Микроциркуляторное русло у пациентов с артериальной гипертензией

Л.А. Ханшпева, С.В. Шлык, Т.Ю. Быковская

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону.

Абстракт

Цель. Изучение особенностей микроциркуляторного русла у пациентов с артериальной гипертензией, а также практически здоровых добровольцев путем высокочастотной доплерографии.

Материалы и методы. В исследование включили 146 пациентов ($66,1 \pm 5,8$ года) с АГ I-II степени – I группа. Средний возраст ($66,1 \pm 5,8$ года). В контрольную группу вошли 34 условно здоровых добровольцев (средний возраст $53,4 \pm 7,8$ года).

Результаты и выводы. Пациенты с АГ в отличие от здоровых добровольцев имеют изначально более высокие скорости кровотока в микроциркуляторном русле. При изучении МЦР максимальные скорости по кривой максимальной скорости более чувствительны к происходящим нарушениям нежели линейные скорости по кривой огибающей средней скорости. Выявлены корреляционные связи между линейными скоростями МЦР и возрастом, длительностью АГ, уровнем САД и ДАД, а также уровнем креатинина. Пациенты с АГ, имеющие СКФ менее 60 мл/мин имеют патологический или отстроченный ответ МЦР в ответ на пробу с реактивной гиперемией и холодovou пробу по сравнению со здоровыми пациентами и пациентами с АГ и сохраненной функцией почек.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, микроциркуляция.

The microcirculation in patients with arterial hypertension

L.A. Haisheva, S.V. Shlyk, T.Y. Bykovskaya

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don.

Abstract

Objective. To study the features of the microcirculation in patients with hypertension, as well as in healthy volunteers by high-frequency Doppler ultrasound.

Materials and Methods. 146 patients ($66,1 \pm 5,8$ years) with hypertension I-II degree was included as I group (mean age was $66,1 \pm 5,8$ years). The control group included 34 healthy volunteers (mean age $53,4 \pm 7,8$ years).

Results and Conclusions. Patients with hypertension in contrast to healthy volunteers initially have a higher rate of blood flow of microcirculation. Maximum speed at the maximum speed curve more sensitive to disturbances occurring rather than linear speed to the average velocity of the envelope curve. There was correlation between the linear velocities and age, duration of hypertension, SBP and DBP, and creatinine levels. Patients with hypertension with glomerular filtration rate less than 60 ml/min are stitched or pathological response microcirculation in response to reactive hyperemia and cold test compared with healthy patients and patients with hypertension and preserved renal function.

Keywords: arterial hypertension, microcirculation.

Артериальная гипертензия (АГ) является одной из ведущих проблем современной медицины и характеризуется не только широкой распространенностью, но и является одним из основных факторов риска в развитии таких сосудистых катастроф как инсульты и инфаркты, что в конечном итоге связано с крайне неблагоприятным прогнозом и большими финансовыми затратами [1,2,3]. Выявление и предотвращение прогрессирования поражения органов мишеней на ранних стадиях позволит добиться успехов в достижении основной цели лечения АГ – снижении сердечно-сосудистого риска [2,4]. Необходимо отметить, что важным

параметром, характеризующим функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, является микроциркуляторное русло (МЦР) [5]. Известно, что нормальное функционирование органов и организма в целом определяется состоянием отдельных звеньев МЦР.

Возможности исследования и диагностики нарушений МЦР в клинике весьма ограничены из-за небольшого числа имеющихся методов исследования и сложности интерпретации полученных данных. Часто используются интравитальная микроскопия, лазерная доплеровская флоуметрия, радионуклидный клиренс-метод. Объектами исследования

при этом обычно являются сосуды микроциркуляторного русла кожи, слизистых оболочек, сетчатки глаза.

В настоящее время имеется достаточный положительный опыт, свидетельствующий об эффективности ультразвуковых методов для изучения микроциркуляции: энергетическое доплеровское картирование, нативное контрастирование, применение высокочувствительных широкополосных датчиков расширили возможности в определении скорости и визуализации изображения кровотока в мелких сосудах [6,7]. Основными проблемами, с которыми сталкивается исследователь при использовании ультразвуковых методов для оценки состояния МЦР, являются трудности разделения сигнала, идущего от форменных элементов крови и движущейся ткани, и низкое значение отношения полезного сигнала к шуму вследствие небольших объемов крови в микрососудах. Традиционные частоты ультразвука, применяемые в ангиологии (2-15 МГц) не дают возможности определить скорость кровотока в сосудах микроциркуляторного русла.

На данный момент вышеуказанные проблемы позволяет решить высокочастотная доплерография, которая рассматривается как метод мониторинга МЦР. Способ определения реактивности сосудов микроциркуляторного русла основан на измерении параметров микроциркуляции с помощью высокочастотной ультразвуковой доплерографии. Применение этой технологии позволяет своевременно выявить нарушения микроциркуляции и вазомоторной функции эндотелия и проводить мониторинг у больных с системными и регионарными нарушениями кровообращения. [6,7,8]

Целью нашей работы явилось изучение особенностей микроциркуляторного русла у пациентов с артериальной гипертензией, а также практически здоровых добровольцев путем высокочастотной доплерографии.

Методы.

Открытое, нерандомизированное, одноцентровое исследование проведено на базе городской больницы скорой медицинской помощи № 2 в период с 2008 по 2011 гг. в исследование включили 146 пациентов ($66,1 \pm 5,8$ года) с АГ I-II степени – I группа. Диагноз АГ устанавливали в соответствии с классификацией ВОЗ/МОАГ (1999), ЕОК (2007) [7,8]. Средняя длительность АГ $8,7 \pm 3,2$ года. в контрольную группу вошли 34 условно здоровых добровольцев без установленного диагноза АГ (средний возраст $63,4 \pm 7,8$ года) – II группа. [9,10]

В исследование не включали больных с симптоматическим гипертензиями, сахарным диабетом, нестабильной стенокардией, со стабильной стенокардией III-IV ФК по Канадской классификации, инфарктом миокарда, хронической сердечной недостаточностью III-IV ФК с фракцией выброса

менее 40 % по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца, желудочковыми нарушениями ритма, фибрилляцией предсердий.

Для исследования МЦР использовали доплерограф ультразвуковой компьютеризированный для исследования кровотока ММ-Д-К (Минимакс-доплер-К), ООО СП «Минимакс», г. Санкт-Петербург.

За сутки перед исследованием исключали прием вазоактивных препаратов, из рациона: кофе, какао, спиртные напитки, шоколад. Перед проведением функциональных проб пациент в течение 30 минут пребывал в покое в положении лежа, в закрытом помещении, при температуре воздуха 24-25°C. Установку датчика осуществляли без сдавления кожи, которое может повлиять на состояние кровотока в исследуемом участке. Для получения качественного сигнала использовали контактную среду – акустический гель.

После проверки правильности постановки датчика (визуальный и акустический контроль) производили запись доплерограммы исследуемой области. После проведения качественной оценки доплерограммы по форме огибающей спектра определяли следующие показатели:

Линейные скорости кровотока (см/сек):

VS – максимальная систолическая скорость по кривой максимальной скорости (огибающей);

VAS – максимальная систолическая скорость по кривой средней скорости;

VM – средняя скорость по кривой максимальной скорости;

VAM – средняя скорость по кривой средней скорости;

VD – конечная диастолическая скорость по кривой максимальной скорости;

Vakd – конечная диастолическая скорость по кривой огибающей средней скорости.

По данным ультразвуковой высокочастотной доплерографии скорость кровотока Vam в коже здоровых людей различных областей колеблется от 0,23 до 0,49 см/с, то есть при измерении учитывается не только капиллярный кровоток, но и кровоток в артериолах и венах. [5].

Объемные скорости кровотока (мл/сек):

Qam (Vam) – средняя скорость по кривой средней скорости;

QAS (Vas) – максимальная систолическая скорость по кривой средней скорости;

QS – (Vs) максимальная систолическая скорость по кривой максимальной скорости.

PI – индекс пульсации (Гослинга), отражает упруго-эластические свойства артерий;

$PI = (Vs - Vd) / VM$;

RI – индекс сопротивления кровотоку дистальнее места измерения (Пурсело).

$RI = (Vs - Vd) / Vs$;

Пробы с дистантным температурным воздействием проводили для оценки адренергических механизмов регуляции тонуса микрососудов кожи

в акральных отделах конечностей. Холодовую пробу проводили с полным погружением кисти на одну минуту в холодную воду с температурой 2-4°C (плавающий лед) и регистрацией изменений кровотока в контралатеральной верхней конечности. Параметры микроциркуляции измеряли в одной и той же точке кожи тыла кисти исходно, во время охлаждения контралатеральной кисти и ежеминутно после окончания холодного воздействия (на 1, 3, 5 и 7 минутах).

Вазоконстрикция в коже тыла кисти, контралатеральной охлаждаемой, имеет рефлекторную природу, опосредуемую α_2 -адренорецепторами и рецепторами NPY-1. Вазодилатация, следующая за вазоконстрикторным ответом, не может быть объяснена рефлекторными влияниями, поскольку в дистальных отделах конечностей отсутствуют вазодилататорные нервы; механизмы этой дилатации требуют уточнения.

Вазомоторная функция эндотелия анализировалась после проведения функциональные пробы. Для оценки NO-зависимой вазодилатации использовали окклюзионную (манжеточную) пробу. До проведения пробы при помощи доплерографии измеряли показатели тканевой перфузии в области ногтевого валика среднего пальца кисти. После измерения показателей тканевой перфузии в указанной области на плечо накладывали манжету манометра, в которой нагнетали давление до момента исчезновения спектра кровотока на мониторе аппарата (компрессия плечевой артерии). Компрессия проводилась в течение 3 минут, затем производили быструю декомпрессию сосуда. Запись доплерограммы выполняли на 30-й сек., 1-й минуте после декомпрессии, в дальнейшем – каждую минуту после проведения процедуры, в общей сложности, десятикратно (4-я, 5-я минуты и т.д.). Определяли объемную и линейную скорости кровотока.

Реакцию расценивали, как: 1. Адекватная (повышение линейных скоростных показателей кровотока на 20 % от исходного); 2. Неадекватная: а. Недостаточная – менее 20 % от исходного, б. Гиперреактивная – более 20 % от исходного; 3. Парадоксальная – вазоконстрикция или отрицательный прирост [7,8].

Статистический анализ.

Обработку данных осуществляли с помощью программы STATISTICA 6.0 (Statsoft Inc, США). Результаты представлены в виде средних величин и стандартного отклонения. Различия средних величин признавались статистически значимыми при $p < 0,05$. Достоверность динамики изучаемых количественных показателей оценивали по t -критерию Стьюдента для парных измерений, а достоверность различий частотных показателей по критерию Фишера. Связь между ранговыми показателями до и после лечения вычисляли на основе таблиц

сопряженности, а достоверность указанной связи рассчитывали с помощью критерия Пирсона χ^2 .

Результаты исследования.

Всего обследовано 146 пациентов с АГ и 34 относительно здоровых добровольца. Из включенных в исследование пациентов с артериальной гипертензией 86 были женщины (58,9 % обследованных) и 60 мужчины (41,1 % обследованных) – они составили 1 группу, а среди относительно здоровых добровольцев (2 группа) – 18 были женщины (53%) и 16 мужчины (47%). Исходная характеристика пациентов представлена в таблице №1.

Необходимо отметить, что группы были сопоставимы между собой по полу и возрасту. Значения систолического и диастолического артериального давления достоверно отличались между первой и второй группами, в исследование включались пациенты, не принимающие гипотензивную терапию, принимающие не регулярно, или принимающие регулярно, но имеющие перерыв в приеме лекарственных препаратов не менее 14 дней перед исследованием. Таким образом, непосредственное медикаментозное воздействие на показатели микроциркуляторного русла нами было исключено.

При исследовании средних линейных скоростей кровотока, получено, что пациенты с АГ имеют сопоставимые с относительно здоровыми добровольцами максимальные линейные скорости кровотока по кривой средней скорости. Однако, при изучении максимальных линейных скоростей кровотока по кривой максимальной скорости выявлено, что пациенты с АГ имеют достоверно более высокие максимальные скорости нежели обследуемые с нормальным АД.

Объемная скорость кровотока – это объем крови, протекающий через поперечное сечение сосуда в единицу времени (мл/с). Объемная скорость кровотока Q отражает кровоснабжение того или иного органа. Максимальная систолическая скорость по кривой максимальной скорости у пациентов с гипертензией варьировала была в среднем достоверно выше данного показателя среди относительно здоровых добровольцев. Группы достоверно отличались между собой также по индексу пульсации (Гослинга), который был достоверно ниже у пациентов с АГ.

Нами выявлена положительная корреляционная взаимосвязь между возрастом и средней линейной скоростью кровотока по кривой средней скорости, V_{am} ($r = 0,49$, $p < 0,05$), и связь большей силы возраста и V_s ($r = 0,62$, $p < 0,05$), связь средней силы между средней линейной скоростью кровотока по кривой средней скорости и систолическим АД ($r = 0,49$, $p < 0,05$), а также пульсовым АД ($r = 0,51$, $p < 0,05$), выявлена достоверная связь средней силы ($r = 0,53$, $p < 0,05$) между уровнем креатинина и максимальной систолической скорости по кривой максимальной скорости. Поскольку для изучения

Таблица 1. Исходная характеристика и показатели микроциркуляторного русла у пациентов с АГ и относительно здоровых добровольцев.

Показатель	1 группа АГ (n=146)	2 группа Относительно здоровые добровольцы (n=34)
Возраст, годы	66,1±5,8	63,4±7,8
САД мм рт ст	167,17±7,86*	126,13±6,24*
ДАД мм рт ст	96,51±3,82*	79,47±4,32*
Максимальные линейные скорости кровотока по кривой средней скорости		
Vas, см/с	0,54±0,04	0,46±0,15
Vam, см/с	0,02±0,01	0,01±0,004
Vakd, см/с	0,01±0,01	0,01±0,01
Максимальные линейные скорости кровотока по кривой максимальной скорости		
Vs, см/с	11,29±0,58*	7,77±0,76*
Vm, см/с	3,46±0,13*	2,11±0,45*
Vd, см/с	1,21±0,07*	0,42±0,14*
Объемные скорости кровотока		
Qas, мл/с/см ³ ,	0,26 ±0,01	0,23 ±0,04
Qam, мл/с/см ³	0,01±0,01	0,005±0,002
Qs, мл/с/см ³	5,31±0,27*	3,69±0,01*
PI	3,23±0,19*	7,46±0,69*
RI	0,90±0,01	0,96±0,01

Примечание: * $p < 0,05$ – достоверность различий между значениями соответствующих показателей при сравнении пациентов с АГ и относительно здоровых добровольцев;

функции почек более важным является не значение креатинина, а скорость клубочковой фильтрации (СКФ), именно этот показатель был использован нами в дальнейшем [11,12].

После подсчета СКФ по формуле Кокрофта-Голта все пациенты были разбиты на две подгруппы – пациенты, у которых СКФ была более 60 мл\мин (115 человек) и пациенты, имеющие СКФ менее 60 мл\мин (31 человек – 21,2%). Так же получена достоверная связь слабой силы между возрастом и средней линейной скоростью кровотока, а так же между длительностью АГ и средней линейной скоростью кровотока.

Нами было произведено сравнение получившихся групп по клинико-лабораторным и микроциркуляторным показателям. Пациенты, имеющие нормальные значения СКФ имели достоверно более низкий индекс массы тела, у них были достоверно более низкие значения систолического, диастолического и пульсового АД, длительность течения гипертонической болезни, у них так же была достоверно ниже, соответственно значения креатинина были тоже меньше. Показатели

микроциркуляторного русла в среднем были сопоставимы между группами, однако, следует обратить внимание, что больные, имеющие низкие значения СКФ имели достоверно более высокие максимальные систолические и диастолические скорости по кривой максимальной скорости и как следствие более высокую объемную максимальную систолическую скорость по кривой максимальной скорости.

При изучении реакции микроциркуляторного русла в ответ на проведение холодной пробы и пробы с реактивной гиперемией выявлено, что относительно здоровые добровольцы имеют достоверное увеличение линейной максимальной систолической скорости по кривой максимальной скорости как в ответ на реакцию холодом, так и в ответ на реактивную гиперемию, что соответствует нормальной реакции микроциркуляторного русла на раздражители. Другие максимальные скорости повторяли динамику систолической скорости, так же наблюдалось повышение линейных скоростей по кривой средней скорости, однако, изменения не везде были достоверными.

Таблица 2. Исходная характеристика и показатели микроциркуляторного русла у пациентов с АГ и относительно здоровых добровольцев.

	СКФ ≥ 60 мл\мин (N=115)	СКФ ≤ 60 мл\мин (N=31)	p
Возраст, годы	50,5+1,9	57,8+3,5	0,14
ИМТ кг\м ²	26,04+0,7	31,6+2,02	0,002
Вес, кг	73,5641+2,3	85,9167+5,9	0,49
Курение,%	22,6 % (33 чел)	6,5 (2 чел)	0,02
САД, мм рт.ст	145,3421+4,15	180,0+6,2	0,00007
ДАД, мм.рт.ст	88,2+2,7	99,2+4,3	0,044
ПАД, мм.рт.ст.	56,8+2,7	80,7+4,7	0,00006
Длительность АГ, годы	8,7+1,03	13,6+1,9	0,048
НГВ, г/л	140,4+2,7	147,1+4,5	0,20
НСТ,%	331,1+14,4	466,7+433,3000	0,20
RBC, 10 ¹² /л	4,9+0,19	4,62+0,14	0,30
PLT, 10 ⁹ /л	246,34+11,50	230,69+23,76	0,50
СОЕ, мм/час	11,80+1,83	4,25+1,25	0,08
MNO	1,19+0,08	1,0200	0,61
Креатинин, ммоль/л	0,10+0,005	0,81+0,02	0,000000
ОХС, ммоль/л	1,71+0,086	1,83+0,11	0,43
Vas, см/с	0,51+0,03	0,58+0,09	0,50
Vam, см/с	0,016+0,003	0,017+0,007	0,91
Vakd, см/с	0,015+0,008	-0,0078+0,02	0,32
Vs, см/с	9,42+0,51	14,93+1,12	0,00006
Vm, см/с	3,18+0,16	3,08+0,26	0,79
Vd, см/с	0,96+0,07	1,42+0,12	0,02
Qas,мл/с/см ³ ,	0,24+0,02	0,27+0,04	0,51
Qam,мл/с/см ³	0,0075+0,002	0,0081+0,0037	0,89
Qs,мл/с/см ³	4,4457+0,24	7,03+ 0,53	0,00007
PI	3,81+0,57	4,56+0,28	0,58
RI	0,91+ 0,007	0,92+0,010	0,81

Среди пациентов с АГ, имеется так же положительный ответ МЦР на проведение проб, который проявляется как при проведение холодовой пробы, так и при проведение пробы с реактивной гиперемией, причем необходимо отметить, что в ответ на пробу с РГ ответ выражен намного лучше, имеется достоверный прирост скорости кровотока. у пациентов с АГ, имеющих СКФ менее 60 мл/мин отмечается совсем иная ситуация, их МЦР практически никак не реагирует ни на холодовую пробу, ни на

пробу с РГ, что подтверждается практически по всем линейным скоростям в виде отсутствия динамики в их приросте.

Обсуждение

Исследование показателей микроциркуляторного русла, показало, что значения средних линейных скоростей кровотока были достоверно выше у пациентов, страдающих АГ, что вероятно можно

объяснить уже произошедшими изменениями в сосудистом русле, которые привели к увеличению жесткости сосуда, а, следовательно, и скорости кровотока. То, что АГ влияет на изменения, происходящие в микроциркуляторном русле, подтверждает и полученная взаимосвязь между длительностью АГ и средней линейной скоростью кровотока. Однако, данная гипотеза требует дальнейшего изучения на большем количестве исследований.

Роль артериальной гипертензии (АГ) в прогнозе развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с хронической болезнью почек трудно переоценить. Частота встречаемости АГ при патологии почек может достигать 90 % [13]. Развитие патологических изменений в структуре миокарда, повреждение сосудистого эндотелия при увеличении напряжения сдвига и ряд других факторов позволяют считать АГ одной из основных причин, влияющих на продолжительность жизни пациентов с ХБП [14]. Известно, что снижение скорости клубочковой фильтрации также сопровождается развитием дисфункции эндотелия [15,16].

Взаимообусловленность патологических процессов сердечно-сосудистой системы и почек, клиническая предсказуемость конечных результатов позволяют рассматривать кардиоренальные взаимоотношения как непрерывную цепь событий, составляющих своеобразный порочный круг, то есть кардиоренальный континуум [13,15]. Подтверждением чего и является полученные нами взаимосвязи между уровнем креатинина и СКФ, характеризующими с одной стороны функцию почек и линейной скоростью кровотока МЦР, характеризующую с другой стороны интегральные микроциркуляторные процессы сосудистого русла.

Резервные возможности микроциркуляторного русла, характеризуют прирост линейной скорости кровотока после проведения постокклюзионной пробы [17,18, 19]. Относительно здоровые добровольцы имели нормальный прирост данного показателя, у больных с гипертонической болезнью наоборот отмечалось достоверное снижение данного показателя, причем необходимо отметить, что пациенты с нарушенной функцией почек никак не реагировали на пробу с реактивной гиперемией. Известно, что усиление дилататорного ответа МЦР обусловлено нарушением механизмов эндотелиальной функции, а точнее эндотелий-зависимой вазодилатации, полученные нами результаты еще раз подчеркивают общность процессов происходящих в сосудистом русле и проявляющихся локально в почках [18,19].

Проведение холодовой пробы так же выявило МЦР нарушения среди пациентов с АГ, которые максимально выражены при нарушенной функции почек. Мы полагаем, что микроциркуляторное

русло является своеобразным интегратором регуляторных процессов, происходящих в сосудах различного калибра. Колебания кровотока в микроциркуляторном русле отражают процессы, которые регулируют скорость кровотока в сосудах всех калибров [20].

Заключение.

1. Пациенты с АГ в отличие от здоровых добровольцев имеют изначально более высокие скорости кровотока в микроциркуляторном русле. При изучении МЦР максимальные скорости по кривой максимальной скорости более чувствительны к происходящим нарушениям, чем линейные скорости по кривой огибающей средней скорости.

2. Выявлены корреляционные взаимосвязи между линейными скоростями МЦР и возрастом, длительностью АГ, уровнем САД и ДАД, а также уровнем креатинина.

3. Пациенты с АГ, имеющие СКФ менее 60 мл/мин, имеют патологический или отсроченный ответ МЦР в ответ на пробу с реактивной гиперемией и холодовую пробу по сравнению со здоровыми пациентами и пациентами с АГ и сохраненной функцией почек.

Список литературы.

1. Комитет экспертов РМОАГ/ВНОК. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов). // Системные гипертензии 2010. № 3. С.5 – 26.
2. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. // Российский кардиологический журнал. – 2006; № 4; 45-50
3. Информационно-статистический сборник. Результаты первого этапа мониторинга эпидемиологической ситуации по артериальной гипертензии в Российской Федерации (2003-2004 гг.) проведенного в рамках федеральной целевой программы «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации». М., 2005; 144.
4. Glynn L.G., Murphy A.W., Smith S.M. et al Interventions used to improve control of blood pressure in patients with hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (3):CDOO5182.
5. Маколкин В.И., Подзолков В.И., Бранько В.В. Микроциркуляция в кардиологии. М., 2004; 131.
6. Никитин Ю.М., Труханов А.И. Ультразвуковая доплеровская диагностика в клинике – Иваново: Изд-во МИК, 2004; 496.
7. Петрищев Н.Н., Менишутина М.А., Власов Т.Д. и др. Комплекс диагностики дисфункции эндотелия сосудов. Патент на полезную модель № 47202. Приоритет полезной модели 12.04. 2005
8. Петрищев Н.Н., Смирнов А.В., Панина И.Ю. и др. Об использовании высокочастотной ультразвуковой доплерографии для оценки функционального состояния сосудов микроциркуляторного русла. Материалы 1-го Российского Научного Форума «Инновационные технологии медицины 21 века», М., 2005; 113.
9. 1999 World Health Organization–International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *Guidelines Subcommittee. J Hypertens* 1999; 17: 151–183
10. Guidelines Subcommittee. 2003 European Society of Hypertension–European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011–1053.
11. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_ckd/p5_lab_g4.htm (accessed February 1, 2007).
12. Мухин Н.А. Снижение скорости клубочковой фильтрации – общепопуляционный маркер неблагоприятного прогноза *Тер. архив.* 2007, 6, с. 5–10
13. Bart BA, Walsh MM, Blake D, Goldsmith S.R. Ultra ltration for cardiorenal syndrome // *J. Cardiac Failure.* 2008; 14(6): 531-532.
14. Bock JS, Gottlieb S.S. Cardiorenal syndrome: new perspectives // *Circulation.* 2010; 121(23): 2592-600
15. Недогода С. В. Возможности антигипертензивной терапии в предотвращении кардиоренального континуума // Артериальная гипертензия. – 2006, 12(4): 336-338/ *Minerva Anesthesiol.* 2010; 76(9): 725-736
16. Nobria A, Hasselblad V, Stebbins A, Pauly D.F, Fonarow G.C, Shah M. et al. Cardiorenal interactions: Insights from the ESCAPE trial. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2008, 51, p. 1268-127
17. Затеищикова А.А., Затеищиков Д.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение. *Кардиология.* 1998;(9):68-80.
18. Иванова О.В., Балахонова Т.В., Соболева Г.Н., Атьков О.Ю., Карпов Ю.А. Состояние эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии у больных гипертонической болезнью, оцениваемое с помощью ультразвука высокого разрешения. *Кардиология.* 1997;7:41-46.
19. Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction in hypertension. *J Hypertens* 1996; (Suppl.) 14 (5): 8393.
20. Федорович А.А. Функциональное состояние регуляторных механизмов микроциркуляторного кровотока в норме и при артериальной гипертензии по данным лазерной доплеровской флоуметрии. Региональное кровообращение и микроциркуляция. 2010; 9 (33): 49–60.