) в ГС. Бактериовыделение несколько чаще (недостоверно) выявлялось в ОГ и в ГС (80,8% против 68,4%). Распад легочной ткани обнаруживался у подавляющего числа пациентов в ОС (94,2%) и несколько реже – в ГС (75%).

Оценку функционального статуса сосудистого эндотелия проводили по трем показателям: сывороточным концентрациям оксида азота (НО) и эндотелина-1 (Э-1) и плазменной концентрации антигена фактора Виллебранда (ФВ). При выборе индикаторов исходили из того, что НО и Э-1 являются функциональными антагонистами в своем действии на тонус сосудов и на агрегационную активность тромбоцитов [14], а ФВ служит мощным фактором агрегации и адгезии тромбоцитов и стабилизатором VIII фактора свертывания крови [34, 38]. Соответственно, концентрации и соотношения всех трех медиаторов в значительной мере определяют

состояние процессов микроциркуляции как в очаге поражения, так и во всех жизненно важных органах.

НО определяли с помощью колориметрического метода по суммарному содержанию в сыворотке крови его стабильных метаболитов (нитратов и нитритов). Определение проводили с реагентом Griess после предварительного восстановления нитратов до нитритов с помощью кадмевого редуктора, импрегнированного медью [23]. Э-1 и ФВ определяли методом иммуноферментного анализа с наборами соответственно Biomedica (Австрия) и Technoclone (Австрия) на планшетном фотометре Multiskan (Финляндия). Референтные значения показателей для НО установлены при обследовании 46 здоровых добровольцев, для Э-1 использовали усредненные и близкие друг к другу данные ряда источников литературы, полученные при использовании того же метода исследования [2, 20, 28]. Нормы для ФВ являются общепринятыми [8, 9]. Исследования проводили в течение первых 2–3 дней после поступления больных в клинику. Повторное исследование (только у больных ОГ) проводили через 3 мес. комплексного лечения, включавшего индивидуализированную химиотерапию, регулярную коррекцию уровня гликемии и методы патогенетического воздействия (витамины, гепатопротекторы, антигипоксанты и др.). Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью пакета программ Excel.

Результаты исследования

Качественный анализ изменений исследованных показателей у пациентов сравниваемых групп представлен в табл. 1. Характер изменений со стороны НО и Э-1 у больных сравниваемых групп оказался принципиально аналогичным: примерно у $\frac{1}{4}$ больных в каждой группе отмечалось снижение уровней НО при одновременном росте Э-1 почти у половины пациентов. Такого рода разнонаправленные изменения двух мощных медиаторов с противоположным вектором действия на тонус сосудов и процессы адгезии и агрегации тромбоцитов оцениваются как кардинальные индикаторы и патофизиологическая основа ДЭ [4, 10, 14, 16, 18, 25, 30, 37, 39]. Отсутствие принципиальных межгрупповых различий свидетельствовало, что важную роль в возникновении обнаруженных сдвигов играло наличие специфического туберкулезного процесса, имевшего место у пациентов обеих групп. Иная ситуация просматривалась в отношении ФВ. В то время как у пациентов без сопутствующего СД показатели ФВ в подавляющем большинстве случаев не выходили за пределы верхней границы нормальных значений, у больных с сопутствующим СД почти в половине наблюдений имело место повышение ФВ (табл. 1). Аномальный рост плазменной концентрации ФВ, создающий предпосылки к гиперагрегации тромбоцитов и формированию гиперкоагуляционного

Таблица 1

Частота различных отклонений в показателях метаболической активности эндотелия у больных туберкулезом легких, сочетанным с СД, и без сопутствующей патологии (%)

Показатели	Характер отклонений					
	норма		снижение		повышение	
	ТБ + СД	ТБ	ТБ + СД	ТБ	ТБ + СД	ТБ
	1	2	3	4	5	6
$\Sigma NO_2 + NO_3$	73,1	68,4	26,9	26,4	—	5,2
Э-1	57,8	54,0	—	—	42,2	46,0
ФВ	53,3	88,2 $p_{1-2} < 0,01$	—	3,9	46,7	7,9 $p_{1-2} < 0,01$

статуса в микроциркуляторном русле, однозначно рассматривается как индикатор деструкции клеток сосудистого эндотелия [1, 11, 13, 15, 16, 27, 32]. Выявленные различия в содержании антигена ФВ в плазме крови у пациентов сравниваемых групп позволяли констатировать, что при сочетанной патологии гораздо чаще имеют место деструктивные изменения сосудистого эндотелия, обузванные своим происхождением преимущественно СД.

Количественные показатели маркеров состояния сосудистого эндотелия у пациентов сравниваемых групп представлены в табл. 2. Снижение среднего показателя уровня NO имело место у больных обеих групп, но при сочетанной патологии оно было достоверно более значительным. Напротив, средние показатели Э-1 в обеих группах, превышая верхнюю границу нормы в 3-4 раза, между собой существенно не различались. ФВ в среднем не отличался от нормы у пациентов ГС и в 1,5 раза (достоверно) превышал ее у больных с сочетанной патологией.

Корреляционный анализ показал, что в обеих группах показатели NO не обнаруживали взаимосвязи с уровнями белков острой фазы воспаления, лейкоцитозом, СОЭ, т.е. выраженность системного воспаления не влияла на активность эндотелиаль-

ной NO-синтазы (eNOS), угнетающее действие на которую, очевидно, оказывала специфическая туберкулезная интоксикация. Вместе с тем у больных с сопутствующим СД показатели NO отрицательно коррелировали с уровнем гликированного гемоглобина HbA_{1c} (г – 0,242), что, очевидно, отражало собственное негативное влияние гипергликемии на активность eNOS. Аналогичные данные приводятся и в литературе [16].

Рост концентрации Э-1 у пациентов ГС обнаруживал взаимосвязь с некоторыми маркерами системного воспаления (с СРБ и α₁-антитрипсином, г – 0,38 и 0,243 соответственно), но у больных с сопутствующим СД эта зависимость исчезала. При этом отсутствовала взаимосвязь и с показателями углеводного обмена. С учетом данных литературы, что рост концентрации Э-1 в сыворотке крови при ДЭ может являться маркером деструкции эндотелиальных клеток [12, 15, 16], есть основания полагать, что доминирующим механизмом повышения Э-1 в циркуляции у больных с сопутствующим СД являлись морфологические повреждения эндотелия, обусловленные всем комплексом неблагоприятных факторов, сопутствующих СД (дислипопротеинемия, гипергликемия, оксидативный стресс).

Таблица 2

Содержание продуктов секреции сосудистого эндотелия в плазме крови у больных туберкулезом легких, сочетанным с СД, и без сопутствующей патологии ($M \pm m$ и амплитуда)

Показатели и ед. измерения	Здоровые	Сравниваемые группы		
		больные туберкулезом, сочетанным с СД n = 52		больные туберкулезом легких n = 76
		1	2	
$\Sigma NO_2 + NO_3$, мкМ	50,5 ± 1,4	41,4 ± 0,8*		45,9 ± 1,1* $p_{1-2} < 0,01$
Амплитуда	38,0-61,8	30,0-56,6		15,5-76,5
Э-1, фмоль/мл	0,50 ± 0,04	1,6 ± 0,3*		2,18 ± 0,30* $p_{1-2} > 0,05$
Амплитуда	0,1-1,0	0,3-9,9		0,4-15,4
ФВ (антител), %	100,0 ± 5,0	149,5 ± 4,2*		92,3 ± 3,4 $p_{1-2} < 0,01$
Амплитуда	50-150	80-210		20-180

Примечание: здесь и в табл. 3 * – различия с нормой достоверны.

Характер взаимоотношений между показателями NO и Э-1 у пациентов сравниваемых групп оказался различным. У больных ГС между значениями NO и Э-1 обнаруживалась прямая зависимость ($r = 0,221$), т.е. сохранялся физиологический механизм паракринной регуляции, охраняющей баланс медиаторов и, соответственно, состояние сосудистого гомеостаза [7]. У пациентов с сопутствующим СД взаимосвязь между показателями NO и Э-1 приобретала негативный характер ($r = -0,309$), свидетельствуя о более глубокой ДЭ с утратой механизма саморегуляции.

Разные закономерности у пациентов сравниваемых групп обнаруживал и ФВ. В ГС отмечалась прямая и достоверная взаимосвязь между ФВ и всеми индикаторами системного воспаления (с СРБ, сывороточным амилоидным белком А, α_1 -АТ, СОЭ и лейкоцитозом коэффициенты парной корреляции составили соответственно 0,39; 0,21; 0,249; 0,53 и 0,334), т.е. рост ФВ выступал в качестве компонента синдрома системного воспалительного ответа (хотя эти количественные изменения концентрации ФВ в плазме у больных без СД происходили преимущественно в верхнем диапазоне нормальных значений).

У пациентов с наличием сопутствующего СД уровень ФВ почти в половине наблюдений превышал верхнюю границу нормы, сохраняя при этом корреляционную взаимосвязь только с α_1 -АТ ($r = 0,221$). Поскольку рост последнего является защитной реакцией на интенсификацию протеолитических процессов, выявленная корреляционная зависимость могла отражать доминирующую роль протеолитической деструкции клеток эндотелия для высвобождения в кровь ФВ.

Сопоставление результатов исследования у больных сравниваемых групп позволило установить, что наличие сопутствующего СД у больных туберкулезом легких усиливает ДЭ. Одним из механизмов этого явления служит дополнительное угнетение активности eNOS под воздействием гипергликемии.

Функциональные изменения сосудистого эндотелия у больных туберкулезом легких с сопутствующим СД (в отличие от больных без СД) сопровождаются морфологическими повреждением (деструкцией) эндотелиальной выстилки сосудов.

Результаты повторных исследований через 3 мес. комплексного лечения у больных с сочетанной патологией приведены в табл. 3. За этот период состояние больных улучшилось, исчезли явления интоксикации, наблюдалась положительная рентгенологическая динамика, у части пациентов прекратилось бактериовыделение, регулярно проводилась коррекция гипергликемии. Как видно из представленных данных, к моменту повторного исследования признаки ДЭ уменьшились, что, прежде всего, проявлялось нормализацией уровня NO. Показатели Э-1 и ФВ к этому сроку достоверно снизились, но продолжали превышать нормальные значения, свидетельствуя об устойчивом характере как функциональных, так и морфологических повреждений эндотелия.

Заключение

У больных туберкулезом легких с сопутствующим СД изменения метаболического статуса сосудистого эндотелия (дисфункция эндотелия) оказались более значительными, чем у больных туберкулезом легких без сопутствующего СД. Это проявлялось более выраженным снижением уровня NO (и, следовательно, активности eNOS) при утрате клетками сосудистого эндотелия способности к саморегуляции в виде сохранения оптимального баланса между высвобождением NO и Э-1. Явления функциональной декомпенсации сосудистого эндотелия у больных туберкулезом легких с сопутствующим СД сопровождались развитием его деструктивных повреждений. Весь комплекс обнаруженных сдвигов создавал основу для нарушений микроциркуляции как в очаге поражения, так и в других жизненно важных органах.

Таблица 3

Показатели метаболической активности сосудистого эндотелия у больных туберкулезом легких, сочетанным с СД, через 3 мес. эффективного комплексного лечения (М ± *m* и амплитуда)

Показатели и единицы измерения	Здоровые	Больные ТБ + СД, <i>n</i> = 31	
		до лечения	через 3 мес. лечения
		1	2
$\Sigma NO_2 + NO_3$, мкМ	50,5 ± 1,4	39,7 ± 0,9*	48,8 ± 1,2 $P_{1,2} < 0,01$
Амплитуда	38,0-61,8	34,0-42,1	41,2-61,7
Э-1, фмоль/мл	0,5 ± 0,04	1,8 ± 0,3*	1,0 ± 0,2* $P_{1,2} < 0,01$
Амплитуда	0,1-1,0	0,3-9,9	0,3-6,55
ФВ (антител), %	100,0 ± 5,0	155,5 ± 4,8*	137,6 ± 4,5* $P_{1,2} < 0,01$
Амплитуда	50-150	80-210	68-178

ЛИТЕРАТУРА

1. Агапитов Л. И., Белозеров Ю. М., Мизерницкий Ю. Л. Эндотелин-1 и фактор Виллебранда в развитии легочной гипертензии у детей с хронической бронхолегочной патологией // Клин. лаб. диагн. – 2012. – № 1. – С. 11-13.
2. Визир В. А., Березин А. Е., Демиденко А. В. Взаимосвязь содержания эндотелина-1 в плазме крови с процессами ремоделирования сердца и артерий у больных с артериальной гипертензией // Укр. терапевт. журнал. – 2003. – № 6. – С. 2531.
3. Гогин Е. Е. Выбор тактики лечения больных гипертонической болезнью: его индивидуализация, показания и критерии // Тер. архив. – 2010. – № 12. – С. 5-10.
4. Головченко Ю. И., Трещинская М. А. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции // Электронный ресурс: www.consilium-medicum.com.ua/issues/1/30/242
5. Каминская Г. О., Абдуллаев Р. Ю., Комиссарова О. Г. Особенности метаболической активности сосудистого эндотелия у больных туберкулезом легких // Вестник РАМН. – 2012. – № 11. – С. 29-33.
6. Каминская Г. О., Абдуллаев Р. Ю., Комиссарова О. Г. Оценка функционального состояния сосудистого эндотелия у больных туберкулезом легких по результатам биохимического исследования // Туб. – 2013. – № 2. – С. 42-47.
7. Кароли Н. А., Ребров А. П. Роль эндотелия в развитии легочной гипертензии у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких // Клин.-лаб. диагн. – 2004. – № 8. – С. 8-14.
8. Кишкун А. А. Руководство по лабораторным методам диагностики. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007
9. Клиническая интерпретация лабораторных исследований / под ред. А. Б. Белевитина и С. Г. Щербака. – СПб., 2006
10. Мироманова Н. А., Баранчукова Т. С. Диагностическая значимость исследования лабораторных маркеров дисфункции эндотелия при инфекционной патологии у детей // Клин.-лаб. диагн. – 2013. – № 3. – С. 10-13.
11. Насонов Е. Л., Баранов А. А., Шилкина Н. П. Маркеры активации эндотелия (тромбомодулин, антиген фактора Виллебранда и антителен-превращающий фермент). Клиническое значение // Клин.-лаб. диагн. – 1998. – № 11. – С. 4-9.
12. Никитина В. В., Захарова Н. В., Гладилин Г. П. и др. Влияние концентрации оксида азота и активности оксидазы на развитие воспалительных изменений сосудистой стенки // Клин.-лаб. диагн. – 2014. – № 5. – С. 11-13.
13. Поливода С. Н., Черепок А. А. Фактор Виллебранда как маркер эндотелиальной дисфункции у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы // Электронный ресурс: www.rheumatology.kiev.ua/wp-content/uploads/magazine/1/16.pdf
14. Шестакова М. В., Северин И. С., Дедов И. И. и др. Эндотелиальный фактор релаксации в развитии диабетической нефропатии // Вестник РАМН. – 1995. – № 5. – С. 31-34.
15. Шестакова М. В., Ярек-Мартынова И. Р., Иванишина Н. С. и др. Кардиоренальный синдром при сахарном диабете 1-го типа: роль дисфункции эндотелия // Кардиология. – 2005. – Т. 45, № 6. – С. 35-41.
16. Шестакова М. С., Северина А. С., Дедов И. И. Гипергликемия как фактор риска сосудистых осложнений диабета // В кн. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения / под ред. И. И. Дедова и М. В. Шестаковой. – М., 2011. – С. 59-81.
17. Шестакова М. В. Диисфункция эндотелия – причина или следствие метаболического синдрома? // Электронный ресурс: pmj.ru/articles-1216.htm
18. Basha B., Samuel S. M., Triggle Ch. R., Ding H. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: possible involvement of endoplasmic reticulum stress? // Experimental Diabetes Research. – 2012. doi: 10.1155/2012/481840
19. Benhamou Y., Bellien J., Armengol G. et al. Assessment of endothelial function in autoimmune diseases // Rev. Med. Interne. – 2014. – doi: 10.1016/j.remed.2013.12.010
20. Boffa G. M., Zaninotto M., Bacchilega E. et al. Correlation between clinical presentation, brain natriuretic peptide, big endothelin-1, tumor necrosis factor-alpha and troponin in heart failure patients // Ital. Heart J. – 2005. – Vol. 6. – P. 125-132.
21. Christopher D., Mitra S., Sarojini J. et al. Burden of diabetes among patients with tuberculosis: ten-year experience an Indian tertiary care teaching hospital // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2014. – Vol. 18, suppl. 1. – P. s136.
22. van Crevel R., Beijer M., Ottenhoff T. H. et al. Possible mechanisms underlying increased susceptibility of diabetes patients to TB // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2014. – Vol. 18, suppl. 1. – P. s5.
23. Ding A. H., Nathan C. F., Stuehr D. J. Release of reactive nitrogen intermediates and reactive oxygen intermediates from mouse peritoneal macrophages // J. Immunol. – 1988. – Vol. 141. – P. 2407-2408.
24. Dsa K., Balakrishnan S., Sreenivas A. et al. Screening of tuberculosis patients for diabetes mellitus in Keraka, India: how well are we doing? // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2014. – Vol. 18, suppl. 1. – P. s238.
25. Hadi H. A. R., Suwaidi J. A. I. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus // Vascular Health and Risk Management. – 2007. – Vol. 3, № 6. – P. 853-876.
26. Koesoemadinata R., McAllister S., Livia R. et al. Tuberculosis infection among diabetes mellitus patients in Hasan Sadikin hospital, Bandung, Indonesia // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2014. – Vol. 18, suppl. 1. – P. s239-s240.
27. Lenting P. J., Denis C. V., Wohner N. von Willebrand factor and thrombosis: risk factor, actor and pharmacological target // Curr. Vas. Pharmacol. – 2013. – Vol. 11, № 4. – P. 448-456.
28. Miyauchi T., Suzuki N., Kurihara T. et al. Endothelin-1 and endothelin-3 play different roles in acute and chronic hemodialysis // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1991. – Vol. 178. – P. 276-281.
29. Ochoa C. D., Wu S., Stevens T. New developments in lung endothelial heterogeneity: von Willebrand factor, P-selectin and the Weibel-Palade body // Semin. Thromb. Hemost. – 2010. – Vol. 36, № 3. – P. 301-308.
30. van den Oever I. A. M., Raterman H. G., Nurmoohamed M. T. et al. Endothelial dysfunction, inflammation and apoptosis in diabetes mellitus // Mediators of Inflammation. – 2010. – doi: 10.1155/2010/792393.
31. Page A. V., Liles W. C. Biomarkers of endothelial activation/dysfunction in infectious diseases // Virulence. – 2013. – Vol. 4, № 6. – P. 507-516.
32. Paulus P., Jennewein C., Zacharowski K. Biomarkers of endothelial dysfunction – can they help us deciphering systemic inflammation and sepsis? // Biomarkers. – 2011. – Vol. 16, s. 1. – P. s11-s21.
33. Rao R. M., Yang L., Garcia-Gardena G. et al. Endothelial-dependent mechanisms of leukocyte recruitment to the vascular wall // Circ. Res. – 2007. – Vol. 101. – P. 234-247.
34. Rauch A., Wohner N., Christopher O. D. et al. On the versatility of von Willebrand factor // Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis. – 2013. – Vol. 5, № 1. – e.2013046. – doi: 10.4084/MJHID.1013.046.Print 2013.
35. Ruslami R., Ugarte-gil C., Walzl G. et al. TANDEM field studies on TB and diabetes mellitus in Peru, South Africa, Romania and Indonesia // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2014. – Vol. 18, suppl. 1. – P. s6.
36. Subramanyam D., Virtala R., Pawlowski K. et al. Alpha 1-fnitritrypsin modulates TNF-alpha induced gene expression in lung microvascular endothelial cells // Eur. Respir. J. – 2007. – Vol. 30, suppl. 51. – P. s788.
37. Tabit C. E., Chung W. B., Hamburg N. M. et al. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: molecular mechanisms and clinical implications // Rev. Endocr. Metab. Disord. – 2010. – Vol. 11, № 1. – P. 61-74.
38. Wu Z. Y., Guo J. T., Huang Y. et al. Impact of diabetes mellitus on clinical presentation and treatment outcome of pulmonary tuberculosis in an urban area in China // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2014. – Vol. 18, suppl. 1. – P. s240.
39. Xu J., Zou M.-H. Molecular insights and therapeutic targets for diabetic endothelial dysfunction // Circulation. – 2009. – Vol. 120, № 13. – P. 1266-1286.

REFERENCES

1. Agapitov L.I., Belozero Yu.M., Mizernitskiy Yu.L. Endothelium-1 and Willebrand factor in the development of pulmonary hypertension in children with chronic bronchial pulmonary pathology. Clin. Lab. Diagn., 2012, no. 1, pp. 11-13. (In Russ.)
2. Vizir V.A., Berezin A.E., Demidenko A.V. Correlation of endothelin-1 content in blood plasma with process of heart and arteries remodeling in patients with arterial hypertension. Ukr. Pulmonol. Journal, 2003, no. 6, pp. 25-31.
3. Gogin E.E. The choice of treatment tactics of hypertension patients: its individualization, indicators and criteria. Ter. Arkhiv, 2010, no. 12. pp. 5-10. (In Russ.)
4. Golovchenko Yu.I., Treschinskaya M.A. The review of modern understanding about endothelial dysfunction. Epub: www.consilium-medicum.com.ua/issues/1/30/242

5. Kaminskaya G.O., Abdullaev R.Yu., Komissarova O.G. Specifics of metabolic activity of vascular endothelium in pulmonary tuberculosis patients. *Vestnik RAMN*, 2012, no. 11, pp. 29-33. (In Russ.)
6. Kaminskaya G.O., Abdullaev R.Yu., Komissarova O.G. Evaluation of the functional state of vascular endothelium in pulmonary tuberculosis patients as per results of biochemical testing. *Tub.*, 2013, no. 2, pp. 42-47. (In Russ.)
7. Karoli N.A., Rebrov A.P. Role of endothelium in development of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary diseases. *Klin.-Lab. Diagn.*, 2004, - № 8, pp. 8-14. (In Russ.)
8. Kishkun A.A. *Rukovodstvo po laboratornym metodam diagnostiki*. [Manual on laboratory diagnostics techniques.] Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2007.
9. *Klinicheskaya interpretatsiya laboratornykh issledovaniy*. [Clinical interpretation of laboratory tests]. Ed. by A.B. Belevitin and S.G. Scherbak. St. Petersburg, 2006.
10. Miromanova N.A., Baranchugova T.S. Diagnostic value of laboratory tests of endothelial dysfunction markers in infectious pathology in children. *Klin.-Lab. Diagn.*, 2013, no. 3, pp. 10-13. (In Russ.)
11. Nasonov E.L., Baranov A.A., Shilkina N.P. Endothelial activation markers (thrombomodulin, Willebrand factor antigen and angiotension-converting enzyme). Clinical value. *Klin.-Lab. Diagn.*, 1998, no. 11, pp. 4-9. (In Russ.)
12. Nikitina V.V., Zakharova N.V., Gladilin G.P. et al. Impact of nitrogen oxide concentration and oxstat activity on the development of inflammatory changes of the vascular wall. *Klin.-Lab. Diagn.*, 2014, no. 5, pp. 11-13. (In Russ.)
13. Polivoda S.N., Cherepok A.A. Willebrand factor as a marker of endothelial dysfunction in patients with cardiac-vascular system. Epub www.rheumatology.kiev.ua/wp-content/uploads/magazine/1/16.pdf
14. Shestakova M.V., Severin I.S., Dedov I.I. et al. Endothelial relaxation factor in the development of diabetes nephropathy. *Vestnik RAMN*, 1995, no. 5, pp. 31-34. (In Russ.)
15. Shestakova M.V., Yarek-Martyanova I.R., Ivanishina N.S. et al. Cardiorenal syndrome in diabetes of the 1st type: role of endothelial dysfunction. *Kardiologiya*, 2005, vol. 45, no. 6, pp. 35-41. (In Russ.)
16. Shestakova M.S., Severina A.S., Dedov I.I. *Giperglykemija kak faktor riska sossudistych oslozhnenij diabeta*. V kn. *Sakharny diabet: ostrye i khronicheskie oslozhneniya*. [Hyperglycemia as a risk factor of vascular complications of diabetes. In: Diabetes: acute and chronic complications]. Ed. by I.I. Dedov and M.V. Shestakov. Moscow, 2011. pp. 59-81.
17. Shestakova M.V. Endothelial dysfunction – is it the cause or consequence of the metabolic syndrome? Epub: rnmj.ru/articles-1216.htm
18. Basha B., Samuel S.M., Triggle Ch.R., Ding H. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: possible involvement of endoplasmatic reticulum stress? *Experimental Diabetes Research*. - 2012. doi: 10.1155/2012/481840
19. Benhamou Y., Bellien J., Armengol G. et al. Assessment of endothelial function in autoimmune diseases. *Rev. Med. Interne*, 2014, - doi: 10.1016/j.revmed.2013.12.010
20. Boffa G.M., Zaninotto M., Bacchigella E. et al. Correlation between clinical presentation, brain natriuretic peptide, big endothelin-1, tumor necrosis factor-alpha and troponin in heart failure patients. *Ital. Heart J.*, 2005, vol. 6, pp. 125-132.
21. Christopher D., Mitra S., Sarojini J. et al. Burden of diabetes among patients with tuberculosis: ten-year experience at an Indian tertiary care teaching hospital. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2014, vol. 18, suppl. 1, pp. s136.
22. van Crevel R., Belger M., Ottenhoff T.H. et al. Possible mechanisms underlying increased susceptibility of diabetes patients to TB. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2014, vol. 18, suppl. 1, pp. s5.
23. Ding A.H., Nathan C.F., Stuehr D.J. Release of reactive nitrogen intermediates and reactive oxygen intermediates from mouse peritoneal macrophages. *J. Immunol.*, 1988, vol. 141, pp. 2407-2408.
24. Dsa K., Balakrishnan S., Sreenivas A. et al. Screening of tuberculosis patients for diabetes mellitus in Kerala, India: how well are we doing? *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2014, vol. 18, suppl. 1, pp. s238.
25. Hadi H.A.R., Suwaldi J.A.I. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Vascular Health and Risk Management*, 2007, vol. 3, no. 6, pp. 853-876.
26. Koesoemadinata R., McAllister S., Livia R. et al. Tuberculosis infection among diabetes mellitus patients in Hasan Sadikin hospital, Bandung, Indonesia. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2014, vol. 18, suppl. 1, pp. s239-s240.
27. Lenting P.J., Denis C.V., Wohner N. von Willebrand factor and thrombosis: risk factor, actor and pharmacological target. *Curr. Vas. Pharmacol.*, 2013, vol. 11, no. 4, pp. 448-456.
28. Miyauchi T., Suzuki N., Kurihara T. et al. Endothelin-1 and endothelin - 3 play different roles in acute and chronic hemodialysis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1991, vol. 178, pp. 276-281.
29. Ochoa C.D., Wu S., Stevens T. New developments in lung endothelial heterogeneity: von Willebrand factor, P-selectin and the Weibel-Palade body. *Semin. Thromb. Hemost.*, 2010, vol. 36, no. 3, pp. 301-308.
30. van den Oever I.A.M., Raterman H.G., Nurmohamed M.T. et al. Endothelial dysfunction, inflammation and apoptosis in diabetes mellitus. *Mediators of Inflammation*. 2010, - doi: 10.1155/2010/792393.
31. Page A.V., Liles W.C. Biomarkers of endothelial activation/dysfunction in infectious diseases. *Virulence*, 2013, vol. 4, no. 6, pp. 507-516.
32. Paulus P., Jennewein C., Zacharowski K. Biomarkers of endothelial dysfunction: can they help us deciphering systemic inflammation and sepsis? *Biomarkers*, 2011, vol. 16, s.1, pp. s11-s21.
33. Rao R.M., Yang L., Garcia-Gardena G. et al. Endothelial-dependent mechanisms of leukocyte recruitment to the vascular wall. *Circ. Res.*, 2007, vol. 101, pp. 234-247.
34. Rauch A., Wohner N., Christopher O.D. et al. On the versatility of von Willebrand factor. *Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis.*, 2013, vol. 5, no. 1, e.2013046, doi: 10.4084/MJHID.1013.046. Print 2013.
35. Ruslami R., Ugarte-gil C., Walzl G. et al. TANDEM field studies on TB and diabetes mellitus in Peru, South Africa, Romania and Indonesia. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2014, vol. 18, suppl. 1, pp. s6.
36. Subramanyam D., Virtala R., Pawlowski K. et al. Alpha 1-fintitrypsin modulates TNF-alpha induced gene expression in lung microvascular endothelial cells. *Eur. Respir. J.*, 2007, vol. 30, suppl. 51, pp. s788.
37. Tabit C.E., Chung W.B., Hamburg N.M. et al. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: molecular mechanisms and clinical implications. *Rev. Endocr. Metab. Disord.*, 2010, vol. 11, no. 1, pp. 61-74.
38. Wu Z.Y., Guo J.T., Huang Y. et al. Impact of diabetes mellitus on clinical presentation and treatment outcome of pulmonary tuberculosis in an urban area in China. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2014, vol. 18, suppl. 1, pp. s240.
39. Xu J., Zou M.-H. Molecular insights and therapeutic targets for diabetic endothelial dysfunction. *Circulation*, 2009, vol. 120, no. 13, pp. 1266-1286.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Каминская Галина Ошеровна

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»,
доктор медицинских наук, профессор, главный научный
сотрудник отдела патанатомии и биохимии,
107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2.
Тел: 8 (499) 748-30-23.
E-mail: g.kamin@yandex.ru

Поступила 18.02.2015