

## РИГИДНОСТЬ ОБЩИХ СОННЫХ И БЕДРЕННЫХ АРТЕРИЙ НА ДОДИАЛИЗНОЙ СТАДИИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

*Т.Е. Руденко, И.М. Кутырина, М.Ю. Швецов, С.О. Андросова*

*ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова*

Оценивали факторы риска развития жесткости общих сонных и бедренных артерий у больных на додиализной стадии хронической болезни почек недиабетической этиологии. Показано, что на ремоделирование сосудов оказывали влияние традиционные факторы риска (возраст, артериальная гипертония, курение). Также отмечена тенденция к наличию зависимости между почечными факторами риска (гиперкреатинемия, нарушения фосфорно-кальциевого обмена) и ригидностью общих сонных артерий.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, жесткость артерий, факторы риска.

### COMMON CAROTID AND FEMORAL ARTERIAL STIFFNESS IN PREDIALYSIS CHRONIC KIDNEY DISEASE

*T.E. Rudenko, I.M. Kutyrina, M.Yu. Shvetsov, S.O. Androsova*

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University*

Development of risk factors of the common carotid and femoral arteries stiffness was assessed in patients with pre-dialysis chronic renal disease of non-diabetic etiology. It was shown that vascular remodeling was affected by the conventional risk factors such as patients' age, hypertension, and smoking. A trend to existence of dependence between renal risk factors (hypercreatinemia and disturbances of phosphor-calcium metabolism) and rigidity of the common carotid arteries is also noted.

**Key words:** chronic renal disease, arterial rigidity, risk factors.

Наличие почечной дисфункции тесно сопряжено с развитием сердечно-сосудистых осложнений, что нашло отражение в концепции кардиоренального синдрома [1, 21]. Традиционно исследователи больше внимания уделяли поражению сердца при хронической болезни почек (ХБП). Накопленные данные позволяют считать, что структурно-функциональные изменения сосудов являются не менее важным компонентом кардиоренального взаимодействия. Ремоделирование сосудистой стенки в настоящее время идентифицируют как нетрадиционный фактор повышенной сердечно-сосудистой нагрузки при ХБП [19, 22].

Отмечается гетерогенность структуры и функции сосудистой системы: центральные артерии (эластического типа) выполняют преимущественно емкостную функцию, а периферические (мышечного типа) – проводящую. На показатели сосудистой жесткости влияют родственные гемодинамические переменные. Так, скорость пульсовой волны (СПВ) зависит от толщины стенок и эластичности центральной части аорты и илеофemorальных артерий и считается «золотым стандартом» определения жесткости сосудистой стенки центральных артерий. На дальнейшую амплитуду

пульсовой волны и центральное пульсовое давление влияют диаметр и эластичность проксимальных отделов аорты, а также состояние сердечной функции; на среднее артериальное давление (АД), индекс аугментации и давления – резистентность периферических артерий и импеданс между аортой и артериями мышечного типа [4, 5, 15].

У больных, находящихся на диализе или имеющих выраженную почечную недостаточность, жесткость сосудов проявляется сильнее по сравнению с общей популяцией [15, 22, 23]. В то же время внутри самой популяции больных ХБП имеются противоречивые данные о параллельном прогрессировании сосудистых изменений со степенью утраты почечных функций. В нашем исследовании мы оценивали растяжимость и жесткость магистральных артерий шеи и нижних конечностей у больных с додиализной стадией ХБП.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Комплексное клинико-инструментальное обследование было проведено 38 больным (16 мужчинам (42%) и 22 женщинам (58%)) с нарушением функции

почек недиабетической этиологии. Пациенты наблюдались в клинике нефрологии, внутренних и профессиональных заболеваний им. Е.М. Тареева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Причинами развития ХБП явились: у 28 пациентов – хронический гломерулонефрит, у 5 – хронический интерстициальный нефрит, у 3 – хронический пиелонефрит и у 2 – поликистоз почек.

Артериальная гипертензия (АГ) отмечалась у 35 больных (92%). Для коррекции АД 60,5% пациентов получали блокаторы кальциевых каналов, 39% – β-блокаторы, 36,8% – ингибиторы ангиотензинпрев-

ращающего фермента, 10,8% – α-адреноблокаторы центрального действия, 18% – петлевые диуретики. 13 больным (34%) назначались гиполипидемические препараты (статины) и 3 (8%) – препараты кальция с активной формой витамина D3.

Избыточный вес отмечен у 24 человек (63%), анемия (гемоглобин <120 г/л) – у 15 (39%). Отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям выявлена у 23 пациентов (61%), курение на момент обследования и/или в анамнезе – у 16 (42%). Общая характеристика больных приведена в табл. 1.

Таблица 1

Общая характеристика больных (n=38)

Показатели	Число больных	Параметры	
		среднее значение	95% доверительный интервал
Возраст, лет	38	48,84	44,54-53,15
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	36	26,79	25,01-28,57
АД систолическое, мм рт. ст.	37	135,27	130,06-140,48
АД диастолическое, мм рт. ст.	37	81,76	78,56-84,95
АД пульсовое, мм рт. ст.	37	53,51	49,41-57,61
Длительность АГ, лет	32	11,4	8,2-14,7
Длительность ХБП, лет	33	3,0	2,1-3,9
Гемоглобин, г/л	38	121,46	110,20-132,72
СОЭ*, мм/ч	38	21,21	16,67-25,75
СПУ**, г/сут	38	0,99	0,53-1,44
Альбумин, г/дл	38	4,08	3,90-4,26
Креатинин, мг/дл	38	2,67	2,08-3,27
СКФ по Кокрофту, мл/мин	38	40,91	34,43-47,39
Фосфор, мг/дл	35	4,46	4,04-4,88
Кальций, мг/дл	37	9,25	8,77-9,72
СахР, мг <sup>2</sup> /дл <sup>2</sup>	34	40,66	36,50-44,82
Мочевая кислота, мг/дл	37	7,86	7,23-8,49
Триглицериды, мг/дл	37	204,27	160,43-248,11
ОХС***, мг/дл	37	246,94	222,56-271,33

\*СОЭ – скорость оседания эритроцитов;

\*\*СПУ – суточная протеинурия;

\*\*\*ОХС – общий холестерин.

Всем больным проводили ультразвуковую доплерографию общих сонных (ОСА) и бедренных (ОБА) артерий по общепринятой методике (аппарат LOGIQ 400 сI, датчик 7,5 мГц). Визуализировали ОСА и ОБА, область бифуркации с обеих сторон, внутреннюю и наружную сонные артерии на всем доступном ульт-

развуковой визуализации протяжении, глубокую и поверхностную бедренные артерии в проксимальной трети. Оценивали диаметр, проходимость, геометрию сосуда, состояние, жесткость и растяжимость сосудистой стенки (толщину комплекса интима-медиа (ТИМ)). С этой целью рассчитывали:

– коэффициент диаметрального расширения сосуда (DC) под действием растягивающего пульсового давления:

$$DC = 2 \times ((Ds - Dd) / Dd) / \Delta P, \text{ в } 10^{-3} \times \text{кПа}^{-1};$$

– показатель увеличения площади поперечного сечения (CC) под действием растягивающего пульсового давления:

$$CC = \pi \times Dd \times (Ds - Dd) / \Delta P, \text{ в } 10^{-7} \text{ м}^2 / \text{кПа};$$

– модуль Юнга (E):

$$E = Dd^2 \times \Delta P / 2 \times h \times (Ds - Dd), 10^4 \text{ Па},$$

где Ds – диаметр артерии в систолу, мм;

Dd – диаметр артерии в диастолу, мм;

$\Delta P$  – пульсовое давление, мм рт. ст.;

$\pi$  – константа 3,14;

h – ТИМ.

#### Статистический анализ

Для описания протяженных показателей рассчитывали среднее значение по группе и 95% доверительный интервал, достоверность различий оценивали методом Манна–Уитни. При сравнении частотных показателей для оценки достоверности различий применяли критерий  $\chi^2$  по Пирсону. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ ; при  $0,05 \leq p < 0,1$  расценивали как наличие недостоверной тенденции.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Больным с ХБП III стадии проведено клинко-инструментальное обследование. Оценены структура (ТИМ), функция (растяжимость (DC и CC)) и жесткость (E) сосудистой стенки магистральных артерий шеи и нижних конечностей. Основные параметры изменений сосудистой стенки ОСА и ОБА представлены в табл. 2.

Таблица 2

Общая характеристика больных (n=38)

Показатель	Число больных	Параметры	
		среднее значение	95% доверительный интервал
Среднее ОСА ТИМ	38	1,17	1,08-1,27
Среднее ОБА ТИМ	38	1,14	1,07-1,21
DC ОСА, $10^{-6} \text{ м}^2 / \text{Н}$	37	28,1	20,7-35,5
CC ОСА, $10^{-7} \text{ м}^2 / \text{кПа}$	37	14,8	11,6-17,9
E ОСА, $10^4 \text{ Па}$	37	323,8	240,6-405,4
DC ОБА, $10^{-6} \text{ м}^2 / \text{Н}$	37	18,8	12,5-25,1
CC ОБА, $10^{-7} \text{ м}^2 / \text{кПа}$	37	8,6	5,7-11,4
E ОБА, $10^4 \text{ Па}$	37	429,7	283,0-576,3

Снижение растяжимости и повышение жесткости ОСА и ОБА было связано преимущественно с традиционными факторами риска. Отмечена тенденция к

наличию зависимости между гиперкреатинемией и жесткостью ОСА, не достигающая, однако, степени достоверности (табл. 3).

Таблица 3

Связь изменений податливости артерий с факторами риска (корреляционный анализ)

Показатели	ОСА		ОБА	
	растяжимость	жесткость	растяжимость	жесткость
АД систолическое	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$r = 0,39^{**}$
АД пульсовое	$r = -0,29^*$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$r = 0,37^{**}$
Креатинин	$p > 0,05$	$r = 0,31^*$	$p > 0,05$	$p > 0,05$

\*  $0,05 \geq p < 0,1$ ;

\*\*  $p < 0,05$ .

Схожие результаты были получены в группе больных, разделенных в зависимости от возраста (табл. 4).

Традиционные факторы риска влияли преимущественно на податливость сонных артерий.

Таблица 4

**Показатели функциональных изменений сосудистой стенки сонных и бедренных артерий в зависимости от возраста больных**

Показатели		ОСА		ОБА	
		растяжимость	жесткость	растяжимость	жесткость
До 50 лет (n=17)	Возраст	r=-0,52**	p>0,05	r=-0,52**	p>0,05
	АД пульсовое	r=-0,58**	r=0,58**	p>0,05	p>0,05
	Курение	r=-0,63**	r=0,63**	p>0,05	p>0,05
После 50 лет (n=20)	Альбумин	p>0,05	p>0,05	r=-0,43*	p>0,05
	Креатинин	p>0,05	r=0,43*	p>0,05	p>0,05

\* 0,05≥p&lt;0,1;

\*\* p&lt;0,05.

Наличие почечной дисфункции также оказалось более значимым для сонных, чем для бедренных ар-

терий, и коррелировало как с традиционными, так и с почечными факторами риска (табл. 5).

Таблица 5

**Показатели функциональных изменений сосудистой стенки сонных и бедренных артерий в зависимости от степени нарушения почечных функций**

Показатели		ОСА		ОБА	
		растяжимость	жесткость	растяжимость	жесткость
СКФ>30 мл/мин (n=27)	АД систолическое	r=-0,44**	p>0,05	p>0,05	p>0,05
	АД пульсовое	r=-0,45**	p>0,05	p>0,05	p>0,05
	АД среднее	r=-0,38**	p>0,05	p>0,05	p>0,05
	Фосфор	r=-0,35*	p>0,05	p>0,05	p>0,05
	СахР	r=-0,39*	p>0,05	p>0,05	p>0,05
СКФ<30 мл/мин (n=9)	АД диастолическое	r=-0,62*	p>0,05	p>0,05	p>0,05
	Общий холестерин	r=-0,72**	p>0,05	p>0,05	p>0,05

\* 0,05≥p&lt;0,1;

\*\* p&lt;0,05.

В группе больных на додиализной стадии ХБП мы оценивали ремоделирование магистральных сосудов шеи и нижних конечностей. Усиление жесткости ОСА и ОБА было тесно связано с влиянием традиционных сердечно-сосудистых факторов риска: возрастом, АД, курением, гиперхолестеринемией. Также отмечались корреляции между «почечными» факторами риска (гиперкреатинемией, фосфорно-кальциевым обменом, альбумином), не достигающие, однако, степени достоверности, что, возможно, было связано с небольшим числом включенных в исследование больных. Обращает на себя внимание тот факт, что большинство из этих показателей были более значимыми для сонных, чем для бедренных артерий.

Влияние почечной дисфункции на эластические свойства сосудов изучали в ряде работ. У больных, находящихся на диализе или имеющих выраженную почечную недостаточность, жесткость сосудов была выражена сильнее по сравнению с общей популяцией [5, 15, 22]. В некоторых наблюдениях выявлено последовательное (ступенчатое) усиление жесткости сосудистой стенки при ХБП I-V стадии [27]. Схожие результаты получены в крупном поперечном исследовании

CRIC Study у 2564 больных ХБП (СКФ 40,7 мл/мин), продемонстрировавшем независимую ассоциацию между жесткостью аорты и стадиями ХБП [25]. В другой работе у больных на всех стадиях ХБП по сравнению со здоровыми лицами СПВ была достоверно выше, однако в преддиализной группе она была выше, чем у пациентов, получающих диализную терапию. При этом именно наличие почечной недостаточности оказывало неблагоприятное влияние на жесткость артерий [23].

При оценке СПВ в аорте как «золотого стандарта» определения жесткости артерий у больных на разных стадиях ХБП результаты не всегда совпадали. Так, у пациентов, особенно на начальных стадиях заболевания, имеются противоречивые результаты между снижением клиренса креатинина и растяжимостью артерий. В исследовании Framingham Heart Study оценивали сосудистую жесткость у больных с начальной и умеренной стадиями ХБП (средняя СКФ 51 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и альбуминурией. СПВ в аорте коррелировала с наличием альбуминурии, но не со снижением почечных функций [26]. Схожие результаты были получены у 1717 пожилых больных с ХБП III стадии

(средний возраст  $73 \pm 9$  лет; СКФ  $59-30$  мл/мин). Увеличение СПВ в аорте было ассоциировано с традиционными факторами риска, тогда как маркеры почечного поражения являлись слабыми ее детерминантами (микроальбуминурия) или были ассоциированы с СПВ только при моновариантном анализе (СКФ). Несмотря на то, что у больных со II-IV стадией ХБП жесткость аорты была выше по сравнению с больными с АГ или контрольной группой, по мере утраты почечных функций не отмечалось ускорения СПВ [18]. Также не во всех работах снижение СКФ являлось детерминантой жесткости сосудистой стенки аорты [6, 13].

Обобщая эти сведения, можно констатировать, что снижение эластических свойств сосудов наблюдается на выраженных стадиях почечной недостаточности, но на более ранних стадиях почечной дисфункции данные изменения переменны. Возможными причинами этого могут быть составы изучаемых популяций и особенно фактор возраста, поскольку данный показатель используют в формулах для расчета СКФ.

В небольшом числе работ оценивали эластичность сонных артерий у больных, имеющих почечную дисфункцию. Коэффициент растяжимости (DC) каротидных артерий был снижен у больных на додиализной стадии ХБП (клиренс креатинина  $10-70$  мл/мин) и получавших лечение гемодиализом, но не у пациентов, находящихся на перитонеальном диализе. При проведении множественного регрессионного анализа была подтверждена связь растяжимости ОСА со степенью почечной недостаточности независимо от возраста и АД [12]. У молодых больных, с детства страдающих терминальной почечной недостаточностью, по сравнению со здоровыми обнаружено снижение податливости (DC) и повышение показателя жесткости (E) сонных артерий, причем последний был независимо связан с наличием уремии. АГ была ассоциирована с повышенным E и сниженным DC. Важно, что усиление сосудистой жесткости у этих больных имело место в отсутствие атеросклеротических изменений сосудистой стенки, по данным доплерографии сосудов [8]. У пациентов среднего возраста ( $58 \pm 15$  лет) с начальным и умеренным нарушением почечных функций (СКФ  $36 \pm 16$  мл/мин), больных АГ, и здоровых оценивали параметры аорты и сонных артерий. У больных ХБП отмечались большая жесткость аорты, расширение диаметра и усиление напряжения стенки ОСА по сравнению с пациентами из других групп. Показатели растяжимости каротидных артерий у больных ХБП были снижены по сравнению со здоровыми, но не отличались от таковых в группе с АГ. У всех обследуемых СКФ, рассчитанная по формуле MDRD, наряду с другими показателями (АД, возраст, пол) была независимо связана с жесткостью сосудов обоих регионов. У больных ХБП для достоверной оценки СКФ применяли не расчетные методы, а «золотой стан-

дарт» – радионуклидный метод: почечный клиренс Cr-EDTA. Было продемонстрировано самостоятельное независимое влияние сниженной СКФ на ригидность только сонных артерий (увеличение диаметра и модуля эластичности ОСА), тогда как для СПВ в аорте такой корреляции выявлено не было [6]. В нашей работе отмечалась тенденция между гиперкреатинемией и снижением растяжимости ОСА.

Заслуживают внимания работы, уточняющие влияние почечной недостаточности на ремоделирование различных отделов сосудистого русла. Так, в крупном исследовании Hoorn Study у 806 больных ХБП II-III стадии (средний возраст 68 лет) оценивали жесткость центральных (аорта) и периферических (сонных, плечевых и бедренных) артерий. Снижение СКФ и наличие альбуминурии независимо друг от друга были ассоциированы с большей сосудистой жесткостью. Оба эти показателя имели значение для ремоделирования периферических сосудов, тогда как для центральных артерий значимым являлось только наличие альбуминурии [9]. В другой работе у больных с сахарным диабетом 2-го типа оценивали состояние регионарной сосудистой жесткости в 4 сегментах (сонных, плечевых и бедренных, а также в аорте) на различных стадиях ХБП [10]. По мере нарастания стадии ХБП жесткость сосудов усиливалась во всех регионах, будучи максимально выраженной в аорте и сонных артериях. Однако при проведении множественного регрессионного анализа СКФ была независимо ассоциирована с СПВ только в аорте [10]. Схожие результаты получили G. London и соавт. у больных, получающих лечение гемодиализом, констатируя большую ригидность центральных артерий (аорта) по сравнению с периферическими (бедренные и плечевые) [16]. В другой работе у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, получавших лечение гемодиализом в течение 6 лет при адекватном контроле АД, получены противоположные результаты: выявлена большая жесткость в бедренных сосудах по сравнению с сонными артериями [17]. Эти факты позволяют предположить различные механизмы прогрессирования повреждения в разных сосудистых регионах при поражении почек.

В эксперименте и у больных с нарушением функции почек ремоделирование артерий проявляется расширением их диаметра и увеличением комплекса интима-медиа без изменения соотношения «стенка/просвет сосуда» по сравнению с контрольной группой. Это повышает напряжение растяжения и приводит к неадекватной гипертрофии сосудистой стенки с изменением ее внутренних свойств, проявляющихся повышением модуля эластичности. Дезорганизация выражается в фиброэластическом утолщении интимы, кальцификации эластической пластины, снижении содержания эластических волокон, апоптозе и

снижении числа гладкомышечных сосудистых клеток [5, 15]. Обсуждаются различные детерминанты повышения сосудистой жесткости при снижении почечных функций, связанные как с общепопуляционными факторами риска, так и с самой уреемией. Наши результаты подтверждают тот факт, что на ранних стадиях почечной дисфункции в повреждении сердечно-сосудистой системы доминирующая роль отводится традиционным факторам риска, тогда как по мере прогрессирования ХБП лидирующими становятся факторы, ассоциированные с уреемией.

В нашей работе при исследовании почечных факторов риска отмечалась тенденция к наличию зависимости между снижением податливости сонных артерий и нарушениями фосфорно-кальциевого обмена. По данным других авторов, у пациентов с терминальной стадией ХБП обнаружена связь между СПВ в аорте, повышением уровня паратиреоидного гормона и фосфорно-кальциевым производением, фактором роста фибробластов-23 и низким уровнем ингибитора кальцификации – фетуина А [2, 16, 20, 24]. Жесткость аорты, ОСА и ОБА напрямую связана с наличием и протяженностью кальцификации сосудов у больных, получающих лечение гемодиализом [14].

Отмечается роль воспаления в усилении жесткости сосудов, в том числе и при уремии [11]. Косвенно наши результаты подтверждают это предположение, о чем свидетельствует наличие обратной ассоциации между общим холестерином и альбумином с ригидностью сосудов.

Усиление жесткости сосудистой стенки аорты – доказанный неблагоприятный прогностический фактор. В то же время у больных, получавших лечение гемодиализом, модуль эластичности каротидных артерий был значимым предиктором общей и сердечно-сосудистой смертности [3]. При проспективной оценке ремоделирования артерий у больных со II-V стадией ХБП жесткость аорты оставалась стабильной в течение трехлетнего периода наблюдения, тогда как ригидность сонных артерий усиливалась, причем повышение напряжения растяжения каротидных артерий и пульсовое АД были ассоциированы с большим риском развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности [7].

Необходимы дальнейшие исследования, оценивающие связь почечной дисфункции при всех стадиях ХБП с функциональными изменениями сосудистой стенки, в том числе в различных отделах сосудистого русла.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Мухин Н.А., Моисеев В.С. Кардиоренальные соотношения и риск сердечно-сосудистых заболеваний // Вестн. РАМН. 2003. №11. С.50-55.
2. Barenbrock M., Hausberg M., Kosch M. et al. Effect of hyperparathyroidism on arterial distensibility in renal transplant recipients // *Kidney Int.* 1998. V.54. P.210-215.
3. Blacher J., Pannier B., Guerin A. et al. Carotid arterial stiffness as a predictor of cardiovascular and all-cause mortality in end-stage renal disease // *Hypertension.* 1998. V.32. P.570-574.
4. Boutouyrie P., Fliser D., Goldsmith D. et al. Assessment of arterial stiffness for clinical and epidemiological studies: methodological considerations for validation and entry into the European Renal and Cardiovascular Medicine registry // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014. V.29, No.2. P.232-239.
5. Briet M., Boutouyrie P., Laurent S., London G.M. Arterial stiffness and pulse pressure in CKD and ESRD // *Kidney Int.* 2012. V.82. P.388-400.
6. Briet M., Bozec E., Laurent S. et al. Arterial stiffness and enlargement in mild-to-moderate chronic kidney disease // *Kidney Int.* 2006. V.69. P.350-357.
7. Briet M., Collin C., Karras A. Arterial remodeling associates with CKD progression // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2011. V.22. P.967-974.
8. Groothoff J.W., Gruppen M.P., Offringa M. et al. Increased arterial stiffness in young adults with end-stage renal disease since childhood // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002. V.13. P.2953-2961.
9. Hermans M., Henry R., Dekker J.M. Estimated Glomerular Filtration Rate and Urinary Albumin Excretion Are Independently Associated with Greater Arterial Stiffness: The Hoorn Study // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007. V.18. P.1942-1952.
10. Kimoto E., Shoji T., Shinohara K. et al. Regional Arterial Stiffness in Patients with Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006. V.17. P.2245-2252.
11. Kocyigit I., Kaya M., Orselik O. et al. Early arterial stiffness and inflammatory bio-markers in normotensive polycystic kidney disease patients // *Am. J. Nephrol.* 2012. V.36. P.11-18.
12. Konings C., Dammers R., Rensma P.L. et al. Arterial wall properties in patients with renal failure // *Am. J. Kidney Dis.* 2002. V.39, No.6. P.1206-1212.
13. Lilitkarntakul P., Dhaun N., Melvi V. et al. Blood pressure and not uraemia is the major determinant of arterial stiffness and endothelial dysfunction in patients with chronic kidney disease and minimal co-morbidity // *Atherosclerosis.* 2011. V.216, No.1. P.217-225.
14. London G.M., Guerin A.P., Marchais S.J., Metivier F. Arterial stiffness and vascular calcification in end-stage renal disease // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000. V.15. P.1014-1021.

15. *London G.M., Marchais S.J., Guerin A.P.* et al. Arterial structure and function in end-stage renal disease // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002. V.17. P.1713-1724.
16. *London G.M., Marchais S.J., Safar M.E.* et al. Aortic and large artery compliance in end stage renal disease // *Kidney Int.* 1990. V.37. P.137-142.
17. *Luik A.J., Spek J.J., Charra B.* et al. Arterial compliance in patients on long-treatment-time dialysis // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1997. V.12. P.2629-2632.
18. *McIntyre N.J., Fluck R.J., McIntyre C.W.* et al. Determinants of arterial stiffness in chronic kidney disease stage 3 // *PLoS ONE.* 2013. V.8, No.1. e55444.
19. *Mitchell G.F.* Increased aortic stiffness: an unfavorable cardiorenal connection // *Hypertension.* 2004. V.43. P.151-153.
20. *Nemcsik J., Kiss I., Tisler A.* Arterial stiffness, vascular calcification and bone metabolism in chronic kidney disease // *World J. Nephrol.* 2012. V.6, No.1. P.25-34.
21. *Ronco C., Haapio M., House A.* et al. Cardiorenal syndrome // *JACC.* 2008. V.52, No.19. P.1527-1539.
22. *Safar M.E., London G.M., Plante G.E.* Arterial stiffness and kidney function // *Hypertension.* 2004. V.43. P.163-168.
23. *Shinohara K., Shoji T., Tsujimoto Y.* et al. Arterial stiffness in predialysis patients with uremia // *Kidney Int.* 2004. V.65. P.936-943.
24. *Shroff R., Shah V., Hiorns M.* et al. The circulating calcification inhibitors, fetuin-A and osteoprotegerin, but not Matrix Gla protein, are associated with vascular stiffness and calcification in children on dialysis // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008. V.23, No.10. P.3263-3271.
25. *Townsend R.R., Wimmer N.J., Chirinos J.A.* et al. Aortic PWV in chronic kidney disease: a CRIC ancillary study // *Am. J. Hypertens.* 2010. V.23, No.3. P.282-289.
26. *Upadhyay A., Hwang S.-J., Mitchell G.F.* et al. Arterial stiffness in mild-to-moderate CKD // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009. V.20. P.2044-2053.
27. *Wang M.C., Tsai W.C., Chen J.Y., Huang J.J.* Stepwise increase in arterial stiffness corresponding with the stages of chronic kidney disease // *Am. J. Kidney Dis.* 2005. V.45. P.494-501.