

**ТАДЖИКСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АБУАЛИ ИБНИ СИНО**

На правах рукописи

УДК 612; 616.5; 616.97

ХОДЖАЕВА МУНИРА ХУШМУРОВОДНА

**ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ ДЕРМАТИТАХ
И МЕТОДЫ ЕЁ КОРРЕКЦИИ**

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени кандидата

медицинских наук

по специальностям 03.03.01 – физиология

14.01.10 - кожные и венерические болезни

Научные руководители:

доктор медицинских наук,

профессор М.С. Табаров

доктор медицинских наук,

профессор М.С. Исаева

Душанбе 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

Перечень сокращений и (или) условных обозначений	4
Введение	5
Общая характеристика работы	9
Глава 1. Современные аспекты этиопатогенеза и клиники дерматитов. Механизмы формирования эндотелиальной дисфункции (обзор литературы)	14
1.1. Современные представления об этиопатогенезе, клинике и терапии дерматитов.....	14
1.2. Физиология и патология эндотелия.....	22
Глава 2. Материал и методы исследования	37
2.1. Характеристика клинического материала.....	37
2.2. Методика определения циркулирующих эндотелиальных клеток в периферической крови.....	41
2.3. Методика определения активности фактора Виллебранда	42
2.4. Подсчёт количества тромбоцитов в крови	43
2.5. Определение фибриногена в плазме крови	43
Глава 3. Особенности клинического течения дерматитов в Республике Таджикистан	45
3.1. Контактный дерматит	47
3.2. Аллергический дерматит	49
3.3. Токсикодермия	51
Глава 4. Оценка состояния сосудистого эндотелия, сосудисто-тромбоцитарного и плазменного гемостаза у больных с различными формами дерматита	55
Глава 5. Изменение показателей функционального состояния эндотелия сосудов в зависимости от пола, длительности течения и наличия соматических болезней	67
Обсуждение результатов	75

Заключение	83
Список литературы	85
Приложение	115

Перечень сокращений и (или) условных обозначений

ДЭ – дисфункция эндотелия

ДЭК – десквамированные эндотелиальные клетки

ИЛ-1 – интерлейкин 1

ИЛ-6 – интерлейкин 6

NO – оксид азота

NOS – NO-синтаза

eNOS – эндотелиальная NO-синтаза

VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста

фВ – фактор Виллебранда

ФVIII Ag – антигена фактора Виллебранда

ЦЭК – циркулирующие эндотелиальные клетки

Введение

Актуальность

Эндотелий участвует в формировании сосудистого тонуса [8, 155, 252], роста гладкомышечных клеток, тромбообразования, фибринолиза и многих других процессах в организме [25, 33, 38]. Эндотелиоциты регулируют иммунный ответ, миграцию клеток крови в сосудистую стенку, синтез факторов воспаления [177, 234] и их ингибиторов, осуществляют барьерные функции [10, 49]. Получены данные об участии эндотелия в иммунном и неиммунном воспалении [86].

Особенное расположение клеток эндотелия между циркулирующей кровью и тканями [203, 204] способствует их большей уязвимости при воздействии патогенных факторов, которые находятся в системном и тканевом кровотоке [3, 108, 118]. Эндотелиальный слой механически очень непрочный и легко повреждается. Однако он обладает способностью к регенерации и постоянно обновляется [127, 163]. Именно клетки эндотелия сосудов первыми встречаются с реактивными свободными радикалами, циркулирующими иммунными комплексами, гиперхолестеринемией, высоким гидростатическим давлением и т.д. [7]. Все эти факторы приводят к дисфункции эндотелия, как эндокринного органа, и ускоренному развитию ангиопатий [14].

Эндотелий продуцирует вазодилатирующие и вазоконстрикторные субстанции [30].

При различных заболеваниях внутренних органов способность эндотелиоцитов высвобождать релаксирующие факторы снижается, в то время, как образование вазоконстрикторных факторов не изменяется, либо повышается, т.е. развивается состояние, приводящее к дисфункции эндотелия [24, 138]. Вещества, которые в нормальных условиях являлись вазодилататорами, при дисфункции эндотелия неспособны больше оказывать сосудорасширяющее действие [6]. Происходит постепенное истощение и извращение компенсаторной сосудорасширяющей способности эндотелия и основным ответом эндотелиальных клеток на обычные стимулы становятся вазоконстрикция и пролиферация [81].

Под эндотелиальной дисфункцией в настоящее время понимают нарушение

баланса между выработкой сосудорасширяющих, ангиопротективных, антипролиферативных факторов (оксид азота – NO, простаглицлин, тканевой активатор плазминогена, С-тип натрийуретического пептида, эндотелиальный гиперполяризующий фактор), с одной стороны, и вазоконстриктивных, протромботических, провоспалительных, пролиферативных факторов (эндотелин-1, супероксиданион, тромбоксан А₂, ингибитор тканевого активатора плазминогена, фактор Виллебранда, фактор некроза опухолей, супероксидные радикалы) – с другой стороны [23, 95, 100, 107].

Как известно из литературы [53, 61, 89, 111, 199, 212], системная эндотелиальная дисфункция является одним из важных звеньев в развитии большого числа заболеваний, в том числе и дерматитов [80].

Среди многочисленных механизмов развития дерматитов немаловажное значение имеют изменения клеточных мембран, метаболизма, иммунного статуса, гемостаза и микроциркуляции [109].

Микроциркуляторное русло является звеном системы кровообращения, которое на начальных этапах развития различных заболеваний подвергается функциональной перестройке с минимальными морфологическими изменениями и играет роль органа-мишени, где происходит контакт с повреждающим фактором и развиваются патологические процессы [69], так как подавляющая часть эндотелиальных клеток расположена в сосудах микроциркуляторного русла [239]. Поэтому, одной из причин нарушения регионарного кровоснабжения и микроциркуляции является эндотелиальная дисфункция [146, 148, 195, 224], которая может приводить к ангиоспазму, повышенному тромбообразованию [54, 70], а также повышенной адгезии лейкоцитов к эндотелию [4, 27, 88, 90, 91, 151]. Без предшествующего взаимодействия с тромбоцитами, лейкоциты не могут прочно адгезировать к активированному эндотелию [156, 239]. В физиологических условиях тромбоциты не реагируют между собой и не приклеиваются к сосудистой стенке. При повреждении сосудистой стенки тромбоциты прикрепляются к ней, способствуя появлению тромбоцитарно-моноцитарных агрегатов [242], адгезии моноцитов и их трансэндотелиальной миграции [135]. Основными факторами,

определяющими дисфункцию микрогемодиализаторного русла, являются перестройка структуры эндотелия, нарушение тонуса и проницаемости различных микрососудов, реологических свойств крови и повышение проницаемости гистогематического барьера [19, 92].

Проблема нарушения функционального состояния сосудистого эндотелия, которая активно изучается уже более 10 лет и которой посвящено значительное число публикаций, как в российской, так и в зарубежной печати, и по сей день не утратила своей актуальности. Это объясняется не только обширностью спектра заболеваний, с которыми ассоциирована дисфункция эндотелия, поразительным многообразием процессов, находящихся под контролем сосудистого эндотелия, но и тем, что в сфере исследования механизмов, лежащих в основе нарушения функционального состояния сосудистого эндотелия, всё ещё остаётся значительное число неизученных вопросов.

Механизмы эндотелиальной дисфункции изучены в патогенезе ряда заболеваний внутренних органов: инфаркт миокарда, болезни почек, сахарный диабет, атеросклероз и другие [14, 68, 167, 168, 188, 251].

Анализ литературы показал, что исследование о состоянии эндотелия при дерматитах мало изучено [109]. Имеются лишь единичные описания исследований зарубежных авторов [258]. Исследования Р.Т. Monis с соавторами в 2002 году показали, что обязательным компонентом развития дерматозов является эндотелиальная дисфункция, но механизмы, лежащие в её основе, изучены недостаточно [80]. Данные А.А. Садыкова с соавторами (2009) свидетельствуют о том, что при экземе и аллергическом дерматите выявляются признаки поражения сосудистой стенки, которые приводят к нарушению целостности эндотелиальной выстилки микрососудов.

Изучение состояния сосудистой стенки и поиск возможностей целенаправленного лечения эндотелиальной дисфункции являются важными клинико-экспериментальными задачами [5].

Таким образом, становится актуальным проведение комплексного исследования по изучению эндотелиальной функции у больных дерматитами, что

позволит выявить ранние проявления различных форм дерматита, сопровождающихся с поражением сосудов, повысить уровень оказания специализированной помощи, а также уменьшить риск развития повреждения эндотелия.

Общая характеристика работы

Диссертация является одной из частей научно-исследовательского проекта по теме: «Клинико-экспериментальное исследование дисфункции эндотелия сосудов почек при хронической болезни почек в условиях долины и высокогорья» (2012-2014), выполненный при поддержке Президентского фонда Республики Таджикистан.

Целью исследования явилось изучение дисфункции эндотелия при различных формах дерматита.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности клинического течения дерматитов в Республике Таджикистан.
2. Изучить состояние сосудистого эндотелия, сосудисто-тромбоцитарного и плазменного гемостаза у больных с различными формами дерматита.
3. Провести сравнительный анализ дисфункции эндотелия у больных дерматитами и с сопутствующей патологией.
4. Оценить состояние эндотелия сосудов у больных дерматитами до и после лечения.

Научная новизна

В работе впервые выявлена дисфункция эндотелия у больных дерматитами и доказана значимая роль нарушения целостности эндотелиальной стенки микрососудов в формировании воспалительных элементов кожи.

Установлена связь между тяжестью течения дерматитов, с её клиническими формами и степенью повреждения эндотелия сосудистой стенки. Лёгкое течение наблюдалось у больных контактным дерматитом, среднее – у больных аллергическим дерматитом и тяжёлое – у больных токсикодермией. У больных со средним и тяжёлым течением заболевания степень повреждения эндотелия сосудов отражалась в повышении содержания в крови маркёров дисфункции эндотелия.

Впервые определена роль сопутствующей патологии внутренних органов у больных дерматитами как фактора риска дисфункции эндотелия. Наибольшие нарушения состояния эндотелия сосудов отмечены у пациентов с сопутствующей

патологией, которые проявлялись повышенной десквамацией эндотелия при токсикодермии и аллергическом дерматите.

Доказана эффективность базисного лечения в сочетании с препаратами, улучшающими состояние эндотелия сосудов у больных дерматитами.

Выявлена нормализация изменённых ранее гемостатических показателей, восстановление нарушенных функций и регресс кожных проявлений, что доказывает целесообразность применения общего патогенетического лечения.

Основные положения, выносимые на защиту

1. В структуре дерматита преобладают аллергический дерматит (46,4%, n=65) и токсикодермия (29,3%, n=41), заболеваемость встречается более в 1,8 раза чаще у женщин, чем у мужчин.
2. У больных дерматитами имеется нарушение микроциркуляции, обусловленное развитием эндотелиальной дисфункции, которая выражена по мере нарастания воспалительных элементов кожи.
3. У больных дерматитами выявлены изменения сосудисто-тромбоцитарного и плазменного гемостаза с выраженной дисфункцией эндотелия, что сопровождается повышением в крови циркулирующих десквамированных эндотелиальных клеток, концентрации фактора фон Виллебранда, фибриногена и количества тромбоцитов.
4. Лечение больных дерматитами, направленное на коррекцию функционального дисбаланса сосудистого эндотелия, показало значимые клинические результаты.

Личный вклад автора в проведённом исследовании

Личное участие автора заключается в самостоятельном проведении поиска и анализа литературных источников, сборе и систематизации первичного материала, лабораторного исследования, в разработке дизайна работы, статистической обработки, в подготовке научных публикаций и написание глав диссертации. Диссертантом при участии научных руководителей сформулированы цель и определены задачи исследования. Также, на каждого обследуемого заполнялась карта-анкета, разработанная автором, с указанием всех анамнестических,

объективных, клинико-лабораторных и инструментальных данных.

Апробация работы

Материалы диссертации обсуждены и доложены на 61-ой годичной научно-практической конференции Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино с международным участием «Вклад медицинских наук в практическое здравоохранение», Душанбе (2013); IX-ой годичной научно-практической конференции Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино с международным участием «Достижения и перспективы развития медицинской науки», Душанбе (2014); 62-ой годичной научно-практической конференции Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино «Медицинская наука и образование», посвящённая 20-летию Конституции Республики Таджикистан, Душанбе (2014); X-ой годичной научно-практической конференции Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино с международным участием «Внедрение достижений медицинской науки в клиническую практику», Душанбе (2015); международной научно-практической конференции «International Conference on European Science and Technology», Munich, Germany (2015); 63-ей годичной научно-практической конференции Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино с международным участием «Вклад медицинской науки в оздоровлении семьи», Душанбе (2015); XI-ой годичной научно-практической конференции Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино с международным участием, посвящённая 25-летию государственной независимости Республики Таджикистан «Медицинская наука: достижения и перспективы», Душанбе (2016); заседании круглого стола «Достижения, перспективы, актуальные проблемы дерматовенерологии», посвящённое 25-летию независимости Республики Таджикистан, Душанбе (2016); 64-ой годичной научно-практической конференции Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино с международным участием, посвящённая 25-летию независимости Республики

Таджикистан «Проблемы теории и практики современной медицины», Душанбе (2016); XX-ой международной медико-биологической научной конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина. Человек и его здоровье», Санкт-Петербург (2017); XII-ой годичной научно-практической конференции Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино с международным участием, посвящённая «Году развития туризма и народных ремёсел», Душанбе (2018); 66-ой годичной научно-практической конференции Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино с международным участием, Душанбе (2018).

Настоящая работа представляет практический интерес для анализа клинической значимости показателей дисфункции эндотелия в крови у больных дерматитами при оценке клинического течения и эффективности применяемого лечения, с учётом возможности коррекции, выявленных нарушений эндотелия сосудов кожи и с целью назначения профилактических мероприятий.

Изучение эндотелиальной функции у больных дерматитами расширило представление о механизмах клеточного повреждения сосудистого эндотелия, что позволяет выявить ранние проявления различных форм дерматита, сопровождающихся поражением сосудов, повысить уровень оказания специализированной помощи, а также уменьшить риск развития повреждения эндотелия.

Результаты исследования внедрены в клиническую и лечебную работу кожно-венерологического отделения Городской клинической больницы №1 г. Душанбе. Материалы работ используются в учебном процессе на кафедрах патологической физиологии и дерматовенерологии Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибн Сино.

Проведенное исследование диктует целесообразность установления ранней диагностики различных форм дерматита, а также поспособствовать в улучшении качества жизни и организации специализированной медико-социальной помощи больным, с целью устранения дальнейшего прогрессирования заболевания и

снижения численности данных дерматитов.

Опубликование результатов диссертации

По теме диссертации опубликовано 22 работы, из них 5 статей в научных журналах, рекомендованных перечнем ВАК при Президенте Республики Таджикистан.

Структура и объём работы

Диссертация изложена на 115 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, 3 глав результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, приложения и списка литературы, включающего 258 источников, из них 148 на русском и 110 на иностранном языках. Работа иллюстрирована 12 рисунками и 15 таблицами.

Глава 1. Современные аспекты этиопатогенеза и клиники дерматитов.

Механизмы формирования эндотелиальной дисфункции

(обзор литературы)

1.1. Современные представления об этиопатогенезе, клинике и терапии дерматитов

Кожа «пограничный» орган [94], являющийся защитным барьером между организмом и окружающей средой [185], что объясняет широкую картину клинических проявлений аллергии, имеющих разный патофизиологический характер [129]. Некоторые возникают немедленно, сразу после воздействия аллергенного фактора, другие медленно, то есть спустя несколько часов, дней или же недель. Одной из таких болезней является дерматит, относящийся к группе аллергодерматозов (наиболее распространённое заболевание кожи) [47]. Дерматит проявляется воспалением кожи в ответ на воздействие факторов, вызывающих специфическую реакцию замедленного типа (IV тип реакций по классификации Gell, Coombs), обусловленную участием клеток иммунной системы [44, 129].

Чаще дерматит наблюдается у женщин 20-40 лет, при этом риск его развития с возрастом снижается. На сегодняшний день наследственная предрасположенность к развитию контактной чувствительности имеет достаточное число доказательств [129].

За последние десятилетия аллергические заболевания получили необычайно широкое распространение [106]. Результаты изучения распространённости аллергических болезней, в основе которых лежат иммунологически опосредованные реакции специфической гиперчувствительности немедленного или замедленного типа к аллергенам с реализацией IgE-зависимого ответа [185] показывают, что в мире ими страдают 30-40% населения, причём частота их возрастает из года в год [134]. Причину роста частоты этих заболеваний во всём мире учёные объясняют повсеместным ухудшением экологической обстановки, аллергизирующим действием продукции пищевой и фармацевтической промышленности, сокращением сроков грудного вскармливания, нерациональной вакцинопрофилактикой [21, 121].

Наиболее распространённая точка зрения на патогенез аллергических заболеваний заключается в том, что их основой являются иммунологические нарушения в виде активации и дисбаланса субклассов Т-клеток [93, 125].

Аллергию можно отнести к болезням цивилизации, так как подтверждена прямая связь между уровнем развития страны и числом случаев иммунологических и аутоиммунных заболеваний. В развитых странах данные болезни встречаются намного чаще, чем в странах третьего мира [121]. Это можно объяснить уровнем развития медицины и зачастую неоправданным или избыточным применением антибиотиков, которые способствуют подавлению иммунитета человека. Также предполагается, что на развитие аллергии влияет и гигиена.

Важную роль в развитии и распространении аллергических патологий играют климатические и географические факторы, экологические особенности – загрязнение окружающей среды, воды, пищевых продуктов, повышающееся число разных видов аллергенов, факторы холода и жары, лучевое воздействие [125].

Развитие аллергических заболеваний в значительной мере определяется воздействием генетических факторов [3, 12, 22]. Развитие экзематозного поражения кожи сопровождается изменениями в ЦНС, нарушением равновесия между симпатическим и парасимпатическими отделами вегетативной нервной системы, психоэмоциональные нагрузки, длительный стресс, изменениями функционального рецепторного аппарата кожи, регуляции деятельности эндокринной системы [8, 21, 125].

Независимо от этиологического фактора и клинических проявлений аллергические заболевания имеют общие патогенетические механизмы. Общеизвестным считается, что запуск патологического процесса происходит после поступления в организм антигена [21].

Однако работами некоторых авторов доказано существование биоэнергетического, информационного пути провокации аллергической реакции [5]. В развитии аллергических дерматозов важную роль играет микрофлора кожи

[106].

Важную роль в патогенезе дерматозов играют наследственные, нейрогенные, иммунные факторы, эндотоксемия и др. Следуя инфекционной теории, большое значение в развитии кожных заболеваний имеют вирусные и бактериальные возбудители. В настоящее время имеются сведения о значительной роли паразитарных кишечных инвазиях в механизме развития хронических кожных процессов, и которые поддерживают хронические дерматозы [80].

Механизм развития сенсibilизации достаточно сложный и вызывается рядом эндо- и экзогенных факторов инфекционной и неинфекционной этиологии [125]. К эндогенным факторам относят расстройства, обусловленные неправильным питанием, дисбактериоз, ферментопатии, копростаз, нарушения пристеночного пищеварения, сопровождающиеся накоплением нерасщеплённых белков и токсинов, а также воспалительные процессы в печени и желчных путях [21].

Раздражающие факторы, приводящие к дерматитам, могут быть химическими, физическими, либо биологическими. Облигатные раздражители способствуют развитию простого (искусственного) дерматита у каждого индивидуума. К таковым можно отнести кислоты и щелочи, трение, давление, лучевые и температурные воздействия (ожоги и отморожения), некоторые виды растений (крапива, ясенец, едкий лютик, молочай и др.). Факультативные раздражители приводят к воспалению кожи лишь у тех лиц, которые имеют гиперчувствительность к ним, при этом возникает аллергический дерматит. Число факультативных раздражителей (сенсibilизаторов) непрерывно повышается [22]. Самое большое практическое значение из них имеют соли хрома, никеля, кобальта, формалин, медикаменты, стиральные порошки, косметические средства, скипидар, полимеры, предметы парфюмерии, инсектициды, некоторые растения (примула, алоэ, табак, подснежник, герань, чеснок и др.) [12, 21, 22].

Аллергические дерматиты развиваются у сенсibilизированных людей, и чаще всего, после скрытого периода. Отмечается чёткая специфичность ответной реакции на воздействие аллергенов. Симптоматика характеризуется выходом за

пределы границ воздействия агента. Определённые сложности случаются при диагностике профессиональных аллергических дерматитов. Считается, что при профессиональном аллергическом дерматите заметно меняется реактивность организма и формируется гиперчувствительность замедленного типа к веществу-аллергену. В таких случаях чаще всего развивается моновалентная сенсibilизация [22]. Состояние гиперчувствительности можно определить с использованием алергологических кожных проб с производственным аллергеном или реакции торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ) [12, 21]. При рецидивах и контактах с множественными аллергенами может сформироваться поливалентная сенсibilизация [12].

Общеизвестно, что профессиональный аллергический дерматит даже при наличии контакта с одним и тем же аллергеном возникает не у всех. Это может быть обусловлено индивидуальными особенностями иммунитета организма, которые могут быть приобретёнными или генетически полученными (конституциональными) [129].

Основу аллергического дерматита составляет аллергическая реакция на вещество – аллерген. Аллергические дерматиты, как и другие виды аллергии, могут развиваться у людей, имеющих предрасположенность к ней [121]. Но в отличие от атопического дерматита, являющегося наиболее часто встречающейся формой аллергических проявлений на коже, сенсibilизация при аллергическом контактном дерматите возникает в отношении одного аллергена, и лишь при непосредственном контакте с ним. Сенсibilизаторы, которые вызывают аллергические дерматиты, являются обычно гаптенами. При соединении с белками кожи гаптены образуют конъюгаты, которые обладают свойствами полных аллергенов, и под их влиянием происходит стимуляция лимфоцитов, что и приводит к возникновению сенсibilизационного дерматита как аллергической реакции замедленного типа [12].

Обычно аллергический дерматит развивается не сразу, а постепенно, в течение нескольких недель. Воспалительная реакция кожи не соответствует интенсивности действия раздражителя, который у людей без аллергии не

приводит к каким-либо изменениям. Изменения на коже могут выйти и за пределы зоны контакта. Аллергический дерматит в острых случаях сопровождается гиперемией кожи с образованием отёка и пузырей, которые вскрываются, после чего они оставляют мокнущие эрозии. По стиханию процесса остаются корки и чешуйки, после которых в течение некоторого времени на коже сохраняются синюшно-розовые пятна [21]. Этот комплекс часто называют экземой [121].

Важную роль в формировании сенсibilизации играют такие индивидуальные особенности организма, как состояние нервной системы (включая вегетативную), наследственная предрасположенность; перенесенные и сопутствующие заболевания, состояние водно-липидной мантии кожи, а также функции сальных и потовых желёз.

Аллергический дерматит представляет собой классический вариант реакции гиперчувствительности замедленного типа, который опосредован сенсibilизированными лимфоцитами. Эта болезнь больше всего отмечается в промышленно развитых государствах, и связана, прежде всего, с увеличением числа появляющихся новых химических веществ, входящих в состав медикаментов, средств косметики, медицинских имплантов, средств бытовой химии, промышленных реагентов [121, 185].

В развитии повышенной чувствительности большое значение имеют профессиональные макрофаги эпидермиса – многоотростчатые клетки Лангерганса. После первого контакта с раздражителем происходит накопление дифференцирующих его Т-лимфоцитов, которые впоследствии проникают из регионарных лимфоузлов в кровь и распространяются во все близлежащие и отдалённые органы иммунной системы. Выработанные активированными Т-лимфоцитами и клетками Лангерганса гамма-интерферон, интерлейкины 1 и 2 усиливают иммунный ответ и воспалительную реакцию. Кроме активации клеток памяти при повторном контакте с аллергеном происходит и немедленное скопление макрофагов и лимфоцитов – клеток-эффекторов аллергической реакции замедленного типа [122, 137].

Так, по данным Е.В. Степановой (2009), контактный дерматит, возникающий при контакте с кожей лекарственных аллергенов, может развиваться уже в течение первых 7 дней [121]. Такими медикаментозными раздражителями могут являться антибиотики для местного применения, реже к развитию контактной аллергической реакции приводят антисептики для местного применения, анестетики и латекс [121, 185].

Согласно сообщениям Е.В. Степановой (2009), часто развитию аллергического контактного дерматита способствуют бытовые изделия из нержавеющей металлических сплавов. К таковым относятся и некоторые медицинские изделия – зубные коронки, брекет-системы, устройства для очагового и внеочагового остеосинтеза. Авторами у 208 пациентов с аллергическим контактным дерматитом были проведены исследования причины развития заболевания. При этом выявлено, что такие металлы, как никель [185], кобальт и хром, которые содержатся в составе нержавеющей металлических сплавов, способствовали развитию воспалительной реакции у 184 (88,5%) пациентов [121]. Это заболевание, по данным исследования [129], чаще встречается у людей молодого и среднего возраста. Однако, возможны и исключения.

Гистологическая картина аллергического контактного дерматита характеризуется инфильтрацией дермы мононуклеарными клетками, прежде всего, около кровеносных сосудов и потовых желёз. Происходит инфильтрация эпидермиса мононуклеарами и его гиперплазия. В эпидермисе возникают пузырьки, которые, сливаясь, образуют буллы. Продуцируемая в пузырьках серозная жидкость имеет в своем составе гранулоциты и мононуклеары.

Одной из самых тяжело протекающих форм дерматита является токсикодермия, которая возникает при воздействии на кожу поступающих в организм химических веществ. Причинами развития могут быть лекарственные препараты и пищевые продукты, а также зубные протезы и конструкции, используемые в травматологии и ортопедии. Преимущественное поступление этих веществ в организм происходит через пищеварительные и дыхательные

пути, при внутривенном, внутримышечном, подкожном введении, при всасывании через кожу. Клинически на фоне общей слабости, недомогания, повышенной температуры, отмечаются везикуло-буллёзные, пятнисто-папулёзные и уртикарные высыпания [44].

Дерматит по клинической форме подразделяется на острый, подострый и хронический [22, 44], а по течению на лёгкий, средней тяжести и тяжёлый. Аллергический контактный дерматит всегда возникает сначала с участка воздействия раздражителя, что характеризует чёткое ограничение очага поражения, однако он может перейти и на соседние участки кожи [137]. У сенсibilизированных пациентов очаг может распространиться на другие участки тела, либо может образоваться генерализованная его форма. При однократном попадании аллергена дерматит может продолжаться от нескольких дней до нескольких недель. При частых и повторных контактах он может длиться несколько месяцев или лет [121].

У сенсibilизированных лиц патология проявляется ярко через 12-72 часа после попадания аллергена и характеризуется появлением зуда, выраженного покраснения кожи и развитием локального отёка кожи. При этом происходит образование папул, пузырей, после вскрытия, которых остаются мокнущие эрозивные очаги. Кроме того, может наблюдаться и некроз кожи. После стихания воспалительной реакции образуются корки и чешуйки. При хронической форме картина выглядит таким образом: папулы – шелушение – лихенизация – эскориации [121, 131].

При тяжёлом течении аллергического контактного дерматита у пациентов могут наблюдаться интоксикационные симптомы – головная боль, озноб, слабость и лихорадка. Дерматит может наблюдаться на любом участке и зависит от места контакта с раздражителем. Различные участки кожи по-разному предрасположены к аллергическому дерматиту. Чаще сенсibilизируются воспалённые и поражённые инфекцией ткани.

За последнее десятилетие отмечается значительный успех в изучении этиологии, патогенеза аллергического воспаления и разработки методов терапии аллергических заболеваний.

Лечение аллергических заболеваний обязательно включает специфические методы терапии, которые направлены на элиминацию действующего раздражителя [22, 121] и аллерген-специфическую иммунотерапию [59].

В терапии пищевой аллергии элиминация заключается в назначении диеты, исключающей аллергенный продукт. Больным, имеющим истинную лекарственную аллергию, следует избегать приёма препаратов, имеющих схожую с ними химическую структуру, а также комплексных препаратов, в составе которых имеется вещество, способствующее развитию аллергической реакции [59].

В последние десятилетия в местной терапии дерматологических заболеваний широко применяются различные кортикостероидные препараты [16], действие которых направлено на устранение острых и подострых кожных проявлений, восстановление повреждённого эпителия, лечение вторичной кожной инфекции и защиту кожи от повреждающих факторов внешней среды [59]. Местная лекарственная терапия назначается с учётом стадии заболевания, тяжести клинических проявлений и позволяет достичь уменьшения воспалительных явлений, инфильтрации и шелушения кожи [16]. Активно используются их разные лекарственные формы, что способствует не только повышению терапевтического эффекта и снижению неблагоприятных побочных действий, но и повышению удобства и привлекательности лечения для больных. Наиболее распространены многокомпонентные лекарственные формы, содержащие, помимо кортикостероидов, антибактериальные и противогрибковые средства (оксикорт, тридерм, гиксизон, травокорт и другие) [59].

Антигистаминные препараты являются основой терапии различных аллергических заболеваний [35, 59].

Следует отметить, что обязательным условием выбора метода терапии остаётся индивидуальный подход к каждому пациенту, учитывающий

клиническую форму и тяжесть заболевания, а также социальные и психологические аспекты для данного пациента [59].

В настоящее время в дерматокосметологии широкое распространение получила микротоковая терапия, при которой отмечено исчезновение признаков системной эндотелиальной дисфункции при всех стадиях розацеа [88].

Прогноз при дерматитах, как правило, благоприятный [22, 121]. В случае полной элиминации этиологических факторов и корректно проведённой терапии наступает полное выздоровление.

1.2. Физиология и патология эндотелия

Эндотелий – однослойный пласт плоских клеток [38, 39, 159, 161] мезенхимального происхождения, выстилающий внутреннюю поверхность кровеносных [30, 76, 97, 150] и лимфатических сосудов [151], и сердечных полостей [6, 14, 28, 32, 239].

Эндотелий является основным компонентом интимной оболочки сосудов [38, 85], самым «крупным органом» организма человека. При количестве свыше 1 триллиона эндотелиоциты распределены на площади более 5000 м², масса эндотелия составляет от 1,5 до 1,8 кг [70, 128, 130, 147].

Эндотелий покрыт гликокаликсом – мукополисахаридной плёнкой, являющейся первым барьером, предохраняющим эндотелиальные клетки от повреждения [148, 239]. В норме эндотелиальная выстилка сосудов свободна от сгустков крови [151]. Этому способствует анионный заряд на поверхности гликокаликса [62, 74, 148, 155].

Долгое время считали, что эндотелий служит барьером, посредством которого происходит обмен между средами организма, что способствует поддержанию гомеостаза клеток [147, 249, 250, 251]. В первой половине XX века эндотелий рассматривался как селективный, но статичный барьер между кровью и тканью [3, 118, 148, 188, 204]. Благодаря микроскопическому исследованию стенок сосудов, а также изучению взаимодействия между лимфоцитами и эндотелием в посткапиллярных венулах, проведённым в начале 50-х годов XX

века, а также дальнейшим проведённым исследованиям, сложилось современное представление об эндотелии как динамическом [155], гетерогенном, диссеминированном органе, обладающим жизненно необходимыми секреторными, синтетическими, обменными и иммунологическими функциями [1, 7, 81, 170, 138]. На сегодняшний день известно, что эндотелий выполняет не только барьерную функцию, но и является местом создания комплексов, участвующих в регуляции сосудистого тонуса, функции тромбоцитов и развития сосудистой стенки [188, 203, 212, 249]. Кроме того, он определяет свёртывающие и противосвёртывающие свойства крови [56, 64, 146, 239], синтезирует широкий ряд медиаторов воспаления [53, 58, 74, 122], а также участвует в процессах диффузии и трансцитоза. Эндотелий продуцирует вещества, важные для контроля свёртывания крови, регуляции тонуса и артериального давления [100, 143, 155, 239], фильтрационной функции почек, сократительной активности сердца, метаболического обеспечения мозга. Следует отметить чувствительность эндотелия к химическим и анатомическим повреждениям, которые могут приводить к повышенной агрегации и адгезии (прилипанию) циркулирующих клеток, развитию тромбоза, оседанию липидных конгломератов [127, 130, 239]. Эндотелию принадлежит важная роль в отражении стресса [249] и реализации иммунного ответа на вторжение инфекции.

Исследования последних 10-15 лет показали, что эндотелий непрерывно продуцирует большое число важных биологически активных веществ [160], которые играют важную роль в большинстве процессов в норме и патологии (гемодинамике, гемостазе, иммунных реакциях, регенерации и др.) [20, 46, 142, 147]. Учитывая данную широкую эндокринную активность эндотелия, D. Antomuosi, L.A. Fitzpatrick (1996) назвали его эндокринным деревом [62, 122].

Биологические активные вещества, которые вырабатываются эндотелием, действуют главным образом паракринно (на соседние клетки) и ауто-паракринно (на эндотелий) [58]. Таким образом, эндотелий, являясь огромным паракринным органом [40, 53, 76, 101, 287], распределён по всему организму человека [3, 14, 118, 232]. Но сосудистая стенка – структура динамичная. Её эндотелий постоянно

обновляется, а отжившие фрагменты совместно с БАВ мигрируют током крови по всему организму и могут оказывать влияние на системный кровоток [62, 148].

Структура и свойства эндотелия специфичны для определённых тканей, соответствуют их функциям [194]. По особенностям строения различают несколько фенотипов строения эндотелиальных клеток: фенестрированный (висцеральный), прерывистый (синусоидальный) и непрерывный (соматический) – представлены в разных органах [27, 91, 148].

В стимуляции клеток эндотелия имеют значение 3 основных фактора [14, 31, 32, 48]:

- изменение скорости кровотока – повышение напряжения сдвига, например, при артериальной гипертензии поток крови, протекающий по сосуду в условиях повышенного АД, может нарушить целостность эндотелиальной выстилки и привести к развитию эндотелиальной дисфункции;

- нейrogормональные воздействия (посредством циркулирующих и/или «внутристеночных» катехоламинов, вазопрессина, ацетилхолина, брадикинина, аденозина, гистамина и др.);

- тромбоцитарные факторы, выделяющиеся из тромбоцитов при их активации (серотонин, АДФ, тромбин).

Из большого числа вазоактивных веществ в последние годы привлекает внимание оксид азота [173], который является одним из маркёров эндотелиальной дисфункции и мощным эндогенным вазодилататором [15, 45, 141, 158, 241].

У здорового человека на действие любых факторов эндотелий отвечает специфической реакцией – продукцией оксида азота и других веществ, способствующих расслаблению гладкомышечных клеток сосудистой стенки [39, 43, 58, 101, 147]: простаглицлин, эндотелиального фактора гиперполяризации [62, 239]. Таким способом, работает принцип гемодинамической авторегуляции сосудистого тонуса [66, 67, 81, 159].

Оксид азота как эндотелиальный фактор расслабления был открыт в 1980 году – R.F. Furchgott и J.V. Zawadzki [53, 101, 147, 155, 232] показали, что действие большинства веществ, влияющих на тонус сосудов, опосредуется выделением NO

[62, 67, 193]. Оксид азота содержится во всех эндотелиальных клетках [165] – независимо от размера и функции сосудов. Время существования NO составляет около 6 секунд, после чего при участии кислорода и воды он превращается в нитрат (NO_2) и нитрит (NO_3) [53, 161, 165]. В покое эндотелий постоянно продуцирует определённое количество оксида азота, поддерживая, тем самым, тонус артериальных сосудов [31, 168, 206, 216]. Большая часть химических факторов, синтезируемых в эндотелии или транспортируемых кровью, оказывают своё действие через оксид азота [76, 177]. В 1988 г. в работе R.M.J. Palmer с соавторами была приведена возможность эндотелиальных клеток продуцировать NO из L-аргинина *in vitro* [38, 159]. Синтез оксида азота из L-аргинина происходит посредством NO-синтаз (NOS) [85, 145, 147, 162, 174]. Известны три вида NO-синтаз (две выявлены в нервной ткани и в эндотелии; третья – в большинстве клеток другого типа, например, в почечных канальцах) [90, 120, 152, 157]: нейрональная NOS (I типа), индуцируемая NOS (II типа) и эндотелиальная NOS (III типа). NO-синтазы I и III типа являются конституциональными и постоянно синтезируют некоторое количество NO. NO-синтаза II типа (индуцируемая) активируется посредством стимулирующих факторов (таких как ИЛ 1, интерферон гамма, фактор некроза опухолей альфа) и способствует образованию сравнительно большего количества NO. NO-синтаза I типа (нейрональная) расположена, главным образом, в нейронах головного мозга. NO-синтаза II типа (индуцируемая) экспрессируется в нейтрофилах, макрофагах и других клетках; её активация может являться одним из механизмов гипотензии при септических состояниях или синдроме системной воспалительной реакции. NO-синтаза III типа (эндотелиальная) имеется в эндотелиоцитах и регулируется за счёт комплекса Ca^{++} - кальмодулин [3, 152, 214, 216].

Продукция оксида азота повышается при динамическом напряжении мышечных элементов сосуда, сниженном содержании O_2 в ткани, в ответ на выброс в кровь ацетилхолина, гистамина, норадреналина, брадикинина, АТФ и др. [5, 14, 58]. В здоровом сосуде ацетилхолин вызывает эндотелий-зависимый вазодилататорный ответ [196, 232]. При повреждении эндотелия

вазодилататорный ответ снижается, равновесие нарушается в сторону вазоконстрикции [38, 159, 188, 239], направленная на ограничение кровопотери. Монооксид азота играет большую роль в регуляции сердечного кровотока [250], а именно, способствует расширению или сужению просвета сосудов в зависимости от потребности организма [14], особенно сильно NO расширяет мозговые сосуды [62, 216]. При повышении кровотока (при физических нагрузках) увеличивается скорость протекающей крови, что может привести к механическому раздражению эндотелия, которое способствует продукции NO. Синтез эндотелием оксида азота говорит о его нормальном функционировании [239]. Но при этом в норме оксид азота мало участвует в регуляции тонуса вен [58].

Выделение оксида азота эндотелиальными клетками регулируется рядом химических и физических факторов, а синтез других медиаторов (простаглицлин, эндотелин, фактор активации тромбоцитов) происходит посредством ответной реакции на изменения в окружающей среде. Эндотелиальный NO снижает адгезию тромбоцитов [53], способствуя их дезагрегации. Кроме того, оксид азота подавляет адгезию лейкоцитов к эндотелию [33, 39, 58, 159], а также перемещение и пролиферацию миоцитов [14, 31, 177]. Таким образом, оксид азота обладает противовоспалительными и антиадгезионными свойствами [154, 216]. Вышеуказанные факторы способствуют ограничению пролиферации интимы, которая происходит в виде ответной реакции на поражение стенки сосудов, и совместно с активным воздействием оксида азота на миграцию эндотелиоцитов они оказывают влияние на репарацию в сосудах [3].

В последнее время определена роль NO в развитии воспалительных процессов [58, 130, 216, 239]. При пониженном синтезе оксида азота в организме происходит пролиферация микроорганизмов внутри фагоцитов, что может привести к хроническому течению заболевания [9]. Также, оксид азота выполняет функцию нейромедиатора, транспорта нервных импульсов, играет важную роль в процессах обучения и памяти [32, 216].

В эндотелии, кроме того, образуются и сосудосуживающие вещества, такие как 20-гидроксиэйкозотетраеновая кислота (20-НЕТЕ), тромбоксан A_2 (ТХА₂),

ангиотензин II (АТ-II) [132], эндотелин-1 (ЕТ-1) [230]. На поверхности эндотелия имеются характерные рецепторы для суживающих и релаксирующих веществ, которые и осуществляют регуляторные эффекты [62, 176].

При нормальном состоянии эндотелия в сосудах баланс всегда смещается в сторону вазодилатирующих свойств [159], т.е. находится в состоянии готовности ответить на вазоконстрикцию [33, 38].

Физиологические процессы эндотелиального контроля состояния просвета сосуда характеризуются тем, что для нормальной работы сосудистой системы необходимо автоматическое регулирование сопротивления сосудов, соответствующее изменению величины кровотока. При повышении объёмной скорости тока крови происходит изменение (напряжение сдвига) эндотелиальных клеток сосудов. В условиях нормальной работы эндотелия при повышении объёмной скорости тока крови происходит дилатация сосуда [58, 163, 222], что способствует нормальной корреляции «V крови – d просвета сосуда» [82]. Функциональная способность эндотелия будет считаться нормальной, если во время диастолы просвет сосуда расширяется >10%. Если же происходит наоборот – сужение, тогда можно говорить о нарушении функции эндотелия.

При физиологической норме в эндотелии продукция атромбогенных компонентов превалирует над продукцией тромбогенных, что способствует поддержанию крови в жидком состоянии при нарушениях сосудистой стенки [69, 151]. Сохранение крови в жидком состоянии происходит и за счёт секреции простациклина с периодом полураспада около 3 мин, расслабляющего гладкую мышцу сосудов и ингибирующего агрегацию тромбоцитов и эритроцитов [38, 58, 74, 159, 232].

Основным механизмом, лежащим в основе эндотелиальной дисфункции, является угнетение синтеза и биодоступности оксида азота [221, 231, 237, 252], при увеличении, в то же время, продукции мощных вазоконстрикторов [14, 32, 49, 217]. При этом, основными причинами дефицита NO в эндотелиальных клетках могут быть: сниженное содержание предшественника NO – L-аргинина, снижение экспрессии или активности eNOS, недостаток кофакторов синтеза NO, повышение

уровня эндогенных ингибиторов eNOS асимметричного диметиларгинина (АДМА) [199, 252] и монометил-L-аргинина (NMMA), повышенное образование реактивных форм кислорода [145, 152, 162], а также липопротеидов низкой плотности [5, 53]. Избыток реактивных форм кислорода (оксидантный стресс) снижает период полураспада NO [237], увеличивает синтез адгезивных молекул, повышает агрегацию тромбоцитов и тромбообразование [56, 183], может привести к образованию весьма токсического пероксинитрита [215, 253], вызывающего некроз и апоптоз клеток [101, 156]. В целом возникает выраженная дисфункция сосудистого эндотелия.

Эндотелиальная дисфункция является предиктором и неизменным атрибутом патогенеза ряда заболеваний, представляет собой дисбаланс между факторами, способствующими поддержанию гомеостаза сосудистой стенки и регулируемыми разнообразными функциями сосудистого эндотелия [10, 43, 69].

Учитывая то, что нарушение функции эндотелия происходит при расстройстве баланса между синтезом сосудорасширяющих и сосудосуживающих веществ, тромбогенных и атромбогенных компонентов, ангиогенных факторов и их ингибиторов [23, 118, 132], принято подразделять формы дисфункции на вазомоторную, тромбофилическую или гемостатическую, адгезивную и ангиогенную [69, 91].

Вазомоторный тип нарушения функции эндотелия характеризуется расстройством баланса между сосудосуживающими и сосудорасширяющими веществами [159] и играет роль в патогенезе развития, как общего увеличения артериального давления (АД), так и местного сужения сосуда [24, 69].

Тромбофилический тип нарушения функции эндотелия характеризуется дисбалансом веществ, образующихся в эндотелии и принимающих участие в процессах гемостаза, либо оказывающих влияние на них. Нарушение баланса продукции тромбогенных и нетромбогенных факторов, образующихся в эндотелии, может привести к развитию тромбофилии или формированию тромбов в сосудах.

Адгезивная форма функционального нарушения эндотелия характеризуется

расстройством взаимной работы лейкоцитов и эндотелия, постоянно протекающего физиологического процесса, в котором принимают участие специфичные адгезивные молекулы [205]. На люминарной поверхности эндотелия выстилка содержит Р- и Е-селектины, молекулы адгезии (ICAM-1, VCAM-1) [151]. Экспрессия молекул адгезии осуществляется при участии медиаторов воспаления, противовоспалительных цитокинов (ФНО, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8) [124, 168, 194, 240, 246], тромбина и других стимулов. Под контролем Р- и Е-селективов происходит задержка и неполная остановка лейкоцитов (роллинг), а ICAM-1 и VCAM-1, взаимодействуя с соответствующими лигандами лейкоцитов, способствуют их полной остановке (адгезии) [155, 156, 239, 245].

Ангиогенный вариант функционального нарушения эндотелия обусловлен расстройством неоангиогенеза, процесса, в котором разделяют несколько стадий: повышение проницаемости эндотелия и разрушение базальной мембраны, перемещение эндотелиальных клеток, размножение и созревание эндотелиальных клеток, ремоделирование сосудов. Процесс неоангиогенеза – необходимый фактор заживления ран, воспаления, опухолевого роста, а также он возникает при продолжительной гипоксии [69, 226]. Ангиогенез – это процесс образования новых капиллярных веток от уже имеющихся сосудов крови [223, 225, 238, 248]. Наличие такой сосудистой сети было приведено в исследованиях Malphigi [150, 151], и в первых описаниях W. Harvey в 1628 году о циркуляции крови, а в конце XIX века Heidenhahn охарактеризовал сосудистый эндотелий как систему постоянно продуцирующих клеток [1, 176]. Ангиогенез впервые был описан Hunter в 1787 году [1]. Ангиогенез необходим для нормального роста эмбриональных и постнатальных тканей, пролиферации эндометрия, созревания фолликула и желтого тела в яичниках [248], репарации ран [156, 162, 168, 195], коллатерации, стимулированной ишемией [229]. На определённых стадиях ангиогенеза большое значение имеют компоненты, формирующиеся в эндотелии: сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) [186, 201, 213, 247], эндотелиальный фактор роста (EGF). Особой значимостью сосудистого эндотелиального фактора роста является его характерность увеличения

проницаемости сосудов [210, 227, 258], которая под влиянием данного фактора может повыситься больше, чем в 50 000 раз, по отношению к гистамину [172]. Это даёт возможность белкам проникать в межклеточное пространство, куда и перемещаются эндотелиальные клетки [190, 226]. Считается, что именно VEGF является характерным медиатором, способствующим увеличению сосудистой проницаемости при атеросклерозе, псориазе, коллагеновых заболеваниях, опухолях [1, 101, 186, 191], а также при атопическом дерматите. Сохранение эритемы и отёка в очагах поражения при атопическом дерматите связано с биологической активностью VEGF [258]. Выработку VEGF стимулируют гипоксия [243], обширные травмы [271, 186], некоторые онкологические заболевания [18, 37, 229, 247]. Нарушение процесса неоангиогенеза или его стимуляция независимо от функциональной его потребности способны привести к развитию таких сложных расстройств, как пролиферативная ретинопатия при сахарном диабете, неоваскулярная глаукома, ретиноваскулит, синдром гиперстимуляции яичников, эндометриоз, коллагенозы [69]. Активный неоангиогенез встречается при опухолевых поражениях и их метастазах. В связи с этим, на сегодняшний день особое значение приобретают вопросы формирования процесса неоангиогенеза при опухолевых поражениях, так как данный процесс служит стимулятором роста и развития метастазов. Вновь формирующиеся сосуды способствуют обеспечению опухолевых тканей питательными элементами и кислородом [1, 191, 227, 247].

Первыми признаками эндотелиальной дисфункции, характерными до появления органических расстройств эндотелия, являются расстройства локальной сосудорегулирующей его функции [10, 124]. Это уменьшение образования эндотелий-релаксирующего фактора, вследствие чего происходит нарушение способности дилатации артерий и повышения кровотока [58, 118, 120].

Дисфункция эндотелия приводит к резкому увеличению выработки различных медиаторов [95, 155, 244, 254], которые, помимо разрушения микроорганизмов, приводят также и к увеличению апоптоза собственных клеток организма, в частности эндотелиальных, усугубляя, таким образом, дисфункцию эндотелия и замыкая порочный круг патогенеза [75].

В настоящее время наблюдается повышенный интерес практикующих специалистов к вопросам выявления иммунных расстройств в экстренной медицине. Роль иммунных механизмов в патогенезе критических состояний принципиально важна. При наличии повреждающего фактора клетки иммунного реагирования выбрасывают большое число цитокинов, являющихся медиаторами (клеточными регуляторами) длительности и силы ответной реакций иммунитета и воспаления. Главным образом, они воздействуют именно на эндотелий сосудов. При местном воспалении расстройство эндотелиальной функции наблюдается в очаге поражения. При экстремальном повреждении с формированием общей воспалительной реакции наблюдается специфичное нарушение эндотелия, составляющее основу формирования синдрома полиорганного нарушения [92, 113, 135, 220].

При патологии сосудистого эндотелия уменьшается выработка активатора пламиногена, фибринолитическая активность снижается – время лизиса сгустка удлиняется [78], и наоборот, увеличивается концентрация эндотелина, являющимся мощным вазоконстриктором [126, 149, 160, 230, 241] и стимулятором атерогенеза [132, 159].

Нарушение эндотелиальной функции может являться отдельной причиной расстройства кровообращения в органе, так как часто провоцирует ангиоспазм или тромбоз сосудов, что, в частности, характерно при отдельных формах ишемической болезни сердца. Кроме того, нарушения регионарного кровообращения (ишемия, венозный застой) также могут привести к нарушению эндотелиальной функции [128].

Причинами нарушения функции эндотелия могут являться такие особенности, как: нахождение клеток в состоянии ишемии и гипоксии, возрастные расстройства, свободнорадикальное повреждение, дисбаланс белков в крови, повышение уровня холестерина [78], влияние цитокинов, гипергомоцистеинемия, повышение уровня сахара, давления, экзогенные (курение и др.) и эндогенные (печёчно-почечная недостаточность, панкреатит и др.) интоксикации [14, 32, 69, 90, 91]. В условиях гипоксии возникает качественная неполноценность

эндотелиальных клеток [85, 215], повышается продукция эндотелина-1 [230], который имеет прогностическое значение в развитии неврологических нарушений [98]. Нарушение функции эндотелия, обусловленное тканевой гипоксией, приводит к системной вазоконстрикции, за счёт усиления синтеза сосудосуживающих веществ и нарушения выработки вазодилататоров [138].

Имеет значение также повреждение эндотелия под влиянием ацидоза, липопротеидов низкой плотности, активации процессов ПОЛ, увеличение числа иммунных комплексов [232], катехоламинов и др. [117].

Стимуляция эндотелия (гипоксия, механическая травма, ЦИК и др.) приводит к увеличению продукции антигена фактора Виллебранда (ФVIII Ag) и его высвобождением из телец Weibel-Palade тромбоцитов, что позволяет считать этот гликопротеид одним из маркёров повреждения эндотелия [34, 42, 254]. Фактор назван по имени финского врача Эрика фон Виллебранда (1870–1949), который в 1924 году описал наследственное заболевание крови. У здоровых людей фактор фон Виллебранда активирует образование плазмينا, тем самым предотвращает рост тромба в сосудах [239]. Основное количество фактора Виллебранда содержится в клетках сосудистого эндотелия [155, 161, 257], и в случае активации эндотелия при повреждении ткани происходит его секреция [84, 87]. Синтез и выделение фактора фон Виллебранда возрастает также под влиянием вазопрессина, усиленное выделение которого отмечается при стрессовых состояниях и повышается тромбогенность сосудов [62, 130, 200, 235]. По мере синтеза антигена фактора Виллебранда – фактора VIII (ФVIII Ag) эндотелиальными клетками происходит его экскреция, как в плазму, так и в субэндотелиальное пространство, в котором он находится в тесном контакте с фибриллами коллагена. Наличие субэндотелиального депо ФVIII Ag является одним из важнейших условий, обеспечивающих эффективную адгезию тромбоцитов и гемостаз в случае повреждения эндотелиального слоя [161, 228, 242, 245]. Уровень фВ может увеличиваться при повреждении эндотелия, адренергической стимуляции и активации воспалительных реакций [58, 205]. Доказана роль фВ в управлении ангиогенеза [225]. Увеличение в крови ФVIII Ag

является лабораторным показателем, отражающим степень эндотелиальной деструкции [104, 233]. Фактор Виллебранда находится в кровотоке совместно с VIII фактором свёртывания и способствует взаимодействию тромбоцитов с поражённой поверхностью сосудов [202, 192].

Синдром эндотелиальной дисфункции отражает генерализованный дефект всех механизмов, поддерживающих целостность сосудистого эндотелия [24]. Функция эндотелия по выработке вазоактивных субстанций изменяется с возрастом [184]. По результатам исследования было сделано заключение, что с возрастом уменьшается выработка вазорелаксирующих агентов с одновременным увеличением вазоконстрикторных влияний, что связано со спадом продукции NO эндотелием [141, 215]. Курение, являясь неоспоримым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений, оказывает негативное влияние на эндотелиальную функцию [27, 241], ухудшает течение метаболического синдрома и способствует прогрессированию дисфункции эндотелия [63]. При табакокурении снижается выработка NO [6, 241], увеличивается агрегация тромбоцитов [14], снижается антиатеросклеротическая защита, удваиваются циркулирующие клетки эндотелия в периферической крови, что является признаком усиления десквамации эндотелия [58]. Эндотелиальная дисфункция зависит и от длительности пассивного курения [32, 48, 219]. Необходимо отметить, что эндотелиальная дисфункция, связанная с табакокурением, является потенциально обратимым процессом, и при прекращении курения возможна нормализация функционального состояния эндотелия [30].

Как правило, к факторам риска возникновения нарушения эндотелиальной функции относятся: гиподинамия и повышенный вес, постменопауза, мужской пол, повышенное АД, повышение уровня холестерина в крови, сахарный диабет, курение, пожилой возраст, сердечная недостаточность [17, 108, 198]. Нарушение эндотелиальной функции у женщин возникает после периода менопаузы, что, возможно, обусловлено защитным влиянием эстрогенов на стенку артерий [13, 174]. На сегодняшний день сюда же стали относить: резистентность к инсулину, гомоцистеин, липопротеин, асимметричный диметиларгинин, депрессия,

хронические инфекции, маркёры воспаления (С-реактивный белок, ИЛ-1, ИЛ-6, фактор некроза опухоли альфа), генетические факторы (эндотелиальная NO-синтаза, ангиотензиноген, промотер ИЛ-6, рецепторы хемокинов), нарушение процессов репарации [81]. С-реактивный белок ингибирует синтез NO, усугубляет дисфункцию эндотелия и вызывает развитие вазоконстрикции [72].

Эндотелий играет ключевую роль в патогенезе нарушений свёртывания при инфекционных заболеваниях [239]. Инфицирование организма во многих случаях сопровождается системным инфицированием тканей, а при попадании патогена в кровотоки он контактирует с эндотелиальным слоем стенки кровеносных сосудов. В этих случаях происходят многочисленные нарушения функций эндотелия, приводящие к тромбозу, васкулиту, атеросклерозу, гипертензии [97, 139]. Острая инфекция в детском возрасте связана с выраженной дисфункцией эндотелия [179]. Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) при попадании в организм инфицирует иммунокомпетентные клетки, проникает в кровеносное русло и распространяется по организму. По мере развития инфекционного процесса в крови отмечаются изменения в содержании факторов, отражающих персистентную активацию эндотелия сосудов или их повреждение, и влияющих на функционирование системы коагуляции – антикоагуляции в кровяном русле [205]. В крови ВИЧ-инфицированных лиц отмечалось значительное нарушение функции эндотелия [182], увеличение содержания Ф VIII Аг, посредством которого осуществляется адгезия тромбоцитов на мембране эндотелиальных клеток, ведущая к тромбообразованию [139]. Установлено также, что вирус гриппа не только активирует апоптоз, но и разрушает клетки эндотелия и приводит к развитию их дисфункции [81]. Изменение функции микрососудов отмечается при сепсисе, в результате широкого повреждения эндотелия [245] и апоптоза [164, 204].

По данным литературы [51], имеются сведения, которые изучали состояние эндотелия на примере больных с атеросклерозом, у которых чаще всего наблюдается вазомоторный вариант нарушения эндотелиальной функции. С целью диагностики применялись инвазивные и неинвазивные методы с использованием лекарственных средств (ацетилхолина и нитроглицерина), которые способствуют

расширению сосудов с участием оксида азота [9, 120, 122, 168, 181]. Действие ацетилхолина направлено на M_1 и M_2 -холинорецепторы, находящихся на поверхности эндотелиоцита, что способствует синтезу оксида азота и вазодилатации. Нитроглицерин проникает в гладкомышечную стенку и сам является донором NO. Таким образом, авторы пришли к выводу, что реакция на введение ацетилхолина позволяет судить об эндотелий-зависимой, а нитроглицерина – об эндотелий-независимой вазодилатации [155, 189].

Для оценки эндотелиальной дисфункции применяются дополнительные инструментально-лабораторные методы исследования [91]. Важную роль играет изучение доставки и утилизации O_2 , снижение сатурации, состояние свёртывающей системы крови и определение биологически активных веществ, уровень которых может сказать о повреждении эндотелия сосудов [96, 122, 161]. Для выявления признаков активации или повреждения эндотелия изучаются такие факторы, как уровень в плазме крови фактора Виллебранда [34, 73, 86, 120, 236], тромбомодулина, ангиотензинпревращающего фермента и др. [30, 36, 91]. Изучение морфологии эндотелиальной выстилки кровеносных сосудов проводится как в экспериментальных [29], так и в клинических условиях. Применение в клинике метода фазово-контрастной микроскопии позволяет подсчитать количество циркулирующих эндотелиоцитов как в плазме крови [36], так и в цельной крови [77] и оценить клеточную реакцию эндотелия при различных патологических состояниях, что было описано в некоторых работах [57, 75, 99, 105, 112, 123].

С помощью таких инструментальных методов исследования, как УЗИ и доплерография, можно изучить состояние сосудистой структуры (неровность их контуров, диаметр и толщину интимной оболочки). Веноокклюзионная плетизмография и функциональные пробы способствуют выявлению эндотелий-зависимой (проба с реактивной гиперемией и проба с ацетилхолином) [208] и эндотелий-независимой (реакция на приём нитроглицерина или нитропруссиды натрия) дилатации сосудов [138, 178, 180, 189, 198].

Проведенный анализ обзора литературы по вопросам дисфункции

эндотелия показывает, что данная проблема на сегодняшний день остаётся актуальной. Это обусловлено не только отличительной способностью сосудистого эндотелия регулировать обширный ряд процессов, но и тем, что в механизме развития эндотелиальной дисфункции всё ещё имеются малоизученные вопросы, в том числе касающиеся и дерматитов.

Глава 2. Материал и методы исследования

2.1. Характеристика клинического материала

Нами проводился анализ клинического течения дерматитов у 140 пациентов в возрасте от 11 до 84 лет, получивших терапию в стационарных и амбулаторных условиях в кожно-венерологическом отделении Городской клинической больницы №1 города Душанбе. Пациентов в возрасте от 11 до 20 лет было 23 (16,4%), в возрасте от 21 до 30 лет было 39 (27,8%) человек, 28 (20%) больных было в возрасте от 31 до 40 лет, от 41 до 50 лет – 19 (13,6%) человек, от 51 до 60 лет – 19 (13,6%) пациентов, от 61 до 70 лет – 5 (3,6%) пациентов и в возрасте от 71 до 84 лет было 7 (5%) больных.

Средний возраст больных составил $36,5 \pm 1,4$ лет. Мужчин было 49 (35%), женщин – 91 (65%). Жителей города было 53 (37,9%), жителей села – 87 (62,1%). Контингент пациентов был следующим: домохозяйки – 62 (44,3%), служащие – 24 (17,1%), временно неработающие – 18 (12,9%), пенсионеры – 12 (8,6%), школьники – 13 (9,3%), студенты – 7 (5%), рабочие – 4 (2,8%) (рисунок 2.1).

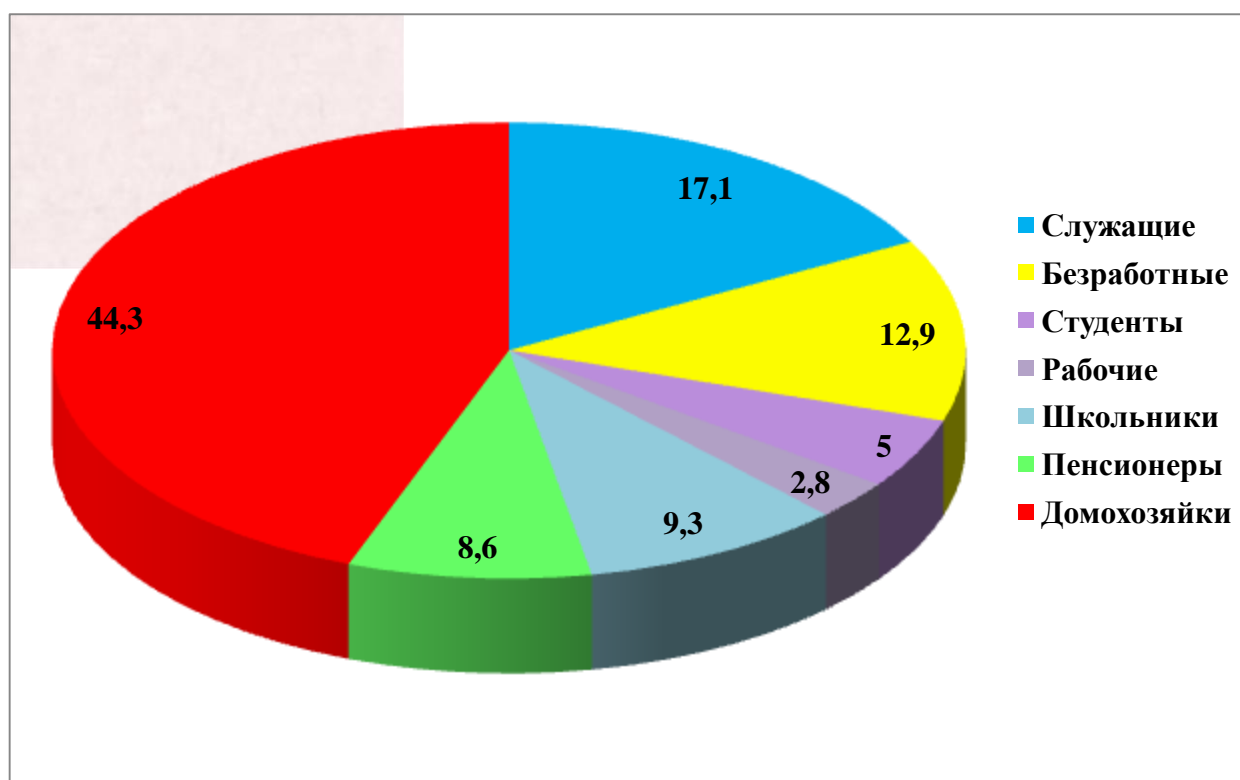


Рисунок 2.1.-Контингент больных дерматитами (%)

Как видно из рисунка 2.1 подавляющее число больных были домохозяйки и служащие.

Что касается клинических форм дерматита, то из 140 больных у 34 (24,3%) был диагностирован контактный дерматит, у 65 (46,4%) – аллергический дерматит, у 41 (29,3%) – токсикодермия (рисунок 2.2).

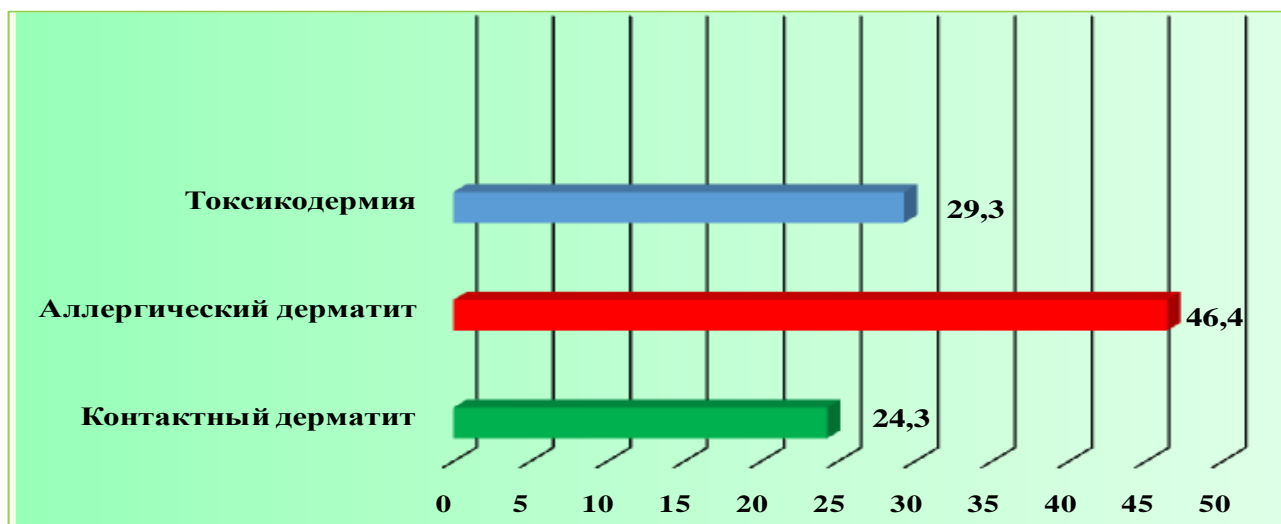


Рисунок 2.2.-Распределение больных дерматитами по клиническим формам болезни (%)

Как видно из рисунка 2.2 чаще регистрировались аллергический дерматит и токсикодермия, реже контактный дерматит.

Анализ заболеваемости дерматитами в зависимости от возраста и пола показал, что дерматиты чаще регистрируются в возрастной группе 21-40 лет (47,8%). Женщины болеют чаще мужчин более чем в 1,8 раза (91 против 49) (таблица 2.1).

Таблица 2.1.-Распределение больных дерматитами по нозологическим формам, возрасту и полу

Возраст (в годах)	Аллергический дерматит		Контактный дерматит		Токсико-аллергический		Всего	
	Муж- чины	Жен- щины	Муж- чины	Жен- щины	Муж- чины	Жен- щины	Абс.	%
11-20	4	9	4	1	2	3	23	16,4
21-30	5	13	3	5	6	7	39	27,8
31-40	1	10	3	4	4	6	28	20
41-50	2	6	1	5	3	2	19	13,6
51-60	1	8	1	5	2	2	19	13,6
Свыше 61	5	1	1	1	1	3	12	8,6
Итого	18	47	13	21	18	23	140	100

Следовательно, дерматитами женщины болеют чаще мужчин более чем в 1,8 раза. Заболевание чаще регистрируется в возрастной группе 21-40 лет (47,8%). Чаще наблюдаются аллергический дерматит и токсикодермия (75,7%).

Окончательно в исследование вошли 60 больных с различными формами дерматита (контактный, аллергический и токсико-аллергический) в возрасте от 11 до 84 лет. Средний возраст пациентов составил $37,8 \pm 2,3$ года, при давности заболевания – $1,95 \pm 0,5$ месяцев. Из них женщин было 34 (57%), мужчин – 26 (43%). Больных в возрасте от 11 до 20 лет было 12 (20%), от 21 до 30 лет – 14 (23,3%), от 31 до 40 лет – 9 (15%), от 41 до 50 лет – 8 (13,3%), от 51 до 60 лет – 11 (18,4%), от 61 до 70 лет – 3 (5%) и свыше 71 года – 3 (5%). У больных проводился забор крови в первые 2 дня обращения и в конце лечения для определения десквамированных эндотелиальных клеток, активности фактора фон Виллебранда, количества тромбоцитов и концентрации фибриногена.

Общеклинические исследования включали изучение анамнеза жизни и заболевания, локального кожного статуса, данных объективного исследования, антропометрию, инструментальное обследование. Анамнестические данные включали информацию о длительности заболевания, наличии или отсутствии наследственной отягощенности.

Данные обследования пациентов заносились в специально разработанную

индивидуальную регистрационную карту (см. прилож.).

Для определения сопутствующих заболеваний при поступлении собирался анамнез больных, а также выполнялись комплексные клинико-лабораторные исследования и консультации других специалистов.

Критериями отбора для включения были: различные формы дерматита и согласие пациентов.

Критерии исключения: псориаз, склеродермия, экзема.

В контрольную группу вошли 20 лиц в возрасте от 21 до 47 лет, средний возраст которых составил $25,5 \pm 2,0$ года, из них женщин было 14 (70%), мужчин – 6 (30%), не предъявляющих жалоб на состояние здоровья и без клинических признаков патологии кожи.

Основная группа исследования получала необходимую медикаментозную терапию в соответствии с показаниями, с использованием гипосенсибилизирующих (глюконат кальция, тиосульфат натрия) и антигистаминных препаратов (тавегил, фенкорол, эслатин, супрастин, кетотифен, кларитин, лоратадин и др.), адсорбентов, витаминотерапии (аскорбиновая кислота, витамин Е, фолиевая кислота, витамин РР и др.), детоксикационных средств (обильное питьё, очищающие клизмы, энтеросгель, активированный уголь и др.), седативных препаратов (глицин, персен, валериана и др.), ферментов (креон, мезим и др), противовоспалительной терапии и препаратов, повышающих неспецифическую резистентность. В зависимости от тяжести состояния больным проводилось патогенетическое лечение. Наружняя терапия проводилась в зависимости от клинических проявлений заболевания. При наличии мокнущих назначали примочки (0,25% раствор танина, 0,25% раствор азотнокислого серебра), затем назначали противовоспалительные и рассасывающие мази (целистодерм, элоком, белосалик, нафталановая и др.).

Больные, страдающие сопутствующей патологией, получали дополнительное лечение, рекомендованное врачами смежных специальностей.

2.2. Методика определения циркулирующих эндотелиальных клеток в периферической крови

Состояние дисфункции сосудистого эндотелия определяли по содержанию циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) в периферической крови в лаборатории кафедры патологической физиологии ТГМУ имени Абуали ибни Сино по методике J. Hladovec (1978) в модификации Н.Н. Петрищева с соавторами (2001) [36]. Данный метод заключается в выделении эндотелиальных клеток вместе с тромбоцитами с последующей адсорбцией последних посредством аденозиндифосфата. Из локтевой вены собиралось 5 мл крови, добавляли 3,8% цитрата натрия в качестве стабилизатора в соотношении с кровью 1:9. С целью выделения богатой тромбоцитами плазмы сразу после взятия крови проводили ее центрифугирование в течение 10 минут при оборотах 2000 в минуту. После этого 1 мл полученной плазмы смешивали с 0,2 мл аденозиндифосфата натрия в концентрации 1 мг/мл. Пробирки с образовавшейся смесью аккуратно встряхивали в течение 10 мин, затем повторно проводили центрифугирование при прежнем режиме с целью исключения агрегатов тромбоцитов. Полученный супернатант, свободный от тромбоцитов, перемещали в другую пробирку и вновь проводили центрифугирование в течение 15 минут при оборотах 3000 в минуту с целью адсорбции эндотелиоцитов. После этого полученный осадок освобождали от верхнего слоя плазмы, добавляли в 0,1 мл 0,9% физраствора и размешивали стеклянной палочкой. Образованную суспензию помещали в камеру Горяева. С помощью фазово-контрастной микроскопии в 2-х сетках камеры проводили определение и подсчет эндотелиоцитов. Для перерасчета количества циркулирующих эндотелиальных клеток на 1 литр крови, учитывая соотношение между числом выявленных эндотелиоцитов и объемом камеры Горяева, полученный результат умножали на $10^4/л$.

2.3. Методика определения активности фактора Виллебранда

Для оценки сосудисто-тромбоцитарного гемостаза определяли активность фактора Виллебранда в лаборатории Республиканского научного центра крови с использованием набора реагентов НПО «Ренам» (г. Москва). Данный метод характеризуется способностью фактора Виллебранда вызывать тромбоагглютинацию при участии антибиотика ристомицина. Такая способность остаётся у тромбоцитов после их закрепления формальдегидом, когда полностью исчезает ответ на другие стимуляторы агрегации.

Забор крови для исследования в объёме 5 мл осуществлялся из локтевой вены одновременно с забором крови для определения количества тромбоцитов и концентрации фибриногена. В качестве стабилизатора применялся 3,8% цитрат натрия в соотношении с кровью 1:9. С целью снижения числа тромбоцитов в плазме полученную кровь центрифугировали в течение 7 минут при оборотах 1000 в минуту. Затем, образовавшуюся плазму помещали в другую ёмкость и повторно центрифугировали в течение 15 минут при оборотах 3000 в минуту. Для контроля бралась патологическая плазма с известной активностью фактора Виллебранда (20%). Производили серию разведений опытной и контрольной плазмы, в каждое разведение добавляли реагент, в котором содержались фиксированные тромбоциты и ристомицин, и вычисляли самое большое разведение, при котором определялась тромбоагглютинация. Активность фактора Виллебранда в опытной плазме определялась по формуле: $A = A_k \times T / T_k$, где A – активность фактора Виллебранда в опытной плазме, A_k – активность фактора Виллебранда в контрольной плазме, T – наибольший титр, при котором определяется тромбоагглютинация в опытной плазме, T_k – наибольший титр, при котором определяется тромбоагглютинация в контрольной плазме.

В норме активность фактора Виллебранда в плазме крови составляет 50-150%.

2.4. Подсчёт количества тромбоцитов в крови

Подсчёт количества тромбоцитов, также для оценки сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, проводили методом Фонио. Метод основан на определении количества кровяных пластинок в окрашенных мазках крови на 1000 эритроцитов. Капилляром Панченкова набирали 14% раствор сульфата магния или 6% раствор этилендиаминотетраацетата натрия (ЭДТА) до метки «75» и вносили в пробирку размером 10×1 см. Туда же вливали кровь, взятую капилляром Панченкова до метки «0». Содержимое пробирки хорошо перемешивали и из смеси готовили тонкие мазки, которые фиксировали и окрашивали по Романовскому-Гимзе. Количество тромбоцитов вычисляли с использованием фазово-контрастной микроскопии в 1мкл крови, зная абсолютное число эритроцитов в 1мкл крови.

У взрослых людей количество тромбоцитов в норме составляет 180000-320000 в 1мкл крови.

2.5. Определение фибриногена в плазме крови

Для оценки плазменного звена гемостаза определяли концентрацию фибриногена в плазме крови по методу Рутберг (гравиметрический метод). Метод заключается в высушивании и взвешивании сгустка, который образуется при добавлении в плазму 0,2 мл стандартного раствора тромбина. В пробирку отмеривали 1 мл плазмы, добавляли 0,1 мл 5% раствора хлорида кальция и отмечали время свёртывания плазмы. В норме образование сгустка происходит через 7-15 минут. Для ускорения превращения фибриногена в фибрин и более плотного образования сгустка в реакцию добавляли 0,2 мл раствора тромбина. Образовавшийся сгусток переносили на бумажный фильтр и просушивали другим фильтром до воздушно-сухого состояния, то есть до тех пор, пока на фильтре не останется влажного пятна. Затем воздушно-сухой фибрин взвешивали на торсионных весах. В норме вес сгустка составляет 9-12 мг.

Для определения концентрации фибриногена в миллиграмм-процентах вес сгустка воздушно-сухого фибрина умножали на экспериментально

установленный коэффициент 22,2. В норме в 100 мл плазмы содержится 200-300 мг фибриногена.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью лицензионных статистических программ «Statistica 6.0» (Stat.USA) и «Microsoft Excel 2010». Результаты описывались в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего. Качественные значения приводились в виде абсолютного и относительного числа (в %). Значимость различий измеряемых параметров оценивалась с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни для сравнения средних величин и их ошибок. Множественные сравнения различных нозологических форм проводились путём вычисления H-критерия Крускала-Уоллиса. Оценка эффективности терапии проводилась с помощью T-критерия Вилкоксона. Различия считались статистически значимыми при $P < 0,05$.

Глава 3. Особенности клинического течения дерматитов в Республике Таджикистан

Особенности клинического течения дерматитов изучали у 140 пациентов, страдающих различными формами дерматита. Все пациенты получали терапию в стационарных и амбулаторных условиях в кожно-венерологическом отделении Городской клинической больницы №1 г. Душанбе. Возраст пациентов варьировал от 11 до 84 лет, средний возраст при этом составил $36,5 \pm 1,4$ лет. Среди пациентов мужчин было 49 (35%), женщин – 91 (65%) (рисунок 3.1).

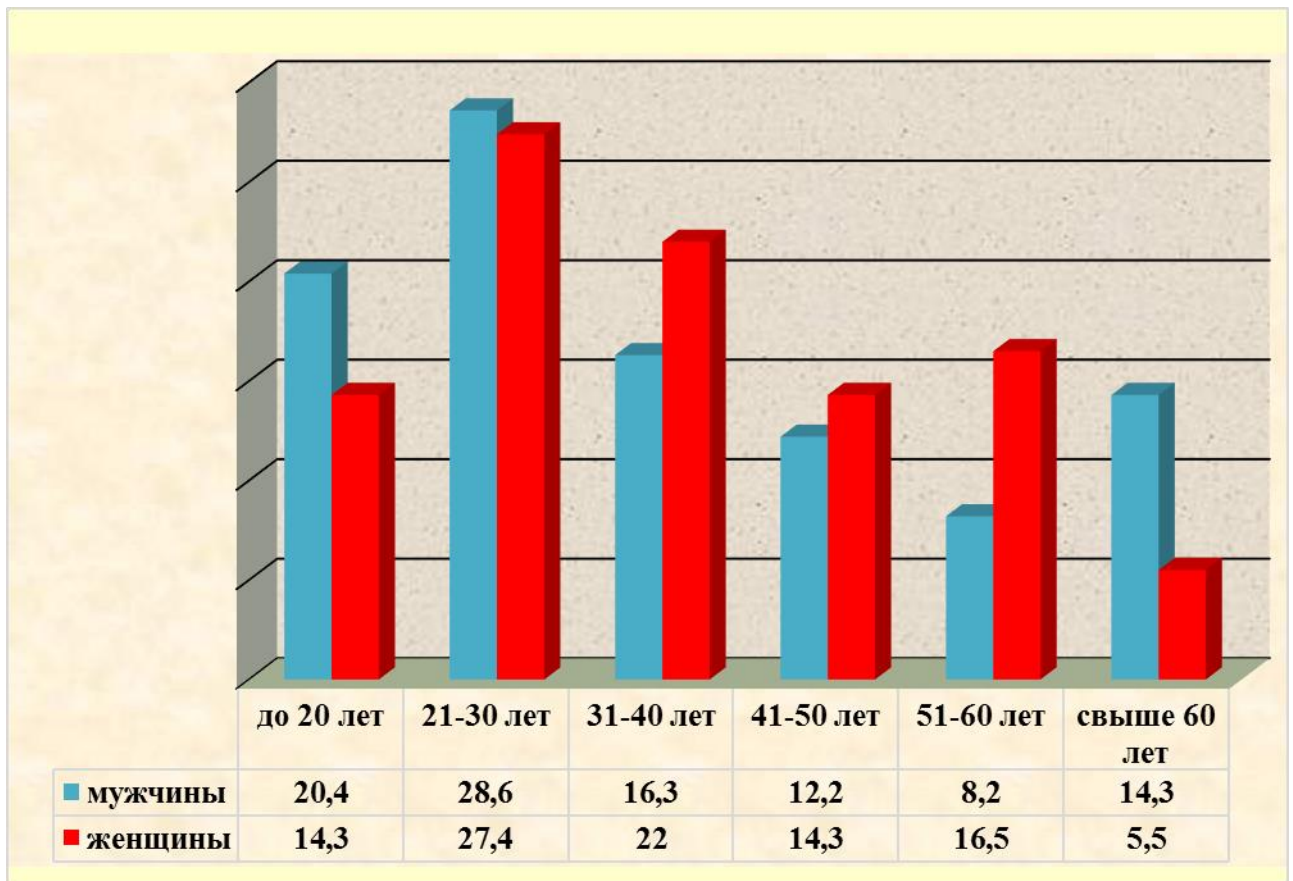


Рисунок 3.1.-Распределение больных дерматитами по полу и возрасту (%)

Следовательно, как среди мужчин, так и женщин подавляющее число больных были пациенты молодого и среднего возраста (47,8%).

Городских жителей было 53 (37,9%), сельских – 87 (62,1%). Контингент больных: служащие – 24 (17,1%), рабочие – 4 (2,8%), домохозяйки – 62 (44,3%), пенсионеры – 12 (8,6%), временно неработающие – 18 (12,9%), студенты – 7 (5%),

школьники – 13 (9,3%) (таблица 3.1).

Таблица 3.1.-Социальное положение обследованных больных

Социальное положение больных	Больные дерматитами (n=140)						Всего	
	Контактный дерматит (n=34)		Аллергический дерматит (n=65)		Токсикодермия (n=41)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Служащие	6	4,3	11	7,8	7	5,0	24	17,1
Рабочие	2	1,4	-	-	2	1,4	4	2,8
Пенсионеры	3	2,2	6	4,3	3	2,1	12	8,6
Студенты	2	1,4	2	1,4	3	2,2	7	5,0
Безработные	4	2,9	6	4,3	8	5,7	18	12,9
Домохозяйки	16	11,4	32	22,9	14	10,0	62	44,3
Школьники	1	0,7	8	5,7	4	2,9	13	9,3
Итого	34	24,3	65	46,4	41	29,3	140	100

Как видно из таблицы, большую часть больных составили домохозяйки (44,3%) и служащие (17,1%).

Что касается клинических форм заболевания, то из 140 больных у 34 (24,3%) был диагностирован контактный дерматит, у 65 (46,4%) – аллергический дерматит, у 41 (29,3%) – токсикодермия.

Следовательно, в Таджикистане чаще регистрируются аллергический дерматит и токсикодермия, реже контактный дерматит.

Все пациенты при поступлении жаловались на наличие высыпаний, сопровождающихся зудом или болезненностью, что создавало ощущение физического и психологического дискомфорта.

Для более наглядной характеристики различных видов дерматитов в зависимости от пола, возраста, места жительства, профессиональной деятельности, длительности патологии, расположения очагов поражения, данных лабораторных и инструментальных методов исследования приводим их по клиническим формам патологии.

3.1. Контактный дерматит

С контактным дерматитом под нашим наблюдением находилось 34 (24,3%) пациента, в возрасте от 17 до 75 лет, средний возраст составил $38,3 \pm 2,5$ лет.

Мужчин было 13 (38,2%), женщин – 21 (61,8%). Городских жителей было 13 (38,2%), сельских – 21 (61,8%). Контингент больных: пенсионеры – 3 (8,8%), домохозяйки – 16 (47,1%), временно неработающие – 4 (11,8%), служащие – 6 (17,6%), рабочие – 2 (5,9%), студенты – 2 (5,9%), школьники – 1 (2,9%).

Результаты исследования больных контактным дерматитом в зависимости от пола и возраста представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.2.-Распределение больных контактным дерматитом по полу и возрасту (n=34)

Возраст (в годах)	Мужчины		Женщины		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
17-20	4	30,7	1	4,8	5	14,7
21-30	3	23,1	5	23,8	8	23,6
31-40	3	23,1	4	19,0	7	20,6
41-50	1	7,7	5	23,8	6	17,6
51-60	1	7,7	5	23,8	6	17,6
Свыше 60	1	7,7	1	4,8	2	5,9
Итого	13	100	21	100	34	100

Как видно из таблицы, контактным дерматитом чаще болеют женщины – 21 (61,8%). Наибольшее число пациентов относились к возрастным группам от 21 до 30 лет и от 31 до 40 лет (23,6% и 20,6% соответственно).

Что касается давности заболевания, то у всех больных она составила от нескольких дней до 1 месяца.

Из 13 мужчин 5 жители города (38,5%), 8 (61,5%) – села. По профессии мужчины, страдающие контактным дерматитом, распределялись следующим образом: служащие – 3 (23,1%), временно неработающие – 4 (30,7%), пенсионеры

– 1 (7,7%), рабочие – 2 (15,4%), студенты – 2 (15,4%), школьники – 1 (7,7%).

Начало заболевания 10 (76,9%) пациентов связывали с контактом со строительными материалами, красителями, 3 (23,1%) – с химикатами.

Из 21 женщин 8 (38,1%) городские жители, 13 (61,9%) – сельские. Контингент больных женщин: домохозяйки – 16 (76,2%), служащие – 3 (14,3%), пенсионерки – 2 (9,5%).

Все женщины (100%) начало заболевания связывали с химическими средствами (стиральные порошки, краски для волос, шампуни, губные помады, тени, средства для мытья посуды).

Клинически в очагах поражения у всех больных контактным дерматитом наблюдалась яркая краснота, выраженная отёчность. На этом фоне имелись множество папул диаметром 1-5 мм, розово-красного цвета, округлой формы, плотной консистенции, единичные везикулы. У 21 (61,8%) больных имелись следы расчёсов, из них у 17 (50%) больных они были покрыты геморрагической коркой. Границы очагов чёткие, очаги чаще ассиметричные. Субъективно больных беспокоил зуд и жжение в очагах поражения.

*Приводим собственное наблюдение. **Больная Б.,** 18 лет, жительница г. Душанбе, студентка, поступила в кожно-венерологическое отделение Городской клинической больницы №1 на стационарное лечение 16 июля 2012 года с жалобами на зуд, отёк и высыпания на коже в области век.*

***Из анамнеза.** Считает себя больным в течении 4 дней, когда появилось покраснение на коже в области век после нанесения тени на область верхних век. Больная отмечает, что тени она использовала впервые.*

***Локальный статус.** Кожа век с переходом на область бровей и носа резко гиперемирована, отёчна. На этом фоне имеются единичные папулы, красного цвета, плотноэластической консистенции, диаметром 0,5-1,0 мм, отмечается выраженное шелушение. Границы очагов чёткие (рисунок 3.2).*

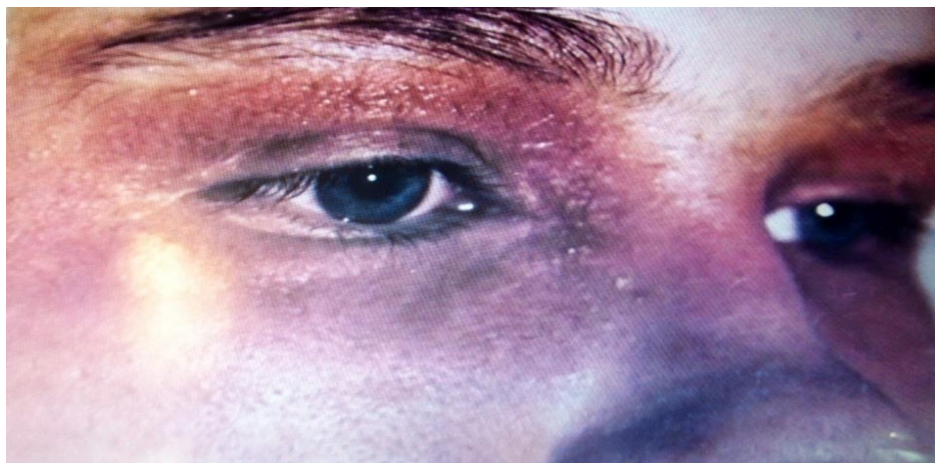


Рисунок 3.2.-Больная контактным дерматитом

3.2. Аллергический дерматит

С аллергическим дерматитом под нашим наблюдением находилось 65 (46,4%) пациентов в возрасте от 11 до 77 лет. Средний возраст больных составил $35,5 \pm 2,2$ лет. Мужчин было 18 (27,7%), женщин – 47 (72,3%). Городские жители составили 25 (38,5%), сельские – 40 (61,5%). Контингент больных: пенсионеры – 6 (9,2%), домохозяйки – 32 (49,2%), временно неработающие – 6 (9,2%), служащие – 11 (17%), студенты – 2 (3,1%), школьники – 8 (12,3%).

Результаты исследования больных аллергическим дерматитом в зависимости от пола и возраста представлены в таблице 3.3.

Таблица 3.3.-Распределение больных аллергическим дерматитом по полу и возрасту (n=65)

Возраст (в годах)	Мужчины		Женщины		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
11-20	4	22,3	9	19,1	13	20
21-30	5	27,8	13	27,7	18	27,7
31-40	1	5,5	10	21,3	11	17
41-50	2	11,1	6	12,8	8	12,3
51-60	1	5,5	8	17	9	13,8
Свыше 60	5	27,8	1	2,1	6	9,2
Итого	18	100	47	100	65	100

Как видно из таблицы, аллергическим дерматитом также чаще страдают женщины (47 (72,3%)), чем мужчины (18 (27,7%)).

Наибольшее число больных относились к возрастным группам от 21 до 30 лет – 27,7%. Довольно высок был процент больных в возрасте от 10 до 20 лет и от 31 до 40 лет (20% и 17%, соответственно). У больных от 41 до 50 лет этот показатель составил 12,3%, от 51 до 60 лет – 13,8%. Наименьшее число больных относились к возрастной группе свыше 60 лет – 9,2%.

Что касается давности заболевания, то 33 (50,8%) больных болели в течении одного месяца, 26 (40,0%) – от одного до 2 месяцев, 6 (9,2%) – более 2 месяцев.

Из 18 мужчин городские жители составили 6 (33,3%), сельские – 12 (66,7%). Контингент больных: служащие – 4 (22,2%), пенсионеры – 4 (22,2%), временно неработающие – 6 (33,4%), учащиеся – 4 (22,2%).

Подавляющее число мужчин (50%) начало заболевания не смогли связать с какой-либо причиной, 7 (38,9%) – с употреблением орехов, 2 (11,1%) – с употреблением острой и солёной пищи и баранины.

Из 47 женщин городских жителей было 19 (40,4%), сельских – 28 (59,6%). Контингент больных: домохозяйки – 32 (68,1%), служащие – 7 (15%), пенсионерки – 2 (4,2%), студентки – 2 (4,2%), школьницы – 4 (8,5%).

Большинство – 38 (80,9%) женщин начало заболевания связывают с приёмом орехов, citrusовых, шоколада и выпечки, незначительная часть – 9 (19,1%) – не смогли указать причину.

Клинически для аллергического дерматита характерен ложный полиморфизм, очаги поражения симметричные. В очагах отмечалась выраженная эритема, отёчность, на этом фоне наблюдалось множество папулёзных элементов от розово-красного цвета, диаметром 1-5 мм, округлой формы, плотной консистенции. Наряду с этим имелись везикулы, единичные буллы, эрозии, мокнущие, следы расчёсов, покрытые геморрагическими корочками. Границы очагов поражения нечёткие. Субъективно больные отмечали зуд и жжение.

Приводим собственное наблюдение. Больной В., 26 лет, житель Гиссарского района, служащий, поступил в кожно-венерологическое отделение

Городской клинической больницы №1 на амбулаторное лечение 26 июля 2012 года с жалобами на зуд и высыпания на коже туловища и конечностей.

Из анамнеза. Считает себя больным в течении недели, когда впервые появилось покраснение, отёк, а затем и высыпания на коже плеча, затем бёдер и по всему телу.

Локальный статус. Патологический процесс носит генерализованный характер и определяется на коже туловища и конечностей. В очагах поражения отмечается ложный полиморфизм высыпаний, выраженная эритема, отёк, на этом фоне множество папулёзных элементов розово-красного цвета, округлой формы, плотной консистенции. Местами имеются везикулы и единичные буллы, эрозии, мокнущая, следы расчёсов, покрытые геморрагическими корочками. Субъективные ощущения – чувство жжения, зуд (рисунок 3.3).



Рисунок 3.3.-Больной аллергическим дерматитом

3.3. Токсикодермия

С токсикодермией под нашим наблюдением находилось 41 (29,3%) пациентов. Возраст больных варьировал от 11 до 84 лет, в среднем составил $36,6 \pm 2,6$ лет. Мужчин было 18 (43,9%), женщин – 23 (56,1%).

Городских жителей было 15 (36,6%), сельских – 26 (63,4%). Контингент больных: пенсионеры – 3 (7,3%), домохозяйки – 14 (34,1%), временно неработающие – 8 (19,5%), служащие – 7 (17,1%), рабочие – 2 (4,9%), учащиеся – 7 (17,1%).

Результаты исследования больных токсикодермией в зависимости от пола и возраста представлены в таблице 3.4.

Таблица 3.4.-Распределение больных токсикодермией по полу и возрасту (n=41)

Возраст (в годах)	Мужчины		Женщины		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
10-20	2	11,1	3	13,0	5	12,2
21-30	6	33,3	7	30,4	13	31,6
31-40	4	22,2	6	26,2	10	24,4
41-50	3	16,7	2	8,7	5	12,2
51-60	2	11,1	2	8,7	4	9,8
Свыше 60	1	5,6	3	13,0	4	9,8
Итого	18	100	23	100	41	100

Как видно из таблицы, среди больных токсикодермией, как и при других выше указанных формах дерматитов, подавляющее большинство были лица женского пола (23 (56,1%)).

Наибольшее число пациентов относились к возрастным группам от 21 до 30 лет и от 31 до 40 лет (31,6% и 24,4% соответственно).

Что касается давности заболевания, то 23 (56,1%) больных были с давностью заболевания до 1 месяца, 14 (34,1%) больных – от 1 до 3 месяцев и 4 (9,8%) больных – более 3 месяцев.

Из 18 мужчин жителей города было 7 (38,9%), жителей села – 11 (61,1%).

Контингент больных: временно неработающие – 8 (44,4%), пенсионеры – 1 (5,6%), служащие – 4 (22,2%), рабочие – 2 (11,1%), студенты – 2 (11,1%),

школьники – 1 (5,6%).

Подавляющее большинство мужчин (16 (88,9%)) начало заболевания связывали с приёмом лекарственных препаратов, незначительная часть (2 (11,1%)) – не смогли указать причину.

Из 23 женщин городских жителей было 8 (34,8%), сельских – 15 (65,2%).
Контингент больных: домохозяйки – 14(60,9%), служащие – 3 (13%), пенсионерки – 2 (8,7%), учащиеся – 4 (17,4%).

Большинство женщин (18 (78,3%)) начало заболевания связывали с приёмом лекарственных препаратов, 3 (13,0%) – с укусом насекомых, 2 (8,7%) – с употреблением в пищу орехов и куриных яиц.

Клинически у больных с токсикодермией наблюдался ложный полиморфизм. Очаги поражения симметричные, отмечалась выраженная диссеминация по всему кожному покрову. В очагах наблюдалась отёчность, выраженная эритема, на этом фоне имелись множество папул красного цвета, везикулы, наполненные серозным содержимым, уртикарии, буллы, мокнущие. Границы очагов нечёткие. Субъективные ощущения – недомогание, слабость, озноб, зуд и жжение.

Приводим собственное наблюдение. Больная М., 49 лет, жительница Кабадиянского района, домохозяйка, поступила в кожно-венерологическое отделение Городской клинической больницы №1 на стационарное лечение 2 февраля 2010 года с жалобами на слабость, недомогание, снижение аппетита, повышение температуры, зуд и высыпания на коже туловища и конечностей.

***Из анамнеза.** Считает себя больной в течении 3-х дней, когда вначале появились слабость, недомогание, снижение аппетита, озноб, покраснение кожи туловища и конечностей после приёма лекарственного препарата, название которого не помнит.*

***Локальный статус.** Патологический процесс носит генерализованный характер и определяется на коже туловища и конечностей. В очагах поражения отмечается ложный полиморфизм высыпаний, выраженная эритема, отёк, на этом фоне множество везикулёзных и буллёзных элементов. Местами буллы и*

везикулы вскрывались с образованием эрозий, мокнутья. Имеются множество корочек коричневого и желтоватого цвета. Субъективные ощущения – чувство жжения, зуд, незначительная болезненность (рисунок 3.4).



Рисунок 3.4.-Больная токсикодермией

Таким образом, данные исследования по обращаемости показали, что чаще регистрируются токсико-аллергический и аллергический дерматиты. Заболевание встречается особенно у лиц молодого и среднего возраста, как среди мужчин, так и среди женщин. Сельские жители болеют чаще. Уровень заболеваемости выше среди женщин. Лёгкое течение заболевания отмечается у больных контактным дерматитом, средней тяжести – у больных аллергическим дерматитом и тяжёлое течение – у больных токсикодермией.

Изучение особенности клинического течения дерматитов позволяет установить раннюю диагностику различных её форм, а также поспособствовать в улучшении качества жизни и организации специализированной медико-социальной помощи больным, с целью устранения дальнейшего прогрессирования заболевания и снижения численности данного аллергодерматоза.

Глава 4. Оценка состояния сосудистого эндотелия, сосудисто-тромбоцитарного и плазменного гемостаза у больных с различными формами дерматита

Данные современных исследований показывают, что эндотелиальная дисфункция может являться первым этапом в механизме развития многих патологий [14, 234].

Функциональное состояние эндотелия обеспечивает эффективное функционирование сосудистой системы при помощи сбалансированной выработки медиаторов регуляции [31, 52].

При тяжёлых поражениях эндотелия и нарушении его целостности в интиме образуются уязвимые места, через которые нейроромоны напрямую могут воздействовать на гладкомышечные клетки, что способствует их сокращению и нарушению функции эндотелия [31, 81]. На деэндотелизированные участки усиленно прикрепляются тромбоциты и лейкоциты из крови в течение 10-30 секунд [74]. Поэтому при изучении механизмов развития воспалительных заболеваний необходима оценка эндотелиальной функции.

Нарушение функции эндотелия подразумевает его неисполнение физиологических функций. Чаще это происходит в виде непривычной реакции на патологические раздражители [8], и может возникнуть при воздействии механических повреждающих факторов на сосудистую стенку [45, 150].

Фенотипические особенности эндотелиальной дисфункции включают активирование экспрессии молекул клеточной адгезии [20], нарушение барьерной функции, приводящей к повышению проницаемости сосудов [4, 31, 50], повышению сосудистого тонуса, вторичные нарушения обмена вазодилатирующих веществ, а также повышенный синтез сосудорасширяющих агентов, в том числе эндотелина, что в общей сложности может способствовать повышенному тромбообразованию [133].

При повреждении эндотелия сосудов повышается в крови количество десквамированных циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) [36, 155, 161, 168], происходит активация системы сосудисто-тромбоцитарного гемостаза [26,

114]. Наиболее важными факторами, обеспечивающие сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, являются тромбоциты и фактор Виллебранда [127]. Фактор фон Виллебранда, локализованный в базальных мембранах эндотелиальных клеток, имеет более высокую степень полимеризации и потому более активен при взаимодействии с тромбоцитами [192, 200, 207, 228]. Функциональное состояние тромбоцитов тесно связано с эндотелиальной выстилкой сосудов. Изменение функционального состояния тромбоцитов не только свидетельствует о состоянии свёртывающей системы крови, но и косвенно указывает на функциональные возможности эндотелия и может быть показателем тяжести поражения сосудистой системы [135]. Тромбоциты принимают активное участие в процессах воспаления, так как в их гранулах имеются вещества как активирующие, так и тормозящие активность воспалительного процесса и первые включаются в гемостаз [31, 114, 242]. В крови тромбоциты циркулируют 5-11 дней, а затем разрушаются в печени, лёгких и селезёнке [71].

В работе Н.А. Макацария (2012) отмечено увеличение количества тромбоцитов, которое сопровождалось, как правило, низкой функциональной активностью тромбоцитов [65]. При нарушении целостности выстилки сосудов в тромбоцитах происходят морфологические и метаболические изменения, при этом тромбоциты выделяют фибриноген, который связывается с эндотелием [242]. Фибриноген считается белком острой фазы, который активно продуцируется в печени при воздействии ИЛ-6 [74], и представляет собой не только один из факторов свёртывания крови, но также является важнейшим маркёром воспаления [13, 114].

Состояние целостности сосудов поддерживается проагрегантными факторами их стенки, в число которых входит и фактор Виллебранда [225], имеющийся в составе плазмы, мегакариоцитах, тромбоцитах и эндотелиоцитах [62]. При патологических состояниях воспалительные медиаторы способствуют повышенному выходу фактора Виллебранда из эндотелия сосудов [31, 61, 127, 224]. В виду того, что в основном фактор Виллебранда продуцируется в эндотелии [155], увеличение его уровня в плазме крови считается одним из признаков

повреждения стенки сосудов [68, 200, 235, 254] у пациентов с артериальной гипертензией, склеродермией, бронхиальной астмой [34, 84]. У больных молодого возраста с дисплазией соединительной ткани, наоборот, отмечено достоверное снижение активности фактора Виллебранда в сравнении с контрольными значениями. По мнению ряда авторов, определение уровня фактора Виллебранда, как одного из маркёров дисфункции эндотелия, имеет значение для оценки тяжести и распространённости повреждения сосудов [87, 207, 220, 255, 256].

По данным литературы, нарушения сосудисто-тромбоцитарного гемостаза широко распространены среди больных псориазом [127].

Повреждение эндотелия является универсальным звеном ряда патогенетических процессов [29, 40, 83, 92, 239]. Показана роль повреждения эндотелия у больных подагрой, рожей, псориазом, псориатическим артритом, верхнечелюстным синуситом, розацеа, аллергическим дерматитом, хроническими воспалительными неинфекционными заболеваниями кожи, к которым относятся атопический дерматит, псориаз, экзема, красный плоский лишай, крапивница [4, 76, 83, 88, 109, 111]. Эндотелиальная дисфункция отмечена у детей, перенёсших хроническую внутриутробную гипоксию, которая впоследствии приводит к неврологическим нарушениям на первом году жизни [98].

Дисквамация эндотелиальных клеток отражает степень поражения сосудистой стенки и позволяет судить как о тяжести течения заболевания, так и оценить эффективность проводимой терапии.

В последние годы одним из ведущих направлений в изучении патогенеза эндотелиальной дисфункции при различных заболеваниях является исследование биологических маркёров, характеризующих функциональное состояние эндотелиальной выстилки сосудистого русла [2, 37, 45, 112, 236].

Целью данного исследования явилась оценка состояния эндотелия, сосудисто-тромбоцитарного и плазменного гемостаза у больных с различными формами дерматита.

Для оценки функционального состояния сосудистого эндотелия подсчитывали количество циркулирующих эндотелиальных клеток в крови по

методике J. Hladovec (1978) в модификации Н.Н. Петрищева и соавт. (2001) с применением фазово-контрастной микроскопии [36]. Исследование было проведено на 60 больных различными формами дерматита методом изоляции клеток эндотелия вместе с тромбоцитами с последующим осаждением тромбоцитов с помощью аденозиндифосфата в первые 2 дня госпитализации и в конце лечения и однократно у 20 практически здоровых лиц без признаков патологии кожи. Забор крови для исследования в объёме 5 мл осуществлялся из локтевой вены одновременно с забором крови для определения количества тромбоцитов и концентрации фибриногена.

Исследования показали, что у больных различными формами дерматита отмечается повреждение эндотелия в виде повышения количества циркулирующих эндотелиоцитов в крови. В норме количество эндотелиоцитов составляет до 5 клеток [119]. Результаты изучения циркулирующих в крови десквамированных эндотелиальных клеток (ДЭК) до лечения показали более значительное повышение уровня ДЭК у больных токсико-аллергическим ($13,8 \pm 0,4 \times 10^4/\text{л}$) и аллергическим ($11,1 \pm 0,6 \times 10^4/\text{л}$) дерматитом по сравнению с контактным ($5,9 \pm 0,3 \times 10^4/\text{л}$). В то же время этот показатель при контактном дерматите был выше по сравнению с контрольной группой (таблица 4.1).

Таблица 4.1.-Содержание десквамированных эндотелиальных клеток у больных с различными формами дерматита до лечения

Показатель	Основная группа (n=60)			Контрольная группа (n=20)	P
	Контактный дерматит (n=20)	Аллергический дерматит (n=20)	Токсико-аллергический дерматит (n=20)		
ДЭК, $10^4/\text{л}$	$5,9 \pm 0,3$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,01$	$11,1 \pm 0,6$ $p_1 < 0,001$	$13,8 \pm 0,4$ $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$ $p_3 < 0,001$	$4,0 \pm 0,2$	$< 0,001$

Примечание- p – статистическая значимость различия показателей при множественном сравнении средних значений различных нозологических форм дерматита с учётом средних показателей контрольной группы; p_1 – статистическая значимость различия показателей по сравнению с данными контрольной группы; p_2 – по сравнению с данными при аллергическом дерматите; p_3 – по сравнению с данными при простом контактном дерматите

Из таблицы следует, что содержание циркулирующих в крови десквамированных эндотелиальных клеток у больных во всех нозологических формах дерматита достоверно повышены в отличие от контрольной группы ($p < 0,001$). При сравнении данного показателя отдельно по нозологическим формам со средними значениями контрольной группы, отмечена недостоверность отличия у больных с контактным дерматитом ($5,9 \pm 0,3 \times 10^4/\text{л}$; $p > 0,05$).

Повышение содержания циркулирующих эндотелиальных клеток в периферической крови при дерматитах связано с вовлечением в патологический процесс эндотелия сосудов и десквамацией эндотелиальных клеток, что приводит к нарушению целостности эндотелиальной выстилки микрососудов. Повреждение сосудистой стенки способствует увеличению количества микроагрегатов в сосудистом русле, что существенно затрудняет тканевой метаболизм, способствуя дистрофическим и некробиотическим процессам и формированию воспалительных элементов кожи – эритемы, папул, везикул, пустул.

В результате проведенной терапии, которая была направлена на восстановление целостности сосудистой стенки, снижение её проницаемости и уменьшение эндотелиальной дисфункции, отмечено достоверное ($p < 0,001$) снижение уровня ДЭК от $10,2 \pm 0,5 \times 10^4/\text{л}$ в среднем до $4,3 \pm 0,2 \times 10^4/\text{л}$ (рисунок 4.1).

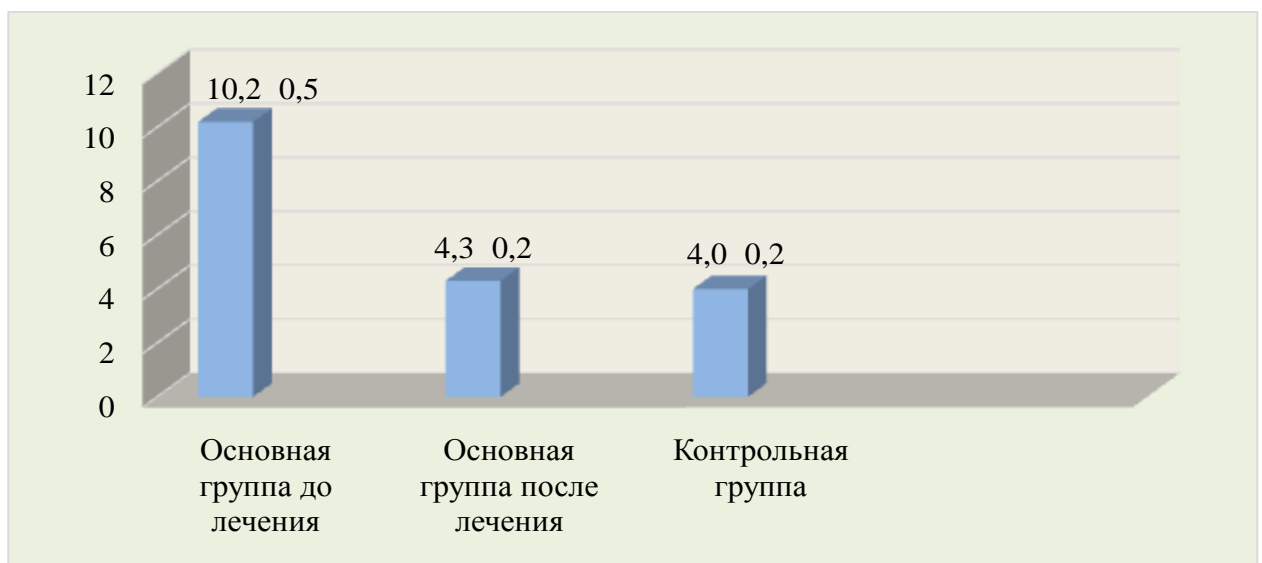


Рисунок 4.1.-Сравнение показателей содержания десквамированных эндотелиальных клеток в обследованных группах

Так, при сравнении данного показателя отдельно по нозологическим формам со средним значением контрольной группы, уровень ДЭК после лечения приблизился максимально к нормальным значениям у больных аллергическим дерматитом и контактным дерматитом ($4,2 \pm 0,3 \times 10^4/\text{л}$ и $3,5 \pm 0,1 \times 10^4/\text{л}$, соответственно).

Однако при токсико-аллергическом дерматите значение уровня ДЭК всё же не достигло контрольного показателя ($4,0 \pm 0,2 \times 10^4/\text{л}$) (таблица 4.2).

Таблица 4.2.-Содержание десквамированных эндотелиальных клеток у больных с различными формами дерматита после лечения

Показатель	Основная группа (n=60)			Контрольная группа (n=20)	p
	Простой контактный дерматит (n=20)	Аллергический дерматит (n=20)	Токсико-аллергический дерматит (n=20)		
ДЭК ($10^4/\text{л}$)	$3,5 \pm 0,1$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	$4,2 \pm 0,3$ $p_1 > 0,05$	$5,4 \pm 0,2$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,001$	$4,0 \pm 0,2$	$< 0,001$

Примечание- p – статистическая значимость различия показателей при множественном сравнении средних значений различных нозологических форм дерматита с учётом средних показателей контрольной группы; p_1 – статистическая значимость различия показателей по сравнению с данными контрольной группы; p_2 – по сравнению с данными при аллергическом дерматите; p_3 – по сравнению с данными при простом контактном дерматите

Это может быть связано с тем, что токсикодермия характеризуется тяжёлым течением, сопровождается интоксикацией организма, повреждением мелких сосудов и ярко выраженными кожными проявлениями, которые имеют генерализованный характер, а также нарушениями со стороны сердечно-сосудистой системы, печени и почек (у 6% исследуемых больных).

В данном исследовании можно отметить, что при сравнении уровня ДЭК у больных токсикодермией до лечения и после лечения, выявлена достоверность различий ($13,8 \pm 0,4 \times 10^4/\text{л}$ и $5,4 \pm 0,2 \times 10^4/\text{л}$, соответственно, $p < 0,001$), которая оправдывает базисное лечение в коррекции выявленных отклонений (рисунок 4.2).

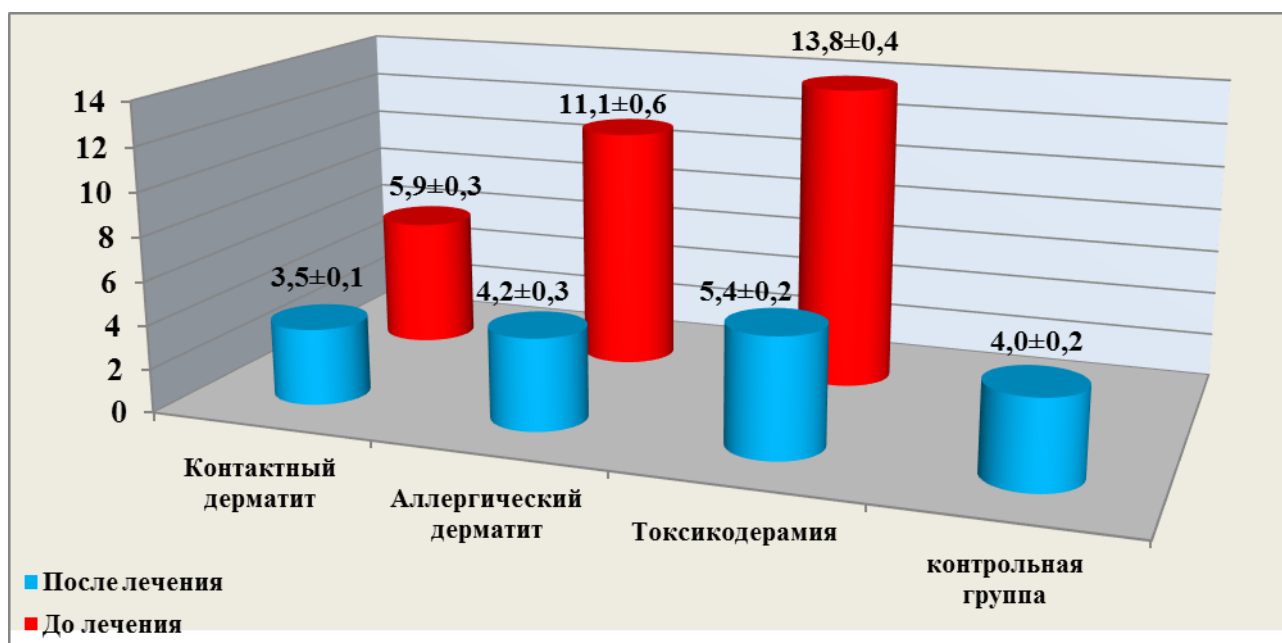


Рисунок 4.2.-Сравнение показателя уровня десквамированных эндотелиальных клеток в обследованных группах

Вероятность ошибки различия средних значений уровня десквамированных эндотелиальных клеток при различных формах дерматита в сравнении до лечения и после представлены в таблице 4.3.

Таблица 4.3.-Содержание десквамированных эндотелиальных клеток (ДЭК) у больных с различными формами дерматита до и после лечения

Показатель	Контактный дерматит (n=20)		
	До лечения	После лечения	P
ДЭК(10 ⁴)	5,9±0,3	3,5±0,1	<0,001
Показатель	Аллергический дерматит (n=20)		
	До лечения	После лечения	P
ДЭК (10 ⁴)	11,1±0,6	4,2±0,3	<0,001
Показатель	Токсикодермия (n=20)		
	До лечения	После лечения	P
ДЭК (10 ⁴)	13,8±0,4	5,4±0,2	<0,001

Примечание- p – статистическая значимость различия показателей до и после лечения (по T-критерию Вилкоксона)

Снижение количества ДЭК свидетельствует об уменьшении выраженности повреждения эндотелия на фоне уменьшения активности воспалительного процесса, что подтверждает наличие взаимосвязи между активностью воспаления кожи и повреждения эндотелия.

Для оценки состояния сосудисто-тромбоцитарного и плазменного гемостаза у больных с различными формами дерматита изучали уровень плазменного фактора Виллебранда, количество тромбоцитов и концентрацию фибриногена.

Исследование активности фактора фон Виллебранда проводилось функциональным ристомициновым методом, количество тромбоцитов вычисляли с использованием фазово-контрастной микроскопии, концентрацию фибриногена, как плазменного звена гемостаза, определяли гравиметрическим методом, заключающийся в высушивании и взвешивании фибринового сгустка.

Результаты исследования показали достоверное повышение в плазме крови уровня фактора фон Виллебранда и количества тромбоцитов у наблюдаемых больных до начала терапии по сравнению с контрольной группой обследованных ($p < 0,05$ и $p < 0,001$, соответственно). В исследовании наблюдалась умеренная активация коагуляционного звена гемостаза. Так, концентрация фибриногена у больных дерматитами, хотя и не превышала физиологической нормы (2-4 г/л), была статистически значимо выше, чем в группе контроля ($2,7 \pm 0,1$ г/л и $2,3 \pm 0,1$ г/л, соответственно) (рисунок 4.3).

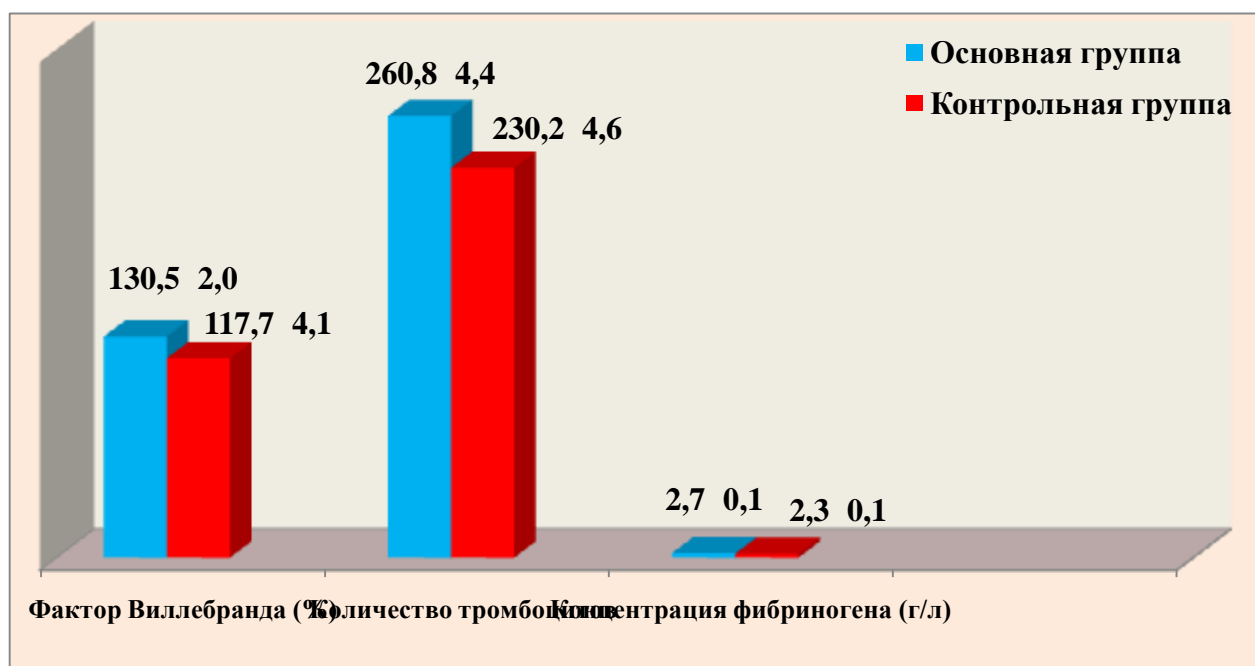


Рисунок 4.3.-Сравнение показателей в обследованных группах

Исходные уровни оцениваемых показателей состояния сосудисто-тромбоцитарного и плазменного гемостаза при различных формах дерматита представлены в таблице 4.4.

Таблица 4.4.-Содержание фактора фон Виллебранда, фибриногена и тромбоцитов у больных с различными формами дерматита до лечения

Показатель	Основная группа (n=60)			Контрольная группа (n=20)	P
	Контактный дерматит (n=20)	Аллергический дерматит (n=20)	Токсикодермия (n=20)		
Фактор фон Виллебранда (%)	127,0±3,0 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	130,3±3,9 p ₁ >0,05	134,3±3,4 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05	117,7±4,1	<0,05
Фибриноген (г/л)	2,6±0,1 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	2,8±0,1 p ₁ <0,01	2,7±0,1 p ₁ <0,01 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05	2,3±0,1	<0,01
Тромбоциты (10 ⁶ /л)	240,7±8,8 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	263,3±4,9 p ₁ <0,01	278,3±6,1 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05 p ₃ <0,01	230,2±4,6	<0,001

Примечание- p – статистическая значимость различия показателей при множественном сравнении средних значений различных нозологических форм дерматита с учётом средних показателей контрольной группы; p₁ – статистическая значимость различия показателей по сравнению с данными контрольной группы; p₂ – по сравнению с данными при аллергическом дерматите; p₃ – по сравнению с данными при простом контактном дерматите

Из таблицы следует, что при токсикодермии, аллергическом и контактном дерматитах уровень фактора фон Виллебранда составил 134,3±3,4%, 130,3±3,9% и 127,0±3,0%, соответственно, содержание фибриногена – 2,7±0,1 г/л, 2,8±0,1 г/л и 2,6±0,1 г/л, соответственно и количество тромбоцитов – 278,3±6,1×10⁶/л, 263,3±4,9×10⁶/л и 240,7±8,8×10⁶/л, соответственно. При сравнении данных показателей отдельно по нозологическим формам со средними значениями контрольной группы, отмечена недостоверность отличия уровня фактора фон Виллебранда у больных с контактном дерматитом (127,3±3,0%; p>0,05) и у больных с аллергическим дерматитом (130,3±3,9%; p>0,05).

Активность фактора фон Виллебранда, концентрация фибриногена и количество тромбоцитов увеличивались по мере нарастания воспалительных

элементов кожи – эритемы, папул, везикул, пустул. В связи с тем, что при токсикодермии и аллергическом дерматите высыпания носили генерализованный характер, и на фоне выраженной гиперемии имелось множество экссудативных элементов, уровень фактора фон Виллебранда, концентрация фибриногена и количество тромбоцитов в периферической крови были выше, чем при контактном дерматите.

После проведённого базисного лечения отмечена положительная динамика с уменьшением концентрации плазменного фактора фон Виллебранда, фибриногена и количества тромбоцитов (рисунок 4.4).

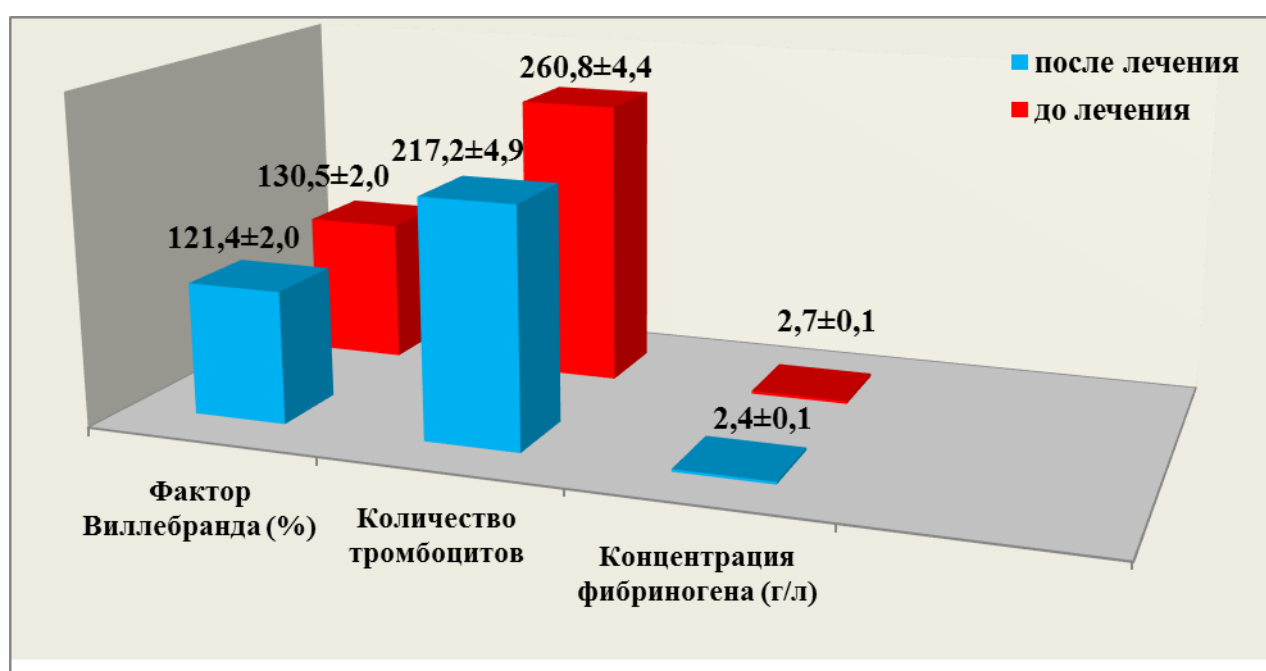


Рисунок 4.4.-Сравнение показателей в обследованных группах до и после лечения

При анализе полученных данных после лечения в каждой из нозологических форм, также отмечено достоверное снижение исследуемых показателей и регресс всех высыпных элементов в очагах поражения. Так, при токсикодермии, аллергическом дерматите и контактном дерматите уровень фактора фон Виллебранда составил 126,0±2,3%, 122,0±4,1% и 116,3±3,7%, соответственно; содержание фибриногена – 2,3±0,1 г/л, 2,5±0,1 г/л и 2,4±0,1 г/л,

соответственно; тромбоцитов – $212,8 \pm 7,9 \times 10^6/\text{л}$, $224,1 \pm 6,3 \times 10^6/\text{л}$ и $214,8 \pm 10,8 \times 10^6/\text{л}$, соответственно.

Вероятность ошибки различия средних значений фактора фон Виллебранда, фибриногена и количества тромбоцитов при различных формах дерматита в сравнении до и после лечения представлены в таблице 4.5.

Таблица 4.5.-Содержание фактора фон Виллебранда, фибриногена и тромбоцитов у больных с различными формами дерматита до и после лечения

Показатели	Контактный дерматит (n=20)		
	До лечения	После лечения	P
Фактор Виллебранда (%)	127,0±3,0	116,3±3,7	<0,05
Фибриноген (г/л)	2,6±0,1	2,4±0,1	<0,05
Тромбоциты ($10^6/\text{л}$)	240,7±8,8	214,8±10,8	<0,05
Показатели	Аллергический дерматит (n=20)		
	До лечения	После лечения	P
Фактор Виллебранда (%)	130,3±3,9	122,0±4,1	>0,05
Фибриноген (г/л)	2,8±0,1	2,5±0,1	<0,05
Тромбоциты ($10^6/\text{л}$)	263,7±4,9	224,7±6,3	<0,001
Показатели	Токсикодермия (n=20)		
	До лечения	После лечения	P
Фактор Виллебранда (%)	134,0±3,4	126,0±2,3	<0,01
Фибриноген (г/л)	2,7±0,1	2,3±0,1	<0,001
Тромбоциты ($10^6/\text{л}$)	278,3±6,1	212,8±7,9	<0,001

Примечание- p – статистическая значимость различия показателей до и после лечения (по T-критерию Вилкоксона)

Как видно из таблицы, все исследуемые показатели у больных с различными формами дерматита после лечения достоверно ($p < 0,001$) уменьшились в сравнении с аналогичными показателями до лечения.

Наиболее значимые изменения до лечения и после отмечены при токсико-аллергическом дерматите. Так, уровень фактора Виллебранда снизился от $134,0 \pm 3,4\%$ до $126,0 \pm 2,3\%$ ($p < 0,01$), концентрация фибриногена – от $2,7 \pm 0,1$ г/л до $2,3 \pm 0,1$ г/л ($p < 0,001$) и количество тромбоцитов – от $278,3 \pm 6,1 \times 10^6/\text{л}$ до $212,8 \pm 7,9 \times 10^6/\text{л}$ ($p < 0,001$), соответственно.

Таким образом, на основании данных исследований можно полагать, что нарушение целостности сосудистого эндотелия является одним из патогенетических факторов развития дерматитов.

Наибольшие нарушения состояния эндотелия, сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза отмечаются у больных токсикодермией и аллергическим дерматитом, которые проявляются повышенной десквамацией эндотелия, увеличением в крови концентрации фактора фон Виллебранда, фибриногена и количества тромбоцитов.

Полученные результаты свидетельствуют о наличии некоторой взаимосвязи между активностью воспалительного процесса кожи и повреждением эндотелия.

В результате проведённой терапии у больных отмечена положительная динамика обратного развития изменённых ранее гемостатических показателей и восстановление нарушенных функций эндотелия.

Для уменьшения риска тромбообразования и предупреждения нежелательных последствий у больных дерматитами целесообразно применять общее патогенетическое лечение.

Глава 5. Изменение показателей функционального состояния эндотелия сосудов в зависимости от пола, длительности течения и наличия соматических болезней

Существуют определённые половые различия в функциональном состоянии эндотелия. В исследованиях ряда авторов показано, что снижение функциональной активности эндотелия у мужчин начинается на 40-50 лет жизни, что связано с уменьшением уровня общего и свободного тестостерона [150]. Что касается женщин, она остаётся неизменной вплоть до наступления менопаузы, что связывают с антиатерогенным и протекторным эффектом эстрогенов [30, 101, 141]. В литературе имеются единичные работы, посвящённые исследованию маркёров дисфункции эндотелия в постменопаузальном периоде [51, 174].

О важной роли эстрогенов в регуляции нормального функционирования эндотелия свидетельствует возможность улучшения эндотелий-зависимой дилатации на фоне заместительной гормональной терапии у женщин в постменопаузе [30, 141, 174]. Дефицит защитных свойств эстрогенов, возникающий по причине перехода состояния организма в период менопаузы, может способствовать повышению риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы [188], повышению индекса массы тела, расстройствам липопротеидного и углеводного обмена, нарушению антитромбогенных механизмов, чрезмерному окислению оксида азота [148].

Определено, чем старше человек, тем слабее становится эндотелиальная функция микрососудистого русла [63]. Отмечается, что после 40 лет повышается риск возникновения расстройств эндотелиальной функции. Это сопровождается нарушением микроциркуляции, реологии крови с увеличением её вязкости [54]. Помимо этого, наблюдается увеличение количества фибриногена, общего холестерина и повышение адгезии тромбоцитов [54, 68].

Наибольшая концентрации фибриногена в плазме крови наблюдалась у пациенток с метаболическим синдромом в постменопаузе при сравнении с контрольной группой, что говорит о наличии хронического системного воспаления и повышения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Повышенная концентрация фибриногена в плазме крови отражает глубину поражения системы гемостаза [13].

В работе Т.М. Ндоуми (2008) приведены данные о более выраженной дисфункции эндотелия у молодых мужчин с артериальной гипертонией по сравнению с женщинами [79], что свидетельствует о защитной роли эстрогенов на стенку сосудов у женщин в молодом возрасте при сохранённой менструальной функции. Нарушение функции эндотелия в большей степени также отмечено у пациентов мужского пола, связанная у них с дислипидемией, и в меньшей степени у женщин, которая взаимосвязана с гипергликемией [17].

В исследованиях М.А. Хоревой и соавт. (2008) была выявлена корреляция между количеством циркулирующих эндотелиоцитов и мужским полом больных с дисциркуляторной энцефалопатией, а также между циркулирующими эндотелиоцитами и курением, которое, предположительно, усиливает у них десквамацию эндотелия [132].

Более резкое увеличение содержания фактора Виллебранда, как маркера повреждения эндотелиальных клеток, было установлено у больных женщин ограниченной склеродермией по сравнению с мужчинами [19]. При обследовании больных псориазом, повышение уровня фактора Виллебранда установлено у мужчин на 35,8% [7].

В научных исследованиях некоторых авторов выявлено наличие связи между различными дерматозами и заболеваниями внутренних органов, изучены факторы риска их развития [127, 133].

Нередко наблюдаются и комбинированные поражения кожи и эндокринной системы. Отмечена также высокая частота встречаемости сопутствующего течения заболевания сердечно-сосудистой системы, пищеварительного тракта, бронхо-лёгочной системы и различных заболеваний кожи, как инфекционного, так и неинфекционного генеза [7]. Помимо этого, особенности течения основной кожной патологии, а также некоторых сопутствующих заболеваний являлись причиной инвалидизации пациентов [133].

В исследованиях у больных псориазом, впервые развившимся кожным

процессом, уровень фактора Виллебранда был наименьшим, в то время как наибольшие изменения этого показателя отмечены у больных при длительном течении дерматоза. Отмечены сопоставимые изменения со стороны сосудисто-тромбоцитарного гемостаза как у пациентов в дебюте, так и при длительном течении псориаза. При распространённом характере кожного процесса и выраженных изменениях в очагах псориатического воспаления выявлены максимальные нарушения сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и дисфункция эндотелия [127].

Концентрация фактора фон Виллебранда в крови увеличивается при соматической патологии, сопровождающейся микрососудистым повреждением. Увеличение содержания фактора Виллебранда отмечено у больных системной склеродермией, связанное с нарастанием функциональных изменений в почках [87].

Проведя анализ результатов предыдущих глав собственного исследования, была поставлена задача – изучить показатели функционального состояния эндотелия сосудов в зависимости от пола, длительности течения заболевания, распространённости кожного процесса, частоты обострений и наличия соматических болезней. Для выполнения поставленной задачи было исследовано 60 больных дерматитами с различной формой при средней длительности заболевания $1,95 \pm 0,5$ месяцев. Из них мужчин было 26 (43%), женщин – 34 (57%) в возрасте от 11 до 84 лет, средний возраст которых составил $37,8 \pm 2,3$ лет. Из 34 обследованных женщин у 12 (35,3%) была констатирована менопауза, возраст которых превышал 45 лет. Мужчин старше 40 лет из 26 обследованных составило 10 (38,5%).

Исследования показали, что из 60 обследованных больных дерматитами у 21 (35%) пациента отмечено наличие соматических заболеваний. Из них мужчин было 10 (47,6%), женщин – 11 (52,4%). Отсутствие какой-либо патологии отмечалось у 39 (65%) больных.

Среди сопутствующей патологии у больных дерматитами преимущественно преобладали заболевания пищеварительного тракта, сердечно-сосудистой

системы и почек (рисунок 5.1).

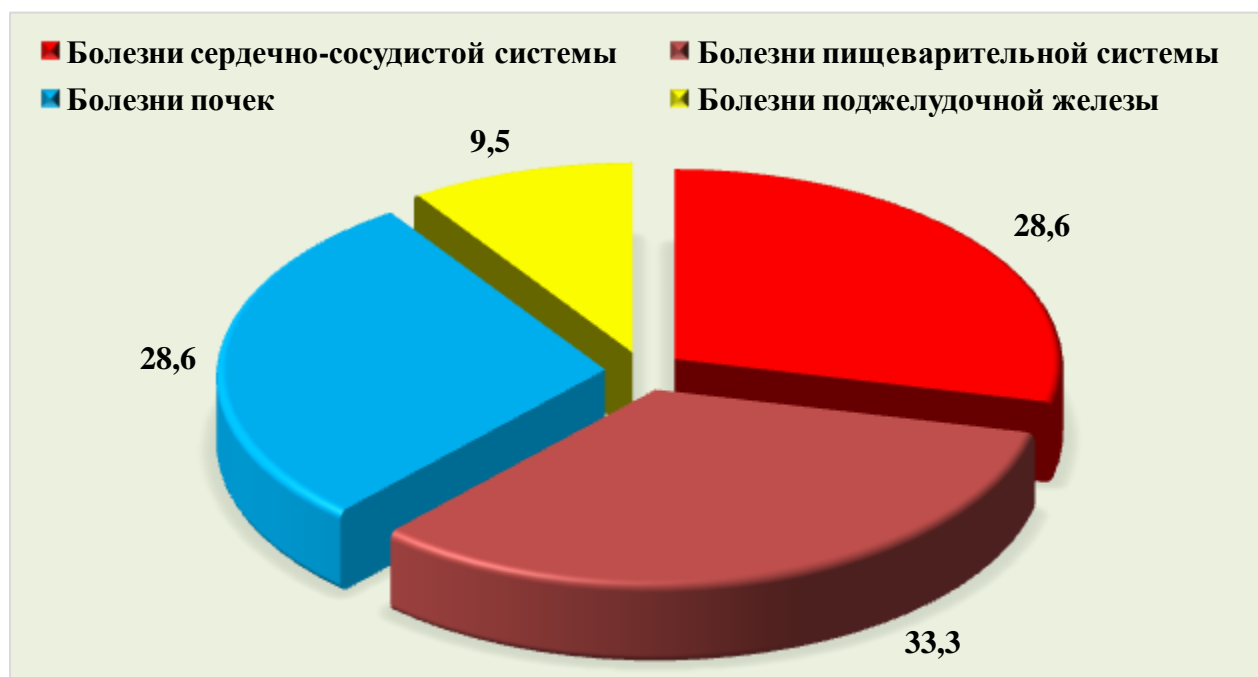


Рисунок 5.1.-Сопутствующие заболевания у больных дерматитами (%)

В результате исследования мы не отметили достоверной разницы в содержании десквамированных эндотелиальных клеток в зависимости от пола и возраста как в контрольной группе, так у больных дерматитами (таблица 5.1).

Таблица 5.1.-Содержание десквамированных эндотелиальных клеток в зависимости от пола

Основная группа(n=60)	ДЭК (10 ⁴ /л)	Средний возраст (лет)	Средний вес (кг)	Рост (см)
Мужчины (n=26)	10,2±0,7	36,5±3,7	65,6±3,7	169,0±2,1
Женщины (n=34)	10,3±0,7	38,8±2,9	62,3±2,4	158,9±1,5
P	>0,05	>0,05	>0,05	<0,001
Контрольная группа(n=20)	ДЭК (10 ⁴ /л)	Средний возраст (лет)	Средний вес (кг)	Рост (см)
Мужчины (n=6)	3,5±0,2	22,2±0,2	59,2±3,3	165,3±2,8
Женщины (n=14)	4,1±0,3	26,9±2,7	52,6±1,6	157,4±0,9
P	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05

Примечание- p – статистическая значимость показателей между полами

Результаты исследования других маркёров эндотелиальной дисфункции, отражающие сосудисто-тромбоцитарный и коагуляционный гемостаз, показали, что в группе контроля уровень фактора Виллебранда в плазме крови находился в пределах нормативных показателей – $117,7 \pm 4,1\%$. Так, у мужчин в данной группе уровень фактора Виллебранда составил $122,5 \pm 7,0\%$, у женщин – $115,6 \pm 5,1\%$ (таблица 5.2).

Таблица 5.2.-Содержание фактора фон Виллебранда, фибриногена и тромбоцитов в группе контроля в зависимости от пола

Пол	Фактор Виллебранда (%)	Фибриноген (г/л)	Тромбоциты ($10^6/л$)
Мужчины (n=6)	$122,5 \pm 7,0$	$2,2 \pm 0,1$	$220 \pm 5,8$
Женщины (n=14)	$115,6 \pm 5,1$	$2,4 \pm 0,1$	$234,5 \pm 5,7$

Что касается основной группы, то результаты исследования показали повышение уровня фактора Виллебранда ($130,5 \pm 2,0\%$). Так, у больных мужчин дерматитами он составил в среднем $132,1 \pm 2,8\%$, у женщин – $129,3 \pm 2,8\%$ (рисунок 5.2).

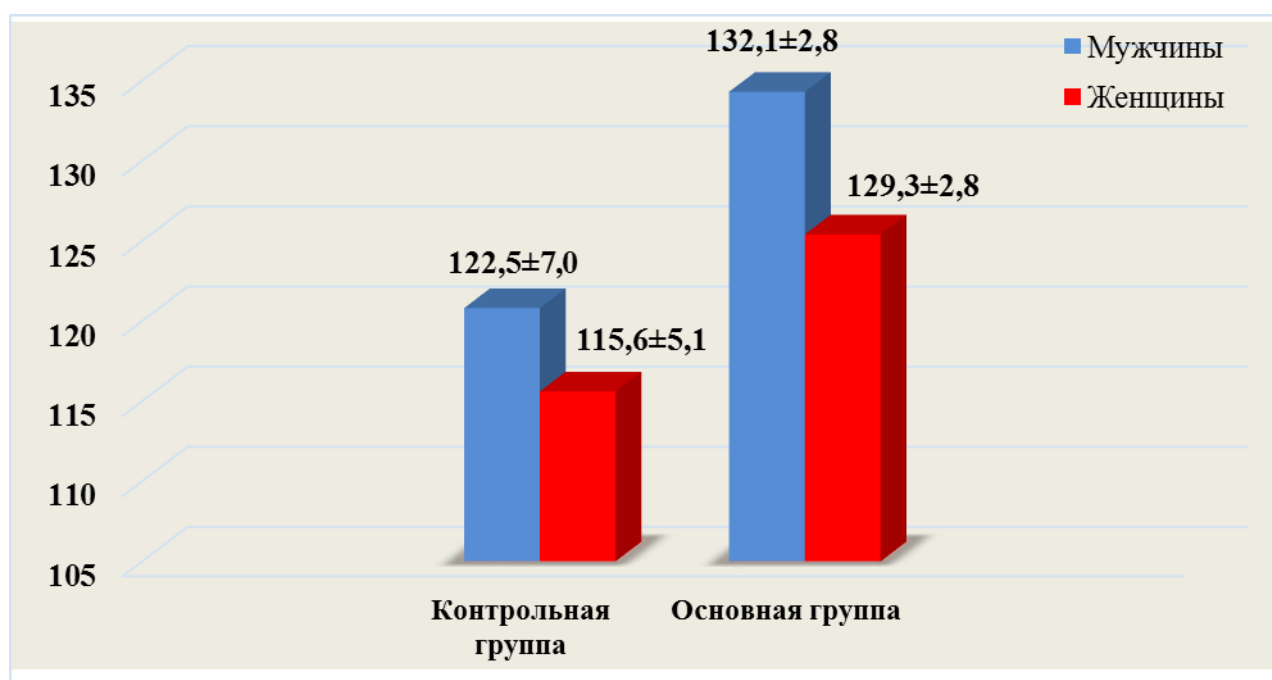


Рисунок 5.2.-Сравнение уровня фактора фон Виллебранда в обследованных группах в зависимости от пола (%)

Исходные уровни оцениваемых показателей состояния сосудисто-тромбоцитарного и плазменного гемостаза в основной группе в зависимости от пола представлены в таблице 5.3.

Таблица 5.3.-Содержание фактора фон Виллебранда, фибриногена и тромбоцитов в зависимости от пола у больных дерматитами

Пол	Фактор Виллебранда (%)	Фибриноген (г/л)	Тромбоциты ($10^6/л$)
Мужчины (n=26)	132,1±2,8	2,7±0,1	265,1±7,2
Женщины (n=34)	129,3±2,8	2,8±0,1	256,2±6,1

В ходе исследования, мы изучили зависимость показателей дисфункции эндотелия от длительности заболевания. Полученные данные приведены в таблице 5.4.

Таблица 5.4.-Среднее содержание показателей дисфункции эндотелия в зависимости от длительности заболевания

Длительность заболевания	Количество ДЭК ($10^4/л$)	Фактор Виллебранда (%)	Количество тромбоцитов ($10^6/л$)	Концентрация фибриногена (г/л)
до 1 месяца(n=42)	9,4	128,6	258	2,7
от 1 до 3 месяцев(n=11)	12,9	132,7	266,4	2,7
более 3 месяцев(n=7)	11,1	137,1	268,6	2,9

Длительность течения заболевания зависит от степени тяжести. Так, при лёгком течении болезни длительность составила от нескольких дней до 1 месяца, что и наблюдалось у всех пациентов с контактным дерматитом. При тяжёлой и средней степени тяжести давность болезни до 1 месяца была у 22 пациента, от 1 до 3 месяцев – у 11 пациента, больше 3 месяцев – у 7 пациента. Отмечается повышение всех показателей поражения сосудистого эндотелия при длительности

заболевания от 1 до 3 месяцев и более 3 месяцев, в сравнении с давностью болезни до 1 месяца. Следовательно, при данных клинических формах дерматита происходят выраженные изменения микроциркуляции, которые сопровождаются спазмом сосудов, тромбообразованием и усилением адгезии лейкоцитов к эндотелию.

Нарушения в системе микроциркуляции кожи способствуют поддержанию процессов воспаления в коже. При развитии аллергодерматозов в патологический процесс вовлекаются сосуды микроциркуляторного русла с изменением их тонуса. Сосудистый тонус обеспечивает регуляцию просвета сосуда в зависимости от изменяющихся условий кровотока под контролем сосудистого эндотелия [145, 146].

В связи с тем, что у 21 (35%) наблюдаемых нами больных имелись соматические заболевания (гипертоническая болезнь, хронический пиелонефрит, гастрит, холецистит, панкреатит), мы изучили влияние сопутствующей патологии на состояние эндотелия и сравнили эти данные с данными больных без сопутствующей патологии (таблица 5.5).

Таблица 5.5.-Содержание десквамированных эндотелиальных клеток, фактора Виллебранда, фибриногена и тромбоцитов у больных с сопутствующей патологией и без неё (M±m)

Показатели	Основная группа (n=60)					
	С сопутствующей патологией (n=21)			Без сопутствующей патологии (n=39)		
	До лечения	После лечения	P	До лечения	После лечения	P
ДЭК (10 ⁴ /л)	11,6±0,8	4,6±0,3	<0,001	9,5±0,6	4,2±0,2	<0,001
Фактор Виллебранда (%)	130,0±3,9	123,8±3,6	<0,05	130,8±2,3	120,1±2,5	<0,01
Фибриноген (г/л)	2,8±0,1	2,4±0,1	<0,01	2,7±0,1	2,4±0,1	<0,001
Тромбоциты (10 ⁶ /л)	271,7±6,5	215,2±7,0	<0,001	254,9±5,5	218,3±6,5	<0,001

Примечание- p – статистическая значимость различия показателей до и после лечения (по T-критерию Вилкоксона)

Как видно из таблицы, у больных дерматитами с сопутствующей патологией десквамированных эндотелиальных клеток было больше, в сравнении с больными без сопутствующих заболеваний ($11,6 \pm 0,8 \times 10^4/\text{л}$ и $9,5 \pm 0,6 \times 10^4/\text{л}$, соответственно). Что касается уровня фактора фон Виллебранда, концентрации фибриногена и количества тромбоцитов, то значимых изменений в обследуемых группах отмечено не было.

Соматические заболевания больше зарегистрированы при аллергическом дерматите и токсикодермии (47,6% и 33,3% соответственно), чем при контактном дерматите (19,1%).

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что при сравнении количества ДЭК, тромбоцитов и концентрации фибриногена по половому показателю как в группе контроля, так и в основной группе, достоверных отличий не отмечено. Тем не менее, было выявлено повышение уровня фактора Виллебранда у мужчин в сравнении с женщинами ($132,1 \pm 2,8\%$ и $129,3 \pm 2,8\%$, соответственно).

Течение дерматитов находится в тесной зависимости с её клиническими формами и степенью тяжести поражения эндотелия сосудов.

Наибольшие нарушения состояния эндотелия сосудов отмечаются у пациентов с сопутствующей патологией, которые проявляются повышенной десквамацией эндотелия при токсикодермии и аллергическом дерматите.

Обсуждение результатов

Изучение функции эндотелия вызывает особый интерес. Считается, что расстройства его функции могут способствовать развитию практически всех болезней сердечнососудистой системы, сахарного диабета, аутоиммунной и онкологической патологии, а также и кожных заболеваний. Исследование эндотелиальной функции имеет некоторые трудности. С одной стороны эндотелиальная дисфункция способствует тромбообразованию, сужению сосудов, расстройству кровообращения и микроциркуляции. С другой стороны, гипоксия является агрессивным фактором для эндотелия сосудов и может привести к нарушению его функции.

В патогенезе аллергического воспаления кожи наряду с изменением клеточных мембран, метаболизма, иммунного статуса, гемостаза отмечают нарушения микроциркуляции [109], существенная роль при этом отводится эндотелию кровеносных сосудов, который при активации синтезирует провоспалительные молекулы и отвечает на определенные стимулы, исходящие от кожи, в частности, от дермы.

Исследование посвящено изучению роли повреждения и дисфункции эндотелия у больных с различными формами дерматита, которые встречаются в 30-40% всех случаев острых и хронических поражений кожи. Предпосылкой для настоящего исследования послужили данные о неуклонной тенденции к росту числа больных дерматитами, причём частота их возрастает из года в год [7, 21, 135], что и определило актуальность проблемы в необходимости более глубокого изучения патогенеза дерматитов.

Особенности клиники и течения дерматитов были изучены у 140 пациентов, страдающих различными формами дерматита. Все больные находились на стационарном и амбулаторном лечении в кожно-венерологическом отделении Городской клинической больницы №1 г. Душанбе (глава 3).

Результаты проведённого исследования показали, что большинство больных находились в трудоспособном возрасте, средний возраст которых составил $36,5 \pm 1,4$ лет.

Полученные в ходе настоящего исследования данные о распространённости заболеваемости дерматитами в зависимости от возраста и пола показали, что как среди мужчин, так и женщин подавляющее число больных были пациенты молодого и среднего возраста (47,8%). Заболеваемость встречается у женщин более чем в 1,8 раза чаще в сравнении с мужчинами (91 против 49), что не противоречит литературным данным [122].

Установлено, что в зависимости от клинических форм в Таджикистане чаще регистрируются аллергический дерматит (46,4%) и токсикодермия (29,3%), реже контактный дерматит (24,3%) и наибольшее число пациентов среди этих форм встречаются лица женского пола в сравнении с мужским. Так, при контактном дерматите – 61,8% против 38,2%, при аллергическом дерматите – 72,3% против 27,7%, при токсикодермии – 56,1% против 43,9%.

В данной работе показано, что течение дерматитов зависит от её клинических форм и степени тяжести. В очагах поражения при всех формах дерматита наблюдалась выраженная эритема и отёчность. Ложный полиморфизм был отмечен при аллергическом и токсико-аллергическом дерматитах, очаги поражения имели симметричный характер с нечёткими границами. Выраженная диссеминация наблюдалась при аллергическом дерматите, отмечалось множество папулёзных элементов плотной консистенции, единичные буллы, эрозии, следы расчёсов, покрытые геморрагическими корочками. Субъективно всех больных беспокоил зуд и жжение. Наиболее тяжело протекала токсикодермия, при которой в очагах поражения наблюдалось множество везикулёзных и буллёзных элементов. Местами буллы и везикулы вскрывались с образованием эрозий и мокнущих, которые в последующем покрывались коричневыми и желтоватыми корочками. Заболевание сопровождалось недомоганием, слабостью, ознобом, незначительной болезненностью. Лёгкое течение было отмечено у пациентов с контактными дерматитами. Клинически в очагах поражения на фоне гиперемии и отёчности отмечались единичные папулы красного цвета, плотноэластической консистенции, шелушение. Границы очагов поражения были чёткие.

Следует отметить, что из общего количества больных жителей села было

62,1%, жителей города – 37,9 %. Из 87 пациента, проживающих в селе, у 40 (46%) диагностирован аллергический дерматит, у 26 (29,9%) – токсико-аллергический дерматит и у 21 (24,1%) – контактный дерматит. У городских пациентов (53 человек) аллергический дерматит диагностирован у 25 (47,2%), токсико-аллергический дерматит – у 15 (28,3%) пациента и контактный дерматит – у 13 (24,5%) пациента.

Таким образом, из 140 пациентов аллергическим дерматитом и токсикодермией болеют чаще, чем контактным дерматитом (75,7% против 24,3%). Заболеваемость дерматитами среди жителей села в 1,6 раза выше, чем среди жителей города (62,1% против 37,9%). Как у жителей села, так и города, чаще диагностируются аллергический дерматит, чем контактный дерматит (46,4% против 24,3%). Заболеваемость среди женщин в 1,8 раза выше, чем среди мужчин (65% против 35%). Кроме того, всеми формами дерматита также женщины болеют чаще, чем мужчины. Тяжёлая форма течения отмечена у больных токсикодермией (n=41, 29,3%), средней тяжести – у больных аллергическим дерматитом (n=65, 46,4%) и лёгкая форма – у больных контактным дерматитом (n=34, 24,3%).

Важным этапом данного исследования явилось изучение показателей, характеризующих состояние сосудисто-тромбоцитарного взаимодействия и плазменного гемостаза при различных формах дерматита (глава 4).

Для решения поставленной задачи обследовано 60 больных с различными формами дерматита в равных количествах (контактный, аллергический и токсико-аллергический) в возрасте от 11 до 84 лет. Средний возраст пациентов составил $37,8 \pm 2,3$ года, при давности заболевания – $1,95 \pm 0,5$ месяцев. Из них женщин было 34 (57%), мужчин – 26 (43%). Наибольшее число пациентов отмечено в возрастных группах от 11 до 20 лет и от 21 до 30 лет (20% и 23,3%, соответственно). В группу контроля вошли 20 лиц, не предъявляющих жалоб на состояние здоровья и без клинических признаков патологии кожи. Средний возраст обследованных составил $25,5 \pm 2,0$ года (от 21 до 47 лет), из них женщин было 14 (70%), мужчин – 6 (30%).

Данная работа выполнялась как комплексное клинико-биохимическое исследование функции эндотелия. Проводилось изучение тромбоцитарного и плазменного гемостаза с определением биохимических маркёров таких, как фактор фон Виллебранда, тромбоциты, фибриноген, а также оценивалась клеточная реакция эндотелия при различных клинических формах дерматита с применением фазово-контрастной микроскопии, позволяющая подсчитать количество десквамированных эндотелиоцитов.

В данной работе установлено, что наибольшие нарушения состояния эндотелия, сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза отмечены у больных токсикодермией и аллергическим дерматитом. Эти нарушения выражались повышенной десквамацией эндотелия ($13,8 \pm 0,4 \times 10^4/\text{л}$ и $11,1 \pm 0,6 \times 10^4/\text{л}$, соответственно), увеличением в крови концентрации фактора фон Виллебранда ($134,3 \pm 3,4\%$ и $130,3 \pm 3,9\%$, соответственно), фибриногена ($2,7 \pm 0,1$ г/л и $2,8 \pm 0,1$ г/л, соответственно) и количества тромбоцитов ($278,3 \pm 6,1 \times 10^6/\text{л}$ и $263,3 \pm 4,9 \times 10^6/\text{л}$, соответственно).

Содержание циркулирующих в крови десквамированных эндотелиоцитов, фактора фон Виллебранда, фибриногена и тромбоцитов отражают степень повреждения сосудов, что подтверждается высокими значениями этих показателей у больных с тяжёлой (токсикодермия) и средней (аллергический дерматит) степени тяжести заболевания. При токсикодермии и аллергическом дерматите высыпания носят генерализованный характер на фоне выраженной гиперемии и отёчности, имеются множество экссудативных элементов, эрозий, следы расчёсов, покрытые геморрагическими корочками. Эти очаги поражения вовлекают в патологический процесс эндотелий сосудов, приводят к нарушению его целостности, что способствует увеличению количества микроагрегатов в сосудистом русле, расстройству тканевого метаболизма, к дистрофическим и некробиотическим процессам и формированию воспалительных элементов кожи – эритемы, папул, везикул, пустул.

Таким образом, в результате исследования установлено, что нарушение целостности сосудистого эндотелия является одним из патогенетических

факторов развития дерматитов. Выявлена некоторая взаимосвязь между активностью воспалительного процесса кожи и повреждением эндотелия. Установлены патогенетические механизмы формирования дисфункции эндотелия. Уровень ДЭК и фактора фон Виллебранда в плазме крови являются экспериментально и клинически доказанными маркерами эндотелиальной дисфункции, позволяющие количественно оценить наличие и степень выраженности нарушения функционального состояния эндотелия при различных формах дерматита. Простота и доступность методов определения уровня ДЭК и фактора фон Виллебранда позволят не только расширить знания относительно эндотелиальной дисфункции, применить их в исследовательской и клинической работе, а также своевременно назначить патогенетическую терапию, направленную на восстановление повреждённого эндотелия у больных с данной патологией и может иметь диагностическое значение.

При изучении зависимости дисфункции эндотелия при различии пола, от длительности течения дерматитов, частоты обострений и наличия сопутствующей патологии больные распределены на несколько групп (глава 5).

В результате исследования мы не отметили достоверной разницы в содержании десквамированных эндотелиальных клеток в зависимости от пола как в контрольной группе, так у больных дерматитами. Результаты исследования по определению уровня фактора Виллебранда показали повышение данного маркера у больных мужчинами дерматитами ($132,1 \pm 2,8\%$) в сравнении с женщинами ($129,3 \pm 2,8\%$).

Установлена взаимосвязь между маркерами дисфункции эндотелия и длительностью клинического течения дерматитов. Отмечено повышение показателей поражения сосудистого эндотелия при длительности заболевания от 1 до 3 месяцев и более 3 месяцев, в сравнении с давностью болезни до 1 месяца.

При сравнении показателей функционального состояния эндотелия у больных дерматитами с сопутствующей патологией, установлено увеличение количества десквамированных эндотелиальных клеток, в сравнении с больными без сопутствующих заболеваний ($11,6 \pm 0,8 \times 10^4/\text{л}$ и $9,5 \pm 0,6 \times 10^4/\text{л}$, соответственно).

Исследования показали, что уровень фактора фон Виллебранда и концентрация фибриногена в обследуемых группах значимо не отличались. Изменения выявлены по содержанию количества тромбоцитов. Отмечено, что у пациентов с сопутствующей патологией количество тромбоцитов больше, чем у больных дерматитами без сопутствующей патологии ($271,7 \pm 6,5 \times 10^6/\text{л}$ против $254,9 \pm 5,5 \times 10^6/\text{л}$).

Данное исследование позволило акцентировать внимание на проблему факторов риска дисфункции эндотелия. Полученные результаты подтверждают данные о возможном влиянии соматической патологии на развитие заболевания кожи [168], которые могут провоцировать и усугублять течение дерматитов. Выявленные соматические болезни, такие как язвенный гастрит (33,3%), ИБС, артериальная гипертензия (28,6%), пиелонефрит (28,6%), сопровождаются микрососудистым повреждением [87] и могут являться факторами риска ДЭ.

Таким образом, результаты проведённого исследования показали, что при сравнении количества ДЭК, тромбоцитов и концентрации фибриногена по половому показателю как в группе контроля, так и в основной группе, достоверных отличий не отмечено. Тем не менее, было выявлено повышение уровня фактора Виллебранда у мужчин в сравнении с женщинами ($132,1 \pm 2,8\%$ и $129,3 \pm 2,8\%$, соответственно). Наибольшие нарушения состояния эндотелия сосудов отмечены у пациентов с сопутствующей патологией, которые проявлялись повышенной десквамацией эндотелия при токсикодермии и аллергическом дерматите. Группой риска в развитии дисфункции эндотелия являются больные с тяжёлой формой дерматита (токсикодермия), а также больные с сопутствующей патологией, у которых отмечены выраженные нарушения всех показателей состояния сосудистого эндотелия.

Не вызывает сомнения важность изучения состояния эндотелия у больных дерматитами после проведённого патогенетического стационарного и амбулаторного лечения. Биологические маркёры можно использовать не только с целью оценки активности воспаления, но и в качестве показателей эффективной терапии [15].

В исследовании была проведена оценка состояния эндотелия в исследуемых группах, которая показала, что до начала базисной терапии все исследуемые показатели достоверно отличались от контрольных значений. После окончания лечения отмечена положительная динамика обратного развития изменённых ранее гемостатических показателей и восстановление нарушенных функций эндотелия.

Установлена определённая закономерность у пациентов с дерматитами, что при обратном развитии воспалительного процесса кожи происходит снижение выраженности изменений со стороны циркулирующих в крови маркёров ДЭ. При токсикодермии, аллергическом дерматите и контактном дерматите содержание ДЭК составило $5,4 \pm 0,2 \times 10^4$ /л, $4,2 \pm 0,3 \times 10^4$ /л и $3,5 \pm 0,1 \times 10^4$ /л, соответственно; уровень фактора фон Виллебранда – $126,0 \pm 2,3\%$, $122,0 \pm 4,1\%$ и $116,3 \pm 3,7\%$, соответственно; содержание фибриногена – $2,3 \pm 0,1$ г/л, $2,5 \pm 0,1$ г/л и $2,4 \pm 0,1$ г/л, соответственно; тромбоцитов – $212,8 \pm 7,9 \times 10^6$ /л, $224,1 \pm 6,3 \times 10^6$ /л и $214,8 \pm 10,8 \times 10^6$ /л, соответственно.

На сегодняшний день имеется довольно широкий ряд современного оборудования и анализаторов для лабораторной диагностики, позволяющий эффективно проводить комплексный анализ. Современная технология позволяет оптимизировать обследование больных и контролировать результаты терапии с использованием специфических лабораторных тестов, что имеет не только медицинское, но и социально-экономическое значение.

В ходе проведённого исследования, мы попытались дать количественную характеристику наличия и выраженности нарушений эндотелия сосудов у пациентов при различных видах дерматита и разработать подход к совершенствованию ранней диагностики поражения сосудов на основе определения уровней циркулирующих маркёров ДЭ в плазме крови.

Для борьбы с эндотелиальной дисфункцией важное значение имеют здоровый образ жизни, рациональное питание, адекватная физическая нагрузка [253], прекращение курения [81, 149, 194, 250] и злоупотребление алкоголем [14]. Физические упражнения вызывают увеличение NO [60, 81, 184, 185, 215], а

большое употребление соли подавляет действие NO в периферических резистивных сосудах [32, 48, 53].

В заключении следует отметить, что результаты проведённого исследования свидетельствуют о физиологической и клинической значимости оценки дисфункции эндотелия у пациентов с дерматитами и возможности определения уровней циркулирующих маркёров для ранней диагностики.

Заключение

Основные научные результаты диссертации

1. Исследования показали, что среди обследованных больных чаще всего встречались аллергический дерматит (46,4%) и токсикодермия (29,3%), реже контактный дерматит (24,3%). Уровень заболеваемости выше среди женщин, по сравнению с мужчинами (65% против 35%). Сельские жители болеют в 1,6 раза чаще городских (62,1% против 37,9%). Как среди мужчин, так и женщин подавляющее число больных были пациенты молодого и среднего возраста (47,8%) [22-А].

2. Одним из патогенетических звеньев дерматитов является нарушение целостности эндотелия сосудов, на что указывает значительное повышение уровня десквамированных эндотелиальных клеток ($10,2 \pm 0,5 \times 10^4/\text{л}$), концентрация фактора фон Виллебранда ($130,5 \pm 2,0\%$), фибриногена ($2,7 \pm 0,1 \text{ г/л}$), и количество тромбоцитов ($260,8 \pm 4,4 \times 10^6/\text{л}$) в периферической крови. Поэтому определение данных маркёров дисфункции эндотелия у больных дерматитами имеет важную диагностическую ценность [3-А, 4-А, 5-А, 6-А, 9-А, 13-А, 14-А, 15-А, 17-А, 18-А, 20-А, 21-А].

3. Наибольшие изменения показателей состояния эндотелия, сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза отмечаются у больных токсикодермией и аллергическим дерматитом, чем у больных простым контактным дерматитом, очевидно, поэтому высыпания на коже более обильные, носят генерализованный характер, на фоне выраженной гиперемии и отёчности кожи имеются множество экссудативных элементов [3-А, 5-А, 7-А, 14-А, 16-А, 17-А].

4. У больных дерматитами с сопутствующей патологией отмечается более выраженное поражение сосудов, поэтому количество десквамированных эндотелиальных клеток значительно выше ($11,6 \pm 0,8 \times 10^4/\text{л}$), чем у больных без сопутствующих заболеваний ($9,5 \pm 0,6 \times 10^4/\text{л}$).

5. Исследования показали эффективность базисной терапии при дерматитах, на что указывает снижение уровня циркулирующих в крови десквамированных

эндотелиоцитов, фактора фон Виллебранда, концентрации фибриногена и количества тромбоцитов, а также регресс высыпных элементов [3-А, 4-А, 5-А, 8-А, 12-А, 14-А, 17-А].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Полученные результаты позволяют оценить клиническое течение и эффективность применяемого лечения у больных дерматитами, с учётом возможности коррекции выявленных нарушений эндотелия сосудов кожи и с целью назначения профилактических мероприятий.
2. В качестве метода оценки выраженности повреждения эндотелия и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза целесообразно исследование циркулирующих десквамированных эндотелиальных клеток, активности фактора фон Виллебранда и количества тромбоцитов в крови у больных дерматитами.
3. Исследование показателей функционального состояния эндотелия рекомендуется проводить для выявления ранних проявлений дерматологических заболеваний, сопровождающихся поражением сосудов, и уменьшить риск их развития.
4. Результаты исследования рекомендуются использовать в виде методических пособий для практического здравоохранения, а также в учебном процессе при подготовке студентов медицинских ВУЗов.

Список литературы

Список использованных источников

1. Айвазова Т.В. Клиническое значение фактора роста эндотелия сосудов и его растворимого рецептора 2 типа у больных экссудативной формой псориаза: дис. ... канд. мед. наук / Т.В. Айвазова. – Москва, 2008. – 115 с.
2. Алиева Дж.Н. Роль дисфункции эндотелия у беременных с гестозом на фоне сахарного диабета: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Дж. Н. Алиева. – Москва, 2011. – 27 с.
3. Аметов А.С. Эндотелиальная дисфункция при СД 2 типа и пути её коррекции Диабетом МВ / А.С. Аметов, О.Л. Соловьева // Вестник последипломного медицинского образования. Научно-практический и информационный журнал. – 2008. – № 3-4. – С. 80-90.
4. Андрейчин Ю.М. Состояние сосудистого эндотелия при верхнечелюстном синусите / Ю.М. Андрейчин // Материалы IV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. – Москва, 2012. – С. 21-22.
5. Артюшкова Е.Б. Принципы фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции препаратами с различными механизмами действия (экспериментальное исследование): автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Е.Б. Артюшкова. – Старая Купава, 2009. – 11 с.
6. Бабушкина А.В. L-аргинин с точки зрения доказательной медицины / А.В. Бабушкина // Укр. мед. часопис.–2009.– № 6 (74). – С. 43-48.
7. Беловол А.Н. Дисфункция сосудистого эндотелия у больных псориазом / А.Н. Беловол // Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии. – 2010. – № 1. – С. 17-21.
8. Бельчина Ю.Б. Состояние эндотелия у больных сахарным диабетом 1-го типа и метаболической кардиомиопатией / Ю.Б. Бельчина, Л.К. Соколова // Лікі України, діабет і серце. – 2013. – № 4 (170). – С. 65-68.
9. Бердовская А.Н. Влияние инфекционного агента на морфофункциональное состояние эндотелия у детей с врождёнными пороками сердца после оперативной коррекции / А.Н. Бердовская, Т.А. Лавник // Актуальные вопросы инфектологии:

- сб.тр. Гродн. гос. мед. универ. – Г., 2012. – С. 30-33.
10. Бережанская С.Б. Роль оксилипинов в формировании эндотелиальной дисфункции и нарушений гемостаза при перинатальной патологии / С.Б. Бережанская, А.С. Тодорова, Е.А. Лукьянова // Педиатрия. – 2011. – Т. 90, № 1. – С. 137-141.
 11. Бережанский П.В. Современные представления об участии микроциркуляторных нарушений в патогенезе аллергического воспаления / П.В. Бережанский, И.М. Мельникова, Ю.Л. Мизерницкий // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2012. – Т. 11, № 4 (44). – С. 4-11.
 12. Беренбейн Б.А., Студницин А.А. Аллергический дерматит. Дифференциальная диагностика // Дифференциальная диагностика кожных болезней; руководство для врачей / Под ред. Б.А. Беренбейна, А.А. Студницина. М: Медицина. – 1989. – 672 с.
 13. Берковская М.А. Маркеры воспаления и показатели систем коагуляции и фибринолиза у женщин в постменопаузе с метаболическим синдромом: автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.А. Берковская. – Москва, 2011. – 27 с.
 14. Билецкий С.В. Эндотелиальная дисфункция и патология сердечно-сосудистой системы / С.В. Билецкий, С.С. Билецкий // Внутренняя медицина. – 2008. – Т. 2, № 8. – С. 36-41.
 15. Биологические маркеры атопического воспаления при аллергических заболеваниях как предикторы развития бронхиальной астмы в будущем / Д.В. Козырицкая [и др.] // Педиатрия. – 2007. – Т. 86, № 4. – С. 9-13.
 16. Богачева Н.А. Новые наружные средства в комплексной терапии больных с контактным аллергическим дерматитом и экземой / Н.А. Богачева // Лечащий врач. – 2007. – № 9. – С. 86-87.
 17. Боева Н.А. Эндотелиальная дисфункция и структурно-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы при абдоминальном ожирении: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.А. Боева. – Иваново, 2010. – 23 с.
 18. Божедомов А.Ю. Фактор роста эндотелия сосудов как показатель адаптации пострадавших к термической травме / А.Ю. Божедомов // Фундаментальная наука

- и клиническая медицина – человек и здоровье: тез. докл. 17-й Всерос. мед.-биол. конф. мол. исследователей. – СПб, 2014. – С. 52-53.
19. Болотная Л.А. Использование препаратов магния в комплексной терапии атопического дерматита / Л.А. Болотная, Ю.В. Качук // Международный медицинский журнал. – 2007. – № 2. – С. 119-123.
 20. Борисова О.Л. Функциональное состояние эндотелия сосудов у спортсменов / О.Л. Борисова, А.Д. Викулов // Ярославский педагогический вестник. – 2011. – Т. 3, № 1. – С. 82-85.
 21. Бутов Ю.С. Антигистаминная терапия – основа современного лечения аллергодерматозов / Ю.С. Бутов, М.В. Тарасова, Ю.А. Родина // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2005. – № 5. – С. 31-33.
 22. Вельтищев Ю.Е. Дерматиты: Справочник практического врача / Ю.Е. Вельтищев, Ф.И. Комаров, С.М. Навашин; под ред. А.И. Воробьева. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1990. – Т. 1. – 432 с.
 23. Верховилова А.В. Влияние эндотелиальной дисфункции на характер нарушений кровообращения в сосудах глаза / А.В. Верховилова // Российский аллергологический журнал. – 2012. – №1, вып.1. – С. 75-76.
 24. Виноградов А.А. Вазомоторная форма эндотелиальной дисфункции при системных васкулитах и системных заболеваниях соединительной ткани: дис. ... канд. мед. наук / А.А. Виноградов. – Ярославль, 2007. – 187 с.
 25. Влияние наружной контрапульсации на вазорегулирующую и атромбогенную функции сосудистого эндотелия у больных стенокардией напряжения / В.В. Рябов [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – Т. 28, № 1. – С. 11-16.
 26. Влияние различных методов лечения больных с диафизарными переломами костей голени на реологию крови / В.В. Писарев [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2011. – № 4 (62). – С. 23-29.
 27. Возрастные особенности функции эндотелия и микроциркуляции при гипоксическом стрессе / О.В. Коркушко [и др.] // Кровообращение и гемостаз. – 2007. – № 2. – С. 15-19.
 28. Воронина Л.П. Клинико-диагностическое и прогностическое значение

- исследования дисфункции эндотелия и ремоделирования миокарда при бронхиальной астме: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Л.П. Воронина. – Астрахань, 2012. – 48 с.
29. Воронков А.В. Эндотелиальная дисфункция и пути её фармакологической коррекции: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А.В. Воронков. – Волгоград, 2011. – 47 с.
30. Гайдукова И.З. Клинико-диагностическое значение дисфункции эндотелия в развитии сердечно-сосудистой патологии у больных псориазическим артритом: дис. ... канд. мед. наук / И.З. Гайдукова. – Саратов, 2011. – 131 с.
31. Глазова Т. Г. Структурно-функциональные изменения клеток крови и эндотелия при бронхиальной астме у детей: дис. ... д-ра мед. наук / Т.Г. Глазова. – Иваново, 2014. – 268 с.
32. Головченко Ю.И. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции / Ю.И. Головченко, М.А. Трещинская // *Consilium medicum*. – 2008. – № 11. – С. 38-40.
33. Гомазков О.А. Эндотелий – «эндокринное дерево» / О.А. Гомазков // – *Природа*. – 2000. – № 5. – С. 38-46.
34. Гурьев Д.Л. Прогностическое значение определения антигена фактора фон Виллебранда при артериальной гипертензии во время беременности и внутриутробной задержке роста плода / Д.Л. Гурьев, М.Б. Охупкин, Н.Е. Абайтова // *АГ-Инфо*. – 2007. – № 4. – С. 42-44.
35. Демидова М.А. Эпидемиологические и фармакоэкономические аспекты применения антигистаминных препаратов в лечении больных экземой / М.А. Демидова, Е.В. Богданова // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. – 2009. – № 2. – С. 46-48.
36. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток в крови / Н.Н. Петрищев, О.А. Беркович, Т.Д. Власов [и др.] // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2001. – № 1. – С. 50-52.
37. Диагностическое значение маркеров повреждения эндотелия сосудов при термической травме / В.В. Моррисон [и др.] // *Саратовский научно-медицинский*

- журнал. – 2011. – Т. 7, № 3. – С. 629-632.
38. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия / С.П. Власова [и др.]; под ред. П.А. Лебедева. – Самара: ООО «Офорт», 2010. – 192 с.
39. Дисфункция сосудистого эндотелия и методы её коррекции цитопротекторами / В.П. Михин [и др.] // Поликлиника. – 2008. – № 5. – С. 52-55.
40. Дисфункция эндотелия у больных с острым коронарным синдромом / Уразовская И.Л. [и др.] // Креативная кардиология. – 2009. – № 1. – С. 50-54.
41. Желтова А.А. Фармакологическая коррекция дисфункции эндотелия и ишемии миокарда в условиях экспериментального дефицита магния: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.А. Желтова. – Волгоград, 2012. – 24 с.
42. Запрягаева М.Е. Антиген фактора фон Виллебранда в оценке функционального состояния эндотелия у больных системной красной волчанкой / М.Е. Запрягаева, Э.С. Мач, А.А. Баранов // Научно-практическая ревматология. – 2004. – № 3. – С. 31-33.
43. Значение определения нитритов - нитратов как маркеров дисфункции эндотелия при сердечно-сосудистой патологии / Л.А. Лапшина [и др.] // Укр. мед. часопис. – 2009. – № 6 (74). – С. 49-53.
44. Зоиров П.Т. Болезни кожи: учебник для студентов-медиков / П.Т. Зоиров. – Душанбе, 2002. – 811 с.
45. Зузенкова Л.В. Функциональное состояние эндотелия у новорожденных в критическом состоянии с постгипоксическими нарушениями сердечно-сосудистой системы, их немедикаментозная коррекция: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л.В. Зузенкова. – Иваново, 2008. – 18 с.
46. Изучение роли эндотелиальной дисфункции в развитии раннего неонатального сепсиса / В.А.Сергеева [и др.] // Эфферентная терапия. – 2010. – Т. 16, № 4. – С. 77-81.
47. Катушенок Е.В. Комплексное лечение больных хронической истинной экземой с использованием фотофореза и лазеротерапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.В. Катушенок. – Москва, 2010. – 19 с.
48. Клиническая эндотелиопроекция / В.И. Мазуров [и др.] // Дисфункция эндотелия.

- Патогенетическое значение и методы коррекции; под ред. Н.Н. Петрищева. – Спб., 2007. – С. 101-120.
49. Коваленко Л.В. Васкулоэндотелиальный фактор роста и десквамированные эндотелиальные клетки у пациентов с ожирением / Л.В. Коваленко, Е.А.Белова // Вестник НГУ. – 2014. – № 78. – С. 125-128.
50. Козлова Н.С. Современное состояние проблемы эндотелиальной дисфункции у больных истинной полицитемией (обзор литературы) / Н.С. Козлова // Аспирантский вестник Поволжья. – 2014. – № 1-2. – С. 50-52.
51. Колбасова Е.А. Циркулирующие эндотелиальные клетки как ранний маркер дисфункции эндотелия у женщин в постменопаузе / Е.А. Колбасова // Здоровье и образование в XXI веке: тез. докл. 14 межд. конгр. РУДН, – Москва, 2012. – Т. 14, № 4. – С. 409-410.
52. Комплексное исследование функции сосудистого эндотелия у больных различного возраста с артериальной гипертонией / А.Т. Тепляков [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – Т. 25, № 3 (1). – С. 7-11.
53. Коноплева Л.Ф. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и методы её коррекции / Л.Ф. Коноплева // Therapia. – 2011. – № 3 (56). – С. 26-30.
54. Коркушко О.В. Возрастные изменения реологических свойств крови и состояния эндотелиальной функции микроциркуляторного сосудистого русла / О.В. Коркушко, Г.В. Дужак // Пробл. старения и долголетия. – 2011. – Т. 20, № 1. – С. 35-52.
55. Корокин М.В. Пути фармакологической коррекции патогенетических нарушений метаболизма оксида азота при моделировании эндотелиальной дисфункции: автореф. дис. ... д-ра мед. наук/ М.В. Корокин. – Москва, 2012. – 48 с.
56. Коррекция эндотелиальной дисфункции комбинацией L-норвалина и мексидола // Е.А. Коновалова [и др.] // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. – 2012. – № 4 (123). Вып. 17/1. – С. 175-180.
57. Кротова М.В. Отдалённые результаты интервенционных вмешательств у пациентов с ишемической болезнью сердца и их взаимосвязь с эндотелиальной

- дисфункцией и состоянием коронарных артерий: автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.В. Кротова. – Иваново, 2011. – 23 с.
58. Кузьминова Н.В. Функциональное состояние сосудистого эндотелия у больных гипертонической болезнью / Н.В. Кузьминова, В.К. Серкова // Украинський терапевтичний журнал. – 2008. – № 2. – С. 21-27.
59. Курбачева О.М. Принципы терапии аллергических заболеваний / О.М. Курбачева // Consilium medicum. Аллергология. – 2002. – Т. 2, № 2. – С. 20-23.
60. Лазуко С.С. Роль индуцированной NO-синтазы в эндотелий-зависимой регуляции тонуса артериальных сосудов при адаптации короткими стрессорными воздействиями / С.С. Лазуко, А.П. Солодков, К.А. Шилин // Вестник ВГМУ. – 2013. – №4 (12). – С. 44-49.
61. Лобанова О.С. Клинико-диагностическое значение эндотелиальной дисфункции у больных ревматоидным артритом в сочетании с артериальной гипертензией: автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.С. Лобанова. – Саратов, 2007. – 28 с.
62. Лупинская З.А. Эндотелий сосудов – основной регулятор местного кровотока / З.А. Лупинская // Вестник КРСУ. – 2003. – № 7. – С.29-36.
63. Лындина М.Л. Влияние курения на развитие дисфункции эндотелия у больных метаболическим синдромом / М.Л. Лындина // Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье: тез. докл. 17-й медико-биолог. конф. мол. исследователей. – Санкт-Петербург, 2014. – С. 275-276.
64. Любин А. В. Состояние эндотелия при электротравме / А. В. Любин, К. Г. Шаповалов // Медицинские науки. Теоретическая медицина. – 2013. – № 2 (26). – С. 27-32.
65. Макацария Н.А. Клиническое значение контроля маркёров эндотелиопатии, воспаления и системы гемостаза в прогнозировании и профилактике осложнённого течения многоплодной беременности: автореф. дис....мед. наук / Н.А. Макацария. – Москва, 2011. – 26 с.
66. Максимович Н.А. Функциональное состояние эндотелия сосудов, центральной гемодинамики и клинические признаки вегетативных расстройств у детей и подростков с различным уровнем факторов риска атеросклероза / Н.А.

- Максимович // Охрана материнства и детства. Рецензируемый научно-практический медицинский журнал. – 2010. – № 1 (15). – С. 19-27.
67. Маркова Е.В. Особенности эндотелиальной дисфункции при псевдоэксфолиативном синдроме / Е.В. Маркова, Д.Т.Некрасова // Российский аллергологический журнал. – 2012. – № 1, вып. 1. – С. 200-201.
68. Мауер С.С. Эндотелиальная дисфункция у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией: дис. ... канд. мед. наук / С.С. Мауер. – Курск, 2014. – 100 с.
69. Меншутина М.А. Механизмы вазомоторной формы дисфункции эндотелия: дис. ... д-ра мед. наук / М.А. Меншутина. – Санкт-Петербург, 2005. – 142 с.
70. Методологические основы выявления эндотелия в периферической крови больных / Р.Д. Агзамова [и др.] // Современные аспекты медицины и биологии: тез. докл. 16-й научно-практ. конф. мол. уч. и студентов. – Ижевск, 2016. – С.61.
71. Методы исследования и клиническое значение агрегации тромбоцитов. Фокус на спонтанную агрегацию / В.И. Козловский [и др.] // Вестник ВГМУ. – 2013. – № 4 (12). – С. 79-91.
72. Милютин О.В. Прогностическая роль С-реактивного белка в развитии риска кардиальных событий / О.В. Милютин, Е.Н. Чичерина // Российский кардиологический журнал. – 2011. – № 1. – С. 71-73.
73. Митрофанова М.Ю. Нарушения гемостаза и функции эндотелия сосудов у больных рожей: автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.Ю. Митрофанова. – Москва, 2010. – 19 с.
74. Михайлов В.В. Основы патологической физиологии: Руководство для врачей / В.В. Михайлов. – М.: Медицина, 2001. – 704 с.
75. Можаяев А.В. Эндотелиальная дисфункция, отклонения реологических свойств крови, уровень бактериальных метаболитов и их значение для диагностики органной дисфункции при различных острых заболеваниях респираторной системы у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.В. Можаяев. – Иваново, 2007. – 22 с.
76. Молекулярные механизмы эндотелиальной дисфункции при венозном

- тромбоэмболизме: современные представления и перспективы дальнейшего изучения (обзор литературы) / А.П. Полякова [и др.] // Трансфузиология. – 2011. – Т. 12. – С. 1248-1265.
77. Пат. 2338192 С1 Российская Федерация, МПК G01N33/49. Способ определения концентрации десквамированных эндотелиальных клеток в цельной крови / Мясоедова Е.Е.; патентообладатель: – Гос. образ. учреж. выс. проф. образ. «Иван. гос. мед. акад. Фед. аген. по здрав. и соц. развитию». - № 2007106158/15; заявл. 19.02.2007; опубл. 20.02.2010. – 6 с.
78. Нам И.Ф. Особенности изменений эндотелиальной дисфункции у больных системной красной волчанкой на фоне различной терапии / И.Ф. Нам, А.П. Ребров // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т.7, № 4. – С. 822-827.
79. Ндоуми Т.М. Эндотелиальная дисфункция и реологические свойства крови при артериальной гипертензии у лиц молодого возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.М. Ндоуми. – Иваново, 2008. – 19 с.
80. Нестеров А.С. Особенности патогенеза и терапии хронических дерматозов при бластоцистной инвазии: автореф. дис.... д-ра мед. наук / А.С. Нестеров.– Санкт-Петербург, 2009. – 40 с.
81. Новикова Н. Дисфункция эндотелия – новая мишень медикаментозного воздействия при сердечно-сосудистых заболеваниях / Н. Новикова // Врач. Ежемесячный научно-практический и публицистический журнал. – 2005. – № 8. – С. 51-53.
82. Новый аспект патогенеза гриппозной инфекции – дисфункция эндотелия кровеносных сосудов / А.А. Азаренок [и др.] // Материалы IV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням, – Москва, – 2012. – С. 13.
83. Об эндотелиальной дисфункции и её терапевтической коррекции у больных псориазом / Ю.М. Штода [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2015. – № 1. – С. 62-66.
84. Оксидативный стресс и повреждение сосудистого эндотелия у больных хроническим алкоголизмом II стадии / А.М. Корякин [и др.] // Наркология. – 2009.

– № 10. – С. 50-53.

85. Особенности показателей оксида азота и других эндотелиальных факторов гемостаза у беременных с анемией во втором триместре гестации / Е.А. Рокотянская [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2009. – Т. 16, № 1. – С. 92-93.
86. Оценка некоторых интерлейкинов у больных системной склеродермией с нарушением вазорегулирующей функций эндотелия / А.М. Басова [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2012. – № 1, вып.1. – С. 38-39.
87. Оценка уровня фактора Виллебранда у пациентов с хронической склеродермической нефропатией / А.М. Басова [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2012. – №1, вып.1. – С.36-37.
88. Панкина Е. С. Нарушения микроциркуляции кожи лица при розацеа и методы их коррекции: дис. ... канд. мед. наук / Е.С. Панкина. – Санкт-Петербург, 2008. – 143 с.
89. Пашковская Н.В. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании диабетической энцефалопатии / Н.В. Пашковская // Современные исследования медико-биологических наук: совершенствование диагностики, разработка средств профилактики и терапии болезней: сб. тр. межд. науч. конф. – Киров, 2013. – С. 74-83.
90. Петрищев Н.Н. Физиология и патофизиология эндотелия / Н.Н. Петрищев, Т.Д. Власов // Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция; под ред. Н.Н. Петрищева. – Спб., 2003. – С. 4-38.
91. Петрищев Н.Н. Типовые формы дисфункции эндотелия / Н.Н. Петрищев, Т.Д. Власов // Дисфункция эндотелия. Патогенетическое значение и методы коррекции; под ред. Н.Н. Петрищева. – Спб., 2007. – С. 5-48.
92. Петухов В.А. Эндотелиальная дисфункция: современное состояние вопроса (по материалам научного симпозиума) / В.А. Петухов // Consilium medicum. – 2008. – № 1. – С. 3-11.
93. Петухова А.В. Клинико-лабораторные особенности течения беременности и родов у женщин с аллергическими заболеваниями: автореф. дис.... канд. мед. наук

- / А.В. Петухова. – Пермь, 2012. – 24 с.
94. Пигарева Ю.Н. Особенности микроциркуляторного русла кожи: механизмы регуляции и современные методы исследования / Ю.Н. Пигарева, А.Б. Салмина, Ю.В. Карачева // Сибирское медицинское образование. – 2013. – № 4. – С. 3-7.
95. Поддубный Д.А. Дисфункция эндотелия у больных болезнью Бехтерева (анкилозирующим спондилитом) / Д.А. Поддубный, А.П. Ребров // Клиническая медицина. – 2007. – № 7. – С. 66-69.
96. Показатель функции эндотелия при посттромбофлебитическом синдроме нижних конечностей / Р.Е. Калинин [и др.] // Славянский венозный форум: тез. докл. межд. конгр. – Витебск, 2015. – С. 27.
97. Применение препарата «Сулодексид» при инфекционных церебральных васкулитаху детей / Н.В. Скрипченко [и др.] // Дисфункция эндотелия. Патогенетическое значение и методы коррекции; под ред. Н.Н. Петрищева. – Спб., 2007. – С. 165-171.
98. Пронина О.А. Развитие детей, перенёсших острую и хроническую гипоксию: автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.А. Пронина. – Воронеж, 2009. – 24 с.
99. Протопопов В.А. Циркулирующие эндотелиоциты при гнойно-воспалительных заболеваниях мягких тканей / В.А. Протопопов, К.С. Кирилова // Современные аспекты медицины и биологии: тез. докл. 16-й научно-практ. конф. мол. уч. и студентов. – Ижевск, 2016. – С. 181.
100. Ребров А.П. Особенности эндотелиальной дисфункции у больных подагрой и её изменения на фоне проводимой терапии / А.П. Ребров, Н.А. Магдеева // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2008. – № 3 (21). – С. 59-62.
101. Регуляторная роль эндотелия и некоторые аспекты влияния фармакотерапии на его функцию / А.Л. Барсук [и др.] // СТМ. – 2011. – № 3. – С. 142-146.
102. Резайкина А.В. Уровень циркулирующего фактора роста эндотелия сосудов у пациентов с псориазом / А.В. Резайкина, Л.Ф. Знаменская, С.В. Ротанов // Российский аллергологический журнал. – 2012. – № 1, вып.1. – С. 268-271.
103. Резяпова Н.Х. Фактор фон Виллебранда и толщина комплекса интима-медиа сонных артерий у больных артериальной гипертензией / Н.Х. Резяпова, Н.Н.

- Крюков, Г.И. Киселева // Казанский медицинский журнал. –2010. – Т. 91, № 4. – С. 442-444.
104. Резяпова Н.Х. Клиническое значение фактора Виллебранда у больных артериальной гипертонией: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.Х. Резяпова. – Самара, 2011. – 22 с.
105. Роль дисфункции эндотелия в запуске иммунопатологических реакций при хронической ишемии головного мозга / Г.И.Шумахер [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2008. – № 5. – С. 214-219.
106. Роль инфекции в патогенезе аллергодерматозов / Е.В. Свиршевская [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2015. – № 2. – С. 4-8.
107. Роль нарушений цитокинового статуса и общей антиоксидантной активности в развитии эндотелиальной дисфункции при экспериментальной гиперлипидемии / Е.П. Турмова [и др.] // Фундаментальная наука – медицине: сб. тр. 6-й научно-прак. конф. – Владивосток, 2011. – С. 79-87.
108. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии цереброваскулярного поражения у пациентов с сахарным диабетом / Е.П. Кособян [и др.] // Сахарный диабет. – 2012. – № 1. – С. 42-48
109. Садыков А.А. Нарушения эндотелиальной дисфункции при некоторых дерматозах / А.А. Садыков, Д.Р. Садыкова, З.И. Мавлянов // Профилактическая медицина. – 2009. – № 4. – С. 25-26.
110. Сайдалиева В.Ш. Сравнительное изучение эффективности различных схем лечения розацеа: автореф. дис.... канд. мед. наук / В.Ш. Сайдалиева. – Москва, 2012. – 26 с.
111. Сариян Е.И. Дисфункция эндотелия у больных псориазом и статины / Е.И. Сариян // Международный медицинский журнал. – 2012. – № 3. – С. 89- 93.
112. Семенова А.С. Показатели системной воспалительной реакции в ранней диагностике и прогнозировании инфекционных осложнений панкреонекроза / А.С. Семенова, В.В. Моррисон, В.Н. Долишний // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2007. – № 3 (17). – С. 106-107.
113. Семёнов Ж.С. Диагностика и оценка результатов лечения эндотелиальной

- дисфункции при распространённом перитоните: автореф. дис.... канд. мед. наук / Ж.С. Семёнов. – Москва, 2010. – 26 с.
114. Семиглазова Т.А. Система регуляции агрегатного состояния крови при дисфункции эндотелия у пациентов с ишемической болезнью сердца: стенокардией напряжения, ФК I-II, НК 0-1: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.А. Семиглазова. – Томск, 2011. – 23 с.
115. Сизова В.Ю. Оценка эффективности лечения атопического дерматита у детей с применением транскраниальной электростимуляции / В.Ю. Сизова, Е.И. Волчанский // Вестник ВолГМУ. – 2010. – № 4 (36). – С. 25-28.
116. Сизова В.Ю. Состояние вегетативной регуляции и изменение гемодинамики у детей больных атопическим дерматитом, оценка адекватности терапии: автореф. дис.... канд. мед. наук / В.Ю. Сизова. – Волгоград, 2011. – 28 с.
117. Состояние активности про- и антиоксидантной системы как факторов риска эндотелиальной дисфункции и почечной недостаточности у больных с хроническими болезнями почек (ХПН) / Ф.С. Дзугкоева [и др.] // Успехи современного естествознания. – 2011. – № 12. – С. 38-39.
118. Состояние функции сосудистого эндотелия у лиц с факторами риска и больных ишемической болезнью сердца / В.А. Невзорова [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2012. – № 2. – С. 37-44.
119. Пат. 2239835 С2 Российская Федерация, МПК 7 G01N33/48. Способ оценки степени повреждения стенок церебральных сосудов у больных внутричерепными кровоизлияниями / А.Ю. Иванов (RU), Н.Е. Иванова (RU), И.Н. Калюжная (RU), А.М. Малова (RU), В.С. Панунцев (RU), Ю.В. Пастика (RU), Е.А. Гоголева (RU); патентообладатель: – Рос. науч.-исслед. нейрохир. ин-т им. проф. А.Л. Поленова (RU) - № 2002113182/15; заявл. 20.05.2002; опубл. 10.11.2004. – 5 с.
120. Старовойтова Е.А. Роль функционального состояния эндотелия в генезе нарушений гемодинамики малого круга кровообращения у детей с бронхиальной астмой: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.А. Старовойтова. – Томск, 2008. – 26 с.

121. Степанова Е.В. Аллергический контактный дерматит: основные подходы к диагностике, лечению и профилактике / Е.В. Степанова // Леч. врач. – 2009. – № 10. – С. 39-45.
122. Стойко Ю.М. Эндотелиальная дисфункция с позиции современной оценки варикозной трансформации вен нижних конечностей и возможности её коррекции / Ю.М. Стойко, Гудымович В.Г., Никитина А.М. // Consilium medicum. Хирургия. – 2012. – № 1. – С. 10-14.
123. Сушков С.А. Коррекция дисфункции эндотелия у пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей / С.А. Сушков, Ю.С. Небылицин // Славянский венозный форум: сб. тр. межд. конгр. – Витебск, 2015. – С. 150-151.
124. Толстов С.Н. Клинико-диагностическое значение цитокиновой активности и эндотелиальной дисфункции у больных хронической сердечной недостаточностью и возможности коррекции имеющихся нарушений: автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.Н. Толстов. – Саратов, 2007. – 27 с.
125. Тургунова Ш. З. Этиология, клинико-иммунологические особенности и лечение экземы у жителей разных высот: дис.... канд. мед. наук / Ш. З. Тургунова. – Душанбе, 2011. – 150 с.
126. Уровень эндотелина (1-21) и альфа-дефензина (1-3) при атопическом дерматите при обострении и ремиссии / И.В. Петрищева [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2015. – № 1. – С. 68-70.
127. Усова С.А. Клинико-патогенетическая оценка нарушений сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при различных формах псориаза: дис. ... канд. мед. наук / С.А. Усова. – Омск, 2004. – 115 с.
128. Фактор Виллебранда и его роль в дисфункции эндотелия при ишемической болезни сердца / Я. И. Вериги [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2014. – № 5. – С. 23-28.
129. Феденко Е.С. Аллергический контактный дерматит / Е.С. Феденко // Венеролог. – 2005. – № 5. – С. 22-25.
130. Физиологические функции сосудистого эндотелия / А.Х. Каде [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 11. – С. 611-617.

131. Фотофитодерматиты / З.А. Невозинская [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2014. – № 3. – С. 72-76.
132. Хорева М.А. Диагностическое значение определения маркеров дисфункции эндотелия у больных с дисциркуляторной энцефалопатией I-II стадий / М.А. Хорева, Р.И. Воробьев, Е.В. Нечунаева // Бюллетень СО РАМН. – 2008. – № 5 (133). – С. 153-157.
133. Царфина Ю.В. Хронические воспалительные неинфекционные заболевания кожи, эндотелиальная функция и показатели атеросклеротического ремоделирования периферических артерий: дис. ... канд. мед. наук / Ю.В. Царфина. – Москва, 2015. – 120 с.
134. Цораева З.А. Характер нарушений гуморального звена местного иммунитета кожи и цитокинового профиля крови при атопическом дерматите у детей / З.А. Цораева // Вестник новых медицинских технологий. – 2007. – Т. 14, № 4. – С. 184-186.
135. Черний В.И. Нарушения иммунитета при критических состояниях: особенности диагностики / В.И. Черний, А.Н. Нестеренко // Внутренняя медицина. – 2007. – № 4. – С. 16-28.
136. Шахнис Е.Р. Прогностическое значение эндотелиальной дисфункции в формировании легочной гипертензии у больных бронхиальной астмой: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.Р. Шахнис. – Иваново, 2008. – 21 с.
137. Шишалова Т.Н. Аллергический контактный дерматит: особенности эпидемиологии, диагностики и лечения у подростков Ставропольского края: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.Н. Шишалова. – Саратов, 2012. – 22 с.
138. Шишкин А.Н. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия / А.Н. Шишкин, М.Л. Лындина // Артериальная гипертензия. – 2008. – Т. 14, № 4. – С. 315-319.
139. Щегловитова О.Н. Дисфункция эндотелия кровеносных сосудов человека при ВИЧ-инфекции / О.Н. Щегловитова // Вопросы вирусологии. – 2005. – № 6. – С. 4-6.
140. Щёктова А.П. Маркеры поражения эндотелия и агрегация тромбоцитов при

- хроническом гепатите и циррозе печени / А.П. Щёктова // Клиницист. – 2012. – № 1. – С. 31-35.
141. Эндотелиальная дисфункция и липидный спектр крови у женщин в постменопаузе после инфаркта миокарда в зависимости от наличия артериальной гипертензии / С.А. Прибылов [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2007. – Т. 14, № 4. – С. 69-72.
142. Эндотелиальная дисфункция и механизмы её формирования / А.А. Попова [и др.] // PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com
143. Эндотелиальная дисфункция и микроциркуляторные нарушения у больных сахарным диабетом типа II / Ю.В. Башкирова [и др.] // Бюллетень СОРАМН. – 2008. – № 6. – С. 182-186.
144. Эндотелиальная дисфункция при моделировании экспериментального венозного тромбоза / Р.Е. Калинин [и др.] // Славянский венозный форум: сб. тр. межд. конгр. – Витебск, 2015. – С. 106-107.
145. Эндотелиальная дисфункция при сахарном диабете и возможные пути фармакологической коррекции / Ю.Н. Чернов [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2010. – Т. 73, № 2. – С. 39- 43.
146. Эндотелиальная дисфункция у курящих и пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких / В.С. Куваев [и др.] // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2012. – Т. 14, № 5 (2). – С. 463-466.
147. Эндотелиальная дисфункция у мужчин: взгляд клинициста / И.А. Хрипун [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2014. – Т. 13, № 5. – С. 169-178.
148. Эндотелий. Функция и дисфункция / З.А. Lupinskaya, А.Г. Зарифьян, Т.Ц. Гурович, С.Г. Шлейфер. – Бишкек: КРСУ, 2008. – 373 с.
149. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cell / M. Yanagisawa [et al.] // Nature. – 1988. – V. 332. – P. 411-415.
150. Aird W.C. Spatial and temporal dynamics of endothelium / W.C. Aird // J. Throm. Haemost. – 2005. – V. 3 (7). – P. 1392-1406.
151. Aird W.C. Phenotypic Heterogeneity of the Endothelium: I. Structure, Function,

- and Mechanisms / W.C. Aird // *Circulation Research*. – 2007. – V.100. – P. 158-173.
152. Alderton W.K. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition / W.K. Alderton, C.E. Cooper, R.G. Knowles // *Biochem. Journal*. – 2001. – V. 357. – P. 593-615.
153. Altered Vascular Endothelium integrin Expression in Psoriasis / D. Creamer [et al.] // *American journal of Pathology*. – 1995. – V. 147, –№ 6. – P. 1661-1667.
154. Atorvastatin prevents Plasmodium cytoadherence and endothelial damage / Z. Taoufig [et al.] // *Malaria Journal*. – 2011. – V. 10. – P. 52-60.
155. Barac A. Methods for Evaluating Endothelial Function in Humans / A. Barac, U. Campia, J.A. Panza // *Hypertension*. – 2007. – V. 49. – P. 748-760.
156. Biomarkers of Endothelial Cell Activation Serve as Potential Surrogate Markers for Drug-induced Vascular Injury / J. Zhang [et al.] // *Toxicologic Pathology*. – 2010. – V. 38. – P. 856-871.
157. Burdan F. Cyclooxygenase and prostanoids – biological implications / F. Burdan, A. Chałas, J. Szumiło // *Postepy. Hig. Med. Dosw.* – 2006. – V. 60. – P. 129-141.
158. Böger R.H. Asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, explains the “L-arginine paradox” and acts as a novel cardiovascular risk factor / R.H. Böger // *J. Nutr.* – 2004. – V. 134. – P. 2842-2847.
159. Caramori P.R.A. Endothelial Dysfunction and Coronary Artery Disease / P.R.A. Caramori, A.J. Zago // *Arg. Bras. Cardiol.* – 2000. – V. 75, № 2. – P. 173-180.
160. Cellular Localization of Endothelin-1 and Increased Production in Liver Injury in the Rat: Potential for Autocrine and Paracrine Effects on Stellate Cells / D. C. Rockey [et al.] // *J. Hepatology*. – 1998. – V. 27 (2). – P. 472-480.
161. Chong A.-Y. Assessment of endothelial damage and dysfunction: observations in relation to heart failure / A.-Y. Chong, A.D. Blann, G.Y.H. Lip // *JM*. – 2003. – V. 96. – P. 253-267.
162. Circulating cytokines in Norwegian patients with psoriatic arthritis determined by a multiplex cytokine array system / P. Szodoray [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. – 2007. – V. 46 (3). – P. 417-425.

163. Circulating endothelial progenitor cells: a new approach to anti-aging medicine? / N.A. Mikirova [et al.] // *Journal of Translational Medicine*. – 2009. – V. 7, № 106.
164. Clinical utility Of biomarkers of endothelial activation in sepsis-a systematic review / K. Xing [et al.] // *Critical Care*. – 2012. – V. 16.
165. Clough G.F. Role of nitric oxide in the regulation of microvascular perfusion in human skin in vivo / G.F. Clough // *Journal of Physiology*. – 1999. – V. 516 (2). – P. 549-557.
166. Coleman L.A. Stress repair mechanism activity explains inflammation and apoptosis / A.L. Coleman // *Advances in Bioscience and Biotechnology*. – 2012. – V. 3. – P. 459-503.
167. Correa R.C. Plasmatic nitric oxide, but not von Willebrand Factor, is an early marker of endothelial damage, in type 1 diabetes mellitus patients without microvascular complications / R.C. Correa, A.B. Alfieri // *J. Diabetes Complications*. – 2003. – V. 17 (5). – P. 264-268.
168. Deanfield J.E. Endothelial Function and Dysfunction: Testing and Clinical Relevance / J.E. Deanfield, J.P. Halcox, T.J. Rabelink // *Circulation*. – 2007. – V. 115. – P. 1285-1295.
169. Distinct vascular endothelial growth factor signals for lymphatic vessel enlargement and sprouting / M. Wirzenius [et al.] // *JEM. The Rockefeller University Press*. – 2007. – V. 204 (6). – P. 1431-1440.
170. Donald I.M. A Review of Psoriasis, a Known Risk Factor for Cardiovascular Disease and Its Impact on Folate and Homocysteine Metabolism / I.M. Donald // *Journal of Nutrition and Metabolism*. – 2012. – V. 2012.
171. Doxycycline induces membrane expression of VE-cadherin on endothelial cells and prevents vascular hyperpermeability / O. Fainaru [et al.] // *Res. Com.* – 2008. – V. 22. – P. 3728-3735.
172. Dvorak H.F. Vascular Permeability Factor/Vascular Endothelial Growth Factor: A Critical Cytokine in Tumor Angiogenesis and a Potential Target for Diagnosis and Therapy / H.F. Dvorak // *Journal of Clinical Oncology*. – 2002. – V. 20, № 21. – P. 4368-4380.

173. Effect of exercise training on endothelium-derived nitric oxide function in humans / D.J. Green [et al.] // *Journal of Physiology*. – 2004. – V. 561. – P. 1-25.
174. Endogenous estrogen and acetylcholine-Induced vasodilation in normotensive women / S. Pinto [et al.] // *Hypertension*. – 1997. – V. 29. – P. 268-273.
175. Endoglin Plays Distinct Roles in Vascular Smooth Muscle Cell Recruitment and Regulation of Arteriovenous Identity During Angiogenesis / M.L. Mancini [et al.] // *Developmental dynamics*. – 2009. – V. 238. – P. 2479-2493.
176. Endothelial Cells in Physiology and in the Pathophysiology of vascular Disorders / D.B. Cines [et al.] // *Blood*. – 1998. – V. 91, № 10. – P. 3527-3561.
177. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal / R.J. Esper [et al.] // *Cardiovascular Diabetology*. – 2006. – V. 5, № 4. – P. 2840-2857.
178. Endothelial Dysfunction and the Expression of Endothelial Nitric Oxide Synthetase in Diabetic Neuropathy, Vascular Disease, and Foot Ulceration / A. Veves [et al.] // *Diabetes*. – 1998. – V. 47. – P. 457-463.
179. Endothelial dysfunction in childhood Infection / M. Charakida [et al.] // *Circulation*. – 2005. – V. 111, № 13. – P. 1660-1665.
180. Endothelial dysfunction in young patients with rheumatoid arthritis and low disease activity / G. Vaudo [et al.] // *Ann Rheum Dis*. – 2004. – V. 63. – P. 31-35.
181. Endothelial Dysfunction Relates to Folate Status in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes / E.J. Wiltshire [et al.] // *J. Diabetes*. – 2002. – V. 51. – P. 2282-2286.
182. Endothelial Function in HIV-Infected Persons / A. Solages [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2006. – V. 42. – P. 1325-1332.
183. Endothelial nitric oxide synthase, vascular integrity and human exceptional longevity / A.A. Puca [et al.] // *Immunity and Ageing*. – 2012. – V. 9, № 26.
184. Endothelin-1 Vasoconstrictor Tone Increases With Age in Healthy Men But Can Be Reduced by Regular Aerobic Exercise / G.P.V. Guilder [et al.] // *Hypertension*. – 2007. – V. 50. – P. 403-409.
185. English J. Environmental effects and skin disease / J. English, R.S. Dawe, J. Ferguson // *British Medical Bulletin*. – 2003. – V. 68. – P. 129-142.

186. Epidermal Vascular Endothelial Growth Factor Production Is Required for Permeability Barrier Homeostasis, Dermal Angiogenesis, and the Development of Epidermal Hyperplasia Implications for the Pathogenesis of Psoriasis / P.M. Elias [et al.] // *The American Journal of Pathology*. – 2008. – V. 173(3). – P. 689-699.
187. Exogenous endothelial cell as accelerators of hematopoietic reconstitution / J.Ch. Mizer [et al.] // *Journal of Translational Medicine*. – 2012. – V. 10.
188. Experimental Models for Vascular Endothelial Dysfunction / P. Balakumar [et al.] // *Trends in Medical Research*. – 2007. – V. 2 (1). – P. 12-20.
189. Exposure to ambient concentrations of particulate air pollution does not influence vascular function or inflammatory pathways in young healthy individuals / E.V. Brauner [et al.] // *Particle and Fibre Toxicology*. – 2008. – V. 5 (13). – P. 5-13.
190. Expression and Function of the Vascular Endothelial Growth Factor Receptor FLT-1 in Human Eosinophils / C. Feistritz [et al.] // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* – 2004. – V. 30.–P. 729-735.
191. Ferrara N. The Biology of Vascular Endothelial Growth Factor / N. Ferrara, T. Davis-Smyrh // *Endocrine Reviews*. – 1997. – V. 18. – P. 4-25.
192. Force-Sensitive Autoinhibition of the von Willebrand Factor Is Mediated by Interdomain Interactions / C. Aponte-Santamaria [et al.] // *Biophysical Journal*. – 2015. –V. 108(9). – P. 2312-2321.
193. Ganz P. Testing Endothelial Vasomotor Function: Nitric Oxide, a Multipotent Molecule / P. Ganz, J.A. Vita // *Circulation*. – 2003. – V. 108. – P. 2049-2053.
194. Garlanda C. Heterogeneity of Endothelial Cells Specific Markers / C. Garlanda, E. Dejana // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 1997. – V. 17. – P. 1193-1202.
195. Gates P.E. Human endothelial function and microvascular ageing / P.E. Gates, W.D. Strain, A.C. Shore // *Exp. Physiol.* – 2009. – V. 94(3). – P. 311-316.
196. GhazizadehR. Pathogenic Mechanisms Shared between Psoriasis and Cardiovascular Disease / R. Ghazizadeh, H. Shimizu, M Tosa // *Int. J. Med. Sci.* – 2010. – V. 7(5). – P. 284-289.
197. Gillitzer R. Chemokines in cutaneous wound healing / R. Gillitzer, M. Goebeler //

- Journal of Leukocyte Biology. – 2001. – V. 69. – P. 513-521.
198. Gokce N. Clinical Assessment of Endothelial Function Ready for Prime Time? / N. Gokce // *Circ. Cardiovasc. Imaging*. – 2011. – V. 4. – P. 348-350.
199. Goligorsky M.S. Endothelial cell dysfunction: can't live with it, how to live without it / M.S. Goligorsky // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2005. – V. 288. – P. 871-880.
200. Hassan Md. I. Structure and function of von Willebrand factor: the protein that is deficient and/or abnormal in inherited von Willebrand disease / Md.I. Hassan, A. Saxena, F. Ahmad // *Blood Coagulation and Fibrinolysis*. – 2012. – V. 23. – P. 11-22.
201. Heterozygous embryonic lethality induced by targeted inactivation of the VEGF gene / N. Ferrara [et al.] // *Nature*. – 1996. – V. 380. – P. 439-442.
202. Holmes D.I. The vascular endothelial growth factor (VEGF) family: angiogenic factors in health and disease / D.I. Holmes, I. Zachary // *Genome Biology*. – 2005. – V. 6. – P. 209-218.
203. Identification of CD146 as a component of the endothelial junction involved in the control of cell-cell cohesion / N. Bardin [et al.] // *Blood*. – 2001. – V. 98. – P. 3677-3684.
204. Increased death receptor pathway of apoptotic signaling in septic mouse aorta: effect of systematic delivery of FADD siRNA / N. Matsuda [et al.] // *Am. J. of Physiology - Heart Circulatory Physiology*. – 2010. – V. 298. – P. 92-101.
205. Infection and inflammation and the coagulation system / M. Levi [et al.] // *Cardiovascular Research*. – 2003. – V. 6. – P. 26-39.
206. Insulin Resistance, Hyperlipidemia, and Hypertension in Mice Lacking Endothelial Nitric Oxide Synthase / H. Duplain [et al.] // *Circulation*. – 2001. – V. 104. – P. 342-345.
207. Intimal Deposition of Functional von Willebrand Factor in Atherogenesis / G.R.Y. De Meyer [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 1999. – V. 19. – P. 2524-2534.
208. Kasprzak J.D. Clinical aspects of assessment of endothelial function / J.D.

- Kasprzak, M. Klosinska, J. Drozd // *Pharmacological Reports*. – 2006. – V. 58. – P. 33-40.
209. Koczy-Baron E. Increased plasma concentration of vascular endothelial growth factor in patients with atopic dermatitis and its relation to disease severity and platelet activation / E. Koczy-Baron, J. Jochem, A. Kasperska-Zajac // *Inflamm.Res.* – 2012. – V. 61. – P. 1405-1409.
210. Koniari I. Vascular endothelial growth factor with tumour growth factor-b, endostatin, proteinases or cytokines might be useful for differential diagnosis of pleural effusions / I. Koniari, B. Koletti, E. Apostolakis // *Interact. Cardio Vasc. and Thorac.Surg.* – 2011. – V. 12. – P. 424–425.
211. Lowes M.A., Bowcock A.M., Krueger J.G. Pathogenesis and therapy of psoriasis / M.A. Lowes, A.M. Bowcock, J.G. Krueger // *Nature*. – 2007. – V. 445 (22). – P. 866-873.
212. Lui M.M. Significance of endothelial dysfunction in sleep-related breathing disorder / M.M. Lui, D.C. Lam, M.S. Ip // *Respirology*. – 2013. – V. 18. – P. 39-46.
213. Madonna R. VEGF receptor switching in heart development and disease / R. Madonna, R.D. Caterina // *J. Cardiovascular Research*. – 2009. – V. 84. – P. 4-6.
214. Manukhina E.B. Role of Nitric Oxide in Cardiovascular Adaptation to Intermittent Hypoxia / E.B. Manukhina, H.F. Downey, R.T. Mallet // *Experimental Biology and Medicine*. – 2006. – V. 231. – P. 343-365.
215. Mechanisms involved in the aging-induced vascular dysfunction / M.E. Assar [et al.] // *Frontiers in Physiology*. – 2012. – V. 3. – P. 132-144.
216. Nitric Oxide: Role in Biological System / P.D. Lokhande [et al.] // *Asian Journal of Biochemistry*. – 2006. – V. 1 (1). – P. 1-17.
217. Not-Invasive Assessment of Endothelial Function: Which Technigue? / A.E. Donald [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2006. – V. 48. – P. 1846-1850.
218. Normal Endothelial Function in Patients with Mild-to-Moderate Psoriasis: A Case-control Study / P. Jensen [et al.] // *Acta Derm Venereol* – 2011. – V. 91. – P. 516-

- 520.
219. Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults / D.S. Celermajer [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 1996. – V. 334. – P. 150-154.
220. Plasma fibrinolysis is related to the degree of organ dysfunction but not to the concentration of von Willebrand Factor in critically ill patients / K.Z. Boudjeltia [et al.] // *Thrombosis Journal*. – 2009. – V. 7. – P. 10-15.
221. Pravastatin limits radiation-induced vascular dysfunction in the skin / V. Holler [et al.] // *Invest Dermatol*. – 2009. – V. 129 (5). – P. 1280-1291.
222. Prior B.M. What makes vessels grow with exercise training? / B.M. Prior, H.T. Yang, R.L. Terjung // *J. Appl. Physiol*. – 2004. – V. 97 (3). – P. 1119-1128.
223. Protein tyrosine phosphatase activity regulates endothelial cell-cell interactions, the paracellular pathway, and capillary tube stability / B.A. Young [et al.] // *Am. J. Physiology - Lung. Cell. Mol. Physiol*. – 2003. – V. 285. – P. 63-75.
224. Pulmonary Capillary Endothelial Dysfunction in Early Systemic Sclerosis / S.N. Orfanos [et al.] // *American College of Rheumatology*. – 2001. – V. 44, № 4. – P. 902-911.
225. Randi A.M. Von Willebrand Factor, Angiodysplasia and Angiogenesis / A.M. Randi, M.A. Laffan, R.D. Starke // *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*. – 2013. – V. 5, № 1.
226. Regulation of Angiogenesis via Vascular Endothelial Growth Factor Receptors / T. Veikkola [et al.] // *Cancer Research*. – 2000. – V. 60. – P. 203-212.
227. Roberts W.G. Neovasculature Induced by Vascular Endothelial Growth Factor Is Fenestrated / W. G. Roberts, G.E. Palade // *J. Cancer Res*. – 1997. – V. 57. – P. 765-772.
228. Schaeffer G.V. Endothelial agonists stimulate VWF release in vitro and trigger TTP in vivo / G.V. Schaeffer // MS (Master of Science) thesis. University of Iowa. – 2013. – P. 26.
229. Schaper W. The Renaissance of Vascular Endothelial Growth Factor, Part B / W. Schaper // *Circ. Res*. – 2008. – V. 103. – P. 903-904.

230. Schiffrin E.L. Role of Endothelin-1 in Hypertension / E.L. Schiffrin // Hypertension. – 1999. – V. 34. – P. 876-881.
231. Schmieder R.E. Endothelial dysfunction: how can one intervene at the beginning of the cardiovascular continuum? / R.E. Schmieder // J. Hypertens. Suppl. – 2006. – V. 24(2). – P. 31-35.
232. Segal M.S. Circulating endothelial cells: tea leaves for renal disease / M.S. Segal, A. Bihorac, M. Koç // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. – 2002. – V. 283. – P. 11-19.
233. Short-term effects of atorvastatin on haemorheologic parameters, platelet aggregation and endothelial dysfunction in patients with hypercholesterolaemia / B. Horvath [et al.] // European Heart Journal. – 2004. – V. 25. – P. 96.
234. Sena C.A. Endothelial dysfunction – A major mediator of diabetic vascular disease / C.A. Sena, A.M. Pereira, R. Seiça // Biochimica et Biophysica Acta. – 2013. – P. 2216-2231.
235. Spiel A.O. Von Willebrand Factor in Cardiovascular Disease: Focus on Acute Coronary Syndromes / A.O. Spiel // Circulation. – 2008. – V. 117. – P. 1449-1459.
236. The Effects of Folic Acid on Markers of Endothelial Function in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus / Z. Alian [et al.] // MED ARH. – 2012. – V. 66 (2). – P. 12-15.
237. The Interaction Between Coronary Endothelial Dysfunction, Local Oxidative Stress, and Endogenous Nitric Oxide in Humans / S. Lavi, E. H. Yang, A. Prasad [et al.] // J. Hypertension. – 2008. – V. 51. – P. 127-133.
238. The Role of Vascular Actors in Two Dimensional Dialogue of Human Bone Marrow Stromal Cell and Endothelial Cell for Inducing Self-Assembled Network / H. Li [et al.] // PLoS. One. – 2001. – V. 6 (2). – P. 167.
239. The Vascular Endothelium and Human Diseases / P. Rajendran [et al.] // International Journal of Biological Sciences. – 2013. – V. 9 (10). – P. 1057-1069.
240. TNF- α Contributes to Endothelial Dysfunction in Ischemia/Reperfusion Injury / C. Zhang [et al.] // Arterioscler Thromb Vasc Bil. – 2006. – V. 26. – P. 475-480.
241. Tobacco-associated pulmonary vascular dysfunction in smokers: role of the ET-1

- pathway / P. Devillier [et al.] // *Am. J. Physiology - Lung. Cell. Mol. Physiol.* – 2011. – V. 300. – P. 831-839.
242. Triplett D.A. Coagulation and Bleeding Disorders: Review and Update / D.A. Triplett // *Clinical Chemistry.* – 2000. – V. 46, № 8. – P. 1260-1269.
243. Uncontrolled Expression of Vascular Endothelial Growth Factor and Its Receptors Leads to Insufficient Skin Angiogenesis in Patients With Systemic Sclerosis / O. Distler [et al.] // *Circ. Res.* – 2004. – V. 95. – P.109-116.
244. Vallet B. Bench-to-bedside review: Endothelial cell dysfunction in severe sepsis: a role in organ dysfunction? / B. Vallet // *Critical Care.* – 2003. – V. 7, № 2. – P. 130-138.
245. Variation in the von Willebrand factor gene is associated with von Willebrand factor levels and with the risk for cardiovascular disease / M.C. van Schie [et al.] // *Blood.* – 2011. – V. 117. – P. 1393-1398.
246. Vascular Adhesion Protein 1 Mediates Binding of Immunotherapeutic Effector Cells to Tumor Endothelium / N. Irjala [et al.] // *J. Immunol.* – 2001. – V. 166. – P. 6937-6943.
247. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors / G. Neufeld [et al.] // *The FASEB Journal.* – 1999. – V. 13. – P. 9-18.
248. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and VEGF-C Show Overlapping Binding Sites in Embryonic Endothelia and Distinct Sites in Differentiated Adult Endothelia / A. Lymboussaki [et al.] // *Circ. Res.* – 1999. – V. 85. – P. 992-999.
249. Vita J.A. Endothelial Function: A Barometer for Cardiovascular Risk? / J.A. Vita, J.F. Keaney Jr // *Circulation.* – 2002. – V. 106. – P. 640-642.
250. Vita J.A. Polyphenols and cardiovascular disease: effects on endothelial and platelet function / J.A. Vita // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2005. – V.81.–P. 292-297.
251. Vita J.A. Tea Consumption and Cardiovascular Disease: Effects on Endothelial Function / J. A. Vita // *Journal of Nutrition.* – 2008. – V. 22. – P. 3293-3297.
252. Vita J.A. Endothelial Function / J.A. Vita // *Circulation.* – 2011. – V. 124. – P. 906-912.
253. Von Willebrand Factor and Oxidative Stress Parameters in Acute Coronary

- Syndromes / Z. Koprivica [et al.] // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. – 2011. – V. 2011.
254. Von Willebrand factor and tissue plasminogen activator as vascular endothelial markers in diabetes type 2 / M. Kotschy [et al.] // *Acta Angiologica*. – 2003. – V. 9, № 2. – P. 63-69.
255. Von Willebrand factor, C-reactive protein, nitric oxide, and vascular endothelial growth factor in a dietary reversal model of hypercholesterolemia in rabbit / Sh. Haghjooyjavanmarda [et al.] // *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* – 2008. – V. 152 (1). – P. 91-95.
256. Von Willebrand factor propeptide as a marker of disease activity in systemic sclerosis (scleroderma) / A. Scheja [et al.] // *Arthritis Res.* – 2001. – V. 3. – P. 178-182.
257. Von Willebrand factor remodeling during exocytosis from vascular endothelial cells / M. J. Mourik [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2013. – V. 11. – P. 2009–2019.
258. Zhang Y. Increased production of vascular endothelial growth factor in the lesions of atopic dermatitis / Y. Zhang, H. Matsuo, E. Morita // *Arch. Dermatol. Res.* – 2006. – V. 297, № 9. – P. 425-429.

Список публикаций соискателя учёной степени кандидата наук

Статьи в рецензируемых журналах:

- 1-А. Табаров М.С. Физиология и патология эндотелия / М.С. Табаров, З.М. Тоштемирова, Р.А. Саидмурадова, М.Х. Ходжаева // *Вестник Авиценны. Научно-медицинский журнал*. – 2012. – № 2. – С. 196-201.
- 2-А. Ходжаева М.Х. Эндотелий сосудов и механизмы его дисфункции / М.Х. Ходжаева, М.С. Исаева, Р.А. Саидмурадова // *Здравоохранение Таджикистана*. – 2014. – № 2. – С. 77-86.
- 3-А. Ходжаева М.Х. Нарушение показателей функционального состояния эндотелия у больных дерматитами / М.Х. Ходжаева, М.С. Табаров, М.С.

Исаева, З.М. Тоштемирова // Вестник Авиценны. Научно-медицинский журнал. – 2015. – № 4. – С. 99-103.

- 4-А. Ходжаева М.Х. Фактор фон Виллебранда – как показатель эндотелиальной дисфункции у больных дерматитами / М.Х. Ходжаева, М.С. Исаева, М.С. Табаров, П.К. Курбонбекова // Здоровоохранение Таджикистана. – 2016. – № 2. – С. 54-58.
- 5-А. Исаева М.С. Этиология и патогенез различных клинических форм дерматита / М.С. Исаева, М.С. Табаров, М.Х. Ходжаева // Изв. АН РТ. Отд. биол. и мед. наук. – 2018. – № 1 (200). – С. 82-90.

Статьи и тезисы в сборниках конференций

- 6-А. Ходжаева М.Х. Дисфункция эндотелия при дерматитах / М.Х. Ходжаева, М.С. Табаров, М.С. Исаева, М.Ф. Шахобова // Материалы 61-ой годичной научно-практической конференции Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино с международным участием «Вклад медицинских наук в практическое здравоохранение». – Душанбе, ноябрь 2013. – С. 112-113.
- 7-А. Ходжаева М.Х. Эндотелиальная дисфункция у больных дерматитами / М.Х. Ходжаева, М.С. Ушратова, Я. Базарова // Материалы IX-ой годичной научно-практической конференции молодых учёных и студентов Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино с международным участием «Достижения и перспективы развития медицинской науки». – Душанбе, апрель 2014. – С. 208.
- 8-А. Ходжаева М.Х. Изменение функционального состояния эндотелия у больных аллергическим дерматитом на фоне базисной терапии / М.Х. Ходжаева, М.С. Табаров, М.С. Исаева, Р.А. Саидмурадова // Материалы 62-ой годичной научно-практической конференции Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино, посвящённой 20-летию Конституции Республики Таджикистан. – Душанбе, ноябрь 2014. – С. 307-308.

- 9-А. Ходжаева М.Х. Фактор Виллебранда – как маркёр эндотелиальной дисфункции при дерматитах / М.Х. Ходжаева, У.Н. Ботуров, М.С. Ушратова // Материалы X-ой годичной научно-практической конференции молодых учёных и студентов Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино с международным участием «Внедрение достижений медицинской науки в клиническую практику». – Душанбе, апрель 2015. – С. 208.
- 10-А. Isaeva M.S. Clinical-pathogenetic valuation of endothelial dysfunction with different Dermatitis' forms / M.S. Isaeva, M.S. Tabarov, M.H. Hodzhaeva // Materials of the X international research and practice conference. – Munich, Germany, may 2015. – V. 319-324.
- 11-А. Ходжаева М.Х. Фактор фон Виллебранда – как маркёр дисфункции эндотелия при дерматитах / М.Х. Ходжаева, М.С. Табаров, М.С. Исаева, П.К. Курбонбекова // Материалы 63-ей годичной научно-практической конференции Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино с международным участием «Вклад медицинской науки в оздоровлении семьи». – Душанбе, ноябрь 2015. – С. 133-134.
- 12-А. Ходжаева М.Х. Тағйир ёфтани ҳолати функционалии эндотелияи хунрағҳо дар беморони гирифтори илтиҳоби пӯст пас аз табобат / М.Х. Ходжаева, М.С. Табаров, М.С. Исаева, П.К. Курбонбекова // Авчи Зухал. Научно-практический журнал. – 2016. – № 2. – С. 87-89.
- 13-А. Хафизов М.Х. Показатели дисфункции эндотелия при дерматитах / М.Х. Хафизов, М.С. Ушратова, М.Х. Ходжаева // Материалы XI-ой годичной научно-практической конференции молодых учёных и студентов Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино с международным участием, посвящённая 25-летию государственной независимости Республики Таджикистан «Медицинская наука: достижения и перспективы». – Душанбе, апрель 2016. – С. 449.
- 14-А. Исаева М.С. Показатели дисфункции эндотелия у больных различными формами дерматитов / М.С. Исаева, М.С. Табаров, М.Х. Ходжаева //

Материалы круглого стола «Достижения, перспективы, актуальные проблемы дерматовенерологии», посвящённый 25-летию независимости Республики Таджикистан. – Душанбе, июль 2016. – С. 96-100.

- 15-А. Табаров М.С. Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз у больных с различными формами дерматитов / М.С. Табаров, М.С. Исаева, М.Х. Ходжаева // Материалы круглого стола «Достижения, перспективы, актуальные проблемы дерматовенерологии», посвящённый 25-летию независимости Республики Таджикистан. – Душанбе, июль 2016. – С. 311.
- 16-А. Ходжаева М.Х. Дисфункция сосудистого эндотелия как один из патогенетических механизмов развития дерматитов / М.Х. Ходжаева, М.С. Табаров, М.С. Исаева // Материалы круглого стола «Достижения, перспективы, актуальные проблемы дерматовенерологии», посвящённый 25-летию независимости Республики Таджикистан. – Душанбе, июль 2016. – С. 318.
- 17-А. Исаева М.С. К вопросу этиопатогенеза дерматитов / М.С. Исаева, М.С. Табаров, М.Х. Ходжаева // Материалы 64-ой годичной научно-практической конференции Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино с международным участием, посвящённая 25-летию независимости Республики Таджикистан «Проблемы теории и практики современной медицины». – Душанбе, ноябрь 2016. – С. 490-493.
- 18-А. Ходжаева М.Х. Роль эндотелиальной дисфункции при дерматитах / М.Х. Ходжаева, М.С. Исаева, М.С. Табаров, Р.А. Саидмурадова // Материалы 64-ой годичной научно-практической конференции Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино с международным участием, посвящённая 25-летию независимости Республики Таджикистан «Проблемы теории и практики современной медицины». – Душанбе, ноябрь 2016. – С. 575-576.
- 19-А. Курбанов Б.У. Изменение сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при токсикодермиях / Б.У. Курбанов, М.Х. Ходжаева // XX международной

медико-биологической научной конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина. Человек и его здоровье». – Санкт-Петербург, апрель 2017.

- 20-А. Ходжаева М.Х. Арзёбии омили Виллебранд дар беморони дорои илтиҳоби пӯст / М.Х. Ходжаева, М.С. Табаров, М.С. Исаева, П.К. Курбонбекова // Авчи Зухал. Научно-практический журнал. – 2017. – № 4. – С. 75-77.
- 21-А. Никитина Е.Г. Изменение сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных аллергическим дерматитом / Е.Г. Никитина, М.С. Ушратова, М.Х. Ходжаева // Материалы XII-ой годичной научно-практической конференции молодых учёных и студентов Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино с международным участием, посвящённая «Году развития туризма и народных ремёсел». – Душанбе, апрель 2018. – С. 259.
- 22-А. Исаева М.С. Особенности клинического течения дерматитов в Республике Таджикистан / М.С. Исаева, М.Х. Ходжаева // Материалы 66-ой годичной научно-практической конференции Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино с международным участием. – Душанбе, ноябрь 2018. – С. 133-135.

Регистрационная карта обследуемого больного

Медицинская карта больного № _____

Ф.И.О. _____

Адрес _____

Год рождения _____ Пол: муж. жен.

Образование _____

Профессия _____

Дата обращения _____

Диагноз _____

Рост _____ Вес _____

Жалобы _____

Anamnes morbi

Давность заболевания _____

Высыпания появились: впервые или повторно _____

Причина (стресс, инфекционные заболевания, работа в горячем помещении, занятия спортом, беременность, не может указать) _____

В течении какого времени высыпания распространились:

В течении какого времени высыпания распространились:

Сезонность:

Ранее лечился или нет _____

Чем лечился _____

Эффективность предыдущего лечения _____

Семейные случаи: _____

Перенесенные заболевания _____

Занимается спортом или нет _____

Status lokalis

Дополнительные методы исследования

Осмотр (после окончания лечения)