

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОТВЕТА НА ОРТОСТАТИЧЕСКУЮ НАГРУЗКУ ПРИ ОСЛОЖНЕННОЙ ФОРМЕ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Зуева Е.Е., Вахитов М.Ш., Миронова Л.С.*

Лаборатория иммунологии, Научно-Исследовательский Центр,
Государственный Медицинский Университет им. акад. И.П.Павлова

*Кафедра цитологии и гистологии, Государственный Университет, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Возникновение трофических нарушений мягких тканей у пациентов с варикозной болезнью вен нижних конечностей в определенной мере обуславливается ответом иммунокомпетентных клеток на воздействие повышенного давления в венозном русле. Изучено влияние ортостатической нагрузки на состояние локальных иммунологических параметров периферической крови (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD22⁺, CD56⁺, CD25⁺, HLA-DP, DQ, DR⁺) пациентов, страдающих варикозной болезнью, осложненной липодерматосклерозом в области нижней трети голени. Выявлена достоверная разница содержания CD3⁺ и CD4⁺ лимфоцитов в циркулирующей периферической крови в области поражения до и после ортостатической нагрузки. Показано значимое увеличение содержания CD3⁺ и CD4⁺ лимфоцитов в результате ортостатической нагрузки.

Ключевые слова: варикоз, липодерматосклероз, ортостатическая нагрузка, CD3⁺, CD4⁺.

Zueva E.E., Vakhitov M.Sh., Mironova L.S.

IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF RESPONSE TO ORTHOSTATIC STRESS IN COMPLICATED VARICOSE DISEASE

Abstract. The appearance of trophic changes of soft tissues in patients with varicose disease of the lower limbs is caused by the reaction of immunocompetent cells on the increased venous pressure. An affect of the orthostatic stress on the condition of the local immunological parameters of the peripheral blood (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD22⁺, CD56⁺, CD25⁺, HLA-DP, DR, DQ⁺) of the patients with varicose veins complicated with lipodermatosclerosis in the area of the lower third of the calf has been studied. We have found the differences in CD3⁺ and CD4⁺ lymphocyte count in the peripheral blood in the alteration region before and after the orthostatic stress. A considerable increase in CD3⁺ and CD4⁺ lymphocyte count caused by the orthostatic stress has been revealed. (*Med.Immunol.*, 2002, vol.4, N4-5, pp 601-608)

Введение

Согласно результатам эпидемиологических исследований, в странах Европы патология вен встречается у 25-50% населения, причем у 1-4% лиц в возрасте 30-70 лет развиваются трофические язвы нижних конечностей [8, 23]. По данным [4, 7], этими заболеваниями страдает 35-38 млн.

россиян. При этом 15% из них страдают декомпенсированными формами венозной недостаточности. Клинические проявления варикозной болезни вен нижних конечностей (ВБВНК) и ее осложнения значительно снижают трудоспособность и качество жизни пациентов. На лечение хронической венозной недостаточности затрачивается от 1,5 до 2% общего бюджета здравоохранения европейских стран [8].

В основе развития хронической венозной недостаточности (ХВН) и трофических нарушений лежит флебогипертензия, инициирующая каскад патологических реакций на молекулярном, клеточном и тканевом уровнях. Однако нарушение трофики

Адрес для переписки:

197089, ул. Льва Толстого 6/8, Государственный
Медицинский Университет им. акад. И.П.Павлова,
Санкт-Петербург, Россия.
Тел./факс: 238-71-94.
E-mail: dinzu@mail.ru

кожи развивается далеко не у всех пациентов, имеющих гипертензию в системе вен нижних конечностей. Среди лиц, страдающих хронической венозной недостаточностью, обусловленной варикозной болезнью, трофические изменения кожи наблюдаются с частотой от 1,8 до 20,7% [11]. В результате проведения мультицентрических исследований не выявлена зависимость между длительностью заболевания, выраженностью ВБВНК и тяжестью трофических нарушений. Вполне возможно, что тяжесть развивающихся трофических нарушений обусловлена не только анатомическими особенностями венозного русла, но и неадекватным ответом иммунокомпетентных клеток на флебогипертензию, как хронический повреждающий фактор [21, 24]. Нарушение трофики нижней трети голени при ВБВНК проходит определенные ступени развития, начиная с косметического дефекта, через стадию липодерматосклероза, или инфильтративную стадию, к непрерывно рецидивирующим трофическим язвам. На современном этапе клинического ведения подобных больных на ранних стадиях развития варикозной болезни требуется выбор тактики оперативного либо консервативного лечения. К сожалению, результаты использования клинических и инструментальных методов исследования не всегда позволяют прогнозировать скорость развития осложнений и, следовательно, своевременно определить тактику адекватного лечения. Именно с этой точки зрения изучены локальные иммунологические параметры периферической крови пациентов, страдающих ВБВНК, осложненным липодерматосклерозом – С4 стадии хронической венозной недостаточности (по международной классификации СЕАР) [26], предшествующей образованию трофических язвенных расстройств.

Материалы и методы

В период с ноября 2000 по март 2001 г. обследовано 10 пациентов (5 мужчин и 5 женщин) (табл.1),

страдающих первичным варикозным расширением вен одной или обеих нижних конечностей не тромботического происхождения в стадии С4 (липодерматосклероз).

У всех больных были выявлены кожные изменения в форме липодерматосклероза, располагавшегося на медиальной поверхности в нижней трети голени, обусловленного варикозной болезнью нижних конечностей. Для изучения анатомического состояния венозного русла конечности и его клапанного аппарата, а также особенностей флебогемодинамики наряду с клиническими выполнены следующие исследования:

- Ультразвуковое дуплексное сканирование.
- Динамическая радиоизотопная флебосцинтиграфия.
- Рентгеноконтрастная флебография.

Пройодимость глубоких вен сохранна у всех пациентов. Ортостатическая и динамическая венозная гипертензия обусловлена однотипными нарушениями флебодинамики (рефлюкс крови вследствие несостоятельности клапанного аппарата изолированно либо сочетанно в глубоких, поверхностных и перфорантных венах).

Ортостатическая проба

С целью изучения влияния флебогипертензии на динамику иммунологических показателей крови при ВБВНК проведена ортостатическая проба. Она выполнялась путем придания больному сидячего положения с опущенными вниз ногами на период 30 минут.

Забор периферической крови из зоны трофических нарушений кожи проводили дважды - до и после стандартной ортостатической нагрузки. Для этого производилась катетеризация большой подкожной вены в области медиальной лодыжки. Объем получаемой крови составлял 5 мл. В качестве антикоагулянта использован гепарин (Гедеон Рихтер, Венгрия) в объеме 20 ЕД на 1 мл крови.

Табл.1. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ

Количество пациентов	10	$M \pm \sigma$
Возраст	42 - 68	$55,2 \pm 9,4$
Длительность заболевания, годы	5 - 45	$21,9 \pm 14,0$
Возраст начала заболевания	15 - 59	$32,4 \pm 15,7$
Масса тела, кг	55 - 106	$75,4 \pm 15,0$

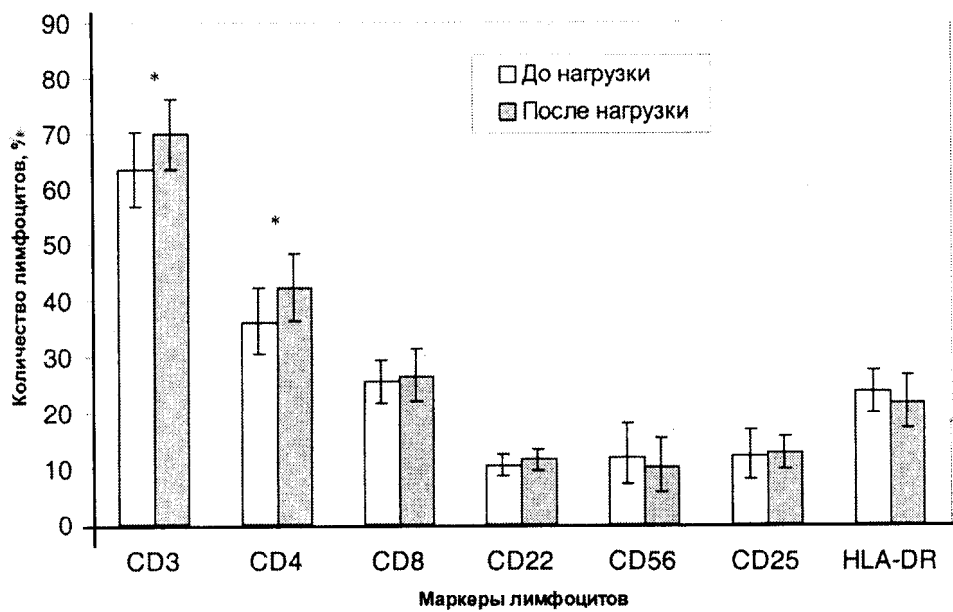


Рис.1. Динамика иммунологических показателей в результате ортостатической нагрузки при варикозной болезни вен нижних конечностей. Сравнение иммунологических показателей до и после ортостатической нагрузки. Выявлена достоверность различий только по Т- лимфоцитам, несущим маркеры CD3⁺ и CD4⁺ (* - p<0,05).

Выделение мононуклеаров крови

Выделение мононуклеаров и подготовку цитологических препаратов проводили по стандартной методике [5] градиентного центрифугирования с использованием градиента плотности $\rho=1,077\text{ г/л}$ (lympho separation medium производства ICN Biomedicals, Inc). Подготовленные цитологические препараты хранили при -20°C до выявления поверхностных маркеров лимфоцитов.

Выявление поверхностных маркеров лимфоцитов

Иммунологическое исследование включало определение поверхностных маркеров лимфоцитов до и после ортостатической нагрузки. Выявление поверхностных маркеров лимфоцитов CD3⁺(UCHT1), CD4⁺(MT310), CD8⁺(DK25), CD22⁺(4KB128), CD56⁺(T199), CD25⁺(ACT-1), HLA-DP, DQ,

DR⁺(CR3/43) осуществлено иммуноцитохимическим стрептавидин-биотиновым методом (LSAB+), подробно описанным ранее [5]. Вся процедура иммуноцитохимического выявления маркеров проведена с помощью реагентику DAKO, Denmark.

Учет результатов

Учет результатов осуществлен методом световой микроскопии при суммарном увеличении $\times 900$. Для каждой популяции лимфоцитов проведен учет 200 клеток с определением процента положительно окрашенных клеток.

Статистический анализ

Статистическая обработка результатов проведена с использованием стандартного пакета программ

Табл.2. НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ КЛИНИЧЕСКОГО АНАЛИЗА КРОВИ БОЛЬНЫХ ВБВНК

Клинико-лабораторный показатель	Нормальные значения		M±σ
	ж	м	
Эритро. $\times 10^{12}/\text{л}$	4,1-5,1	4,5-5,9	4,3±0,3
Гемоглобин г/л	123-153	140-175	138,1±9,7
Тромб $\times 10^9/\text{л}$	177-393	136-380	239,4±33,0
Лейкоциты $\times 10^9/\text{л}$	4,4-11,3		5,7±0,8
Лимфоциты (%)	25-40		31,4±7,5
Эозинофилы (%)	2-4		3,7±2,7
с/я (%)	50-70		55,7±10,1
Моноциты (%)	2-8		7,9±3,7
СОЭ мм/час	25-30	15-20	5,1±2,1

прикладного статистического анализа данных Excel 2000 и STATISTICA 5.0. Результаты представлены как средние со стандартным отклонением ($M \pm \sigma$). Для оценки достоверности различий средних различных групп проведен парный двухвыборочный анализ с использованием t -критерия Стьюдента.

Результаты

Основные показатели периферической крови (табл.2), а также их усредненные значения у всех обследованных пациентов до и после ортостатической нагрузки не выходили за пределы популяционной нормы [6].

Согласно данным иммунологического обследования, относительное и абсолютное содержание различных популяций лимфоцитов, а также их усредненные значения у всех обследованных пациентов до и после ортостатической нагрузки не выходили за пределы популяционной нормы (табл.3) [6].

При сопоставлении показателей клинического анализа крови с данными иммунограммы у пациентов с ВБВНК до ортостатической нагрузки был выявлен ряд значимых функциональных особенностей (табл.4). В частности, при снижении общего

количества лейкоцитов и увеличении содержания моноцитов в периферической крови увеличивается относительное содержание цитотоксических лимфоцитов ($CD8^+$). При длительном течении заболевания происходит уменьшение количества В-лимфоцитов ($CD22^+$), циркулирующих в области нарушения трофики. Увеличение массы тела приводит к увеличению содержания активированных лимфоцитов, несущих на своей поверхностной мембране рецептор к интерлейкину 2 ($CD25^+$).

Одновременно выявлены достоверно значимые корреляции некоторых показателей красной крови (гемоглобина, цветового показателя и скорости оседания эритроцитов) с фенотипической характеристикой пула лимфоцитов, циркулирующих в области нарушения трофики. В частности, увеличение СОЭ и ЦП происходит параллельно со снижением иммунорегуляторного индекса, обусловленного увеличением доли $CD8^+$ клеток. Интересно, что после ортостатической нагрузки взаимосвязь показателей красной крови с иммунологическими данными перестала быть такой значимой.

Ортостатическая нагрузка, оказывая дозированное воздействие на сосудистое русло в области липодерматосклероза, приводит к изменению соотно-

Табл. 3. НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ИММУНОГРАММЫ БОЛЬНЫХ ВБВНК

Поверхностные маркеры лимфоцитов	Нормальные значения	До ортостатической нагрузки ($M \pm \sigma$)	После ортостатической нагрузки ($M \pm \sigma$)
CD3 ⁺	60-85	63,4 ± 9,1*	69,6 ± 8,9*
CD4 ⁺	25-55	36,4 ± 8,1*	42,4 ± 8,2*
CD8 ⁺	15-35	25,6 ± 5,4	26,8 ± 6,5
C22 ⁺	7-20	10,7 ± 2,6	11,8 ± 2,7
CD56 ⁺	8-20	13,2 ± 7,1	11,2 ± 6,3
CD25 ⁺	13-24	13,0 ± 5,3	13,1 ± 4,4
HLA-DP, DQ, DR ⁺	10-23	23,8 ± 5,4	22,1 ± 6,7
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,5-2,0	1,5 ± 0,3	1,7 ± 0,4

* - различия достоверны ($p < 0.05$).

Табл.4. СОПОСТАВЛЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ С ДАННЫМИ ИММУНОГРАММЫ У ПАЦИЕНТОВ С ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ДО ОРТОСТАТИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ

Клинический показатель	Содержание лимфоцитов, %	Коэффициент корреляции
Длительность заболевания	CD22 ⁺	$r = -0,79$
Масса тела	CD25 ⁺	$r = 0,68$
Моноциты	CD8 ⁺	$r = 0,81$
Лейкоциты	CD8 ⁺	$r = -0,69$
Гемоглобин	CD8 ⁺	$r = 0,72$
ЦП	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	$r = -0,72$
СОЭ	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	$r = -0,73$

шения популяций лимфоцитов, циркулирующих в области нарушения трофики (табл.5). При более пожилом возрасте пациентов увеличивается содержание натуральных киллеров (CD56⁺), HLA-Dr⁺ клеток и цитотоксических лимфоцитов (CD8⁺). Содержание именно этих популяций лимфоцитов значительно выше у пациентов с более поздним началом ВРВ по сравнению с пациентами, у которых заболевание манифестировало в относительно молодом возрасте. У пациентов с исходно более высокой массой тела после ортостатической нагрузки увеличивается содержание В-лимфоцитов в периферической крови, полученной из большой подвеножной вены в области нарушения трофики.

Было проведено сопоставление иммунограмм по результатам иммунофенотипирования лимфоцитов периферической крови из очага трофических нарушений до и после ортостатической нагрузки (табл.6). При высоком содержании Т-лимфоцитов (CD3⁺) до ортостатической нагрузки отмечается возрастание количества Т-лимфоцитов (CD3⁺), в том числе Т-лимфоцитов хелперов (CD4⁺) после нагрузки. У пациентов с исходно высоким уровнем активированных лимфоцитов (CD25⁺) после ортостатической нагрузки значительно увеличивается количество В-лимфоцитов.

При высоком содержании клеток, несущих на своей поверхностной мембране маркер хронического воспаления до нагрузки, содержание Т-лимфоцитов хелперов (CD4⁺) увеличено после нагрузки у больных с увеличенным иммунорегуляторным коэффициентом. Высокое содержание натуральных

киллеров до ортостатической нагрузки приводит к увеличению иммунорегуляторного коэффициента после нагрузки .

Статистически значимыми считались различия, для которых вероятность реализации нулевой гипотезы не превышала 0,05. Выявлена достоверная разница только по двум маркерам лимфоцитов – CD3⁺ и CD4⁺. Для CD3⁺ и CD4⁺ лимфоцитов в двух группах вероятность реализации нулевой гипотезы составила 0,025 и 0,009 % соответственно.

Обсуждение

Как известно, клиническая картина хронических заболеваний венозной системы нижних конечностей может быть весьма вариабельной – от незначительного косметического дефекта, вызванного наличием варикозно трансформированных поверхностных вен, до выраженной симптоматики ХВН, вызванной отеком, липодерматосклерозом и трофическими язвами, значительно ухудшающими качество жизни пациентов. Симптоматика ХВН зависит непосредственно от ее причины: локализации и выраженности венозного рефлюкса, индивидуальных особенностей венозной системы нижних конечностей и ее компенсаторных возможностей.

По мнению Coleridge Smith P.D. [10], патофизиология больных ХВН определяется тремя основными компонентами: венозным аппаратом, лимфатической системой и системой микроциркуляции. Три указанных компонента тесно связаны между собой. Возникшее в венозном русле повышенное давление

Табл. 5. СОПОСТАВЛЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ С ДАННЫМИ ИММУНОГРАММЫ У ПАЦИЕНТОВ С ВАРИКОЗНЫМ РАСШИРЕНИЕМ ВЕН ПОСЛЕ ОРТОСТАТИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ

Клинический показатель	Содержание лимфоцитов, %	Коэффициент корреляции
Возраст	CD56 ⁺	r = 0,87
Возраст	HLA-DP, DQ, DR ⁺	r = 0,70
Возраст	CD8 ⁺	r = 0,80
Масса тела	CD22 ⁺	r = 0,84

Табл. 6. СОПОСТАВЛЕНИЕ ДАННЫХ ИММУНОГРАММЫ У ПАЦИЕНТОВ С ВАРИКОЗНЫМ РАСШИРЕНИЕМ ВЕН ДО И ПОСЛЕ ОРТОСТАТИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ

Содержание лимфоцитов, %		Коэффициент корреляции
до нагрузки	после нагрузки	
CD3 ⁺	CD3 ⁺	r = 0,66
CD4 ⁺	CD4 ⁺	r = 0,80
CD3 ⁺	CD4 ⁺	r = 0,78
CD25 ⁺	CD22 ⁺	r = 0,70
HLA-DP, DQ, DR ⁺	CD4 ⁺	r = 0,66
CD56 ⁺	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	r = 0,78

последовательно передается в микроциркуляторное русло и вызывает серьезные патофизиологические изменения, начиная от изменения реологических свойств крови и повышения проницаемости стенок капилляров и заканчивая нарушениями обмена фибриногена [12]. Нарушение дренажной функции микроциркуляторного русла способствует выходу в ткани электролитов, белковых фракций и форменных элементов крови. [13] Вследствие этого еще больше повышается онкотическое давление, усугубляется отток лимфы, что приводит к вторичному лимфостазу. Возникает фиброзное перерождение тканей, соединительная ткань сдавливает артериолы и вены, усиливается гипоксия, усугубляются дистрофические изменения [20, 22].

Скопление в тканях свободного белка, приобретающего антигенные свойства, ведет к перераспределению иммуноглобулинов с фиксацией их в зоне патологического очага. На первых этапах развития заболевания антигенными свойствами обладает измененная венозная стенка, но с переходом процесса в хронический, при истощении компенсаторных возможностей иммунитета в области нарушения трофики, эти свойства приобретают и окружающие ткани. Развивающиеся в паравазальной клетчатке явления индукции и склероза поддерживают аутоиммуноагрессию и создают благоприятные условия для внедрения инфекции [15, 17]. Образуется своеобразный замкнутый круг, когда нарушения микроциркуляции, приводя к выхождению белка из кровеносного русла в окружающие ткани, провоцируют иммунную реакцию, еще более ухудшающую условия микроциркуляции, которая является predisposing фактором нарушения жизнеспособности тканей и приводит к новой аутоагрессии.

Профессор A.Nicolaidis (1993) [18] считает, что риск появления отека и трофических язв связан прежде всего со степенью венозной недостаточности. Морфологические исследования биоптатов кожи различных отделов конечности позволили сделать вывод, что наиболее тяжелые нарушения микроциркуляции выявляются в участках венозного русла с наибольшей дезорганизацией кровотока [1]. Этим, по-видимому, объясняется преимущественная локализация трофических нарушений мягких тканей на медиальной поверхности нижней трети голени - зоне расположения гемодинамически значимых несостоятельных перфорантных вен.

Основу повреждения венозной стенки и окружающих тканей составляет сложный каскад реакций, начинающихся на молекулярном и клеточном уровнях. Главную роль в них играют лейкоциты и различные микромолекулярные субстанции, вырабатываемые лейкоцитами и эндотелиоцитами. [14]

Клинические показатели периферической крови, а также их усредненные значения у всех обследованных нами пациентов не выявили признаков активного воспаления, что свидетельствует о правильности подбора пациентов, включенных в исследование.

При кратковременной ортостатической нагрузке происходит увеличение содержания $CD3^+$ и $CD4^+$ лимфоцитов в периферической крови, полученной из области нарушения трофики. Наиболее очевидной причиной может быть вовлечение пристеночного пула лейкоцитов. Наши данные свидетельствуют о том, что наиболее быстро реагирующими лимфоцитами пристеночного пула у пациентов ВБВНК являются $CD4^+$. Это означает, что даже сравнительно небольшая нагрузка оказывается чрезмерной для иммунной системы в области трофических нарушений [2, 3].

Увеличение содержания лимфоцитов, несущих на своей поверхностной мембране рецептор к альфа-цепи интерлейкина 2 до ортостатической нагрузки приводит к увеличению В-лимфоцитов после ортостатической нагрузки. Возможно, что фиксированные в капиллярах лейкоциты становятся причиной обструкции сосуда, снижении капиллярного кровотока и развития микронекроза ткани. Выделяющиеся из активированных лейкоцитов токсические метаболиты и протеолитические ферменты приводят к развитию хронического воспаления и непосредственно влияют на развитие липодерматосклероза. [16]

Известно, что миграция лимфоцитов из кровотока осуществляется обычно через посткапиллярные вены, в частности через самый специализированный их участок - вены с высоким эндотелием, или высокоэндотелиальные вены (ВЭВ). Эндотелий обычных венул может превращаться в кубический в участках хронического воспаления, например, в коже, где высокий эндотелий в норме отсутствует. Активированные кубические эндотелиоциты экспрессируют на своей поверхности разнообразные молекулы межклеточной адгезии из суперсемейства иммуноглобулинов (ICAM-1 ($CD54$), ICAM-2 ($CD102$) и VCAM-1 ($CD106$)) или из семейства селектинов, в том числе Е-селектин (ELAM-1 ($CD62E$) и Р-селектин ($CD62P$)) [19, 25]. Дисфункция эндотелия микроциркуляторного русла сопровождается трансэндотелиальной миграцией лейкоцитов [9]. Активированный высокий эндотелий посткапиллярных венул направляет в очаг воспаления специализированные субпопуляции Т-лимфоцитов. Это подтверждают наши данные об одностороннем увеличении $CD4^+$ лимфоцитов и Т-клеток, положительных по комплексу гистосовместимости II класса.

С точки зрения патогенеза развития липодерматосклероза при варикозной болезни нижних конеч-

ностей очевидно, что длительно существующая флебогипертензия приводит к увеличиванию капиллярной фильтрации. Это в свою очередь является причиной дисбаланса между гидростатическим и осмотическим давлением, т.е. фактически приводит к отеку.

Если придерживаться этой точки зрения, то становится понятным, что только комплексное лечение, направленное на различные стороны патологического процесса, может вести к благоприятному результату терапии. Важнейшим в его составе является оперативное вмешательство, которое, кроме коррекции флебогемодинамики в конечности, устранения патологической емкости поверхностной венозной сети ведет к ликвидации очага аутоиммунизации (пораженной вены и паравазальной клетчатки).

Список литературы

1. Гостищев В.К., Хохлов А.М. Патогенез трофических язв при варикозном расширении вен нижних конечностей. // Хирургия. – 1991. – № 10. – С.100–105.
2. Зуева Е.Е., Вахитов М.Ш., Алексеева Е.Ф., Марфичева Н.А., Молчанова И.В., Буравцова Н.А., Тотолян А.А. Иммунный статус при неосложненной варикозной болезни // Медицинская иммунология. – 2000. – Т.2, № 2, С.113–252.
3. Миронова Л.С., Гриненко О.А., Вахитов М.Ш., Зуева Е.Е. Влияние ортостатической нагрузки на иммунологические показатели крови при варикозной болезни вен нижних конечностей // Медицинская иммунология. – 2001. – Т.3, № 2. – С.208–209.
4. Савельев В.С. Современные направления в хирургическом лечении хронической венозной недостаточности // Флебологическая. – 1996. – № 1. – С.5–7.
5. Тотолян А.А., Балдуева И.А., Бубнова Л.Н., Закревская А.В., Зуева Е.Е., Калинина Н.М., Лисицина З.Н. Стандартизация методов иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга человека // Медицинская иммунология. – 1999. – Т.1, № 5. – С.21–43.
6. Тотолян А.А., Балдуева И.А., Бубнова Л.Н., Закревская А.В., Зуева Е.Е., Калинина Н.М., Лисицина З.Н. Стандартизация методов иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга человека. Часть III. Иммуноцитохимический метод. Часть IV. Значения нормы // Клиническая лабораторная диагностика. – 2002. – Т.1, № 1. – С.44–50.
7. Яблоков Е.Г., Кириенко А.И., Богачев В.Ю. Хроническая венозная недостаточность. – М.: Медицина, 1999.
8. Callam M.J. Epidemiology of varicose veins // Br. J. Surg. – 1994. – Vol.81. – P.1671–1673.
9. Ciuffetti G., Lombardini R., Pasqualini L., Vaudo G., Lupattelli G. Circulating leucocyte adhesion molecules in chronic venous insufficiency // Vasa. – 1999. – Vol.28(3). – P.156–159.
10. Coleridge Smith P.D. Microcirculation in venous disease // Austin, TX: Medical Intelligence Unit, Landes Company. – 1994.
11. Coon W.W., Willis P.W., Keller J.B. Venous thromboembolism and other venous disease in the Tecumseh Community Health Study // Circulation / 1973. – Vol.48. – P.839–846.
12. Dormandy J.A. Pathophysiology of venous leg ulceration: an update // Angiology. – 1997. – Vol.48. – P.71–75.
13. Franks P.J., Moffatt C.J., Connolly M. Community leg ulcer clinics: effect on quality of life // Phlebology. – 1994. – Vol.9. – P.83–86.
14. Jilma B., Eichler H.G., Stohlawetz P., Dirnberger E., Kapiotis S., Wagner O.F., Schutz W., Krejcy K. Effects of exercise on circulating vascular adhesion molecules in healthy men // Immunobiology. – 1997. – Vol.97(5). – P.505–512.
15. Jones G.T., Solomon C., Moaveni A., van Rij A.M., Thomson I.A., Galvin I. Venous morphology predicts class of chronic venous insufficiency // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. – 1999. – Vol.8(4). – P.349–354.
16. Junger M., Steins A., Hahn M., Hafner H.M. Microcirculatory dysfunction in chronic venous insufficiency (CVI) // Microcirculation. – 2000. – Vol.7(6 Pt 2). – P.3–12.
17. Miller W.L. Chronic venous insufficiency // Curr. Opin. Cardiol. – 1995. – Vol.10(5). – P.543–548.
18. Nicolaides A.N., Hussein M.K., Szendro G., et al. The relation of venous ulceration with ambulatory venous pressure measurement // J.Vasc Surg. – 1993. – Vol.17. – P.414–419.
19. Peschen M., Lahaye T., Hennig B., Weyl A., Simon J., Vanscheidt W. Expression of the adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1 and VLA-4 in the skin is modulated in progressing stages of chronic venous insufficiency // Acta Derm. Venereol. – 1999. – Vol.79(1). – P.27–32.
20. Porto L.C., Ferreira M.A., Costa A.M., da Silveira P.R. Immunolabeling of type IV collagen, laminin, and alpha-smooth muscle actin cells in the intima of normal and varicose saphenous veins // Angiology. – 1998. – Vol. 49(5). – P.391–398.
21. Powell C.C., Rohrer M.J., Barnard M.R., Peyton B.D., Furman M.I., Michelson A.D. Chronic venous insufficiency is associated with increased platelet and monocyte activation and aggregation // J. Vasc. Surg. – 1999. – Vol.30(5). – P.844–851.
22. Ruckley C.V. // Angiology. – 1997. – Vol.48. – P.67–69.
23. Schimmelpfening T.W. // Dermatologie. – 1996. – Vol.26. – P.103–105.
24. Takase S., Bergan J.J., Schmid-Schonbein G. Expression of adhesion molecules and cytokines on

saphenous veins in chronic venous insufficiency // Ann Vasc. Surg. – 2000. – Vol.14(5). – P.427-435.

25. Weyl A., Vanscheidt W., Weiss J.M., Peschen M., Schopf E., Simon J. Expression of the adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1, and E-selectin and their ligands VLA-

4 and LFA-1 in chronic venous leg ulcers // J. Am. Acad. Dermatol. – 1996. – Vol.34(3). – P.418-423.

26. Partsch H. A new classification scheme of chronic venous disease in the lower extremities. – The 'CEAP' system //Phlebology. – 1995. – N10. –P.3-8.

поступила в редакцию 23.05.2002

принята к печати 20.11.2002