

© Бичкова Н.Г., Бичкова С.А., 2015

УДК: 616.233-002.2+616.24-007.63]:616.61-036.12:616-008.9:612.017.1

Н.Г. БИЧКОВА¹, С.А. БИЧКОВА²

ІМУННИЙ СТАТУС ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ, ПОЄДНАНЕ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК ТА МЕТАБОЛІЧНИМИ РОЗЛАДАМИ

N.G. BYCHKOVA¹, S.A. BYCHKOVA²

IMMUNE STATUS OF PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE, ACCOMPANIED WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE AND METABOLIC DISTURBANCES

¹Національний медичний університет імені О.О.Богомольця

²Українська військово-медична академія

¹National medical university named after O.Bogomolets

²Ukrainian medical military academy

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, хронічна хвороба нирок, метаболічний синдром, імунітет, цитокіни.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, chronic kidney disease, metabolic syndrome., immune, cytokines.

Резюме. У больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) III стадии, сочетанной с метаболическим синдромом (МС), часто выявляется хроническая болезнь почек (ХБП) I-II стадии, обусловленная как артериальной гипертензией, так и нарушениями углеводного обмена.

Материалы и методы. Было обследовано 52 больных ХОБЛ III стадии, сочетанной с МС, средний возраст которых составил 51,3±4,2 года, среди них 23 больных с сочетанием ХОБЛ, МС и ХБП I-II стадии. Группу сравнения составили 29 пациентов с ХОБЛ и МС. Всем больным было проведено комплексное иммунологическое обследование с изучением показателей клеточного и гуморального звена иммунной системы, цитокинового статуса.

Результаты и обсуждение. Показатели функции внешнего дыхания, длительности артериальной гипертензии и степени повышения артериального давления в обеих группах больных не имели достоверных отличий. Скорость клубочковой фильтрации у всех больных составила не менее 60 мл/мин.х1,73м². В иммунном статусе больных основной группы наблюдалось снижение показателей Т-клеточного звена иммунной системы с преимущественным угнетением Т-цитотоксических лимфоцитов/супрессоров, достоверное повышение относительного числа Т-лимфоцитов с ранним маркером активации, экспрессирующих молекулу адгезии ICAM-1 и FAS-рецептор на фоне аутоиммунных проявлений и воспалительных изменений в периферической крови.

Выводы. Наличие ХБП у больных ХОБЛ, сочетанной с МС, проявляется более выраженной активностью системного воспаления при атеросклерозе как морфологическом субстрате МС.

Summary. The chronic kidney disease (CKD) is often accompanied to the chronic pulmonary disease (COPD) III stage and metabolic syndrome, (MS) which is because to the persistence of arterial hypertension and disturbances in hydrocarbon metabolism.

Materials and methods. There were examined the 52 patients with III stage COPD, combined with MS, aged 51,3±4,2 years old, among them 23 with COPD, combined with MS and CKD I-II stage (the main group). The compared group was included the 29 patients with COPD, combined with MS, without signs CKD. The all persons were examined by immunology investigation with the detection of cell and humoral immunity indexes and cytokine level.

Results and discussion. The breath function data's, the arterial hypertention stage and level did not have the significant differences. All the patients had the creatinine clearance not less than 60 ml/min/1,73m².

The detection of immune status shows the decrease of T-cell amount, especially the T-cytotoxic lymphocytes/suppressors, the significantly increase level of activated T cells with early activated markers, those, which expressed adhesion molecule ICAM-1 and FAS- receptor, autoimmune and inflammatory changes in blood serum.

Conclusions. The available of CKD in patients COPD, combined with MS, initiated the more high activity of system immune inflammation in atherosclerosis manifestation as the morphological substrate of MS.

Бичкова Світлана Анатоліївна
svetlana_bichkova@yahoo.com

ВСТУП. За останні десятиліття у світі спостерігається значне збільшення кількості ниркових захворювань, які через несприятливий прогноз та високу вартість лікування є значною проблемою для системи охорони здоров'я. Найбільш частими причинами виникнення таких станів у сучасному світі є артеріальна гіпертензія (АГ) та цукровий діабет.

Підвищений артеріальний тиск є як причиною, так і наслідком хронічної хвороби нирок (ХХН). Експерти Американської національної ниркової фундації рекомендують розглядати ХХН, як незалежний фактор виникнення серцево-судинних ускладнень та кардіальної смерті [11].

За останні роки в світовій літературі накопичено велику кількість даних щодо процесів хронічного запалення низької інтенсивності та його ролі у розвитку багатьох хронічних захворювань внутрішніх органів: від атеросклерозу та цукрового діабету 2 типу до пухлинних процесів та хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ). При хронічному запаленні низької інтенсивності спостерігається розвиток особливого стану, основними маркерами якого є інсулінорезистентність та ендотеліальна дисфункція [9]. Артеріальна гіпертензія, різноманітні порушення ліпідного обміну, порушена толерантність до глюкози або цукровий діабет 2 типу, які поєднуються із надлишковою масою тіла або ожирінням являють собою компоненти метаболічного синдрому, патогенетичною основою якого є саме інсулінорезистентність. Атеросклероз, інсулінорезистентність та дисфункція ендотелію виступають єдиним патогенетичним ланцюгом, який пов'язує між собою такі захворювання серцево-судинної системи, як артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, а також інші соматичні захворювання: ожиріння, дисліпідемія, неалкогольну жирову хворобу печінки, поєднання яких із хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) вірогідно підвищує рівень смертності як від серцево-судинних захворювань, так і від розвитку дихальної недостатності [1,7]. Поєднання ж даних «хвороб цивілізації» із ХХН призводить до більш несприятливого прогнозу перебігу коморбідної патології.

МЕТА РОБОТИ: визначити особливості клітинної та гуморальної ланок імунної системи у хворих на ХОЗЛ III стадії, поєднане із МС та ХХН I-II стадії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Обстежено 52 хворих на ХОЗЛ III стадії, поєднане із МС, середній вік яких становив $51,3 \pm 4,2$ роки. Основну групу склали 23 особи із поєднанням ХОЗЛ та МС, які мали ХХН I-II стадії. У групу порівняння ввійшли 29 пацієнтів із ХОЗЛ та МС без ХХН. Пацієнти із ХОЗЛ обстежені у фазу ремісії захворювання.

Контрольну групу склали 35 здорових осіб, рандомізованих за віком та статтю. Діагноз ХОЗЛ та його стадію встановлювали згідно до Наказу №128 МОЗ України [7]. Діагноз МС встановлювався за рекомендаціями Міжнародної Діабетологічної Федерації (IDF), 2005 [2]. Діагноз та стадію ХХН встановлювали згідно Наказу МОЗ України №593 від 02.12.2004р [8]. Для виявлення ХХН проводили визначення рівня креатиніну у сироватці крові та швидкості клубочкової фільтрації за формулою Cockcroft-Gault. У всіх 23 хворих основної групи нозологічною основою ХХН I-II стадії була гіпертензивна нефропатія.

Імунологічне обстеження включало визначення основних та активованих популяцій та субпопуляцій лімфоцитів, їх функціональної активності, фагоцитарної та метаболічної активності нейтрофілів, циркулюючих імунних комплексів різної молекулярної маси та рівня про- та протизапальних цитокінів імуноферментним методом згідно методики виробника «Pro Con» (Росія) [6].

Статистичну обробку даних проводили з використанням пакету прикладних програм Microsoft XP «Excel», а також за допомогою стандартної версії Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 17.0.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ. Аналіз структурно-функціональних змін бронхо-легеневої системи не виявив вірогідних змін між групами пацієнтів у показниках функції зовнішнього дихання. Також не мали достовірних відмінностей показники тривалості АГ, ступеня підвищення артеріального тиску (в обох групах – АГ II стадії із 1-2 ступенем підвищення артеріального тиску). Тривалість артеріальної гіпертензії в основній групі хворих складала $12,6 \pm 1,8$ років, а в групі порівняння – $11,9 \pm 1,4$ років. Швидкість клубочкової фільтрації складала в усіх хворих не менше 60 мл/хв. $\times 1,73\text{м}^2$. Метаболічний синдром проявлявся збільшенням обсягу талії понад 88 см, наявністю АГ, а також підвищеним рівнем тригліцеридів та зниженим вмістом ліпопротеїдів високої щільності у сироватці крові, наявністю в основній групі у 7 хворих порушення толерантності до вуглеводів, у 5 пацієнтів – цукрового діабету 2 типу, компенсованого.

Основні показники клітинної ланки імунної системи у хворих на ХОЗЛ III стадії, поєднане із МС та ХХН, представлені в табл. 1.

Таблиця 1

Рівень основних та активованих субпопуляцій лімфоцитів у хворих на ХОЗЛ, поєднане із МС та ХХН ($M \pm m$)

Імунологічні показники	Основна група (n=23)	Група порівняння (n=29)	Контрольна група (n=35)
CD3+ лімфоцити, %	$51,6 \pm 1,24^*$	$50,4 \pm 1,28^*$	$65,85 \pm 6,55$
CD4+ лімфоцити, %	$32,1 \pm 1,61$	$33,8 \pm 1,72$	$33,23 \pm 3,90$
CD8+ лімфоцити, %	$11,8 \pm 1,02^*$	$12,6 \pm 1,03^*$	$21,50 \pm 2,01$

Продовження табл. 1

Імунологічні показники	Основна група (n=23)	Група порівняння (n=29)	Контрольна група (n=35)
CD4+/CD8+	2,72±0,12*	2,68±0,15*	1,55 ± 0,29
CD22+ лімфоцити,%	42,6±1,44 *	40,2±1,65*	24,03 ± 1,50
CD16+ лімфоцити,%	16,9 ±1,48	17,8±1,41	18,85 ± 2,30
CD25+ лімфоцити,%	26,7±1,05 *	18,3±1,02* x	8,96±0,39
HLA-DR+ лімфоцити,%	22,7±1,05 *	23,8±1,01*	12,3±1,27
CD95+ лімфоцити,%	17,21±0,32 *	9,77±0,23* x	3,04±0,09
CD54+ лімфоцити,%	26,2±1,03 *	18,4±1,05 * x	11,07±1,65

Примітки: * – вірогідність різниці показника з контрольною групою (p<0,05);
x – вірогідність різниці показника між групами (p<0,05);
n – кількість хворих.

Як видно із даних, представлених в табл.1, у хворих обох груп було виявлено вірогідно нижчий вміст CD3+ лімфоцитів порівняно із показником контрольної групи відповідно на 27,62% (p<0,05) та 30,65% (p<0,05), що обумовлено, в першу чергу, середньо-тяжким перебігом основного захворювання ХОЗЛ III стадії. Процентна кількість CD4+ лімфоцитів в периферичній крові не мала вірогідних відмінностей від даних контрольної групи, що обумовлено середньо-важким перебігом ХОЗЛ на тлі знижених показників імунної системи, наявністю аутоімунних порушень із активацією окремих ланцюгів імунної відповіді та притаманно для системного імунного запалення при МС. Внаслідок вищенаведених процесів було виявлено зниження відносної кількості CD8+ лімфоцитів в основній групі – на 82,20% (p<0,05), а в групі порівняння – на 70,49% (p<0,05), підвищення рівня В-лімфоцитів незалежно від наявності ХХН., та збережений в обох групах вміст НК-клітин (p>0,001). Суттєві відмінності було виявлено у відносній кількості активованих лімфоцитів із раннім маркером активації CD25+, які експресують α-ланцюг рецептора ІЛ-2, та молекулу адгезії ICAM-1. В основній групі відносна кількість CD25+лімфоцитів перевищувала відповідний показник групи порівняння на 45,91% (p<0,05), а процентний вміст CD54+лімфоцитів – відповідно на 42,39% (p<0,05). В той же час не

було виявлено вірогідних відмінностей у процентній кількості активованих HLA-DR+ лімфоцитів, що несуть пізній маркер активації. Це обумовлено, на нашу думку, тим, що у пацієнтів із артеріальною гіпертензією та початковими стадіями ХХН спостерігаються більш виражені зміни у судинному руслі, в тому числі нирок, із розвитком ендотеліальної дисфункції та посиленням процесів адгезії між клітинами, маркерами чого з боку імунної системи виступають самі дані субпопуляції активованих лімфоцитів. Вірогідно вищий на 76,15% рівень CD95+ лімфоцитів у хворих основної групи порівняно із групою порівняння обумовлений більш високою сироватковою концентрацією ФНП-α.

Дослідження функціональної активності імунокомпетентних клітин у хворих на ХОЗЛ III стадії, поєднане із МС та ХХН, (табл. 2) показало підвищення показників спонтанної проліферативної активності лімфоцитів відносно даних контрольної групи (p<0,05) та зниження стимульованої ФГА проліферативної активності лімфоцитів відповідно на 24,20% (p<0,05) та 18,93% (p<0,05), що свідчить про виснаження функціонального потенціалу лімфоцитів і обумовлено сумарним постійним впливом бактеріальних агентів, які є індукторами загострень ХОЗЛ, антигенів ушкодженого ендотелію судин та високим вмістом патогенних фракцій ліпідів.

Таблиця 2

Показники функціональної активності імунокомпетентних клітин у хворих на ХОЗЛ, поєднане із МС та ХХН I-II ст (M±m)

Імунологічні показники	Основна група (n=23)	Група порівняння (n=29)	Контрольна група (n=35)
РБТЛ спонтанна,%	3,27±0,12*	3,18±0,09*	1,76 ± 0,21
РБТЛ із ФГА, %	64,41±2,75 *	67,27±2,39 *	80,0 ± 4,70
Фагоцитарне число	3,52±0,13*	3,41±0,12*	6,50 ± 0,60
Фагоцитарний індекс, %	48,54±2,36 *	47,21±2,75*	69,80 ± 7,20
НСТ-тест, спонтанний,%	40,63±1,42*	39,20±2,5*	21,69±2,4

Примітки: * – вірогідність різниці показника з контрольною групою (p<0,05);
x – вірогідність різниці показника між групами (p<0,05);
n – кількість хворих.

У хворих на ХОЗЛ III стадії, поєднане із МС, незалежно від наявності ХХН спостерігалось значне зниження фагоцитарної активності нейтрофілів, що вочевидь, є первинним патогенетичним дефектом, який саме і сприяє розвитку та прогресуванню ХОЗЛ і обумовлює наявність важких загострень бактеріальної природи. В основній групі пацієнтів показник фагоцитарного числа був нижчим в 1,84 рази ($p < 0,05$) за значення у здорових, а фагоцитарного індексу – на 43,79% ($p < 0,05$), в групі порівняння – відповідно у 1,91 рази ($p < 0,05$) та на 32,37% ($p < 0,05$).

У пацієнтів, хворих на ХОЗЛ, поєднане із МС, тривала персистенція та антигенна стимуляція грамнегативними та внутрішньоклітинними бактеріями призводила до значного посилення метаболічної активності нейтрофілів, при цьому показник НСТ-тесту перевищував значення контрольної групи відповідно в 1,87 рази ($p < 0,05$) та в 1,81 рази ($p < 0,05$).

Сироваткова концентрація основних класів імуноглобулінів представлена на рисунку 1.

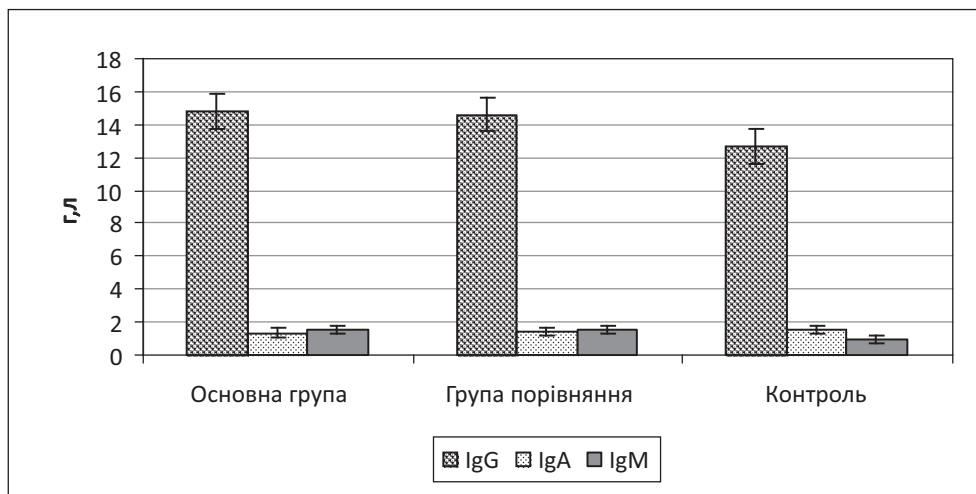


Рис. 1. Рівень основних класів імуноглобулінів у хворих на ХОЗЛ, поєднане із МС та ХХН.

Як видно із даних, представлених на рис. 1, достовірних відмінностей у сироватковій концентрації основних класів імуноглобулінів у хворих на

ХОЗЛ III стадії, поєднане із МС, залежно від наявності ХХН I-II стадії виявлено не було.

Сироваткова концентрація ЦІК у обстежених хворих представлена на рис. 2.

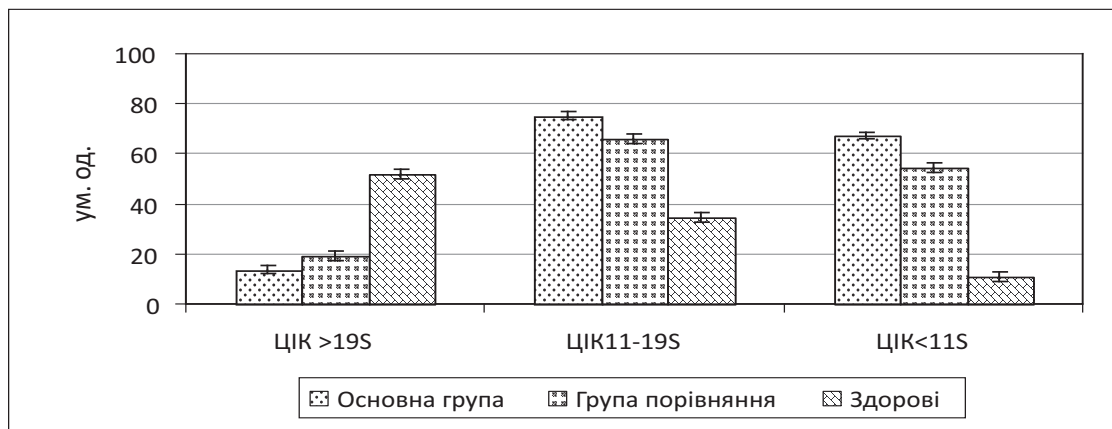


Рис. 2. Рівень ЦІК різного молекулярного розміру у обстежених хворих.

Нами встановлено, що наявність у пацієнтів основної групи ХХН I-II стадії призводить до надлишкового утворення патогенних ЦІК середнього та малого розміру при вірогідному зменшенні рівня фізіологічних ЦІК великого розміру. Так, вміст патогенних ЦІК малого розміру в групі порівняння вірогідно перевищував значення у здорових в 4,96 рази ($p < 0,05$), а в основній групі – у

6,16 рази ($p < 0,05$). Отже, надмірна антигенна стимуляція імунної системи проявляється вираженим дисбалансом сироваткової концентрації ЦІК, що є проявом аутоімунних реакцій та, безумовно, є показанням для призначення імунокоректорів даній групі хворих.

Як видно із даних, представлених у таблиці 3, у хворих основної групи в сироватці крові були

виявлені вірогідно вищі показники рівня ФНП- α на 28,67% ($p < 0,05$) та ІЛ-6 відповідно – на 36,73% ($p < 0,05$) порівняно із показниками групи порівняння.

Таблиця 3

Сироватковий рівень цитокінів у хворих на ХОЗЛ, поєднане із МС та ХХН І-ІІ стадії (М \pm м)

Імунологічні показники	Основна група (n=23)	Група порівняння (n=29)	Контрольна група (n=35)
ФНП- α , пг/мл	183,19 \pm 7,5*	142,37 \pm 6,1* х	42,3 \pm 4,9
ІЛ-1 β , пг/мл	131,93 \pm 8,2*	126,86 \pm 5,2*	39,42 \pm 4,5
ІЛ-6, пг/мл	84,92 \pm 3,7*	62,11 \pm 2,4*х	10,31 \pm 2,3
ІЛ-4, пг/мл	12,96 \pm 1,05*	12,61 \pm 0,96*	25,42 \pm 3,3
ІЛ-8, пг/мл	38,14 \pm 1,6*	37,43 \pm 1,1*	12,7 \pm 1,5
ТФР- β , пг/мл	95,6 \pm 6,1*	72,8 \pm 5,4*х	39,4 \pm 4,1
sVCAM, пг/мл	96,8 \pm 3,3*	81,1 \pm 3,7*х	18,6 \pm 1,9
sICAM-1, нг/мл	434,2 \pm 9,3*	376,4 \pm 8,7*х	275,5 \pm 17,29

Примітки: * – вірогідність різниці показника з контрольною групою ($p < 0,05$);
х – вірогідність різниці показника між групами ($p < 0,05$);
n – кількість хворих.

ФНП- α – найважливіший прозапальний цитокін, який відіграє провідну роль як у формуванні інсулінорезистентності (патогенетичної основи МС), так і запальних змін у бронхіальному дереві, сприяє SOCS-3-асоційованій продукції ІЛ-6, як наслідок – прогресуванню ожиріння та інсулінорезистентності [3,5,10]. ІЛ-6, в свою чергу, має як безпосередній зв'язок із ожирінням, оскільки продукується і жировими клітинами, так і є предиктором розвитку цукрового діабету 2 типу. ІЛ-6 пригнічує інсулінзалежну сигнальну трансдукцію в тканині печінки [3] Провідною причиною підвищеного рівня ФНП- α є гіперпродукція даного цитокіну абдомінально-вісцеральною жировою тканиною внаслідок наявності абдомінального ожиріння – однієї із головних ознак МС [2,5]. Висока сироваткова концентрація ІЛ-6 є наслідком як його надлишкового синтезу жировими клітинами великого сальника [5], так і пошкодження ендотелію судин внаслідок атеросклеротичного запалення, крім того саме критичне підвищення рівня ІЛ-6 є маркером розвитку дестабілізації атеросклеротичної бляшки та «фатальних подій» у коронарних судинах [1,10].

Також було виявлено вірогідно вищу на 31,32% ($p < 0,05$) сироваткову концентрацію ТФР- β в основній групі хворих, що пов'язано із ефектами даного цитокіну, який впливає на процеси ініціації проліферації фібробластів, синтез компонентів екстрацелюлярного матриксу, кооперацію клітин запалення. ТФР- β посилює синтез білків міжклітинного матриксу, колагену, активує нейтрофіли, сприяє новоутворенню сполучної тканини та судин, а також може суттєво підвищуватися при гіперглікемії та цукровому діабеті [4]. Залежне від стадії ХОЗЛ підвищення рівня ТФР- β відображає ключову роль даного цитокіну у формуванні патологічних змін у бронхіальному дереві. Саме ТФР- β як фіброгенний цитокін стимулює морфологічні

зміни стінки бронха, розвиток його ремоделювання. Саме ця морфологічна перебудова бронха призводить до появи частково зворотної або незворотної бронхіальної обструкції, що лежить в основі патогенезу ХОЗЛ [4,7].

В той же час не було виявлено достовірних відмінностей у сироватковому рівні ІЛ-8 та ІЛ-1 β . ІЛ-1 β є головним цитокіном, який запускає запалення при дії вірусно-бактеріальних антигенів, так само як і продукція ІЛ-8 починається у відповідь на активацію клітин різними біологічно активними речовинами, що включають компоненти клітинних стінок бактерій, вірусів, що викликають загострення ХОЗЛ.

Одночасно нами було встановлено вірогідно вищі сироваткові концентрації розчинних молекул адгезії ICAM-1 та VCAM-1, які свідчать про активність запального процесу, особливо на ранніх етапах захворювання, і рівень яких перевищував показники групи порівняння відповідно на 15,45% ($p < 0,05$) та 19,36% ($p < 0,05$). Ключова патогенетична роль даних молекул у розвитку імунного запалення полягає в тому, що вони, експресуючись на одних клітинах, зв'язуються зі своїми контррецепторами та приєднуються одна до одної. Це призводить до локального накопичення клітин, розвитку стазу та тромбозу у судинах [1,3].

ВИСНОВКИ:

1. Наявність ХХН у хворих на ХОЗЛ III стадії, поєднане із МС, проявляється наступними порушеннями в клітинній ланці імунної системи – дефіцитом Т-лімфоцитів, зокрема, переважно Т-цитотоксичних лімфоцитів/супресорів, В-лімфоцитозом та підвищеним рівнем Т-лімфоцитів із раннім маркером активації та CD54+клітин, які експресують молекулу адгезії ICAM-1.

2. Наявність дисбалансу у сироватковому рівні про- та протизапальних цитокінів, поєднане із достовірно підвищеним рівнем патогенних ЦІК малого та середнього розміру, сприяє подальшому прогресуванню ураження нирок у хворих із поєднаною патологією.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Воспалительные реакции у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующими ожирением и сахарным диабетом 2 типа / И. И. Чукаева, Н. В. Орлова, В. А. Алешкин, А. Л. Пухальский, Е. Г. Алексеева, О. Н. Горина, Г. В. Шмарина, О. В. Захарова // Клиническая медицина. – 2008. - №1. – С. 27-30.
2. Діагностика і лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету і серцевосудинних захворювань: метод рекомендації / уклад. О.І. Мітченко, В.В. Корпачев; Національна академія медичних наук України, Державна установа «Національний науковий центр Інститут кардіології імені акад. М. Д. Стражеска». – К. – 2009. – 40 с.
3. Залесский В. Н. Аутоиммунные и иммуновоспалительные процессы при атеросклерозе, его нутриентопротекция и терапия: Монография / Залесский В. Н., Гавриленко Т. И. – К.: «Віпол», 2008. – 592с.
4. Ильченко С. И. Диагностическая значимость уровня сывороточного трансформирующего фактора роста у детей с рецидивирующими и хроническими бронхитами / С. И. Ильченко // Журнал «Здоровье ребенка». – 2008. – № 6(15). – С. 28- 36.
5. Коваленко В. Н. Возможности корригирующего влияния системной энзимотерапии на компоненты синдрома инсулинорезистентности / В. Н. Коваленко, Т. В. Талаева, В. В. Братусь // Рациональная фармакотерапия. – 2009. – №3. – С.70-77.
6. Передерий В. Г. Иммунный статус, принципы его оценки и коррекции иммунных нарушений / В. Г. Передерий, А. М. Земсков, Н. Г. Бычкова, В. М. Земсков. – К.: Здоров'я, 1995. – 211с.
7. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ппульмонологія»: Наказ МОЗ України від 19.03.2007р. за №128.- Київ – 2007. – 146 с.- Режим доступу: <http://medstandart.net/browse/2453>
8. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Нефрологія»: Наказ МОЗ України від 02.12.2004р. за №593. – Режим доступу: <http://medstandart.net/browse/1653>
9. Расин М. С. Роль ядерных транскрипционных факторов в синтропии современной внутренней патологии / М. С. Расин, И. П. Кайдашев // Український медичний часопис. – 2014. – №1. – С.17-21.
10. Юбицкая Н. С. Роль фактора некроза опухоли в развитии метаболического синдрома / Н. С. Юбицкая, М. В. Антонюк, Л. В. Веремчук, К. К. Ходосова // Терапевтический архив. – 2009. – №11. – С. 59-63.
11. Brunzell J. Management in patients with cardiometabolic risk. Consensus statement from the American diabetes association and the American college of cardiology / J. Brunzell, M. Davidson, C. Furberg [et al.] // Diabetes Care. – 2008. – Vol. 31. – P. 811-822.

Надійшла до редакції 25.09.2014
Прийнята до друку 23.11.2014