

# ВЗАИМООТНОШЕНИЯ СЪРЦЕ-БЪБРЕЦИ

**Доц. Боряна Киперова**

*Клиника по нефрология при МБАЛ „Александровска“*

*Катедра по вътрешни болести при Медицински факултет, МУ, София*

Между бъбреците и сърдечно-съдовата система съществува тясна функционална връзка и зависимост. От една страна, обща нокса - системното съдово увреждане, засяга едновременно тежко сърцето, мозъка и бъбреците. От друга - сърдечно-съдовата система и бъбреците си взаимодействат в поддържането на системната хемодинамика. При бъбречна недостатъчност настъпва акцелерация на ендотелната дисфункция, тежки хемодинамични нарушения, както и увреждане на сърдечно-съдовата система под влиянието на редица вазоактивни субстанции, токсини и медиатори на възпалението.

## **СИСТЕМНО СЪДОВО УВРЕЖДАНЕ**

Бъбрекът е богато кръвоснабдена структура, чиято кръвоносна система е неразделна част от нефрона. Бъбречната артерия, разклонявайки се на все по-малки съдове, чрез аферентната артериола дава началото на гломерулното капиларно клъбце. Изхождащата от него еферентна артериола се разпада на перитубулна съдова мрежа, която осигурява кръвоснабдяването на бъбречните каналчета. Бъбречните съдове са прицел на всяко системно съдово увреждане. При това съдовите промени директно се отразяват на бъбречната перфузия, гломерулната филтрация и тубулната функция.

Основната роля за увреждането на бъбречните съдове заедно с коронарните, мозъчните и периферните, играят артериалната хипертония, захарният диабет и дислипидемията, водейки до ендотелна дисфункция и атеросклероза (1). Днес се наблюдава непрекъснато повишаване на дяла на захарния диабет и артериалната хипертония сред причините, довели до терминална хронична бъбречна недостатъчност (ХБН). В САЩ диабетът вече заема 50% от причините за терминална ХБН [United States Renal Data System (USRDS) 2000 Annual Data Report, [www.usrds.org](http://www.usrds.org)]. Подобна тенденция има и в Европа. Очевидно, тези извънбъбречни заболявания се превръщат в заплаха не само от сърдечно-съдови и мозъчни инциденти, но и от прогресиращо влошаване на бъбречната функция. Усилията на кардиолози, ендокринолози и нефролози за предотвратяване и ограничаване на ендотелната дисфункция могат да дадат резултат само ако са ранни и общи. Те обхващат ефикасния контрол на артериалната хипертония, диабета, дислипидемията и останалите рискови фактори.

## **СИСТЕМНА И БЪБРЕЧНА ХЕМОДИНАМИКА**

Бъбречният кръвоток представя 1/5 от минутния сърдечен обем, а гломерулната филтрация - 1/5 от бъбречния плазмоток. Така за 24 часа около 180 литра вода с разтворените в нея вещества се филтрират през гломерулната капиларна стена. По този начин не само се осъществява очистващата функция на бъбреците, но се създава широка възможност за регулация на количеството вода и натрий, резорби-

рани обратно в тубулите, за да се съхрани обема на извънклетъчната течност и по-специално – на циркулиращата кръв.

При намален сърдечен дебит се понижава първоначално бъбречния кръвоток, а впоследствие - гломерулната филтрация. Настъпва олигурия и се повишава серумният креатинин. Така кардиогенният шок води до преренална остра бъбречна недостатъчност (ОБН), която може да се овладее чрез повишаване на сърдечния дебит и артериалното налягане. ОБН, дължаща се на намалена перфузия на бъбреците, може да се прояви в по-лека степен и при хронична сърдечна недостатъчност. АСЕ-инхибиторите подобряват бъбречния кръвоток при пациенти със сърдечна недостатъчност (2).

От друга страна, понижаването на гломерулната филтрация при тежки остри гломерулонефрити и васкулити, както и при терминална ХБН, води до хиперволемия и левостранна сърдечна недостатъчност. При хронична бъбречна недостатъчност, особено с нейното напредване, настъпва порочен кръг на взаимно влошаване на функцията между сърцето и бъбреците.

### **ХРОНИЧНА БЪБРЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ И СЪРДЕЧНО-СЪДОВ РИСК**

Сърдечно-съдовите заболявания са основна причина за смъртност сред болните с терминална ХБН - при над 25% от геца̀та и около 50% от възрастните на диализно лечение. Те са повод за 30% от хоспитализациите на диализната популация. Сърдечно-съдовата смъртност при болни на диализно лечение е 30-40 пъти по-висока в сравнение с общата популация (3, 4, 5). Докато при болни над 75 г. възраст тя е около 5 пъти по-висока, то във възрастта между 25 и 30 г. това отношение достига 375 пъти (5, 6).

Мета-анализът на 85 публикации върху 552 258 болни за периода 1986-2003 г. показва, че сърдечно-съдовата болестност е увеличена твърде рано в еволюцията на ХБН. Повишен сърдечно-съдов риск се установява още при гломерулна филтрация около 90 ml/min. При ниво на серумния креатинин 150  $\mu\text{mol/l}$  сърдечно-съдовата смъртност вече е повишена в сравнение с общата популация 2 пъти за възрастта над 65 г. и 36 пъти между 16 и 39 г. (6).

### **ЕКСПЕРТНИ ПРЕПОРЪКИ И АЛГОРИТМИ ЗА ПОВЕДЕНИЕ ПО ОТНОШЕНИЕ НА СЪРДЕЧНО-СЪДОВИЯ РИСК ПРИ ХБН**

През 2000 г. експертна работна група под ръководството на Jorge Cannata Andia, Jutta Passlick-Deetjen и Eberhard Ritz публикува в отделен брой на сп. Nephrology Dialysis Transplantation Европейски препоръки за лечението на реналната остео-дистрофия и за понижаването на сърдечно-съдовия риск при ХБН (7). Те съдържат и анализ на факторите за сърдечно-съдов риск при ХБН. През 2005 г. излезе отделен брой на сп. Kidney International върху хроничното бъбречно заболяване като сърдечно-съдов рисков фактор (8).

Факторите за сърдечно-съдов риск при ХБН се разделят на традиционни (хиперлипидемия, хипертония, захарен диабет, тютюнопушене, менопауза, намалена физическа активност) и свързани с уремията. От своя страна свързаните с уремията фактори могат да се разграничат като:

- Фактори, които играят роля и в общата популация, но са повлияни от уремията (дислипидемия, протромботични фактори, хиперхомоцистеинемия);
- Фактори, характерни за уремията:
  - хемодинамично обременяване
  - анемия
  - повишен оксигативен стрес

- повишен фосфор
- хиперпаратиреоидизъм
- повишено производство Са x P
- повишен фибриноген
- малнютриция, хипоалбуминемия
- възпаление, повишен CRP
- крайни продукти на напредналото гликиране (AGEs)
- дефицит на витамини, карнитин и гр.

Днес се проучва усилено ролята на уремичните токсини (9) за съдовото увреждане. В Европа е създадена работна група по този проблем, European Uremic Toxin Work Group (EUTox).

## СЪРДЕЧНО-СЪДОВИ УВРЕЖДАНИЯ ПРИ ХБН

**Левкокамерната хипертрофия** (ЛКХ) е основен белег на болните с хронична бъбречна недостатъчност. Още в началните ѝ стадии индексът на левокамерната маса е повишен, а при болни на диализно лечение той е почти 2 пъти по-висок от този на здрави лица (10, 11). Седемдесет и пет процента от болните на хемодиализа имат ЛКХ (12). Основните причини за левокамерна хипертрофия при болните с ХБН са артериалната хипертония и анемията. Хипертонията и дегенеративната аортна стеноза водят до концентрична хипертрофия, а анемията, хиперволемията, AV-фистулите за хемодиализа, които увеличават преднатоварването - до ексцентрична ЛКХ. Последствията са кардиомиопатия и сърдечна недостатъчност.

Ранният контрол на *артериалното налягане* е изключително важен както за понижаване на сърдечно-съдовия риск, така и за забавяне на прогресията на хроничните бъбречни заболявания. Препоръките за таргетно артериално налягане са следните (7), (табл.1):

В преддиализен стадий на ХБН	При болни на хемодиализа	При болни на перитонеална диализа
При протеинурия -пог 1 g/24 h: 130/80 mmHg -наг 1 g/24 h: 120/75 mmHg	Преди диализа: 140/90 mmHg Пост/интрадиализно: наг110/80 mmHg	140/90 mmHg

**Табл.1. Препоръки за таргетно артериално налягане при хронично бъбречно заболяване**

Антихипертензивни медикаменти на първи избор при хронично бъбречно увреждане са ACE-инхибиторите и ангиотензиновите рецепторни блокери, поотделно или в комбинация. Тези медикаменти имат уникален ренопротективен ефект, като забавят прогресията на ХБН, независимо от повлияването на артериалното налягане. Този ефект се дължи на понижаването на вътрегломерулното налягане и на подтискането на пролиферацията и фиброзата. Освен това се прилагат блокери на калциевите канали,  $\beta$ -блокери, периферни  $\alpha$ -блокери, както и централни симпатикови агонисти. Последните са особено необходими при тежка, неповлияваща се хипертония в напреднал стадий на ХБН. Обратно, при напредването на ХБН (серумен креатинин наг 350  $\mu\text{mol/l}$ ) приложението на ACE-инхибитори става все по-неприемливо поради тенденцията за хиперкалциемия, а понякога - ускорено понижаване на гломерулната филтрация. Поради това, препоръчва се следното поведение по отношение на ACE-инхибиторите при ХБН (7):

- Преди назначаването им да се изключи двустранна стеноза на бъбречната артерия (10% от болните с диабет тип 2 имат двустранна стеноза на бъбречната артерия!).
- При дехидратирани болни лечението да се започва с ниски дози.
- При болни със серумен креатинин (sCr) наг 124  $\mu\text{mol/l}$  може да се очаква:

- повишаване на sCr с 20 до 30% (не повече!);
- стабилизиране на sCr до 2 месеца и забавяне на прогресията на ХБН.
- При по-значително или продължаващо повишаване на sCr се препоръчва спиране на ACE-инхибитора.
- При повишаване на калия над 5.6 mmol/l и ако няма други причини за това (хемолиза, медикаменти, ацидоза, прием на храни, богати на калий) - спиране на ACE-инхибитора.
- При sCr над 350 и особено над 500 μmol/l не е подходящо да се назначават ACE-инхибитори.

В лечението на артериалната хипертония при бъбречна недостатъчност съществена роля играят ограничението на солта и бримковите диуретици. Тяхното приложение става все по-наложително с напредването на ХБН. Тиазидните диуретици също се използват самостоятелно или в комбинация с бримковите. Калий-съхраняващите диуретици са противопоказани при ХБН.

При болни на хемодиализа или перитонеална диализа основно значение има контролът на обема на телесните течности (тип на диализата, обем на ултрафилтрацията, наличието или липсата на остатъчна диуреза, нискосолев режим и ограничаване на приетите течности). Ренин-зависимата хипертония при болни с терминална ХБН изисква нефректомия.

Втората основна и често подценявана причина за левокамерна хипертрофия и прогресиращо сърдечно увреждане при ХБН е *анемията*. Тя води до хипоксемия, вазодилатация, повишаване на сърдечния ударен обем и ексцентрична АКХ. Има доказателства, че ранната корекция на анемията със стимулиращи еритропоезата медикаменти (рекомбинантен човешки еритропоетин и подобни нови продукти), води до обратно развитие на левокамерната хипертрофия (13, 14, 15). При напреднала ХБН и развита АКХ това не е възможно. Многоцентрично проспективно проучване у нас върху 173 болни с ХБН и анемия показва статистически значимо намаляване на размера на задната стена на лявата камера след 9-месечно лечение с еритропоетин алфа (16). Европейските и американските правила за добра клинична практика препоръчват при болни с ХБН да се започва лечение с рекомбинантен човешки еритропоетин, когато хемоглобинът спадне под 110 g/l. Повишаването на хемоглобина до 120-130 g/l в резултат на това лечение води както до подобряване на качеството на живот на болните, така и до намаляване на сърдечно-съдовия риск. По-нататъшното му повишаване обаче води до още по-добро качество на живот, но не и до намаляване на сърдечно-съдовия риск. Поради това терапевтичната стратегия е построена върху начално насищащо лечение, последвано от поддържащи дози за постигане на хемоглобиново ниво 110-130 g/l според пола, възрастта на болния, трудовата му заетост и съпътстващата патология. Както нефролозите, така и кардиолозите, интернистите и общопрактикуващите лекари трябва да осъзнаят голямото медицинско и социално значение на навременното лечение на анемията при ХБН.

### ДИСЛИПИДЕМИЯ ПРИ ХБН

Болните с ХБН почти по правило имат дислипидемия. При някои от тях тя се дължи на нефрозен синдром или диабет, но е свързана и с метаболитните нарушения при самата бъбречна недостатъчност. Дислипидемията се влошава с напредването на ХБН, по-отчетливо при гломерулна филтрация под 40 ml/min. Повишава се нивото на LDL и особено - на VLDL, а се понижава HDL. Понижава се аполипопротеин AI, а се повишава аполипопротеин CIII, който подтиска хидролизата на триглицеридите и тяхното ниво нараства. При патологичен липиден профил:

- LDL >2.6 mmol/l
- TG >2.1 mmol/l
- HDL <1 mmol/l,

се препоръчват следните стъпки (7):

1. Диета.
2. Оптимизиране на телесната маса.
3. Повишаване на физическата активност.
4. При неповлияване в терапията се включват статини.

От тях най-подходящи при ХБН са Fluvastatin и Atorvastatin. При висока триглицеридемия може да се приложи Gemfibrosil, но никога в комбинация със статини. При ХБН фибратите е по-добре да се избягват поради опасност от рабдомиолиза и тежка ОБН.

### КОРОНАРНА БОЛЕСТ

Коронарна болест имат 40% от болните с терминална ХБН на диализно лечение. За пациентите с ХБН важат правилата за добра клинична практика при общата популация. При рискови болни е необходимо да се извършат възможно рано коронарография и реваскуларизация, тъй като миокардния инфаркт е 3 пъти по-чест при болни на диализно лечение. Смъртността при аорто-коронарен байпас е 12% при терминална ХБН срещу 1-3% при нормална бъбречна функция (7).

Трябва да се отчита рискът от допълнително влошаване на бъбречната функция след коронарография при ХБН. Предварително влошената бъбречна функция, сърдечната недостатъчност, захарният диабет и дехидратацията (вкл. употребата на бримкови диуретици), увеличават значително риска от контрастна нефропатия, проявяваща се с остра бъбречна недостатъчност. Преди изследване с радиоконтрасти са необходими: добра хидратация, компенсация на диабета, лечение с недихидропиридинови блокери на калциевите канали и N-acetylcystein (ACC). Избягва се комбинацията от диагностична ангиография и ангиопластика в един етап (7).

За да се постигне терапевтичен ефект при стабилна коронарна болест у болни с ХБН освен стандартното медикаментозно лечение са необходими контрол на обема на извънклетъчната течност (регулиране на приема на вода, диуретици), както и корекция на анемията.

### НАРУШЕНИЯ НА КАЛЦИЕВО-ФОСФОРНИЯ МЕТАБОЛИЗЪМ

Хиперфосфатемията, високият паратхормон и високото производство СахР водят не само до ренална остео дистрофия при ХБН, но и до образуване на калцификати в меките тъкани (17):

- периферно-съдови: артериална обструкция, некрози;
- коронарни: исхемична болест на сърцето;
- на митралния пръстен: клапни стенози;
- на кожните артериоли: калцифицираща уремична артериолопатия.

Те се доказват с рентген, ултразвук, МРТ и електронно-лъчева томография.

Съществува значима корелация между нивото на серумния фосфат, приема на калций и производението СахР от една страна и морталитета на болните с ХБН от друга (18). Подобна зависимост има между броя на артериалните калцификати и риска за смърт (17).

Препоръчва се следното поведение:

- Контрол на нивото на калция, неорганичния фосфат и РТН в серума
- Ограничаване на приема на фосфор с храната
- Спиране на оралното лечение с калциеви препарати и 1,25 дихидроксид-витамин

D при повишаване на калция

- Лечение с не-калциеви хелатори на фосфора:
  - Sevelamer
  - Lanthanum carbonate

Според препоръките на Американската Национална бъбречна фондация - National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF K/DOQI) Clinical Practice Guidelines, адаптирани и възприети и в Европа, нивото на неорганичния фосфат в серума не трябва да надвишава 1.6 mmol/l в преддиализен стадий на ХБН и 1.8 mmol/l при болни на диализа. Серумният калций не трябва да надвишава 2.57 mmol/l в преддиализен стадий и 2.45 mmol/l – в терминален. Произведението Ca x P трябва да бъде под 4.4 mmol/l.

### **ДРУГИ ФАКТОРИ ЗА СЪРДЕЧНО-СЪДОВ РИСК ПРИ ХБН**

*Хиперхомоцистеинемията* е рисков фактор за сърдечно-съдови заболявания в общата популация. Болните с ХБН имат високи плазмени нива на хомоцистеина, които се повишават с напредването на ХБН и корелират с нивото на серумния креатинин. При болните с терминална ХБН на диализно лечение хомоцистеинът е повече от два пъти по висок в сравнение със здрави лица. Суплементацията с фолиева киселина, особено в комбинация с вит. B<sub>6</sub> и B<sub>12</sub>, понижава значително нивото на хомоцистеина в плазмата. У нас се предлага продукта Neobestin, който съдържа фолиева киселина 1 mg, витамин B<sub>12</sub> 1000 µg и витамин B<sub>6</sub> 20 mg и се назначава 3 по 1 т. дневно (19, 20, 21, 22, 23).

*Възпалението* също повишава риска от сърдечно-съдови усложнения при болните с ХБН. Активираните острофазови белтъци усилват атерогенезата и повишават сърдечно-съдовата смъртност. Констелацията:

- висок CRP
  - нисък албумин
  - нисък хемоглобин
  - висок феритин
  - висок фибриноген
- е свързана с висок сърдечно-съдов риск (7).

Възпалението, анемията и малнутрицията при ХБН са взаимно влошаващи се патологични феномени, които оформят порочен кръг и водят до повишаване на общата и сърдечната смъртност на болните. Поради това, при болни във всички стадии на ХБН, имащи тази констелация от биологични маркери, трябва да се търсят и лекуват:

- инфекции
- микроваскуларни диабетни усложнения
- неоплазми
- активни имунни болести
- инфекция на съдовия достъп при болни на хемодиализа
- инфекция на перитонеалния достъп при болни на перитонеална диализа.

### **ОСОБЕНОСТИ НА СЪРДЕЧНАТА НЕДОСТАТЪЧНОСТ ПРИ ХБН**

При прояви на застойна сърдечна недостатъчност у пациенти с ХБН трябва винаги да се отчита прогресивното намаляване на капацитета на бъбреците за отделяне на вода и сол и за регулация на хемодинамиката. При болни с креатининов клирънс под 25 ml/min, а особено под 15 ml/min, високата диуреза не означава запазена способност на бъбреците за ефикасно освобождаване на организма от течности при обременяване. Всъщност филтрирането на първична урина е много



забавено, но малкото количество филтрат се резорбира слабо в тубулите и диурезата е привидно висока. Всеки опит за приемане на повече вода и сол през устата или парентерално може да доведе до белодробен оток. При болни с ХБН и застойна сърдечна недостатъчност се препоръчва следното поведение:

- Преди всичко - бримкови диуретици
- Нитропрепарати
- Мониторирание на плазменото ниво на кардиотониците, ако е показано да се прилагат
- Оптимално лечение на анемията при ХБН
- Започване на диализно лечение при невъзможност за преодоляване на хиперволемията
- Корекция на широка AV фистула, която увеличава преднатоварването.

Хроничната бъбречна недостатъчност гнес се развива най-често в резултат на социално значимите и широко разпространени хипертонична болест, захарен диабет, метаболитен синдром. Независимо от това, в клиничния си ход тя има преди всичко сърдечно-съдови прояви и усложнения. Първичната и вторичната превенция, както и лечението на ХБН, трябва да бъдат резултат от координираните усилия на нефролози, кардиолози и диабетолози.

### КНИГОПИС

1. Schächinger V, Zeiher AM. Atherogenesis – recent insights into basic mechanisms and their clinical impact. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2002; 17: 2055-2064
2. Desche P, et al. Acceptability of perindopril in mild-to-moderate chronic congestive heart failure. Results of a long-term open study in 320 patients. *Am J Cardiol.* 1993; 71: 61 E-68E
3. Collins A et al. Cardiovascular disease in end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 2001 Oct; 38 (4 Suppl): S26-9
4. Chavers B, Schnaper HW. Risk factors for cardiovascular disease in children on maintenance dialysis. *Adv Ren Replace Ther* 2001 Jul; 8 (3): 180 -190
5. Locatelli F et al. Cardiovascular disease in chronic renal failure: the challenge continues. *Registro Lombardo Dialisi e Trapianto. Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 [Suppl 5]: 69-80
6. Vanholder R, Massy Z, Argiles A et al. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1048 - 1056
7. Management of the renal patient: Expert's recommendations and clinical algorithms on renal osteodystrophy and cardiovascular risk factors. Editors: Jorge Cannata-Andia, Jutta Passlick-Deetjen, Eberhard Ritz. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2000; 15, Suppl 5
8. Renal Disease as a Cardiovascular Risk Factor. *Kidney International, Supplement No 93, January 2005*
9. Vanholder R et al. Review on uremic toxins: Classification, concentration and interindividual variability. *Kidney Int* 2003; 63: 1934 -1943
10. Greaves SC, Gamble GD, Collins JF et al.. Determinants of left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 768 – 776
11. Landray, M J, Thambyrajah J, McGlynn FJ, et al. Epidemiological Evaluation of Known and Suspected Cardiovascular Risk Factors in Chronic Renal Impairment. *American Journal of Kidney Diseases*, 2001, 38, 3 (September): 537-546
12. Foley RN, et al. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1998;32 (suppl 3):S112-S119
13. Silverberg D. Outcomes of anaemia management in renal insufficiency and cardiac disease. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 [Suppl 2]: 117-121

14. Silverberg D, Wexler D, Blum M et al. Effect of treatment with Epoetin beta on outcomes in patients with anaemia and chronic heart failure *Kidney Blood Press Res* 2005, 28: 41 – 47
15. Levin A. The role of anaemia in the genesis of cardiac abnormalities in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 207-210
16. Киперова Б, Симеонов П, Стоянова Н, Делийска Б, Робева Р, Митков М, Сапунджиев Х, Тодоров В, Игнатова К, Велкова М. Влияние на Ероетин alfa върху левокамерната хипертрофия при пациенти в преддиализен стадий на хронична бъбречна недостатъчност. *Нефрология, диализа и трансплантация*, 2003; 9, 2-3: 55-59
17. Blacher J et al. Arterial Calcification Increases Mortality Risk. *Hypertension* 2001; 38: 938-942.
18. Block GA et al. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis.* 1998; 31:607-617
19. Massy ZA. Importance of homocysteine, lipoprotein (a) and non-classical cardiovascular risk factors (fibrinogen and advanced glycation end-products) for atherogenesis in uraemic patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 [Suppl 5]: 81-91
20. Кършелова Е, Андреев Е, Ламбрева А, Цончева А. Влияние на гломерулната филтрация, изчислена по Cockcroft-Gault формулата, върху плазмените нива на хомоцистеина. *Нефрология, хемодиализа и трансплантация*, 6, 2000, 3-4, 30-33.
21. Андреев Е, Паскалев Е, Цончева А, Киперова Б. Влияние на бъбречната функция върху плазмените нива на аминокиселината хомоцистеин при пациенти с трансплантиран бъбрек. *Нефрология, хемодиализа и трансплантация*, 2002; 8, 1-4: 77 – 80
22. Андреев Е, Цончева А, Йонова Д, Станчев И, Киперова Б. Хиперхомоцистеинемия при несуплементирани пациенти с ХБН на периодично хемодиализно лечение. *Нефрология, хемодиализа и трансплантация*, 2003; 9, 1: 36 - 39
23. Андреев Е, А. Цончева, Любомирова М, Киперова Б. Хиперхомоцистеинемия при пациенти с хронични бъбречни заболявания. *Нефрология, хемодиализа и трансплантация*, 2003; 9, 4: 30 - 33