

Ю.М. СТОЙКО, В.Г. ГУДЫМОВИЧ, С.И. ТРИФОНОВ,
А.М. НИКИТИНА, М.Н. НИКИТИН

ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ И ВОЗМОЖНОСТИ Е- КОРРЕКЦИИ

ФГУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова Росздрава», г. Москва,
Российская Федерация

Цель. Усовершенствовать диагностику, лечение и прогнозирование хронической венозной недостаточности нижних конечностей (ХВННК), основываясь на изучении функционального состояния эндотелия.

Материал и методы. В исследование включено 128 пациентов с ХВННК. Изучены изменения маркера эндотелиальной дисфункции – циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК). У 22 пациентов проведено исследование влияния препарата «Антистакс» на эндотелиальную дисфункцию.

Результаты. Исследование числа ЦЭК у больных с внутрикожным и сегментарным подкожным варикозом без патологического вено-венозного сброса показало наличие признаков дисфункции эндотелия у 30% пациентов. Уровень эндотелемии у больных распространенным варикозом с рефлюксом по поверхностным и перфорантным венам превышал норму у 26,4% пациентов. Наличие трофических расстройств кожи и мягких тканей голени не ассоциировалось с повышенной эндотелемией. Ни у одного из больных с трофическими язвами дисфункция эндотелия не выявлена. При сегментарном подкожном варикозе с рефлюксом по поверхностным и перфорантным венам дисфункция эндотелия выявлена у всех пациентов (100%). После курса приема препарата «Антистакс» наблюдалась нормализация числа ЦЭК, что сопровождалось выраженным улучшением субъективных ощущений.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о важном значении эндотелиальной дисфункции при ХВННК и необходимости включения в программу лечения эндотелиопротекторов.

Ключевые слова: хроническая венозная недостаточность нижних конечностей, венозная трансформация, эндотелиальная дисфункция, флеботоники

Objectives . To improve diagnostics, treatment and prognosis of the lower limbs chronic venous insufficiency (LLCVI) based on the study of the endothelium functional state.

Methods. 128 patients with LLCVI were included in the investigation. Changes of the endothelium dysfunction marker were studied – circulating endothelium cells (CEC). In 22 patients the study of the preparation «Antistax» effect on the endothelial dysfunction was performed.

Results. Study of the CEC number in the patients with intradermal and segmental subcutaneous varicosity without pathological veno-venous reset showed the features of the endothelium dysfunction in 30% of patients. The level of endothelemy in the patients with widespread varicosity with the reflux of superficial and perforant veins exceeded the normal limit in 26,4% patients. Trophic disorders of the shin skin and soft tissues weren't associated with the increased endothelemy. Endothelium dysfunction wasn't revealed in any patient with trophic ulcers. Endothelium dysfunction was detected in all patients (100%) in case of segmental subcutaneous varicosity with the reflux of superficial and perforant veins. After therapy with the preparation «Antistax» the normalization of the CRC number was observed accompanied with the marked improvement of the subjective sensations.

Conclusions. The obtained data testify to the significance of the endothelium dysfunction at LLCVI as well as to the necessity of including endothelium protectors in the treatment program.

Keywords: chronic venous insufficiency of the lower limbs, venous transformation, endothelium dysfunction, phlebotonics

Введение

Хронические заболевания венозной системы нижних конечностей являются наиболее распространённой патологией периферических сосудов. Они встречаются у 26–38% женщин и 10–20% мужчин трудоспособного возраста. Ежегодный прирост заболеваемости в индустриальных странах достигает у женщин 2,6%, у мужчин – 1,9%. В России во флебологической помощи нуждается более 35 млн. человек с хроническими заболеваниями венозной системы нижних конечностей. Из них 1,5–2 млн. имеют инвалидность и, страдая тяжёлыми трофическими расстройствами с незаживающими язвами, резистентными к консервативной терапии, потеряли надежду на излечение. Причиной тому служат позднее выявление и начало лечения [1, 2].

Современная медицина не обладает средствами радикальной профилактики хронических заболеваний вен, а несвоевременная диагностика и лечение приводят к большому числу запущенных форм в пожилом возрасте. Недостаточное знание врачами данной патологии, кажущаяся простота её диагностики и лечения зачастую становятся причиной безуспешности консервативной терапии и рецидивов заболевания после хирургического лечения.

Всё это делает хронические заболевания венозной системы нижних конечностей и разработку эффективной системы их профилактики и лечения важной медико-социальной проблемой.

В настоящее время в отечественной и зарубежной литературе происходит переосмысление классических взглядов на многие вопросы патогенеза, диагностики и лечения хронических заболеваний венозной системы нижних конечностей. Научно-технический прогресс обуславливает появление новых высокоточных методов клинических и научных исследований. Патогенез

варикозной трансформации вен изучается на клеточном и молекулярном уровнях. Ведётся поиск маркеров патологической перестройки вен в крови. Результаты современных исследований в области патофизиологии венозных нарушений убедительно показывают ключевое значение клеточной дисфункции в развитии и прогрессировании варикозной болезни. Нарушение функций эндотелия сосудистой стенки, её повреждение продуктами метаболизма активированных лейкоцитов, постепенная трансформация репаративных процессов, сопровождающаяся стойким изменением структуры и функции гладкомышечных клеток являются основными звеньями патогенеза нарушений венозного оттока [1, 2, 3].

Безусловно, решающим здесь является дисбаланс процессов клеточного взаимодействия в системе «кровь – венозная стенка», которые и в нормальных, и в патологических условиях опосредуются определёнными медиаторами – биологически активными веществами, вызывающими то или иное изменение метаболизма и функционирования клеток-мишеней.

Центральное место в этом взаимодействии занимают эндотелиальные клетки, которые располагаются на границе крови и тканей. Они окаймляют кровеносные сосуды одним клеточным слоем, непрерывно осуществляя контроль над сосудистой системой через продукцию различных веществ, таких, как вазоактивные субстанции (простациклин, оксид азота, эндотелин), факторы роста и многие другие [4, 5]. Общеизвестно, что эндотелий выполняет ключевую функцию в регуляции тонуса сосудов, роста сосудов, при процессах адгезии лейкоцитов и в балансе профибринолитической и протромбогенной активности [6].

Эндотелиальная дисфункция может быть определена как неадекватное (увеличенное или сниженное) образование в эн-

дотелии различных биологически активных веществ.

Точные механизмы развития эндотелиальной дисфункции при хронической венозной недостаточности нижних конечностей остаются недостаточно изученными, но, вероятно, ключевое значение имеет венозная гипертензия, стаз, гипоксия сосудистой стенки. В настоящее время предпринимаются активные попытки поиска маркеров патологической перестройки вен. Научный интерес к выяснению особенностей патогенеза варикозной трансформации вен очевиден, однако практическое применение этих показателей ещё чётко не определено и мало изучено. Учитывая ключевую роль дисфункции эндотелия в патогенезе варикозной трансформации, выявление маркеров его повреждения представляется особенно актуальным [7].

Вышеизложенное подчеркивает актуальность изучения хронической венозной недостаточности нижних конечностей (ХВННК) на основе современных методов оценки функционального состояния эндотелия, а также проведение исследований, направленных на выявление наиболее ценных маркеров патологических процессов венозной стенки, предшествующих появлению её необратимых изменений. Это, без сомнения, будет способствовать совершенствованию системы профилактики заболеваний вен и повышению качества лечения больных хронической венозной недостаточностью.

Материал и методы исследования

В исследование включены 128 пациентов с различными формами и стадиями ХВННК, а также 30 здоровых добровольцев. При этом с внутрикожным и сегментарным варикозом без патологически венозного сброса было 16, с сегментарным подкожным варикозом с рефлюксом

по поверхностным и перфорантным венам – 22 пациента, с распространённым варикозом с рефлюксом по поверхностным и перфорантным венам – 46 пациентов, с варикозным расширением вен при наличии несостоятельности глубоких вен – 14 пациентов, 18 больных с рецидивами варикозного расширения вен и 12 пациентов с трофическими расстройствами кожи и мягких тканей.

Нами проведены исследования динамики наиболее стабильного маркера эндотелиальной дисфункции – циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК). В норме гибель и попадание в кровеносное русло эндотелиальных клеток происходит в определённом «физиологическом» количестве. По данным литературы, нормативными значениями числа ЦЭК в венозной крови являются $0-4 \times 10^4$ клеток в мл крови [8, 9]. Повышенная концентрация эндотелиальных клеток в крови наблюдается вследствие повреждения эндотелия при том или ином патологическом процессе. Методика определения ЦЭК в венозной крови во многом схожа с определением числа тромбоцитов в ходе общего анализа крови, а, следовательно, может быть легко воспроизводима в условиях клинической лаборатории. Мы пользовались методикой её автора J. Hladovec в интерпретации Н.Н. Петрищева с соавт. [8, 9].

Методика. Метод основан на изоляции клеток эндотелия вместе с тромбоцитами с последующим осаждением тромбоцитов с помощью аденозиндифосфата (АДФ). Кровь из вены берётся в количестве 4,5 мл, в качестве стабилизатора добавляли 3,8% лимоннокислого натрия в соотношении 1:9. Для получения богатой тромбоцитами плазму сразу после взятия кровь центрифугировали 10 мин при 200 g, затем 1 мл плазмы смешивали с 0,23 мл натриевой соли АДФ в концентрации 1 мг/мл. Полученную смесь механически перемешивали

в течение 10 мин. аккуратно встряхиванием пробирок, после чего вновь центрифугировали в прежнем режиме для удаления агрегатов тромбоцитов. Свободный от тромбоцитов супернатант переносили в другую ёмкость и центрифугировали при 200 g в течение 15 мин для осаждения эндотелиальных клеток. Затем надосадочную плазму аккуратно удаляли, а полученный осадок суспендировали в 0,1 мл 0,9% раствора натрия хлорида и перемешивали стеклянной палочкой. Готовой суспензией заполняли камеру Горяева. Количество клеток эндотелия подсчитывали в 2 сетках камеры методом фазово-контрастной микроскопии и делили на 2 для получения среднего результата в двух камерах.

Забор крови осуществляли в утренние часы, натощак, в положении пациента лёжа после 10–15-минутного отдыха. Кровь в количестве 4,5 мл с добавлением стабилизатора 0,5 мл бралась из кубитальной вены предплечья. Уровень ЦЭК у больных с ХВННК определялся в пред- и послеоперационном (на 7-е, 14-е сутки, через 1 и 3 месяца) периоде, а также на фоне различных видов консервативного лечения.

Вся полученная информация подвергнута статистической обработке с помощью пакетов программ «Statistica 6.0» и Excel. При этом применялись методы вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента, корреляционного анализа. Достоверность различий признаков оценивали с вычислением t-критерия Стьюдента, коэффициента корреляции (r), уровня значимости (p). Корреляционная связь считалась сильной при $|r| > 0,7$, умеренной при $0,7 > |r| > 0,3$ и слабой при $|r| < 0,3$. Расчёты производились на персональном компьютере типа IBM PC/586.

Результаты и обсуждение

Исследование числа ЦЭК при внутри-

кожном и сегментарном подкожном варикозе без патологического веновенозного сброса было проведено нами у 16 пациентов. Дисфункция эндотелия наблюдалась у 5 больных (31%) данной группы. Среднее число ЦЭК было $3,8 \pm 0,6$ ($M \pm m$), при наличии дисфункции эндотелия – $5,5 \pm 0,5 \times 10^4$ клеток в 1 мл крови ($M \pm m$). Всем больным было проведено тщательное комбинированное ультразвуковое исследование венозной системы нижних конечностей. У пациентов без дисфункции эндотелия, а также у двоих при наличии превышающего норму ЦЭК патологии выявлено не было. У других 3 пациентов с выявленной дисфункцией эндотелия определены патологические рефлюксы крови из большой подкожной вены в один или несколько её притоков. При этом физикально подкожного варикоза не отмечалось. Среднее число ЦЭК у этих больных было $6,5 \pm 0,5 \times 10^4$ клеток в 1 мл крови ($M \pm m$). При комплексном применении ультразвукового сканирования и определении уровня эндотелиемии стало возможным диагностировать варикозное расширение подкожных вен на доклинической стадии.

Среди пациентов с сегментарным подкожным варикозом с рефлюксом по поверхностным и перфорантным венам дисфункция эндотелия имела у всех пациентов. Среднее число ЦЭК было $6,8 \pm 0,4 \times 10^4$ клеток в мл крови ($M \pm m$). При сопоставлении результатов исследования уровня эндотелиемии с данными ультразвукового сканирования, оказалось, что максимальные уровни ЦЭК крови (до 16×10^4 клеток в мл) отмечалось у больных с сегментарной несостоятельностью магистральных поверхностных вен.

Уровень эндотелиемии у больных распространённым варикозом с рефлюксом по поверхностным и перфорантным венам превышал норму у 12 пациентов из 46 (26%). Среднее число ЦЭК было

$2,6 \pm 0,6 \times 10^4$ клеток в мл крови у больных без дисфункции эндотелия, и $5,2 \pm 0,6 \times 10^4$ клеток в мл крови у больных с дисфункцией ($M \pm m$).

Таким образом, для запущенных стадий варикозной болезни дисфункция эндотелия менее характерна. Наличие трофических расстройств кожи и мягких тканей голени также не ассоциировалось с повышенной эндотелиемией. Ни у одного из больных с трофическими язвами голеней дисфункции эндотелия, по данным исследования числа ЦЭК, в периферической крови не было. В ходе последующих морфогистологических исследований варикозных вен, удаляемых во время оперативных вмешательств у больных с декомпенсированными формами варикозной болезни, мы обнаружили частичное объяснение такой ситуации. На фоне выраженных склеротических изменений венозной стенки эндотелиальный слой на протяжении достаточно больших участков отсутствовал. Повреждение и слущивание основной части эндотелиального покрова произошло на более ранних стадиях болезни. Всё это даёт возможность сделать вывод, что патологический процесс в поздних стадиях «смещается» в сторону нарушений микроциркуляции, нарастания склеротических изменений венозной стенки. Вследствие этого эндотелиемия у многих больных варикозной болезнью в стадии декомпенсации венозного оттока не обнаруживается, хотя повреждение эндотелия сохраняется.

Большинство больных распространённым варикозом, у которых дисфункция эндотелия все-таки имела, отмечали прогрессирование заболевания за последние полгода-год в виде усиления болевого синдрома, отёчности, а также появления новых участков варикозного расширения вен. Как и при II форме заболевания, характерным признаком больных с выраженной дисфункцией эндотелия (более 6×10^4 кле-

ток в 1 мл крови) было наличие несостоятельных магистральных поверхностных вен, ретроградный кровоток хотя и был патологическим, но временные и скоростные показатели его были не столь значительны, что свидетельствовало об активном течении процессов варикозной трансформации этих вен.

Наличие несостоятельности глубоких вен нетромботического генеза (IV форма варикозной болезни) также не было связано с повышенным уровнем эндотелиемии. В большинстве случаев (78%) у больных сочетанной формой заболевания уровень ЦЭК был в пределах нормы и составлял в среднем $2,8 \pm 0,5 \times 10^4$ клеток в мл крови.

В раннем и позднем послеоперационном периоде после флебэктомии исследование уровня эндотелиемии произведено у 48 больных. Дисфункция эндотелия в раннем послеоперационном периоде наблюдалась у большинства больных (69%) без связи с исходным уровнем эндотелиемии. Это объяснялось неизбежным травмированием стенок венозных сосудов при их удалении, появлением локальных участков флеботромбозов в области разрушенных притоков вен и др. Вследствие этого сохранению повышенного уровня числа ЦЭК в крови в течение 1 месяца после оперативного лечения особой важности мы не придавали. После истечения этого срока проявлений дисфункции эндотелия у большинства больных не было.

При обследовании через 3 месяца лишь у части больных декомпенсированными формами варикозной болезни (12 пациентов из 48) уровень эндотелиемии оставался высоким. У всех этих больных на противоположной конечности имела та или иная форма варикозной болезни, определённое прогрессирование симптомов которой неизбежно происходило и условиях, когда больной щадил оперированную конечность.

Результаты, полученные при обследовании больных с рецидивами варикозного расширения вен, имели закономерности, схожие с первичными случаями. Интенсивность клинических проявлений рецидива варикоза у разных больных была неодинакова. У одних пациентов был выявлен выраженный рецидив варикозного расширения вен (ВРВ) с тотальной несостоятельностью магистральных поверхностных вен. В других случаях отмечалось варикозное расширение подкожных вен – притоков магистральных с сохранённой функциональной клапанной состоятельностью последних. Вследствие этого в ходе клинико-инструментального обследования рецидивы варикозного расширения вен разделялись нами на «малые» и «большие». При выявлении внутрикожного и подкожного рецидивного варикоза и сегментарной клапанной недостаточности магистральных поверхностных и перфорантных вен нижней конечности диагностировали наличие «малого» рецидива варикозного расширения вен, а при выявлении распространённого подкожного рецидивного варикоза и тотальной клапанной несостоятельности магистральных поверхностных вен или поражения глубоких вен нижней конечности диагностировали наличие «большого» рецидива варикозного расширения вен.

Согласно этой условной классификации, определение числа ЦЭК произведено у 14 пациентов с «малыми» рецидивами ВРВ и у 16 пациентов с «большими» рецидивами. Полученные результаты показали, что дисфункция эндотелия определялась у большинства больных малыми рецидивами (11 пациентов, 78%) и у незначительной части больных большими рецидивами (4 пациента, 25%). Значительно повышенный уровень эндотелиемии у больных декомпенсированными формами варикозной болезни «настораживал» нас и заставлял провести более тщательное обследование

другой конечности. Во всех таких случаях на противоположной конечности выявлялись признаки начальных стадий варикозной болезни. А в ряде случаев (2 пациента) начальные изменения варикозной трансформации вен удалось обнаружить на «доклинической» стадии.

Лица с выявленной дисфункцией эндотелия при начальных формах варикозной болезни (I и II форма, «малые» рецидивы ВРВ, пациенты с повышенным уровнем ЦЭК в отдалённом послеоперационном периоде) – всего 44 пациента, в свою очередь, были подразделены на 2 подгруппы. В 1-ю подгруппу вошли 32 пациента, которым были назначены лечебные и профилактические мероприятия, при этом большинство из них оперированы. За 12 пациентами, составляющими 2-ю подгруппу, проводилось динамическое наблюдение. С течением времени ($9 \pm 2,6$ месяцев) появление или усугубление клапанной несостоятельности поверхностных вен, прогрессирование внутрикожного и подкожного варикоза произошло у 4 пациентов (12%) 1-й группы и у 11 пациентов (92%) 2-й группы. Полученные результаты позволили считать показатель числа ЦЭК в крови ценным для прогнозирования развития легкомпенсированных форм варикозной болезни у лиц с начальными проявлениями этого заболевания.

Таким образом, дисфункция эндотелия у больных варикозной болезнью значительно выраженнее при начальных стадиях заболевания. В случаях декомпенсированных форм варикозной болезни уровень ЦЭК повышался в периоды прогрессирования варикозной трансформации вен. Число ЦЭК в периферической крови может использоваться как маркер дисфункции эндотелия при заболеваниях периферических вен. По уровню эндотелиемии можно судить об активности процессов варикозной трансформации вен при раз-

личных формах и стадиях варикозной болезни нижних конечностей, что позволяет своевременно диагностировать патологические изменения и проводить лечебные корригирующие мероприятия. У пациентов группы высокого риска заболеваний вен, а также у больных варикозной болезнью в послеоперационном и отдалённом периоде целесообразно производить определение уровня эндотелиемии с целью раннего выявления рецидива варикозной болезни вен нижних конечностей.

Одними из основных и неотъемлемых направлений лечения больных ХВН, наряду с компрессионной терапией, хирургическим вмешательством и реабилитационными мероприятиями является фармакотерапия. Использование воздействующих на венозную стенку медикаментозных средств преследует цель прежде всего защитить венозную стенку, нормализовать её проницаемость и уменьшить патологические проявления ХВН в микроциркуляторном звене.

Основным механизмом действия современных флеботоников является нормализация структуры и функции сосудов микроциркуляторного русла. Одним из представителей этой группы являются биофлавоноиды, к которым относится препарат «Антистакс», в состав которого входят изокверцетин, кемпферол-3-О-β-Д-глюкозид, кверцетин-3-О-β-Д-глюкуронид, обеспечивающие препарату «Антистакс» эндотелиопротективное, противовоспалительное, противоотёчное действие.

22 пациентам с сегментарным варикозом проведено исследование влияния консервативной терапии с использованием препарата «Антистакс» на динамику эндотелиальной дисфункции, оцениваемую по количеству ЦЭК в периферической крови. Исходно в исследуемой группе пациентов этот показатель составил $5,8 \pm 0,71 \times 10^4$ клеток ($M \pm m$). На фоне приёма препарата «Ан-

тистакс» в течение 3 месяцев в дозировке 360 мг/сутки достоверно ($p < 0,05$) уменьшалось количество ЦЭК. После окончания курса приёма этого препарата этот показатель составил $3,4 \pm 0,82 \times 10^4$ ($M \pm m$), фактически приближаясь к норме. Нормализация показателя ЦЭК сопровождалась выраженным улучшением субъективных ощущений (уменьшение боли, частоты возникновения судорог, тяжести в ногах).

Учитывая предполагаемую антиокислительную активность компонентов препарата «Антистакс», и, как следствие, эндотелиопротективный механизм их действия, 14 пациентам проведено исследование уровня малонового диальдегида (МДА) на фоне лечения. На фоне проводимой терапии уровень МДА снизился, по сравнению с исходным с $93,6 \pm 14,72$ нмоль/мл до $75,4 \pm 18,35$ нмоль/мл. Это свидетельствует об умеренной антиокислительной активности кверцетина и изокверцетина глюкуронида и, вследствие этого, об одном из механизмов оказания эндотелиопротективного воздействия у пациентов с ХВН.

Заключение

Уровень эндотелиемии, по данным количества циркулирующих эндотелиальных клеток в периферической крови, может использоваться как маркер дисфункции эндотелия у больных ХВННК. Проведённые исследования показали, что лишь превышение этого показателя свыше 6×10^4 клеток в 1 мл крови следует считать достоверным проявлением повреждения эндотелия при заболеваниях периферических вен. По степени выраженности эндотелиемии можно судить об активности процессов варикозной трансформации вен, что позволяет своевременно проводить лечебные корригирующие мероприятия. Определение уровня эндотелиемии может использоваться для выявления лиц с повышенным

риском возникновения декомпенсированных форм варикозной болезни у пациентов с начальными проявленными этого заболевания. У больных варикозной болезнью в послеоперационном и отдалённом периоде целесообразно проводить определения уровня эндотелии с целью диагностики варикозной трансформации вен на доклинической стадии. Показатель дисфункции эндотелия перспективно использовать для контроля эффективности различных видов консервативного лечения хронической венозной недостаточности.

Рассмотренные некоторые варианты коррекции эндотелиальной дисфункции позволяют надеяться на дальнейшие перспективы этого направления и широкое внедрение эндотелиопротекторов в повседневную практику лечения больных ХВН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Покровский, А. В. Хроническая венозная недостаточность нижних конечностей, современные проблемы диагностики, классификации, лечения / А. В. Покровский, С. В. Сапелкин // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2003. – № 9. – С. 53-58.
2. *Флебология: руководство для врачей* / В. С. Савельев [и др.]; под ред. В. С. Савельева. – М.: Медицина, 2001. – 664 с.
3. Mechanisms of disease: chronic venous disease / J. J. Bergan [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 355. – P. 488-498.
4. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders / D. B. Cines [et al.] // *Blood*. – 1998. – Vol. 91. – P. 3527-3561.
5. Microcirculatory dysfunction in chronic venous insufficiency (CVI) / A. T. Junger [et al.] // *Microcirculation*. – 2000. – Vol. 7. – P. 3-12.
6. Киричук, В. Ф. Дисфункция эндотелия / В. Ф. Киричук, А. И. Глыбочко. – Саратов: Изд-во СГМУ, 2008. – 110 с.
7. Шевченко, Ю. Л. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе венозной трансформации / Ю. Л. Шевченко, Ю. М. Стойко // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2008. – Т. 14, № 1. – С. 15-20.
8. Hladovec, J. Circulating endothelial cells as a sign of vessels wall lesions / J. Hladovec // *Physiologia bohemoslovaca*. – 1978. – Vol. 27. – P. 140-144.
9. Диагностическая ценность определения десквамированных клеток крови / Н. Н. Петрищев [и др.] / *Кли. лаборатор. диагностика*. – 2001. – № 1. – С. 50-52.

Адрес для корреспонденции

105203, Российская Федерация,
г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70,
тел. раб.: +10 495 464-58-54,
e-mail: ystoyko@mail.ru, kupc@bk.ru,
Стойко Ю.М., Никитина А.М.

Поступила 8.04.2010 г.