

**Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения РФ**

На правах рукописи

Курапова Марина Владимировна

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ
ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК**

14.01.04 – внутренние болезни

**Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

**Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор И.Л. Давыдкин**

САМАРА – 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4 стр.
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ФУНКЦИОНАЛЬНОМ СОСТОЯНИИ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	10 стр.
1.1. Современные представления об эндотелии сосудов и эндотелиальной дисфункции.....	10 стр.
1.2. Методы оценки функционального состояния эндотелия	15 стр.
1.3. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии хронической болезни почек.....	32 стр.
1.4. Заключение.....	37 стр.
ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ИЗУЧАЕМЫХ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	40 стр.
2.1. Общая характеристика обследованных групп пациентов.....	40 стр.
2.1.1. Дизайн клинического исследования.....	40 стр.
2.1.2. Сравнительная характеристика групп пациентов.....	42 стр.
2.2. Методы исследования.....	47 стр.
2.2.1. Общеклиническое обследование больных.....	47 стр.
2.2.2. Методика определения лодыжечно-плечевого индекса.....	48 стр.
2.2.3. Методика определения эндотелина -1.....	48 стр.
2.2.4. Методика определения сосудистого фактора роста эндотелия....	49 стр.
2.2.5. Лазерная доплеровская флоуметрия.....	49 стр.
2.3. Методы статистической обработки полученных результатов	52 стр.
ГЛАВА 3. ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОЧЕК.....	55стр.
3.1. Биохимические маркеры оценки функционального состояния	

эндотелия у пациентов хронической болезнью почек I-III стадий.....	55 стр.
3.2. Характеристика липидного обмена и лодыжечно - плечевого индекса у пациентов хронической болезнью почек	63стр.
3.3. Особенности микроциркуляторного русла пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями почек.....	79 стр.
3.4. Корреляционные взаимодействия показателей ЛДФ-граммы с стадией хронической болезнью почек и биохимическими маркерами функции эндотелия.....	97 стр.
3.5. Чувствительность и специфичность метода ЛДФ.....	102 стр.
3.6. Возможности прогнозирования скорости клубочковой фильтрации у пациентов с хронической болезнью почек по данным лазерной доплеровкой флоуметрии с использованием математической модели.....	104 стр.
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	110 стр.
ВЫВОДЫ.....	117 стр.
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	118 стр.
СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	119 стр.
БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК.....	121 стр.

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность заболеваний почек очень высока: по данным крупных исследований, дисфункция почек достигает примерно 13,1 % в общей популяции [NHANES III, 2002. Результаты проведенных исследований в России показали, что снижение функции почек наблюдается у 36 % лиц в возрасте старше 60 лет [Бикбов Б.Т., Томилина Н.А., 2009]. Почечная дисфункция у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом отмечается намного чаще и ассоциируется со значительным увеличением риска сердечно-сосудистых событий и смерти [Серов В.А., Шутов А.М., Мензоров М.В., 2010; Пигарева Ю.А., Авдошина С.В., Дмитрова Т.Б. и соавт., 2012; Karalliedde J., Gnudi L., 2011]. Частота встречаемости сердечно-сосудистых заболеваний у больных хронической болезнью почек выше по сравнению с общей популяцией с сохраненной почечной функцией [Кобалава Ж. Д., Виллевальде С. В., Моисеев В. С., 2013; Banerjee D., Contreras G., Jaraba I., et al., 2009; Recio-Mayoral A., Banerjee D., Streather C., Carlos Kaski J., 2011].

По данным официальной статистики, основной причиной гибели пациентов на додиализном и диализном этапе лечения являются сердечно-сосудистые заболевания [Смирнов А.В. и соав., 2012; Закирова Л.Ф., Сигитова О.Н., 2013; Foley R.N, Murray A.M, Li S. et al., 2005; Matsushita K., van der Velde M., Astor B.C. et al., 2010]. В настоящее время доказано, что основной причиной прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний служат эндотелиальная дисфункция и атеросклероз [Лебедев П.А., Лебедева Е.А., Калакутский Л.И. и соавт., 2011; Erzen B., Sabovic M., Sebestjen M., Poredos P., 2007; Zyga S., Hutchison C., Stringer S. et al., 2014].

Связь эндотелиальной дисфункции с поражением почек представляется закономерной, но является мало изученной. Патологическая роль эндотелиальной дисфункции описана при хроническом пиелонефрите [Леонова И.А., 2006;

Боровкова Н.Ю., Боровков Н.Н., Теплова Н.О., 2009], и встречаются работы, посвященные эндотелиальной дисфункции при хроническом гломерулонефрите [Ребров А.П., Зелепукина Н.Ю., 2001; Смыр К.В., 2009]. Описано функциональное состояние эндотелия у пациентов, получающих заместительную почечную терапию [Адеева М.А., Назарова А.В., Жданова Т.В., Казанцева Л.А., 2006; Казанцева, Л.А., 2007; Рогозина Л.А., Давыдкин И.Л., Исхаков Э. Н. , 2014]. Однако в доступной научной литературе встречается единичные сведения о функциональном состоянии эндотелия у больных на ранних стадиях хронической болезни почек [Ачкасова В.В., 2008; Петрищев Н.Н., Мнускина М.М., Панина И.Ю. и соавт., 2015]. Именно поэтому, перспективным представляется исследование состояния эндотелия на ранних стадиях заболевания, что позволит совершенствовать методы ранней диагностики и лечения. Всё выше изложенное определило цель и задачи работы.

Цель исследования

Оптимизировать раннюю диагностику эндотелиальной дисфункции у больных хронической болезнью почек.

Задачи исследования

1. Оценить функциональное состояние эндотелия и липидный профиль у пациентов с I-III стадиями хронической болезни почек.
2. Провести корреляционный анализ между показателями эндотелиальной дисфункцией, липидным профилем и скоростью клубочковой фильтрации.
3. Оценить состояние микроциркуляции у пациентов с хронической болезнью почек с помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии и установить взаимосвязь полученных результатов с маркерами повреждения эндотелия.
4. Определить наиболее информативные маркеры эндотелиальной дисфункции у больных хронической болезнью почек.

Новизна исследования

Проведена комплексная оценка функционального состояния эндотелия, микроциркуляции, липидного спектра у больных хронической болезнью почек I-III стадий.

Впервые разработана компьютерная программа, позволяющая с высокой степенью вероятности прогнозировать хроническую болезнь почек на ранних стадиях с учетом функционального состояния эндотелия, определенного с помощью лазерной доплеровской флоуметрии (заявка № 2015610477 от 02.02.2015 г. на получение свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ).

Практическая значимость

Установлена взаимосвязь маркеров эндотелиальной дисфункции со скоростью клубочковой фильтрации у пациентов с хронической болезнью почек.

На основании полученных результатов предложен новый неинвазивный способ диагностики стадии хронической болезни почек, который можно использовать в скрининговом режиме до получения биохимического анализа крови на уровень креатенина, в том числе и в условия поликлиники.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. У больных хронической болезнью почек имеются изменения функционального состояния эндотелия, выражающиеся нарушением вазомоторной, пролиферативной и провоспалительной функций эндотелия. Изменения показателей функционального состояния эндотелия у пациентов с хронической болезнью почек коррелирует со скоростью клубочковой фильтрации.
2. У пациентов с хронической болезнью почек отмечаются нарушение липидного обмена и увеличение жесткости сосудистой стенки, прогрессирующие по мере снижения скорости клубочковой фильтрации.

3. У больных хронической болезнью почек нарушения микроциркуляции характеризуются снижением средней перфузии и индекса эффективности микроциркуляции. Увеличивается частота встречаемости патологических типов микроциркуляции. Выявленные нарушения прогрессируют по мере снижения скорости клубочковой фильтрации.

4. Параметры лазерной доплеровской флоуметрии у пациентов с хронической болезнью почек имеют высокую степень корреляции со скоростью клубочковой фильтрации, маркерами эндотелиальной дисфункции, а также со степенью выраженности атеросклеротического поражения периферических сосудов.

5. У пациентов с хронической болезнью почек наиболее информативными маркерами эндотелиальной дисфункции для определения стадии заболевания являются следующие показатели лазерной доплеровской флоуметрии: амплитуда колебаний в сосудистом диапазоне, индекс эффективности микроциркуляции и резерв капиллярного кровотока.

Апробация работы

По теме проведенных исследований опубликовано 28 научных работ, 6 из которых – в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации основных научных результатов кандидатских и докторских диссертационных исследований. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на конференциях и конгрессах: на Всероссийской конференции с международным участием «Молодые учёные - медицине» (Самара, 2009, 2010, 2013); на XVIII Всероссийском Конгрессе «Экология и здоровье человека» (Самара, 2013); на конференции с международным участием «Молодые учёные 21 века - от современных технологий к инновациям» (Самара, 2014); XVII Всероссийской медико-биологической конференции молодых исследователей с международным участием «Фундаментальная наука и клиническая медицина-человек и его здоровье» (Санкт-Петербург, 2014); на IX ежегодной

научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием «Достижения и перспективы развития медицинской науки» (Душанбе, 2014); на Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2014); II межрегиональной конференции молодых учёных и специалистов «Медицинская наука: взгляд в будущее» (Ставрополь, 2014); на I-м международном молодежном медицинском форуме "Медицина будущего – Арктике" (Архангельск, 2014).

Апробация диссертационной работы проведена на совместном заседании кафедр госпитальной терапии с курсом трансфузиологии, пропедевтической терапии, гериатрии и геронтологии ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России 20.02.2014 (протокол № 13).

Внедрение результатов исследования в практику

Материалы исследования и рекомендации по оптимизации ранней диагностики хронической болезни почек внедрены в работу приемного и нефрологического отделений Клиник ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России, в амбулаторное звено ГБУЗ СО «Самарская городская клиническая поликлиника №6 Промышленного района». Результаты проведенного диссертационного исследования включены в программу практических занятий и лекционного курса для студентов VI курса лечебного факультета кафедры госпитальной терапии с курсом трансфузиологии ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России. Подана заявка на государственную регистрацию программы для ЭВМ "Оценка стадии хронической болезни почек на основании функции эндотелия".

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 145 страницах печатного текста формата А4,

иллюстрирована 19 таблицами, 34 рисунками, 2-мя клиническими примерами. Работа состоит из введения, обзора литературы, главы «характеристика изучаемых групп пациентов и методы исследования», главы собственных результатов исследования, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Библиографический список содержит 209 источников, из которых иностранных – 121.

Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 14.01.04 – внутренние болезни и выполнено в рамках комплексной научной межкафедральной темы ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России «Оптимизация диагностики, профилактики и лечения заболеваний системы крови и внутренних органов на основе комплексного системного подхода». Номер государственной регистрации темы - 01200963700.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Современные представления об эндотелии сосудов и эндотелиальной дисфункции

Термин «эндотелий» предложен в 1865 г. для обозначения выстилки кровеносных и лимфатических сосудов, сердца, серозных, синовиальных и мозговых оболочек, задней камеры глаза, респираторных путей. В настоящее время данный термин используется только для обозначения внутренней клеточной выстилки сосудистого русла. Эндотелий, по современным представлениям – это самый большой в организме человека активный эндокринный орган, диффузно расположенный во всех органах и тканях [Чернеховская Н.Е., Шишло В.К., Поваляев А.В. и соавт., 2013].

Эндотелиальные клетки создают барьер между кровью и тканями, при помощи синтезируемых ими факторов выполняют ряд важных регуляторных функций, к которым относятся:

- транспортная – диффузия веществ между кровью и тканями, а также везикулярный транспорт (с возможным метаболическим превращением транспортируемых молекул);

- вазомоторная – участие в регуляции сосудистого тонуса за счет выделения вазоконстрикторных (эндотелин-1, ангиотензин II, тромбоксан A_2 , реактивные формы кислорода) и вазодилатирующих (оксид азота – NO, простациклин, простагландин, эндотелиальный гиперполяризующий фактор, C-тип натрийуретического пептида, брадикинин, адреномедулин) факторов [Landmesser U., 2004];

- гемостатическая – участие в процессах гемостаза за счет выработки антикоагулянтов (NO, простациклин, тканевый активатор плазминогена, антитромбин III, протеины C и S) и протромбогенных факторов (эндотелин-1, ингибитор активатора плазминогена, фактор Виллебранда) [Endemann D.H., 2004], а также способности к элиминации активированных факторов свёртывания и их метаболитов. В норме эндотелий препятствует тромбообразованию и обладает высокой тромборезистентностью [Момот А.П., Цывкина И.А., Тараненко И.А. и соавт., 2011];

- пролиферативная – стимуляция ангиогенеза (эндотелин-1, ангиотензин II, эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF), тромбоцитарный фактор роста, фактор роста фибробластов, эпидермальный фактор роста и другие) и подавление неоангиогенеза (NO, простациклин, брадикинин) [Жидкова Т.Ю., 2010].

Расположенный на границе между тканями и кровью эндотелий играет важную роль в регуляции воспалительного процесса в организме. За счет рецепторов, представленных на поверхности эндотелия, осуществляется проникновение иммунных клеток из циркулирующей крови в очаг воспаления в тканях. Эндотелий участвует как в инициации, так и в завершении процесса воспаления за счет белковых рецепторов (межклеточная молекула адгезии-1 – ICAM-1, сосудистая молекула адгезии-1 – VCAM-1, эндотелиальная лейкоцитарная молекула адгезии-1 – ELAM-1) и цитокинов, выделяемых в просвет сосудов (модифицированные липопротеины, воспалительные цитокины, вазоактивные пептиды, нейропептиды Р- и Е-селектины). Активаторы молекул адгезии лейкоцитов, такие как Е-селектин, Р-селектин, ICAM-1 и молекулы сосудистой адгезии-1 (VCAM-1) позволяют лейкоцитам прикрепляться к эндотелию и затем перемещаться в ткани, тем самым увеличивая местный воспалительный ответ [Iiyama K., Hajra L., Iiyama M., et al., 1999; Boyle J.J., 2005; Becker L.C., 2005]. Воспаление является одним из нескольких факторов, которые могут внести изменения в работу эндотелиальных клеток (ЭК),

что в свою очередь может привести к повреждению эндотелиального слоя [Tuttolomondo A., Di Raimondo D., Pecoraro R. et al., 2012].

Стратегическое местоположение эндотелия позволяет ему быть чувствительным к изменениям в системе гемодинамики, сигналам, переносимым кровью, и сигналам подлежащих тканей. Он отвечает на эти изменения, выделяя аутокринные и паракринные вещества. Сбалансированное выделение биологически активных факторов способствует поддержанию гомеостаза [Pober J.S., Min W., 2006].

Все факторы, продуцируемые эндотелием, можно условно разделить по скорости и времени секреции на 4 группы:

1) постоянно секретирующиеся из эндотелия в кровь (оксид азота (NO) и простациклин);

2) выделяющиеся в кровь только при стимуляции и активации эндотелиальных клеток (фактор Виллебранда (ФВ), Р-селектин, тканевый активатор плазминогена и т.д.);

3) факторы, синтез которых резко увеличивается при повреждении эндотелия (эндотелин - 1, молекулы адгезии, Е-селектин и др.). В нормальных условиях данные вещества практически не синтезируются;

4) факторы, которые синтезируются и накапливаются в эндотелиальных клетках, такие как тканевой фактор. В эту группу можно также отнести рецепторы эндотелия, так называемые мембранные белки - рецептор протеина С, тромбомодулин [Давыдкин И.Л., Кондурцев В.А., Степанова Т.Ю., Бобылев С.А., 2009].

Активация эндотелия является физиологическим процессом и характеризуется нарастанием в сыворотке крови NO, простациклина, фактора Виллебранда и многих других [Давыдкин И.Л., Кондурцев В.А., Степанова Т.Ю., Бобылев С.А., 2009]. Кроме воспалительных цитокинов активацию эндотелия также вызывают: гипоксия, изменение скорости кровотока (гемодинамическая перегрузка), циркулирующие нейrogормоны (катехоламины, ацетилхолин, гистамин, вазопрессин, брадикинин и

др.), тромбоцитарные медиаторы (серотонин, АТФ, тромбин) [Дымова Н.В., 2007]. По мнению зарубежных авторов, существуют две стадии активации ЭК воспалительными цитокинами [Hunt B.J., Jurd K.M., 1998]. Первая стадия, так называемая «активация I типа» ЭК, происходит быстро и не требует ни *de novo* синтезированного белка, ни активации регуляции генов. Последовательность событий включает сокращение ЭК (таким образом, обнажается базальная мембрана) и экзоцитоз телец Вайбеля-Паладе с последующей поверхностной экспрессией Р-селектина и экзоцитозом фактора Виллебранда в плазму. Затем запускается вторая стадия – «активация II типа» ЭК, которая требует времени для того, чтобы стимулирующие медиаторы (гистамин, тромбин, цитокины) провзаимодействовали с их рецепторами и произвели эффект посредством транскрипции генов и синтеза белков [Hunt B.J., Jurd K.M., 1998]. В данный процесс вовлечены гены, кодирующие молекулы адгезии, цитокины и тканевые факторы. Активация эндотелия, вызванная физиологическими уровнями воспалительных цитокинов, является обратимой. Кроме того, после эндотелиальной активации запускается синтез цитокинов, таких как интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-8 (ИЛ-8) и белка хемоаттрактанта моноцитов 1 (MCP 1). Считается, что в норме устранение стимулов активации ЭК (например, понижение холестерина или удаление бактерий) приводит к постепенному возвращению эндотелия к его нормальному, покоящемуся состоянию по мере уменьшения уровня воспалительных цитокинов. При длительной стимуляции ЭК одним или несколькими из этих факторов происходят рецепторные, биохимические и микроструктурные изменения, приводящие к постепенному истощению и извращению компенсаторной «дилатирующей» способности эндотелия. Преимущественным «ответом» эндотелиальных клеток на физиологические стимулы становятся диаметрально противоположные процессы: вазоконстрикция и пролиферация [Дымова Н.В., 2007; Endemann D.H., Schiffrin E.L., 2004]. Чрезмерная или хроническая стимуляция ЭК может привести и к другим изменениям, которые простираются за пределы нормального физиологического

ответа на воздействие. При таких условиях эндотелий перестаёт адекватно выполнять свои функции, что приводит к структурным перестройкам и необратимым повреждениям ЭК [Blann A., 2000]. Таким образом, хроническая активация эндотелия может приводить к формированию «порочного круга» и эндотелиальной дисфункции (ЭД). Нарушения работы ЭК могут приводить к серьезным патологическим изменениям [Blann A., 2000; Hirata K., Amudha K., Elina R., et al., 2004].

К настоящему времени накоплены данные о многогранности механизмов участия эндотелия в возникновении и развитии различных патологических состояний. Это обусловлено не только участием в регуляции процесса воспаления, но и непосредственным воздействием на сосудистый тонус, гемореологию и тромбообразование, участием в защите целостности сосудистой стенки, развитии процесса атерогенеза и многими другими функциями ЭК. Учитывая разнообразие функций эндотелия, дефиниция синдрома ЭД должна быть достаточно широкой и включать в себя нарушения барьерной функции сосудистого эндотелия, изменение синтетических функций, ухудшение антитромботических свойств, изменение активности ангиогенеза, дисбаланс регуляции тонуса гладкой мускулатуры сосудов, пролиферативной способности, миграционных свойств, нарушение системы сдерживания диапедеза нейтрофилов и моноцитов в ткани [O'Riordan E., Chen J., Brodsky S.V., 2005; Goligorsky M.S., 2005].

В настоящее время эндотелиальную дисфункцию рассматривают как патологическое состояние эндотелия, в основе которого лежит нарушение продукции эндотелиальных факторов, при котором эндотелий не в состоянии обеспечить гемореологический баланс крови, что приводит к нарушению функций органов и систем [Давыдкин И.Л., Кондурцев В.А., Степанова Т.Ю., Бобылев С.А., 2009].

Современное представление об эндотелиальной дисфункции, по мнению отечественных ученых, можно отразить в виде трех взаимодополняющих процессов (по образному выражению «триада зла»):

- смещение равновесия регуляторов-антагонистов;
- нарушение реципрокных взаимодействий в системах с обратной связью;
- образование метаболических и регуляторных «порочных кругов», изменяющих функциональное состояние эндотелиальных клеток, что приводит к нарушению функции тканей и органов [Чернеховская Н.Е., Шишло В.К., Поваляев А.В. и соавт., 2013].

ЭД как типовой патологический процесс является ключевым звеном в патогенезе многих заболеваний и их осложнений [Болевич С.Б., Войнов В.А., 2012]. В настоящее время доказана роль ЭД в развитии многих заболеваний:

- сердечно-сосудистых (атеросклероз, хроническая сердечная недостаточность, заболевания периферических артерий) [Сукманова И. А., Яхонтов Д. А. Поспелова Т. И., 2010; Попова А.А., 2014];
- неврологических (инсульт, рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера) [Рябченко А.Ю., Долгов А.М., Денисов Е.Н., 2014];
- гастроэнтерологические (воспалительные заболевания кишечника, гепатит, цирроз, панкреатит);
- болезней легких (хроническая обструктивная болезнь легких, легочная артериальная гипертензия, респираторный дистресс-синдром взрослых, синдром апноэ во сне) [Куваев В.С., Селихова М.А., 2012];
- и других [Haghjooyejavanmard S., Nematbakhsh M., 2008].

1.2. Методы оценки функционального состояния эндотелия

ЭД предшествует развитию клинических проявлений заболеваний, поэтому оценка функции эндотелия имеет большое диагностическое и прогностическое значение. Развитие новых методов диагностики функционального состояния

эндотелия является одной из важнейших задач современной науки. Используемые в настоящее время методы диагностики ЭД можно разделить на три большие группы: биохимические, клеточные и функциональные. Безусловно, большой научный интерес представляет выявление новых значимых маркеров повреждения эндотелия. Исследование содержания молекул эндотелиального происхождения (метаболиты NO, воспалительные цитокины, молекулы адгезии, регуляторы тромбообразования, маркеры эндотелиального повреждения и репарации) в циркулирующей крови позволяет оценить функциональное состояние эндотелиальных клеток. Эти исследования дают важную информацию относительно механизмов и тяжести ЭД, но в настоящее время имеют крайне ограниченное применение в рутинной поликлинической практике в связи со сложностью проведения.

Одним из эндотелиальных биомаркеров, постоянно секретирующихся в эндотелии, является оксид азота (NO) – физиологически значимый вазодилататор, ингибитор адгезии и агрегации тромбоцитов, ингибитор синтеза цитокинов макрофагами и окисления липопротеинов низкой плотности [Покровский В.И., Виноградов Н.А., 2005]. Он синтезируется в постоянном количестве преимущественно в микроциркуляторном русле, что позволяет обеспечивать гомеостаз. В норме баланс всегда сдвинут в сторону поддержания вазодилатации – готовности противостоять усилению тонуса [Мухин И.В., Николенко В. Ю., Игнатенко Г.А., 2003]. Доказано, что уровень NO в крови уменьшается по мере нарастания ЭД. Однако определение концентрации радикалов NO является крайне сложной задачей из-за очень короткого периода полураспада, который *in vivo* составляет доли секунд. Всё чаще в литературе упоминаются маркеры определения биодоступности NO, содержащиеся в плазме, такие как показатели нитритов, нитратов и нитратированных белков [Мухин И.В., Николенко В.Ю., Игнатенко Г.А., 2003]. Уровень циркулирующих нитритов и нитратированных белков частично отражает эндотелиальную секрецию NO. Измерение указанных показателей на настоящий момент остаётся трудоёмкой задачей даже для

высокоспециализированных лабораторий [Haghjooyejavanmard S., Nematbakhsh M., 2008]. Было показано, что до 70-90% плазменного нитрита образуется из изоформы фермента в эндотелиальных клетках eNOS [Erzen B., Sabovic M., Sebestjen M. et al., 2007]. Другие исследования продемонстрировали зависимость уменьшения уровня плазменного нитрита и увеличения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [Марков, Х.М., 2009; Lundberg J.O., 2006]. В эксперименте доказано, что к значительному снижению плазменной концентрации нитрита приводили NOS-ингибиторы [Bryan N.S., 2006]. В настоящее время известно, что плазменный уровень нитрата, в отличие от нитрита, не коррелирует с поток-зависимой вазодилатацией (ПЗВ) - ни во время ингибирования, ни во время стимуляции NOS. Также выявлено влияние на его уровень множества NOS-независимых факторов, включая приём нитратов с пищей, формирование слюны, бактериальный синтез нитрата в кишечнике, денитрифицирующие ферменты печени, вдыхание атмосферного газообразного оксида азота и функциональное состояние почек [Tsikas D., 2005; Lundberg J. O., 2006]. В последние годы разрабатывается методика для прямого измерения уровня NO с использованием миниатюрных электрохимических датчиков, установленных при помощи сосудистых катетеров [Malinski T., 2005; Beckman J., Preis P., Gerhard-Herman M., 2005], однако пока ведутся только экспериментальные работы.

Самым сильным вазоконстриктором в организме является эндотелин (ЭТ), который представляет собой крупную полипептидную молекулу. Он был открыт японскими учеными в 1988 г. В организме присутствуют несколько форм пептида, которые различаются по химическому составу и физиологической активности. В настоящее время ученым известны четыре изоформы: ЭТ-1, ЭТ-2, ЭТ-3, ЭТ-4, синтез которых кодируется несколькими различными генами [Момот А.П., Цывкина Л.П., Тараненко И.А. и соавт., 2011; Saida K., Kometani N., Uchide T., Mitsui Y., 2002; Vignon-Zellweger N., Heiden S., Miyauchi T., Emoto N., 2012]. Подобно другим пептидным гормонам, ЭТ образуются под действием мембраносвязанной

металлопротеиназы (эндотелин-превращающего фермента) специфического препро-ЭТ. Этот полипептид, известный под названием большой ЭТ, состоит из 38 аминокислотных остатков [Miyauchi T., Sakai S., Maeda S. et al, 2012]. Вазоконстрикторная активность ЭТ в 140 раз выше по сравнению с активностью большого ЭТ. Для выполнения своей функции динамического регулятора сосудистого тонуса ЭТ имеет очень короткий период полураспада (около 40 сек.), в то время как период полураспада большого ЭТ намного длиннее. В норме эндотелин-1 (ЭТ-1) синтезируется только при стимуляции эндотелия различными факторами, в частности адреналином, тромбином, ангиотензином, вазопрессином [Петрищев Н.Н., 2003]. Эндотелин регулирует две противоположные сосудистые реакции (сокращение и расслабление) за счет действия на разные рецепторы. При воздействии на ЕТА-рецепторы, расположенные в мышечных клетках, происходит сокращение сосудов. В тоже время, активация ЕТВ-рецепторов стимулирует синтез NO [Черниховская Н. Е., Шишло В.К., Повалев А.В. и соавт., 2013; Miyauchi T., Masaki T., 1999; Vignon- Zellweger N., Heiden S., Miyauchi T., Emoto N., 2012]. При нормальном функционировании эндотелия преобладает стимуляция ЕТВ-рецепторов [Власова С.П., Ильченко М.Ю., Казакова Е.Б., 2010]. По мнению Lüscher, ЭТ-1 вызывает вазоконстрикцию только при его избыточном высвобождении в ответ на симпатическую стимуляцию [Lüscher T.F., 1990]. Так же установлено, что физиологические концентрации ЭТ-1 вызывают ингибирование высвобождения норадреналина из симпатических нервных окончаний, что приводит к вазорелаксации [Киричук В.Ф., Глыбченко П.В., Пономорёва А.И., 2008]. Основным механизмом действия эндотелина заключается в высвобождении кальция, поэтому он регулирует не только сокращение и рост сосудов, но и стимулирует все фазы гемостаза [Момот А. П., Цывкина Л.П., Тараненко И.А. и соавт., 2011]. В опытах на животных было доказано, что ЭТ-1 не только вызывает вазоконстрикцию, но и участвует в воспалительном процессе [Saleh M.A., Boesen E.I., Jennifer S. et al., 2010]. ЭТ-1 модулирует сердечную сократимость, системное сопротивление почечных

сосудов, почечную реабсорбцию соли и воды и клубочковую фильтрацию [Vignon-Zellweger N., Heiden S., Miyauchi T., Emoto N., 2012]. В настоящее время ЭТ-1 рассматривают как маркер диагностики ЭД при различной сосудистой патологии [Смирнова В.Ю., 2009; Ройтман, А. П., 2012; Соколов Е.И., Гришина Т.И., Штин С.Р., 2013], в том числе и заболеваний почек [Shindo T., Kurihara H., Maemura K. et al. 2002; Miyauchi T., Sakai S., Maeda S. Et al, 2012; Rebic D., Rasic S., Rebic V., 2013]. Количественное определение ЭТ-1 проводят с помощью иммуноферментного анализа.

При повреждении или активации эндотелий может изменить свой антитромботический потенциал на протромботический [Смирнова В.Ю., 2009; Момот А.П., Цывкина Л.П., Тараненко И.А. и соавт., 2011], нарушается способность адекватно участвовать в коагуляции и фибринолизе [Strukova S., 2006]. При нарушении целостности сосудистого эндотелия происходит быстрая адгезия и агрегация тромбоцитов в месте повреждения, что вызывает активацию коагуляционного каскада [Воробьев П.А., 2007], и способствует развитию тромбозов [Strukova S., 2006]. Протромботический потенциал при повреждении ЭК обеспечивается секрецией фактора Виллебранда, тканевого фактора, ингибитора тканевого активатора плазминогена (РАI-1 и РАI-2) и тромбоксана А₂ [Воробьев П.А., 2007]. Прокоагулянтные последствия эндотелиальной активации могут быть измерены по изменению баланса активатора тканевого плазминогена и его эндогенного ингибитора (РАI-1) в крови и моче, а также фактора Виллебранда [Vaughan D.E., 2005]. Фактор Виллебранда представляет собой мультимерный гликопротеин с высоким молекулярным весом, который выделяется в кровообращение только активизированными эндотелием. Также в настоящее время доказано, что небольшая часть фактора Виллебранда синтезируется в мегакариоцитах. Он играет важную роль в роли медиатора адгезии тромбоцитов к поврежденным артериальным стенкам. В настоящее время фактор Виллебранда рассматривается как золотой стандарт в оценке эндотелиального повреждения и

эндотелиальной дисфункции [Шмелёва В.М., Семёнова О.Н., Папаян Д.П. и соавт., 2009; Vischer U.M., 2006; Montoro-García S., Shantsila E., Lip G.Y., 2013]. В клиническом исследовании показано, что данный маркер может использоваться для оценки функции эндотелия у больных с заболеваниями почек [La G.Y., Shen L., Wang Z.Y., 2008]. Тромбомодулин - это другая молекула этой категории. Он выступает в качестве кофактора активации протеина С и обладает противосвертывающей активностью. Растворимый тромбомодулин может секретироваться только из повреждённых ЭК, поэтому рассматривается как маркер повреждения эндотелия [Кузник И.Б., 2010]. По данным литературы, его исследование является необходимым для оценки риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы [Constans J., Conri C., 2006]. Ряд исследователей независимым фактором риска развития атеросклероза, тромбоза и сердечно-сосудистых заболеваний считают повышение уровня гомоцистеина в крови [Баранникова Е.И., Козловская Н.Л., Понкина О.Н. и соавт., 2008; Скворцов Ю. И., Королькова А. С., 2011; Wang X.L., Duarte N., Cai H. et al., 1999; Yu Y., Hou F., Zhou H. et al., 2002; Vamashmoos S.A., Al-Nuzaily M.A., Al-Meerri A.M. et al., 2013]. В ряде работ показано, что гипергомоцистеинемия может служить маркером ЭД [Шевченко О. П., 2008; Скворцов Ю. И., Королькова А. С., 2011]. Так как гомоцистеин выделяется почками, у больных ХБП наблюдается выраженная гипергомоцистеинемия [Момот А.П., 2006; Баранникова Е. И., Козловская Н. Л., Понкина О. Н. и соавт., 2008]. При нормальном функционировании ЭК обеспечивается сохранение жидкого состояния крови. В случае развития ЭД образование тромбогенных веществ преобладает над антитромбогенными и может приводить к развитию тромбозов [Момот А.П., Цывкина Л.П., Тараненко И.А. и соавт., 2011]. В настоящее время гиперфибриногемия рассматривается как один из факторов риска развития тромбозов и воспаления [Alt E., Banyai S., Banyai M. et al., 2002; Van Hylckama Vlieg A., Rosendaal F.R., 2003; Gupta J., Mitra N., Kanetsky P.A., 2012].

Для поддержания нормального функционирования эндотелия необходим баланс между процессами повреждения и восстановления сосудистой стенки. Важную роль в этом процессе играют факторы роста сосудов, к ним относятся эндотелин-1, эпидермальный фактор роста, тромбоцитарный фактор роста, сосудистый фактор роста (VEGF) и другие. Большой научный и клинический интерес в последние годы представляет VEGF, который образуется в ЭК [Захарова Н.Б., Дурнов Д.А., Михайлов В.Ю., 2011]. Он является гликопротеином, и на сегодняшний день известно несколько его изоформ (A, B, C, D) [Tufro A., Veron D., 2012]. Наиболее изученным является VEGF-A, который регулирует передачу веществ через мембранные поры и форму подоцита посредством VEGFR2-nephrin-nck-actin взаимодействий [Bertuccio C., Veron D., Aggarwal P., 2011]. VEGF стимулирует митоз и осуществляет контроль апоптоза эндотелиальных клеток, также самих подоцитов и мезангиальных клеток, он играет ключевую роль в микрососудистых взаимодействиях, неоангиогенезе и ремоделировании сосудов. За счет стимуляции деления и пролиферации он вызывает миграцию ЭК во внесосудистое пространство с последующим образованием и развитием новых кровеносных сосудов [Senger D.R., 2010]. Также известно его влияние на выживание незрелых кровеносных сосудов посредством связывания с двумя близкими по строению мембранными тирозинкиназными рецепторами: рецептором-1 VEGF и рецептором-2 VEGF [Wada H., Satoh N., Kitaoka S. et al., 2010]. В норме VEGF синтезируется активированными макрофагами, клетками висцерального эпителия почечных клубочков, гепатоцитами, гладкомышечными клетками и т.д. Выработку VEGF стимулируют гипоксия, ишемия, обширные травматические поражения [Carmeliet P., 2005]. В последнее время в литературе появились многочисленные свидетельства о значительном повышении VEGF при ряде заболеваний, в том числе онкологических [Трапезникова М. Ф., Глыбин П. В., Туманян В. Г., 2010; Дурнов Д. А., Михайлов В. Ю., Захарова Н. Б. и соавт., 2011], метаболических [Wada H., Satoh N., Kitaoka S. et al., 2010; Tufro A., Veron D., 2012], сосудистых [Stumpf C., Jukic J., Yilmaz A. et al., 2009; Palmirotta

R., Ferroni P., Ludovici G., 2010; Taimeh Z., Loughran J., Birks E.J., 2013] и заболеваниях почек [Kim Y-G, Suga S, Kang D-H. et al., 2000; Hakrrouch S., Moeller M.J., Theilig F. Et al., 2009; Tufro A., Veron D., 2012]. Степень повышения VEGF коррелирует с выраженностью патологического процесса [Roy H., Bhardway S., Ylä-Hertuala S., 2006]. В настоящий момент VEGF рассматривают как маркер дисфункции эндотелия, который повышается в ответ на повреждение ЭК [Глыбченко П.В., Свистунов А.А., Россоловский А.Н., 2010; Siddiqi F.S., Advani A., 2013]. Стимуляция продукции факторов роста, не связанная с функциональными потребностями, такими как заживление ран, может привести к развитию заболеваний [Петрищев Н.Н., 2005]. В доступной нам литературе не встретились работы, посвященные взаимосвязи VEGF и хронических воспалительных заболеваний почек, что обуславливает актуальность данного исследования.

По мнению российских ученых, к маркерам ДЭ можно отнести факторы, которые отвечают за воспалительный процесс, такие как Е-селектин, межклеточные и сосудистые молекулы адгезии (ICAM-1, VCAM-1) и другие [Петрищев Н.Н., Власов Т.Д., 2007]. В состоянии покоя эндотелий характеризуется смещением своей активности в сторону противовоспалительного состояния [Piro M., Giubilato G., Pinnelli M. et al., 2005]. Провоспалительные цитокины и фактор некроза опухоли, продуцируемые после эндотелиального повреждения воспалительным процессом, вызывают активацию эндотелиальных клеток с высвобождением молекул адгезии и хемокинов, что приводит к местной активации циркулирующих воспалительных клеток. Кроме того, фактор некроза опухоли стимулирует производство вторичных цитокинов, главным образом, ИЛ-6, который приводит к активации реакции острой фазы и высвобождению воспалительных медиаторов из печени, таких как С-реактивный белок (СРБ), амилоид А и фибриноген [Francisco G., Hernandez C., Simo R., 2006]. Это вызывает усиление активности молекул эндотелиальной адгезии VCAM-1, ICAM-1, и Е- и Р- селектинов [Pearson T.A., Mensah G.A., Alexander R.W. et al., 2003]. Предполагается, что эти молекулы регулируют прикрепление и

трансэндотелиальную миграцию воспалительных клеток в интиму (главным образом, моноцитов и Т-лимфоцитов). Совокупность воспалительных маркеров, секретирующихся в кровоток, обеспечивает сдвиг эндотелиального гомеостаза при атеросклерозе в провоспалительном направлении, в зарубежной литературе обозначаемое термином «эндотелиальная противовоспалительная дисфункция» [Francisco G., Hernandez C., Simo R., 2006]. Отношения между ЭД и воспалением являются двунаправленными, поэтому уровень маркеров воспаления можно считать хорошим диагностическим критерием тяжести ЭД. Среди всех вышеупомянутых маркеров наиболее хорошо изучен СРБ [Katrinchak C., Fritz K., 2007; de Ferranti S.D., Rifai N., 2007]. Несколько исследований, проведённых в различных популяциях, показали, что небольшое повышение плазменного СРБ являлось значительным предиктором будущих сосудистых событий. Так, по данным Фрамингемского исследования, СРБ относится к предикторам риска коронарных событий. Доказано, что уровни СРБ меньше 1 мг/л, 1-3 мг/л и больше 3 мг/л соответствовали низкому, умеренному и высокому риску развития сердечно-сосудистых событий соответственно [de Ferranti S.D., Rifai N., 2007]. В последнее время СРБ относят к косвенным показателям состояния эндотелиальных клеток [Петрищев Н.Н., Власов Т.Д., 2003], и определение плазменной концентрации СРБ может использоваться в качестве дополнительной оценки степени риска сердечно-сосудистых заболеваний [Katrinchak C., Fritz K., 2007]. В связи с общедоступностью методики определения уровня СРБ, этот критерий оценки функции эндотелия наиболее часто используется в клинической практике.

Представление о том, что эндотелиальная функция отражает равновесие системы между повреждением и восстановлением, привело к появлению нового клеточного метода оценки функции эндотелия - определение количества циркулирующих в крови зрелых эндотелиальных клеток (ЦЭК) и предшественников эндотелиальных клеток (ПЭК). Эти клетки отличаются не только функционально, они имеют разный размер и поверхностные маркеры [Goon P.K., Boos C.J., Lip G.Y.,

2005]. Увеличение числа ЦЭК отражает эндотелиальное повреждение, а определение количества и оценка функциональных характеристик ПЭК отражают эндогенный репарационный потенциал. Зарубежные ученые пришли к выводу, что степень эндотелиального повреждения коррелирует с увеличением количества ЦЭК в периферическом кровообращении [Dignat-George F., Sampol J., Lip G.Y. et al, 2004; Blann A. D., Woywodt A., Bertolini F. et al, 2005]. В процессе эндотелиальной активации в периферический кровоток выделяются так называемые эндотелиальные микрочастицы, представляющие собой везикулы, сформированные из клеточной оболочки ЭК. Рядом авторов показано, что увеличение циркулирующих микрочастиц связано с эндотелиальной активацией или апоптозом [Martínez M.C., Tesse A., Zobairi F. et al., 2005]. Проведение анализа эндотелиальных микрочастиц позволяет получить информацию о состоянии родительской ЭК, в основном о состоянии рецепторного аппарата и клеточных мембран. В настоящее время накоплено достаточное количество данных, доказывающих, что увеличение числа эндотелиальных апоптотических микрочастиц коррелирует с тяжестью ЭД [Martínez M.C., Tesse A., Zobairi F. et al., 2005; Werner N., Wassmann S., Ahlers P. et al., 2006]. Циркулирующие ПЭК характеризуются коэкспрессией поверхностных маркеров гематопозитических прогениторных клеток, таких как CD 34. Дополнительными методами оценки функции ПЭК являются: количественное определение потенциала к дифференцировке в фенотипе ЭК, миграция, адгезия, формирование сосудистых канальцев и способность уменьшать ишемию [Kawamoto A., Asahara T., 2007]. Было продемонстрировано, что факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, сахарный диабет и старение уменьшают число ПЭК и ухудшают их функции [Руда М. М., Арефьева Т.И., Соколова А.В. и соавт., 2010; Schmidt-Lucke C., Rössig L., Fichtlscherer S. et al., 2005; Urbich C., Dimmeler S. et al., 2005]. Таким образом, измерение уровней ЦЭК и ПЭК являются маркерами эндотелиального повреждения и репарации. Баланс этих двух клеточных популяций уже был соотнесён с другими прижизненными показателями эндотелиальной функции, и доказана его связь с

будущими сердечно-сосудистыми событиями. Количество ЦЭК и ПЭК может быть измерено с помощью метода цитофлуометрии и/или комбинации флуоресцентной микроскопии и метода меченого атома (радиофармпрепарата). Оба метода являются достаточно эффективными для диагностики эндотелиальной дисфункции, но из-за сложности необходимого оборудования, коротких сроков полураспада радиофармпрепаратов их использование невозможно в рутинной клинической практике [Blann A.D., Pretorius A., 2006; Goon P.K., Lip G.Y., Boos C.J. et al., 2006].

В последние годы значительно возрос интерес к проблеме микроциркуляции, в том числе к изменению сосудов микроциркуляторного русла при различных заболеваниях. Именно на уровне капилляров осуществляются обменные процессы, эффективность которых обеспечивает поддержание гомеостаза всех органов и систем [Маколкин В.И., 2004]. Под термином «микроциркуляция» понимают движение крови на уровне микрососудов диаметром менее 200 мкм и трансмуральный обмен с окружающими тканями. На ранних этапах развития различных заболеваний этот отдел сосудистого русла подвергается значительной функциональной перестройке с морфологическими изменениями. Морфологических изменений сосудов, как правило, не обнаруживается, но функциональные нарушения, в частности изменения реактивности сосудов микроциркуляторного русла, могут предшествовать структурным нарушениям в стенках крупных сосудов. [Козлов В.И., Гурова О.А., Кучук А.В., Азизов Г.А., 2015]. Эндотелий не только создает биологический барьер между всеми тканями и циркулирующей кровью, но и выполняет функцию регуляции кровотока [Кошев В.И., Петров Е.С., Иванова В.Д. и соавт., 2004]. Нарушения в микроциркуляторном русле имеют большое значение в патогенезе атеросклероза и прогрессировании хронической болезни почек [Меншутина М.А., 2005; Ачкасова В.И., 2008; Курапова М.В., Низямова А.Р., Ромашева Е.П., Давыдкин И.Л., 2014].

На сегодняшний день существует большое количество методов для изучения микроциркуляторного русла, которые можно разделить на инвазивные и

неинвазивные. К инвазивным методикам относят вживление прозрачной камеры в ухо, применение микросъёмки и телевизионной микроскопии, прижизненную люминесцентную микроскопию (используется только на лабораторных животных), биомикроскопию конъюнктивы, капилляроскопию ногтевого ложа, рентгено-контрастную ангиографию с внутрикоронарным введением ацетилхолина [Александров П.Н., Еникеев Д.А., 2004]. Последний метод до настоящего времени считался «золотым стандартом» в связи с регистрацией эндотелий-зависимой вазодилатации, но, несмотря на высокую точность метода, широкое применение в клинической практике ограничивается сложностью проведения ангиографии [Парфёнов А.С., 2009]. Большой вклад в изучение процессов микроциркуляции у больных хроническими воспалительными заболеваниями, в том числе хроническим пиелонефритом, внесли отечественные ученые [Степанова Т.Ю., 1985; Ачкасова В.И., 2008]. Методом биомикроскопии конъюнктивы глазного яблока и лимба выявлено нарушение архитектоники сосудистого русла, запустевание капилляров и периваскулярный отек. Было показано, что в артериолярном звене наблюдается спазм, а в веноулярном – извитость. Аналогичные изменения были выявлены при изучении биоптатов кожи этих больных, что доказывало системность изменений в микроциркуляторном русле [Степанова Т.Ю., 1985]. Биомикроскопические методы оценки микроциркуляторного русла (капилляроскопия ногтевого ложа и конъюнктивы глазного яблока) не потеряли своей актуальности [Канищева Е.М., Федорович А.А., 2010]. Оба метода позволяют оценить архитектуру микроциркуляторного русла и рассчитать скорость кровотока в капиллярах, но определение функционального состояния ЭК с их помощью на данный момент невозможно [Куваев В.С., Селихова М.А., 2012]. В повседневной клинической практике метод практически не используется из-за субъективной оценки результатов, отсутствия специфичности для конкретной нозологии, недостаточной информативности [Чернеховская Н.Е., Шишло В.К., Поваляев А.В. и соавт., 2013].

Все неинвазивные методики изучения функции эндотелия основаны на измерении диаметра сосуда и скорости кровотока в периферических сосудах в ответ на эндотелий-зависимые стимулы. В течение многих лет измерение кровотока по магистральным сосудам в эксперименте и клинической практике осуществлялось приборами, основанными на индукционном и акустическом принципах. С появлением высокочувствительных и компактных ультразвуковых датчиков появилась возможность изучения мелких сосудов диаметром 1 мм и менее. Ультразвуковые методы для оценки перфузии основаны на двух принципах: эффекте Доплера и измерениях разности времени распространения ультразвука по потоку и против него. Для оценки функции эндотелия используют методы, основанные на определении эндотелий-зависимой вазодилатации, в том числе с применением различных фармакологических веществ. В экспериментальных работах ученые продемонстрировали необходимость наличия неповрежденного эндотелиального слоя для адекватной ацетилхолин-зависимой вазорелаксации в изолированной аорте кролика [Furchgott R.F., Zawadzki J.V., 1980]. В здоровом сосуде ацетилхолин вызывает эндотелий-зависимый вазодилататорный ответ, а при повреждении эндотелиального слоя наблюдается патологическая вазоконстрикция [Власова С.П., Ильченко М.Ю., Казакова Е.Б., 2010].

Для определения поток-зависимой вазодилатации (ПЗВ) используют ультразвуковое оборудование с высоким разрешением для измерения постокклюзионного увеличения диаметра и кровотока по плечевой и лучевой артериям, отвечающих на стресс-индуцируемую продукцию NO [Sankatsing R.R., de Groot E., Jukema J.W. et al., 2005]. Проведение исследования ПЗВ позволяет косвенно судить о синтезе и биологической активности NO, а, следовательно, снижение ПЗВ говорит об ЭД, которая служит доклиническим маркером и может иметь прогностическую ценность [Ter Avest E., Stalenhoef A.F., de Graaf J., 2007]. Существуют 2 методики проведения пробы, так называемое «верхнее» и «нижнее» наложение манжеты. В последние годы чаще используется второй вариант

проведения пробы [Barac A., Campia U., Panza J.A., 2007; Kanahara M., Harada H., Katoh A. et al., 2013]. У данного метода есть несколько недостатков, а именно - необходимость дорогостоящего ультразвукового сканера высокого разрешения и опытного оператора, который сможет оценить прирост диаметра сосуда. Так как прирост диаметра сопоставим с погрешностью измерений, и составляет доли миллиметра, метод можно назвать оператор-зависимым. [Парфёнов А. С., 2009; Власова С.П., Ильченко М.Ю., Казакова Е.Б., 2010].

Измерение ригидности стенки аорты ультразвуковым методом с оценкой скорости пульсовой волны (СПВ) является технологически усовершенствованным методом измерения пульсового давления [Ter Avest E., Stalenhoef A.F., de Graaf J., 2007]. СПВ отражает эластичность сосудистой стенки, её толщину и плотность, и, таким образом, в целом дает представление о структурно-функциональных свойствах сосуда. В настоящее время установлено, что замедление скорости кровотока в коронарных артериях, определенное при помощи ультразвуковой методики высокого разрешения с цветным доплеровским картированием через надгрудинное окно, может свидетельствовать об ЭД [Simsek H., Sahin M., Gunes Y. Et al., 2013]. Оценка толщины комплекса интима-медиа сонной артерии в зоне бифуркации и на уровне внутренней сонной артерии может дать точное представление о степени атеросклеротического ремоделирования кровеносных сосудов [Goligorsky M.S., 2006]. Японскими учеными доказано, что повышение лодыжечно-плечевого индекса является предиктором прогрессирования хронической болезни почек [Maebuchi D., Sakamoto M., Fuse J. et al., 2013].

Одним из перспективных неинвазивных методов оценки ЭД является оценка мелких резистивных артерий в области концевой фаланги пальцев рук-плетизмография [Celermajer D.S., 2008]. В крупном исследовании было показано, что данный метод может применяться для оценки сердечно-сосудистого риска [Hamburg N.M., Keyes M.J., Larson M.G. et al., 2008]. Высокая диагностическая ценность

метода была продемонстрирована при сравнении с «золотым стандартом» - коронарографией с введением ацетилхолина [Парфёнов А. С., 2009].

В последние годы наиболее часто применяются не прямые методы для оценки микроциркуляторного русла, основанные на высокочастотной постоянно-волновой доплерографии. Такие методы позволяют определить объёмную скорость кровотока в капиллярах кожи, а с помощью проведения функциональных проб по приросту скорости кровотока можно оценить эндотелий-зависимую и эндотелий-независимую вазодилатацию. Отечественными учеными доказана его высокая информативность в оценке функции эндотелия у больных ХБП [Меншутина М.А., 2005; Ачкасова В.В. , 2008; Смирнов А.В., Петрищев Н.Н., Панина И.Ю. и соавт., 2011].

К непрямым методам изучения микроциркуляции крови можно отнести лазерную доплеровскую флоуметрию (ЛДФ) - высокочувствительный метод функциональной диагностики периферического кровообращения для измерения уровня кровотока и диагностики состояния микроциркуляторного русла в реальном масштабе времени [Козлов В.И., Кореи Л.В., Соколов В.Г., 1998]. Метод основан на зондировании ткани лазерным излучением, регистрации отраженного доплеровского сигнала и регистрации изменения потока крови в микроциркуляторном русле – флоуметрии [Крупаткин А.И., Сидоров В.В., 2005; Крупаткин А.И., Сидоров В.В., 2014]. При взаимодействии лазерного излучения с тканью отраженный сигнал имеет две составляющие: постоянную (отражение от неподвижных структур зондируемой ткани) и переменную (сигнал от эритроцитов). Обработка полученных данных проводится с помощью специально разработанного программного обеспечения, которое позволяет оценивать числовые параметры, что позволяет стандартизировать исследование микроциркуляторного русла. С помощью ЛДФ можно оценить скорость движения эритроцитов, вариабельность кровотока в период измерения и влияние регуляторных механизмов кровотока. Кроме расчета характеристики базального кровотока с помощью амплитудно-частотного спектра

колебаний кровотока можно оценивать тонус сосудов и функционирование механизмов контроля перфузии. Микроциркуляторное русло контролируется активными (эндотелиальный, нейрогенный и миогенный механизм) и пассивными (пульсовая волна и «дыхательный насос» со стороны вен) факторами. Активные механизмы контроля регуляции модулируют поток крови со стороны сосудистой стенки и реализуются через ее мышечный компонент. Влияние активных и пассивных факторов на поток крови вызывают модуляцию перфузии и регистрируются в виде сложного колебательного процесса. Микроваскулярный эндотелий осуществляет модуляцию мышечного тонуса сосудов секрецией в кровь периодически изменяющихся концентраций вазоактивных субстанций. Ритмические метаболические процессы, которые воздействуют на транспортную функцию крови и содействуют обменным процессам, являются медленными динамическими процессами. Природа нейрогенного тонуса сосудов (НТ) связана с поступлением вазоконстрикторных импульсов по постганглионарным адренергическим симпатическим волокнам. НТ реализуется через α -адренорецепторы (в основном α_1) мембран ключевых и отчасти сопряженных гладкомышечных клеток. В состоянии покоя тоническая иннервация сосудов поддерживается за счет спонтанной симпатической активности. По НТ оценивается периферическое сопротивление артериол (вход микроциркуляторного русла); увеличение амплитуд нейрогенных колебаний является индикатором снижения сопротивления и возможного усиления кровотока по артериоло-венулярному шунту при повышении миогенного тонуса (МТ). Поэтому НТ может снижаться при уменьшении активности симпатических нервов-вазоконстрикторов. Чем больше амплитуда колебаний, тем ниже периферическое сопротивление и, наоборот, уменьшение вазомоторных амплитуд вызывает повышение мышечного сопротивления и, следовательно, снижение нутритивного кровотока. Показатель шунтирования (ПШ) вычисляется по формуле: $\text{ПШ} = \text{МТ}/\text{НТ}$. Таким образом, увеличение амплитуды нейрогенных колебаний (снижения показателя НТ) и уменьшение амплитуды миогенных колебаний

(повышение МТ) приводит к увеличению показателя шунтирования. Данная формула применима в физиологических условиях, когда доминирующими осцилляциями в артериолах являются осцилляции нейрогенного диапазона. Кроме того, если значение ПШ меньше 1, то это означает поступление значительного объема крови в нутритивное звено на фоне спазма шунтов, например, при активации симпатического вазомоторного рефлекса. Состояние функционирования определенных механизмов контроля перфузии оценивается по величинам амплитуд колебаний микроциркуляции в конкретных частотных диапазонах. Наилучшим образом выявляет периодичность коротких и длительных процессов вейвлет-преобразования. В основе программной реализации лежит почленное перемножение массива данных ЛДФ-граммы на массив, содержащий вейвлеты для разных частот [Крупаткин А.И., Сидоров В.В., 2005; Крупаткин А.И., 2008; Крупаткин А.И., Сидоров В.В., 2014]. Спектральный анализ ритмов кровотока, регистрируемых ЛДФ, позволяет количественно оценить эндотелиальный компонент в покое и изучить его реакцию на функциональную нагрузку при проведении окклюзионной пробы [Крупаткин А.И., Сидоров В.В., 2005]. К преимуществам данного метода относятся:

- неинвазивность и безопасность при проведении у человека;
- высокая чувствительность к изменениям в микроциркуляторном русле;
- оценка в непосредственный момент исследования доставки крови в ткани;
- возможность проведения функциональных проб (дыхательной, ортостатической, холодовой, тепловой, окклюзионной, фармакологических и электростимуляционной);
- простота в использовании, независимость результатов от оператора;
- возможность применения во всех областях медицины за счет широкого выбора тестируемой области.

А.И. Неймарк с соавторами разработали методику оценки течения острого пиелонефрита у беременных при помощи исследования микроциркуляции с

помощью ЛДФ в биологически активных точках, которые являются точками проекции почек на кожу [Неймарк А.И., Кондратьева Ю.С., Неймарк Б.А., 2011]. Отечественные ученые продемонстрировали высокую информативность эндоброхиальной ЛДФ для оценки функционального состояния микроциркуляции у больных пневмонией, атрофическим бронхитом, эрозивным трахеобронхитом, легочным кровотечением и хронической болезнью почек [Щербань, Н.А., 2011; Чернеховская Н.Е., Шишло В.К., Поваляев А.В. и соавт., 2013]. В современной литературе нам не встретилось работ, посвященных проблеме оценки микроциркуляции у больных хронической болезнью почек с помощью метода ЛДФ.

В последние годы разработано большое количество методов, позволяющих оценить функцию ЭК, но нельзя говорить о наличии ЭД без проведения комплексной оценки функционального состояния эндотелия. К сожалению, биохимические и клеточные методы оценки функции ЭК являются инвазивными и дорогостоящими, поэтому в последние годы активно ведется поиск простого неинвазивного метода диагностики ЭД.

1.3. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии хронической болезни почек

В настоящее время под хронической болезнью почек (ХБП) понимают любое структурное и/или функциональное нарушение почек продолжительностью более 3-х месяцев со снижением или без снижения скорости клубочковой фильтрации, а также снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ниже 60 мл/мин/1,73 м² продолжительностью 3 и более месяца, вне зависимости от наличия или отсутствия других признаков поражения почек [Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г., 2010; Смирнов А.В., Шилов Е. М., Добронравов В.А. и соавт., 2012; Сигитова О.Н., 2013; Российский кардиологический журнал, 2014; National Kidney Foundation, 2002; KDIGO, 2012]. Было доказано, что наличие ХБП с клиренсом креатинина ниже 90 мл/минут является важным фактором, который вызывает эндотелиальную дисфункцию и затрагивает целостность эндотелия [Rasic S., Hadzovic-Dzuvo A.,

Rebic D. et al., 2011]. На сегодняшний день установлено влияние снижения СКФ на развитие атеросклероза [Arbel Y., Halkin A., Finkelstein A. et al., 2013]. В экспериментальных исследованиях показано, что нормальный уровень СКФ при структурном повреждении обеспечивается адаптивным повышением в клубочках капиллярного кровотока и давления в ответ на снижение ультрафильтрационного коэффициента и числа функционирующих нефронов [National Kidney Foundation, 2002]. Почки являются сосудистым органом, поэтому примерно 80% эндотелиальной выстилки сосудов почек сосредоточено в капиллярах почечных клубочков, включая их микроциркуляторное русло [Дымова Н.В., 2007]. Сложность трактовки выявленных изменений функционального состояния эндотелия при заболеваниях почек связана, в первую очередь, с наличием большого количества факторов, способных оказывать влияние на эндотелий. Эндотелиальная дисфункция у больных ХБП рассматривается как дисбаланс между вазоконстрикторами и релаксирующими факторами, между анти- и прокоагулянтными медиаторами, факторами роста и их ингибиторами [Malyszko J., 2010].

В настоящее время в исследованиях показано, что в развитии и прогрессировании ХБП важную роль играет дисфункция эндотелия [Бобкова И.Н., Чеботарева Н.В., Рамеев В.В. и соавт., 2005; Kang D.H., 2002; O’Riordan E., Chen J., Brodsky S.V. et al., 2005]. Нарушение вазомоторной функции эндотелия и сдвиг равновесия в сторону вазоконстрикторов приводит к формированию вазоспазма, нарушению микроциркуляции и локальной ишемии. В связи с особенностями кровоснабжения почечная ткань очень чувствительна к дефициту кислорода. В связи с этим, зарубежные ученые предполагают, что хроническая гипоксия почечной ткани является основной причиной повреждения тубулоинтерстициального аппарата, что приводит к прогрессированию ХБП [Nangaku M., Toshiro F., 2008]. В экспериментальных исследованиях на животных с использованием инвазивной прижизненной микроскопии кровотока в перитубулярных капиллярах ученые доказали «оголённость» эндотелия при ишемии почки, а также положительное

влияние трансплантации ЭК на микроциркуляцию и функцию ишемизированной почки [Brotsky, S., Yamamoto, T., Tada T., et al., 2002]. При ЭД реализуется целый каскад взаимосвязанных процессов: нарушение биодоступности оксида азота; уменьшение содержания в клетках L-аргинина и/или нарушение его утилизации; снижение количества рецепторов, в частности мускариновых и брадикининовых, на поверхности ЭК, что приводит к уменьшению образования NO; увеличение деградации NO – значительная часть метаболизируется прежде, чем вещество достигнет места своего действия [Дымова Н.В., 2007]. По современным научным данным, к снижению СКФ приводит длительное ингибирование синтеза оксида азота вследствие повышения концентрации ионов натрия и увеличения канальцевой реабсорбции воды, а развитие артериальной гипертензии в этом случае замыкает «порочный круг» патологического процесса, исходом которого является гломерулосклероз [Мухин Н.А., Моисеев В.С., 2003; Weiss M.F., Erhard P., Kader-Attia F.A. et al., 2000; Forbes M.S., Thornhill B.A., Park M.H. et al., 2007]. Также известно, что снижение синтеза оксида азота, обусловленное хроническим снижением кровотока в сосудах почек и изменением их реакции на «напряжение сдвига», повышает уровень провоспалительных цитокинов, свободных радикалов и ЭТ-1 [Catelt V., Cook T., 1995]. В клиническом исследовании продемонстрировано увеличение выработки эндотелиоцитами ЭТ-1 и других вазоконстрикторных веществ за счет повышения активности ангиотензин-превращающего фермента на поверхности эндотелиальных клеток. Доказано, что при развитии ЭД в интима появляются участки, лишенные эндотелиальной выстилки (дезэндотелизация), в результате чего нейrogормоны, непосредственно взаимодействуя с гладкомышечными клетками, вызывают их сокращение [Мазур Н.А., 2003]. Почки очень чувствительны к действию ЭТ-1, поэтому при повышении содержания вазоконстриктора возникает спазм артериол клубочков (в большей степени эфферентных). Все вышеперечисленные факторы приводят к уменьшению почечного кровотока, снижению коэффициента ультрафильтрации, и вследствие

этого к прогрессированию ХБП. В экспериментальном исследовании показано, что экзогенное введение незначительного количества ЭТ-1 человеку снижает СКФ, за счет действия на афферентные артериолы почек [Vuurmans J.L., Boer P., Koomans H.A., 2004]. В то же время опыты на мышах продемонстрировали тенденцию к снижению почечного кровотока за счет стимуляции ETA-рецепторов ЭТ-1 [Evans R.G., Madden A.C., Oliver J.J., Lewis T.V., 2001; Denton K.M., Shweta A., Finkelstein L. et al., 2004]. На сегодняшний день доказано влияние ЭТ-1 на продукцию вещества матрикса мезангиальными и эпителиальными клетками, что является причиной склерозирования клубочков и ремоделирования интерстиция [Dussaule J., Tharaux C., Boffa P.L., 2000]. Встречаются работы, доказывающие повышение концентрации эндотелинов у пациентов, получающих заместительную почечную терапию методом программного гемодиализа [Miyauchi T., Sakai S., Maeda S. et al, 2012]. В последние годы появляются работы посвященные оценке уровня ЭТ-1 на ранних стадиях ХБП [Смирнов А.В., Петрищев Н.Н., Панина И.Ю. и соавт., 2011]. Согласно научным данным, полученным отечественными учеными, активация синтеза ЭТ-1 на начальных стадиях ХБП стимулирует развитие дисбаланса вегетативной нервной системы с преобладанием симпатических влияний. В результате формируется вазоспазм, что служит причиной системного изменения микроциркуляторного русла и эластичности сосудов [Смирнов А.В., Петрищев Н.Н., Панина И.Ю. и соавт., 2011]. Имеющиеся в литературе сведения указывают на нарушения эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) у больных с дисфункцией эндотелия при хроническом гломерулонефрите, хронической почечной недостаточности [Ребров А.П., Зелепукина Н.Ю., 2001; Ребров А.П., Зелепукина Н.Ю., 2002;]. Также показано уменьшение эндотелий зависимой вазодилатации у больных ХБП 1-й и 2-й стадий [Ачкасова В.И., 2008]. В нескольких крупных исследованиях продемонстрировано увеличение жесткости сосудов у больных ХБП [Makita S., Abiko A., Naganuma Y. et al., 2010], в том числе на ранних стадиях заболевания [Annavarajula S.K., Dakshinamurty K.V., Naidu M.U., Reddy C.P., 2012].

Многообразие и сложность функций, выполняемых эндотелием, обуславливает самое непосредственное участие ЭК в процессах регуляции функции почек и воспаления, а развитие ЭД может служить причиной склерозирования и апоптоза нефронов [Дзгоева Ф. У., Кутырина И. М., Мусселиус С. Г. и соавт., 2005; Смирнов А.В., Петрищев Н.Н., Мнускина М.М., 2012]. По мнению отечественных ученых, первичным механизмом ЭД при ХБП является повреждение ЭК вследствие индуцированного апоптоза под воздействием повреждающих факторов [Смирнов А.В., Петрищев Н.Н., Мнускина М.М. и соавт., 2012]. По другим данным, дисфункция эндотелия у больных ХБП возникает в результате действия медиаторов воспаления, поступающих в околоканальцевый капиллярный кровоток из поврежденного клубочка по эфферентным артериолам и со стороны канальцев [Ruiz-Ortega M., Ruperez M., Esteban V. et al., 2006]. И.А. Леоновой [2006] выявлено увеличение провоспалительных цитокинов у больных с хроническим пиелонефритом, уровень которых коррелировал с тяжестью ЭД.

Одним из механизмов неиммунного прогрессирования хронической болезни почек является нарушение внутривисцеральной гемодинамики и гемореологии за счет развития внутриклубочковой гипертензии с развитием гиперфилтрации [Смыр К.В., 2009; Жидкова Т.Ю., 2010]. В настоящее время функцию эндотелия при ХБП также оценивают по концентрации специфических тромбофилических факторов в плазме и моче, таких как фактор Виллебранда, гомоцистеин, PAI-1, фибриноген [Landray M.J., Wheeler D.C., Lip G.Y. et al., 2004; Vischer U.M., 2006]. В нескольких исследованиях были получены свидетельства того, что экскреция фактора Виллебранда с мочой больных меняется уже на ранних стадиях развития ХБП. Также было установлено, что по мере прогрессирования гломерулонефрита повышается не только экскреция с мочой фактора Виллебранда, но и его функциональная активность, обусловленная действием полноценных мультимерных макромолекул [Смыр К.В., Щербак А.В., Козловская Л. В. и соавт., 2010]. Исходя из этого предположения, увеличение фактора Виллебранда в моче больных хроническим гломерулонефритом можно

рассматривать как свидетельство ЭД в почках, ведущее к прогрессированию ХБП [Бобкова И.Н., Козловская Л.В., Рамеева А.С. и соавт., 2007]. В последние годы установлена зависимость повышения гомоцистеина в крови и нарушения реактивности сосудов микроциркуляторного русла у больных хроническим гломерулонефритом [Меншутина М.А., 2005].

Эндотелиальные клетки синтезируют функционально активную форму PAI-1, повышение которого способствует снижению активности процессов фибринолиза, являясь одним из механизмов усиления внутрисосудистой коагуляции на уровне капилляров и в системном русле [Huang Y., Naraguchi M.L., Lawrence D.A. et al., 2003]. В исследовании показано значение экскреции с мочой PAI-1 как маркера ЭД больных ХБП, а в сочетании со снижением фибринолитической активности мочи, особенно активности урокиназы, является признаком неблагоприятного прогноза заболевания, указывая на угнетение процессов фибринолиза/протеолиза и, в целом, выраженности фиброгенеза. Отечественными учеными продемонстрирована взаимосвязь эндотелиальной дисфункции с нарушениями реологических свойств крови при хроническом гломерулонефрите [Смыр К. В., Щербак А. В., Козловская Л. В. и соавт., 2010]. В пилотном исследовании, включавшем 400 пациентов с различной стадией хронической болезни почек, была получена достоверная корреляция эндотелиальной дисфункции со степенью снижения СКФ [Yilmaz M.I., Saglam M., Carrero J.J. et al., 2008]. По данным зарубежных ученых, ЭД играет важную роль в развитии интерстициального воспаления и фиброза при прогрессирующих формах поражения почек [Lemieux C., Maliba R., Favier J. et al., 2005].

1.4. Заключение

Патологическая роль эндотелиальной дисфункции описана при хроническом пиелонефрите [Леонова И.А., 2006], и встречаются работы, посвященные

эндотелиальной дисфункции при хроническом гломерулонефрите [Ребров А.П., Зелепукина Н.Ю., 2001; Смыр К.В., 2009]. Описано функциональное состояние эндотелия у пациентов, получающих заместительную почечную терапию [Адеева М.А., Назарова А.В., Жданова Т.В., Казанцева Л.А., 2006; Казанцева, Л.А., 2007; Рогозина Л.А., Давыдкин И.Л., Исхаков Э. Н. , 2014; Ромашева Е.П. и соавт., 2014]. В доступной литературе встречается единичные сведения о функциональном состоянии эндотелия у больных на ранних стадиях ХБП [Ачкасова В.В., 2008; Панина И.Ю., 2009; Петрищев Н.Н., Мнускина М.М., Панина И.Ю. и соавт., 2015]. Поэтому перспективным представляется исследование состояния эндотелия у больных без клинических признаков нарушения функции почек, что позволит совершенствовать методы терапии. Кроме того, была доказана возможность регрессии ЭД, в том числе у больных ХБП [Панина И.Ю., 2009; Haghjooyejavanmard S., Nematbakhsh M., 2008]. Это обуславливает актуальность ранней диагностики ЭД с целью уменьшения прогрессии заболевания. Актуальной на сегодняшний день является задача комплексной оценки функционального состояния ЭК у больных с различными стадиями ХБП для прогнозирования течения заболевания и стратификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Даже при прогрессирующем заболевании модификация функционального состояния эндотелия может значительно изменить течение болезни.

В последние годы наблюдается повышенный интерес к проблеме микроциркуляции. Из существующих на сегодняшний день методик изучения микроциркуляторного русла одной из наиболее перспективных является лазерная доплеровская флоуметрия. Она позволяет количественно оценить эндотелиальный компонент в покое и изучить его реакцию на функциональную нагрузку в режиме реального времени. В доступной нам литературе встречаются единичные работы, посвященные изучению микроциркуляторного русла с помощью лазерной доплеровской флоуметрии у пациентов с заболеваниями почек [Неймарк А.И., Кондратьева Ю.С., Неймарк Б.А., 2011]. Работ, посвященных проблеме

микроциркуляции у пациентов с хронической болезнью почек, в доступной литературе нам не встретилось. Все выше причисленное определило цель нашего исследования.

ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ИЗУЧАЕМЫХ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика обследованных групп пациентов

2.1.1. Дизайн клинического исследования

Работа выполнена на кафедре госпитальной терапии с курсом трансфузиологии государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ. Проведение исследования одобрено в локальном этическом комитете (одобрение этического комитета № 112 от 23.11.2011). Все процедуры на людях были выполнены в соответствии с последней версией Хельсинкской декларации.

Для решения поставленных задач было обследовано 102 пациента ХБП, находившихся на стационарном лечении в нефрологическом отделении Клиник СамГМУ в период 2011-2013 гг.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. наличие информированного добровольного согласия пациентов на участие в исследовании;
2. возраст от 18 лет до 65 лет;
3. наличие хронического воспалительного повреждения почек длительностью более трех месяцев и/или снижение скорости клубочковой фильтрации;

Критериями исключения пациентов из исследования являлись следующие заболевания:

1. сахарный диабет I и II типов;
2. ишемическая болезнь сердца;
3. облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей;

4. острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе;
5. скорость клубочковой фильтрации ниже 29 мл/ мин/ 1,73 м²;
6. системные заболевания соединительной ткани;
7. беременность;
8. артериальная гипертензия;
9. онкологические заболевания;
10. отказ пациентов от участия в исследовании.

Проведено одномоментное проспективное исследование, проверяющее гипотезу (сравнительно большая научная ценность проведенного исследования). Диссертационное исследование соответствует уровню доказательности «С» (случай – контроль).

Всего в исследование было включен 91 больной. Все пациенты, вошедшие в исследование, были разделены на 3 группы в зависимости от скорости клубочковой фильтрации (СКФ) согласно классификации ХБП [Смирнов А. В., Шилов Е. М., Добронравов В. А. и соавт., 2012; K/DOQI, 2002; KDIGO, 2012]:

- I группа - 30 пациентов с ХБП I стадии (СКФ больше 90 мл/ мин/ 1,73 м²) с наличием маркёров почечного повреждения более трех месяцев;
- II группа - 30 пациентов с ХБП II стадии (СКФ от 60 до 89 мл/ мин/ 1,73 м²) с наличием маркёров почечного повреждения более трех месяцев;
- III группа - 31 пациент с ХБП III стадии (СКФ от 30 до 59 мл/ мин/ 1,73 м²).

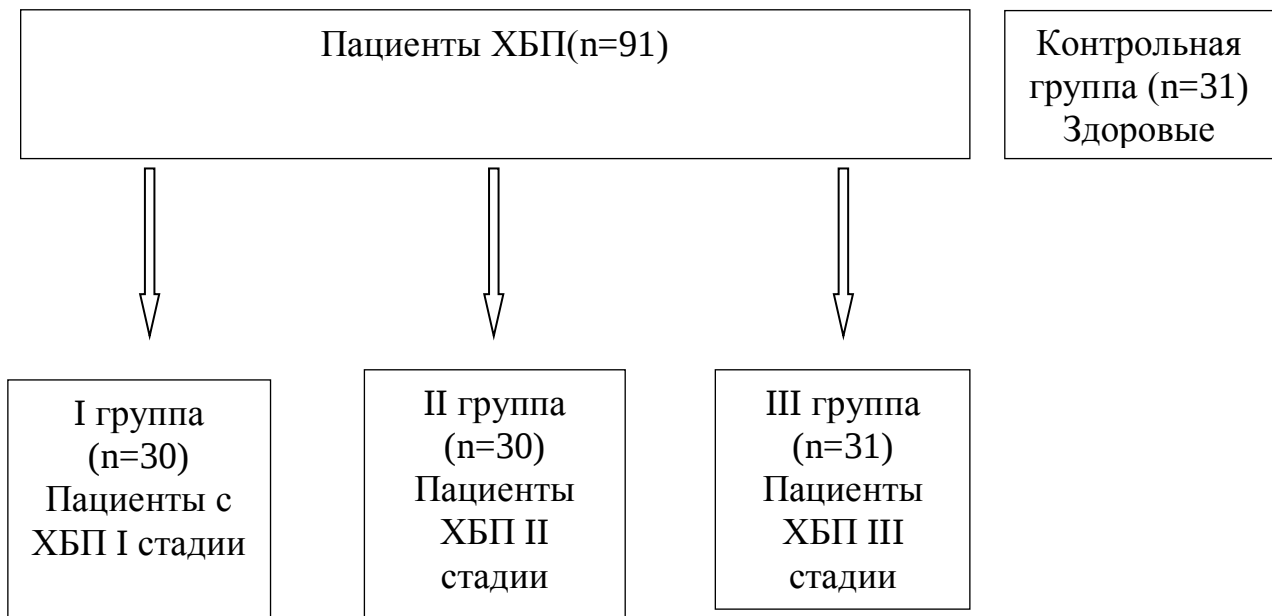


Схема №1. Дизайн диссертационного исследования

Контрольную группу составил 31 практически здоровый доброволец (12 мужчин и 19 женщин), у которых на протяжении 6 месяцев, предшествовавших исследованию, не было острых респираторных вирусных инфекций, анамнестически отсутствовали признаки заболеваний, которые могли бы привести к стойкому нарушению функционального состояния почек и по результатам визуализирующих методов исследования не выявлялось морфологических поражений почек. Средний возраст участников исследования в контрольной группе составил $43,90 \pm 1,7$ года.

2.1.2. Сравнительная характеристика групп пациентов

В исследование включались пациенты с хроническими воспалительными заболеваниями: хронический туболоинтерстициальный нефрит (ХТИН) и хронический гломерулонефрит (ХГН). Основной причиной ХБП являлись хронические воспалительные интерстициальные заболевания почек (70,4 %). ХГН наблюдался в 29,4 % случаев у обследованных пациентов (рисунок 1).

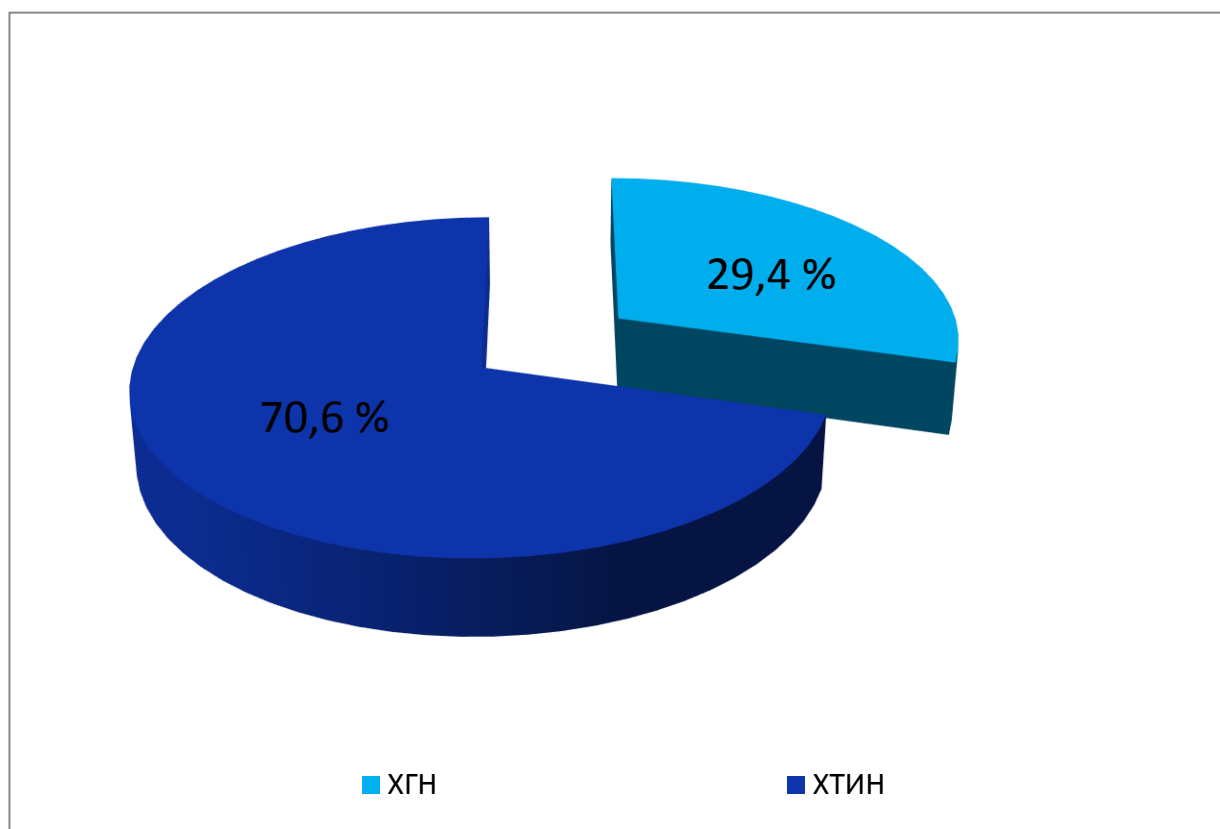


Рисунок 1. Распределение пациентов с ХБП по нозологиям

Статистически значимых различий биохимических показателей функционального состояния почечной ткани при сравнении пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями почек в зависимости от нозологии не выявлено (таблица 1).

Таблица 1.

Клиническая характеристика пациентов в зависимости от нозологии

Показатель	ХТИН	ХГН	достоверность различий между группами
1	2	3	4
возраст, лет	44,93±1,68	41,47±2,94	0,126
мочевина, ммоль/л	9,17±0,60	10,81±1,31	0,540
креатинин, мкмоль/л	120,15±9,34	173,11±24,20	0,067

1	2	3	4
K ⁺ , ммоль/л	4,61±0,07	4,47±0,10	0,061
Na ⁺ , ммоль/л	143,26±0,41	143,06±0,66	0,877
Cl ⁻ , ммоль/л	104,08±0,59	103,34±0,80	0,237
Ca ²⁺ , ммоль/л	2,37±0,02	2,34±0,04	0,537
СРБ, мг/л	5,25±0,83	5,30±1,55	0,944
глюкоза, ммоль/л	5,15±0,07	5,00±0,12	0,382
общий холестерин, ммоль/л	5,38±0,14	5,88±0,32	0,353

Распределение основного заболевания в зависимости от стадии ХБП представлено в таблице 2. Пациенты равномерно распределены по группам в зависимости от причины заболевания. На основании выше изложенного больные были разделены на группы в зависимости от скорости клубочковой фильтрации.

Таблица 2.

Нозологическое распределение в группах

Основной диагноз	I группа		II группа		III группа	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
ХТИН	22	73,33 %	22	73,33 %	24	77,42 %
ХГН	8	26,67 %	8	26,67 %	7	22,58 %
Итого	30	100 %	30	100 %	31	100 %

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали согласно национальным рекомендациям по сердечно-сосудистому риску и хронической болезни почек [Смирнов А. В., Шилов Е. М., Добронравов В. А. и соавт., 2012; национальные рекомендации, 2014] по формулам MDRD (Modification of Dietin Renal Disease) и CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration):

$$\text{СКФ (MDRD)}^* = 175 \times (\text{креатинин сыворотки, мкмоль/л}/88.4)^{-1,154} \times (\text{возраст, годы})^{-0,203}$$

*для женщин полученную величину умножали на 0,742.

Формула расчета скорости клубочковой фильтрации СКД-ЕРІ в модификации 2011 г. представлена в таблице 3.

Таблица 3.

Формула СКД-ЕРІ 2009 г., модификация 2011 г.*

Раса	Пол	Креатинин крови, мг/100 мл	Формула
Белые и остальные	Женский	$\leq 0,7$	$144 * (0,993)^{\text{Возраст} * \text{Кр} / 0,7}^{-0,328}$
Белые и остальные	Женский	$> 0,7$	$144 * (0,993)^{\text{Возраст} * \text{Кр} / 0,7}^{-1,21}$
Белые и остальные	Мужской	$\leq 0,9$	$141 * (0,993)^{\text{Возраст} * \text{Кр} / 0,9}^{-0,412}$
Белые и остальные	Мужской	$> 0,9$	$141 * (0,993)^{\text{Возраст} * \text{Кр} / 0,9}^{-1,21}$

*Примечание. В таблице не приведены формулы для негроидной расы, испаноамериканцев, индейцев и азиатов, так как в исследование были включены только представители белой расы.

У пациентов I группы среднее значение СКФ, рассчитанной по формуле MDRD, составило $120,93 \pm 4,85$ мл/мин/1,73 м², во II группе - $71,98 \pm 1,96$ мл/мин/1,73 м², а в III группе - $36,06 \pm 1,2$ мл/мин/1,73 м² (разница между значениями достоверна, $p < 0,001$). Среднее значение СКФ, рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ, в I группе составило $115,68 \pm 9,28$ мл/мин/1,73 м², во II группе – $72,46 \pm 7,06$ мл/мин/1,73 м², а в III группе – $36,36 \pm 6,7$ мл/мин/1,73 м² (разница между значениями достоверна, $p < 0,001$). На рисунке 2 представлена медиана скорости клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле MDRD, в исследуемых группах в зависимости от нозологии.

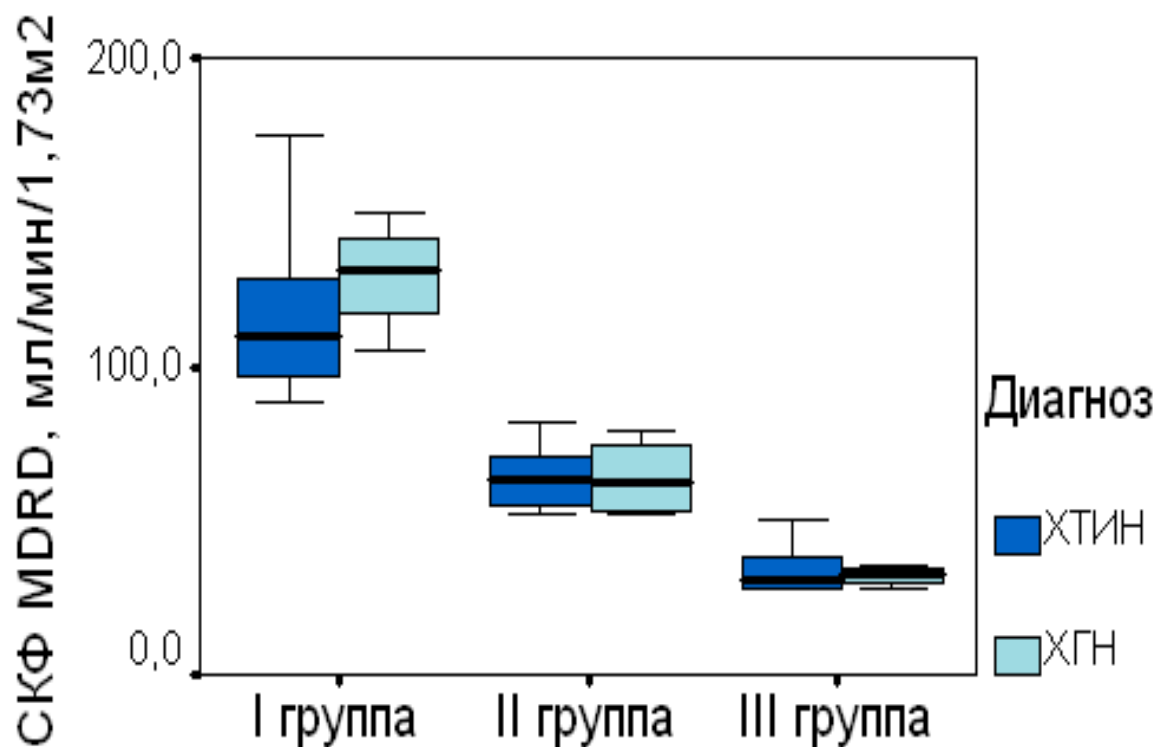


Рисунок 2. Медиана расчетной скорости клубочковой фильтрации в группах в зависимости от нозологии

Возрастно-половая характеристика обследованных пациентов представлена в таблице 4.

Таблица 4.

Характеристика изучаемых групп пациентов по полу и возрасту

Группы	Пол				Возраст	Всего
	муж	%	жен	%	($M \pm m$), Годы	Абс, %
I группа (n=30)	9	30,0 %	21	70,0 %	43,70±2,57	32,97 %
II группа (n=30)	8	26,67 %	22	73,33 %	42,77±2,76	32,97 %
III группа (n=31)	11	32,26 %	20	67,74 %	45,10±11,93	34,06 %

Возраст больных I группы колебался от 18 до 63 лет, средний возраст составил $43,70 \pm 2,57$. В группе преобладали женщины 21 (70 %), мужчины составляли 30 % (9). Средний возраст пациентов во II группе составил $42,77 \pm 2,76$ года, наблюдалось

преобладание женщин 22 (73,33 %) и 8 (26,67 %) мужчин. В III группе количество мужчин было 11 (21,26 %), женщин – 20 (67,74 %).

2.2. Методы исследования

2.2.1. Общеклинические методы исследования

Диагноз и вариант поражения почек у включенных в исследование больных устанавливали на основании:

- жалоб, анамнеза, особенностей течения и клинической симптоматики заболевания;
- стандартного обследования общего анализа крови, который проводили с помощью автоматического гематологического анализатора «Sysmex KX – 21» (Япония) с использованием коммерческого набора реактивов фирмы «Roch-Diagnostics» производства Японии. Скорость оседания эритроцитов определяли по унифицированной микрометодике Панченкова;
- стандартного обследования общего анализа мочи на автоматическом анализаторе URISYS 2400 (Германия) с помощью стандартных тест полосок фирмы «Roche» (Германия);
- пробы мочи по Нечипоренко;
- исследования основных биохимических показателей сыворотки крови (общий белок, мочевины, креатинин, мочевиная кислота, С-реактивный белок, общий холестерин, липидный профиль с расчетом коэффициента атерогенности, глюкоза, ионы калия, натрия, хлора, кальция на анализаторе «Hitachi - 902» фирмы «Roch-Diagnostics», производства Японии с помощью коммерческого набора реактивов фирмы «Roch-Diagnostics» (Швейцария);
- исследование основных показателей коагулограммы (протромбиновый индекс, международное нормализованное отношение, активированное частичное тромбопластиновое время, фибриноген);

- расчет скорости клубочковой фильтрации производился по формулам MDRD [Levey A.S., 1999] и CKD-EPI с использованием почечного калькулятора [Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H. et al., 2009];
- ультразвуковое исследование почек с расчетом линейных размерпроводили на аппарате Vividpro-7 (General Electrics, США).

Все биохимические и коагулогические исследования проведены в лаборатории Клиник ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России.

2.2.2. Методика определения лодыжечно-плечевого индекса

Согласно данным литературы, снижение лодыжечно-плечевого индекса давления ниже 0,9 ассоциировано с увеличением риска развития сосудистых событий [McDermott M.M., Liu K., Criqui M.H., 2005]. Всем обследованным проводили расчет лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) по формуле: ЛПИ равен отношению величины систолического артериального давления на лодыжке к величине систолического артериального давления на плече. Систолическое артериальное давление (САД) измеряли в утренние часы, натощак, в состоянии покоя на плече и голени через 30 минут после забора крови на эндотелин-1 и сосудистый фактор роста эндотелия.

2.2.3. Методика определения эндотелина-1 (ЭТ-1)

Забор крови производили в утренние часы, натощак, в состоянии покоя. Из локтевой вены одной руки самотеком брали кровь в вакуумную пробирку с ЭДТА. После забора пробирку помещали на лед и транспортировали в лабораторию. Кровь центрифугировали в течение 10 минут на скорости 1000 оборотов в минуту при температуре 4⁰С на центрифуге компании Beckman coulter Allegra X-30R. Затем один мл сыворотки помещали в эппендорф и замораживали. Образцы хранились при температуре -36⁰С до проведения анализа. Иммуноферментный анализ на

определение количественного уровня ЭТ-1 проводили с помощью тест системы Biomedical ENDOTELIN (1-21) ЗАО «БиоХимМак».

2.2.4. Методика определения сосудистого фактора роста эндотелия (VEGF)

Забор крови производили в утренние часы, натощак, в состоянии покоя. Из локтевой вены одной руки самотеком брали кровь в вакуумную пробирку с ЭДТА. После забора пробирку помещали на лед и транспортировали в лабораторию. Кровь центрифугировали в течение 10 минут на скорости 1000 оборотов в минуту при температуре 4°C на центрифуге компании Beckman coulter Allegra X-30R. Затем один мл сыворотки помещали в эппендорф и замораживали. Образцы хранились при температуре -36°C до проведения исследования. Количественное определение концентрации VEGF проводили иммуноферментным методом анализа с использованием реактивов Вектор БЕСТ, Россия.

2.2.5. Лазерная доплеровская флоуметрия

Лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) – высокочувствительный непрямой метод функциональной диагностики периферического кровообращения, используемый в реальном масштабе времени, который применяется для измерения уровня кровотока и диагностики состояния микроциркуляции в органах и тканях при различных патологических состояниях [Козлов В.И., Кореи Л.В., Соколов В. Г., 1998]. Регистрацию ЛДФ проводили на лазерном анализаторе капиллярного кровотока ЛАКК-02 производства НПП «ЛАЗМА» (г. Москва) с использованием излучателя с длиной волны 0,8 мкм. С учетом того, что прямое неинвазивное исследование процессов микроциркуляции в почках невозможно, в том числе из-за анатомического расположения, областью исследования для оценки общего состояния микроциркуляции была выбрана зона Захарьина-Геда на предплечье [Бранько В.В. и соавт., 1990] в точке, расположенной по срединной линии на 4 см проксимальнее шиловидных отростков локтевой и лучевой костей на задней

(наружной) поверхности предплечья слева. Зона отражает кровоток в нутритивном русле за счет отсутствия в этой области артериоло – венулярных анастомозов.

Исследования проводили в утренние часы в помещении с комфортной для обследуемых температурой 21-22°C, через 40 минут после забора крови на показатели эндотелина-1 и сосудистого фактора роста эндотелия. Все пациенты находились в состоянии покоя. За один час до обследования больным запрещалось курить, принимать крепкий чай и кофе.

В ходе проведения исследования испытуемые находились в положении сидя, левая рука располагалась на столе, на уровне сердца. Перед исследованием уточняли область наивысшей перфузии в зоне Захарьина-Геда в связи с наличием индивидуальных особенностей испытуемых. Общее время проведения пробы составляло 11 минут, из них 5 минут – регистрация исходного кровотока, 3-х минутная окклюзия, и в течение последующих 3 минут регистрировали реакцию показателей микроциркуляции в ходе восстановления кровотока.

Для проведения окклюзионной пробы в манжету сфигмоманометра, наложенную на среднюю треть плеча, нагнетался воздух до 250 мм рт. ст. на 3 минуты. Таким образом, оценивали уровень «биологического нуля» (показатель микроциркуляции в отсутствие артериального притока) и изучали резервные возможности микроциркуляторного русла по уровню прироста показателя микроциркуляции во время реактивной постокклюзионной гиперемии.

Сложные процессы, происходящие в микроциркуляторном русле, отражаются при исследовании в виде случайных во времени «хаотических» изменений перфузии. Для расчета средних значений изменений числовых параметров перфузии использовали математический аппарат обработки случайных процессов программного обеспечения ЛДФ. Вейвлет-преобразование применяли с целью математической обработки определения амплитудно-частотного спектра осцилляций кровотока. В основе программной реализации лежит почленное перемножение массива данных ЛДФ-граммы на массив, содержащий вейвлеты для разных частот

[Крупаткин А.И., Сидоров В.В., 2005; Крупаткин А.И., 2008; Крупаткин А.И., Сидоров В.В., 2014].

Оценивали следующие показатели базального кровотока:

- **М** – средняя перфузия в микроциркуляторном русле за определенный промежуток времени исследований, перф. ед;
- **σ** – среднеквадратическое отклонение колебаний перфузии, перф. ед;
- **Kv** – коэффициент вариации, %;
- **НТ** – нейрогенный тонус, отн. ед;
- **МТ** – миогенный тонус, отн. ед;
- **ПШ** – показатель шунтирования, у.е;
- **ИЭМ** – индекс эффективности микроциркуляции, у.е.;
- **Aэ_{max}** – максимальная амплитуда эндотелиальных колебаний, перф.ед;
- **Ac_{max}** – максимальная амплитуда сосудистых колебаний, перф.ед;

Показатели окклюзионной пробы:

- **М_{исх}** – среднее значение показателя микроциркуляции до окклюзии, перф.ед;
- **М_{окл}** – показатель микроциркуляции в процессе окклюзии, перф.ед;
- **ПМ_{max}** – максимальное значение показателя микроциркуляции ($M + \sigma$) в процессе развития реактивной постокклюзионной гиперемии, перф.ед;
- **РКК** – резерв капиллярного кровотока, рассчитывается как отношение $ПМ_{max}$ к $М_{исх}$, % [Крупаткин А.И., Сидоров В.В., 2005; Неймакр А.И., Кондратьева Ю.С., Неймакр Б.А., 2011; Крупаткин А.И., Сидоров В.В., 2014].

Гемодинамический тип микроциркуляции оценивали с помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии на основании критериев, представленных в таблице 5 [Маколкин В.И., 2004, Неймакр А.И., Кондратьева Ю.С., Неймакр Б.А., 2011].

Критерии гемодинамических типов микроциркуляции

Типы микроциркуляции	М_{исх}	РКК
Нормоциркуляторный	N	N
Гиперемический	↑	↓
Спастический	↓	↑
Застойно-стазический	↓	↓

2.3. Методы статистической обработки полученных результатов

Все полученные данные оценивали с позиции доказательной медицины [Власов В.В., Реброва Ю.О., 2010; Котельников Г.П., Шпигель А.С., 2012]. Статистическую обработку количественных показателей проводили с использованием программы «STATISTICA 6.0» для Windows. Массивы статистических данных с нормальным распределением представлялись в виде средних значений (М), среднеквадратичного отклонения (СКО), ошибки средней (m). Статистические данные с распределением отличным от нормального использовали значения медианы (Me) и 95 % доверительного интервала (ДИ). Для описания качественных порядковых признаков использовалось значение моды (Мо) и 95 % доверительного интервала [Юнкеров В.И., Григорьев С.Г., Резванцев М.В., 2011]. Статистическая значимость различий групп проверяли с помощью непараметрического дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса с последующим попарным сравнением по критерию Манна-Уитни-Вилкосона. За критическое значение уровня достоверности принимали p меньше 0,05. Критерий Стьюдента применяли при сравнении двух групп с нормальным распределением признака и для оценки достоверности корреляционной связи. Для оценки взаимосвязи между отдельными показателями использовали корреляционный анализ с расчетом как параметрического (Пирсона), так и непараметрических (Спирмена, Кендалла) коэффициентов корреляции. Коэффициент корреляции считали значимым при $p <$

0,05. Сильными корреляционными связями считали коэффициент корреляции более 0,6, средними в интервале от 0,4 до 0,6 и слабыми – от 0,2 до 0,4.

Эффективность диагностического теста оценивали при помощи четырёхпольной таблицы сопряженности результатов (таблица 6) [Власов В.В., Реброва Ю.О., 2010; Котельников Г.П., Шпигель А.С., 2009; 2012].

Таблица 6.

Таблица сопряженности

Группа	Показатели при обследовании		Всего
	Контрольная группа	Пациенты с ХБП	
	Отрицательный результат	Положительный результат	
Контрольная группа	Истинно отрицательные случаи (TN) А	Ложноположительные случаи (FP) С	А + С
Пациенты с ХБП	Ложноотрицательные случаи (FN) В	Истинно положительные случаи (ТР) Д	В + Д

Чувствительность (Se - Sensitivity) рассчитывали по формуле:

$$Se = \frac{D}{(B + D)} \times 100\%$$

Специфичность (Sp - Specificity) рассчитывали по формуле:

$$Sp = \frac{A}{(A + C)} \times 100\%$$

Прогностическая ценность положительного результата теста (+PV - Positive predictive value) рассчитывали по формуле:

$$+PV = \frac{D}{(C + D)} \times 100\%$$

Прогностическая ценность отрицательного результата (-PV - Negative predictive value) теста рассчитывали по формуле:

$$-PV = \frac{A}{(A + B)} \times 100\%$$

При трактовке полученных данных использовали рекомендации Котельникова Г.П., Шпигеля А.С. [2009, 2012].

Показатель диагностической эффективности или точность метода (De - diagnostic efficiency) рассчитывался по формуле:

$$De = \frac{D + A}{D + A + C + B} \times 100\%$$

ГЛАВА 3. ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

3.1. Биохимические маркеры оценки функционального состояния эндотелия у пациентов хронической болезнью почек I-III стадий

Дисфункция эндотелия проявляется нарушением баланса между вазоконстрикторами и вазодилататорами в сторону преобладающего влияния вазодилататоров. ЭТ-1, благодаря воздействию на различные клеточные рецепторы, контролирует два противоположных процесса. При воздействии высоких концентраций проявляется его вазоконстрикторное свойство.

На рисунке 3 представлено содержание средней концентрации ЭТ-1 в обследуемых группах. В I группе выявлено достоверное повышение средней концентрации ЭТ-1 в 2,8 раза по сравнению с контрольной группой ($p=0,008$). Во II группе уровень ЭТ-1 в 3,2 раза выше по сравнению с контрольной группой ($p=0,002$). Достоверных различий по уровню ЭТ-1 между I и II группой не получено ($p=0,052$), но у пациентов II группы средняя концентрация ЭТ-1 была на 41 % выше, чем у больных I группы. У пациентов III группы выявлено повышение средней концентрации ЭТ-1 в 4,5 раза по сравнению с контрольной группой ($p<0,001$) и в 1,6 раза по сравнению с I группой ($p=0,002$). В III группе содержание ЭТ-1 было достоверно выше на 39 % по сравнению с II группой ($p=0,027$).

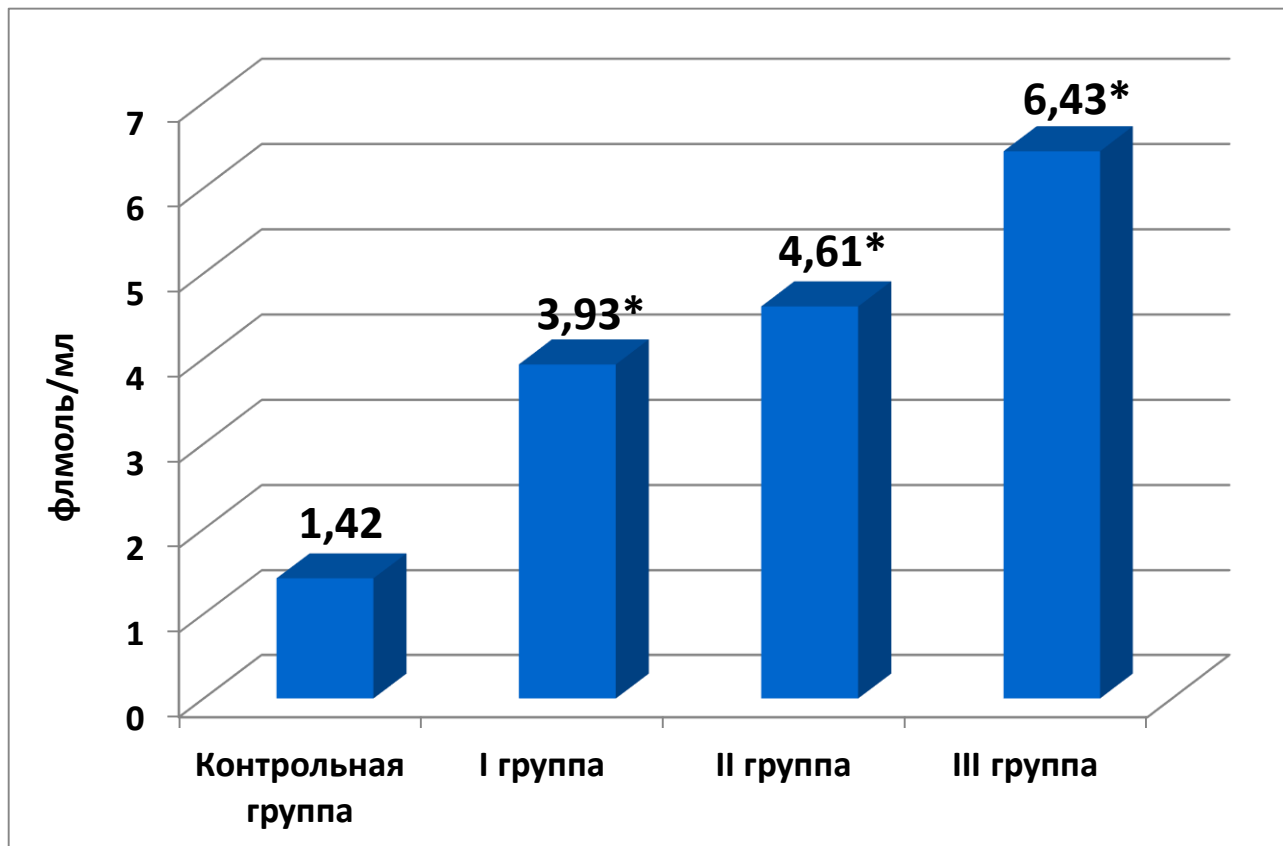


Рисунок 3. Уровень ЭТ-1 в исследуемых группах

Примечание: *- $p < 0,05$ по отношению к контрольной группе

На рисунке 4 представлена медиана уровня эндотелина-1 в зависимости от основного заболевания. Достоверных статистических различий по уровню ЭТ-1 в крови в зависимости от нозологии не выявлено. В то же время медиана уровня ЭТ-1 была выше у больных с ХТИН в I и II группе. Уровень ЭТ-1 у пациентов III группы не зависел от нозологии.

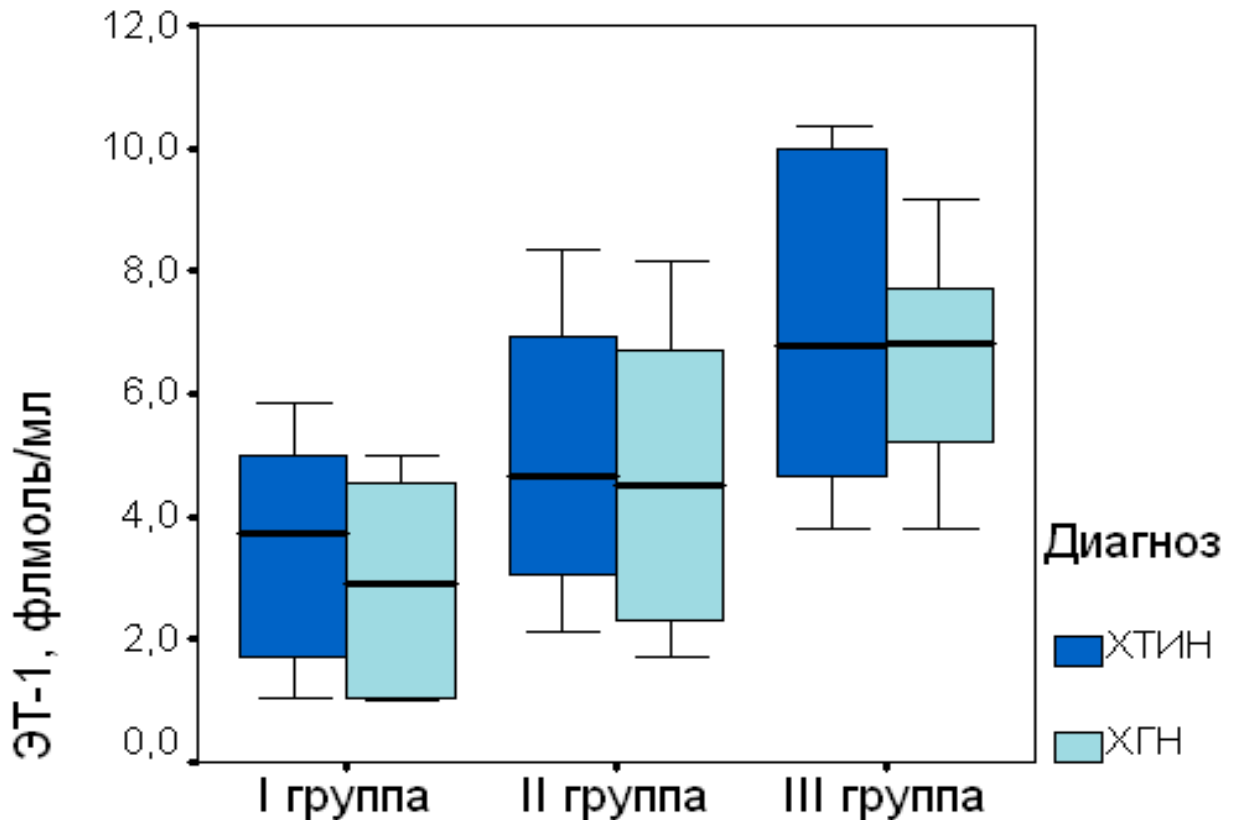


Рисунок 4. Медиана уровня ЭТ-1 в группах в зависимости от нозологии

Повышение средней концентрации ЭТ-1 в крови у больных ХБП по сравнению с контрольной группой свидетельствует о нарушении вазомоторной функции эндотелия. По мере снижения СКФ отмечалось повышение уровня ЭТ-1 в плазме вне зависимости от нозологии. Выявлена корреляционная зависимость между концентрацией эндотелина-1 и СКФ, рассчитанной по формуле СКД-EPI ($r = -0,545$; $p = 0,047$). На рисунке 5 представлена отрицательная зависимость ЭТ-1 и СКФ в сравниваемых группах. Во всех группах ХБП выявлена отрицательная корреляционная связь между скоростью клубочковой фильтрации и ЭТ-1 (в I группе: $r = -0,639$, $p = 0,0044$; во II группе: $r = -0,425$, $p = 0,0032$ и в III группе: $r = -0,578$, $p = 0,0029$).

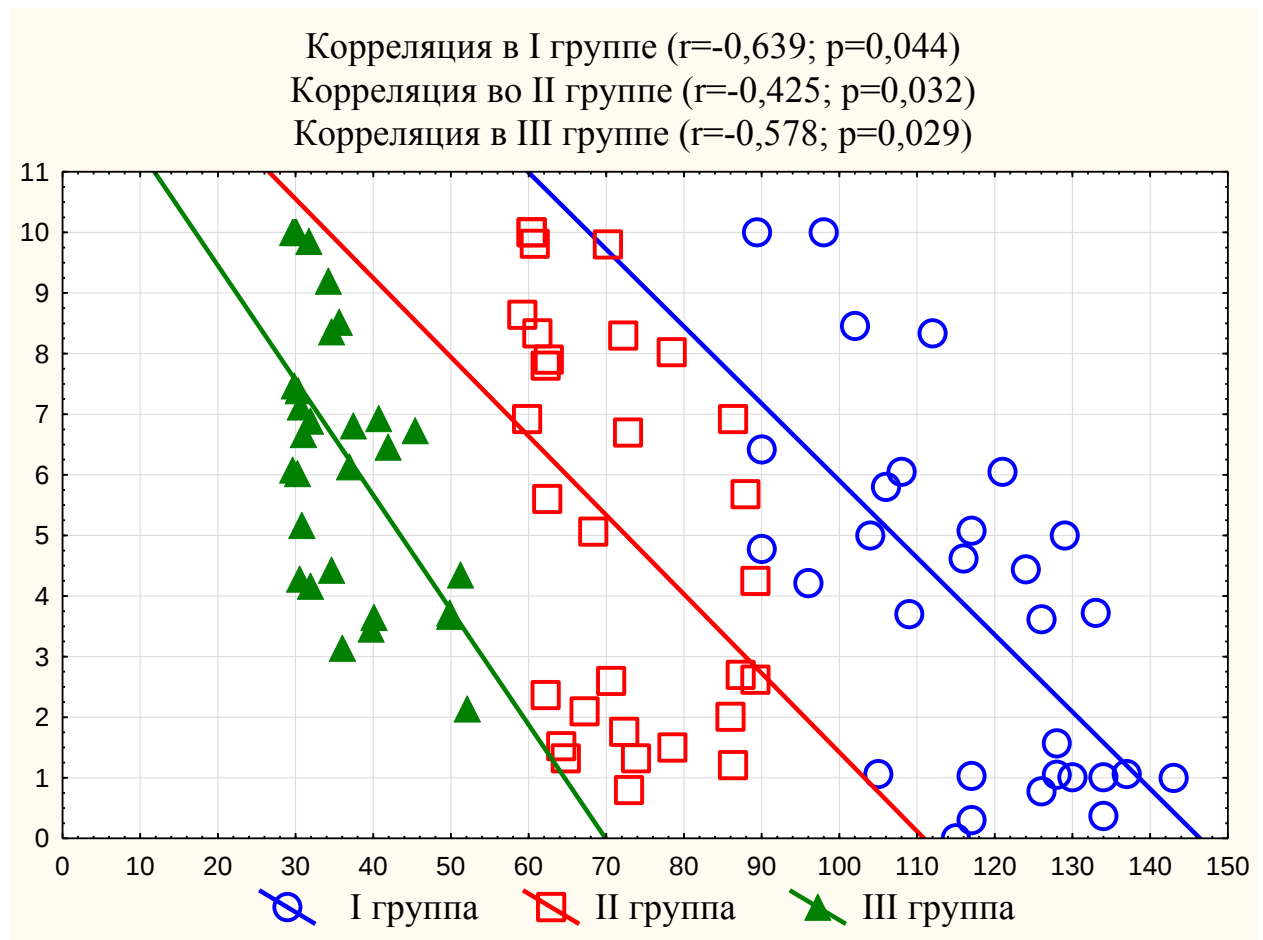


Рисунок 5. Корреляционная взаимосвязь между уровнем эндотелина -1 и скоростью клубочковой фильтрации

Сосудистый фактор роста эндотелия (VEGF) является маркером пролиферативной функции эндотелия. На рисунке 6 представлено среднее содержание VEGF в группах пациентов с ХБП. Референсное значение сосудистого фактора роста эндотелия в группе контроля находилось в диапазоне от 10 до 246 пг/мл и составляло в среднем $176,75 \pm 32,96$ пг/л. У пациентов с ХБП наблюдалось повышение средней концентрации уровня VEGF по сравнению с группой контроля: в I группе – на 79 % ($p=0,006$), во II группе – в 2 раза ($p<0,001$) и в III группе – в 2,6 раза ($p<0,001$). При сравнении результатов, полученных при обследовании пациентов I и II групп, достоверных различий по концентрации VEGF в крови не получено ($p=0,297$), но уровень VEGF у больных II группы был на 9 % выше по сравнению с I группой. В III группе выявлено повышение средней концентрации

VEGF в 1,5 раза по сравнению с I группой ($p < 0,001$) и на 34 % по сравнению со II группой ($p < 0,001$).

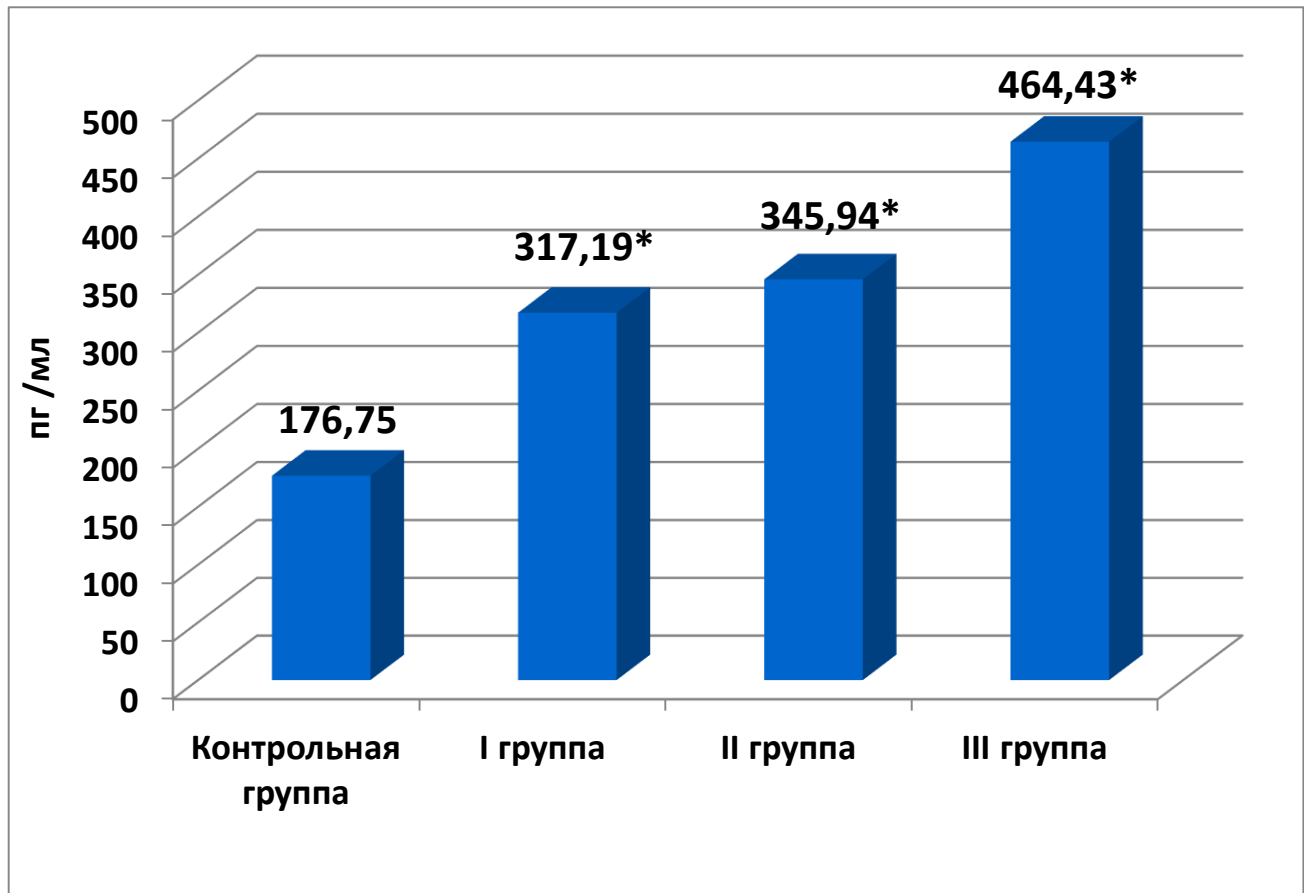


Рисунок 6. Уровень сосудистого фактора роста эндотелия (VEGF) в исследуемых группах

Примечание: *- $p < 0,05$ по отношению к контрольной группе

На рисунке 7 продемонстрированы медианы уровня VEGF в группах в зависимости от нозологии. В I и II группах концентрация VEGF достоверно не отличалась. Максимальные значения концентрации VEGF были выше у больных ХТИН во всех группах. В III группе отмечалось усиление пролиферативной активности у больных ХТИН по сравнению с пациентами с ХГН.

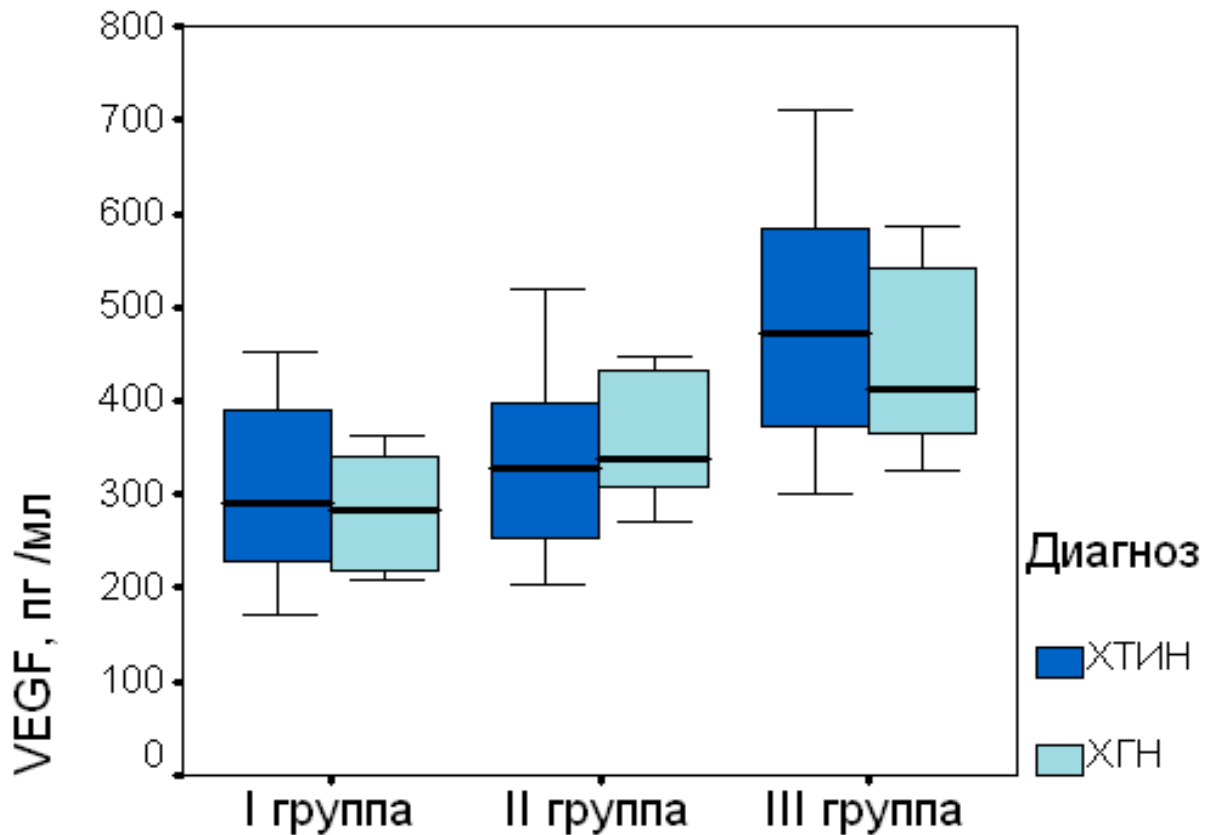


Рисунок 7. Медиана уровня VEGF в группах в зависимости от нозологии

Повышение в крови сосудистого фактора роста у пациентов ХБП, вероятно, свидетельствует о повышении пролиферативной активности эндотелия в ответ на его повреждение. Выявлена отрицательная корреляционная взаимосвязь между уровнем VEGF в крови и скоростью клубочковой фильтрации ($r=-0,492$; $p<0,001$). Другими словами, чем ниже скорость клубочковой фильтрации, тем более выражена степень повреждения эндотелия и, как результат, повышение его пролиферативной активности. Во II и III группах получена достоверная корреляционная зависимость СКФ и VEGF ($r=-0,561$; $p=0,001$) и ($r=-0,569$; $p=0,002$), соответственно (рисунок 8).

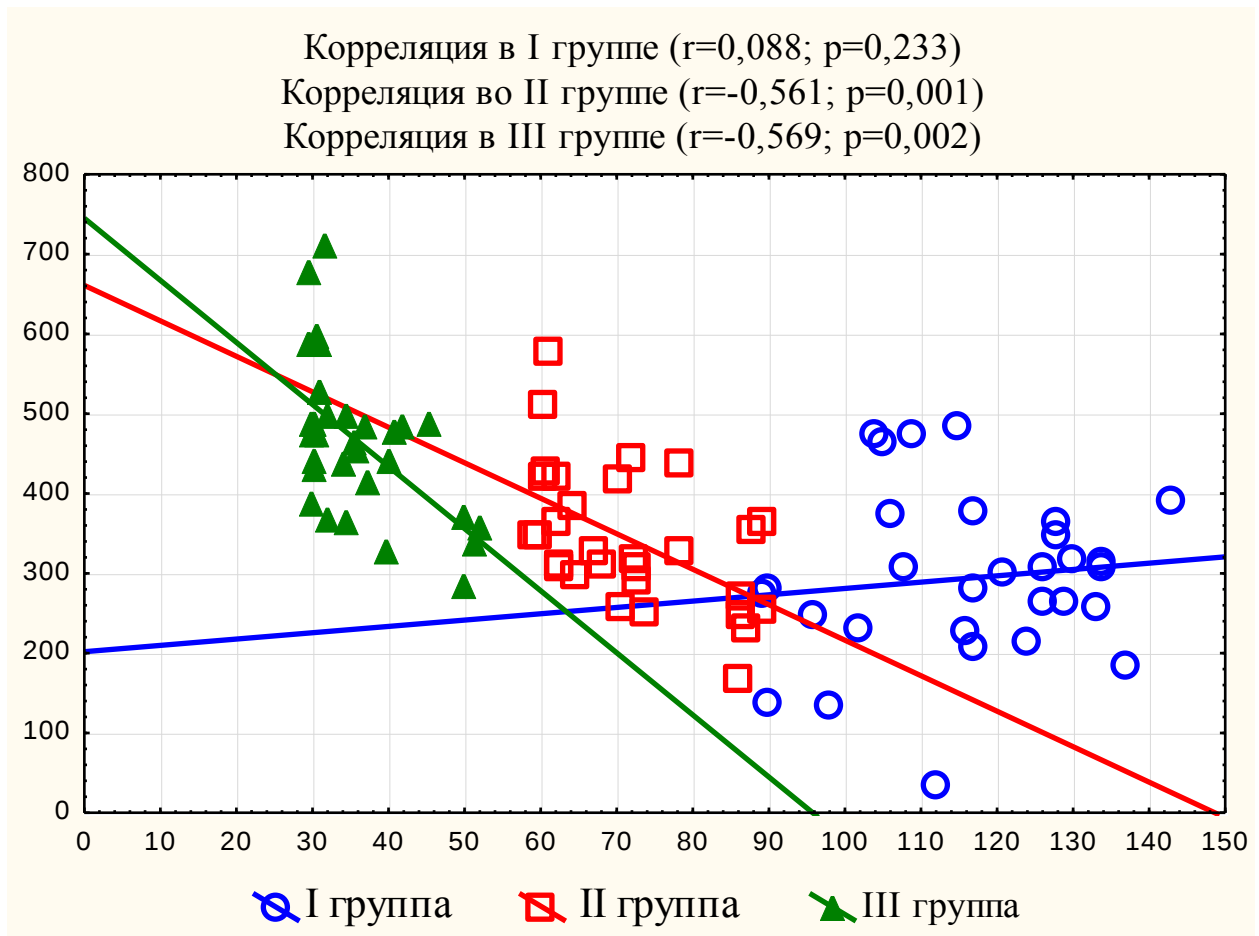


Рисунок 8. Корреляционная взаимосвязь между сосудистым фактором роста эндотелия и скоростью клубочковой фильтрации, рассчитанной по формуле CKD-EPI

У пациентов I и II групп средняя концентрация фибриногена в крови оставалась в пределах референтных значений (рисунок 9), что было на 19 % и 29 % соответственно выше, чем в контрольной группе ($p<0,05$). Во II группе уровень фибриногена был на 8 % выше по сравнению с пациентами I группы ($p>0,05$). У пациентов III группы уровень фибриногена был достоверно выше на 59 % по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$). В III группе выявлено повышение средней концентрации фибриногена на 33 % по сравнению с I группой ($p<0,001$) и на 23 % по сравнению со II группой ($p=0,001$). Среднее значение концентрации фибриногена у пациентов III группы было выше референсных значений ($4,59\pm 0,17$ г/л), что могло свидетельствовать о повышении коагуляционной активности.

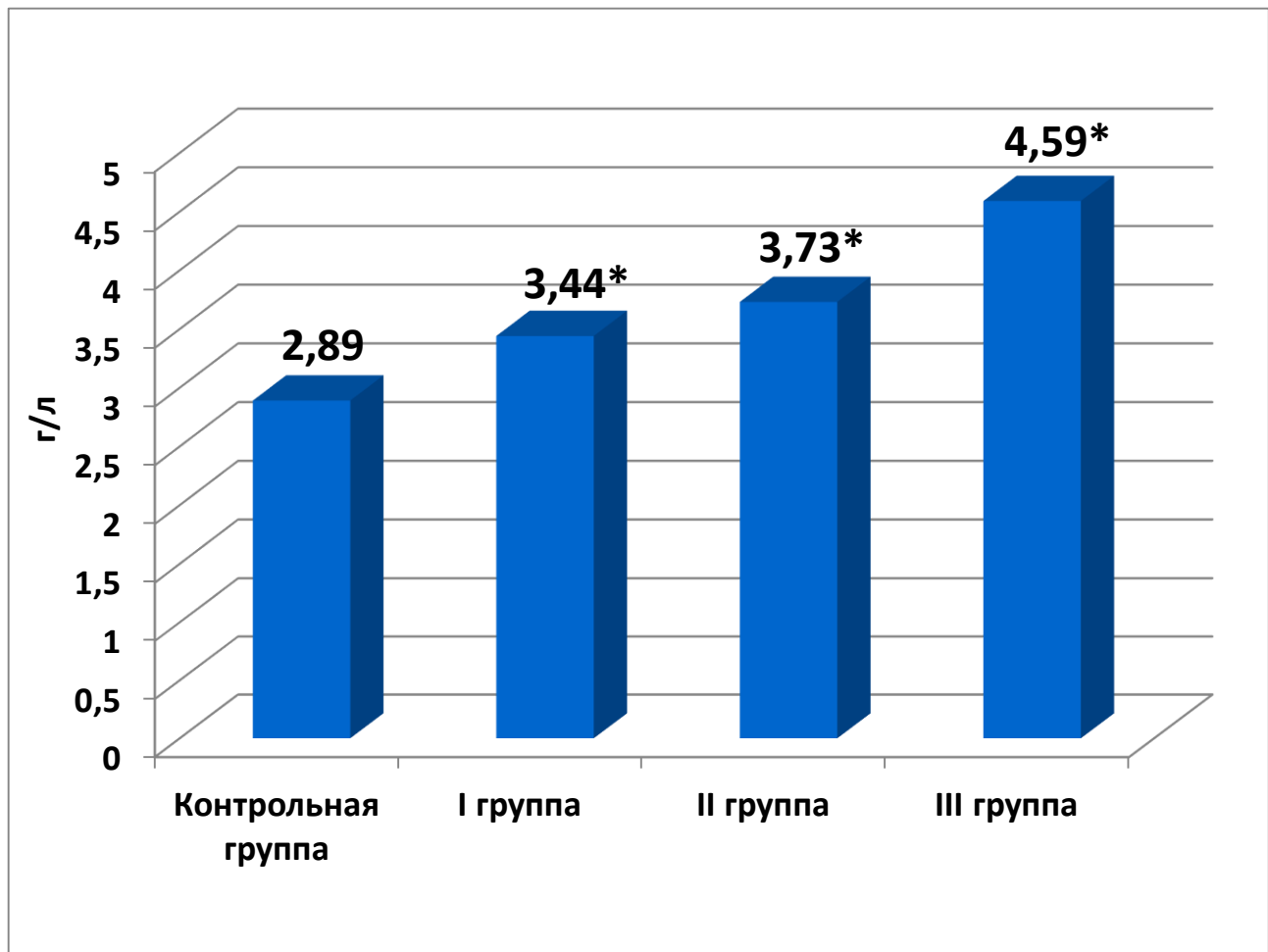


Рисунок 9. Средняя концентрация фибриногена в исследуемых группах

Примечание: *- $p < 0,05$ по отношению к контрольной группе

На рисунке 10 представлены медианы, доверительные интервалы, максимальное и минимальное значения концентрации фибриногена в зависимости от основного заболевания. В I группе отмечалось повышение уровня фибриногена ($p > 0,05$) у больных ХТИН по сравнению с пациентами с ХГН. У пациентов I и II групп медианы уровня фибриногена находились в пределах референтных значений. Во II группе уровень фибриногена у больных ХТИН и пациентов с ХГН статистически не различался ($p > 0,05$) и не выходил за пределы референтных значений. В III группе уровень фибриногена был незначительно выше у больных ХТИН ($p > 0,05$) по сравнению с пациентами с ХГН.

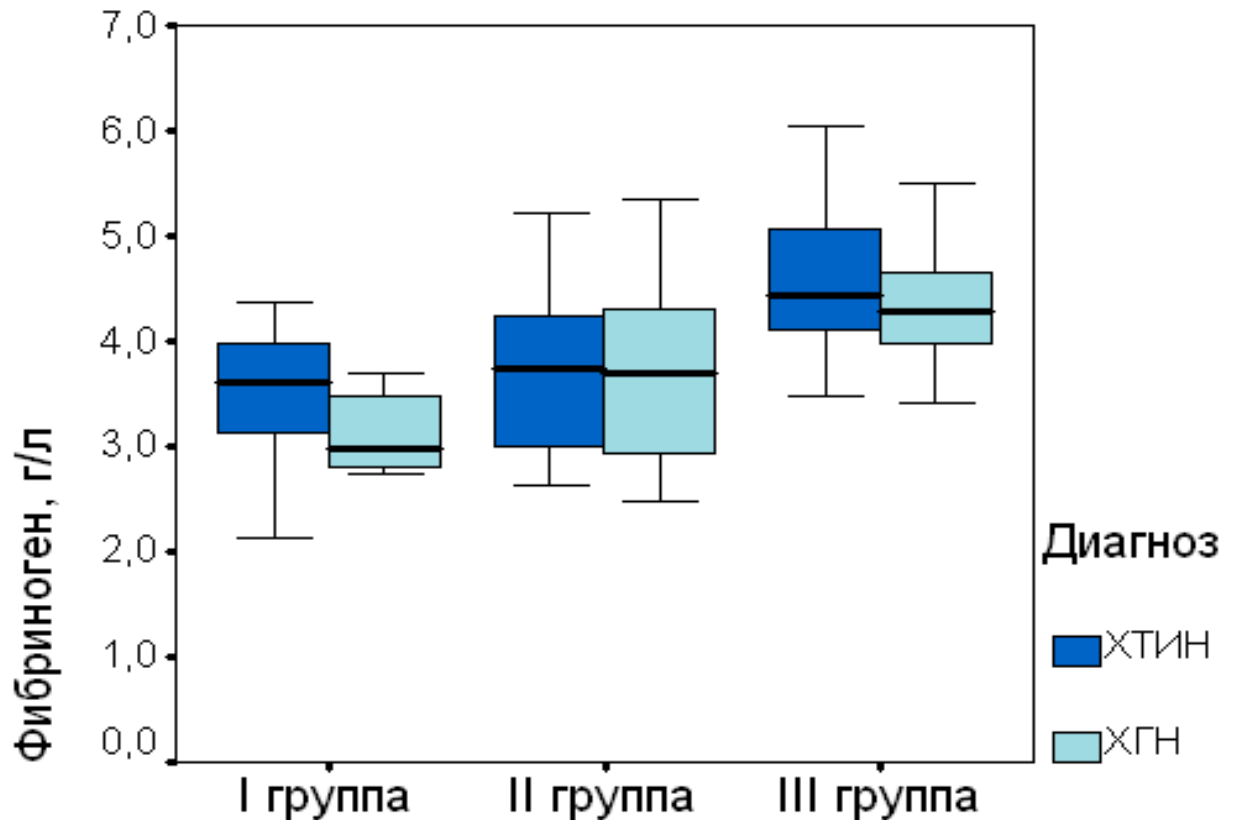


Рисунок 10. Медиана уровня фибриногена в группах в зависимости от нозологии

Повышение уровня фибриногена у пациентов III группы, вероятно, связано с нарушением гемостатической функции эндотелия.

Выявлена отрицательная взаимосвязь между уровнем фибриногена в крови и СКФ (СКД-ЕРІ) ($r=-0,606$; $p<0,001$). На рисунке 11 представлена зависимость уровня фибриногена от СКФ в исследуемых группах. Во всех группах ХБП выявлена отрицательная корреляционная связь между скоростью клубочковой фильтрации и фибриногеном (в I группе – $r= -0,708$; $p=0,027$; во II группе – $r= -0,478$; $p=0,018$ и в III группе – $r= -0,314$; $p=0,033$).

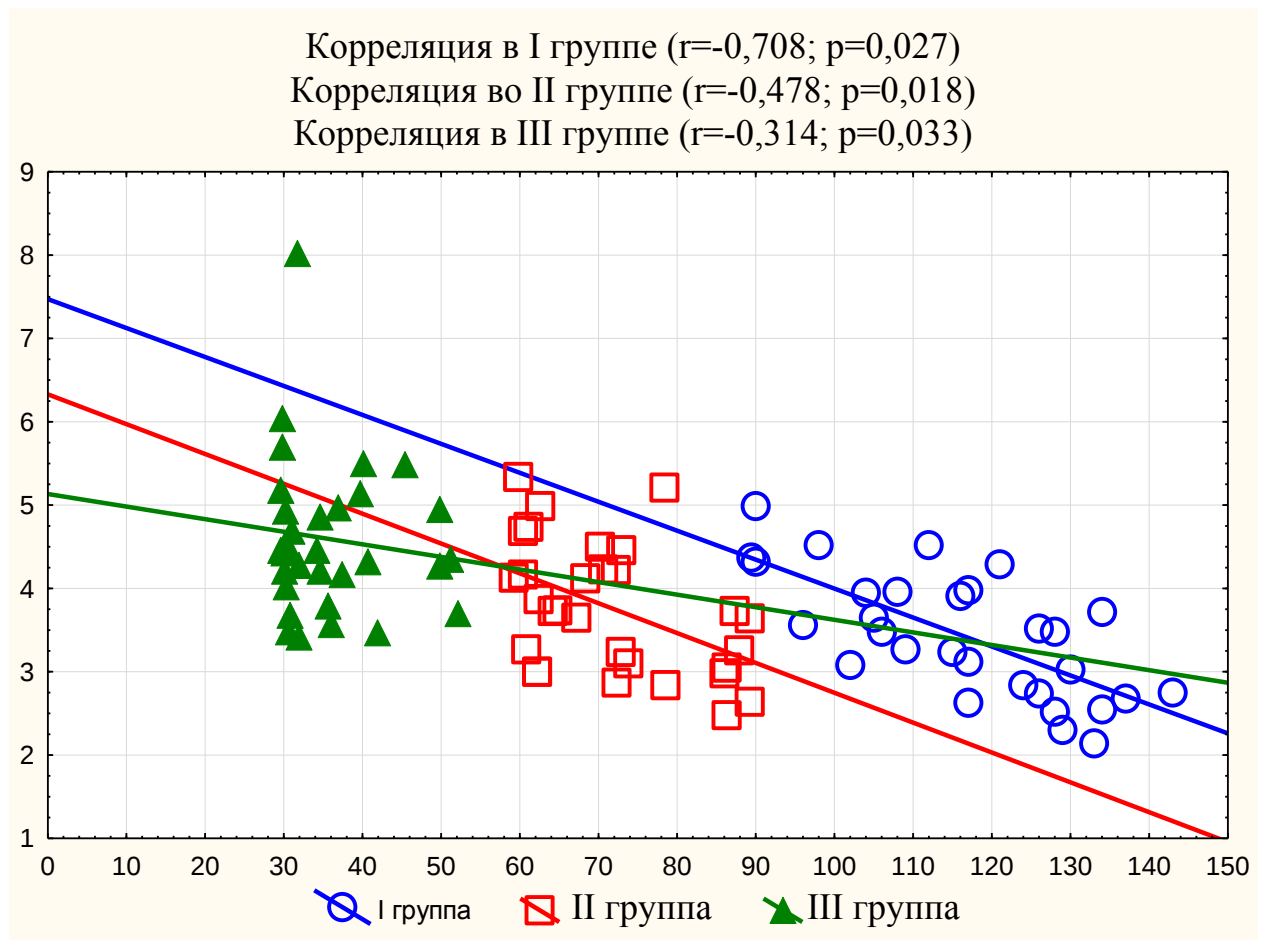


Рисунок 11 . Корреляционная взаимосвязь между концентрацией фибриногена и скоростью клубочковой фильтрации

СРБ рассматривают как маркер провоспалительной функции эндотелия. У больных ХБП выявлено достоверное ($p<0,05$) повышение концентрации СРБ в крови по сравнению с контрольной группой (рисунок 12). Уровень СРБ был выше в 2,2 раза во II группе по сравнению с I группой ($p < 0,05$). В III группе выявлено повышение средней концентрации СРБ в 5 раз по сравнению с I группой ($p<0,001$) и в 2,4 раза по сравнению со II группой ($p<0,001$). У пациентов I и II группы уровень СРБ оставался в пределах нормы. Согласно данным Фрамингемского исследования и национальным рекомендациям по кардиоваскулярной профилактике (2011), уровень СРБ от 1 до 3 мг/л соответствует умеренному риску развития сердечно-сосудистых событий, а повышение уровня СРБ больше 3 мг/л - высокому риску. Из полученных данных следует, что при снижении скорости клубочковой фильтрации ниже 89

мл/мин/1,73 м² (II и III группа) риск развития кардиальных событий значительно возрастет. Повышение СРБ у пациентов III группы выше референсных значений свидетельствовало о смещении равновесия в провоспалительном направлении, что связано с нарушением функционального состояния эндотелия.

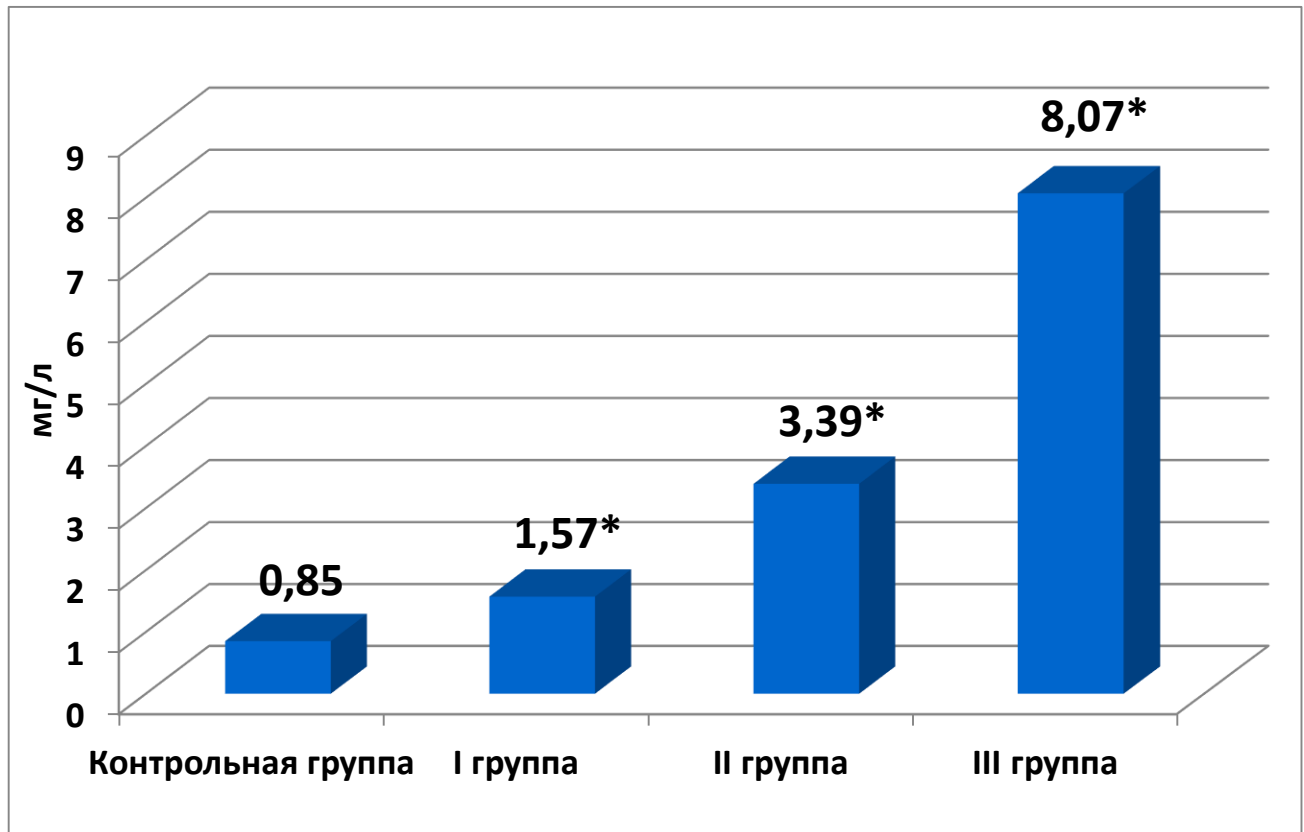


Рисунок 12. Уровень С-реактивного белка в исследуемых группах

Примечание: *- $p < 0,05$ по отношению к контрольной группе

Несмотря на то, что статистически достоверной разницы медиан уровня СБР в группах в зависимости от нозологии не выявлено ($p > 0,05$), более выраженный системный воспалительный ответ отмечается у больных ХТИН по сравнению с пациентами ХГН во всех группах (рисунок 13).

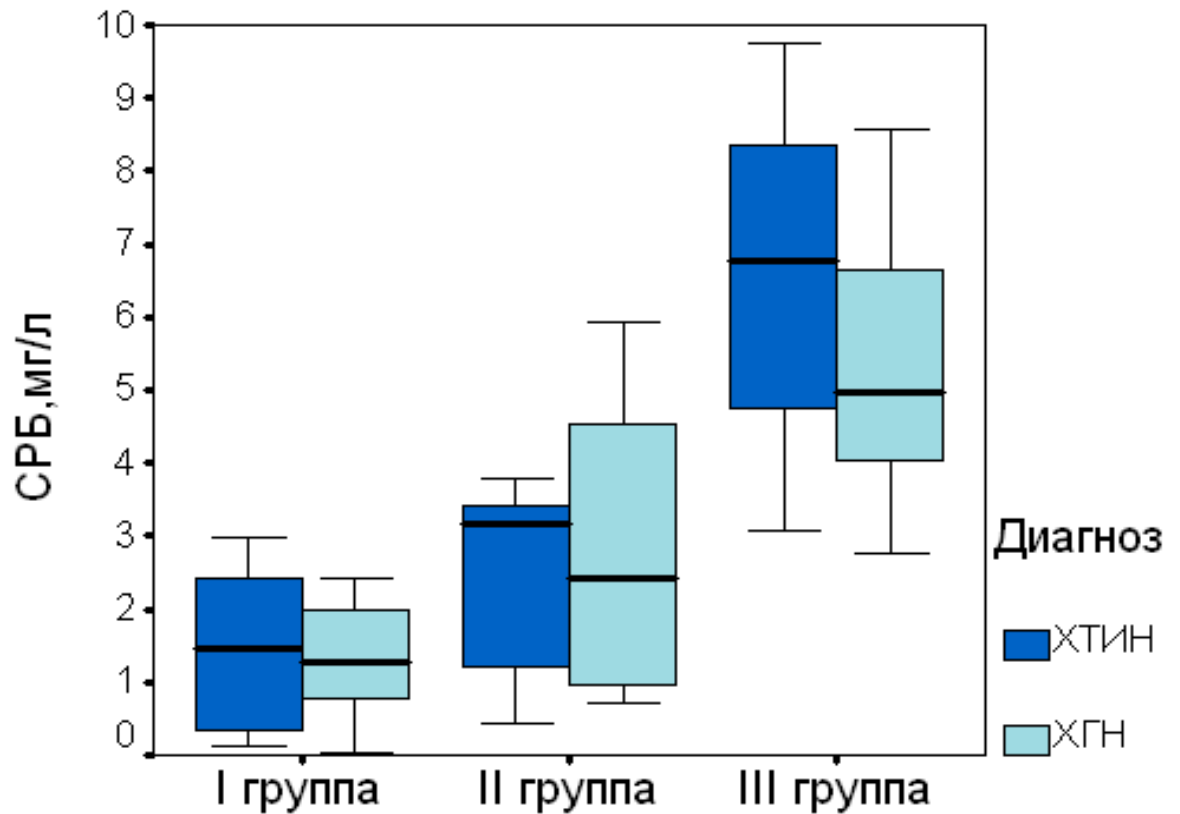


Рисунок 13. Медиана уровня СРБ в группах в зависимости от нозологии

Корреляционный анализ по Спирмену выявил отрицательную взаимосвязь между концентрацией С-реактивного белка у пациентов с ХБП и скоростью клубочковой фильтрации, рассчитанной по формуле MDRD ($r = -0,602$; $p < 0,001$) (рисунок 14) и по формуле CKD-EPI ($r = -0,621$; $p < 0,001$).

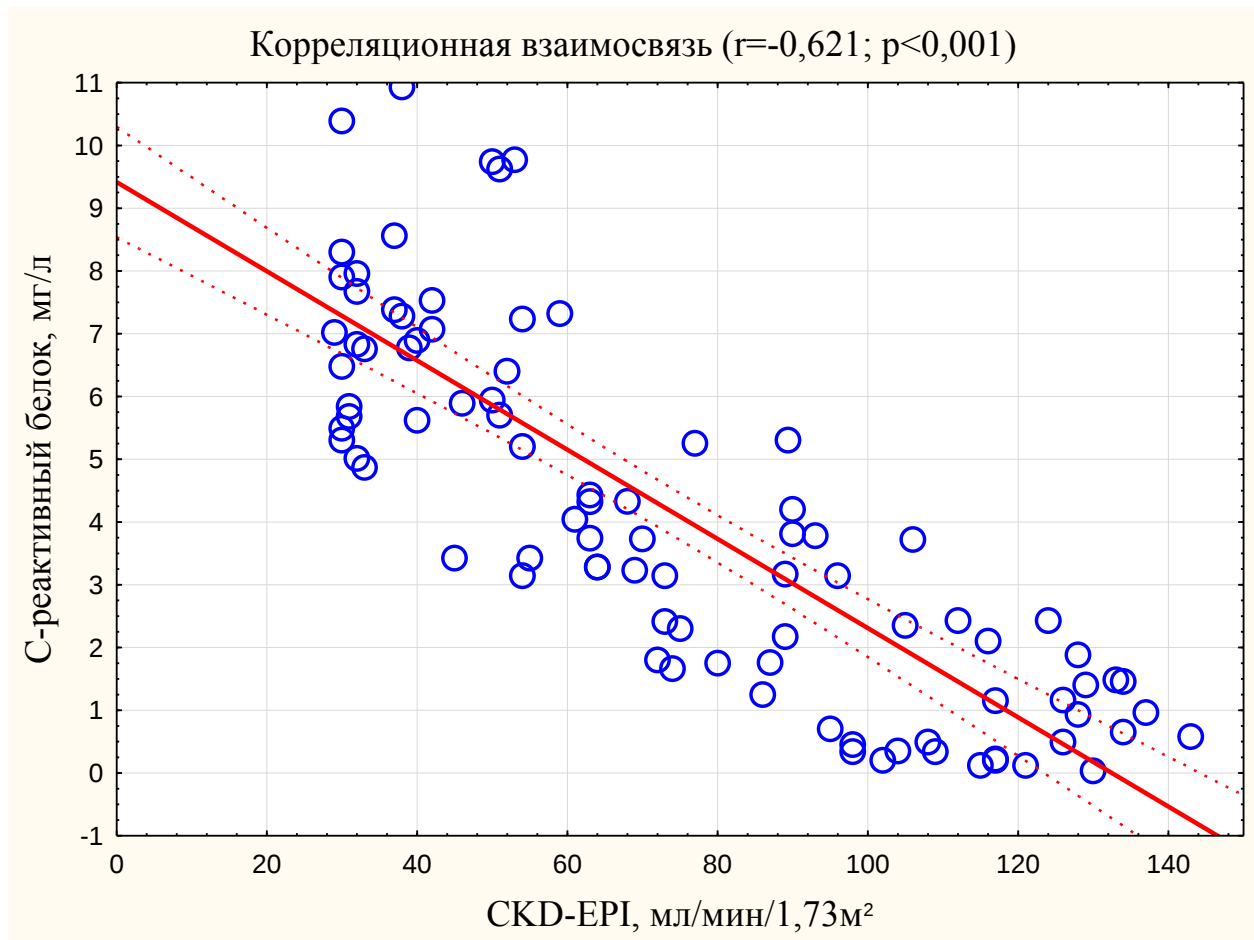


Рисунок 14. Корреляционная взаимосвязь между уровнем С-реактивного белка и скоростью клубочковой фильтрации

Результаты корреляционного анализа по Спирмену показали достоверную прямую связь между уровнем ЭТ-1 и СРБ ($r=0,321$; $p<0,05$) у пациентов с ХБП. В то же время достоверной взаимосвязи между уровнем ЭТ-1 и СРБ в группах не получено (рисунок 15), но выявлена положительная корреляция между этими показателями у пациентов с ХГН ($r=0,441$; $p<0,05$). В I и II группах пациентов выявлена достоверная положительная корреляционная взаимосвязь между уровнем ЭТ-1 и фибриногеном ($r=0,496$ и $r=0,507$; $p<0,05$ соответственно). В I группе достоверной зависимости между концентрацией ЭТ-1 и VEGF не получено. Достоверная положительная корреляция между уровнем ЭТ-1 и VEGF во II и III группах ($r=0,678$ и $r=0,537$; $p<0,05$ соответственно) вероятно ассоциирована с повреждением эндотелия на фоне вазоконстрикции.

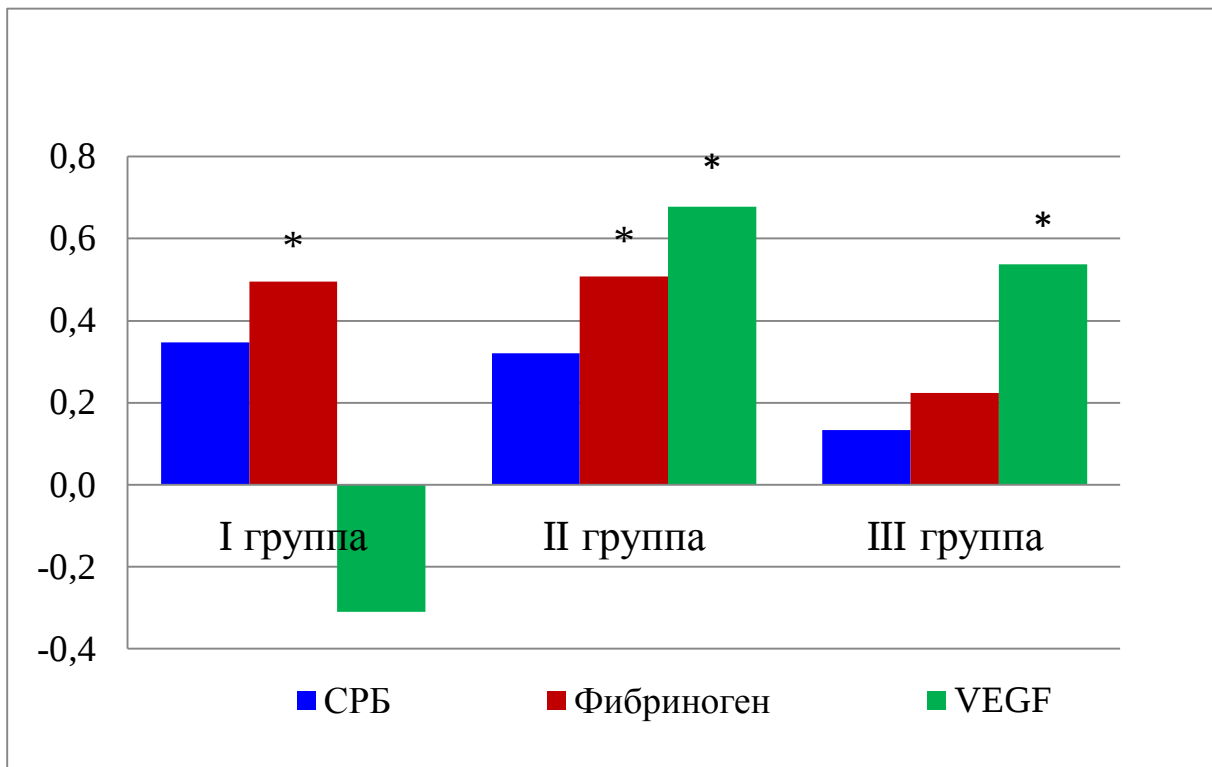


Рисунок 15. Корреляционная взаимосвязь между уровнем ЭТ-1 и биохимическими маркерами эндотелиальной дисфункции в группах

Примечание: *- $p < 0,05$

В I группе достоверной связи между уровнем VEGF и биохимическими маркерами ЭД не получено (рисунок 16). Выявлена достоверная прямая зависимость между уровнем VEGF и СРБ у пациентов с ХБП ($r=0,352$; $p < 0,05$). В то же время в группах не получено достоверной взаимосвязи между этими показателями (рисунок 20), что может быть ассоциировано с небольшой выборкой пациентов. Во II и III группах повышение сосудистого фактора роста было ассоциировано с повышением уровня фибриногена ($r=0,443$ и $r=0,221$; $p < 0,05$, соответственно) и ЭТ-1 ($r=0,678$ и $r=0,537$; $p < 0,05$, соответственно).

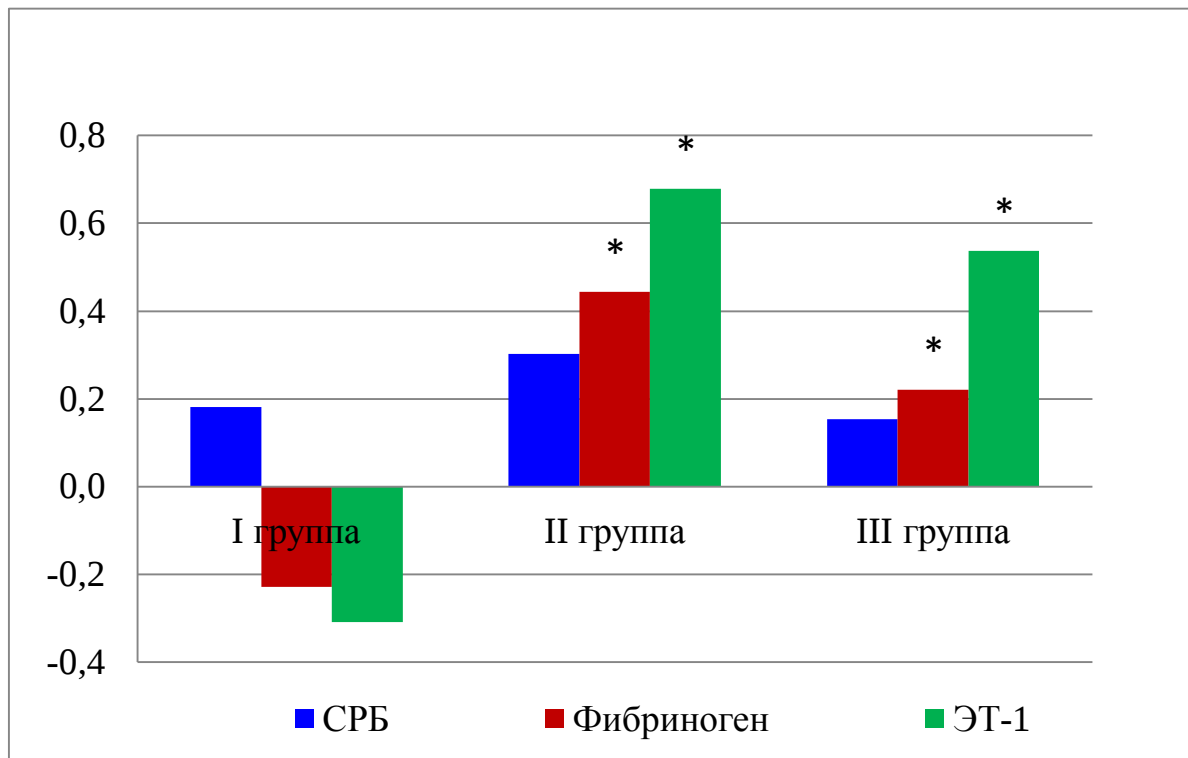


Рисунок 16. Корреляционная взаимосвязь между уровнем VEGF и биохимическими маркерами эндотелиальной дисфункции в группах

Примечание: * - $p < 0,05$

В I и II группах уровень фибриногена не зависел от СРБ (рисунок 17). Повышение уровня фибриногена в III группе выше референсных значений ассоциировано с повышением СРБ. Это утверждение доказывает выявленная достоверная положительная корреляционная взаимосвязь между фибриногеном и СРБ в III группе ($r=0,524$; $p < 0,05$). Достоверной связи между уровнем фибриногена и VEGF в I группе не получено. Во II и III группах повышение фибриногена было ассоциировано с повышением уровня VEGF ($r=0,443$ и $r=0,221$; $p < 0,05$, соответственно). В I и II группах пациентов уровень фибриногена был взаимосвязан с ЭТ-1 ($r=0,496$ и $r=0,507$; $p < 0,05$, соответственно), в III группе достоверной связи между этими показателями не получено.

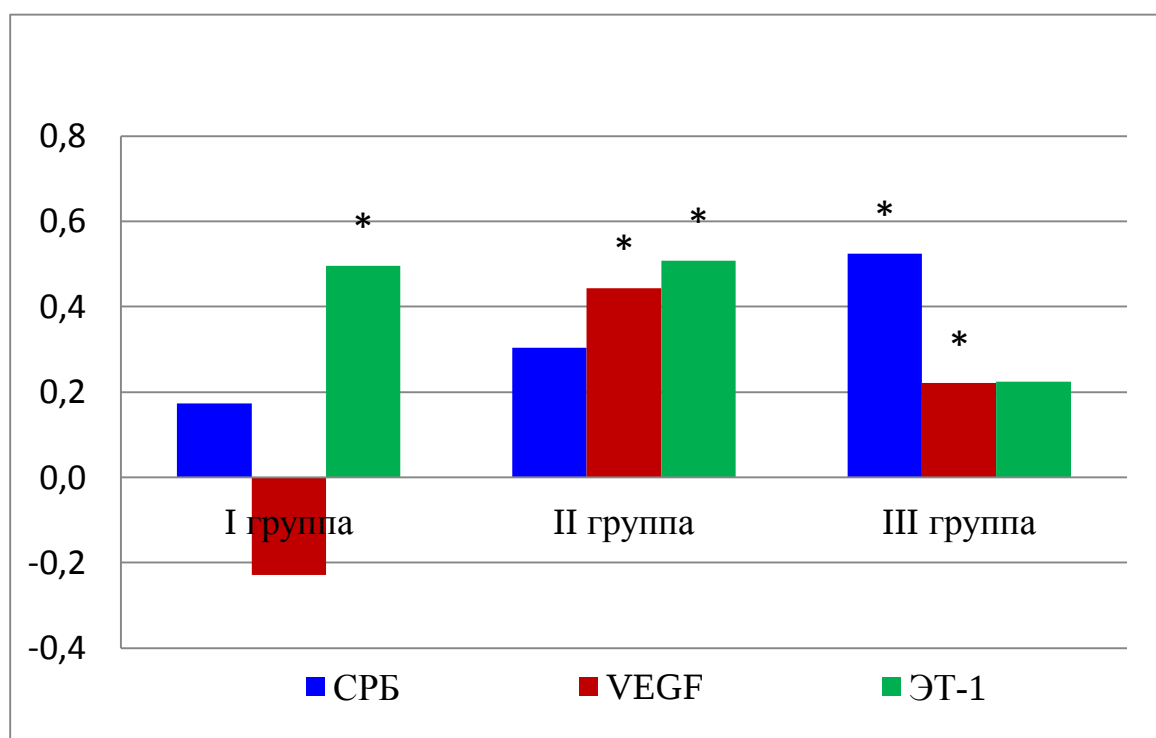


Рисунок 17. **Корреляционная взаимосвязь между уровнем фибриногена и биохимическими маркерами эндотелиальной дисфункции в группах**

Примечание: *- $p < 0,05$

Таким образом, у больных хронической болезнью почек наблюдается эндотелиальная дисфункция, проявляющаяся нарушением вазомоторной, гемостатической, пролиферативной и провоспалительной функциями эндотелия. Наиболее выраженные изменения функционального состояния эндотелия выявлены у пациентов III группы. Функциональное состояние эндотелия зависит от скорости клубочковой фильтрации. При комплексной оценке функции эндотелия по биохимическим показателям, отражающим вазомоторную, гемостатическую, пролиферативную и провоспалительную функции, у пациентов с ХТИН отмечалось более выраженное отклонение анализируемых показателей от референсных значений по сравнению с пациентами ХГН ($p > 0,05$). Наиболее тесная связь между биохимическими маркерами повреждения эндотелия выявлена во II и III группах.

3.2. Характеристика липидного обмена и лодыжечно-плечевого индекса у пациентов хронической болезнью почек

Нарушение липидного обмена в настоящее время рассматривают как один из значимых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Для оценки наличия и степени выраженности дислипидемии у пациентов с хронической болезнью почек проведен анализ количественного содержания в крови общего холестерина с оценкой липидного профиля. На рисунке 18 представлено среднее содержание общего холестерина у пациентов с ХБП.

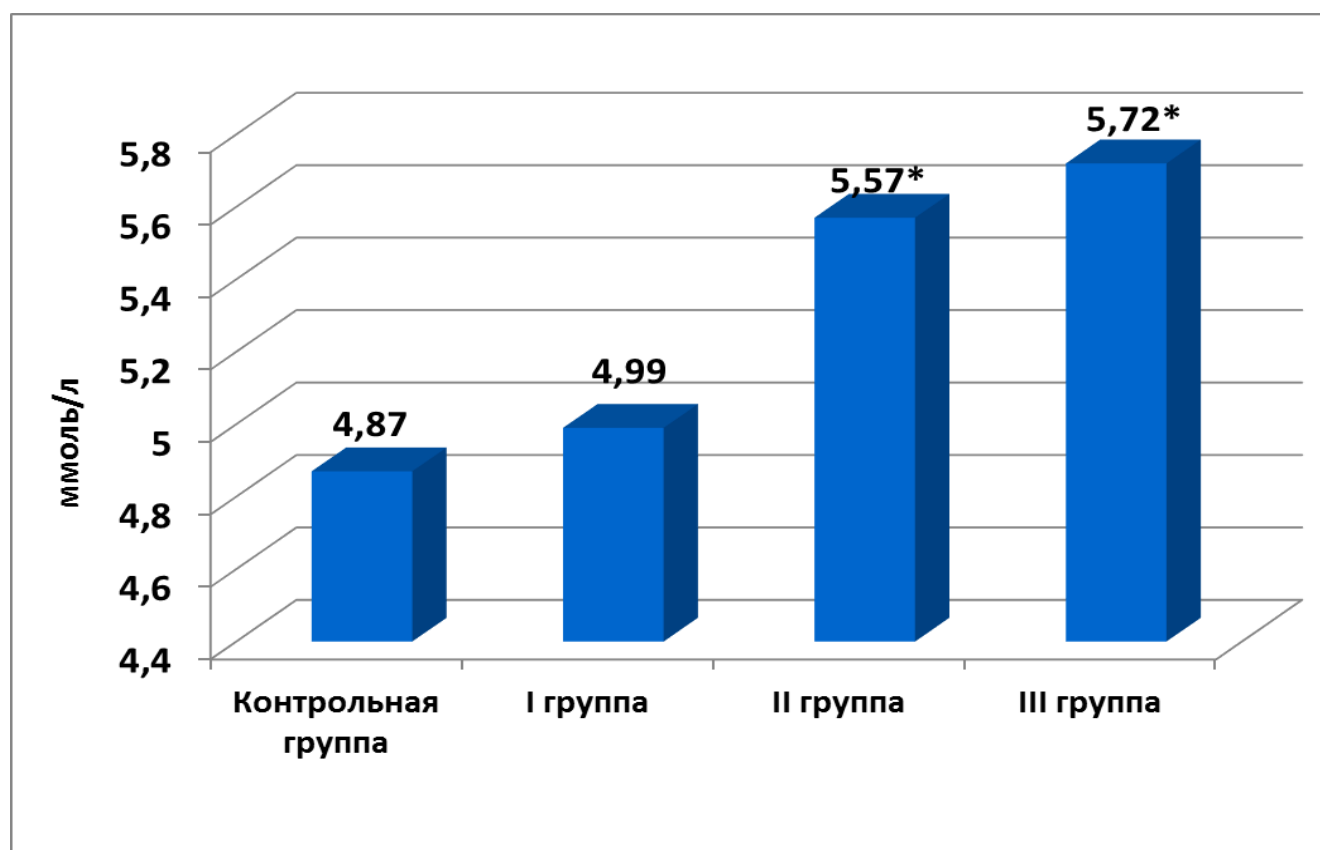


Рисунок 18. Концентрация общего холестерина в исследуемых группах

Примечание: *- $p < 0,05$ по отношению к контрольной группе

У всех пациентов с ХБП выявлено увеличение содержания общего холестерина в крови по сравнению с группой контроля (рисунок 18). У пациентов I группы средний уровень общего холестерина находился в пределах референсных значений, в то же время отмечалось увеличение концентрации общего холестерина на 2 % по

сравнению с контрольной группой ($p=0,121$). Во II и III группах уровень общего холестерина превышал референсные значения и был достоверно выше по сравнению с контрольной группой на 14 % ($p=0,025$) и 17 % ($p=0,041$), соответственно. Отмечено повышение содержания общего холестерина во II группе на 12 % ($p=0,035$) по сравнению с I группой. В III группе уровень общего холестерина был повышен по сравнению с I группой на 14 % ($p=0,044$), а по сравнению со II группой – на 3 % ($p=0,081$).

На рисунке 19 представлены данные по распределению концентрации общего холестерина в зависимости от нозологии. У пациентов I и II групп содержание общего холестерина было выше у пациентов с ХГН ($p>0,05$), а в III группе наблюдалась противоположная ситуация. Уровень общего холестерина выше у пациентов с ХТИН ($p>0,05$) (рисунок 19).

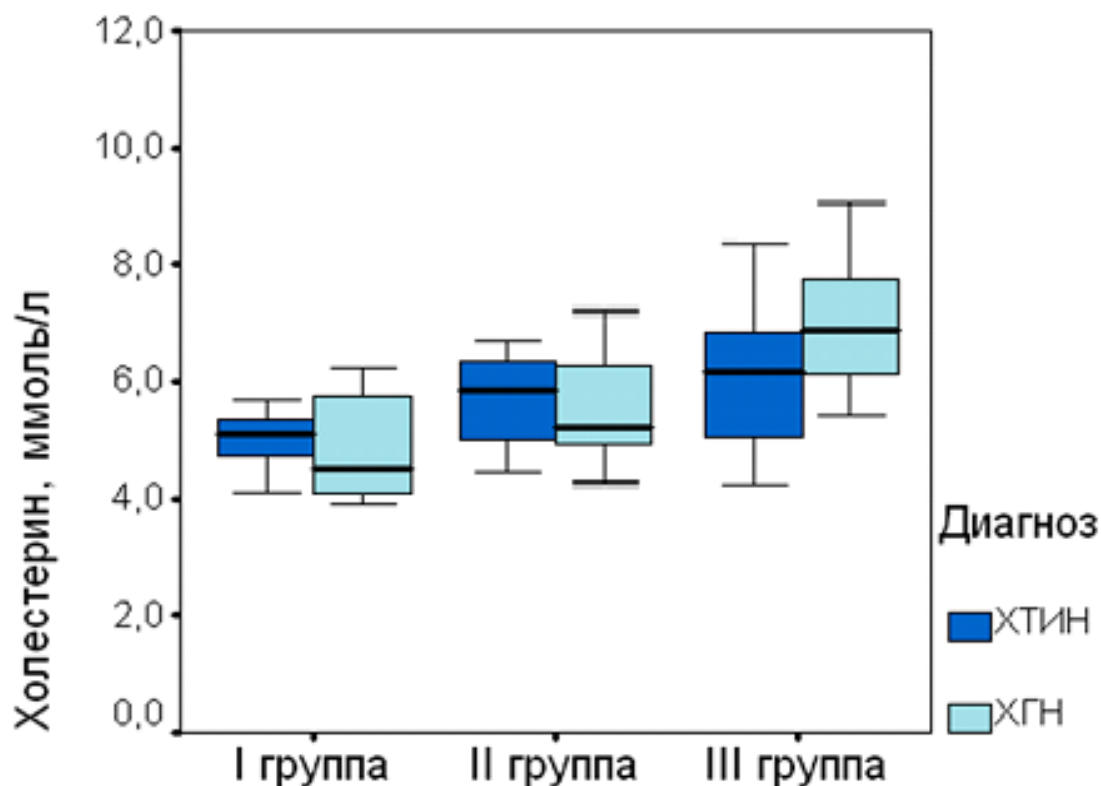


Рисунок 19. Медиана уровня общего холестерина в зависимости от
НОЗОЛОГИИ

По мере прогрессирования ХПБ у пациентов отмечано увеличение концентрации общего холестерина. Выявлена отрицательная достоверная корреляционная зависимость между уровнем общего холестерина и скоростью клубочковой фильтрации, рассчитанной по формуле MDRD ($r = -0,478$; $p = 0,007$) и СКД-EPI ($r = -0,444$; $p < 0,05$) у пациентов с ХБП. При корреляционном анализе во всех обследуемых группах выявлена достоверная отрицательная взаимосвязь (рисунок 20).

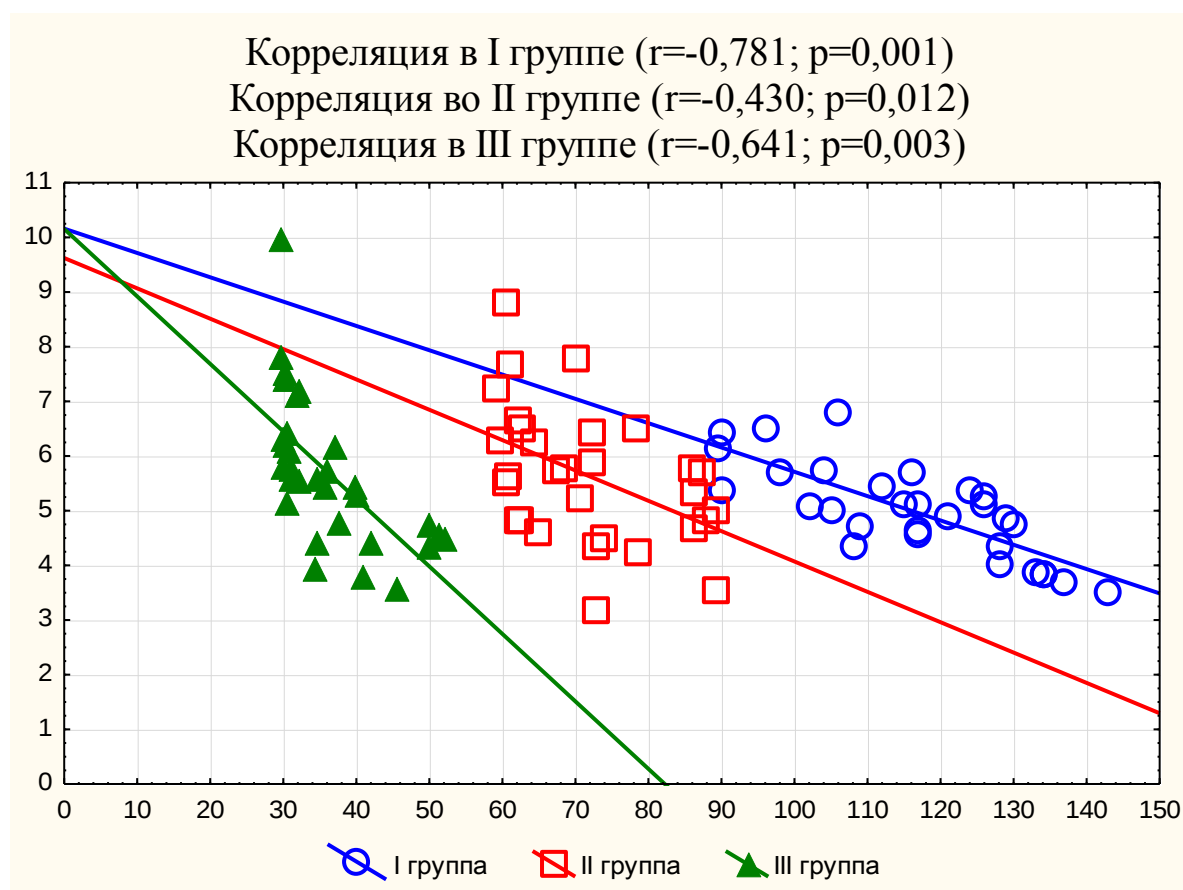


Рисунок 20. Корреляционная зависимость уровня общего холестерина и скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по формуле СКД-EPI

В таблице 7 представлены показатели липидного профиля пациентов ХБП: холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), холестерин липопротеинов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП), триглицериды, коэффициент атерогенности.

Таблица 7

Показатели липидограммы в обследуемых группах (Ме, ДИ)

Показатели липидограммы	I группа (n=30)	II группа (n=30)	III группа (n=31)	Контрольная группа (n=31)	достоверность различий между группами
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,41 (1,31; 1,69)	1,34 (0,91; 1,46)*	1,02 (0,87; 1,36)*	1,67 (1,42 ; 2,31)	p=0,127 (I-II) p=0,036 (I-III) p=0,048 (II-III)
ХС-ЛПНП, ммоль/л	2,52 (1,87; 2,79)	3,14 (2,85; 3,91)*	3,49 (3,27;5,38)*	2,32 (1,73; 2,50)	p=0,043 (I-II) p=0,028 (I-III) p=0,094 (II-III)
ХС-ЛПОНП, ммоль/л	1,04 (0,84; 1,14)	1,12 (0,97;1,18)*	1,21 (1,02; 1,32)*	0,88 (0,31; 1,02)	p=0,054 (I-II) p=0,038 (I-III) p=0,048 (II-III)
Триглицериды, ммоль/л	2,12 (1,63; 2,69)*	2,24 (1,72; 2,72)*	2,42 (1,82; 2,84)*	1,71 (0,51; 2,15)	p=0,169 (I-II) p=0,047 (I-III) p=0,079 (II-III)
Коэффициент атерогенности	2,53 (2,38; 2,87)*	3,16 (2,94; 3,51)*	4,06 (3,74; 4,62)*	1,92 (1,62; 2,32)	p=0,041 (I-II) p=0,032 (I-III) p=0,049 (II-III)

Примечание: *- p<0,05 по отношению к контрольной группе

У пациентов I группы отмечалось снижение концентрации ХС-ЛПВП по сравнению с контрольной группой на 15 % (p=0,054) (таблица 7). Во II и III группах получено достоверное снижение уровня ХС-ЛПВП по сравнению с контрольной группой на 20 % (p=0,024) и 39 % (p=0,038), соответственно. Во II группе медиана ХС-ЛПВП была на 5 % (p=0,127) ниже по сравнению с I группой. Выявлено снижение концентрации ХС-ЛПВП в III группе по сравнению с данными I и II групп

на 27 % ($p=0,036$) и 23 % ($p=0,048$), соответственно. Снижение уровня ХС-ЛПВП является самостоятельным фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

ХС-ЛПНП в последнее время рассматривают как основной атерогенный класс липопротеинов. У пациентов ХБП отмечено повышение концентрации ХС-ЛПНП по сравнению с контрольной группой: в I группе – на 8 % ($p=0,105$), во II – на 34 % ($p=0,027$), в III – на 50 % ($p=0,039$) (таблица 7). Во II группе получено повышение содержания ХС-ЛПНП на 25 % ($p=0,043$) по сравнению с I группой. В III группе выявлено увеличение концентрации ХС-ЛПНП на 39 % ($p=0,028$) по сравнению с I группой и на 11 % ($p=0,094$) – по сравнению со II группой.

Медиана ХС-ЛПОНП в I группе находилась на верхней границы нормы и была выше значения контрольной группой на 18 % ($p=0,173$) (таблица 7). Во II и III группах содержание ХС-ЛПОНП превышало референсные значения и было достоверно выше по сравнению с контрольной группой на 27 % ($p=0,036$) и 38 % ($p=0,021$), соответственно. Концентрация ХС-ЛПОНП в I и во II группах достоверно между собой не различалась, отмечалось повышение содержания ХС-ЛПОНП во II группе по сравнению с I - на 8 % ($p=0,054$). Отмечено увеличение медианы ХС-ЛПОНП на 16 % ($p=0,038$) по сравнению с I группой и на 8 % ($p=0,048$) – по сравнению со II группой. Повышение показателя ХС-ЛПОНП связано с риском развития атеросклероза.

В I группе отмечалось достоверное увеличение уровня триглицеридов на 24 % ($p=0,036$) по сравнению с контрольной группой (таблица 7). Во II группе концентрация триглицеридов была достоверно выше по сравнению с контрольной группой на 30 % ($p=0,041$) и на 6 % ($p=0,169$) по сравнению с I группой. Уровень триглицеридов в III группе был выше референсных значений и достоверно различался с контрольной группой на 42 % ($p=0,027$), с I группой – на 14 % ($p=0,047$) и со II группой – на 8 % ($p=0,079$).

Коэффициент атерогенности (КА) является интегральным показателем, который позволяет с высочайшей точностью предсказывать риск развития у человека атеросклероза. Коэффициент атерогенности равен отношению разности общего холестерина и ХС-ЛПВП к ХС-ЛПВП. В I группе коэффициент атерогенности незначительно превышал референсные значения и на 32 % был выше ($p=0,047$) по сравнению с контрольной группой (таблица 7). Коэффициент атерогенности во второй группе соответствовал умеренному риску развития сердечно-сосудистых осложнений и составлял 3,16 (2,94; 3,51) ммоль/л. Во II группе выявлено снижение КА по сравнению с I группой на 20 % ($p=0,041$) и по сравнению с контрольной группой – на 39 % ($p=0,032$). В III группе коэффициент атерогенности находился в диапазоне высокого риска развития атеросклероза и был в 2 раза выше ($p=0,024$) по сравнению с контрольной группой. Отмечено увеличение КА в III группе на 60 % ($p=0,041$) по сравнению с I группой и на 28 % ($p=0,049$) – по сравнению со II группой.

По мере снижения скорости клубочковой фильтрации нарастали нарушения липидного обмена. Проведенный нами корреляционный анализ по Спирмену между СКФ и показателями липидограммы в обследуемых группах пациентов (рисунок 21), выявил, что у пациентов I-III групп существовала обратная линейная зависимость между СКФ и уровнем общего холестерина ($r = -0,781$; $r = -0,430$; $r = -0,430$; $p < 0,05$, соответственно) и ХС-ЛПНП ($r = -0,458$; $r = -0,419$; $r = -0,506$; $p < 0,05$, соответственно). Определена прямая направленность связи с ХС-ЛПВП на уровне тенденции ($p=0,079$) в I группе пациентов. У пациентов II и III групп выявлены достоверные прямые связи между уровнем СКФ и ХС-ЛПВП ($r=0,281$; $r=0,347$; $p < 0,05$, соответственно). Скорость клубочковой фильтрации у больных I и III групп находилась в обратной достоверной связи с ХС-ЛПОНП ($r = -0,207$; $r = -0,250$; $p < 0,05$, соответственно). У пациентов II группы СКФ находилась в обратной корреляционной связи с ХС-ЛПОНП на уровне тенденции ($p=0,102$). У пациентов I-III групп выявлена обратная корреляционная связь между СКФ и уровнем

триглицеридов ($r = -0,232$; $r = -0,369$; $r = -0,532$; $p < 0,05$, соответственно) и коэффициентом атерогенности ($r = -0,672$; $r = -0,699$; $r = -0,590$; $p < 0,05$, соответственно).

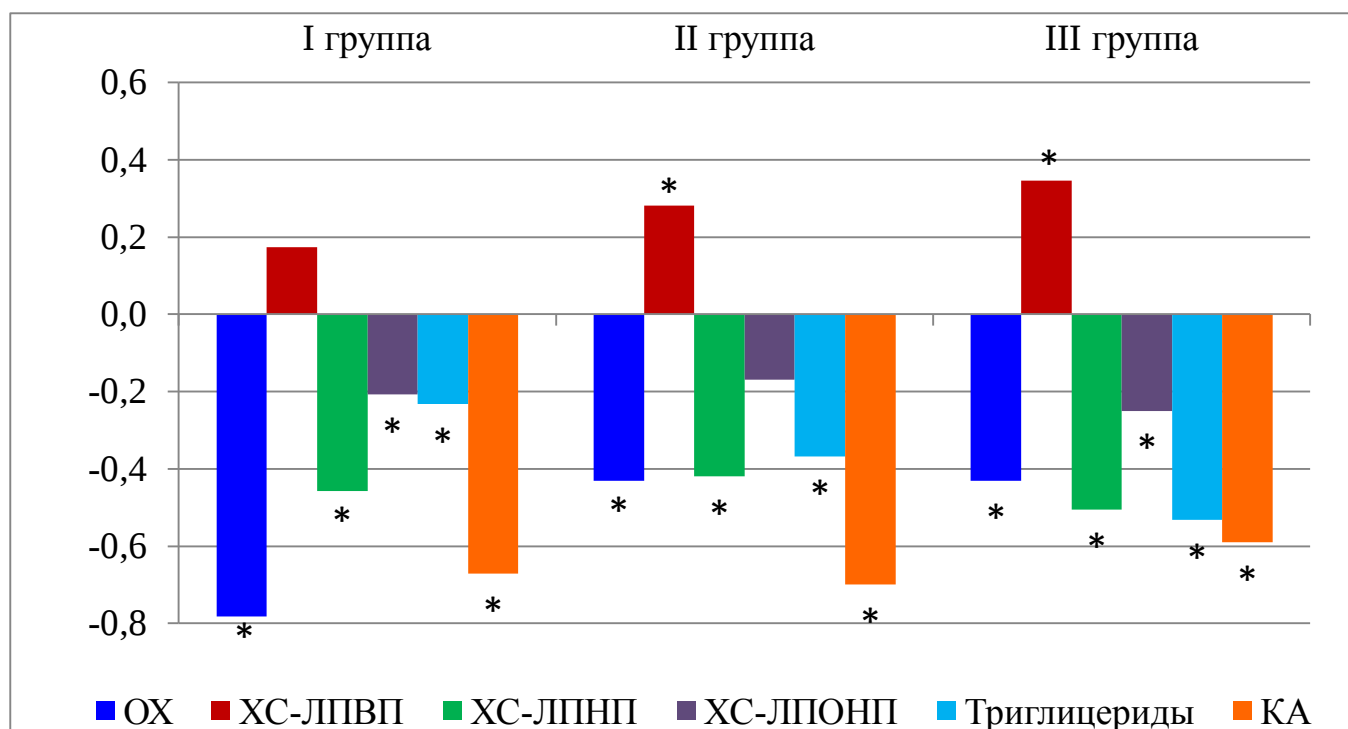


Рисунок 21. Корреляции между скоростью клубочковой фильтрации и показателями липидограммы

Примечание: *- $p < 0,05$ по отношению к контрольной группе

Таким образом, у пациентов с сохраненной функцией почек выявлена тенденция к увеличению атерогенных липидов, риск развития атеросклероза в I группе выше по сравнению со здоровыми. У пациентов II группы отмечались незначительные нарушения липидного обмена. В III группе выявлена дислипидемия с достоверным увеличением общего холестерина и атерогенных липопротеинов. Выявленные нарушения зависели от скорости клубочковой фильтрации.

Для выяснения наличия морфологических изменений в сосудистой стенке, обусловленных ее атеросклеротическим поражением, определяли лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ). Полученные результаты представлены на рисунке 22. В обследуемых группах показатель ЛПИ находился в пределах референсных значений.

В I группе выявлено снижение индекса на 14 % по сравнению с контрольной группой ($p>0,05$). Во второй группе ЛПИ был ниже на 12 % по сравнению с I группой и на 7 % выше по сравнению с III группой ($p>0,05$). Выявлено достоверное снижение ЛПИ во II и III группах по сравнению с контрольной группой на 28 % и 36 % соответственно ($p<0,05$). Выявлены прямые корреляционные зависимости между скоростью клубочковой фильтрации и ЛПИ в I, II и III группах ($r=0,206$; $r=0,218$; $r=0,221$; $p<0,05$ соответственно).

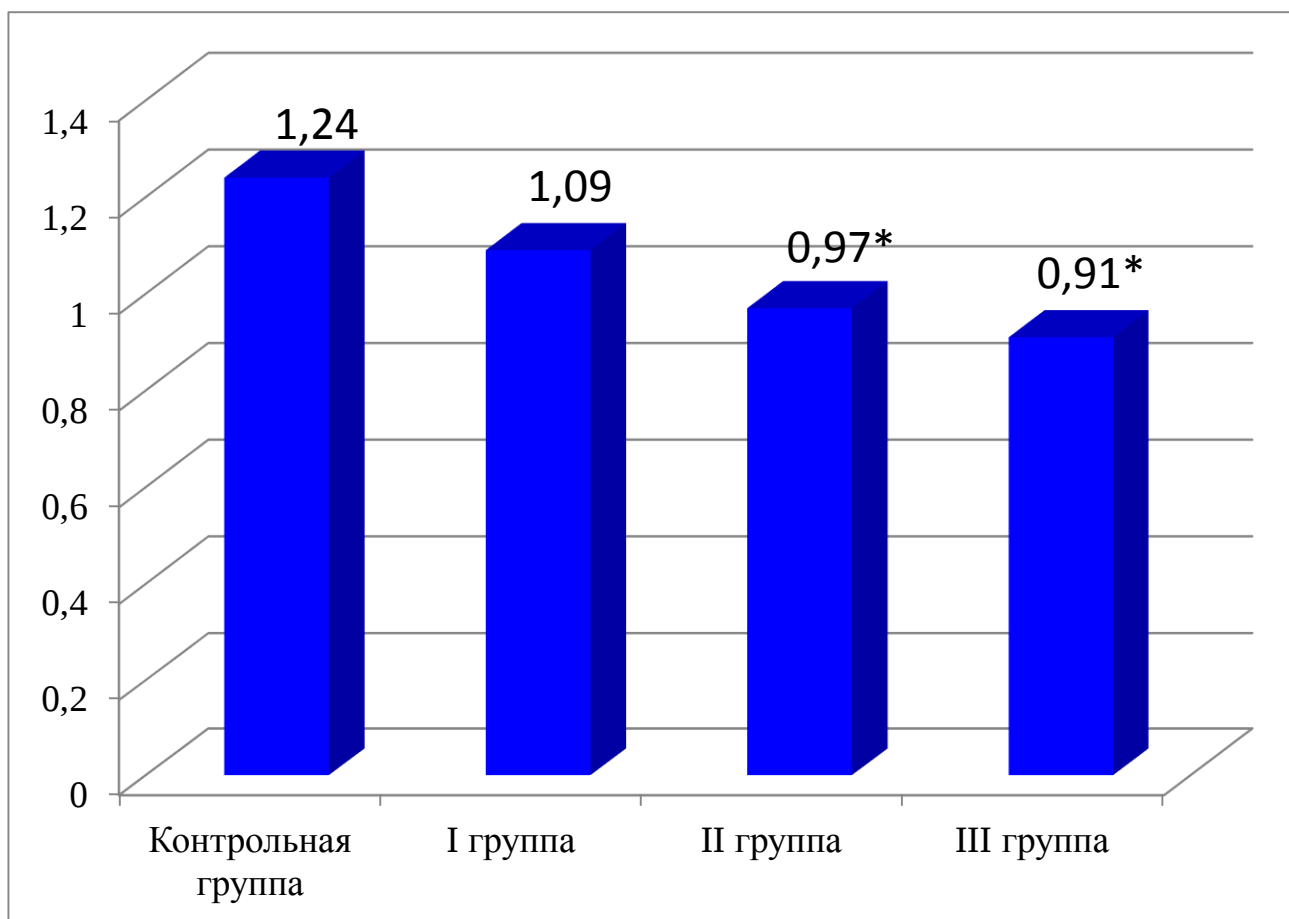


Рисунок 22. Лодыжечно-плечевой индекс в исследуемых группах

Примечание: *- уровень статистической значимости по отношению к контрольной группе

Проведенный корреляционный анализ между ЛПИ и показателями липидограммы в обследуемых группах пациентов (рисунок 23), продемонстрировал обратную достоверную линейную зависимость у пациентов I-III групп между ЛПИ и уровнем общего холестерина ($r= -0,382$; $r= -0,231$; $r= -0,203$; $p<0,05$, соответственно),

ХС-ЛПВП ($r = -0,257$; $r = -0,218$; $r = -0,216$; $p < 0,05$, соответственно), триглицеридов ($r = -0,232$; $r = -0,268$; $r = -0,332$; $p < 0,05$, соответственно) и коэффициентом атерогенности ($r = -0,371$; $r = -0,394$; $r = -0,270$; $p < 0,05$, соответственно). Определена прямая направленность связи ЛПИ с ХС-ЛПВП и обратная линейная зависимость ЛПИ с ХС-ЛПОНП на уровне тенденции ($p > 0,05$) во всех обследуемых группах пациентов.

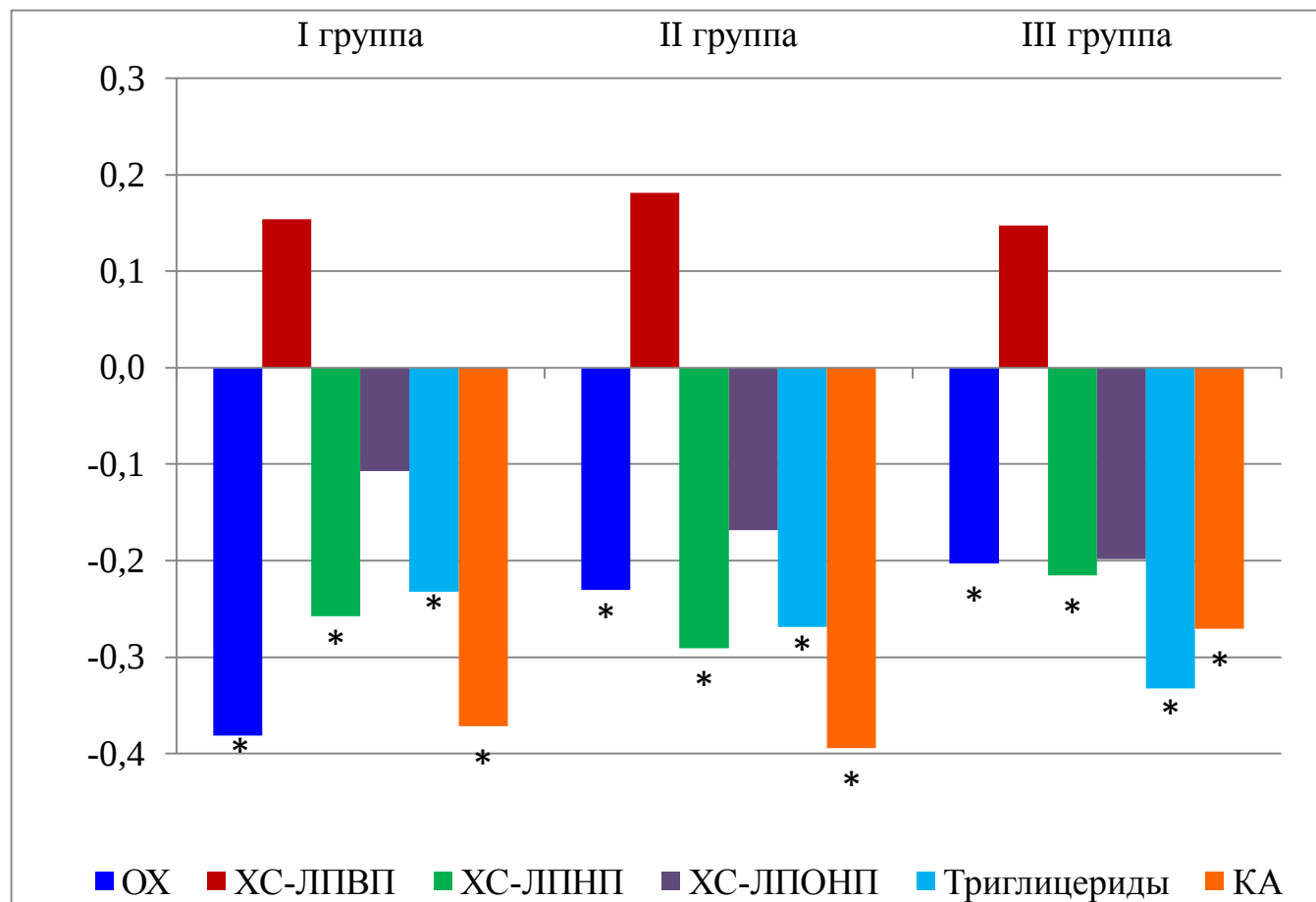


Рисунок 23. Корреляции между ЛПИ и показателями липидограммы

Примечание: *- уровень статистической значимости

Таким образом, можно предположить, что у обследованных пациентов с ХБП отмечается увеличение жесткости сосудистой стенки за счет нарушения липидного обмена.

3.3. Особенности микроциркуляторного русла пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями почек

Положение о системности эндотелиальной дисфункции, в том числе и вазомоторной ее формы, определяет возможность исследования вазомоторных реакций микроциркуляторного русла кожи с последующей экстраполяцией результатов на всю сосудистую систему [Петрищев Н.Н., 2005]. Метод ЛДФ имеет неоспоримое преимущество перед другими методиками исследования микроциркуляции за счет высокой чувствительности к изменениям в микроциркуляторном русле [Крупаткин А.И., Сидоров В.В., 2005; Неймарк А.И., 2011; Крупаткин А.И., Сидоров В.В., 2014]. Расчетные параметры базального кровотока дают общую оценку состояния микроциркуляторного русла у больных хронической болезнью почек. Полученные данные представлены в таблице 8.

Таблица 8.

Показатели базального кровотока больных различными стадиями ХБП

Показатель	I группа (n=30)	II группа (n=30)	III группа (n=31)	Контрольная группа (n=31)	достоверность различий между группами
М, перф.ед.	4,09±0,23*	3,90±0,17*	3,45±0,31*	4,95±0,36	p=0,455 (I-II) p=0,042 (I-III) p=0,057 (II-III)
σ, перф.ед.	0,89±0,22	0,93±0,13*	1,60±0,21*	0,71±0,13	p=0,842 (I-II) p<0,001 (I-III) p<0,001 (II-III)
Kv, %	21,70±5,76*	23,84±4,74*	46,38±4,60*	14,34±4,23	p=0,530 (I-II) p<0,001 (I-III) p=0,002 (II-III)

Примечание: *- p<0,05 по отношению к контрольной группе

При анализе базального кровотока по результатам ЛДФ-грамм выявлено снижение средней перфузии в микроциркуляторном русле (М) у пациентов с ХБП вне зависимости от стадии заболевания по сравнению с контрольной группой. В I группе показатель средней перфузии был ниже референсных значений, выявлено снижение М по сравнению с контрольной группой на 17 % (p=0,013). Достоверное снижение значения средней перфузии наблюдалось во II группе и составляло 3,90±0,17 перф.

ед., что на 21 % ниже по сравнению с контрольной группой ($p=0,001$). Отмечено уменьшение показателя средней перфузии базального кровотока во II группе на 5 % по сравнению с I группой ($p>0,05$). Достоверное снижение показателя средней перфузии в III группе по сравнению с контрольной группой на 30 % ($p=0,017$), вероятно, ассоциировано с повышением тонуса резистивных сосудов.

На рисунке 24 представлена медиана показателя средней перфузии у пациентов ХБП в зависимости от нозологии. В I и II группах показатель средней перфузии был незначительно ($p>0,05$) выше у пациентов с ХТИН по сравнению с пациентами с ХГН. В III группе отмечено повышение ($p>0,05$) показателя средней перфузии у больных ХГН по сравнению с пациентами с ХТИН.

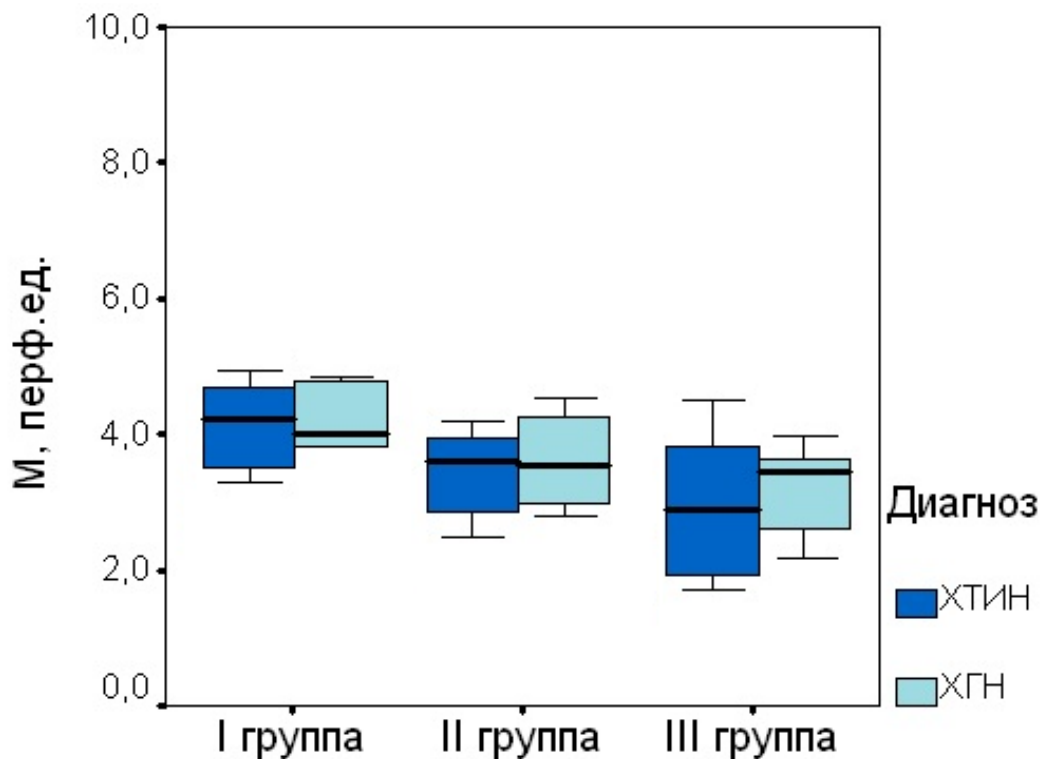


Рисунок 24. Медиана показателя средней перфузии (M) в группах в зависимости от нозологии

У пациентов с ХБП по сравнению с группой контроля выявлено повышение среднего квадратичного отклонения амплитуды колебаний кровотока от значения показателя средней перфузии (σ), что ассоциировано с механизмами регуляции

микроциркуляторного русла (таблица 8). В I группе отмечена тенденция к увеличению σ по сравнению с контрольной группой на 25 % ($p=0,072$). Во II группе среднее квадратичное отклонение амплитуды колебаний кровотока от значения показателя средней перфузии было достоверно выше по сравнению с контрольной группой на 31 % ($p=0,007$) и на 4 % выше по сравнению с I группой ($p=0,842$). Выявлено достоверное повышение σ в III группе по сравнению с контрольной группой в 2,3 раза ($p=0,008$) и данными I и II групп на 44 % и 42 % ($p<0,001$), соответственно. Увеличение данного показателя обусловлено интенсивным функционированием механизмов активного контроля микроциркуляторного русла.

Для оценки напряженности функционирования регуляторных систем микроциркуляторного русла использовался параметр коэффициент вариации (K_v), выражающийся отношением $K_v = \sigma/M \times 100\%$. Коэффициент вариации (K_v) оказался увеличенным у пациентов с ХБП по сравнению с группой контроля, что, вероятно, обусловлено усилением нейрогенного и миогенного тонусов сосудов в результате активации эндотелиальной секреции (таблица 8). У пациентов I и II групп коэффициент вариации был соответственно на 17 % ($p=0,070$) и 21 % ($p=0,021$) достоверно выше по сравнению с контрольной группой. Показатель K_v увеличен на 9 % во II группе по сравнению с I группой ($p=0,530$). В III группе K_v в 3,2 раза превышал данный параметр по сравнению с контрольной группой ($p<0,001$) и в 2 раза по сравнению с I ($p<0,001$) и II ($p<0,001$) группами.

На рисунке 25 представлена медиана коэффициента вариации у пациентов ХБП в зависимости от основного заболевания. Отмечено незначительное увеличение медианы коэффициента вариации у пациентов с ХГН по сравнению с ХТИН в I группе ($p>0,05$). Во II и III группах зависимости медианы коэффициента вариации от нозологического диагноза ($p>0,05$) не обнаружено.

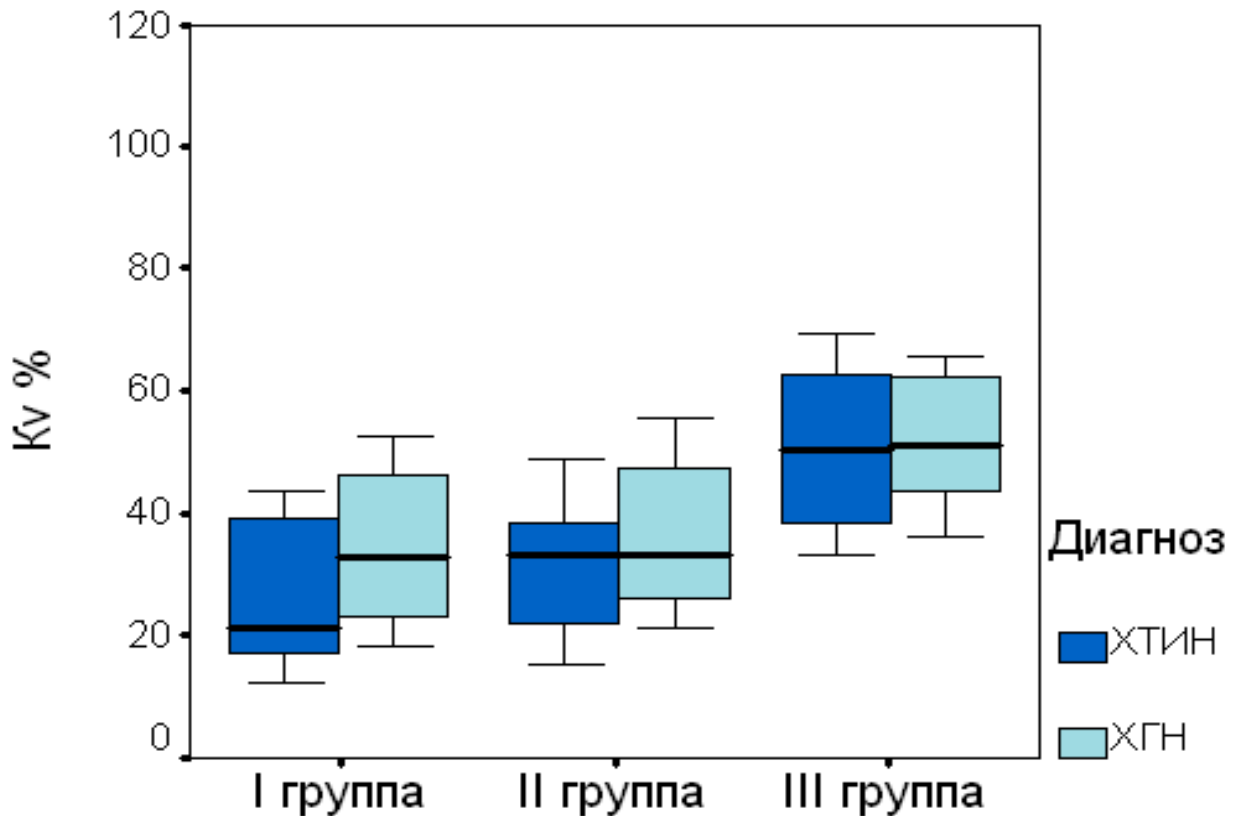


Рисунок 25. Медиана коэффициента вариации (Kv) в группах в зависимости от нозологии

На рисунке 26 продемонстрированы корреляционные взаимосвязи между показателями базального кровотока и скоростью клубочковой фильтрации в обследуемых группах. Выявлены прямые корреляционные зависимости между показателем средней перфузии и скоростью клубочковой фильтрации в I, II и III группах ($r=0,596$; $r=0,498$; $r=0,750$; $p<0,05$, соответственно). При снижении СКФ отмечалось усиление модуляции кровотока, так как обнаружены отрицательные корреляционные взаимосвязи между средним квадратичным отклонением амплитуды колебаний кровотока от значения показателя средней перфузии и СКФ. Выявлены обратные корреляционные взаимосвязи между коэффициентом вариации и скоростью клубочковой фильтрации в I, II и III группах ($r=-0,667$; $r=-0,276$; $r=-0,438$; $p<0,05$, соответственно).

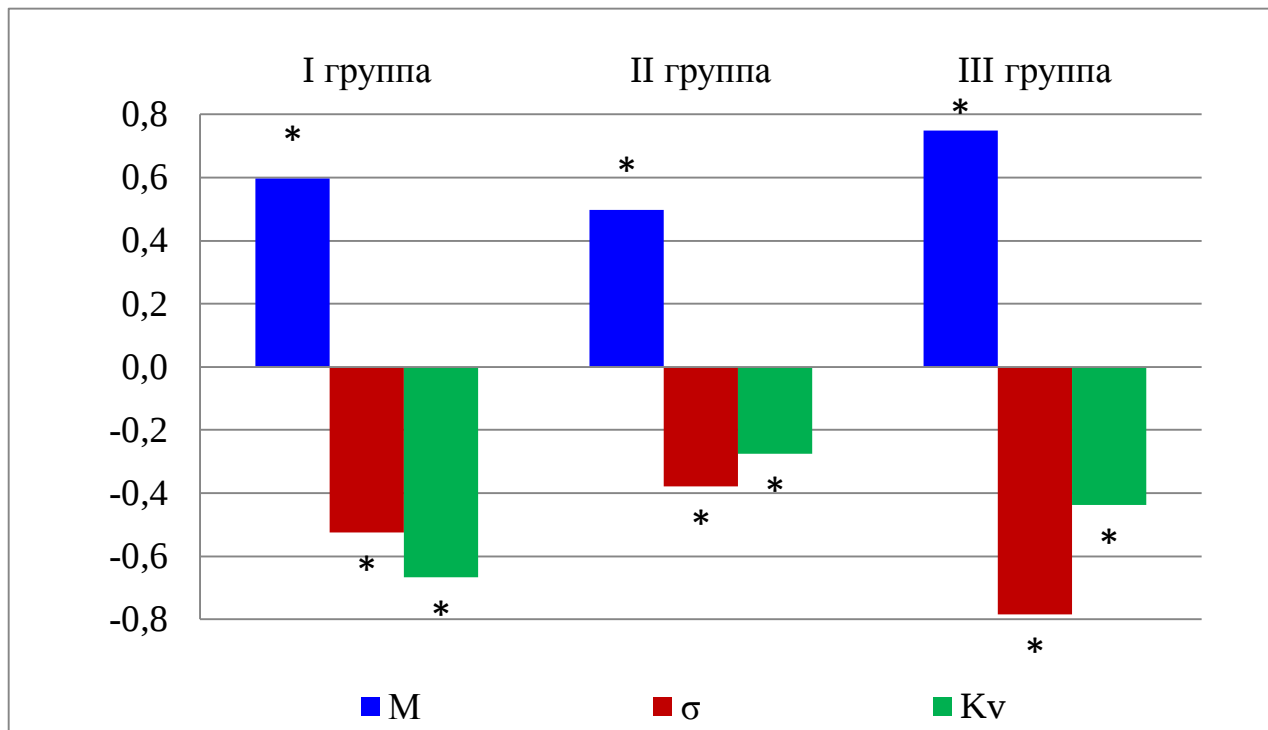


Рисунок 26. Корреляционная взаимосвязь показателей базального кровотока со скоростью клубочковой фильтрации

Примечание: *- $p < 0,05$

Таким образом, у пациентов с хронической болезнью почек выявлены нарушения базального кровотока микроциркуляции, проявляющиеся снижением средней перфузии и усилением функционирования регуляторных систем микроциркуляции. Данные изменения прогрессируют по мере снижения скорости клубочковой фильтрации.

Кровоток в микроциркуляторном русле является нестабильным в связи с необходимостью приспособливаться к постоянно меняющимся условиям гемодинамики. Микроциркуляция контролируется активными (эндотелиальный, нейрогенный и миогенный механизм) и пассивными (пульсовая волна и «дыхательный насос» со стороны вен) факторами. Активные механизмы контроля регуляции модулируют поток крови со стороны сосудистой стенки и реализуются через ее мышечный компонент. Влияние активных и пассивных факторов на поток крови вызывают модуляцию перфузии и регистрируются в виде сложного

колебательного процесса. Состояние функционирования определенных механизмов контроля перфузии оценивается по величинам амплитуд колебаний микроциркуляции в конкретных частотных диапазонах. Вейвлет-преобразования наиболее достоверно отражают периодичность коротких и длительных процессов (Крупаткин А.И., Сидоров В.В., 2005; Крупаткин А.И., 2008; Крупаткин А.И., Сидоров В.В., 2014). Полученные данные представлены в таблице 9.

Таблица 9

Показатели амплитудно-частотного спектра колебаний кровотока

Показатель	I группа (n=30)	II группа (n=30)	III группа (n=31)	Контрольная группа (n=31)	достоверность различий между группами
$A_{э\max}$, перф.ед.	$0,80 \pm 0,09^*$	$0,67 \pm 0,17^*$	$0,63 \pm 0,12^*$	$1,17 \pm 0,15$	$p=0,029$ (I-II) $p=0,019$ (I-III) $p=0,056$ (II-III)
$A_{с\max}$, перф.ед.	$0,11 \pm 0,01$	$0,14 \pm 0,01^*$	$0,17 \pm 0,02^*$	$0,09 \pm 0,004$	$p=0,069$ (I-II) $p=0,039$ (I-III) $p=0,071$ (II-III)
НТ, отн.ед.	$2,91 \pm 0,15$	$2,61 \pm 0,13^*$	$2,51 \pm 0,10^*$	$2,95 \pm 0,09$	$p=0,413$ (I-II) $p=0,035$ (I-III) $p=0,317$ (II-III)
МТ, отн.ед.	$5,07 \pm 0,23$	$5,39 \pm 0,27^*$	$5,49 \pm 0,27^*$	$4,94 \pm 0,25$	$p=0,104$ (I-II) $p=0,033$ (I-III) $p=0,168$ (II-III)
ПШ, у.е.	$1,74 \pm 0,12$	$2,00 \pm 0,16^*$	$2,18 \pm 0,10^*$	$1,68 \pm 0,09$	$p=0,037$ (I-II) $p=0,049$ (I-III) $p=0,056$ (II-III)
ИЭМ, у.е.	$2,22 \pm 0,12^*$	$2,11 \pm 0,10^*$	$1,81 \pm 0,15^*$	$2,62 \pm 0,13$	$p<0,001$ (I-II) $p=0,001$ (I-III) $p=0,007$ (II-III)

Примечание: *- $p<0,05$ по отношению к контрольной группе

Колебания эндотелиального генеза позволяют оценить функциональное состояние эндотелия. У пациентов с ХБП наблюдается достоверное снижение амплитуды эндотелиальных колебаний ($A_{э\max}$) по сравнению с группой контроля

($p < 0,05$) (таблица 9). В I группе выявлено достоверное снижение ($p = 0,038$) показателя $A_{\text{эmax}}$ на 32 % по сравнению с контрольной группой. Показатель $A_{\text{эmax}}$ достоверно ниже во II группе по сравнению с I группой на 19 % ($p = 0,029$). Отмечено снижение показателя $A_{\text{эmax}}$ во II и III группах по сравнению с контрольной группой на 43 % ($p = 0,046$) и 46 % ($p = 0,019$), соответственно. Амплитуда эндотелиальных колебаний во II и III группах достоверно между собой не различались, отмечалось снижение $A_{\text{эmax}}$ в III группе по сравнению со II на 6% ($p = 0,056$). Достоверное снижение $A_{\text{эmax}}$ свидетельствует о ЭД. Обнаружена достоверная корреляционная взаимосвязь ($r = 0,206$; $p < 0,001$) между уровнем $A_{\text{эmax}}$ и СКФ у пациентов с ХБП доказывает, что снижение амплитуды эндотелиальных колебаний ассоциировано со снижением скорости клубочковой фильтрации.

При сравнении пациентов ХБП с контрольной группой в I группе отмечалось увеличение амплитуды колебаний перфузии в сосудистом диапазоне на 22 % ($p = 0,045$), во II и III группах показатель был достоверно выше на 56 % и 89 %, соответственно ($p < 0,001$) (таблица 9). Параметр $A_{\text{сmax}}$ зависит от тонуса резистивных сосудов, а также от жесткости сосудистой стенки, что объясняется повышением сосудистого тонуса в группе пациентов старше 45 лет (Красников Г.В., Матрусов С.Г., Пискунова Г.М. и соавт., 2000). Учитывая сопоставимость возрастов в группах контроля и пациентов с ХБП, имеющиеся изменения можно расценивать как проявление прогрессирующего и более выраженного атеросклеротического процесса в сосудистой стенке по мере снижения скорости клубочковой фильтрации. Констатируется достоверная взаимосвязь между скоростью клубочковой фильтрации и амплитудой колебаний в сосудистом диапазоне у пациентов с ХБП ($r = -0,770$; $p < 0,001$).

Нейрогенная регуляция является одним из основных механизмов поддержания тонуса периферических сосудов. Показатель нейрогенного тонуса (НТ) достоверно не отличался у пациентов I группой по сравнению с контрольной группой. Отмечается снижение показателя НТ у пациентов II группы по сравнению с I

группой на 8 % ($p > 0,05$) (таблица 9). Во II и III группах показатель НТ был достоверно ниже по сравнению с контрольной группой на 12 % ($p = 0,042$) и 18 % ($p = 0,024$), соответственно. Выявлено снижение НТ в III группе по сравнению с данными I и II групп на 14 % ($p = 0,035$) и 4 % ($p = 0,317$), соответственно. Снижение показателя НТ свидетельствует о повышении частоты нейрогенных колебаний у пациентов с ХБП. Получена достоверная корреляционная связь между скоростью клубочковой фильтрации и нейрогенным тонусом сосудов ($r = 0,527$; $p = 0,031$).

Миогенный тонус (МТ) регулирует приток крови в нутритивное русло. Диагностическое значение МТ заключается в оценке состояния мышечного тонуса прекапилляров. У пациентов I группы показатель повышен МТ по сравнению с контрольной группой на 3 % ($p = 0,130$), что свидетельствует о незначительном снижении амплитуды мышечных колебаний (таблица 9). Во II и III группах показатель МТ был достоверно выше по сравнению с контрольной группой на 9 % ($p = 0,034$) и 11 % ($p = 0,042$), соответственно. В III группе отмечено увеличение показателя МТ по сравнению с I группой на 8 % ($p = 0,033$), и по сравнению со II группой - на 2 % ($p = 0,168$). Получена достоверная отрицательная корреляционная связь между скоростью клубочковой фильтрации и миогенным тонусом сосудов у пациентов с ХБП ($r = -0,422$; $p < 0,05$).

Показатель шунтирования (ПШ) отражает относительные доли шунтового нутритивного кровотока в зонах без артериоло-веноулярных анастомозов. Показатель перфузии зависит от тонуса сосудов и скорости перфузии в микроциркуляторном русле. У пациентов с ХБП отмечено увеличение показателя ПШ по сравнению с контрольной группой, в I группе - на 5 % ($p = 0,136$), во II группе - на 19 % ($p = 0,015$), в III группе - на 32 % ($p = 0,029$) (таблица 9). Выявлено достоверное снижение ПШ во II группе по сравнению с I группой на 13 % ($p = 0,037$). Обнаружено достоверное повышение ПШ в III группе по сравнению с контрольной группой в 1,3 раза ($p = 0,029$) и данными I и II групп на 25 % ($p = 0,049$) и 8 % ($p = 0,056$), соответственно. Показатель шунтирования дает возможность оценить перфузию по нутритивным и

шунтовым путем в микроциркуляторном русле. Получена достоверная отрицательная корреляция ($r = -0,634$; $p < 0,05$) между ПШ и СКФ у пациентов с ХБП. В зонах без артерио-венулярных анастомозов величину перфузии в нутритивном русле ($M_{\text{нутр}}$) вычисляли по формуле $M_{\text{нутр}} = M / \text{ПШ}$, соответственно величина шунтовой перфузии ($M_{\text{шунт}}$) равнялась разнице между показателем средней перфузии и перфузии по нутритивным путям (Крупаткин А.И., Сидоров В.В., 2014). В I группе пациентов $M_{\text{нутр}}$ была на 22 % ниже данного показателя контрольной группы ($p > 0,05$) и составила 2,35 перф. ед., наблюдалось преобладание нутритивного кровотока (рисунок 27). Во II нутритивная и шунтовая перфузия выравнивались. В III группе выявлено преобладание шунтовой перфузии.

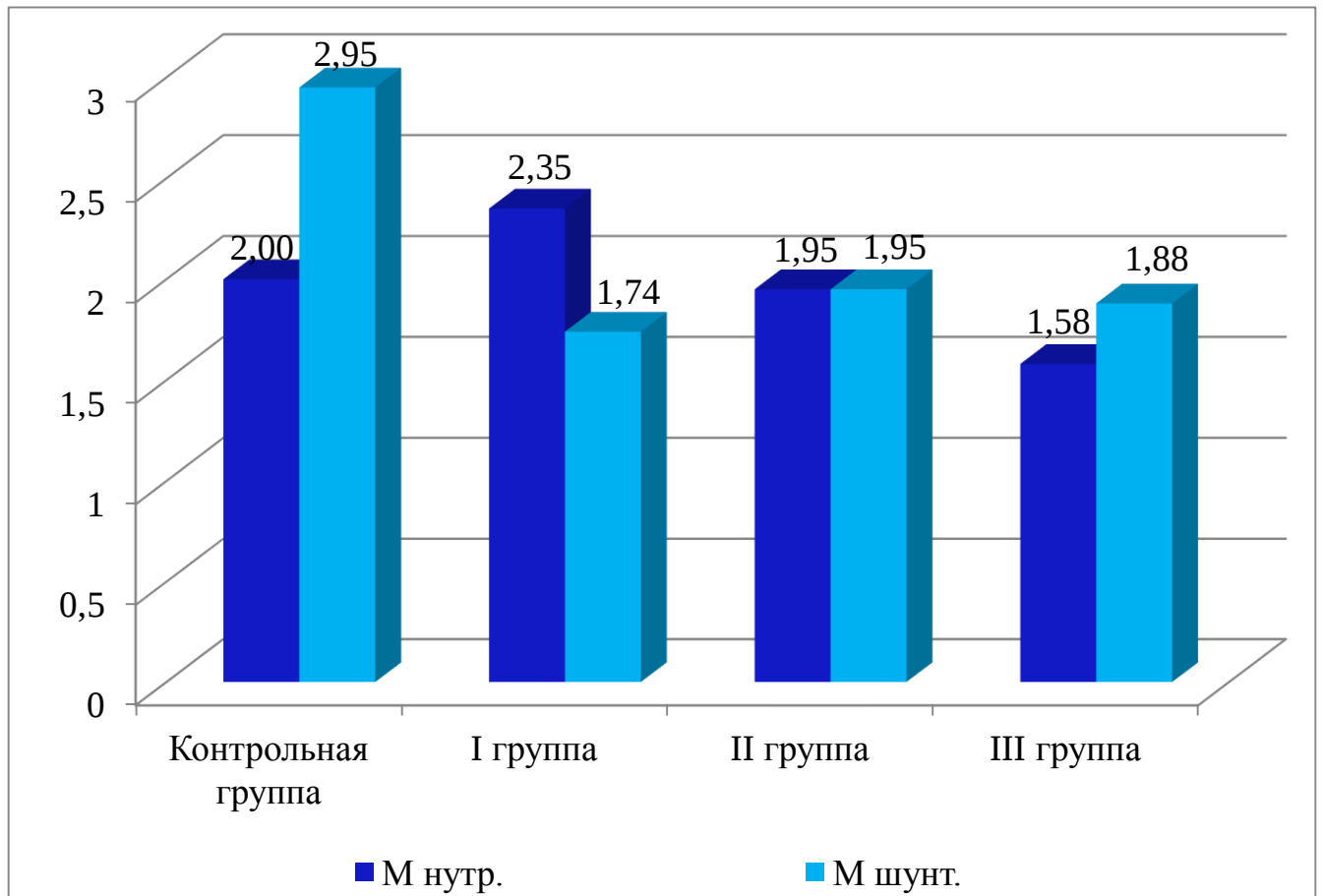


Рисунок 27. Показатели нутритивной и шунтовой перфузии в группах

Индекс эффективности микроциркуляции (ИЭМ) характеризует взаимоотношения между колебаниями кровотока в разных областях частотного

спектра с учётом активных и пассивных факторов. Индекс эффективности микроциркуляторного русла у пациентов с ХБП снижался по сравнению с контрольной группой, в I группе – на 15 % ($p=0,039$), во II группе – на 19 % ($p=0,048$), в III группе – на 54 % ($p=0,045$) (таблица 9). Отмечено достоверное снижение ИЭМ во II группе по сравнению с I группой на 5 % ($p<0,001$). Выявлено достоверное снижение ИЭМ в III группе по сравнению с контрольной группой в 1,4 раза и результатами I и II групп на 18 % и 14 %, соответственно ($p<0,05$). Получена достоверная положительная корреляция между индексом эффективности микроциркуляции и скоростью клубочковой фильтрации у пациентов с ХБП ($r=0,603$; $p=0,005$) (рисунок 28).

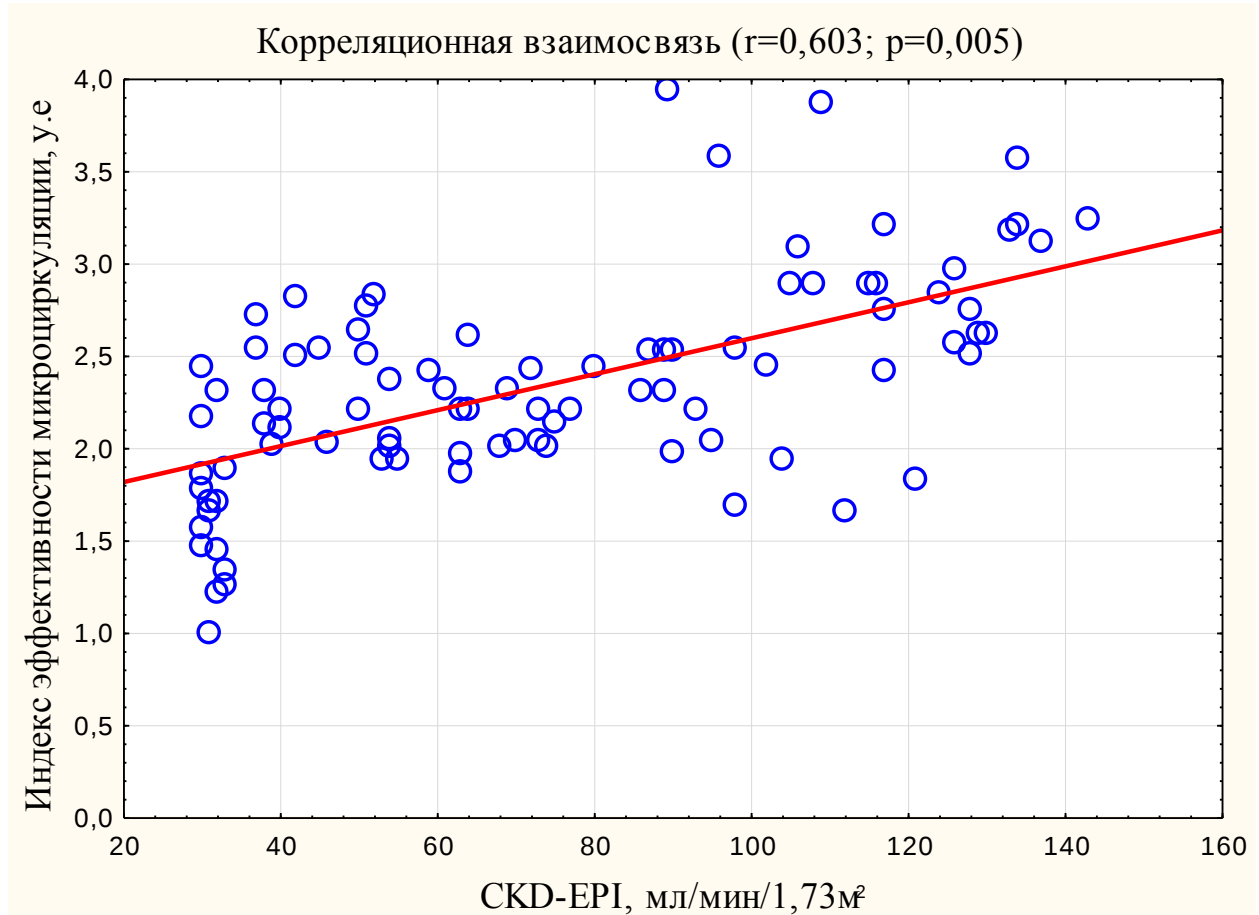


Рисунок 28. Корреляционная взаимосвязь между индексом эффективности микроциркуляции и скоростью клубочковой фильтрации

Проведенный нами корреляционный анализ по Спирмену между показателями амплитудно-частотного спектра колебаний кровотока и СКФ в сравниваемых группах пациентов выявил, что у пациентов I-III групп показал прямую корреляционную зависимость между СКФ и максимальной амплитудой эндотелиальных колебаний ($r=0,542$; $r=0,643$; $r=0,689$; $p<0,05$, соответственно), нейрогенным тонусом ($r=0,747$; $r=0,644$; $r=0,653$; $p<0,05$, соответственно) и индексом эффективности микроциркуляции ($r=0,310$; $r=0,233$; $r=0,726$; $p<0,05$, соответственно). Корреляции между СКФ и $A_{c\max}$ ($r=-0,715$; $r=-0,581$; $r=-0,748$; $p<0,05$ соответственно), и МТ ($r=-0,689$; $r=-0,497$; $r=-0,308$; $p<0,05$, соответственно) носили обратный линейный характер в обследуемых группах пациентов с ХБП. Корреляция между СКФ и показателем шунтирования в I группе носила обратный линейный характер ($r=-0,118$) на уровне тенденции ($p=0,068$). У пациентов II и III групп выявлены достоверные обратные связи между уровнем СКФ и ПШ ($r=-0,253$; $r=-0,590$; $p<0,05$, соответственно).

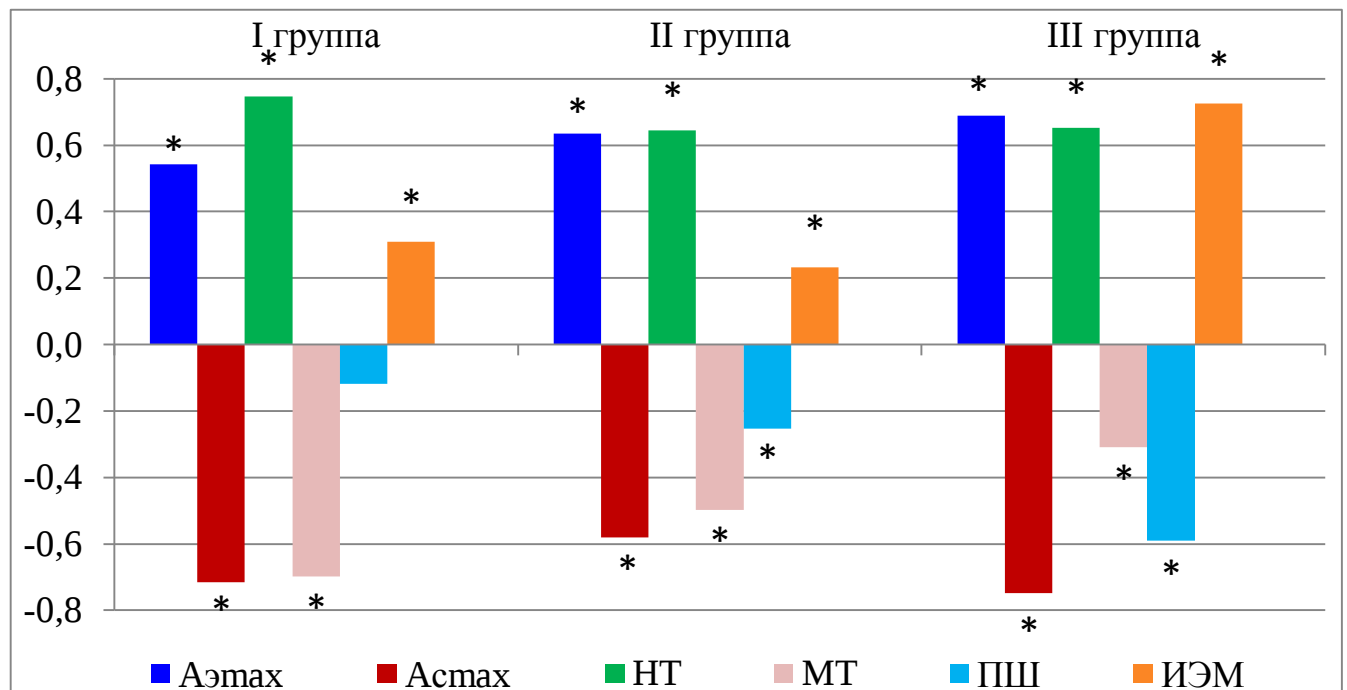


Рисунок 29. Корреляционная взаимосвязь показателей амплитудно-частотного спектра колебаний кровотока со скоростью клубочковой фильтрации

Примечание: * - $p<0,05$

Постокклюзионная реактивная гиперемия является нейрогенной реакцией реализующейся преимущественно через афферентные ноцицептивные С-волокна [Lorenzo S., Minson C.T., 2007]. Изменение кровенаполнения от его минимальных значений во время компрессии до максимальных во время реактивной гиперемии характеризует весь диапазон резервных возможностей микроциркуляторного русла [Крапатник А.И., Сидоров В.В., 2014]. Показатели окклюзионной пробы пациентов с ХБП представлены в таблице 10.

Таблица 10

Показатели окклюзионной пробы пациентов с ХБП

Показатель	I группа (n=30)	II группа (n=30)	III группа (n=31)	Контрольная группа (n=31)	Достоверность различий между группами
$M_{исх}$, перф.ед.	$4,78 \pm 0,31^*$	$4,46 \pm 0,20^*$	$3,96 \pm 0,28^*$	$5,54 \pm 0,24$	$p=0,057$ (I-II) $p=0,047$ (I-III) $p=0,014$ (II-III)
$M_{окл}$, перф.ед.	$1,08 \pm 0,12^*$	$1,06 \pm 0,22^*$	$1,94 \pm 0,28^*$	$2,68 \pm 0,12$	$p=0,071$ (I-II) $p=0,005$ (I-III) $p=0,001$ (II-III)
$ПМ_{max}$, перф.ед.	$9,28 \pm 0,51^*$	$8,84 \pm 0,56^*$	$7,23 \pm 0,49^*$	$12,98 \pm 0,62$	$p=0,093$ (I-II) $p=0,031$ (I-III) $p=0,029$ (II-III)
РКК, %	$201,97 \pm 14,70$	$198,57 \pm 17,80$ *	$182,99 \pm 13,82$ *	$236,78 \pm 11,44$	$p=0,064$ (I-II) $p<0,001$ (I-III) $p<0,001$ (II-III)

Примечание: * - $p<0,05$ по отношению к контрольной группе

У пациентов I, II, III групп имело место снижение среднего значения показателя микроциркуляции до окклюзии ($M_{исх}$) по сравнению с контрольной группой на 14 % ($p=0,037$), 19% ($p=0,012$) и 29 % ($p=0,042$), соответственно (таблица 10). Отмечено снижение $M_{исх}$ во II группе по сравнению с I группой на 5 %

($p=0,057$). Выявлено достоверное уменьшение показателя $M_{исх}$ в III группе по сравнению с данными I и II групп на 11 % ($p=0,047$) и 17 % ($p=0, 0,014$), соответственно.

Показатель микроциркуляции в процессе окклюзии ($M_{окл}$) характеризует уровень «биологического нуля» кровотока в отсутствие притока крови [Крупаткин А.И., Сидоров В.В., 2005; Крупаткин А.И., Сидоров В.В., 2014]. Отмечалось снижение показателя $M_{окл}$ по сравнению с контрольной группой в I группе на 59 % ($p=0,017$), во II группе - на 60 % ($p<0,001$) и в III группе - на 28 % ($p=0,032$) (таблица 10). Данный показатель не рекомендуют учитывать при интерпритации результатов [Маколкин В.И., 2004]. Показатель $M_{окл}$ используют для расчета состояния исходного кровенаполнения микроциркуляторного русла ($\Delta ПМ$). $\Delta ПМ$ равен разнице между показателем микроциркуляции ($ПМ=M+\sigma$) и $M_{окл}$, в среднем составляет от 2,5 до 3,1 перф.ед. У пациентов I и II групп выявлено повышение данного показателя выше референсных значений на 23% и 17 % соответственно, что свидетельствует об истинном увеличении числа функционирующих капилляров и скорости потока крови. Снижение данного показателя в III группе на 29 % по сравнению с контрольной группой говорит о явлениях стаза.

У пациентов с ХБП наблюдалось достоверное снижение максимального значения показателя микроциркуляции в процессе развития реактивной постокклюзионной гиперемии ($ПМ_{макс}$) (таблица 10). В I группе отмечалось снижение $ПМ_{макс}$ по сравнению с контрольной группой на 29 % ($p=0,045$). Во II группе среднее значение $ПМ_{макс}$ было достоверно ниже по сравнению с контрольной группой на 31 % ($p=0,007$) и на 5 % - по сравнению с I группой ($p>0,05$). Выявлено достоверное ($p=0,013$) снижение $ПМ_{макс}$ в III группе по сравнению с контрольной группой на 44 % и данными I группы - на 22 % ($p=0,031$) и II группы на 18 % ($p=0,029$).

Во всех группах больных ХБП по сравнению с группой контроля резерв капиллярного кровотока (РКК) был снижен (таблица 10). Это свидетельствует об увеличении притока

крови в микроциркуляторное русло, явлении стаза крови в венулах и увеличении количества функционирующих капилляров. При возникновении реактивной постокклюзионной гиперемии часть кинетической энергии притекающих эритроцитов неизбежно расходуется на преодоление инертности форменных элементов, находящихся в состоянии стаза [Крупаткин А.И., Сидоров В.В., 2005, 2014]. В I и II группах РКК был снижен по сравнению с контрольной группой на 15 % ($p=0,056$) и 16 % ($p=0,008$), соответственно. Выявлена тенденция к снижению РКК во II группе по сравнению с I группой на 2 % ($p=0,064$). Отмечено достоверное снижение РКК в III группе на 23 % ($p<0,001$) по сравнению с контрольной группой, на 9 % ($p<0,001$) по сравнению с I группой и 8 % ($p<0,001$) - по сравнению со II группой.

Получена достоверная корреляционная зависимость резерва капиллярного кровотока и скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по формуле MDRD ($r=0,409$; $p<0,001$) и по формуле CKD-EPI ($0,462$; $p=0,001$) (рисунок 30).

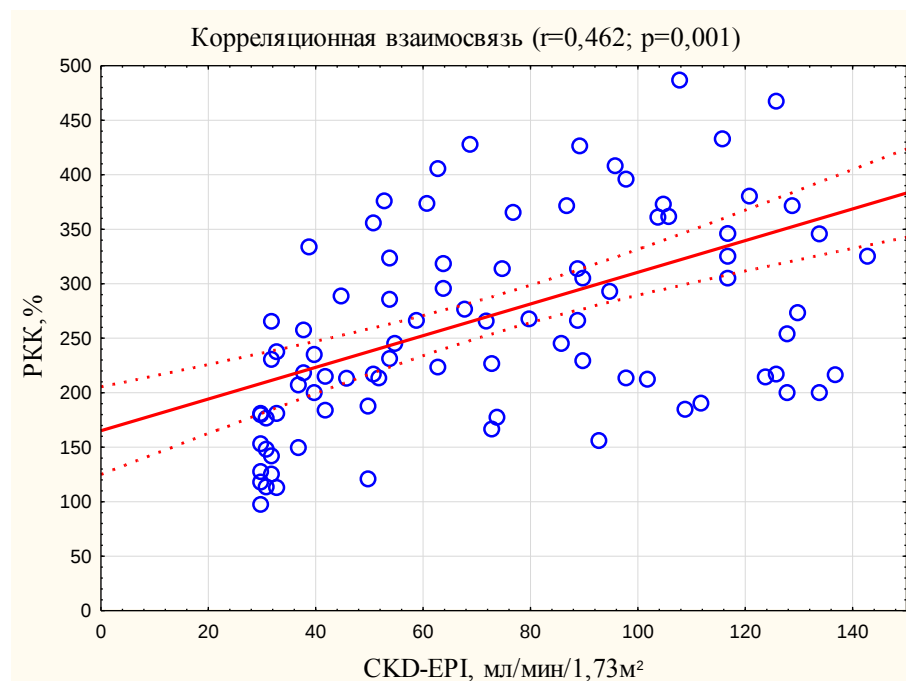


Рисунок 30. Корреляционная взаимосвязь резерва капиллярного кровотока и скорость клубочковой фильтрации

Выявлены прямые корреляционные зависимости между показателем $M_{исх}$ и скоростью клубочковой фильтрации в I, II и III группах ($r=0,349$; $r=0,312$; $r=0,222$; $p<0,05$, соответственно). Корреляция между СКФ и $M_{окл}$ в I группе носила прямой линейный характер ($r=0,108$) на уровне тенденции ($p=0,092$). У пациентов II и III группах обнаружены достоверные прямые зависимости между СКФ и $M_{окл}$ ($r=0,204$; $r=0,272$; $p<0,05$, соответственно). Установить зависимость между СКФ и $ПМ_{max}$ у пациентов с ХБП не удалось (рисунок 31). Результаты корреляционного анализа продемонстрировали, что СКФ по-разному влияла на РКК у пациентов с ХБП. Так, во I группе были установлены обратные линейные связи между уровнем СКФ и РКК ($r=-0,187$) на уровне тенденции ($p>0,05$). Во II и III группах констатированы достоверные прямые зависимости между уровнем СКФ и РКК ($r=0,213$; $r=0,447$; $p<0,05$, соответственно).

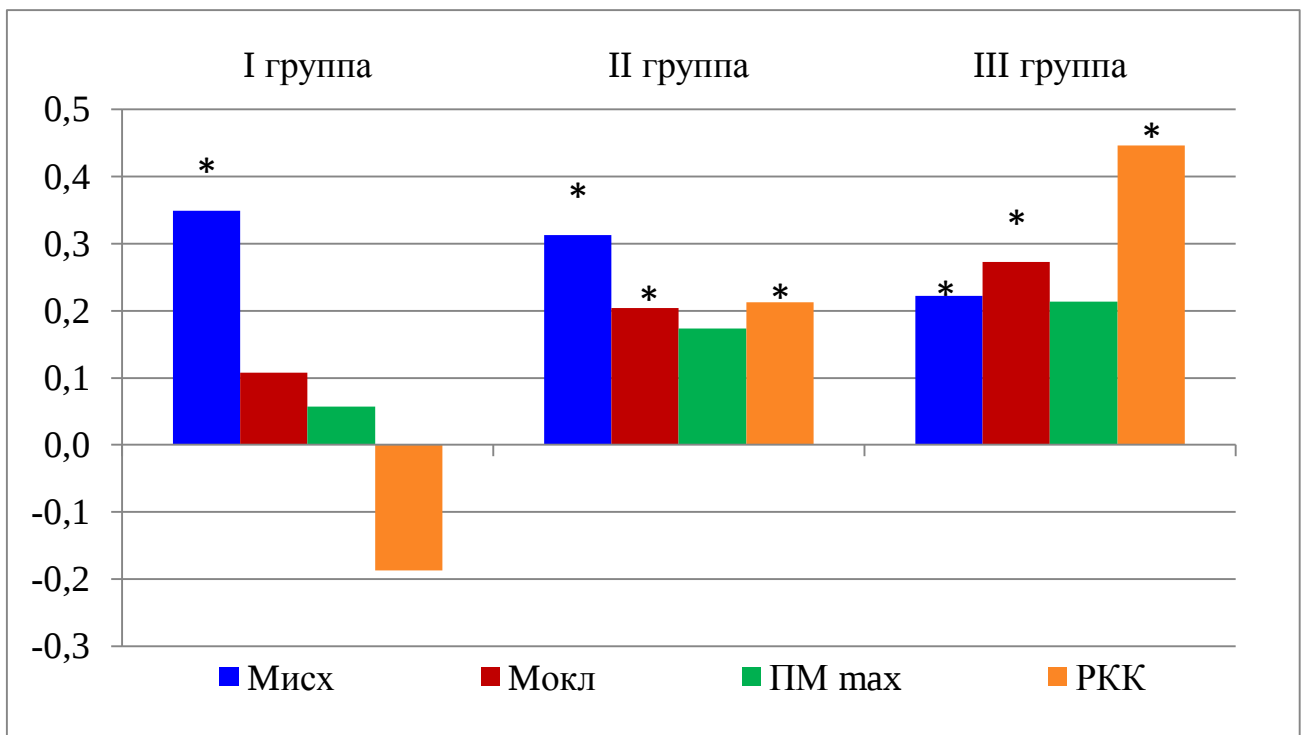


Рисунок 31. Корреляционная взаимосвязь показателей окклюзионной пробы со скоростью клубочковой фильтрации в группах

Примечание: * - $p<0,05$

Согласно критериям гемодинамических типов микроциркуляции на основании показателя микроциркуляции до окклюзии и резерва капиллярного кровотока [Маколкин В.И., 2004; Неймарк А.И., Кондратьева Ю.С., Неймарк Б.А., 2011], обнаружены нормоциркуляторный, гиперемический, спастический, застойно-стазический типы микроциркуляции. Полученные данные представлены в таблице 11.

Таблица 11

Типы микроциркуляции у пациентов обследуемых групп

Типы микроциркуляции	I группа (n=30)		II группа (n=30)		III группа (n=31)		Контрольная группа (n=31)	
	n	%	n	%	N	%	n	%
Нормоциркуляторный	17	56,67 %	11	36,67 %	7	22,58 %	26	83,87 %
Гиперемический	8	26,67 %	8	26,67 %	5	16,13 %	4	12,90 %
Спастический	4	13,37 %	7	23,33 %	8	25,81 %	1	3,23 %
Застойно-стазический	1	3,33 %	4	13,33 %	11	35,48 %	-	
Итого	30	100 %	30	100 %	31	100 %	31	100 %

По мере прогрессирования ХБП нарастала частота встречаемости патологических типов микроциркуляции (спастический и застойно-стазический). Наличие у пациентов патологических типов микроциркуляторных нарушений связано с худшим прогнозом по развитию сердечно-сосудистых заболеваний [Маколкин В.И., 2004]. В контрольной группе у 1 из обследуемых (3,23 %) выявлен спастический тип микроциркуляции. При оценки суммарной частоты встречаемости спастического и застойно-стазического типов микроциркуляции, отмечается нарастание их распространенности в зависимости от снижения скорости клубочковой фильтрации: в I группе – у 5 из 30 человек (16,67 %), среди пациентов II группы – у 11 из 20 человек (36,67 %), в III группе – у 19 из 31 обследованных

(61,3 %). Увеличение частоты встречаемости застойно-стазического типа микроциркуляторных нарушений может быть расценено как истощение компенсаторных возможностей к вазодилатации и развитие гипореактивности в ответ на проведение окклюзионной пробы в связи нарушением функционального состояния эндотелия дисфункции эндотелия.

Таким образом, у пациентов ХБП по мере прогрессирования заболевания увеличивается частота встречаемости прогностически неблагоприятных типов микроциркуляторных нарушений.

3.4. Корреляционные взаимодействия показателей ЛДФ-граммы со стадией ХБП и биохимическими маркерами функции эндотелия

На рисунке 32 продемонстрированы корреляционные взаимосвязи между биохимическими маркерами повреждения эндотелия и концентрацией общего холестерина в обследуемых группах. Выявлены прямые корреляционные зависимости между концентрацией общего холестерина в I, II и III группах и уровнем ЭТ-1 концентрацией ($r=0,571$; $r=0,661$; $r=0,313$; $p<0,05$, соответственно) и фибриногеном ($r=0,561$; $r=0,479$; $r=0,220$; $p<0,05$ соответственно). У пациентов I группы концентрация общего холестерина находилась в прямой зависимости с уровнем VEGF на уровне тенденции ($p>0,05$). Корреляционный анализ у больных II и III групп показал прямую достоверную линейную связь между концентрацией общего холестерина и уровнем VEGF ($r=0,641$; $r=0,537$; $p<0,05$, соответственно). У пациентов I группы концентрация общего холестерина находилась в прямой достоверной зависимости с уровнем СРБ ($r=0,453$; $p<0,05$). Нами не выявлена связь между общим холестерином и уровнем СРБ ($p>0,05$) у пациентов II и III групп.

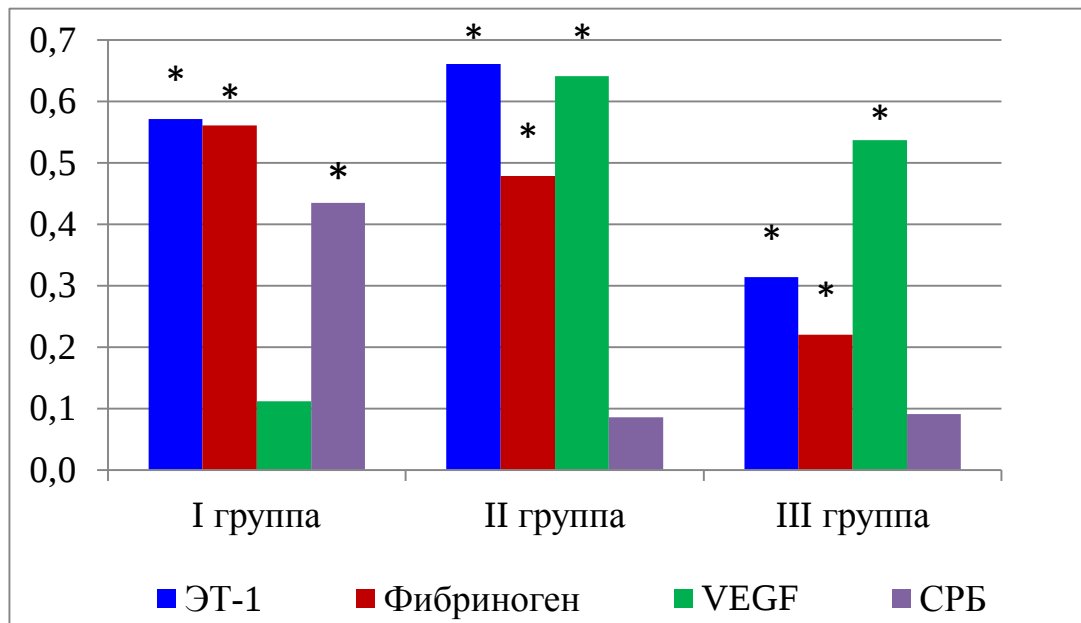


Рисунок 32. Корреляционная взаимосвязь общего холестерина и биохимических маркёров повреждения эндотелия в группах

Примечание: * - $p < 0,05$

Проведенный корреляционный анализ по Спирмену между концентрацией общего холестерина и показателями ЛДФ - граммы продемонстрировал, что у пациентов I-III групп существует обратная зависимость между средней перфузией и уровнем ОХ ($r = -0,446$; $r = -0,573$; $r = -0,763$; $p < 0,05$, соответственно) (рисунок 33). Выявлены прямые корреляционные зависимости между концентрацией общего холестерина и σ ($r = 0,223$; $r = 0,608$; $r = 0,617$; $p < 0,05$, соответственно в I, II и III группах) и коэффициентом вариации ($r = 0,464$; $r = 0,588$; $r = 0,537$; $p < 0,05$ соответственно в I, II и III группах).

Во всех группах отмечена сильная отрицательная корреляционная взаимосвязь между концентрацией ОХ и показателем $A_{\text{эmax}}$ ($r = -0,753$; $r = -0,721$; $r = -0,718$; $p < 0,05$, соответственно), прямая достоверная линейная связь между концентрацией общего холестерина и показателем $A_{\text{сmax}}$ ($r = 0,763$; $r = 0,700$; $r = 0,742$; $p < 0,05$, соответственно). То есть чем выше ОХ, тем выше максимальная частота в сосудистом диапазоне.

Корреляции между концентрацией ОХ и НТ ($r=-0,636$; $r=-0,621$; $r=-0,537$; $p<0,05$, соответственно) носили обратный линейный характер во всех группах пациентов с ХБП. Корреляционный анализ у пациентов I-III групп показал прямую достоверную линейную связь между концентрацией общего холестерина и показателем МТ ($r=0,559$; $r=0,717$; $r=0,390$; $p<0,05$, соответственно). Корреляция между уровнем ОХ и показателем шунтирования в I группе носила обратный линейный характер ($r=-0,118$) на уровне тенденции ($p=0,178$). У пациентов II и III групп выявлены достоверные прямые связи между концентрациями ОХ и ПШ ($r=0,228$; $r=0,506$; $p<0,05$, соответственно). В I и III группах отмечалась обратная линейная зависимость между уровнем ОХ и ИЭМ ($r=-0,348$; $r=-0,402$; $p<0,05$, соответственно) и РКК ($r=-0,200$; $r=-0,486$; $p<0,05$ соответственно). Нами не выявлена связь между уровнем общим холестерином и показателями ИЭМ и РКК ($p>0,05$) у пациентов II группы.

Таким образом, нарушения липидного обмена негативно влияют микроциркуляторное русло у пациентов с ХБП.

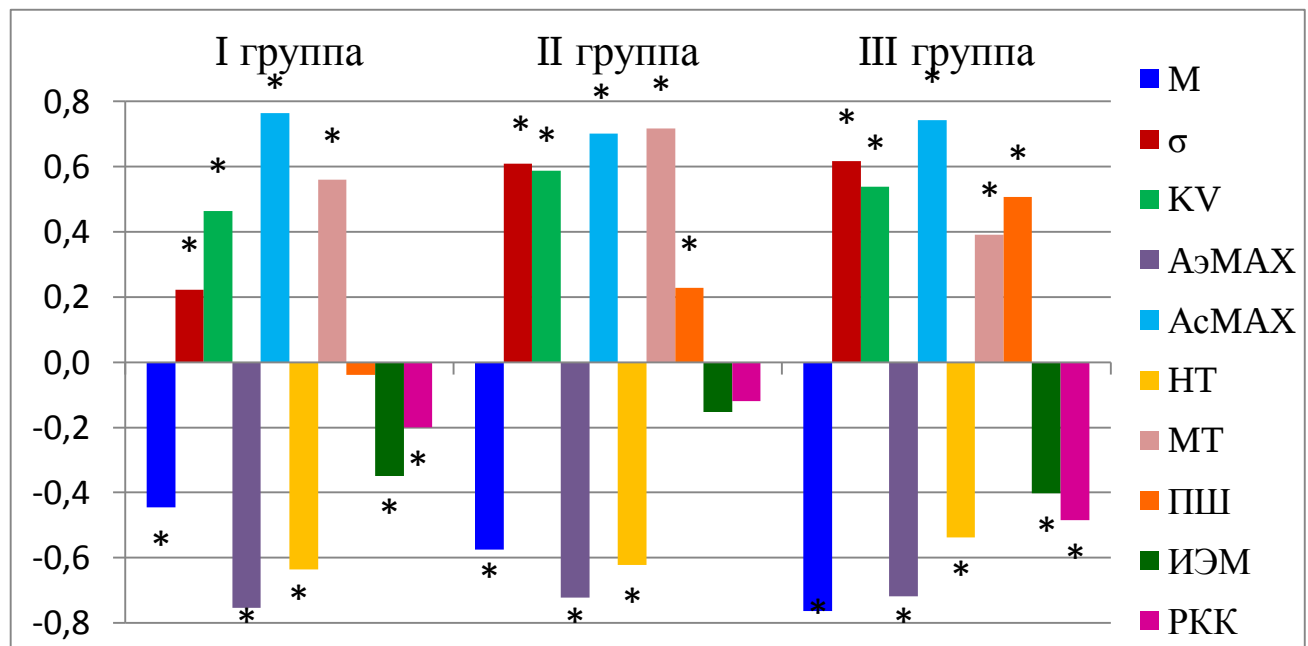


Рисунок 33. Корреляционная взаимосвязь общего холестерина и показателей лазерной доплеровской флоуметрии в группах

Примечание: * - $p<0,05$

Результаты корреляционного анализа биохимических маркеров функционального состояния эндотелия и показателями ЛДФ-граммы представлены в таблице 13.

Таблица 13

**Коэффициенты корреляции между биохимическими маркерами
эндотелиальной дисфункции и показателями ЛДФ**

Показатель	ЭТ-1, флмоль/мл		Фибриноген, г/л		VEGF, пг /мл		СРБ, мг/л	
	г	р	г	р	г	р	г	р
М, перф.ед.	-0,517*	0,037	-0,599*	0,017	-0,508*	0,046	-0,728*	0,027
σ, перф.ед.	0,485*	0,043	0,506*	0,028	0,451*	0,049	0,642*	0,050
Кv, %	0,418*	0,025	0,515*	0,042	0,472*	0,016	0,720	0,038
Аэ_{тах}, перф.ед.	-0,387*	0,045	-0,299*	0,036	-0,420*	0,043	-0,345*	0,025
Ас_{тах}, перф.ед.	0,506*	0,038	0,582*	0,037	0,407*	0,042	0,692*	0,016
НТ, отн.ед.	-0,528*	0,024	-0,368*	0,028	-0,371*	0,036	-0,336*	0,026
МТ, отн.ед.	0,521*	0,022	0,427*	0,031	0,218*	0,047	0,405*	0,035
ПШ, у.е.	0,408*	0,038	0,289*	0,012	0,309	0,028	0,475*	0,047
ИЭМ, у.е.	-0,512*	0,042	-0,291*	0,019	-0,123	0,053	-0,290*	0,014
М_{исх}, перф.ед.	0,138	0,179	0,170	0,087	0,199	0,142	0,268*	0,016
М_{окл}, перф.ед.	0,052	0,212	0,360*	<0,0001	0,166	0,116	0,301*	0,002
ПМ_{тах}, перф.ед.	0,160	0,079	-0,146	0,151	0,156	0,068	-0,170	0,088
РКК, %	-0,231*	0,034	-0,298*	0,002	-0,257*	0,033	-0,424*	<0,0001

Полученные достоверные отрицательные корреляционные взаимосвязи между показателем средней перфузии и ЭТ-1, фибриногеном, VEGF и СРБ ($r=-0,517$, $p=0,037$; $r=-0,599$, $p=0,017$; $r=-0,508$, $p<0,05$; $r=-0,728$, $p=0,027$, соответственно) у пациентов с ХБП свидетельствовали о снижении скорости кровотока по мере прогрессирования нарушений функционального состояния эндотелия.

По мере увеличения уровня фибриногена, VEGF и СРБ наблюдалось усиление активных механизмов микроциркуляции, что подтверждалось наличием достоверной положительной корреляционной взаимосвязи данных показателей с коэффициентом вариации ($r=0,418$; $r=0,515$; $r=0,472$; $r=0,720$, $p<0,05$, соответственно).

Нарастание дисфункции эндотелия у пациентов с ХБП связано с прогрессивным ухудшением перфузии микроциркуляторного русла, преимущественно за счет снижения вазодилатирующей способности эндотелия, проявляющейся в снижении показателя $A_{э_{max}}$. При этом наиболее тесная связь с данным показателем микроциркуляции отмечена у VEGF и эндотелина-1 ($r=-0,420$; $r=-0,387$, $p<0,05$ соответственно). Наиболее тесная связь с $A_{с_{max}}$ выявлена у фибриногена и СРБ ($r=0,582$; $r=0,692$, $p<0,05$, соответственно), что говорит об увеличении колебаний в сосудистом диапазоне при наличии маркёров воспаления. То есть, повышение уровня эндотелина-1 у пациентов с ХБП I, II и III стадиями ассоциировано с ухудшением микроциркуляции, а именно - со снижением перфузии тканей, активацией регуляторных механизмов на уровне микроциркуляторного русла.

Полученные достоверные отрицательные корреляционные взаимосвязи между показателем НТ и ЭТ-1, фибриногеном, VEGF и СРБ ($r=-0,528$; $r=-0,368$; $r=-0,371$ и $r=-0,336$, $p<0,05$, соответственно) у пациентов с ХБП свидетельствуют о повышении нейрогенного тонуса сосудов по мере прогрессирования нарушений функционального состояния эндотелия. Наиболее тесная связь отмечается между РКК и ЭТ-1 как показателем вазомоторной функции эндотелия.

У пациентов с ХБП отмечается наличие достоверной положительной корреляционной взаимосвязи между ЭТ-1 и показателем МТ ($r=0,521$; $p=0,22$), что

свидетельствует об уменьшении мышечных колебаний стенки сосудов в ответ на вазоконстрикцию.

Показатель шунтирования увеличивался в ответ на нарушение функционального состояния эндотелия, причем наиболее тесная взаимосвязь выявлена с показателями эндотелина-1 и СБР ($r=0,408$; $r=0,475$, $p<0,05$ соответственно). То есть, чем выше спазм сосудов, тем выше показатель шунтирования вследствие компенсаторной реакции. Несмотря на это индекс эффективности микроциркуляторного русла снижается в ответ на вазоконстрикцию, что подтверждает наличие отрицательной корреляции между ЭТ-1 и ИЭМ ($r=-0,512$, $p<0,05$). Полученная достоверная отрицательная корреляционная взаимосвязь между показателем ИЭМ и фибриногеном и СРБ ($r=-0,291$ и $r=-0,290$, $p<0,05$, соответственно) у пациентов с ХБП свидетельствует о влиянии воспалительной реакции на индекс эффективности микроциркуляторного русла.

Выявлена корреляционная зависимость показателя $M_{окл}$ с фибриногеном и СРБ ($r=0,360$ и $r=0,301$, $p<0,05$, соответственно), что подтверждает зависимость «биологического нуля» от выраженности воспалительного процесса.

Полученные достоверные отрицательные корреляционные взаимосвязи между показателем средней перфузии и ЭТ-1, фибриногеном, VEGF и СРБ ($r=-0,231$; $r=-0,298$; $r=-0,257$ и $r=-0,424$, $p<0,05$, соответственно) у пациентов с ХБП свидетельствуют о снижении резерва капиллярного кровотока по мере прогрессирования нарушений функционального состояния эндотелия. Наиболее тесная связь отмечается между РКК и маркерами системного воспаления СБР и фибриноген.

Таким образом, нарушения функционального состояния эндотелия негативно влияют на микроциркуляцию у пациентов с ХБП.

3.5. Чувствительность и специфичность метода лазерной доплеровской флоуметрии

Диагностическим порогом («точкой разделения») была определена согласно международным рекомендациям, скорость клубочковой фильтрации выше 90 мл/мин/1,73 м², структурные и морфологические изменения по данным УЗИ почек.

Таблица 14

Точность постановки диагноза ХБП (независимо от стадии) на основании анализируемых показателей ЛДФ-граммы

Показатель	Se, %	Sp, %	C (FP), %	B (FN), %	P, %	+PV, %	−PV, %	De
Ac _{max}	72,5	80,6	19,3	27,5	74,6	72,6	80,6	74,5
ИЭМ	65,9	77,4	5,7	25,4	74,6	65,9	77,4	68,9
РКК	52,7	67,7	32,2	47,3	74,6	52,7	67,7	56,6

При расчёте показателей чувствительности и специфичности анализировались следующие показатели: Ac_{max}, ИЭМ, РКК так как они имели наиболее высокую корреляционную взаимосвязь с маркерами почечного повреждения (таблица 14). При анализе выявлено, что показатель Ac_{max} обладает высокой чувствительностью (Se=72,5 %) и достаточно высокой специфичностью (Sp=80,6).

Показатель РКК, отражающий резервные возможности микроциркуляторного русла при анализе общей совокупности обследуемых больных показал более высокие чувствительность и специфичность (Se=52,7 %, Sp=67,7 %). Диагностическая эффективность теста составила 56,6%. При анализе искусственной выборки сравнение контрольной группы и III группы (таблица 15) чувствительность показателей ЛДФ Ac_{max} и ИЭМ можно оценить как высокую (Se=80,6 % и Se=96,8 % соответственно), при достаточно высокой специфичности (Sp=67,7 % и Sp=77,4 % соответственно).

Таблица 15

Точность постановки диагноза ХБП (при искусственной выборке сравнение группы контроля и группы ХБП III ст.) на основании анализируемых показателей ЛДФ

Показатель	$Se, \%$	$Sp, \%$	$C(FP), \%$	$B(FN), \%$	$P, \%$	$+PV, \%$	$-PV, \%$	De
$A_{сmax}$	80,6	67,7	32,2	19,3	50	80,6	67,7	67,7
ИЭМ	96,8	77,4	22,6	2,5	50	96,8	77,4	87,1
РКК	35,5	58,1	41,9	64,5	50	25,5	58,1	46,8

Самые высокие показатели чувствительности и специфичности получены при анализе интегративного показателя ИЭМ. Таблица сопряженности представлена в таблице 16.

Таблица 16

Таблица сопряженности для показателя ИЭМ в общей совокупности в обследуемых группах

Группа	Показатели при обследовании		Всего
	Контрольная группа	Пациенты с ХБП	
	Отрицательный результат	Положительный результат	
Контрольная группа	Истинно отрицательные случаи (TN) $A=24$	Ложноположительные случаи (FP) $C=7$	$A + C=31$
Пациенты с ХБП	Ложноотрицательные случаи (FN) $B=31$	Истинно положительные случаи (TP) $D=60$	$B + D=91$

В общей совокупности обследованных больных чувствительность составила $Se=65,9 \%$, специфичность $Sp=77,4 \%$. Полученные показатели чувствительности и

специфичности можно оценить как достаточно высокие. При оценке чувствительности и специфичности в сравнении контрольной группы и группы пациентов с ХБП I чувствительность ожидаемо ниже – Se 36,6 %. Что указывает на недостаточность оценки одного показателя ЛДФ для скринингового обследования и выявления пациентов с ХБП в общей популяции. Применение нескольких показателей ЛДФ в совокупности с данными анамнеза могут значительно повысить эффективность диагностики стадии ХБП. Диагностическая эффективность оценки ИЭМ составила De=68,9 %.

3.6. Возможности прогнозирования скорости клубочковой фильтрации у пациентов с хронической болезнью почек по данным лазерной доплеровой флоуметрии с использованием математической модели

Для построения математической модели расчета скорости клубочковой фильтрации у пациентов с хронической болезнью почек применяли множественную линейную регрессию с пошаговым включением и исключением предикторов. В качестве предикторов использовались показатели ЛДФ, гендерный признак и возраст. Показатели ЛДФ, имевшие скошенное вправо распределение предварительно логарифмировали, стабилизируя тем самым дисперсию и приведя закон их распределения ближе к нормальному. Поскольку показатели ЛДФ взаимосвязаны между собой и имеют высокий коэффициент корреляции, то модель может быть не устойчивой, так как математические предпосылки линейной регрессии предсказывают независимость показателей между собой.

В качестве меры взаимосвязи предикторов рассчитывали показатель полилинейности (VIF), который должен быть меньше 2. Промежуточные модели, не удовлетворяющие данному требованию, мы не рассматривали. Проводили анализ регрессионных остатков и смотрели, чтобы показатели были нормально распределены на всем диапазоне переменного отклика.

Проведя несколько вариантов регрессии, мы выбрали наиболее полную и устойчивую модель. Основные характеристики полученной математической модели приведены в таблице 16. Коэффициент детерминации рассчитанной нами математической модели равен 0,71.

Таблица 16

**Математическая модель прогнозирования скорости клубочковой
фильтрации на основании показателей ЛДФ и возраста**

Предиктор	Коэффициент для предикторов	Стандартная ошибка	VIF	p	Стандартизированные коэффициенты регрессии
Свободный член	89,84	34,48	-	0,011	-0,22
Возраст, лет	-0,48	0,17	1,75	0,007	-0,56
Ас _{max} , перф.ед	-555,69	82,73	1,89	0,000	0,12
ИЭМ, у.е.	5,63	3,00	1,11	0,045	0,16
Lg РКК	12,73	5,28	1,24	0,018	-0,22

Таким образом, расчет СКФ по показателям ЛДФ и возрасту можно представить в виде формулы:

$$\text{СКФ} = 89,84 - 0,48 \times \text{Возраст} - 555,69 \times \text{Ас}_{\text{max}} + 5,63 \times \text{ИЭМ} + 12,73 \times \lg(\text{РКК})$$

Приведем примеры использования математической модели в клинической практике.

Клинический пример № 1. Пациентка Т., 24 лет, номер истории 10537/272, находилась в нефрологическом отделении Клиник Сам ГМУ на стационарном обследовании (лечении) в период с 31.05.2013 по 17.05.2013. Клинический диагноз: Хронический тубуло-интерстициальный нефрит, фаза латентного воспаления.

При изучении базальной микроциркуляции с помощью метода ЛДФ выявлено снижение средней перфузии и повышение среднего квадратичного отклонения амплитуды колебаний кровотока от значения показателя средней перфузии (σ), что

было ассоциировано с механизмами регуляции за счет миогенного и нейрогенного тонусов. Эффективность микроциркуляторного русла оставалась в пределах нормальных значений. У пациентки определялся спастический тип микроциркуляторного русла.

При проведении ЛДФ были получены данные представленные в таблице 17.

Таблица 17

Показатели ЛДФ пациентки Т., 24 лет

Показатель	Полученные данные
М, перф.ед.	3,57
σ, перф.ед.	1,13
Kv %	75,09
Aэ _{мах} , перф.ед.	0,68
Aс _{мах} , перф.ед	0,07
НТ, отн.ед.	1,90
МТ, отн.ед.	3,7
ПШ, у.е.	2,31
ИЭМ, у.е.	2,57
М _{исх} , перф.ед	1,42
М _{окл} , перф.ед.	0,67
ПМ _{мах} , перф.ед.	6,6
М _{восст} , перф.ед.	2,8
РКК, %	466,28

Подставляем полученные данные в математическую формулу и получаем расчетную скорость клубочковой фильтрации:

$$\text{СКФ} = 89,84 - 0,48 \times 24 - 555,69 \times 0,07 + 5,63 \times 2,57 + 12,73 \times \lg(466,28)$$

$$\text{СКФ} = 132,11 \text{ мл/ мин/1,73 м}^2$$

При получении биохимических показателей крови уровень креатинина был равен 53,1 мкмоль/л. СКФ, рассчитанная по формуле MDRD, составила 133

мл/мин/1,73 м² и по СКД-ЕРІ – 131 мл/мин/1,73 м², что соответствовало данным, полученным с применением математической модели. Согласно классификации ХБП больная относилась к ХБП І стадии, вне зависимости от способа расчета СКФ.

Клинический пример № 2. Пациент Л., 61 года (история болезни № 695/30) находился на стационарном лечении (обследовании) в нефрологическом отделении Клиник Сам ГМУ с 11.01.13 по 25.01.13 года. Клинический диагноз: Хронический тубуло-интерстициальный нефрит, смешанного генеза, фаза латентного воспаления. Хроническая болезнь почек ІІ стадии. У пациента выявлен гиперемический гемодинамический тип микроциркуляторного русла. Показатели ЛДФ пациента представлены в таблице 18.

Таблица 18

Показатели ЛДФ пациента Л., 61 года

Показатель	Полученные данные
М, перф.ед.	5,49
σ, перф.ед.	1,03
Kv %	23,63
Aэ _{max} , перф.ед.	0,60
Aс _{max} , перф.ед	0,14
НТ, отн.ед.	3,1
МТ, отн.ед.	5,2
ПШ, у.е.	3,89
ИЭМ, у.е.	4,86
М _{исх} , перф.ед	4,3
М _{окл} , перф.ед.	0,67
ПМ _{max} , перф.ед.	11,1
М _{восст} , перф.ед.	5,95
РКК, %	228,27

Подставляем полученные данные в математическую формулу и получаем расчетную скорость клубочковой фильтрации:

$$\text{СКФ} = 89,84 - 0,48 \times 61 - 555,69 \times 0,14 + 5,63 \times 1,45 + 12,73 \times \lg(228,27)$$

$$\text{СКФ} = 60,06353 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$$

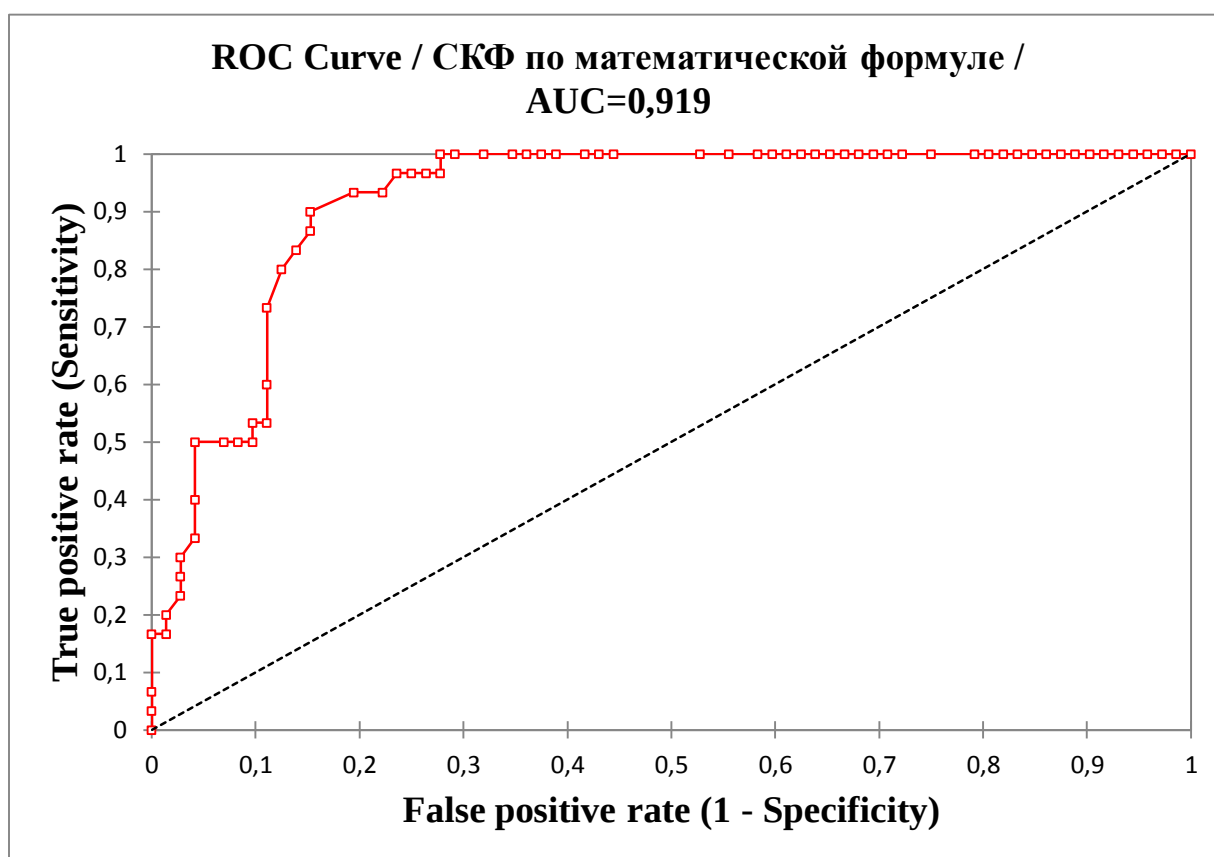
При получении биохимических показателей крови уровень креатинина был равен 108,0 мкмоль/л. СКФ, рассчитанная по формуле MDRD, составила 64,2 мл/мин/1,73 м² и по СКД-EPI – 63 мл/мин/1,73 м². Показатель СКФ соответствовал данным, полученным с применением математической модели. Согласно классификации ХБП данный пациент относился ко II стадии.

Процесс расчета скорости клубочковой фильтрации с помощью математической формулы с использованием данных ЛДФ достаточно трудоемкий. Для максимальной адаптации использования предложенного метода в практической деятельности участкового врача нами была разработана и зарегистрирована программа для ЭВМ «Оценка стадии хронической болезни почек на основании функции эндотелия», позволяющая быстро рассчитать стадию хронической болезни почек.

В качестве точки разделения была выбрана $p=0,5$, так как в этой точке показатели чувствительности и специфичности были оптимальными.

Наглядно оценить эффективность диагностического теста позволяют ROC-кривые, отражающие зависимость чувствительности метода от вероятности ложноположительных ответов, иными словами, зависимость числа верно соотнесенных положительных результатов от числа неверно соотнесенных отрицательных результатов.

На рисунке 34 представлена ROC-кривая, отражающая чувствительность и специфичность расчёта скорости клубочковой фильтрации по полученной математической модели. Площадь под кривой (area under curve - AUC) составила 0,919, что говорит о высокой чувствительности и специфичности данного показателя для определения стадии ХБП. Для выбранной точки разделения чувствительность составила 81,3 %, специфичность – 72,8 %.



**Рисунок 34. ROC-кривая расчёта скорости клубочковой фильтрации по
полученной математической модели**

Таким образом, располагая аппаратом «ЛАКК-2» и программой для ЭВМ «Оценка стадии хронической болезни почек на основании функции эндотелия», в условиях поликлиники можно сравнительно быстро и неинвазивно с большой долей вероятности прогнозировать стадию ХБП.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

По данным популяционных исследований у каждого десятого жителя Земли наблюдаются признаки повреждения и/или снижение функции почек [Смирнов А. В., Шилов Е. М., Добронравов В. А. и соавт., 2012]. Значительное количество пациентов с хронической болезнью почек умирает от сердечно-сосудистых осложнений и не доживает до терминальной стадии почечной недостаточности [Российский , 2014; Gruberg L., Weissman N.J., Waksman R. et al., 2002; Foley R.N, Murray A.M, Li S. et al., 2005; Zyga S., Kolovos P., 2013]. По данным литературы, пациенты с ХБП имеют повышенный риск развития сердечно-сосудистых осложнений [Zyga S., Hutchison C., Stringer S. et al., 2014].

Эндотелиальная дисфункция рассматривается как первый этап развития системного атеросклероза [Петрищев Н.Н., Власов Т.Д., 2003]. Сложность трактовки выявленных изменений функционального состояния эндотелия при заболеваниях почек связана, в первую очередь, с наличием большого количества факторов, способных оказывать влияние на эндотелий. У пациентов с хронической болезнью почек ЭД рассматривается как дисбаланс между вазоконстрикторами и релаксирующими факторами, между факторами роста и их ингибиторами, анти- и прокоагулянтными веществами [Malyszko J., 2010].

Раннее выявление дисфункции эндотелия представляет большой интерес, так как своевременная коррекция может способствовать замедлению прогрессирования хронической болезни почек и кардиоваскулярных осложнений у данной категории больных [Haghjooyejavanmard S., Nematbakhsh M., 2008]. Связь эндотелиальной дисфункции с поражением почек считается закономерной, но является мало изученной. В доступной литературе не встретилось работ, посвященных

комплексной оценке функционального состояния эндотелия и наличию взаимосвязей между развитием дисфункции эндотелия и нарушениями микроциркуляции у пациентов с хронической болезнью почек на ранних стадиях. Всё выше изложенное определило цель и задачи исследования.

Для решения данной задачи было проведено одномоментное проспективное исследование. Был использован комплекс диагностических методов, включающих изучение клиники, анамнеза, данных объективного и лабораторных исследований с проведением иммуноферментных анализов, оценки микроциркуляторного русла. Статистический анализ полученных результатов основывался на принципах доказательной медицины [Котельников Г.П., Шпигель А.С. и соавт., 2009].

Обследован 91 больной с хронической болезнью почек. Все пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по формуле СКД-EPI согласно классификации ХБП [K/DOQI, 2002].

- I группу составили 30 пациентов с СКФ выше 90 мл/мин/1,73м² с наличием маркёров почечного повреждения (наличие ХТИН или ХГН в анамнезе, УЗИ-признаки и микроальбуминурия) более 3 месяцев в возрасте 18 до 63 лет. Средний возраст составил 43,70±2,57. Среди обследованных преобладали женщины 21 (70 %), мужчины составляли 30 % (9).

- II группа- 30 пациентов с ХБП II стадии (СКФ от 60 до 89 мл/ мин/ 1,73 м²) со средним возрастом 42,77±2,76 года. Среди обследованных было 22 (73,33 %) женщин и 8 (26,67 %) мужчин.

III - 31 пациент с ХБП III стадии (СКФ от 30 до 59 мл/ мин/ 1,73 м²). Средний возраст составил 45,10±11,93 года. Количество мужчин и женщин было 11 (21,26 %) к 20 (67,74 %) соответственно.

Большинство сосудистых событий вызвано ускоренным атеросклерозом [García-Donaire J. A., Ruilope L. M., 2011]. У обследованных нами пациентов выявлено повышение уровня общего холестерина и атерогенных липопротеинов выше референсных значений у пациентов хронической болезнью почек III стадии. У

пациентов I и II стадий выявлены начальные нарушения липидного обмена по сравнению с контрольной группой. Подобные данные получены отечественными учеными [Ачкасова В.В., 2008]. Международные рекомендации по сердечно-сосудистой профилактике и лечению дислипидемий предлагают в качестве целевого уровня ХС-ЛПНП для пациентов ХБП II-III стадий меньше 2,5 ммоль/л [ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias, 2011; European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice, 2012]. У обследованных пациентов с ХБП отмечалось повышение концентрации ХС-ЛПНП выше рекомендуемого значения, в том числе и в I группе, что говорит о высоком риске развития атеросклероза. Показано, что снижение атерогенных липопротеинов у пациентов с хронической болезнью почек снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений [Baigent C., Landray M.J., Reith C. et al., 2013], а лечение статинами снижает риск развития атеросклеротических изменений и улучшает функцию эндотелия [De Man F.H., Weverling-Rijnsburger A W.E., van der Laarse A. et al., 2000; Malik J., Melenovsky V. et al., 2001; Baigent C., Landray M.J., Reith C. et al., 2012].

Лодыжечно-пелечевой индекс у обследованных нами пациентов с хронической болезнью почек находился в пределах референсных значений, выявлено достоверное ($p < 0,05$) снижение показателя по сравнению с контрольной у пациентов II и III стадий хронической болезни почек на 28% и 36% соответственно. В зарубежных исследованиях у пациентов хронической болезнью почек выявлено снижение эластичности и увеличение жесткости сосудистой стенки [Makita S., Abiko A., Naganuma Y. et al., 2010; Annavarajula S.K., Dakshinamurty K.V., Naidu M.U. et al., 2012], что не противоречит полученным данным.

Эндотелин-1 является маркером эндотелиальной дисфункции при заболеваниях почек, так как выделяется в кровь только при повреждении эндотелия [Shindo T., Kurihara H., Maemura K. et al. 2002; Miyauchi T., Sakai S., Maeda S. Et al, 2012; Rebic D., Rasic S., Rebic V., 2013]. При повышении содержания ЭТ-1 возникает спазм

артериол клубочков (в большей степени эфферентной), чему способствует сокращение мезангиальных клеток. В последние годы появляются работы, доказывающие повышение концентрации эндотелинов у пациентов, получающих заместительную почечную терапию методом программного гемодиализа [Miyauchi T., Sakai S., Maeda S. et al., 2012].

В проведенном нами исследовании выявлено достоверное повышение концентрации ЭТ-1 у пациентов с ХБП (I стадия - $3,93 \pm 0,50$ флмоль/мл; II стадия - $4,61 \pm 0,65$ флмоль/мл; III стадия - $6,43 \pm 0,55$ флмоль/мл) по сравнению с группой контроля ($1,42 \pm 0,30$ флмоль/мл; $p < 0,05$) по мере снижения скорости клубочковой фильтрации ($r = -0,547$; $p = 0,047$). Полученные данные не противоречат исследованиям отечественных учёных [Ачкасова В.В., 2008, Смирнов А.В., Петрищев Н.Н., Панина И.Ю. и соавт., 2011], что свидетельствует о нарушении вазомоторной функции эндотелия у пациентов с хронической болезнью почек. Из-за повышения концентрации эндотелина-1 формируется вазоспазм, что служит причиной системного изменения микроциркуляторного русла и развития ишемии [Панина И.Ю., 2009; Смирнов А.В., Петрищев Н.Н., Панина И.Ю. и соавт., 2011].

Сосудистый фактор роста эндотелия играет защитную роль в процессе адаптации почечной ткани к прогрессирующей ишемии за счет противодействия апоптозу [Nakagawa T., Lan H.Y., Zhu H.J. et al., 2004; Carmeliet P., 2005; Senger D.R., 2010]. В настоящий момент VEGF рассматривают как маркер дисфункции эндотелия, который повышается в ответ на повреждение ЭК [Глыбченко П.В., Свистунов А.А., Россоловский А.Н., 2010; Siddiqi F.S., Advani A., 2013]. Нами выявлено достоверное повышение концентрации VEGF в крови у пациентов ХБП (I стадия - $317,19 \pm 29,23$ пг/л; II стадия - $345,94 \pm 19,36$ пг/л; III стадия - $436,43 \pm 23,61$ пг/л) по сравнению с контрольной группой ($176,75 \pm 32,96$ пг/л; $p < 0,05$). В I и II группах концентрация VEGF достоверно не отличалась. Максимальные значения концентрации VEGF были выше у больных ХТИН во всех группах. Корреляционная взаимосвязь между уровнем VEGF в крови и скоростью клубочковой фильтрации

($r=-0,449$; $p<0,001$) может свидетельствовать о повышении пролиферативной активности эндотелия в ответ на его повреждение. Степень повышения VEGF коррелирует с выраженностью патологического процесса [Бобкова И. Н., Козловская Л. В., Рамеева А. С. и соавт., 2007; Roy H., Bhardway S., Ylä-Hertuala S., 2006].

Воспалительный процесс является одним из факторов, который может внести изменения в работу эндотелия и привести к повреждению эндотелиального слоя [Tuttolomondo A, Di Raimondo D., Pecoraro R. et al., 2012]. Отношения между ЭД и воспалением являются двунаправленными, поэтому уровень маркеров воспаления можно считать диагностическим критерием ЭД. Среди всех вышеупомянутых маркеров наиболее хорошо изучен СРБ [Петрищев Н.Н., Власов Т.Д., 2003; Katrinchak C., Fritz K., 2007; de Ferranti S.D., Rifai N., 2007]. У пациентов ХБП выявлено достоверное повышение средней концентрации С-реактивного белка по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$). Выявлено повышение уровня СБР в 2,2 раза во II группе по сравнению с I группой ($p <0,05$). В III группе выявлено повышение средней концентрации СРБ в 5 раз по сравнению с I группой ($p<0,001$) и в 2,4 раза по сравнению со II группой ($p<0,001$). Согласно данным фрамингенского исследования и национальным рекомендациям по кардиоваскулярной профилактике [2011], уровень СРБ от 1 до 3 мг/л соответствует умеренному риску развития сердечно-сосудистых событий, а повышение уровня СБР больше 3 мг/л - высокому риску. Из этого следует, что при снижении скорости клубочковой фильтрации ниже 89 мл/мин/1,73м² (II и III группа) риск развития кардиальных событий значительно возрастал. Повышение СБР у пациентов III группы свидетельствовало о смещении равновесия в провоспалительном направлении, что говорило о нарушении функционального состояния эндотелия. Повышение СБР выше референсных значений пациентов ХБП III стадии ($8,07\pm1,32$ мг/л) говорит о смещении равновесия в провоспалительном направлении и нарушении функционального состояния эндотелия. Согласно данным фремингемского исследования и национальным рекомендациям по кардиоваскулярной профилактике [2011], повышение уровня СБР

больше 3 мг/л соответствует высокому риску развития сердечно-сосудистых событий [de Ferranti S.D., Rifai N., 2007]. Поэтому обследованных нами пациентов II и III стадий ХБП можно отнести к группе высокого риска по сердечно-сосудистым заболеваниям.

В норме эндотелий препятствует тромбообразованию и обладает высокой тромборезистентностью [Момот А.П., Цывкина И.А., Тараненко И.А. и соавт., 2011], а при повреждении нарушается способность адекватно участвовать в коагуляции и фибринолизе [Strukova S., 2006]. В последние годы гиперфибриногенемия рассматривается как один из факторов риска развития тромбозов и воспаления [Alt E., Banyai S., Banyai M. et al., 2002; van Hylckama Vlieg A., Rosendaal F.R., 2003; Gupta J., Mitra N., Kanetsky P.A., 2012]. Нами выявлено повышение средней концентрации фибриногена у пациентов с ХБП I и II стадии на 19% и 29% соответственно выше контрольной группы ($p < 0,05$). Среднее значение концентрации фибриногена у пациентов ХБП III стадии превышало референсные значения ($4,59 \pm 0,17$ г/л), что говорило о повышении коагуляционной активности. Наличие достоверной корреляционной взаимосвязи между уровнем фибриногена в крови и СКФ ($r = -0,606$; $p < 0,001$) подтверждает гипотезу о повреждении эндотелия.

ЭД предшествует развитию клинических проявлений заболеваний, поэтому оценка функции эндотелия имеет большое диагностическое и прогностическое значение. Развитие новых методов диагностики функционального состояния эндотелия является одной из важнейших задач современной науки. К непрямым методам изучения функционального состояния эндотелия можно отнести лазерную доплеровскую флоуметрию (ЛДФ) - высокочувствительный метод функциональной диагностики периферического кровообращения для измерения уровня кровотока и диагностики состояния микроциркуляторного русла в реальном масштабе времени [Курпаткин А.И., Сидовов В.В., 2014; Курпаткин А.И., Сидовов В.В., 2015]. Изучение микроциркуляторного русла у пациентов с хронической болезнью почек

необходимо для разработки новых прогностических и терапевтических подходов [Шишкин А.Н., Кирилук Д.В., 2005].

Особенности микроциркуляторного русла у пациентов с заболеваниями почек всегда интересовали исследователей. Степановой Т.Ю. доказана системность изменений в микроциркуляторном русле при хроническом пиелонефрите, проявляющаяся в виде нарушений архитектоники сосудистого русла [1985]. В работах отечественных ученых на основании оценки объёмной скорости кровотока у пациентов с хроническим гломерулонефритом доказаны системные нарушения дилататорных реакций сосудов кожи [Меншутина М.А., 2005]. А.И. Неймарк с соавторами оценивали эффективность лечения острого пиелонефрита, в том числе у беременных, на основании данных микроциркуляции, полученных с помощью ЛДФ в биологически активных точках [Неймарк А.И., Кондратьева Ю.С., Неймарк Б.А., 2011]. Нами выявлено снижение средней перфузии и усиление миогенного и нейрогенного тонуса сосудов при прогрессировании ХБП. Отмечалось достоверное снижение индекса эффективности микроциркуляции в I группе - на 15% ($p>0,05$), во II группе – на 19% ($p<0,05$), в III группе – на 54% ($p<0,05$) по мере прогрессирования ХБП ($r=0,603$; $p=0,005$). При снижении скорости клубочковой фильтрации увеличивалась частота встречаемости патологических типов микроциркуляции.

Таким образом, у пациентов с ХБП отмечается единство процессов микроциркуляторных нарушений, эндотелиальной дисфункции и атерогенеза. Это имеет большое значение в познании патогенеза прогрессирования хронической болезни почек и выработке диагностических критериев.

ВЫВОДЫ

1. У больных хронической болезнью почек обнаружена эндотелиальная дисфункция, проявляющаяся нарушением вазомоторной, пролиферативной, провоспалительной функций эндотелия. Наиболее выраженные изменения функционального состояния эндотелия выявлены у пациентов III стадии хронической болезни почек. Биохимические показатели функционального состояния эндотелия имеют обратную корреляционную зависимость со скоростью клубочковой фильтрации.
2. У пациентов хронической болезнью почек II и III стадий выявлены нарушения липидного обмена. Отмечено ускорение процесса атерогенеза у пациентов хронической болезнью почек на начальных стадиях, что проявлялось поражением периферических артерий. Величина лодыжечно-плечевого индекса была достоверно ниже у пациентов с хронической болезнью почек по сравнению со здоровыми: в I стадии – на 14 %, во II стадии – на 28 % и в III стадии – на 36 %.
3. По мере прогрессирования хронической болезни почек отмечены нарушения в микроциркуляторном русле, проявляющиеся снижением средней перфузии, активацией механизмов регуляции и снижением индекса эффективности микроциркуляции. Обнаружено увеличение частоты встречаемости патологических типов микроциркуляции у пациентов с хронической болезнью почек I стадии – у 5 из 30 человек (16,67 %), II стадии – у 11 из 20 больных (36,67 %), в III стадии – у 19 из 31 обследованных (61,3 %). Увеличение частоты встречаемости застойно-стазического типа микроциркуляторных нарушений свидетельствует об истощении компенсаторных возможностей к вазодилатации и развитию гипореактивности в ответ на прогрессирование эндотелиальной дисфункции.
4. У пациентов с хронической болезнью почек I-III стадий микроциркуляторные нарушения, выявленные с помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии, тесно взаимосвязаны со степенью выраженности атеросклеротического поражения периферических сосудов, с изменениями маркеров дисфункции эндотелия, а также скоростью клубочковой фильтрации.

5. Показатели лазерной доплеровской флоуметрии: максимальная амплитуда сосудистых колебаний, эффективность микроциркуляторного русла, резерв капиллярного кровотока – могут быть использованы для неинвазивного определения скорости клубочковой фильтрации с помощью программы ЭВМ «Оценка стадии хронической болезни почек на основании функции эндотелия».

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с хронической болезнью почек на начальных стадиях заболевания необходимо проводить оценку микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии для своевременного выявления нарушений. Рекомендуется использовать параметры средней перфузии (менее $3,90 \pm 0,17$ перф.ед), амплитуды колебаний в сосудистом (более $0,14 \pm 0,01$ перф.ед.) и эндотелиальном (менее $0,80 \pm 0,09$ перф.ед.) диапазонах и индекс эффективности микроциркуляторного русла ($2,22 \pm 0,12$ у.е.).

2. У пациентов с хронической болезнью почек на начальных стадиях заболевания необходимо определять уровень общего холестерина с расчетом коэффициента атерогенности и лодыжечно-плечевой индекс. Повышение коэффициента атерогенности более 2,53 и снижение лодыжечно-плечевого индекса менее 0,9 следует расценивать как предикторы высокого риска развития атеросклероза.

3. В практической деятельности врача на амбулаторном этапе для неинвазивного определения стадии хронической болезни почек необходима оценка микроциркуляторного русла с использованием метода лазерной доплеровской флоуметрии и программы для ЭВМ «Оценка стадии хронической болезни почек на основании функции эндотелия», разработанной для аппарата «ЛАКК-2».

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

$A_{c_{max}}$ – максимальная амплитуда сосудистых колебаний

$A_{э_{max}}$ – максимальная амплитуда эндотелиальных колебаний

K_v – коэффициент вариации

NO – оксид азота

VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста

σ – среднее колебание перфузии относительно среднего значения M

ИЭМ – индекс эффективности микроциркуляции

ЛДФ – лазерная доплеровская флоуметрия

M – Средняя перфузия за время обследования

M_{min} – показатель микроциркуляции в процессе окклюзии

$M_{восст}$ – показатель перфузии после восстановления кровотока при проведении окклюзионной пробы

МТ – миогенный тонус

НТ – нейрогенный тонус

ПШ – показатель шунтирования

$M_{исх}$ – среднее значение показателя микроциркуляции в перфузионных единицах (перф.ед) до окклюзии

ПМ – показатель микроциркуляции

PF_{max} – максимальное значение ПМ в процессе развития реактивной окклюзионной гиперемии

РКК – резерв капиллярного кровотока

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СРБ – С-реактивный белок

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФВ – фактор Виллебранда

ХБП – хроническая болезнь почек

ХГН – хронический гломерулонефрит

ХТИН – хронический тубулоинтерстициальный нефрит

ЭК – эндотелиальные клетки

ЭД – эндотелиальная дисфункция

ЭД-1 – эндотелин-1

Статистические оценки:

ДИ – доверительный интервал

Se – чувствительность

Sp – специфичность

p – уровень достоверности

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Авдеева, М.А. Функция эндотелия, нарушения в системе гемостаза и микроциркуляции у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью, получающих гемодиализ и перитонеальный диализ [Текст] / М.А. Авдеева, А.В. Назарова, Т.В. Жданова, Л.А. Казанцева // Нижегородский медицинский журнал. – 2006. – №6. – С. 35–38.
2. Александров, Н.П. Методы исследования микроциркуляции [Текст]: монография /Н.П. Александров, Д.А. Еникеев. – Уфа, 2004. – 302 с.
3. Ачкасова, В.В. Реактивность кровеносных сосудов у больных хронической болезнью почек [Текст] :дис. ...канд. мед. наук: 14.00.16 и 14.00.05 / В.В. Ачкасова. – Санкт–Петербург, 2008. – 136 с.
4. Баранникова, Е.И. Генетическая гипергомоцистеинемия как причина артериальных и венозных тромбозов у больного хроническим гломерулонефритом [Текст] / Е. И. Баранникова, Н. Л. Козловская, О. Н. Понкина, Н. А. Семенченко //Нефрология и диализ. – 2008. – № 3–4. – С. 254–258.
5. Бикбов, Б.Т. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2007гг (Аналитический отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии) [Текст] / Б.Т. Бикбов Н.А. Томилина // Нефрология и диализ. –2009. – № 3. – С. 144–223.
6. Болевич, С.Б. Молекулярные механизмы в патологии человека [Текст] :руководство для врачей/ С.Б. Болевич, В.А. Войнов. – Москва: Изд-во Медицинское Информационное Агентство (МИА), 2012. – 208 с.
7. Боровкова, Н.Ю. Состояние вазодилатирующей функции эндотелия у больных хроническим гломерулонефритом с сохранной функцией почек [Текст] / Н.Ю. Боровкова, Н.Н. Боровков, Н.О Теплова // Курский научно–практический вестник "Человек и его здоровье". – 2009. – № 4. – С. 56–60.

8. Власов, В.В. Доказательная медицина: поиск научно обоснованной информации [Текст] / В.В. Власов, О.Ю. Реброва // Заместитель главного врача. – 2010. – № 2. – С. 44–53.
9. Возрастные особенности осцилляций периферического кровотока в коже [Текст] / Г.В. Красников, С.Г. Матрусов, Г.М. Пискунова [и др.] // Применение лазерной доплеровской флоуметрии в медицинской практике: материалы третьего Всероссийского симпозиума. – Москва, 2000. – С. 32–34.
10. Давыдкин, И.Л. Основы клинической гемостазиологии [Текст] : монография / И.Л. Давыдкин, В.А. Кондурцев, Т.Ю. Степанова, С.А. Бобылев. – Самара, 2009. – 436 с.
11. Диагностическое значение исследования фактора роста эндотелия сосудов в сыворотке [Текст] / Н.Б. Захарова, Д.А. Дурнов, В.Ю. Михайлов [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2011. – №11(1). – С. 215–220.
12. Дисфункция эндотелия и апоптоз на ранних стадиях хронической болезни почек [Текст] / А.В. Смирнов, Н.Н. Петрищев, М.М. Мнускина [и др.] // Терапевтический архив. – 2012. – № 6. – С. 9–15.
13. Дисфункция эндотелия при первой стадии хронической болезни почек [Текст] / Н.Н. Петрищев, М.М. Мнускина, И.Ю. Панина [и др.] // Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии: материалы седьмой всероссийской конференции с международным участием. – Москва, 2015. – С. 317–318.
14. Дисфункция эндотелия при тяжёлых формах острой почечной недостаточности. Новые подходы к патогенетической терапии [Текст] / Ф.У. Дзгоева, И.М. Кутырина, С.Г. Мусселиус [и др.] // Терапевтический архив. – 2005. – № 6. – С. 35–39.
15. Дурнов, Д. А. Фактор роста эндотелия сосудов как маркер развития рецидивов в послеоперационном периоде при злокачественных новообразованиях почки и мочевого пузыря [Текст] / Д.А. Дурнов, В.Ю. Михайлов, Н.Б. Захарова, А.Н.

Понукалин // Саратовский научно–медицинский журнал. – 2011. – №7(3). – С. 711–714.

16. Дымова, Н.В. Иммунные нарушения и эндотелиальная дисфункция при гипертоническом варианте хронического гломерулонефрита и их динамика на фоне терапии [Текст] :дис. ... канд. мед. наук: 14.00.36 / Н.В. Дымова. – Курск, 2007. – 176 с.

17. Жидкова, Т.Ю. К характеристике эндотелиальной дисфункции и структурно–функционального состояния левых камер сердца у пациентов с артериальной гипертензией и хроническим пиелонефритом [Текст] :дис. ... канд. мед. наук: 14.01.05 / Т.Ю. Жидкова. – Екатеринбург, 2010. – 120 с.

18. Закирова, Л.Ф. Структура причин хронической болезни почек и летальности пациентов, получающий программный гемодиализ/ Л.Ф. Закирова, О.Н. Сигитова // Нефрология и диализ. – 2013. – Т. 15. – № 4. – С. 345.

19. Значение маркеров эндотелиальной дисфункции и гемореологических нарушений для оценки активности и прогноза хронического гломерулонефрита[Текст]/ К.В. Смыр, А.В. Щербак, Л.В. Козловская [и др.] // Терапевтический архив. – 2010. – №1. – С. 47–51.

20. Казанцева, Л.А. Структурно–функциональные показатели сердца, дисфункция эндотелия у больных с хронической почечной недостаточностью, получающих гемодиализ, и реципиентовпочечного трансплантата [Текст] :дис. ... канд. мед. наук : 14.00.37 и 14.00.05 / Л.А. Казанцева. – Екатеринбург, 2007. – 119 с.

21. Канищева, Е.М. Возможность оценки состояния микроциркуляторного русла и стенок крупных сосудов [Текст] / Е.М Канищева, А.А. Федорович // Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2010. – Том 9.– №1(51). – С. 65–70.

22. Киричук, В.Ф. Дисфункция эндотелия [Текст] / В.Ф. Киричук, П.В. Глыбченко, А.И. Понаморёва // Саратов: Изд-во Саратовского мед.ун-та, 2008. – 140 с.

23. Клиническое значение определение в моче маркеров эндотелиальной дисфункции и факторов ангиогенеза в оценке тубулоинтерстициального фиброза при хроническом гломерулонефрите [Текст]/ И.Н. Бобкова, Л.В. Козловская, А.С. Рамеева [и др.] // Терапевтический архив. – 2007. – № 6. – С. 10–15.

24. Кобалава, Ж.Д. Сердечно–сосудистые заболевания и функциональное состояние почек [Текст] / Ж. Д. Кобалава, С. В. Виллевальде, В. С. Моисеев // Российский кардиологический журнал. – 2013. – № 4. – С. 33–37.

25. Козлов, В.И. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови [Текст]/ В.И. Козлов, Л.В. Кореи, В.Г. Соколов // Физиология человека. – 1998. – №24(6). – С. 121–122.

26. Козлов, В.И. Мониторинг состояний и расстройств микроциркуляции крови в клинической практике [Текст] / В.И. Козлов, О.А.Гурова, А.В. Кучук, Г.А. Азизов // Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно–сосудистой хирургии: материалы седьмой всероссийской конференции с международным участием. – Москва, 2015. – С. 202–203.

27. Котельников, Г.П. Доказательная медицина. Научно обоснованная медицинская практика [Текст] : монография 2–е изд., перераб. и доп./ Г.П. Котельников, А.С. Шпигель. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2012. – 242 с.

28. Котельников, Г.П. Доказательная медицина: Руководство для врачей [Текст] / Г.П. Котельников, А.С. Шпигель. – Самара, 2009. – 124 с.

29. Кошев, В.И. Модульная и локальная осморегуляция капиллярного кровотока специализированными эндотелиальными клетками [Текст] : монография / В. И. Кошев, Е.С. Петрова, В.Д. Иванова, А.Н. Волобуев. – Самара, 2004. – 188 с.

30. Крупаткин, А.И. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови [Текст] : руководство для врачей/ А.И. Крупаткин, В.В. Сидоров. – Москва, 2005. – 60 с.

31. Крупаткин, А.И. Неинвазивные лазерные технологии функциональной диагностики состояния микроциркуляторно– тканевых систем [Текст] / А.И.

Крупаткин, В.В. Сидоров // Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно–сосудистой хирургии: материалы седьмой всероссийской конференции с международным участием. – Москва, 2015. – С. 221.

32. Крупаткин, А.И. Пульсовые и дыхательные осцилляции кровотока в микроциркуляторном русле человека [Текст]/ А.И. Крупаткин// Физиология человека – 2008. – Т.34. – №3. – С. 70–76.

33. Крупаткин, А.И. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно– тканевых систем. Колебания, информация, нелинейность [Текст] : руководство для врачей/ А.И. Крупаткин, В.В. Сидоров. – Москва, 2014. – 498 с.

34. Куваев, В.С. Современное состояние проблемы эндотелиальной дисфункции при хронической обструктивной болезни легких [Текст]/ В.С.Куваев, М.А. Селихова // Аспирантский вестник Поволжья. – 2012. – №1–2. – С. 98–102.

35. Кузник, Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии [Текст] : монография/ Б.И. Кузник. – Чита, 2010. –832 с.

36. Курапова, М.В. Характеристика базального кровотока у больных хронической болезнью почек [Текст] /М.В. Курапова, А.Р Низямова, Е.П. Ромашева, И.Л. Давыдкин // Международный исследовательский журнал. – 2014. – №3 (22). – часть 4. – С. 96–97.

37. Леонова, И.А. Нарушение цитокинового статуса, эндотелиальной функции у больных артериальной гипертензией на фоне хронического пиелонефрита и их коррекция амлодипином [Текст] : дис. ...канд. мед. наук : 14.00.36/ И.А. Леонова. – Курск, 2006. – 124 с.

38. Мазур, Н.А. Дисфункция эндотелия, монооксидазота и ишемическая болезнь сердца [Текст]/ Н.А. Мазур // Терапевтический архив. – 2003. –Т. 75, №3. – С. 84–86.

39. Маколкин, В.И. Микроциркуляция в кардиологии [Текст] : руководство для врачей/ В.И. Маколкин. – М.: «Визарт», 2004. – с. 135.
40. Марков, Х.М. Оксид азота и атеросклероз. Оксид азота, дисфункция сосудистого эндотелия и патогенез атеросклероза [Текст] / Х.М. Марков // Кардиология. – 2009. – №11. – С. 64–74.
41. Меншутина, М.А. Механизмы вазомоторной формы дисфункции эндотелия [Текст] : дис. ... доктора мед. наук : 14.00.16 и 14.00.05 / М.А. Меншутина. – Санкт-Петербург, 2005. – 298 с.
42. Момот, А.П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико–лабораторной диагностики [Текст] / А.П. Момот // Санкт–Петербург, 2006. – 208 с.
43. Мухин, Н.А. Кардиоренальные соотношения и риск сердечно–сосудистых заболеваний [Текст] / Н.А. Мухин, В.С. Моисеев // Вестник Российской Академии медицинских наук. – 2003. – № 11. – С. 50–55.
44. Мухин, И.В. Роль оксида азота в патогенезе хронического гломерулонефрита (обзор литературы) [Текст] / И.В. Мухин, В.Ю. Николенко, Г.А. Игнатенко // Нефрология. – 2003. – №7(1). – С. 41–45.
45. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные положения, диагностика, скрининг, подходы к профилактике и лечению [Текст] / А. В. Смирнов, Е. М. Шилов, В. А. Добронравов [и др.] // Клиническая нефрология. – 2012. – № 4. – С. 4–26.
46. Национальные рекомендации: Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции [Текст] // Российский кардиологический журнал. – 2014. –8 (112). – С. 7–37.
47. Неймарк, А.И. Лазерная доплеровская флоуметрия при заболеваниях мочеполовой системы [Текст] / А.И. Неймарк, Ю.С. Кондратьева, Б.А. Неймарк // Практическая медицина. – М., 2011. – 104 с.

48. Панина, И.Ю. Кардиоренальные взаимоотношения у пациентов хронической болезнью почек [Текст] :дис. ...доктора мед. наук : 14.00.48 и 14.00.06. / И.Ю. Панина. – Санкт-Петербург, 2009. – 373 с.
49. Парфёнов, А.С. Клиническая значимость современных методов оценки функции эндотелия: достижения и перспективы [Текст] / А.С. Парфёнов // Вестник «МЕДСИ» Клинические рекомендации и лекции для практикующих врачей. – 2009. – №4. – С. 22–29.
50. Петрищев, Н.Н. Патогенетическое значение дисфункции [Текст] / Н.Н. Петрищев // Омский научный вестник. – 2005. – №13 (1). – С. 20–22.
51. Петрищев, Н.Н. Физиология и патофизиология эндотелия [Текст] :в кн.: Дисфункция эндотелия. Патогенетическое значение и методы коррекциипод ред. Н.Н. Петрищева/Н.Н. Петрищев, Т.Д. Власов. – Санкт-Петербург, 2007. – С. 4–48.
52. Петрищев, Н.Н. Физиология и патофизиология эндотелия. [Текст] : ред. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция./ Н.Н. Петрищев, Т.Д. Власов. – Санкт-Петербург:Изд-во СПбГМУ, 2003. – С. 4–37.
53. Покровский, В.И. Оксид азота, его физиологические и патофизиологические свойства [Текст] / В.И. Покровский, Н.А. Виноградов // Терапевтический архив. – 2005. – №1. – С. 82–87.
54. Попова, А. А. Эндотелиальная дисфункция и агтериальная гипертензия: особенности формирования в зависимости от возраста, факторов риска и сопутствующей патологии [Текст] :дис. ... доктора мед. наук : 14.01.05/ А.А. Попова. – Новосибирск, 2014. – 363 с.
55. Распространенность хронической болезни почек среди пациентов терапевтического стационара [Текст] / Ю.А. Пигарева, С.В. Авдошина, Т.Б. Дмитрова [и др.] // Клиническая нефрология. – 2012. – № 3. – С. 4–9.
56. Ребров, А.П. Дисфункция эндотелия у больных хроническим гломерулонефритом в различных стадиях почечной недостаточности [Текст] / А.П. Ребров, Н.Ю. Зелепукина // Нефрология и диализ. – 2001. –№4. – С. 427–431.

57. Ребров, А.П. Дисфункция эндотелия у больных хронической почечной недостаточностью [Текст] / А.П. Ребров, Н.Ю. Зелепукина // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2002. – Т. 12. – №4. – С. 24–32.
58. Рогозина, Л.А. Эндотелиальная дисфункция у больных с аллогенным почечным трансплантатом [Текст] / Л. А. Рогозина, И.Л. Давыдкин, Э. Н. Исхаков // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2014. – Том 16. – №5(4). – С. 1305–1308.
59. Ройтман, А. П. Лабораторные маркеры сердечно–сосудистых заболеваний. Значение в оценки эффективности терапии [Текст] : дис. ... канд. мед. наук : 14.03.10 / А.П. Ройтан. – Москва, 2012. – 279 с.
60. Роль эндотелиальной дисфункции в прогрессировании хронического гломерулонефрита, современные возможности ее коррекции [Текст] / И.Н. Бобкова, Н.В. Чеботарева, В.В. Рамеев [и др.] //Терапевтический архив. – 2005. – № 6. – С. 92–96.
61. Ромашева, Е.П. Оценка состояния эндотелия у пациентов хронической болезнью почек, получающих лечение программным гемодиализом [Текст] / П. Ромашева, А.Р. Третьякова, М.В. Курапова, И.Л. Давыдкин //Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2014. – Том 16. – №5(4). – С. 1312–1316.
62. Руководство по гематологии [Текст] / Под ред. П.А. Воробьева. – М.: Ньюдиамед, 2007. – 1275 с.
63. Рябченко, А.Ю. Роль оксида азота и эндотелина–1 в развитии ишемических нарушений мозгового кровообращения [Текст] / А.Ю. Рябченко, А.М. Долгов, Е.Н. Денисов [др.] // Неврологический вестник. – 2014. – №1. – С. 34–37.
64. Сигитова, О.Н. Хроническая болезнь почек: современное состояние вопроса / О.Н. Сигитова // Дневник казанской медицинской школы. – 2013. – № 1 (1). – С. 59-62.

65. Скворцов, Ю. И. Гомоцистеин как фактор риска развития ИБС (обзор) [Текст] / Ю. И. Скворцов, А. С. Королькова // Саратовский научно–медицинский журнал. – 2011. – № 7 (3). – С. 619– 624.
66. Скорость клубочковой фильтрации – показатель функционального состояния эндотелия на ранних стадиях развития хронической болезни почек [Текст] / А.В. Смирнов, Н.Н. Петрищев, И.Ю. Панина [и др.] // Терапевтический архив. – 2007. – № 6. – С. 25–30.
67. Смирнов, А.В. Клинические проявления атеросклероза у больных на гемодиализе [Текст] / А.В. Смирнов, В.В. Козлов // Нефрология. – Т.2. –№ 2.– 1998. –С. 68–77.
68. Смирнов, А.В. Проблема модификации классификации хронической болезни почек. [Текст] / А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, И.Г. Каюков – Нефрология. – 2010. – № 15(2). – С. 7–15.
69. Смирнова, В.Ю. Диагностическое значение лабораторных маркеров повреждения эндотелия при нестабильной стенокардии [Текст] :дис. ... канд. мед. наук : 14.00.46 / В.Ю. Смирнова. –Москва, 2009. – 143 с.
70. Смыр, К. В. Клиническое значение нарушений гемореологии и эндотелиальной дисфункции при хроническом гломерулонефрите[Текст] :дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05 / К.В. Смыр. – Москва, 2009. – 109 с.
71. Современные методы распознавания состояния тромботической готовности [Текст] : монография / А.П. Момот, Л.П. Цывкина, И.А. Тараненко [и др.] – Барнаул, 2011. – 138 с.
72. Соколов, Е.И. Влияние фактора Виллебранда и эндотелина -1 на формирование тромботического статуса при ишемической болезни сердца [Текст] / Е.И. Соколов, Т.И. Гришина, С.Р. Штин // Кардиология. – 2013. – №3. – С. 25–30.
73. Степанова, Т.Ю. Сосудистое звено системы гемостаза при приобретенных геморрагических тромбоцитопатиях [Текст] :автореферат дис.. ... канд. мед. наук : 14.00.29 / Т.Ю. Степанова. – Куйбышев, 1985.- 24 с.

74. Сукманова, И. А. Метаболические нарушения и функция эндотелия при диастолической ХСН в разных возрастных группах [Текст] / И.А. Сукманова, Д.А. Яхонтов, Т.И. Пospelова // Сердечная недостаточность. – 2010. – №2. – С. 116–119.
75. Терехин, С.С. Оценка микроциркуляции у лиц с разным уровнем резерва кровотока методом лазерной доплеровской флоуметрии и витальной биомикроскопии[Текст] /С.С. Терехин, И.А. Тихомирова // Ярославский педагогический вестник. – 2012. – №3. – Том III. – С. 140–144.
76. Тестирование вазорегулирующей функции сосудистого эндотелия в стратификации сердечно-сосудистого риска [Текст] / П.А. Лебедев, Е.А. Лебедева Л.И. Калакутский [и др.] // Функциональная Диагностика. – 2011. – № 1. – С. 14.
77. Уровень эндотелина-1 и реактивность сосудов микроциркуляторного русла кожи у больных на ранних стадиях хронической болезни почек [Текст] / А.В. Смирнов, Н.Н. Петрищев, И.Ю. Панина [и др.] // Терапевтический архив. – №6. – 2011. – С. 13–18.
78. Фактор роста эндотелия сосудов и его рецептор 2-го типа в сыворотке крови, опухоли и паренхиме почки больных почечно–клеточным раком [Текст] / М. Ф. Трапезникова, П. В. Глыбин, В. Г. Туманян [и др.] // Урология. – 2010. – №4. – С. 3–7.
79. Циркулирующие предшественники эндотелиальных клеток при нарушенном углеводном обмене у больных ишемической болезнью сердца [Текст] / М.М. Руда, Т.И. Арефьева, А.В. Соколова [и др.] // Кардиология. – 2010. – №1. – С. 13–20.
80. Чернеховская, Н.Е. Коррекция микроциркуляции в клинической практике.[Текст] : монография/ Н.Е. Чернеховская, В.К. Шишло, А.В. Поваляев, З.А. Шевхужев. – Москва, 2013. – 208 с.
81. Шевченко, О. П. Гомоцистеин и его роль в клинической практике [Текст] / О.П. Шевченко // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. – №11. – С. 25– 30.

82. Шишкин, А.Н. Дисфункция эндотелия у пациентов с прогрессирующими заболеваниями почек [Текст] / А. Н. Шишкин, Д.В. Кирилук // Нефрология. – 2005. – №2(9). – С. 16–22.
83. Шмелёва, В.М. Активация системы гемостаза у больных хронической сердечной недостаточностью [Текст] / В.М. Шмелёва, О.Н. Семёнова, Д.П. Папаян, С.И. Ягашкина// Вестник Санкт–Петербургского университета. – 2009. – №11(1). – С. 37–43.
84. Щербань, Н.А. Эндобронхиальная микрогемоциркуляция и клинимоорфофункциональная характеристика патологических процессов в бронхолегочной системе у больных хронической болезнью почек (клинимо–экспериментальное исследование) [Текст] :дисс. ... доктора мед. наук : 14.01.25 и 14.01.04 / Н.А. Щербань. – Благовещенск, 2011. – 448 с.
85. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия [Текст]: монография под редакцией Е.П. Лебедева/ С.П. Власова, М.Ю. Ильченко, Е.Б. Казакова [и др.] // Самара, 2010. – 192 с.
86. Эндотелиальная дисфункция у больных мочекаменной болезнью [Текст] / П.В. Глыбченко, А.А. Свистунов, А.Н. Россоловский [и др.] // Урология. – 2010. – № 3. – С. 3–6.
87. Эпидемиология хронической болезни почек у больных с хронической сердечной недостаточностью [Текст] / В.А. Серов, А.М. Шутов, М.В. Мензоров [и др.] // Нефрология. – 2010. – Т.14, № 1. – С. 50–55.
88. Юнкеров, В.И. Математико–статистическая обработка данных медицинских исследований [Текст] / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев, М.В. Резванцев. – Санкт-Петербург: ВМедА, 2011. – 318 с.
89. A mutant, noninhibitory plasminogen activator inhibitor type 1 decreases matrix accumulation in experimental glomerulonephritis. [Text] / Y. Huang, M.L. Haraguchi, D.A. Lawrence [et al.] // Journal Clin Invest. –2003. – Vol. 112. – P. 379–388.

90. A novel echocardiographic method as an indicator of endothelial dysfunction in patients with coronary slow flow [Text] /H. Simsek, M. Sahin, Y. Gunes[et al.] //Eur Rev Med Pharmacol Sci. – 2013. –Vol. 17(5). – P. 689–693.
91. Alt, E. Blood rheology in deep venous thrombosis—relation to persistent and transient risk factors [Text] / E. Alt, S. Banyai, M. Banyai, R. Koppensteiner //Thromb Res. – 2002.–Vol.107 (3–4). – P.101–107.
92. Angiopoietins can directly activate endothelial cells and neutrophils to promote proinflammatory responses [Text] / C. Lemieux, R. Maliba, J. Favier [et al.] // Blood. – 2005. –Vol.105 (4). – P.1523–1530.
93. Angiotensin II: a key factor in the inflammatory and fibrotic response in kidney disease [Text] / M. Ruiz–Ortega, M. Ruperez, V. Esteban [et al.] //Nephrol Dial Transplant. – 2006. – Vol. 21. – P. 16–20.
94. Ankle-brachial index and subclinical cardiac and carotid disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis [Text] / M.M. McDermott, K. Liu, M.H. Criqui [et al.] // Am Journal Epidemiol. – 2005. – Vol.162 (1). – P.33–41.
95. Annavarajula, S.K. The effect of L-arginine on arterial stiffness and oxidative stress in chronickidneydisease [Text] / S.K. Annavarajula, K.V. Dakshinamurty, M.U. Naidu, C.P. Reddy // J. Nephrol. – 2012. – Vol. 22 (5). – P. 340–346.
96. Arbel, Y. Impact of estimatedglomerular filtration rateon vascular disease extent and adverse cardiovascular events in patients without chronic kidney disease [Text] / Y. Arbel, A. Halkin, A. Finkelstein, M. Revivo, S. Berliner, I. Herz, G. Keren, S. Banai // J Cardiol. – 2013. – Vol. 29 (11). – P. 1374–1381.
97. Association between albuminuria, kidney function, and inflammatory biomarker profile in CKD in CRIC. CRIC Study Investigators [Text] / J. Gupta, N. Mitra, P.A. [et al.] //Clin Journal Am Soc Nephrol. – 2012. –Vol. 12. – P.1938–1946.
98. Atherosclerosis as an inflammatory disease [Text] / A. Tuttolomondo, D. Di Raimondo, R. Pecoraro [et al.] // Curr Pharm Des. – 2012. – Vol. 18(28).– P. 4266–4288.

99. Bamashmoos, S.A. Relationship between total homocysteine, total cholesterol and creatinine levels in overt hypothyroid patients [Electronic resource] / S. A. Bamashmoos, M.A. Al-Nuzaily, A.M. Al-Meer, F.H. Ali // Springerplus. – 2013. - PubMed: 24024107.
100. Barac, A. Methods for evaluating endothelial function in humans [Text]/ A. Barac, U. Campia, J.A. Panza // Hypertension. – 2007. – Vol. 49 (4). –P. 748–760.
101. Becker, L.C. Yin and Yang of MCP–1 [Text] /L.C. Becker // Circulation Research. – 2005. – Vol.96. – P. 812–814.
102. Beckman, J. Comparison of usefulness of inflammatory markers in patients with versus without peripheral arterial disease in predicting adverse cardiovascular outcomes (myocardial infarction, stroke and death) [Text] / J. Beckman, P. Preis, M. Gerhard-Herman // Am Journal Cardiol. – 2005. – Vol. 96. – P. 1374–1378.
103. Blann, A. Endothelial cell activation, injury, damage and dysfunction: separate entities or mutual terms? [Text] / A. Blann // Blood coagul fibrinolysis. – 2000. – Vol. 11. – P. 623–630.
104. Blann, A.D. Circulating endothelial cells and endothelial progenitor cells: two sides of the same coin, or two different coins? [Text] / A.D. Blann, A. Pretorius// Atherosclerosis. – 2006. – Vol. 188. – P. 12–18.
105. Both Fenofibrate and Atorvastatin Improve Vascular Reactivity in Combined Hyperlipidaemia (fenofibrate Versus Atorvastatin Trial - FAT) [Text] /J. Malik, V. Melenovsky, D. Wichterle [et al.] // Cardiovascular Research. –2001.– Vol. 52 (2). –P. 290–298.
106. Boyle, J.J. Macrophage activation in atherosclerosis: pathogenesis and pharmacology of plaque rupture [Text] / J.J. Boyle // Curr Vasc Pharmacol. – 2005. – Vol. 3 (1). – P. 63–68.
107. Bryan, N.S. Nitrite in nitric oxide biology: cause or consequence? A systems based review [Text] / N.S. Bryan // Free RadicBiol Med. – 2006. – Vol. 41. – P.691–701.

108. Carmeliet, P. Angiogenesis in life, disease and medicine [Text] / P. Carmeliet // Nature. – 2005. – Vol.438.– P. 932–936.
109. Catelt, V. The nitric oxide pathway in glomerulonephritis. Curr. Opin [Text]/ V. Catelt, T. Cook // NephrolHypertens. – 1995. – Vol. 4. – P. 359– 364.
110. Celermajer, D.S. Reliable endothelial function testing: at our fingertips? [Text] / D.S. Celermajer //Circulation. – 2008. –Vol. 117(19). – P. 2428–2430.
111. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicarepopulation, 1998 to 1999 [Text] /R.N. Foley, A.M. Murray, S. Li [et al.] // Journal Am SocNephrol. – 2005. – Vol. 16.– P. 489–495.
112. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis [Text] / K. Matsushita, M. van der Velde, B.C. Astor [et al.] // Lancet. – 2010. – Vol. 375(9731).– P. 2073–2081.
113. Chronic kidney disease stages 3-5 and cardiovascular disease in the veterans affairs population [Text] / D.Banerjee, G.Contreras, I.Jaraba [et al.] // IntUrolNephrol. – 2009.–Vol.41 – P. 443–451.
114. Chronic kidneydisease is associated with increased carotid artery stiffness without morphological changes in participants of health check-up programs [Text] / S. Makita, A. Abiko, Y. Naganuma [et al.] // Atherosclerosis.– 2010. – Vol. 213 (1). – P. 306–310.
115. Circulating CD31+/annexin V+ apoptotic microparticles correlate with coronary endothelial function in patients with coronary artery disease [Text] / N. Werner, S. Wassmann, P.Ahlers [et al.] // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2006.– Vol. 26.– P. 112–116.
116. Circulating endothelial cells. Biomarker of vascular disease. [Text] / A.D. Blann, A. Woywodt, F. Bertolini [et al.] // Thromb Haemost. – 2005. –Vol. 93. – P. 228–235.

117. Circulating endothelial cells, endothelial progenitor cells, and endothelial microparticles in cancer [Text] / P.K. Goon, G.Y. Lip, C.J. Boos [et al.] // Neoplasia. – 2006. –Vol. 8. – P. 79–88.
118. Comparison of outcomes after percutaneous coronary revascularization with stents in patients with and without mild chronic renal insufficiency [Text] / L. Gruberg, N.J.Weissman, R.Waksman [et al.] // American Journal of Cardiology. – 2002. –Vol. 89 (1). – P. 54–57.
119. Constans, J. Circulating markers of endothelial function in cardiovascular disease [Text] / J. Constans, C. Conri // Clin Chim Acta. – 2006. –Vol. 368. – P. 33–47.
120. Cross-sectional relations of digital vascular function to cardiovascular risk factors in the Framingham Heart Study [Text] / N.M. Hamburg, M.J. Keyes, M.G. Larson [et al.] // Circulation. – 2008. – Vol. 117. – P. 2467–2474.
121. De Ferranti, S.D. C-reactive protein: a nontraditional serum marker of cardiovascular risk [Text] / S.D.de Ferranti, N. Rifai // Cardiovasc Pathol. – 2007. – Vol. 16. – P. 14–21.
122. Dignat-George,F. Circulating endothelial cells: realities and promises in vascular disorders [Text] / F. Dignat-George, J. Sampol, G.Y. Lip, A.D. Blann // Pathophysiol Haemost Thromb. – 2004. –Vol. 33. – P. 495–499.
123. Dussaule, J. Mechanisms mediating the renal profibrotic actions of vasoactive peplids in transgenic mice [Text] / J. Dussaule, C. Tharaux P.L. Boffa // J. Am. Soc. Nephrol. – 2000. – Vol. 11. – P.124–128.
124. Effect of endothelin–1 on regional kidney blood flow and renal arteriole calibre in rabbits [Text] / K.M. Denton, A. Shweta, L. Finkelstein [et al.] //ClinExp. Pharmacol Physiol. – 2004. – Vol. 31. – P. 494–501.
125. Effects of increased renal tubular vascular endothelial growth factor (VEGF) on fibrosis, cyst formation,and glomerular disease [Text] / S. Hakrroush, M.J. Moeller, F. Theilig [et al.] // Am J Pathol. – 2009. –Vol. 175.–P. 1883–1895.

126. Elevated VEGF-plasma levels in young patients with mild essential hypertension [Text] / C. Stumpf, J. Jukic, A. Yilmaz [et al.] // Eur. J. Clin. Invest. – 2009. –Vol.39(1). –P. 31–36.
127. Endemann, D.H. Endothelial Dysfunction [Text] / D.H. Endemann, E.L. Schiffrin //Journal of the American Society of Nephrology. – 2004. –Vol. 15 (8). –P. 1983–1992.
128. Endotelial dysfunction in uremic patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) [Text] / S. Rasić, A. Hadzović-Dzuvo, D. Rebić [et al.] //Bosnian Journal of basic medical Sciencen. – 2011. – Vol. 11 (3). – P. 153–157.
129. Endothelial cell dysfunction: the syndrome in making [Text] / E. O'Riordan, J. Chen, S.V. Brodsky [et al.] // Kidney Int. – 2005. –Vol. 67. – P. 1654–1658.
130. Endothelial dysfunction in ischemic acute renal failure: rescue by transplanted endothelial cells [Text] /S. Brodsky, T. Yamomoto, T. Tada [et al.] // Am. J. Physiol. – 2002. – Vol. 282. – P.1140–1149.
131. Endothelin-1 Increases Glomerular Permeability and Inflammation Independent of Blood Pressure in the Rat. [Text] / M.A. Saleh, E.I. Boesen, S. Jennifer [et al.] // Hypertension. – 2010. –Vol. 56.–P.942–949.
132. Endothelium and inflammation [Text] / M. Piro, G. Giubilato, M. Pinnelli [et al.] // Panminerva Med. – 2005. –Vol. 47. – P. 75–80.
133. Erzen, B Endothelial dysfunction, intima-media thickness, ankle-brachial pressure index, and pulse pressure in young post-myocardial infarction patients with various expressions of classical risk factors [Text] / B. Erzen, M. Sabovic, M. Sebestjen, P. Poredos // Heart Vessels. – 2007 – Vol. 22. – P. 215–222.
134. Erzen, B. Endothelial dysfunction in post-myocardial infarction patients with various expressions of risk factors [Text] / B. Erzen, M. Sabovic, M. Sebestjen, P. Poredos // Endothelium. – 2007. – Vol. 14. – P. 185–191.
135. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias [Text] //Eur Heart Journal. – 2011. –Vol. 32. – P. 1769–1818.

136. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) [Text] // Eur Heart Journal – 2012. –Vol. 33. – P. 1635–1701.
137. Evans, R.G. Effects of ET(A)– and ET(B)–receptor antagonists on regional kidney blood flow, and responses to intravenous endothelin–1, in anaesthetized rabbits [Text] /R.G. Evans, A.C. Madden, J.J. Oliver, T.V. Lewis // Journal Hypertens. – 2001. – Vol. 19. – P.1789–1799.
138. Forbes, M.S. Lack of endothelial nitric–oxide synthase leads to progressive focal renal injury [Text] / M.S. Forbes, B.A. Thornhill, M.H. Park, R.L. Chevalier // Am Journal Pathol. – 2007.–Vol. 170.–P.87–99.
139. Francisco, G. Serum markers of vascular inflammation in dyslipemia[Text] / G. Francisco, C. Hernandez, R. Simo // Clin Chim Acta. – 2006. – Vol. 369. – P. 1–16.
140. Furchgott, R.F. Theobligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine [Text] / R.F. Furchgott, J.V. Zawadzki // Nature. – 1980. –Vol. 288. – P.373–376.
141. García-Donaire, J.A. Cardiovascular and Renal Links along the Cardiorenal Continuum [Electronic resource] / J.A. García-Donaire, L.M. Ruilope // Nephrol. – 2011. – Access mode: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3097083>.
142. Goligorsky, M.S. Clinical assessment of endothelial dysfunction: combine and rule [Text] / M.S. Goligorsky // Curr Opin Nephrol Hypertens. – 2006. –Vol. 15. – P. 617–624.
143. Goligorsky, M.S. Endothelial cell dysfunction: can't live with it, how to live without it [Text] / M.S. Goligorsky // Am Physiol Renal Physiol. – 2005. – Vol. 288. – P. 871–880.
144. Goon, P.K. Circulating endothelial cells: markers of vascular dysfunction [Text] / P.K. Goon, C.J. Boos, G.Y. Lip // Clin. Lab. – 2005. –Vol. 51. – P.531–538.
145. Haghjooyejavanmard, S. Endothelial function and dysfunction: clinical significance and assessment [Text] /S. Haghjooyejavanmard, M. Nematbakhsh // Journal of Research in Medical Sciences. – 2008. –Vol. 13 (4). – P. 207–221.

146. Hunt, B.J. Endothelial cell activation. A central pathophysiological process [Text] /B.J. Hunt, K.M. Jurd // Br Med Journal. – 1998. –Vol. 316. –P. 1328–1329.
147. Increased plasma levels of big-endothelin-2 and big-endothelin-3 in patients with end-stage renal disease [Text] / T. Miyauchi, S. Sakai, S. Maeda [et al.] // Life Sciences. – 2012. – Vol. 91. – P. 729–732.
148. Inflammation and Endothelial Dysfunction in the Initiation and Propagation of Cardiovascular Disease in Patients with Chronic Kidney Disease [Text] /S. Zyga, C. Hutchison, S. Stringer [et al.] //British Journal of Medicine & Medical Research. – 2014. – Vol. 4 (13).–P. 2568–2580.
149. Inflammation, endothelial dysfunction, and platelet activation in patients with chronic kidney disease: the chronic renal impairment in Birmingham (CRIB) study [Text] / M.J. Landray, D.C. Wheeler, G.Y. Lip [et al.] // Am J. Kidney Dis. – 2004.– Vol. 43 (2). – P. 244–253.
150. Kanahara, M. New Methodological Approach to Improve Reproducibility of Brachial Artery Flow–Mediated Dilatation [Electronic resource] / M. Kanahara, H. Harada, A. Katoh, H. Ikeda //Echocardiography. – 2013. - PubMed – 23909753.
151. Karalliedde, J. Endothelial factors and diabetic nephropathy [Text] / J. Karalliedde, L. Gnudi // Diabetes Care. –2011. –Vol. 34 (2). – P. 291–296.
152. Katrinchak, C. Clinical implications of C-reactive protein as a predictor of vascular risk. [Text] / C. Katrinchak, K. Fritz //Journal Am Acad Nurse Pract.– 2007. – Vol. 19. – P. 335–340.
153. Kawamoto, A. Role of progenitor endothelial cells in cardiovascular disease and upcoming therapies [Text] / A. Kawamoto, T. Asahara // Catheter Cardiovasc Interv. – 2007. –Vol. 70. – P. 477–484.
154. KDIGO, 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease [Text] // Kidney Int (Suppl.). – 2013. –Vol. 3. – P. 1–150.

155. Krediet, R. T. Preservation of peritoneal membrane function [Text] / R. T. Krediet, M. M. Ho-Dac-Pannekeet, D. G. Struijk // *Kidney Int.* - 1996. – Vol. 56 (11). – P. 62–68.
156. Landmesser, U. Endothelial function: A critical determinant in atherosclerosis? [Text] / U. Landmesser, B. Hornig, H. Drexler // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109. – Suppl. II. – P. 27–33.
157. Levey, A.S. Cardiovascular disease in chronic renal disease. [Text] /A.S. Levey, G. Eknoyan // *Nephrol Dial Transplant.* – 1999. – Vol. 14 – P.828 – 833.
158. Lorenzo, S. Human cutaneous reactive hyperaemia: role of BKCa channels and sensory nerves [Text] /S. Lorenzo, C.T. Minson // *Journal Physiol.*–2007.–Vol. 585(1). – P. 295–303.
159. Lundberg, J. O. Nitric oxide metabolites and cardiovascular disease markers, mediators, or both? [Text] / J. O. Lundberg // *Journal Am Coll Cardiol.* – 2006. – Vol.47. – P. 580.
160. Lüscher, T.F. The endothelium. Target and promoter of hypertension? [Text] / T.F. Lüscher // *Hypertension.* –Vol.15(5). – 1990. – P. 482–485.
161. Malinski, T. Understanding nitric oxide physiology in the heart: a nanomedicalapproach [Text] / T. Malinski // *Am Journal Cardiol.*–2005. –Vol. 96. – P. 13–24.
162. Malyszko, J. Mechanism of endothelial dysfunction in chronic kidney disease [Text] / J. Malyszko // *Clin Chim Acta.* – 2010. – Vol. 11(19–20). – P.1412–1420.
163. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association [Text] / T.A. Pearson, G.A. Mensah, R.W. Alexander [et al.] // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107. – P. 499–511.
164. Martínez, M.C. Shed membrane microparticles from circulating and vascular cells in regulating vascular function [Text] / M.C. Martínez, A. Tesse, F. Zobairi, R.

Andriantsitohaina //Am Journal Physiol Heart Circ Physiol. – 2005. – Vol. 288. –P.1004–1009.

165. Measurement of coronary vasomotor function: getting to the heart of the matter in cardiovascular research [Text] / K. Hirata, K. Amudha, R. Elina [et al.] //Clin Sci (Lond). – 2004. –Vol. 107. – P. 449–460.

166. Mechanisms for the Formation of Glycoxidation Products in End-stage Renal Disease [Text] / M.F.Weiss, P. Erhard, F.A. Kader-Attia [et al.] // Kidney International. – 2000. – Vol. 57(6).–P. 2571–2585.

167. Miyauchi, T. Pathophysiology of endothelin in the cardiovascular system. [Text]/ T. Miyauchi, T. Masaki // Annu Rev Physiol. – 1999. – Vol.61. – P.391–415.

168. Montoro-García, S. Potential value of targeting von Willebrand factor in atherosclerotic cardiovascular disease[Electronic resource]/S. Montoro-García, E. Shantsila, G.Y. Lip //Expert OpinTher Targets. – 2013. – PubMed:24073984.

169. Nakagawa,T. Differential regulation of VEGF by TGF–(beta) and hypoxia in rat proximal tubular cell.[Text] / T. Nakagawa, H.Y. Lan, H.J. Zhu // Am. Journal Phisiol. Renal Phisiol. – 2004. – Vol. 287(4). – P.658–664.

170. Nangaku, M. Activation of the rennin– angiotensin system and chronic hypoxia of the kidney [Text] / M. Nangaku, F. Toshiro // Hypertens. – 2008. –Vol. 31. – P. 175–184.

171. National Kidney Foundation. K/DOKI clinical practice guidelines for chronic kidney diseases: evaluation, classification and stratification [Text] // Am. Journal Kidney Dis. – 2002. –Vol. 39(1).– 266 p.

172. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis [Text] /D.S. Celermajer, K.E. Sorensen, V.M. Gooch [et al.] // Lancet. – 1992. – Vol. 340. – P. 1111–1115.

173. Not Acute but Chronic Hypertriglyceridemia Is Associated With Impaired Endothelium-Dependent Vasodilation: Reversal after Lipid-Lowering Therapy by Atorvastatin [Text] /F.H. De Man,W.E. Weverling-Rijnsburger, A. A. van der Laarse [et

al.] // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. –2000. –Vol. 20(3). – P. 744–750.

174. Patterns of vascular cell adhesion molecule–1 and intercellular adhesion molecule–1 expression in rabbit and mouse atherosclerotic lesions and at sites predisposed to lesion formation [Text] / K. Iiyama, L.Hajra, M. Iiyama [et al.] // Circ Res. – 1999. – Vol. 85. –P.199–207.

175. Pober, J.S. Endothelial cell dysfunction, injury and death [Text] / J.S. Pober, W. Min // Handb Exp Pharmacol. –2006. – P. 135–156.

176. Prevalence of low glomerular filtration rate in nondiabetic Americans: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANESIII) // J. Am. Soc Nephrol. – 2002. – Vol. 13 (5). – P. 1338–1349.

177. Rebic, D. Influence of endothelin–1 and nitric oxide on left ventricular remodelling in patients on peritoneal dialysis [Electronic resource] / D. Rebic, S. Rasic, V. Rebic // Ren Fail. – 2013. – Access mode: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24059246>.

178. Recio-Mayoral, A. Endothelial dysfunction, inflammation and atherosclerosis in chronic kidney disease – a cross–sectional study of predialysis, dialysis and kidney–transplantation patients [Text] / A. Recio–Mayoral, D. Banerjee, C. Streather, J.C. Kaski // Atherosclerosis. – 2011. – Vol. 216. – P. 446–451.

179. Relationship between total plasma homocysteine, polymorphisms of homocysteine metabolism related enzymes, risk factors and coronary artery disease in the Australian hospital– based population [Text] / X.L. Wang, N. Duarte, H. Cai [et al.] // J. Atherosclerosis. – 1999. – Vol. 146. –P. 133–140.

180. Renal damage and salt–dependent hypertension in aged transgenic mice overexpressing endothelin–1. [Text] / T. Shindo, H. Kurihara, K. Maemura [et al.] // Journal Mol Med (Berl). – 2002. – Vol. 80. – P. 105–116.

181. Role of microvascular endothelium in progressive renal disease [Text] / D.H.Kang, J. Kanellis, C. Hugo [et al.] // Journal Am. Soc. Nephrol. – 2002. – № 13. – P. 806–816.

182. Roy, H. Biology of endothelial growth factor [Text] / H. Roy, S. Bhardway, S. Ylä-Hertuala // FEBS Lett. – 2006. – Vol. 580. – P. 2879–2887.
183. Reduced number of circulating endothelial progenitor cells predicts future cardiovascular events: proof of concept for the clinical importance of endogenous vascular repair [Text] / C. Schmidt-Lucke, L. Rössig, S. Fichtlscherer [et al.] // Circulation. – 2005. – Vol. 111. – P. 2981–2987.
184. Saida, K. Sequence analysis and expression of the mouse full-length vasoactive intestinal contractor/endothelin-2 gene (EDN2): comparison with the endothelin-1 gene (EDN1). [Text] / K. Saida, N. Kometani, T. Uchide, Y. Mitsui // ClinSci (Lond). – 2002. – Vol. 103 (Suppl. 48). – P.84–89.
185. Senger, D.R. Vascular endothelial growth factor: much more than an angiogenesis factor [Text] / D.R. Senger // J. Mol Biol Cell. – 2010. – Vol. 21. – P. 377–379.
186. Serum visfatin concentration and endothelial dysfunction in chronic kidney disease [Text] / M.I. Yilmaz, M. Saglam, J.J. Carrero [et al.] // Nephrol Dial Transplant. – 2008. – Vol. 27 (3). – P.959–965.
187. Siddiqi, F.S. Endothelial-podocyte crosstalk: the missing link between endothelial dysfunction and albuminuria in diabetes [Text] / F.S. Siddiqi, A. Advani // Diabetes. – 2013. – Vol. 62 (11). – P.3647–3655.
188. Significance of plasma von Willebrand factor level and von Willebrand factor-cleaving protease activity in patients with chronic renal diseases [Text] / G.Y. La, L. Shen, Z.Y. Wang [et al.] // Chin Med Journal. – 2008. – Vol. 121(12). – P.133–136.
189. Soluble VEGF receptor-2 is increased in sera of subjects with metabolic syndrome in association with insulin resistance [Text] / H. Wada, N. Satoh, S. Kitaoka [et al.] // J. Atherosclerosis. – 2010. – Vol. 208 (2). – P. 512–517.
190. Strukova, S. Blood coagulation-dependent inflammation. Coagulation-dependent inflammation and inflammation-dependent thrombosis [Text] / S. Strukova // Front Biosci. – 2006. – Vol. 11. – P.59–80.

191. Surrogate markers for atherosclerotic disease [Text] / R.R. Sankatsing, E. de Groot, J.W. Jukema [et al.] // *Curr Opin Lipidol.* – 2005. –Vol. 16. – P. 434–441.
192. Taimeh, Z. Vascular endothelial growth factor in heart failure [Text] / Z. Taimeh, J. Loughran, E.J. Birks, R. Bolli // *Nat Rev Cardiol.* – 2013. –Vol. 10(9). –P.519–530.
193. Ter Avest, E. What is the role of non-invasive measurements of atherosclerosis in individual cardiovascular risk prediction? [Text] / E. ter Avest, A.F. Stalenhoef, J. de Graaf // *Clin Sci (Lond).* – 2007. –Vol. 112. – P.507–516.
194. The cardio-ankle vascular index predicts chronic kidney disease in Japanese subjects [Text] / D. Maebuchi, M. Sakamoto, J. Fuse [et al.] // *Artery Research.* – 2013. – Vol. 7. – P.48–53.
195. The cardio–ankle vascular index predicts chronic kidney disease in Japanese subjects [Text] / D. Maebuchi, M. Sakamoto, J. Fuse [et al.] // *Artery Research.* – 2013. – Vol. 7. – P. 48–53.
196. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo–controlled trial [Text] / C.Baigent, M.J.Landray, C.Reith [et al.] // *Lancet.* – 2011. – Vol. 377. – P. 2181–2192.
197. The role of hyperhomocysteinemia on atherosclerosis in patients with chronic renal failure [Text] / Y. Yu, F. Hou, H. Zhou [et al.] // *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* – 2002. – Vol. 41(8). – P.517–521.
198. Tsikas, D. Methods of quantitative analysis of the nitric oxide metabolites nitrite and nitrate in human biological fluids [Text] / D. Tsikas // *Free Radic Res.* –2005. – Vol. 39. –P. 797–815.
199. Tufro, A. VEGF and podocytes in diabetic nephropathy [Text] / A. Tufro, D. Veron // *Semin Nephrol.* – 2012. –Vol. 32(4). – P. 385–393.

200. Urbich, C. Risk factors for coronary artery disease, circulating endothelial progenitor cells, and the role of HMG–CoA reductase inhibitors [Text] /C. Urbich, S. Dimmeler // *Kidney Int.* – 2005. – Vol. 67. – P. 1672–1676.
201. Van Hylckama Vlieg, A. High levels of fibrinogen are associated with the risk of deep venous thrombosis mainly in the elderly [Text] / A. van Hylckama Vlieg, F.R. Rosendaal // *J Thromb Haemost.* – 2003. –Vol. 1(12). – P.2677–2678.
202. Vascular endothelial growth factor accelerates renal recovery in experimental thrombotic microangiopathy [Text] / Y-G Kim, S. Suga, D-H Kang [et al.] // *Kidney Int.* – 2000. – Vol. 58.–P. 2390–2399.
203. Vascular endothelial growth factor receptor 2 direct interaction with nephrin links VEGF–A signals to actin in kidney podocytes [Text] / C. Bertuccio, D. Veron, P. Aggarwal [et al.] // *Journal Biol Chem.* – 2011. – Vol. 286. – P.39933–39944.
204. Vaughan, D.E. PAI–1 and atherothrombosis [Text] / D.E. Vaughan // *J Thromb Haemost.* – 2005. – Vol. 3. –P. 1879–1883.
205. VEGF–A gene promoter polymorphisms and microvascular complications in patients with essential hypertension [Text] / R. Palmirotta, P. Ferroni, G. Ludovici [et al.] // *ClinBiochem.* – 2010. –Vol. 43 (13–14). –P. 1090–1095.
206. Vignon-Zellweger, N. Endothelin and endothelin receptors in the renal and cardiovascular systems [Text] / N. Vignon-Zellweger, S. Heiden, T. Miyauchi, N. Emoto// *J. Life Sciences.* – 2012.– Vol. 91.– P. 490–500.
207. Vischer, U.M. Von Willebrand factor, endothelial dysfunction, and cardiovascular disease [Text] / U.M. Vischer // *Journal Thromb Haemost.* – 2006. – Vol. 4. – P. 1186–1193.
208. Vuurmans, J.L. Effects of endothelin–1 and endothelin–1–receptor blockade on renal function in humans [Text] / J.L. Vuurmans, P. Boer, H.A. Koomans // *Nephrol Dial Transplant.* – 2004. –Vol. 19. – P.2742–2746.

209. Zyga, S. Cardiovascular Disease and Chronic Inflammation in End Stage Kidney Disease. [Text] / S. Zyga, P. Kolovos // International Journal of Caring Sciences. – 2013.–Vol. 6. – P. 29–36.