

*На правах рукописи*

**Гарина Ирина Андреевна**

**ИЗУЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА  
У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И  
ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ**

14.01.05 – Кардиология

**Автореферат**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Ростов-на-Дону – 2015

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:** доктор медицинских наук, профессор  
**Шлык Сергей Владимирович**

**Официальные оппоненты:** **Агеев Фаиль Таипович**  
доктор медицинских наук, профессор,  
Федеральное государственное бюджетное  
учреждение «Российский кардиологический  
научно-производственный комплекс»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации,  
руководитель научно-диспансерного отдела

**Михин Вадим Петрович**  
доктор медицинских наук, профессор,  
Государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего  
профессионального  
образования «Курский государственный  
медицинский университет»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации,  
заведующий кафедрой внутренних болезней  
№2

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное  
учреждение «Государственный научно-  
исследовательский центр профилактической  
медицины» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации

Защита состоится «\_\_\_» марта 2015г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.082.03. на базе Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (344022, г. Ростов - на - Дону, пер. Нахичеванский, д. 29)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО «Рост ГМУ» Минздрава России и на сайте [http: www.rostgmu.ru](http://www.rostgmu.ru)

Автореферат разослан « \_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2015 года.

Ученый секретарь диссертационного совета Д 208.082.03,  
доктор медицинских наук

Л.А. Хаишева

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ**

### **Актуальность темы**

Артериальная гипертензия (АГ) остается одной из наиболее важных медико-социальных проблем, как в России, так и во всем мире (Рекомендации ВОЗ/МОАГ, 2010). Треть взрослого населения Земли имеет повышенное артериальное давление, являющаяся причиной практически половины всех случаев сердечно-сосудистых смертей (ВОЗ, 2012). В структуре поражения почек АГ занимает второе место после сахарного диабета (СД) (Шальнова С.А., 2006). Среди пациентов с АГ гипертонической нефропатией страдает более 20% больных (Шутов А.М., 2009). Для стратификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) необходимо правильно оценивать функциональное состояние различных органов и систем, так как поражение органов-мишеней (ПОМ) (сердце, сосуды, почки) предопределяет прогноз (Глезер М.Г., 2012). В настоящее время акцент сделан на раннем выявлении маркеров субклинического поражения органов (Рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ, 2012).

Основой функционирования сердечно-сосудистой системы в рамках трофического обеспечения тканей и поддержания тканевого метаболизма является система микроциркуляции (Козлов В.И., 2006). Изменения, происходящие в микроциркуляторном русле (МЦР), приводят к формированию резистентности в сосудистой стенке, и могут быть причиной развития артериальной гипертензии (Кобалава Ж.Д., 2009). Результаты крупных эпидемиологических исследований (NHANES III, Okinawa Study и т.д.) доказали, что существенным и независимым фактором риска ССО и смерти могут быть ранние субклинические нарушения функции почек. Микроциркуляторное русло быстро реагирует на воздействие различных патологических факторов, поэтому нарушения в нем являются наиболее ранними, стойкими и часто единственными признаками заболевания (Михеева И.Г., 2007). В связи с недостаточной изученностью микроциркуляторного русла и пациентов с артериальной гипертензией и гипертонической нефропатией представляло интерес подробнее оценить его состояние.

Изучение уровней факторов ангиогенеза в настоящее время является актуальным направлением (Fliser D, 2007; Najla Shore, 2010). Эндостатин, является одним из наиболее активных факторов роста. В качестве предиктора поражения почек на доклиническом этапе могут быть использованы такие биомаркеры, как микроглобулины, белки и факторы роста (Keerl S, 2010). В процессах пролиферации и дифференцировки огромного спектра тканей и клеток фактор роста фибробластов играет ключевую роль. Основная роль FGF — это стимуляция роста эндотелиальных клеток и организация их в трубчатую структуру. Парадоксальность состоит в том, что с одной стороны bFGF необходим для стабильности эндотелия и физиологического неангиогенеза, а с другой стороны, играет важную роль в патологическом

ангиогенезе являясь провоспалительным цитокином, индуцируя активность эндотелия (Sasaki, T., 2000). Недостаточно изучены фактор роста фибробластов и эндостатин при АГ и ГНП, что вызывает научный интерес.

В связи с наличием вышеперечисленных проблем, нерешенных вопросов ведения и выявления на ранних этапах поражения почек у пациентов с гипертонической болезнью целесообразно проведение нашего исследования.

**Цель работы:** оценить особенности микроциркуляторного русла, уровень факторов ангиогенеза у больных с артериальной гипертензией, осложненной гипертонической нефропатией.

#### **Задачи исследования**

1. Изучить особенности микроциркуляторного русла и его ответ на функциональные пробы (холодовую и окклюзионную) у больных артериальной гипертензией, осложненной гипертонической нефропатией.

2. Изучить уровень ангиогенных факторов (фактор роста фибробластов и эндостатин) у пациентов с артериальной гипертензией, осложненной гипертонической нефропатией.

3. Оценить изменения, происходящие в микроциркуляторном русле на фоне приема гипотензивной терапии через 12 месяцев от начала лечения.

4. Определить клинические особенности профиля пациентов с артериальной гипертензией и хронической болезнью почек, выявить показатели, максимально влияющие на снижение скорости клубочковой фильтрации у них.

#### **Научная новизна**

Впервые изучены исходные показатели микроциркуляторного русла у пациентов с гипертонической болезнью в зависимости от степени снижения скорости клубочковой фильтрации, проведен сравнительный анализ выявленных нарушений с больными, страдающими артериальной гипертензией, и не имеющими патологии почек.

Впервые выявлено истощение резервных возможностей микроциркуляторного русла у пациентов с артериальной гипертензией и гипертонической нефропатией при терминальных стадиях хронической болезни почек.

Впервые изучены уровни факторов ангиогенеза (эндостатина и фактора роста фибробластов) у пациентов с артериальной гипертензией и гипертонической нефропатией, установлено, что сдвиг ангиогенных факторов в сторону ингибирования сопровождается прогрессированием нефропатии.

Впервые проведена оценка ответа микроциркуляторного русла после 12 месяцев гипотензивной терапии, изучено изменение скорости клубочковой фильтрации у больных с артериальной гипертензией и гипертонической нефропатией в зависимости от резервных возможностей микроциркуляторного русла на фоне гипотензивной терапии.

### **Практическая значимость**

Предложено использовать функциональные изменения, выявленные в микроциркуляторном русле в ответ на холодовую реакцию и на пробу с реактивной гиперемией в качестве маркера ухудшения скорости клубочковой фильтрации у пациентов с артериальной гипертонией.

Показана возможность оценки уровня факторов ангиогенеза (фактора роста фибробластов и эндостатина), а также их соотношения для выявления прогрессирующей гипертонической нефропатии.

Анализ эффективности гипотензивной терапии у пациентов, страдающих гипертонической болезнью и поражением почек показал, что основными предикторами снижения скорости клубочковой фильтрации является наличие парадоксального ответа микроциркуляторного русла, даже на фоне достижения целевых значений АД.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Исходные показатели состояния микроциркуляторного русла у пациентов с артериальной гипертензией, с артериальной гипертензией в сочетании с гипертонической нефропатией и у здоровых лиц значительно отличаются. При этом степень нарушения реакции микроциркуляторного русла на функциональные пробы зависит от выраженности снижения скорости клубочковой фильтрации.

2. Уровень ангиогенных факторов (фактора роста фибробластов и эндостатина) имеет максимальное значение у больных с артериальной гипертензией при наличии гипертонической нефропатии.

3. При артериальной гипертонии с поражением органа мишени – почек, повышаются уровни как индуктора, так и ингибитора ангиогенеза, а при наличии ассоциированного клинического состояния – заболевание почки при СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, наблюдается истощение резервов и снижение уровня фактора роста фибробластов в крови при сохранении высокого уровня эндостатина.

4. Гипотензивная терапия способна улучшить функциональные возможности микроциркуляторного русла, которые в свою очередь способствуют замедлению снижения скорости клубочковой фильтрации.

### **Апробация работы и публикации**

Работа апробирована и рекомендована к защите на совместном заседании кафедры внутренних болезней № 4 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов и научно-координационного совета «Научно-организационные основы диагностики и лечения внутренних болезней».

Основные положения диссертации представлены на V Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2010), Российском Национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2010, Казань, 2014), XX Национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2013), Московском международном форуме кардиологов (Москва, 2013), VIII научно-практической конференции молодых ученых им. И.В. Завадского (Ростов-на-Дону, 2010), IX, X, XIII

Съезде кардиологов Юга России (Ростов-на-Дону, 2011, 2014; Кисловодск, 2010), 67-ой Итоговой научной конференции молодых ученых РостГМУ с международным участием, в рамках «Недели медицинской науки» (Ростов-на-Дону, 2013), IV научно-практической конференции «Сердечно-сосудистые заболевания: от Чехова до наших дней» (Таганрог, 2014).

#### **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертации опубликовано 18 научных работ, в том числе 3 журнальные статьи в рецензируемых изданиях.

#### **Внедрение результатов работы в практику**

Результаты исследования используются в работе кардиологических отделений МБУЗ «Городская больница скорой помощи города Ростова-на-Дону» и МБУЗ ЦРБ Аксайского района.

#### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 161 странице машинописного текста, содержит 26 таблицы иллюстрирована 61 рисунком. Состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, 3-х глав с результатами собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Библиография включает 165 литературных источника, из которых 75 отечественных и 90 иностранных авторов.

### **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

#### **Материал и методы исследования**

Работа выполнена в Ростовском государственном медицинском университете, на клинической базе кафедры внутренних болезней №4 ФПК и ППС, в отделениях МБУЗ «Городской больницы скорой медицинской помощи города Ростова-на-Дону». В соответствии с протоколом исследования и информированным согласием одобренными в Локальном Независимом Этическом Комитете (ЛНЭК) при муниципальном бюджетном учреждении здравоохранения «Городской Больнице Скорой Медицинской помощи города Ростова-на-Дону» протокол № 36 от 28.09.2011года, в исследование были включены пациенты с АГ и АГ с ГНП, соответствующие критериям включения мужчины и женщины в постменопаузе в возрасте старше 45лет; эссенциальная артериальная гипертензия, диагноз установлен на основании критериев ВОЗ/МОАГ 2012, ЕОК 2013; отсутствие в анамнезе воспалительных заболеваний почек при длительно протекающей артериальной гипертензии; эссенциальная артериальная гипертензия с сопутствующей хронической болезнью почек (развившейся на фоне гипертонической болезни) установлен диагноз согласно Российским национальным рекомендациям ХБП 2012 года; подписанная форма информированного согласия.

В исследование не включались пациенты с СД; ОКС; симптоматической АГ; токсическом и лекарственным поражением почек; воспалительными заболеваниями почек; аутоиммунными заболеваниями; ХСН по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца III-IV ФК с фракцией

выброса менее 40%; онкологическими заболеваниями; окклюзирующими заболеваниями артерий конечностей; злоупотребляющие алкоголем или наркотиками; острыми инфекционными заболеваниями; любыми другими явными патологиями в стадии обострения.

Всего в исследование включено 230 пациентов, из них 142 больных с АГ и ГНП, 32 здоровых добровольца и 56 пациентов с АГ. Все включенные пациенты ранее не получали регулярную терапию антигипертензивными препаратами.

Все пациенты проходили клиничко-лабораторное и инструментальное обследование в рамках принятых стандартов обследования пациентов с АГ и ХБП. Для оценки функционального состояния почек проводился расчет скорости клубочковой фильтрации (по формуле MDRD):

$$\text{СКФ} = 186 \times (\text{Cr} \times 0,0113)^{-1,154} \times (\text{Age})^{-0,203} (\text{мл/мин/1,73м}^3)$$

Для женщин полученный результат умножался на коэффициент 0,742;

Микроциркуляторное русло (МЦР) изучали с помощью ультразвукового компьютеризированного доплерографа для исследования кровотока Минимакс-доплер-К, ООО СП «Минимакс», г. Санкт-Петербург, удостоверение о регистрации прибора от 18 сентября 2007 года № ФСР 2007/00810, датчиком 20 МГц в области ногтевого валика третьего пальца кисти. Определяли линейные и объемные показатели микроциркуляторного русла

- линейные скорости по кривой максимальной (см/с):
  - VS (см/с) – максимальная линейная систолическая скорость;
  - VM(см/с) – средняя линейную скорость;
  - VD(см/с) – конечная диастолическая скорость;
- линейные скорости по кривой средней скорости (см/с):
  - Vas (см/с) – максимальная линейная систолическая скорость;
  - Vam (см/с) – средняя линейная скорость;
  - Vakd (см/с) – конечная линейная диастолическая скорость;
- скорости кровотока объемные (мл/с/см<sup>3</sup>):
  - Qam (мл/с/см<sup>3</sup>) – систолическая средняя объемная скорость по кривой средней скорости;
  - Qas (мл/с/см<sup>3</sup>) – систолическая максимальная объемная скорость по кривой средней скорости (показатель тканевой перфузии);
  - QS (мл/с/см<sup>3</sup>) – систолическая максимальная объемная скорость по кривой максимальной скорости;
- индексы:
  - RI индекс периферического сопротивления (индекс Пурсело),
  - PI индекс Горслинга

Проводилось две функциональные пробы, для оценки резервных его способностей – холодовая и окклюзионная. Реакцию оценивали следующим образом: адекватная (повышение на 20% от исходного линейных скоростных показателей исследуемого кровотока); неадекватная: (недостаточная или гиперреактивная; парадоксальная (вазоконстрикция).

Исследование исходных показателей МЦР и проведение функциональных проб проводилось в начале исследования и через 12 месяцев.

Определение эндостатина и уровня фактора роста фибробластов (bFGF) (n=99): выполнялось методом количественного иммуноферментного сэндвич-анализа для количественного определения в плазме крови - R and D Systems, INC., Human FGFb Immunoassay кат. №DFB50 (США). Концентрация эндостатина и bFGF. Нормальные значения для эндостатина в ЭДТА-плазме составляли не более 0,26 нг/мл. Нормальные значения для фактора роста фибробластов, основная формула в ЭДТА-плазме составляла не более 13,5 пг/мл.

Для оценки влияния гипотензивной терапии на МЦР у пациентов с АГ и ГНП была назначена гипотензивная терапия, включавший в себя все основные группы препаратов для лечения АГ согласно рекомендациям, ВОЗ/МОАГ 2012: поскольку все пациенты были высокого и очень высокого риска, на старте им назначали сразу два антигипертензивных препарата: иАПФ(фозиноприл  $24,2 \pm 2,3$  мг), антагонисты Са каналов (группы нифидипина –амлодипин  $14,5 \pm 2,6$  мг). Через 4 недели при не достижении целевых цифр АД, увеличивали дозу иАПФ, антагонистов Са каналов, еще через 4 недели, если достижение целевых цифр АД не наступало, к терапии добавляли индапамид ретард 1,5 мг. Еще через 4 недели, при не достижении целевого уровня АД к терапии был добавлен бета-адреноблокатор (карведилол  $14,6 \pm 6,8$  мг). Больные вызывались на повторный визит через 12 месяцев  $\pm 1$  неделя, для оценки изменений МЦР, СКФ, факторов риска, приверженности к терапии.

Все три группы – здоровые лица; пациенты с АГ; пациенты с АГ и ГНП; были сопоставимы между собой по возрасту и полу, средний возраст  $58,62 \pm 1,52$  лет (таблица 1). Группы пациентов, страдающих АГ как с патологией почек, так и без нее были сопоставимы по степени ССР. У пациентов групп с АГ показатели АД, уровня ОХС, ИМТ статистически значимо превышали таковые в группе здоровых пациентов.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи пакета прикладных программ STATISTICA (StatSoft Version 10.0), а также с помощью стандартного пакета программ Microsoft Excel 2013. Значения  $M \pm m$  предоставлены в виде результатов. Использовались критерий Стьюдента и критерий Крускала–Уолиса (для множественного сравнения) и Манна-Уитни. В корреляционном анализе применялся критерий Спирмена. Связь между признаками считалась сильной при  $r=0,75-1,00$ , высокой при  $r=0,74-0,50$ , умеренной при  $r= 0,49-0,25$ , очень слабой при  $r= 0,25$ . Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным  $p \leq 0,05$ .



Таблица 1

## Клиническая характеристика обследованных пациентов

показатель	группы		
	Здоровые	Пациенты с АГ	Пациенты с АГ и ГНП
Количество, n	32	56	142
Мужчины, %	63	56	51
Женщины, %	37	44	49
Средний возраст, лет	57,4±1,38	58,8±1,43	58,92±1,06
Распределение по возрастным группам, %			
45-60 лет	100	92	53
Старше 60 лет	0	8	47
Длительность АГ, лет	0	7,21±0,76	8,89±0,51
САД, мм.рт.ст.	132,8±2,10	169,29±1,48*	167,78±2,43*
ДАД, мм.рт.ст	81,50±2,40	105,6±0,81*	103,83±1,49*
ПАД, мм.рт.ст	51,3±2,2	68,17±1,23*	70,96±1,39*
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	24,89±0,89	30,68±0,53*	31,55±0,52*
ЧСС, уд.мин.	69,34±0,94	73,80±0,97#	88,65±1,59#*
Общий ХС, ммоль/л	4,96±0,42	6,84±0,27*	6,32±0,22*
Креатинин, ммоль/л	77,45±2,07	75,98±1,75	109,03±2,42#*
СКФ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	96,01±0,98	94,71±1,12	55,22±1,39#*

Примечание: \* статистически значимые различия между значениями соответствующих показателей в сравниваемых группах (АГ и здоровые) с уровнем значимости  $p < 0,05$ ; # статистически значимые различия между значениями соответствующих показателей в сравниваемых группах (АГ и АГ с ГНП) с уровнем значимости  $p < 0,05$

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении показателей МЦР у здоровых лиц параметры МЦР значимо отличались от таковых у лиц с АГ. Максимальная систолическая скорость кровотока по кривой средней скорости ( $V_{as}$ ) у пациентов с АГ была сопоставима с таковой у относительно здоровых лиц. При этом больные с ГБ и ГНП имели статистически значимо более высокие показатели данной скорости. Систолическая ( $V_s$ ), диастолическая ( $V_d$ ) и средняя ( $V_m$ ) по кривой максимальной скорости в группах с повышенным артериальным давлением были значимо выше, чем в группе здоровых и достигали

максимальных показателей в группе с поражением почек. У пациентов с длительно протекающей АГ изменяется жесткость сосудистой стенки (Михайлова Н. А., 2009; Орлова Е.А., 2010; Дроботя Н.В., 2014;), также прогрессирует эндотелиальная дисфункция (Милягин В.А., 2010;) проявляясь в виде смещения баланса между вазоконстрикцией и вазодилатацией в сторону вазоконстрикции (Мауер С.С., 2014). Известно, что линейная скорость кровотока обратно пропорциональна площади поперечного сечения (Агаджанян Н.А., 2009), таким образом, чем меньше диаметра сосуда, тем выше линейная скорость кровотока. Следовательно, высокие показатели линейных скоростей, говорят о далеко зашедших патологических процессах в когорте обследованных лиц.

Для изучения резервных возможностей МЦР, определения механизмов регуляции тканевого кровотока, выявления адаптационных резервов применяют функциональные пробы. Многие авторы расценивают холодovou вазодилатацию как адаптационно-защитную реакцию к холодovому стрессу (Shepherd J.T, 1983; Sendovski I., 1997). Установлено, что при органическом поражении стенки сосуда эта реакция утрачивается (Weise F., 1993; Nuzzaci G., 1999). В ответ на холодovou пробу в норме у здоровых происходит вазоконстрикция артерий, но через 3 минуты наступает дилатация сосудов, сопровождающаяся повышением локальной температуры, далее кровотоки возвращается к исходным значениям.

Окклюзионная проба в МЦР реализуется при помощи нейронального NO, который биосинтезируется афферентными ноцицептивными С-волоконками, это индуцирует синтез оксида азота эндотелием, который и вызывает вазодилатацию, действуя на гладкую мускулатуру сосудов (Fromy В.,2000; Fromy В.,2002). В норме реакции МЦР на сдавление проявляется вазоконстрикцией на первой минуте с дальнейшей вазодилатацией на третьей и возврату к нормальному кровотоку на пятой минуте после прекращения воздействия (Петрищев Н.Н., 1993).

При изучении ответа МЦР на функциональные пробы здоровые добровольцы имели адекватную реакцию МЦР при проведении холодовой пробы (рисунок 1), а пациенты с АГ в ответ на холодovou пробу имели неадекватную, недостаточную реакцию МЦР, вместо вазоконстрикции на первой минуте, была вазодилатация до 4,5 %, которая продолжала нарастать к пятой минуте.

В группе больных с АГ и ГНП наблюдался парадоксальный ответ сосудистого русла на проведение пробы, там, где в норме должна быть вазоконстрикция, у больных наблюдалась вазодилатация до 12,9 %, а где у здоровых было расширение сосуда до 18%, у пациентов с АГ и ГНП выявили сужение сосуда до 14%. Это говорит о нарушении адаптационных возможностей микроциркуляторного русла у пациентов с АГ и пациентов с АГ и ГНП по мере прогрессирования основного заболевания и его осложнений.

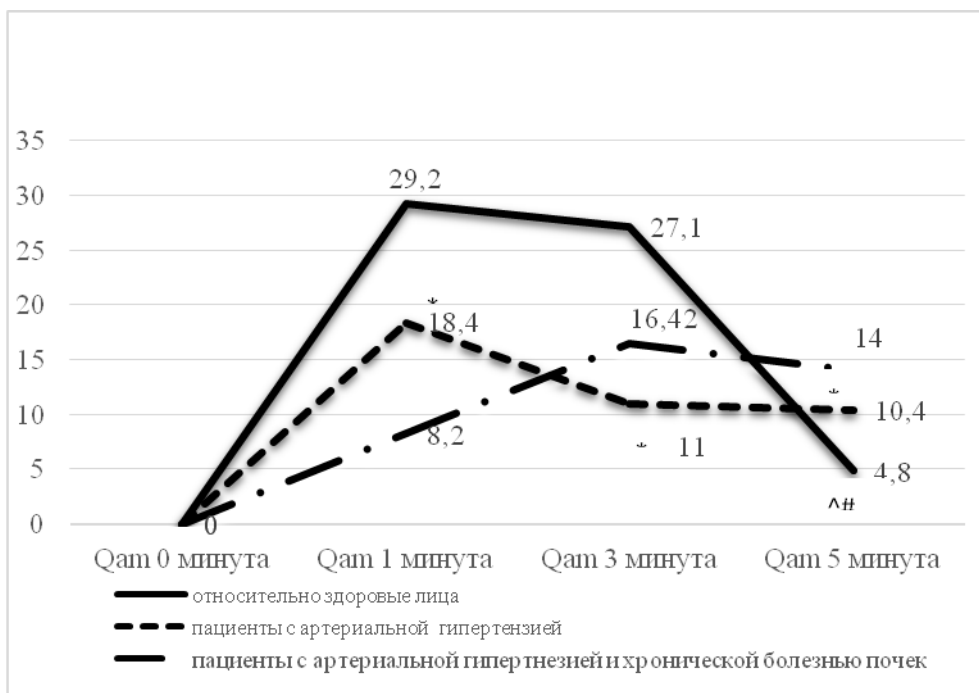


Примечание: \*статистически значимые отличия редукции МЦР у пациентов групп с АГ и по отношению к здоровым добровольцам ^ статистически значимые отличия редукции микроциркуляторного русла у пациентов с АГ по отношению к пациентам с АГ и ГНП.

Рисунок 1. Изменение показателей микроциркуляторного русла в ответ на проведение холодной пробы у пациентов с АГ, АГ и ГНП и относительно здоровых добровольцев

Реакция МЦР у здоровых добровольцев была адекватной при проведении окклюзионной пробы, в то время как пациенты с повышенным АД в обеих сравниваемых группах имели недостаточный ответ кровеносного русла на пробу с РГ (рисунок 2).

У пациентов с патологией почек на первой минуте вазодилатация составила всего 8,2%, а у пациентов без патологии почек вазодилатация на первой минуте 18,2%, при  $p < 0,05$ . На третьей минуте у пациентов с патологией почек вазодилатация продолжала нарастать и достигала 16,42%, а у пациентов с ГБ кровотоков снижался до 11% ( $p < 0,05$ ). На пятой минуте начинал снижаться кровоток у группы с ГНП до 14%, тогда как в группе пациентов с гипертонией он составлял 10,4% ( $p < 0,05$ ). Полученные у пациентов групп с АГ данные свидетельствуют о наличии ЭД в виде дисбаланса синтеза вазоактивных веществ с превалированием вазоконстрикции и снижением синтеза NO. Наши результаты не отличались от данных полученных в исследованиях МЦР проводимых Петрищевым Н.Н., 2011 у пациентов с АГ.



Примечание: ^ статистически значимые отличия редукции МЦР у пациентов с артериальной гипертензией и гипертонической нефропатией по отношению к пациентам с артериальной гипертензией;\* статистически значимые отличия редукции микроциркуляторного русла у пациентов групп с артериальной гипертензией по отношению к относительно здоровым добровольцам.

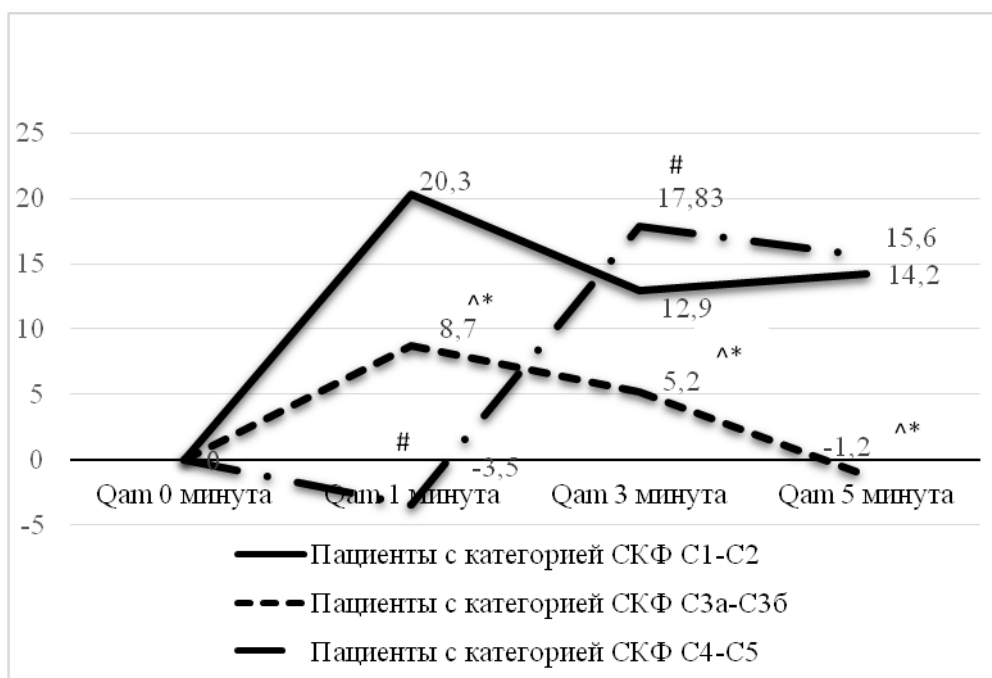
Рисунок 2. Изменение показателей микроциркуляторного русла у обследованных групп пациентов после проведения пробы с реактивной гиперемией

При изучении ответа МЦР на функциональные пробы у пациентов с АГ и ГНП в зависимости от СКФ выявлено, что лица с относительно нормальной СКФ в ответ на холодовое воздействие имели недостаточную реакцию, приближающуюся к нормальной. У больных с АГ и ПОМ в виде поражения почек, со СКФ от 30 до 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, реакция на пробу с холодовым воздействием была нарушенной и проявлялась в виде неадекватного ответа МЦР, вазоконстрикции всего на 1,4% и дальнейшей слабой вазодилатацией 9,1% на третьей минуте, продолжающей нарастать на пятой минуте. А у пациентов с наличием АКС поражения почек со снижением СКФ ниже 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> ответ МЦР на холодовую пробу был парадоксальный, и проявлялся в виде патологической вазодилатация до 19,2 % на первой минуте после прекращения воздействия холода и вазоконстрикции до -28,4% на пятой минуте. Реакция МЦР у пациентов с ГБ и ХБП, развившейся под ее влиянием во всех группах была нарушена, но в группе с начальными поражениями почек и группе СКФ от 30 до 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, она была неадекватна, а в группе с стадиями ХБП С4-С5 отмечалась парадоксальная реакция МЦР. На ранних этапах нарушения функции почек наблюдается ДЭ, а по мере прогрессирования заболевания происходит рассогласование

процессов вазоконстрикции/вазодилатации, что проявляется в наблюдаемой парадоксальной реакции.

Оценив показатели МЦР у пациентов с АГ и ГНП после проведения пробы с РГ (рисунок 3) получили, что во всех группах реакция на пробу была нарушена, но в группе с начальными поражениями почек и в группе со СКФ от 30 до 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, она была неадекватна, а в группе со стадиями ХБП ниже 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> отмечалась парадоксальная реакция МЦР.

Реакция на окклюзионную пробу дает возможность диагностирования ДЭ, сопровождаемую нарушением продукции NO (Garland C. et al., 1995; Nugent R. et al., 1999; Fernandes-Alfonso M., 2004). Важно отметить тот факт, что именно в МЦР проявляются функциональные изменения на ранних сроках развития заболевания (Чернух А.М. и соавт., 1984; Noon J.P. et al., 1998; Braverman I., 2000). При прогрессировании ХБП нарушения ЭЗВД нарастают из-за снижения способностей эндотелий синтезировать вазодилатирующие факторы (Панина И.Ю., 2009).



Примечание: \*статистически значимые отличия редукции микроциркуляторного русла у пациентов с АГ и ХБП категории СКФ C1-C2 по отношению к пациентам с АГ и ХБП категории СКФ C4-C5; ^ статистически значимые отличия редукции микроциркуляторного русла у пациентов с АГ и ХБП категории СКФ C3a-C3б по отношению к пациентам с АГ и ХБП категории СКФ C4-C5; # статистически значимые отличия редукции микроциркуляторного русла у пациентов с АГ и ХБП категории СКФ C3a-C3б по отношению к пациентам с АГ и ХБП категории СКФ C1-C2.

Рисунок 3. Изменение показателей микроциркуляторного русла у обследованных групп пациентов после проведения пробы с реактивной гиперемией

Полученные нами данные ответа МЦР на функциональные пробы у пациентов с АГ и ГНП позволяют сделать вывод, что поражение МЦР

начинается на ранних стадиях ХБП. Вероятно, что на начальных стадиях ГНП холоддовая проба более показательна в выявлении нарушений ДЭ, но именно сочетание двух проб позволяет оценивать способность эндотелия синтезировать основные вазодилататоры. В литературе имеются сведения о снижении поток опосредованной ЭЗВД у пациентов с хроническим гломерулонефритом и протеинурией (Ребров А.П., Зелепукина Н.Ю., 2001; Watts G.F. et al., 2001; Панина И.Ю., 2009).

Под влияние повышенного АД, активируется симпатoadреналовая и РААС в следствии чего приносящая артерия клубочка сужается, уменьшается почечный кровоток и образуется АГ II, который спазмирует выносящие артерии клубочка, давление внутри клубочка растет, повышается проницаемость белка, кровоток становится слабее приводя к гломерулярной ишемии, длительное воздействие которой приводит к апоптозу эндотелиоцитов (Шишкин А.Н., 2008), таким образом прогрессирование ХБП под влиянием АГ и ДЭ взаимосвязанный и единый процесс.

Любые сосудистые нарушения неразрывно связаны с процессами ангиогенеза (Шляхто Е.В., 2004), таким образом целесообразным представлялось изучение регуляции процессов ремоделирования сосудистого русла, определение уровней биологически активных веществ, влияющих на миграцию и пролиферацию эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток.

Нами получено, что уровни фактора роста фибробластов и эндостатина значительно отличись у больных по сравнению со здоровыми людьми (таблица 2).

Таблица 2

Факторы ангиогенеза у пациентов с артериальной гипертензией и относительно здоровых добровольцев

показатели	Относительно здоровые (I группа), n=11	Пациенты с АГ (II группа), n=12	Пациенты с АГ и ХБП (III группа), n=76
Эндостатин человеческий, ng/ml	9,7±0,75	12,3±1,34 <sup>^</sup>	17,85±1,37 <sup>#^</sup>
Человеческий фактор роста фибробластов, основная форма, bFGF pg/ml	0,901±0,64	8,67±0,68 <sup>*^</sup>	15,90±1,05 <sup>#^</sup>

Примечание: \* статистически значимые различия между значениями соответствующих показателей (АГ и здоровые) с уровнем значимости  $p < 0,05$ ; # статистически значимые различия между значениями соответствующих показателей (АГ и ХБП со здоровыми) с уровнем значимости  $p < 0,05$ ; ^ статистически значимые различия между значениями соответствующих показателей (АГ и АГ и ХБП) с уровнем значимости  $p < 0,05$ ;

Необходимо отметить, что bFGF у здоровых колебался в пределах от 0,89 до 0,91 пг/мл, а у лиц с повышенным АД был выше в десятки раз и колебался в пределах от 6,53 до 19,57 пг/мл. При сравнении группы пациентов с АГ и пациентов с АГ и ГНП, уровень bFGF был выше у пациентов с патологией почек при  $p < 0,05$ . По данным литературы показано увеличение продукции bFGF при повреждении тканей (Sherman J.A., 2006), у пациентов с АГ и ГНП происходит интенсивное разрушение МЦР и этим (Sueishi K., 2007), вероятно, обусловлено увеличение уровня bFGF. Эндостатин также статистически значимо увеличивался у пациентов с повышенным уровнем АД, и имел максимальные значения в группе пациентов с АГ и ГНП. Известно, что повреждение внеклеточного матрикса почечной ткани ведет к активации эндостатина (Vlodavsky Cao R., 2003).

Анализируя полученные данные, представленные в таблице 3 полученные при изучении факторов ангиогенеза у пациентов с АГ и ГНП в зависимости от стадии ХБП получили, статистически значимые отличия по уровню эндостатина между сравниваемыми группами. При повреждении почек происходит хроническое ингибирование продукции NO, что активирует экспрессию эндостатина (Кобалава Ж.Д., 2012). И на поздних стадиях ХБП выработка эндостатина увеличивается, вероятно, вследствие повышенной деградации внеклеточного матрикса и дефицита факторов, индуцирующих ангиогенез.

Уровень bFGF на начальных стадиях ХБП сопоставим с показателями bFGF у больных с АГ без патологии почек. Нами определено увеличение нарастания bFGF у пациентов с АГ при наличии ПОМ – почек, со СКФ 30-60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>. У группы больных с ГБ и АКС, связанным с наличием ХБП с уровнем СКФ ниже 30 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> уровень bFGF снижался, что, вероятно, можно объяснить снижением общего количества жизнеспособного эндотелия (Рекомендации по ХБП, 2012): количество жизнеспособных клубочков резко уменьшается, и сопровождается снижением продуцирования bFGF у пациентов с категорией СКФ С4-С5.

Изучив отношение уровня эндостатина к уровню bFGF внутри сравниваемых групп, выявлено значимое увеличение соотношения фактора, ингибирующего ангиогенез к фактору, его индуцирующему у пациентов со СКФ ниже 30 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, связанное с дефицитом выработки факторов роста фибробластов. Снижение продукции фактора роста фибробластов приводит к дефектному ангиогенезу (Парфенова Е.В., 2007), что влечет за собой активацию продукции эндостатина.

Таким образом нами получено, что у больных с АГ и ГНП уровень эндостатина выше, чем у здоровых и пациентов с АГ, его значение увеличивается по мере прогрессирования ХБП. У пациентов с АГ и ГНП на стадиях поражения почек С4-С5 наблюдается нарушение соотношения факторов, влияющих на ангиогенез в сторону превалирования ингибирования, в виду снижения базальной секреции bFGF.

Таблица 3

Распределение эндостатина и фактора роста фибробластов у пациентов с артериальной гипертензией разными степенями ГНП

Показатели	АГ и ГНП С1-С2, n=24	АГ и ГНП С3а-С3б, n=26	АГ и ГНП С4-С5, n=26
Эндостатин человеческий, ng/ml	10,81±0,55#	18,58±0,97*	26,85±1,12#^
Отношение уровня эндостатина к уровню bFGF	1,16	1,08	2,54
Человеческий фактор роста фибробластов, основная форма, pg/ml	9,31±0,73	17,03±3,64*	10,56±1,05^

Примечание: \* статистически значимые различия между значениями соответствующих показателей в сравниваемых группах (ГНП С1-С2 и ГНП С3а-С3б) с уровнем значимости  $p < 0,05$ ; # статистически значимые различия между значениями соответствующих показателей в сравниваемых группах (ГНП С1-С2 и ГНП С4-С5) с уровнем значимости  $p < 0,05$ ; ^ статистически значимые различия между значениями соответствующих показателей в сравниваемых группах (ГНП С3а-С3б и ГНП С4-С5) с уровнем значимости  $p < 0,05$ ;

Полученные результаты сопоставимы с данным Дигтярь А.В., согласно которым на поздних стадиях ХБП происходит снижение уровня bFGF из-за уменьшения количества жизнеспособных эндотелиальных клеток приводящее к росту дефектного ангиогенеза, который активизирует рост эндостатина. Эндостатин стремится подавить пролиферирующие эндотелиациты, инициируя их апоптоз. Также, опираясь на данные полученные Поздняковой Н.В., 2009г. которая показала, что с прогрессированием фиброза почек, происходит повышенная деградация внеклеточного матрикса вследствие чего экспрессируется эндостатин, то может служить объяснением увеличения его уровня с прогрессированием ГНП.

Изучение корреляционных взаимосвязей между показателями МЦР и уровнями факторов ангиогенеза в зависимости от категории СКФ у пациентов с АГ и ГНП, показало прямую взаимосвязь максимальной диастолической скорости по кривой максимальной скорости (Vd) на оба фактора ангиогенеза. Объемная средняя скорость по кривой средней скорости Qam и индекс Пурсерло RI имели обратную взаимосвязь с уровнем эндостатина. Между количественным показателем bFGF в крови и максимальной линейной систолической скоростью по кривой средней скорости была выявлена прямая зависимость. Таким образом, получили, что показатели МЦР взаимосвязаны с факторами ангиогенеза и их одновременная оценка может служить надежным показателем



эндотелиальной дисфункции, как на ранних, так и на поздних стадиях поражения почек.

Представляло особый интерес изучение изменения показателей микроциркуляторного русла у пациентов с АГ и ГНП разных категорий СКФ через 12 месяцев приема гипотензивной терапии. Когорта обследованных пациентов с АГ и ГНП была приглашена на повторный визит через 1 год  $\pm$  1 неделя от начала лекарственной терапии. На фоне принимаемой АГТ у пациентов всех оцениваемых групп снизился уровень АД, достижение целевого уровня АД в первой подгруппе составило 85,2%, во второй подгруппе 77,3%, в третьей подгруппе 68,1%. В первой подгруппе из пациентов достигших целевых цифр АД 67,7% было на тройной АГП терапии, во второй подгруппе 65,2% пациентов было на тройной АГП, а в третье все пациенты достигшие целевого АД были на тройной АГТ или принимали четыре препарата.

Изучив распределение пациентов внутри каждой из обследуемых подгрупп по измененной за год СКФ, выявили (таблица 4), что среди пациентов с относительно нормальной СКФ, которые пришли на визит, значимо не изменили СКФ 57,4%, ухудшился показатель у 10,6% пациентов, а у 21,4% наблюдалось значимое улучшение СКФ, перешедшие из группы СКФ С3а - 10,6%.

Таблица 4

Изменения показателя скорости клубочковой фильтрации у пациентов с АГ и ГНП через 12 месяцев лечения антигипертензивными препаратами

	Подгруппа		
	АГ и СКФ С1-С2	АГ и СКФ С3а-С3б	АГ и СКФ С4-С5
Не изменилась СКФ через год приема АГТ	64,26% * 18 человек	37,7% * 17 человек	46,92% 7 человек
Снизилась СКФ через год приема АГТ	10,7% 3 человека	15,5% * 7 человек	38,64% * 14 человек
Увеличилась СКФ через год приема АГТ	17,85% 5 человек	31% * 14 человек	5,55% * 2 человека
Перешли из других групп	Из С3а 7,02% 2 человека	Из С2 3 человека Из С4 4 человека Всего 15,4%	Из С3б 8,28% 3 человека

\* Статистически значимые отличия внутри каждой группы,  $p < 0,05$ , критерий Z

В подгруппе пациентов категории СКФ С3а-С3б, ухудшение показателя СКФ наблюдалось у 10 человек – 22,2% обследуемых пациентов, значимо не изменился показатель у 20 человек (44,4%), а выявлено значимое улучшение СКФ у 6 человек (13,3%) и 10,6% перешли в подгруппу С2, перешедшие из подгруппы С2 - 6 человек (13,3%) и из подгруппы С4 - 3 человека – 6,65 %. В группе с показателями СКФ ниже 30 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> видимое улучшение

наблюдалось лишь у 8,3 % пациентов, у 33,3 % наблюдали прогрессирование стадии ГНП, а у 44,4 % обследованных показатели за прошедший год статистически не отличались, перешедших из подгруппы СКФ СЗб – 16,6%.

Таким образом, можно сделать вывод, что у пациентов изначально имеющих парадоксальную реакцию на пробы, не зависимо от наличия эффективного гипотензивного и ренопротективного лечения реакция остается парадоксальной, и, вероятно, у таких больных скорость прогрессирования ХБП будет выше, чем у пациентов имеющих неадекватную реакцию на пробы.

## ВЫВОДЫ

1. Выявлено, что такие исходные показатели кровотока микроциркуляторного русла, как систолическая, диастолическая, средняя скорость по кривой максимальной скорости, систолическая объемная по кривой максимальной скорости, систолическая линейная скорость по кривой средней скорости и индекс Горслинга у пациентов с артериальной гипертензией, с артериальной гипертензией в сочетании с гипертонической нефропатией повышены по сравнению со здоровыми.

2. Реакция микроциркуляторного русла в ответ на проводимые функциональные пробы у пациентов с артериальной гипертензией и патологией почек гипертонической этиологии нарушена. На степень нарушений влияют возраст, длительность артериальной гипертензии, уровень артериального давления и степень снижения скорости клубочковой фильтрации.

3. У больных с артериальной гипертензией и гипертонической нефропатией уровень эндостатина выше, чем у здоровых и пациентов с артериальной гипертензией, его значение увеличивается по мере прогрессирования хронической болезни почек.

4. У пациентов с артериальной гипертензией и гипертонической нефропатией на стадиях поражения почек С4-С5 наблюдается нарушение соотношения факторов, влияющих на ангиогенез в сторону превалирования ингибирования, в виду снижения базальной секреции фактора роста фибробластов на фоне повышения эндостатина.

5. У пациентов с неадекватным ответом микроциркуляторного русла наблюдалось прогрессирование хронической болезни почек, несмотря на достижение целевых значений артериального давления.

6. При наличии парадоксальной реакции микроциркуляторного русла на функциональные пробы степень поражения почек будет прогрессировать быстрее, чем у пациентов с нарушенной реакцией. Уровни факторов ангиогенеза могут быть расценены как маркеры заболевания почек при артериальной гипертензии.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Рекомендовано использование в реальной клинической практике функциональных проб (окклюзионной и холодовой) для оценки состояния микроциркуляторного русла у пациентов с артериальной гипертензией и гипертонической нефропатией. Полученные данные могут служить в качестве раннего маркера поражения органов-мишеней и снижения фильтрационной способности почек.

Выявление нарушения ответа микроциркуляторного русла при проведении функциональных проб у пациентов с артериальной гипертензией и гипертонической нефропатией необходимо расценивать как предикторы поражения гломерулярного аппарата почек.

Рекомендовано оценивать уровни факторов ангиогенеза (фактора роста фибробластов и эндостатина), а также изменение их соотношения в качестве маркера значимого прогрессирования гипертонической нефропатии.

Наличие парадоксальной реакции микроциркуляторного русла при проведении функциональных проб у пациентов с артериальной гипертензией и гипертонической нефропатией, не получающих лечение, необходимо расценивать как негативный прогностический признак дальнейшего снижения СКФ у таких пациентов, несмотря на назначение адекватной гипотензивной терапии и достижение целевых цифр АД.

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Гарина И.А., Хаишева Л.А., Шлык С.В., Линник А.С., Гончарова О.Н. Изменения микроциркуляторного русла у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от длительности заболевания // Материалы IX Съезда кардиологов Юга России «Современные проблемы и нерешенные вопросы сердечно-сосудистой патологии». – Ростов-на-Дону. – 2010. – С. 144 – 145.

2. Гарина И.А., Хаишева Л.А., Гончарова О.Н., Шлык С.В., Илюхин А.П. Изучение факторов, влияющих на сосудистую стенку у пациентов с артериальной гипертензией // Материалы IX Съезда кардиологов Юга России «Современные проблемы и нерешенные вопросы сердечно-сосудистой патологии». – Ростов-на-Дону. – 2010. – С. 142 – 143.

3. Гарина И.А., Хаишева Л.А., Гончарова О.Н., Шлык С.В. Изучение жесткости сосудистой стенки, характеристик микроциркуляторного русла у пациентов с артериальной гипертензией // Материалы тезисов VI Всероссийской научно-практической конференции «Современные технологии в диагностике и лечении артериальной гипертензии». – Москва. – 2010. – С. 12.

4. Гарина И.А., Хаишева Л.А., Шлык С.В., Линник А.С. Влияние длительности артериальной гипертензии на микроциркуляторное русло // Материалы Российского национального конгресса кардиологов 5-7 октября 2010г. Приложение к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». – 2010. – С. 342.

5. Гарина И.А., Хаишева Л.А., Гончарова О.Н., Разумовский И.В. Микроциркуляторное русло у пациентов с артериальной гипертонией // Материалы XI съезда кардиологов Юга России: «Приоритетные задачи современной кардиологии и пути их решения». – Ростов-на-Дону. – 2012. – С. 175.

6. Гарина И.А., Хаишева Л.А., Шлык С.В. Изучение гендерных взаимосвязей микроциркуляторного русла у пациентов с артериальной гипертензией с клинико-лабораторными показателями // Материалы VII Всероссийской конференции «Проблемы женского здоровья и пути их решения». – Москва. – 2013. – С. 67 – 68.

7. Гарина И.А., Хаишева Л.А., Шлык С.В. Изучение показателей микроциркуляторного русла при воздействии функциональных проб у пациентов с артериальной гипертензией и относительно здоровых добровольцев // Материалы VII Всероссийской конференции «Проблемы женского здоровья и пути их решения». – Москва. – 2013. – С. 68 - 69.

8. Гарина И.А., Разумовский И.В., Шлык С.В. Сосудистое ремоделирование при артериальной гипертонии, особенности ангиогенеза // Материалы 67-й Итоговой научной конференции молодых ученых РостГМУ с международным участием в рамках «Недели медицинской науки». – Ростов-на-Дону. – 2013. – С.27.

9. Гарина И.А., Шлык С.В., Каламацкая Л.И., Росова Г.В., Рыжкова Е.С., Девришбекова З.М. Особенности микроциркуляторного русла у пациентов с артериальной гипертензией // Материалы X Всероссийского Конгресса по Артериальной Гипертонии. «Артериальная гипертония как фактор сердечно-сосудистых заболеваний». - Москва. - 2014. - С.28.

10. Гарина И.А., Хаишева Л.А., Шлык С.В., Сагакова А.С., Карташева Н.В., Самакаев А.С. Гемодинамические показатели микроциркуляторного русла у больных артериальной гипертензией с сопутствующей хронической болезнью почек // Материалы X Всероссийского Конгресса по Артериальной Гипертонии. «Артериальная гипертония как фактор сердечно-сосудистых заболеваний». - Москва. - 2014. - С.61.

11. Гарина И.А., Хаишева Л.А., Шлык С.В., Бекетов П.А., Девришбекова З.М., Разумовский И.В. Факторы ангиогенеза у пациентов с артериальной гипертонией и ассоциированными клиническими состояниями почек // Материалы X Всероссийского Конгресса по Артериальной Гипертонии. «Артериальная гипертония как фактор сердечно-сосудистых заболеваний». - Москва. - 2014. - С.13.

12. Гарина И.А., Хаишева Л.А., Шлык С.В., Разумовский И.В. Изучение факторов ангиогенеза у пациентов, страдающих артериальной гипертензией и ассоциированными клиническими состояниями // Материалы XIII съезда кардиологов Юга России - Ростов-на-Дону. - 2014. -С.107.

13. Гарина И.А., Хаишева Л.А., Шлык С.В., Разумовский И.В. Гендерные аспекты взаимосвязи показателей микроциркуляторного русла с клиническими и лабораторными данными у пациентов с артериальной

гипертензией // Материалы XIII съезда кардиологов Юга России - Ростов-на-Дону. - 2014. -С.104.

14. Гарина И.А., Хаишева Л.А., Шлык С.В., Разумовский И.В. Изучения изменений сосудистого русла у пациентов с артериальной гипертензией и хронической болезнью почек // Материалы XIII съезда кардиологов Юга России - Ростов-на-Дону. - 2014. -С.105.

15. Гарина И.А., Хаишева Л.А., Шлык С.В., Самакаев А.С., Девришбекова З.М., Разумовский И.В., Карташева Н.В. Пациенты с артериальной гипертензией и хронической болезнью почек, выявление резервных возможностей микроциркуляторного русла // Материалы Российского национального конгресса кардиологов – Казань. – 2014. –С.128

16. Гарина И.А., Хаишева Л.А., Шлык С.В., Бекетов П.А., Девришбекова З.М., Разумовский И.В. Особенности изучения факторов ангиогенеза у пациентов с артериальной гипертензией и ассоциированными клиническими состояниями // Кубанский научный медицинский вестник – 2014. - №4 - С.126-131.

17. Гарина И.А., Хаишева Л.А., Шлык С.В., Бекетов П.А., Девришбекова З.М., Разумовский И.В. Изучение особенностей микроциркуляторного русла у пациентов с артериальной гипертензией и поражением органов-мишеней // Кубанский научный медицинский вестник – 2014. - №4 - С.121-126.

18. Гарина И.А., Хаишева Л.А., Шлык С.В., Бекетов П.А., Девришбекова З.М., Разумовский И.В. Сосудистое ремоделирование у пациентов с артериальной гипертензией, гендерные особенности // Проблемы женского здоровья – 2014. - №4 – С.46-54.

## ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

АГ	–	артериальная гипертензия
АГТ	–	антигипотензивной терапии
АД	–	артериальное давление
АКС	–	ассоциированное клиническое состояние
АРА	–	антагонисты рецепторов ангиотензина
АТ II	–	ангиотензин II
АУ	–	альбуминурия
БАБ	–	бета-адреноблокатор
ГБ	–	гипертоническая болезнь
ГПН	–	гипертоническая нефропатия
ДАД	–	диастолическое артериальное давление
ДЭ	–	дисфункция эндотелия
ЗПТ	–	заместительная почечная терапия
иАПФ	–	ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
ИБС	–	ишемическая болезнь сердца
ИМТ	–	индекс массы тела
ИФА	–	иммуноферментный анализ
ЛЖ	–	левый желудочек
МЦ	–	микроциркуляция
МЦР	–	микроциркуляторное русло
ОХС	-	общий холестерин
ПОМ	–	поражение органов мишеней
РААС	–	ренин-ангиотензин-альдостероновая система
рСКФ	–	расчетная скорость клубочковой фильтрации
САД	–	систолическое артериальное давление
СД	–	сахарный диабет
СКФ	–	скорость клубочковой фильтрации
СН	–	сердечная недостаточность
ССЗ	–	сердечно-сосудистые заболевания
ССО	–	сердечно-сосудистые осложнения
ТГ	–	триглицериды
ТХПН	–	терминальная хроническая почечная недостаточность
ФР	–	фактор риска
ХБП	–	хроническая болезнь почек
ХПН	–	хроническая почечная недостаточность
ХСН	–	хроническая сердечная недостаточность
ЧСС	–	частота сердечных сокращений
ЭЗВД	–	эндотелий зависимая вазодилатация
bFGF/FGF basic	–	человеческий фактор роста фибробластов, основная форма
EGF	–	человеческий эндотелиальный фактор роста
NO	–	оксид азота