

© Шейман Б. С., Васильєва Е. Г., 2010

УДК: 616-053.2

**Б. С. ШЕЙМАН, Е. Г. ВАСИЛЬЄВА**

**ТОКСИН-ИНДУЦИРОВАННЫЕ АУТОИММУННЫЕ РЕАКЦИИ У БОЛЬНЫХ С ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И МЕТОДЫ ИХ КОРРЕКЦИИ**

**B. S. SHEYMAN, E. G. VASYLIEVA**

**TOXIN-INDUCTIONS AUTOIMMUNE REACTIONS AT PATIENTS WITH ACUTE RENAL FAILURE AND METHODS OF THEIR CORRECTION**

Институт экогигиены и токсикологии им. Л.И. Медведя МЗ Украины;  
Институт нефрологии АМН Украины;  
Национальная детская специализированная больница «ОХМАТДЕТ»  
МЗ Украины, г. Киев, Украина

**Ключевые слова:** аутоиммунные реакции, токсикометрические параметры эндотоксемии, аутоиммунная и цитолитическая активность.

**Резюме:** в работе представлены особенности формирования аутоиммунных реакций у пациентов с гемолитико-уремическим синдромом и острой почечной недостаточностью. Продемонстрированы результаты токсикометрических исследований эндотоксемии: потенциалы цитолитической активности (токсичности) эндотоксинов, размеры частиц, распределение их в кровяном русле. Исследованы аутоиммунные реакции у больных; проведен анализ корреляционной зависимости между уровнями аутоиммунной и цитолитической активности цельной плазмы и ее компонентов.

**Resume:** the features of forming of autoimmune reactions are in-process presented for patients with a hemolytic-uremic syndrome and acute kidney insufficiency. The results of toxicometrics researches of endotoxemia are shown: potentials of cytolytic activity of endotoxines, sizes of particles and molecules, distributing them in a bloody. The analysis of cross-correlation dependence is conducted between the levels of autoimmune and cytolytic activity of whole plasma and its components.

Острая почечная недостаточность (ОПН) у детей до настоящего времени продолжает оставаться актуальной проблемой интенсивной медицины и является предметом повышенного внимания клиницистов. Эпидемиологические показатели ОПН у детей из года в год имеют определенные различия как по параметрам частоты, так и по распространенности.

Известно, что структура причин возникновения ОПН во многом зависит от возраста ребенка. Так, у детей в возрасте от 1 мес до 3-х лет лидирующие позиции среди причин ОПН занимает гемолитико-уремический синдром (ГУС). У детей в возрасте 3-7 лет ОПН чаще всего возникает на фоне лекарственного интерстициального нефрита и болезни Мошковица. Ведущими причинами ОПН у детей в возрасте от 7 до 17 лет являются системные васкулиты, подостро-злокачественное течение острого гломерулонефрита и шок различной этиологии. При этом, среди причин общей заболеваемости ОПН более 50 % случаев приходится на ГУС [5].

Известно, что течение большинства заболе-

ваний и патологических состояний сопровождается накоплением в кровяном русле токсических субстанций с последующим развитием эндотоксикоза, который негативно влияет на течение и ухудшает прогноз заболевания [3]. В медицинской литературе имеется большое количество сообщений о негативных проявлениях эндотоксикоза, влияние которых авторы обнаруживали в различных органах и системах организма человека [3]. Так, ряд исследователей сообщают об аутоиммунных реакциях, которые возникают у больных в процессе развития заболевания и накопления в кровяном русле эндотоксинов [4]. При этом, до настоящего времени остается неясным вопрос о наличии причинно-следственной связи между этими реакциями и эндотоксемией. Вполне понятно, что решение этого вопроса является крайне важным в аспекте разработки подходов к терапии аутоиммунных реакций и может привести к повышению эффективности лечения заболевания в целом.

**Цель работы:** изучить особенности формирования, течения и взаимосвязи между аутоиммунными реакциями и эндотоксемией у больных с ОПН для разработки подходов к иммунооптимизирующей терапии.

**Материалы и методы.** Под наблюдением находились дети в возрасте от 3 мес. до 16 лет, основное заболевание у которых осложнилось развитием ОПН. Все больные поступили на лечение в олигоанурической стадии ОПН.

**Шейман Борис Семенович**  
тел. / факс (044) 236-97-67;  
e-mail: toxicon@ukr.net

Все дети в зависимости от нозологической формы заболевания были разделены на две группы: 1 группа – пациенты, у которых ОПН развилась на фоне ГУС (28 детей); и 2 группа – у которых ОПН возникла на фоне других заболеваний (28 детей). Верификацию нозологических форм заболеваний осуществляли с использованием общепринятых подходов в клинико-лабораторной диагностике.

У всех детей за время лечения проводили исследования различных показателей эндотоксикоза. Для исследования эндотоксикоза нами был использован метод комплексной токсиметрии с определением характеристик токсемии и токсических протеомов (размеры частиц и молекул, потенциалы повреждающей активности, преимущественные места накопления на токсиннесущих фракциях плазмы крови). Суть комплексного подхода в изучении токсикоза заключается в исследовании основных, наиболее важных звеньев развивающейся токсемии и их характеристик: потенциалов повреждающей активности токсинов, накопленных в кровяном русле (токсичность), распределение токсинов в кровяном русле на токсиннесущих фракциях плазмы (альбуминах, глобулинах, клеточных мембранах, в свободной циркуляции), размеры их частиц и молекул (<10 нм, 10-200 нм и >200 нм), участие токсинов в формировании аутоиммунных реакций.

Выделение токсиннесущих фракций из плазмы проводили методом высаливания сульфатом аммония 50 % и 100 % концентрации по общепринятой методике. Выделение фракции, которая содержит токсины с частицами размером 10-200 нм и менее 10 нм, осуществляли методом фильтрации через полупроницаемые мембраны с диаметром пор 200 нм и 10 нм. Исследования прочности связи токсинов с токсиннесущими фракциями (альбуминовой, глобулиновой и свободноциркулирующей) осуществляли методом 30 %-й дилуции физраствором с последующей фильтрацией через мембранные фильтры с вышеуказанным диаметром пор.

Для изучения роли токсинов в формировании аутоиммунных реакций определяли содержание лимфоцитов, которые образуют розетки с аутологичными эритроцитами, после их инкубирования с цельной плазмой, токсиннесущими фракциями плазмы и токсинами с разными размерами частиц. Для исследования повреждающей активности токсинов на биологические мишени использовали метод цитолитической активности лейкоцитов. Полученный результат оценивали после инкубирования аутолейкоцитов больного с цельной плазмой, токсиннесущими фракциями плазмы и токсинами с разными размерами частиц. Допустимый нормальный уровень лабораторной манифестации токсемии отвечал цитолитической активности лейкоцитов (ЦАЛ) менее 20 %; легкая степень - 20-30 %; средняя - 30-40 %; тяжелая – больше 40 % [1].

Токсикометрические исследования у всех детей проводили трехкратно на протяжении всей олигоанурической стадии ОПН: на начальном этапе (при госпитализации пациента), на этапе разгара (через 1 неделю после госпитализации) и на этапе исхода (через 2 недели после госпитализации).

Для сбора и последующей обработки результатов исследований была построена база данных в формате Microsoft Excel 2007, которая включала информацию о результатах клинико-лабораторного мониторинга. С учетом отсутствия априорной информации о виде распределения значений показателей, которые изучались в выборках, считали целесообразным использовать для их обработки критерии как параметрической, так и непараметрической статистики. Для математической обработки данных нами было использовано программное обеспечение Statistica for Windows 6.0 (Statsoft Inc., США). Все данные, распределение которых приближалось к нормальному, представлены как среднее и стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ); другие данные – как  $M$  и 95 % доверительный интервал (95 % ДИ). Также проводили исследование корреляционного анализа с определением парного коэффициента Пирсона, его достоверности и коэффициентов линейного уравнения регрессии.

#### Результаты исследований.

Исследование аутоиммунных реакций. Результаты исследования показателей аутоиммунной активности (АА) цельной плазмы у больных с почечной недостаточностью (ПН) представлены на рис. 1.

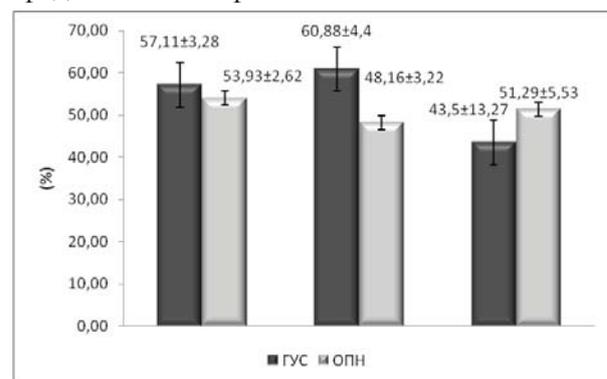


Рис. 1 Уровни аутоиммунной активности цельной плазмы крови у больных с ГУС и ОПН на различных этапах исследования ПН.

Установлено, что у всех больных острый период заболевания сопровождался высоким уровнем АА цельной плазмы крови (>40 %). При этом, наибольшие уровни АА цельной плазмы отмечались у больных с ГУС на этапах начала и разгара олиго-анурической стадии ОПН (57,11±3,28 % и 60,88±4,4 % соответственно). На этапе исхода наибольшие уровни АА цельной плазмы наблюдались у детей с ОПН (51,29±5,53 %).

Результаты исследования АА токсиннесущих фракций плазмы крови у больных на раз-

свободноциркулюючої токсиннесущої фракції - на початковому етапі хвороби (57,29±2,51 %); і у глобулінової токсиннесущої фракції також - на етапі початку олигоанурическої стадії ОПН (53,57±4,62 %).

Уровні АА ендотоксинів, накоплені на різних токсиннесущих фракціях плазми крові у дітей з ПН, представлені в табл. 2.

Установлено, що АА токсиннесущих фракцій у хворих з ГУС і ОПН була обумовлена накопленням токсинів з різними токсикометричними характеристиками. Так, у хворих з ГУС на всіх етапах захворювання АА альбумінової токсиннесущої фракції плазми була обумовлена переважним накопленням ендотоксинів з розмірами частинок 10-200 нм (50,32±2,78 % - нача-

ло; 45,53±3,06 % - розгар; 44,25±8,52 % - исход). АА глобулінової токсиннесущої фракції плазми, в першу чергу, була обумовлена переважним накопленням ендотоксинів з розмірами частинок 10-200 нм і >200 нм. При цьому, найбільші рівні АА цих ендотоксинів спостерігалися на етапах початку і розгара захворювання (42,14±2,24 % і 46,88±2,57 %; 51,29±5,53 % і 39,41±7,61 %, відповідно етапам і розмірам частинок). АА свободноциркулюючої токсиннесущої фракції плазми на всіх етапах дослідження була обумовлена переважним накопленням ендотоксинів з розмірами частинок 10-200 нм (60,46±3,31 %, 51,82±4,96 % і 56±6,23 %, відповідно етапам) і >200 нм (58,93±6,71 %, 63,24±5,55 % і 50±8,84 %, відповідно етапам).

Таблиця 2

**Уровні аутоімунної активності токсинів з різними характеристиками у хворих з ГУС і ОПН**

| Розмер частинок (молекул) токсинів | Токсиннесущі фракції плазми крові | Аутоімунна активність ендотоксинів / Етапи дослідження, % |               |             |              |            |             |
|------------------------------------|-----------------------------------|---|---------------|-------------|--------------|------------|-------------|
|                                    |                                   | ГУС   |               |             | ОПН          |            |             |
|                                    |                                   | Начало  | Разгар        | Исход       | Начало       | Разгар     | Исход       |
| 10-200 нм                          | Альбумин-асоційованні токсини     | 50,32±2,78  | 45,53±3,06    | 44,25±8,52  | 50,43±2,01   | 48,00±3,49 | 43,14±3,49  |
| <10 нм                             |                                   | 34,89±2,24  | 34,94±4,45    | 28,5±4,31   | 37,64±3,23   | 39,84±3,40 | 34,57±4,83  |
| >200 нм                            |                                   | 24,36±5,42  | 30,76±7,54*** | 05,0±4,33** | 22,93±5,44   | 25,58±6,80 | 32,86±10,85 |
| 10-200 нм                          | Глобулін-асоційованні токсини     | 42,14±2,24  | 46,88±2,57    | 35,75±7,09  | 38,32±2,27   | 40,63±2,7  | 38,43±4,06  |
| <10 нм                             |                                   | 31,43±2,49  | 27,24±2,45    | 26,25±4,66  | 31,14±2,07   | 29,95±2,6  | 34,86±5,66  |
| >200 нм                            |                                   | 51,29±5,53  | 39,41±7,61*** | 23±11,59**  | 50,75±3,58   | 47,79±4,9  | 53±4,62     |
| 10-200 нм                          | Свободноциркулюючі токсини        | 60,46±3,31  | 51,82±4,96    | 56±6,23     | 56,46±2,64** | 44,26±4,1* | 48,57±7,49  |
| <10 нм                             |                                   | 41,14±3,29  | 42,41±3,86    | 37,5±6,62   | 47,07±3,1    | 42,26±3,3  | 37±5,99     |
| >200 нм                            |                                   | 58,93±6,71  | 63,24±5,55    | 50±8,84     | 58,93±5,08   | 59,21±5,9  | 57,14±8,32  |

**Примечание:** \* - показателі, що мають достовірні відмінності в порівнянні з першою групою (початок хвороби); \*\* - показателі, що мають достовірні відмінності в порівнянні з другою групою (етап розгара); \*\*\* - показателі, що мають достовірні відмінності в порівнянні з третьою групою (етап исходу).

У хворих з ОПН АА альбумінової токсиннесущої фракції плазми на всіх етапах дослідження була обумовлена переважним накопленням ендотоксинів з розмірами частинок 10-200 нм (50,43±2,01 %, 48±3,49 % і 43,14±3,49 %, відповідно етапам). АА глобулінової токсиннесущої фракції плазми була обумовлена переважним накопленням ендотоксинів з розмірами частинок >200 нм (50,75±3,58 %, 47,79±4,9 % і 53±4,62 %, відповідно етапам). АА свободноциркулюючої токсиннесущої фракції плазми була обумовлена переважним накопленням ендотоксинів з розмірами частинок 10-200 нм (56,46±2,64 %, 44,26±4,1 % і 48,57±7,49 %, відповідно етапам) і >200 нм (58,93±5,08 %, 59,21±5,9 % і 57,14±8,32 %, відповідно етапам).

Дослідження цитолітичної активності. Результати дослідження показателів цитолітичної активності лейкоцитів (ЦАЛ) цільної плазми у хворих з нирковою недостатковістю (ПН) представлені на рис. 2.

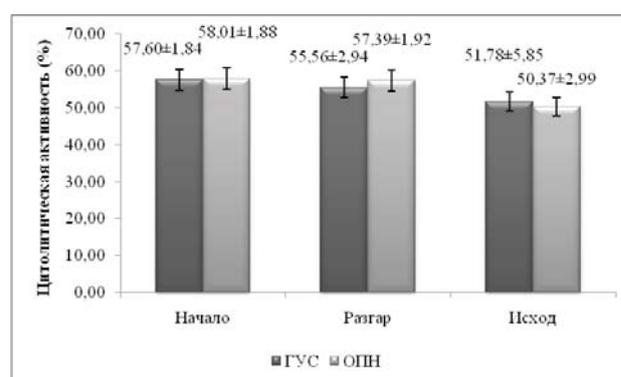


Рис. 2. Уровні цитолітичної активності цільної плазми крові у хворих з ГУС і ОПН на різних етапах дослідження ПН.

Установлено, що у всіх хворих на всіх етапах дослідження відзначали високі рівні ЦАЛ цільної плазми (>40 %). При цьому, ми не виявили достовірних відмінностей у рівнях ЦАЛ цільної плазми на різних етапах захворювання у дітей 1-ї і 2-ї груп.

Результаты исследования ЦАЛ токсиннесущих фракций плазмы крови у больных на различных стадиях ОПН представлены в табл. 3.

Таблица 3

**Уровни цитолитической активности токсиннесущих фракций крови у больных с ГУС и ОПН, на различных этапах исследования (%).**

| Токсиннесущие фракции плазмы крови | Нозологическая форма / Этапы исследования |          |          |          |          |          |
|------------------------------------|---|----------|----------|----------|----------|----------|
|                                    | ГУС                                       |          |          | ОПН      |          |          |
|                                    | Начало                                    | Разгар   | Исход    | Начало   | Разгар   | Исход    |
| Альбуминовая                       | 60,1±1,8                                  | 56,8±2,5 | 44,6±3,6 | 55,7±2,2 | 54,5±2,3 | 49,7±4,1 |
| Глобулиновая                       | 54,6±2,0                                  | 49,3±2,8 | 44,7±0,6 | 63,5±1,7 | 60,8±2,5 | 54,6±4,5 |
| Свободно-циркулирующая             | 62,2±2,1                                  | 54,5±3,7 | 50,1±5,6 | 58,3±1,8 | 51,7±2,3 | 52,2±3,6 |

Установлено, что у больных 1-й группы наибольшей цитолитической активностью обладала альбуминовая и свободноциркулирующая токсиннесущая фракции плазмы крови на начальном этапе олигоанурической стадии ОПН (соответственно, 60,17±1,87 % и 62,24±2,13 %).

У больных 2-й группы наибольшей цитолитической активностью обладала глобулиновая токсиннесущая фракция на этапе начала и разгара болезни (соответственно, 63,54±1,74 % и 60,85±2,58 %).

Уровни ЦАЛ эндотоксинов, накопленных на различных токсиннесущих фракциях плазмы крови у детей с ПН, представлены в табл. 4.

Установлено, что у больных первой группы ЦАЛ альбуминовой, глобулиновой и свободно-

циркулирующей токсиннесущих фракций была обусловлена преимущественным накоплением эндотоксинов с размерами частиц 10-200 нм - на всех этапах болезни (53,56±2,26 %, 51,24±3,1 % и 48,78±3,48 %; 45,28±2,06 %, 39,46±2,78 % и 36,68±4,91 %; 62,24±2,13 %, 54,65±3,7 % и 50,15±5,65 % соответственно указанным фракциям и этапам).

У больных с ОПН ЦАЛ альбуминовой токсиннесущей фракции плазмы крови обусловлена преимущественным накоплением эндотоксинов с размерами частиц 10-200 нм на всех этапах болезни (52,43±2,43 %, 50,64±2,45 % и 45,5±3,81 %); и менее 10 нм - на этапе начала и разгара олиго-анурической стадии ПН (соответственно, 45,76±2,95 % и 45,29±2,35 %).

Таблица 4

**Уровни цитолитической активности эндотоксинов с различными характеристиками у больных с ГУС и ОПН.**

| Размер частиц (молекул) токсинов | Токсиннесущие фракции плазмы крови | Аутоиммунная активность эндотоксинов / Этапы исследования, % |            |             |            |            |             |
|----------------------------------|------------------------------------|--|------------|-------------|------------|------------|-------------|
|                                  |                                    | ГУС  |            |             | ОПН        |            |             |
|                                  |                                    | Начало   | Разгар     | Исход       | Начало     | Разгар     | Исход       |
| 10-200 нм                        | Альбумин-ассоциированные токсины   | 53,56±2,26   | 51,24±3,1  | 48,78±3,48  | 52,43±2,43 | 50,64±2,45 | 45,50±3,81  |
| <10 нм                           |                                    | 39,65±2,4  | 41,49±2,5  | 37,65±1,42  | 45,76±2,95 | 45,29±2,35 | 43,23±4,20  |
| >200 нм                          |                                    | 42,99±5,73   | 41,6±6,76  | 13,85±11,99 | 55,17±4,57 | 52,92±5,72 | 34,14±11,67 |
| 10-200 нм                        | Глобулин-ассоциированные токсины   | 45,28±2,06   | 39,46±2,78 | 36,68±4,91  | 45,58±1,81 | 43,56±2,46 | 42,16±3,94  |
| <10 нм                           |                                    | 35,66±2,06   | 30,86±2,9  | 37,68±8,63  | 36,09±2,04 | 35,15±2,74 | 38,90±3,73  |
| >200 нм                          |                                    | 41,67±5,23   | 42,19±5,3  | 33,45±9,67  | 49,22±4,32 | 45,61±5,68 | 43,89±7,84  |
| 10-200 нм                        | Свободно-циркулирующие токсины     | 62,24±2,13   | 54,65±3,7  | 50,15±5,65  | 58,33±1,87 | 51,79±2,35 | 52,27±3,66  |
| <10 нм                           |                                    | 43,73±2,61   | 40,28±2,39 | 35,6±5,01   | 45,44±2,25 | 42,11±2,29 | 42,86±5,39  |
| >200 нм                          |                                    | 0,49±0,02  | 0,45±0,01  | 0,41±0,03   | 0,46±0,01  | 0,47±0,02  | 0,40±0,03   |

Примечание: \* - показатели обладающие достоверными отличиями в сравнении с первой группой (начало болезни);  
\*\* - показатели обладающие достоверными отличиями в сравнении со второй группой (этап разгара);  
\*\*\* - показатели обладающие достоверными отличиями в сравнении с третьей группой (этап исхода).

ЦАЛ глобулинової токсиннесущої фракції плазми крові була обусловлена переважним накопленням ендотоксинів на всіх етапах хвороби - з розмірами частинок 10-200 нм ( $45,58 \pm 1,81$  %,  $43,56 \pm 2,46$  % і  $42,16 \pm 3,94$  %) і більше 200 нм ( $49,22 \pm 4,32$  %,  $45,61 \pm 5,68$  % і  $43,89 \pm 7,84$  %).

ЦАЛ вільноциркулюючої токсиннесущої фракції плазми крові була обусловлена переважним накопленням ендотоксинів з розмірами частинок 10-200 нм на всіх етапах хвороби

( $58,33 \pm 1,87$  %,  $51,79 \pm 2,35$  % і  $52,27 \pm 3,66$  %).

Дослідження кореляційних зв'язків. Для визначення зв'язку між параметрами АА і ЦАЛ цільної плазми крові і її компонентів і токсичності цільної плазми і її компонентів у хворих з ГУС і ОПН, ми провели дослідження кореляційної залежності між рівнями АА і ЦАЛ (токсичності).

Результати дослідження кореляційної залежності між АА і ЦАЛ цільної плазми представлені на рис. 3.

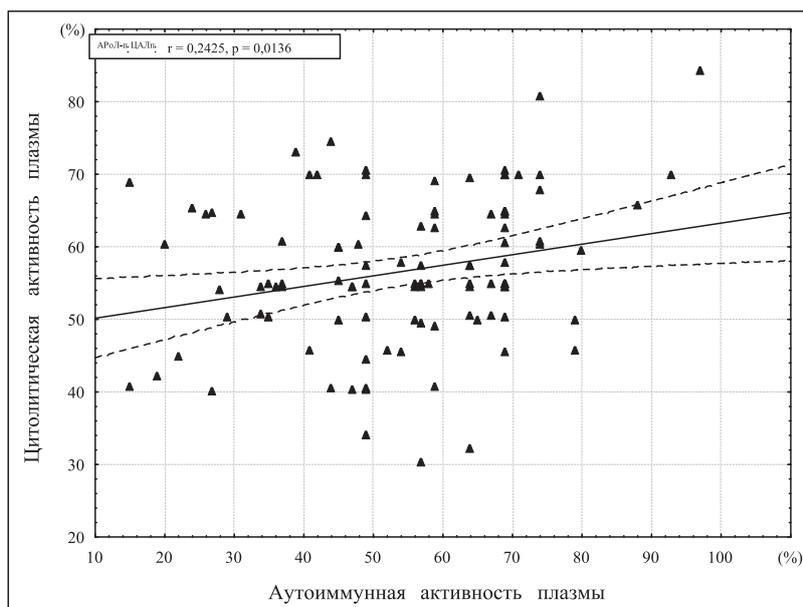


Рис. 3. Кореляційні залежності ( $p < 0,05$ ) між рівнями аутоімунної і цитолітичної активності плазми крові у хворих з початковою недостаточністю.

Як випливає з отриманих результатів, між рівнями АА і цитолітичної активності цільної плазми у дітей з ПН встановлено достовірну позитивну кореляційну залежність ( $r = +0,25$ ).

Результати дослідження кореляційної залежності між АА і ЦАЛ токсиннесущих фракцій представлені на рис. 4, 5.

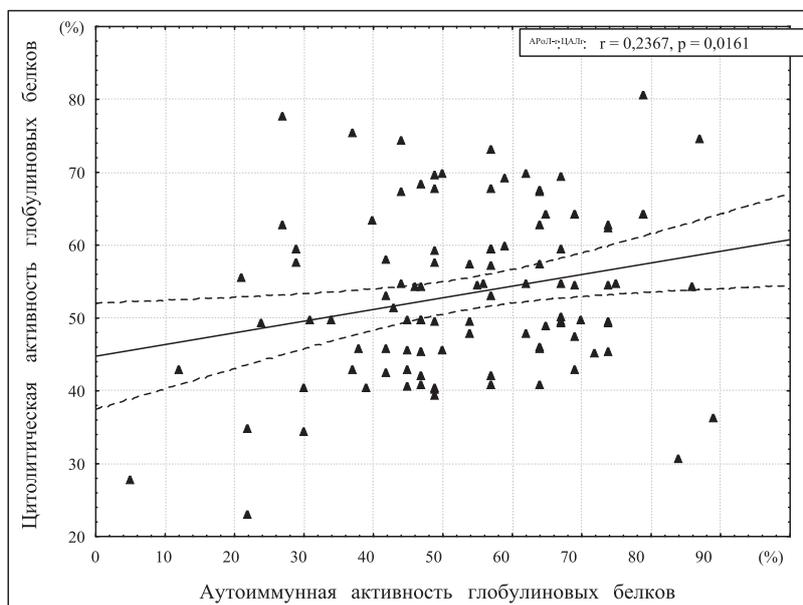


Рис. 4. Кореляційні залежності ( $p < 0,05$ ) між рівнями аутоімунної і цитолітичної активності глобулінової токсиннесущої фракції плазми крові у хворих з початковою недостаточністю.

Установлено, что между уровнями АА и ЦАЛ глобулиновой токсиннесущей фракции у детей с ПН, имеется достоверная позитивная корреляционная зависимость ( $r = +0.23$ ).

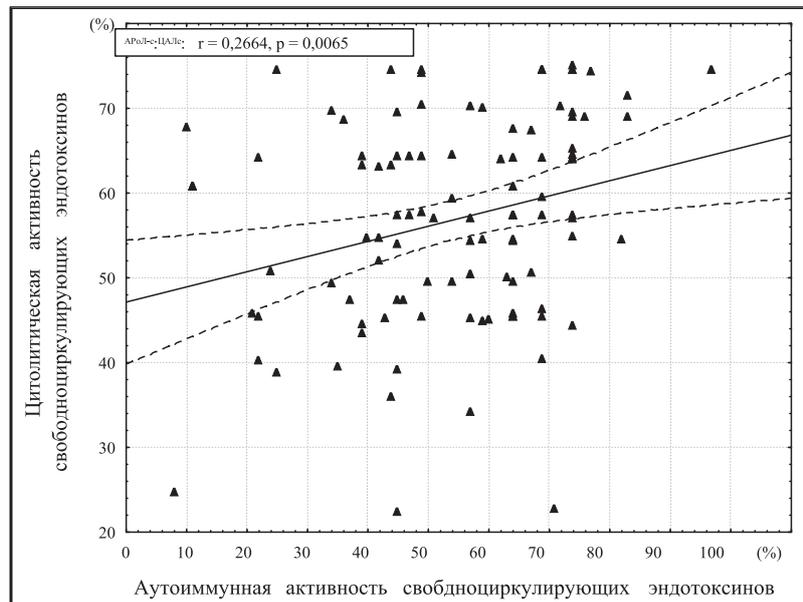


Рис. 5. Корреляционные зависимости ( $p < 0,05$ ) между уровнями аутоиммунной и цитолитической активности свободноциркулирующей фракции плазмы крови у больных с почечной недостаточностью.

Как следует из полученных результатов (рис. 5), между уровнями АА и ЦАЛ свободноциркулирующей фракции плазмы крови у больных с почечной недостаточностью установлена достоверная позитивная корреляционная зависимость ( $r = +0.26$ ).

Результаты исследования корреляционной зависимости между АА и ЦАЛ эндотокси-

нов, накопленных на токсиннесущих фракциях плазмы крови, представлены на рис. 6.

Установлено, что между уровнями АА и цитолитической активности глобулин-ассоциированных эндотоксинов с размером частиц 10-200 нм у больных с почечной недостаточностью имеется достоверная позитивная корреляционная зависимость ( $r = +0.34$ ).

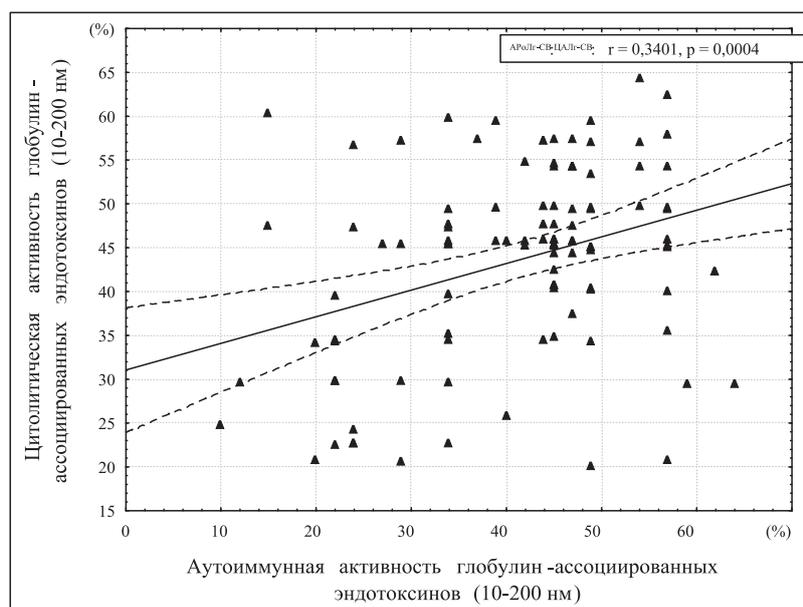


Рис. 6. Корреляционные зависимости ( $p < 0,05$ ) между уровнями аутоиммунной и цитолитической активности глобулин-ассоциированных эндотоксинов с размером частиц 10-200 нм у больных с почечной недостаточностью.

## ВЫВОДЫ.

Полученные результаты исследования позволяют сделать предварительные выводы:

1. Течение олигоанурического периода ПН сопровождается развитием аутоиммунных реакций и эндотоксемии тяжелой степени.
2. Установлено, что у больных с ГУС и ОПН на начальном этапе олиго-анурической стадии ПН наибольшими потенциалами АА обладает свободноциркулирующая токсиннесущая фракция.
3. Установлено, что у больных с ГУС и ОПН АА всех токсиннесущих фракций плазмы крови обусловлена преимущественным накоплением на них эндотоксинов с размером частиц 10-200 нм и >200 нм.
4. Обнаружена достоверная прямая (позитивная) корреляционная зависимость между уровнями АА и ЦАЛ цельной плазмы крови, токсиннесущих фракций плазмы крови и эндотоксинами, преимущественно накопленными на токсиннесущих фракциях.

Полученные результаты позволяют с наибольшей вероятностью предположить, что аутоиммунные реакции, которые наблюдаются у детей с ГУС и ОПН, являются токсининдуцированными и обусловлены накопленными в кровяном русле эндотоксинами. Можно полагать, что использование различных методов

детоксикации, направленных на ускоренную элиминацию эндотоксинов из кровяного русла, должно позитивно влиять на проявления аутоиммунных реакций и тем самым оказывать иммунооптимизирующее действие. Работа в данном направлении продолжается.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Методи дослідження ендогенної інтоксикації організму : метод. рекомендації / уклад. М. А. Андрейчин, М. Д. Бех, В. В. Дем'яненко ; МОЗ України. - Київ, 1998. - 31 с.
2. Вознюк В. В. Оцінка ендотоксикозу при різних патологічних станах / В. В. Вознюк // Журнал практичного лікаря. - 2006. - № 4. - С. 27-33.
3. Гаджиев Д. Б. Эффективность плазмафереза для коррекции эндогенной интоксикации у больных с большой формой В-талассемии / Д. Б. Гаджиев // Эфферентная терапия. - 2006. - Т. 12, № 1. - С. 33-36.
4. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г. Н. Дранник. - Москва : ООО «Медицинское информационное агентство», 2003. - 604 с.
5. Наумова В. И. Почечная недостаточность у детей / В. И. Наумова, А. В. Папаян. - М., 1997.

Надійшла до редакції 10.12.2009  
Прийнята до друку 22.01.2010