

© 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.

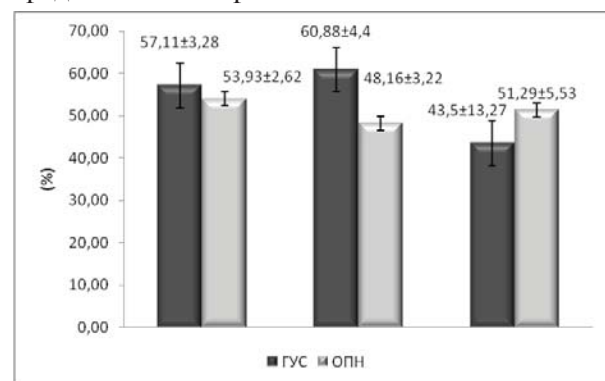


Рис. 1 Уровни аутоиммунной активности цельной плазмы крови у больных с ГУС и ОПН на различных этапах исследования ПН.

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 захворювання ( $57,29 \pm 2,51$  %); і у глобулінової токсиннесущої фракції також - на етапі початку олигоанурическої стадії ОПН ( $53,57 \pm 4,62$  %).

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 ( $50,32 \pm 2,78$  % - нача-

ло;  $45,53 \pm 3,06$  % - розгар;  $44,25 \pm 8,52$  % - 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 ( $42,14 \pm 2,24$  % і  $46,88 \pm 2,57$  %;  $51,29 \pm 5,53$  % і  $39,41 \pm 7,61$  %, 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 ( $60,46 \pm 3,31$  %,  $51,82 \pm 4,96$  % і  $56 \pm 6,23$  %, відповідно етапам) і >200 нм ( $58,93 \pm 6,71$  %,  $63,24 \pm 5,55$  % і  $50 \pm 8,84$  %, відповідно етапам).

Таблиця 2

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

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

**Примечание:** \* - показателі, що мають достовірні відмінності в порівнянні з першою групою (початок захворювання);  
\*\* - 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 ( $50,43 \pm 2,01$  %,  $48 \pm 3,49$  % і  $43,14 \pm 3,49$  %, відповідно етапам). АА глобулінової токсиннесущої фракції плазми була обумовлена переважним накопленням ендотоксинів з розмірами частинок >200 нм ( $50,75 \pm 3,58$  %,  $47,79 \pm 4,9$  % і  $53 \pm 4,62$  %, відповідно етапам). АА свободноциркулюючої токсиннесущої фракції плазми була обумовлена переважним накопленням ендотоксинів з розмірами частинок 10-200 нм ( $56,46 \pm 2,64$  %,  $44,26 \pm 4,1$  % і  $48,57 \pm 7,49$  %, відповідно етапам) і >200 нм ( $58,93 \pm 5,08$  %,  $59,21 \pm 5,9$  % і  $57,14 \pm 8,32$  %, відповідно етапам).

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

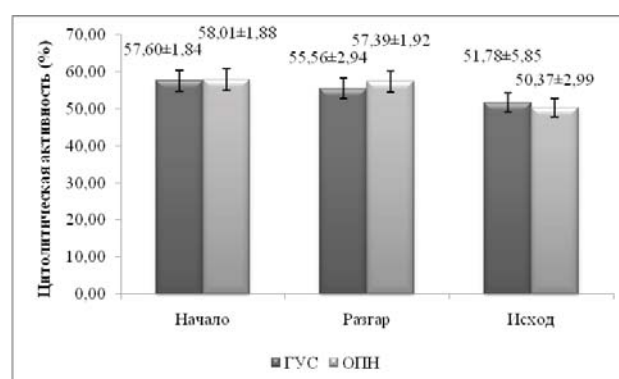


Рис. 2. Уровні цитолітичної активності цільної плазми крові у хворих з ГУС і ОПН на різних етапах дослідження ПН.

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.

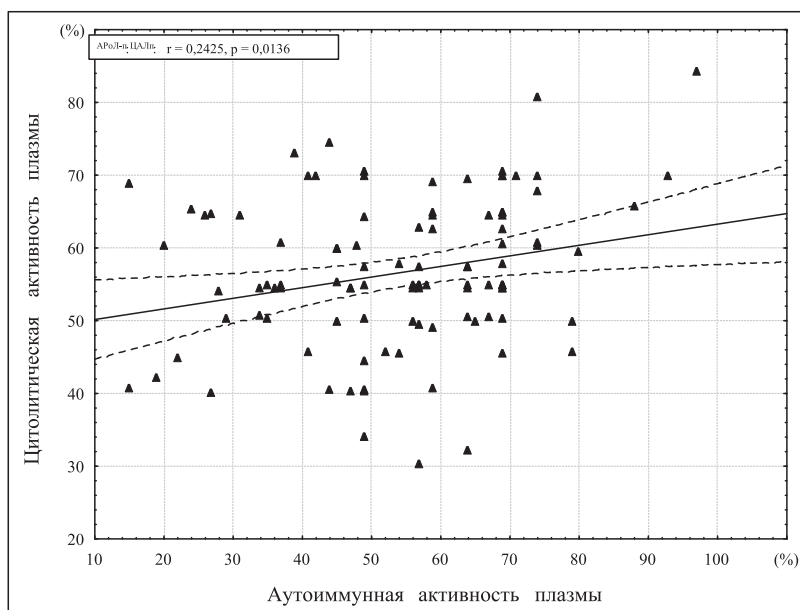


Рис. 3. Кореляційні залежності ( $p < 0,05$ ) між рівнями аутоімунної і цитолітичної активності плазми крові у хворих з початковою недостатковістю нирок.

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.

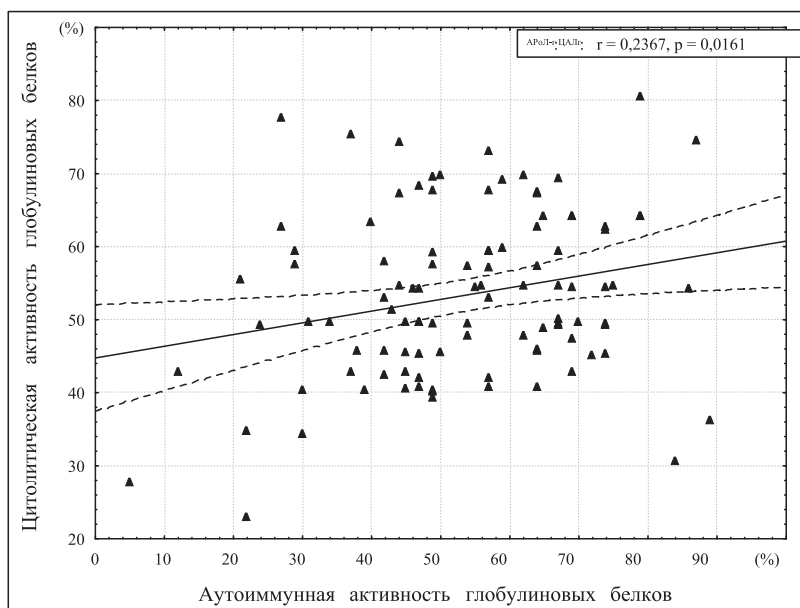


Рис. 4. Кореляційні залежності ( $p < 0,05$ ) між рівнями аутоімунної і цитолітичної активності глобулінової токсиннесущої фракції плазми крові у хворих з початковою недостатковістю нирок.

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

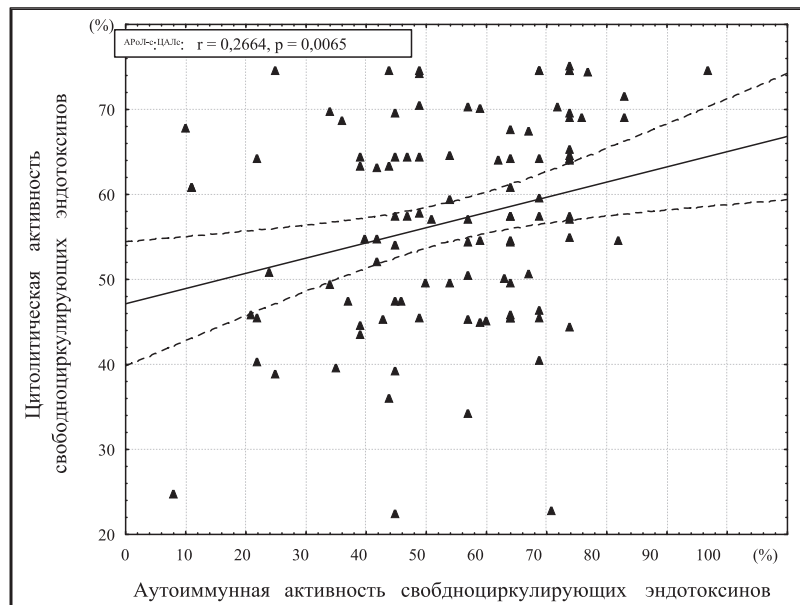


Рис. 5. Корреляционные зависимости ( $p < 0,05$ ) между уровнями аутоиммунной и цитолитической активности свободноциркулирующей фракции плазмы крови у больных с почечной недостаточностью.

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 ( $r = +0.34$ ).

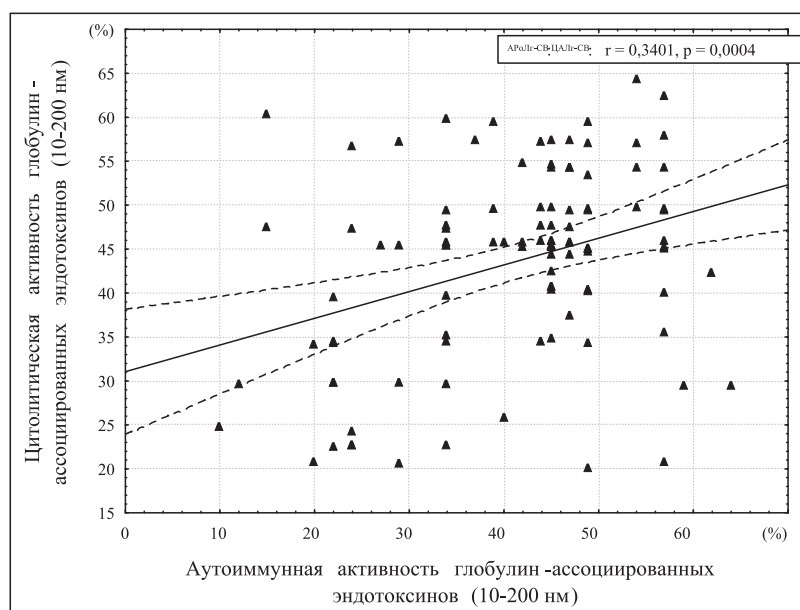


Рис. 6. Корреляционные зависимости ( $p < 0,05$ ) между уровнями аутоиммунной и цитолитической активности глобулин-ассоциированных эндотоксинов с размером частиц 10-200 нм у больных с почечной недостаточностью.

## 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