

© Т.В.Жданова, А.В.Назаров, В.А.Шалаев, Я.Б.Бейкин, Ю.Г.Лагерева, А.Ю.Дружинина, С.В.Меньшиков, Н.Н.Кузнецов, Г.А.Вершинина, 2004
УДК 616.61-008.64-036.92-002:612.017.4

Т.В. Жданова, А.В. Назаров, В.А. Шалаев, Я.Б. Бейкин, Ю.Г. Лагерева, А.Ю. Дружинина, С.В. Меньшиков, Н.Н. Кузнецов, Г.А. Вершинина

ВЗАИМОСВЯЗЬ УРЕМИЧЕСКИХ ТОКСИНОВ И МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

T.V.Zhdanova, A.V.Nazarov, V.A.Shalaev, Ya.B.Beikin, Yu.G.Lagereva, A.Yu.Druzhinina, S.V.Menshikov, N.N.Kuznetsov, G.A.Vershinina

CORRELATION OF UREMIC TOXINS AND INFLAMMATION MARKERS IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE

Кафедра пропедевтики внутренних болезней Уральской государственной медицинской академии, Центр болезней почек и диализа городской клинической больницы № 40, Диагностический центр (лабораторной диагностики ВИЧ, инфекционной патологии и болезней матери и ребенка), лаборатория иммунологического скрининга Института иммунологии и физиологии УрОРАН, Екатеринбург, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬЮ РАБОТЫ явилось изучение влияния веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ), рассматриваемых как уремические токсины, на показатели, отражающие воспаление. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследуемую группу были включены 30 пациентов с нормальной функцией почек, 77 больных с додиализной стадией хронической почечной недостаточности (ХПН) и 54 больных с терминальной ХПН, получающих заместительную терапию гемодиализом (ГД). В момент исследования у всех пациентов не было признаков обострения основного заболевания почек или сопутствующих болезней. Определяли содержание ВНСММ у больных с различной стадией ХПН, затем проводили корреляционный анализ взаимосвязей между ВНСММ и показателями воспаления (СОЭ, фибриногеном, СРП, ИЛ-6, ФНО-альфа, альбумином, альбумин связывающей способностью). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Были получены положительные корреляционные взаимосвязи ВНСММ с СОЭ, фибриногеном, ИЛ-6 и отрицательные с альбумином и альбумин связывающей способностью. При повышении уровня ВНСММ показатели общевоспалительного синдрома ухудшались: увеличивалась СОЭ, повышался уровень ИЛ-6, фибриногена, снижался альбумин, альбумин связывающая способность. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** При анализе полученных данных можно предположить, что уремия является причиной, поддерживающей воспаление у больных ХПН, что в дальнейшем может приводить к развитию атеросклероза, ишемической болезни сердца (ИБС), осложнениям со стороны сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: Хроническая почечная недостаточность, гемодиализ, сердечно-сосудистая патология, воспаление, уремические токсины, острофазовые белки, провоспалительные цитокины, альбумин.

ABSTRACT

THE AIM of the work was to study effects of substances of low and middle molecular mass (SLMMM), considered as uremic toxins, upon the indicators showing inflammation. **PATIENTS AND METHODS.** The investigated group included 30 patients with normal function of the kidneys, 77 patients with predialysis stage of chronic renal failure (CRF) and 54 patients with terminal CRF receiving substitution therapy with hemodialysis (HD). At the moment of examination the patients did not have symptoms of exacerbation of the main disease of the kidneys or coexisting diseases. The concentration of SLMMM was determined in patients with different stages of CGN and then a correlation analysis of interrelations between SLMMM and indices of inflammation (ESR, fibrinogen, CRP, IL-6, TNF-alpha, albumin, albumin binding power) was made. **RESULTS.** Positive correlative interrelations of SLMMM with ESR, fibrinogen, IL-6 and negative with albumin and albumin binding power were obtained. When the SLMMM indices were elevated the indices of general inflammatory syndrome became worse: ESR, level of IL-6 and fibrinogen became higher, while albumin and albumin binding power decreased. **CONCLUSION.** An analysis of the data obtained allows a supposition that uremia is a cause maintaining inflammation in patients with CGN and in future can result in the development of atherosclerosis, ischemic heart disease, complications to the cardio-vascular system.

Key words: chronic renal failure, hemodialysis, cardio-vascular pathology, inflammation, uric toxins, acute phase proteins, proinflammatory cytokines, albumin.

ВВЕДЕНИЕ

Наиболее частой причиной смерти больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) являются различного рода осложнения, обусловленные сердечно-сосудистой патологией. Уровень

кардиальной летальности у больных ХПН значительно выше, чем в общей популяции [1–3]. В последнее время придается большое значение изучению патогенетических механизмов развития и прогрессирования атеросклероза у больных ХПН,

так как атеросклероз наблюдается в молодом возрасте, и риск развития ишемической болезни сердца (ИБС), инфарктов и инсультов очень высок [4, 5]. Известно, что процессы воспаления принимают участие в развитии атеросклероза сосудов [6]. Концентрация С-реактивного протеина (СРП) повышена при инсультах, инфарктах, ИБС, атеросклерозе периферических артерий [7, 8]. СРП является строгим независимым фактором риска развития инфаркта миокарда и инсульта в общей популяции [9]. Описано, что риск развития инфаркта миокарда начинается, если СРП выше, чем 2,2 мг/л и уровень фибриногена выше, чем 3,38 г/л [10]. Большое проспективное исследование проведено в Германии, где наблюдали за 2161 здоровым в течение 6 лет. После чего были сделаны выводы, что фибриноген является фактором риска развития кардиоваскулярных заболеваний, а в комбинации с повышенным уровнем липидов – этот риск возрастает в 6,1 раза [11]. В статье В.Н. Титова описана взаимосвязь воспаления и атеросклероза [6]. Любой инфекционный агент запускает синдром воспаления. Воспаление приводит к дефициту в клетках эссенциальных полижирных кислот и избытку в крови ЛПНП, в результате развивается атеросклероз. Однако воспаление может начинаться не только в ответ на присутствие в организме инфекционных агентов, но и на различные токсины: денатурированный белок, продукты гибели клеток и др.

Целью работы явилось изучение влияния уремических токсинов на развитие воспаления у больных с различной стадией ХПН.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследуемую группу вошли 162 пациента с хроническим пиелонефритом и гломерулонефритом, гипертоническим вариантом с различной стадией ХПН. У 30 больных функция почек была нормальной, у 77 пациентов была додиализная стадия ХПН, и 54 больных получали заместительную терапию ГД. Диализ у всех больных в исследуемой группе был адекватным ($sKt/V > 1,2$). Возраст в исследуемой группе был от 19 до 66 лет. Группа была подобрана таким образом, что в момент исследования у пациентов не было явных признаков обострения основного заболевания почек и сопутствующих болезней. В результате этого было исключена возможность увеличения содержания параметров воспаления вследствие какого-либо инфекционного или аутоиммунного процесса. Никто из больных не получал терапию глюкокортикоидами или цитостатиками.

У больных в разных группах определяли креатинин крови, мочевины, СОЭ, СРП, фибриноген,

ИЛ-6, ФНО-альфа, альбумин, альбумин связывающую способность (АСС), вещества низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ). ВНСММ определялись при различных длинах волн в плазме крови с помощью оценки формы спектрограммы. ВНСММ рассматривали как «уремические токсины». АСС рассчитывали как соотношение эффективной концентрации альбумина к общей. Средний уровень креатинина в группе больных без ХПН (1-я группа) был – $84 \pm 3,3$ мкмоль/л, в группе больных с додиализной стадией ХПН (2-я группа) – $230,58 \pm 16,88$ мкмоль/л, в группе ГД больных (3-я группа) – $846 \pm 33,1$ мкмоль/л. Уровень мочевины составил: $5,8 \pm 0,2$; $12,5 \pm 0,64$ и $16,4 \pm 0,9$ ммоль/л соответственно.

Статистические методы анализа. Для сравнения нескольких групп применялся однофакторный дисперсионный анализ. Достоверность различий между группами рассчитывалась по критерию множественных сравнений Тьюки-Крамера при нормальном распределении параметров. При ненормальном распределении использовался критерий множественных сравнений Z по Крускалу-Уоллису с поправкой Бонферрони. Для оценки нормальности распределения количественных признаков применялась визуальная оценка частотного распределения с последующей оценкой нормальности с использованием критерием асимметрии, эксцесса и Шапиро-Уилка. Выборка считалась нормально распределенной, если уровень значимости для всех использованных критериев нормальности был $p > 0,05$. При определении взаимосвязей между различными параметрами использовался корреляционный анализ. Непараметрический коэффициент парной корреляции Спирмена применялся для определения корреляции параметров, которые имеют неправильное распределение, а для параметров с нормальным распределением использовался коэффициент парной корреляции Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Уровень ВНСММ (238 нм) в плазме крови достоверно увеличивался с нарастанием степени ХПН. Так, у больных без ХПН количество было очень низким – $0,01 \pm 0,002$ ед.опт.пл., что свидетельствовало о том, что у данной группы больных не было признаков интоксикации. В группе пациентов с додиализной стадией ХПН среднее значение ВНСММ (238 нм) было в 15 раз выше ($0,15 \pm 0,02$ ед.опт.пл.), чем в группе больных без ХПН. В группе ГД-больных их содержание достигло $0,4 \pm 0,03$ ед.опт.пл. (рис.1). Уровень ВНСММ (240 нм) также увеличивался по мере нарастания степени ХПН. В группе с додиализной стадией ХПН

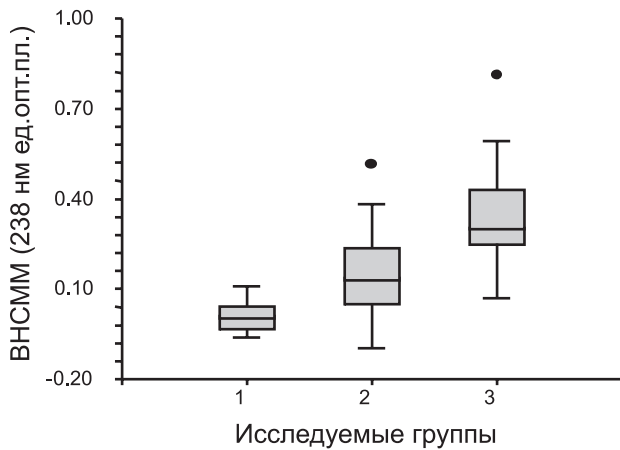


Рис.1. Уровень ВНСММ (238 нм) в плазме в группах больных без ХПН (1), с додиализной стадией ХПН (2) и ГД-больных (3).

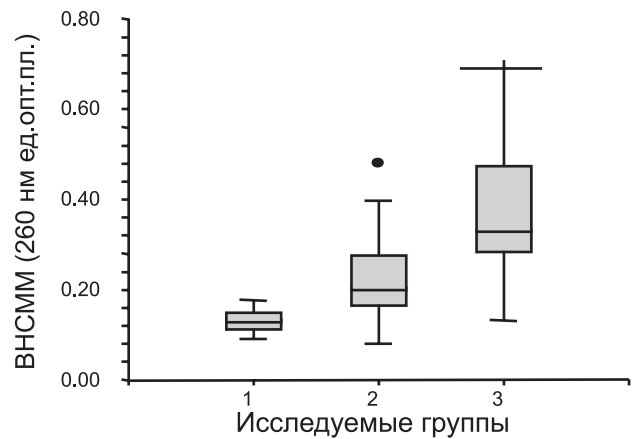


Рис.4. Уровень ВНСММ (260 нм) в плазме в группах больных без ХПН (1), с додиализной стадией ХПН (2) и ГД-больных (3).

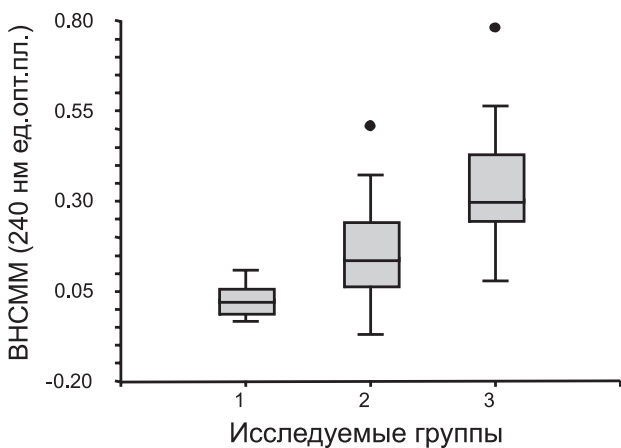


Рис.2. Уровень ВНСММ (240 нм) в плазме в группах больных без ХПН (1), с додиализной стадией ХПН (2) и ГД-больных (3).

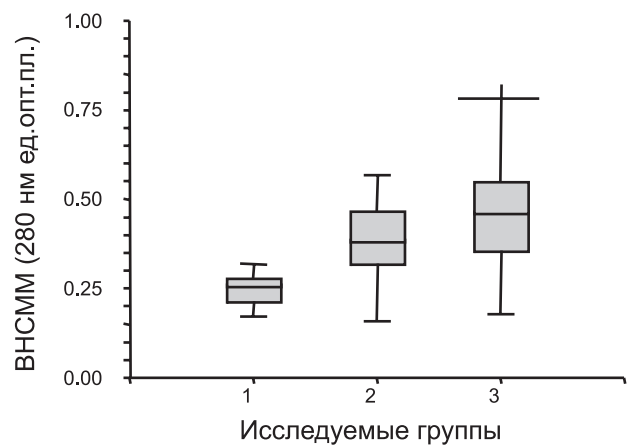


Рис.5. Уровень ВНСММ (280 нм) в плазме в группах больных без ХПН (1), с додиализной стадией ХПН (2) и ГД-больных (3).

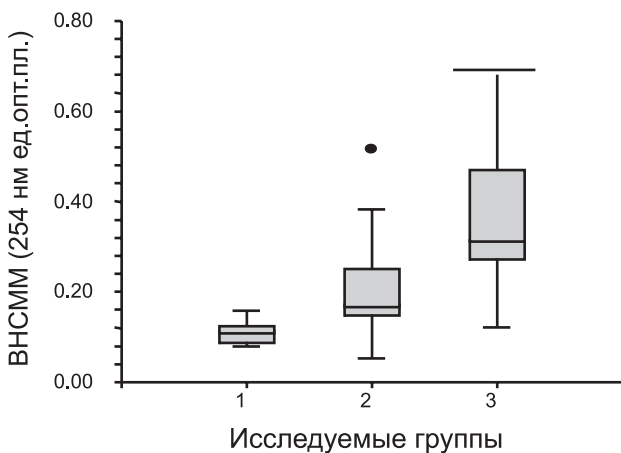


Рис.3. Уровень ВНСММ (254 нм) в плазме в группах больных без ХПН (1), с додиализной стадией ХПН (2) и ГД-больных (3).

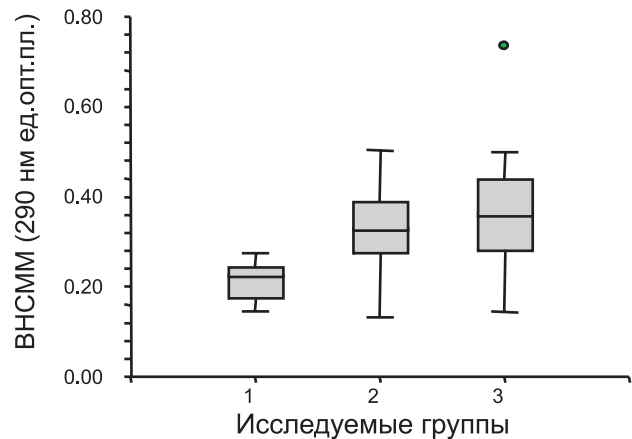


Рис.6. Уровень ВНСММ (290 нм) в плазме в группах больных без ХПН (1), с додиализной стадией ХПН (2) и ГД-больных (3).

среднее значение было в 5 раз выше ($0,16 \pm 0,02$ ед. опт. пл.), чем в группе без ХПН ($0,03 \pm 0,01$ ед. опт. пл.), а в группе ГД-больных выше в 11 раз ($0,34 \pm 0,03$ ед. опт. пл.) (рис. 2). Данные статистически достоверны. Количество ВНСММ (254 нм) в исследуемых группах имело такую же динамику: $0,11 \pm 0,08$, $0,2 \pm 0,01$ и $0,36 \pm 0,03$ ед. опт. пл. соответственно (рис.3). Уровень ВНСММ (260 нм) досто-

верно отличался, однако резких различий между группами уже не было. Количество ВНСММ (260 нм) в группе с додиализной стадией ХПН ($0,13 \pm 0,08$ ед. опт. пл.) было выше почти в 2 раза по сравнению с группой без ХПН ($0,22 \pm 0,01$ ед. опт. пл.), а в группе ГД-больных – в 3 раза ($0,37 \pm 0,03$ ед. опт. пл.) (рис.4). Содержание ВНСММ (280 нм) достоверно отличалось в исследуемых

Таблица 1

Корреляционная зависимость лабораторных параметров синдрома воспаления от уровня ВНСММ (238нм, 240 нм, 254 нм) в плазме в общей группе больных

Исследуемые лабораторные параметры	Коэффициент корреляционной связи ВНСММ (238 нм) с исследуемыми параметрами	р	Коэффициент корреляционной связи ВНСММ (240 нм) с исследуемыми параметрами	р	Коэффициент корреляционной связи ВНСММ (254 нм) с исследуемыми параметрами	р
СОЭ, мм/ч	0,31 (0,10 - 0,4)	0,004	0,31 (0,11 - 0,49)	0,004	0,36 (0,18 - 0,53)	0,0002
Фибриноген, г/л	0,21 (-0,002 - 0,41)	0,05	0,21 (-0,003 - 0,41)	0,05	0,26 (0,07 - 0,44)	0,009
СРП, мг/л	0,14 (-0,21 - 0,47)	0,43	0,16 (-0,20 - 0,48)	0,37	0,003 (-0,32 - 0,33)	0,98
ИЛ-6, пгк/мл	0,21 (-0,15 - 0,52)	0,04	0,21 (-0,15 - 0,52)	0,04	0,17 (-0,16 - 0,47)	0,31
ФНО-альфа, пгк/мл	0,02 (-0,33 - 0,37)	0,9	0,03 (-0,31 - 0,38)	0,83	-0,09 (0,24 - -0,40)	0,60
Альбумин, г/л	-0,25 (-0,03 - -0,46)	0,02	-0,25 (-0,02 - -0,46)	0,03	-0,16 (0,05 - -0,36)	0,14
АСС, %	-0,6(-0,44—0,74)	0,00001	-0,6(-0,44- -0,73)	0,00001	-0,5(-0,33- -0,65)	0,00001

В круглых скобках в таблице указан 95% доверительный интервал, р – достоверность.

Таблица 2

Корреляционная зависимость лабораторных параметров синдрома воспаления от уровня ВНСММ (260нм, 280 нм, 290 нм) в плазме крови в общей группе больных

Исследуемые лабораторные параметры	Коэффициент корреляционной связи ВНСММ (260 нм) с исследуемыми параметрами	р	Коэффициент корреляционной связи ВНСММ (280 нм) с исследуемыми параметрами	р	Коэффициент корреляционной связи ВНСММ (290 нм) с исследуемыми параметрами	р
СОЭ, мм/ч	0,36 (0,17 - 0,52)	0,0003	0,31 (0,12 - 0,48)	0,001	0,26 (0,06 - 0,45)	0,01
Фибриноген, г/л	0,24 (0,04 - 0,43)	0,02	0,26 (0,06 - 0,44)	0,01	0,20 (-0,02 - 0,4)	0,07
СРП, мг/л	-0,01 (0,31 - -0,34)	0,92	0,07 (-0,26 - 0,39)	0,68	0,12 (-0,23 - 0,45)	0,50
ИЛ-6, пгк/мл	0,23 (-0,10 - 0,52)	0,07	0,01 (-0,315 - 0,33)	0,95	0,03 (-0,32 - 0,37)	0,89
ФНО-альфа, пгк/мл	-0,03 (0,30 - 0,31)	0,86	-0,24 (0,09 - -0,52)	0,16	-0,14 (0,22 - -0,46)	0,46
Альбумин, г/л	-0,12 (0,09 - -0,33)	0,27	-0,19 (0,02 - -0,39)	0,08	-0,2 (0,02 - -0,42)	0,08
АСС, %	-0,47(-0,28—0,62)	0,00001	-0,39(-0,19—0,56)	0,0002	-0,43(-0,22—0,6)	0,0001

В круглых скобках в таблице указан 95% доверительный интервал, р – достоверность.

группах, и их количество нарастало с увеличением степени ХПН, однако различалось менее, чем в 2 раза между группами: $0,25 \pm 0,01$, $0,39 \pm 0,01$ и $0,46 \pm 0,03$ ед.опт.пл. соответственно (рис.5). Изменение содержания ВНСММ (290нм) в исследуемых группах было таким же, как и ВНСММ (280нм): в группе больных без ХПН – $0,21 \pm 0,01$ ед.опт.пл., в группе больных с додиализной стадией ХПН – $0,33 \pm 0,01$ ед.опт.пл. и в группе ГД-больных – $0,37 \pm 0,02$ ед.опт.пл. (рис.6). Отмечается закономерность, что различия между содержанием ВНСММ уменьшаются с увеличением длины волны, но остаются статистически достоверными.

Со снижением функции почек ВНСММ задерживаются в организме и, вероятно, оказывают различное влияние на другие патофизиологические процессы. Для выявления влияния ВНСММ, рассматриваемых как «уремические токсины», на развитие воспаления были определены корреляционные взаимосвязи между параметрами воспаления и ВНСММ. Корреляционные взаимосвязи между лабораторными маркерами воспаления и уровнем ВНСММ в плазме крови (238нм, 240 нм, 254 нм) представлены в табл. 1. Корреляционные взаимосвязи между СМ 260 нм, 280 нм и 290 нм в плазме крови и лабораторными маркерами воспаления представлены в табл. 2.

Нами были получены положительные корреляционные взаимосвязи ВНСММ, определяемыми

при всех длинах волн, с СОЭ и с фибриногеном. Корреляционные взаимосвязи ИЛ-6 были положительными, слабой силы и определялись только с ВНСММ (238 и 240 нм). Взаимосвязи альбумина с ВНСММ (238 и 240 нм) были отрицательными и достоверными. Корреляционные взаимосвязи АСС были отрицательными, средней силы с ВНСММ, определяемыми при всех длинах волн.

ОБСУЖДЕНИЕ

Одной из задач данного исследования было изучение вопроса взаимосвязи уремии и воспаления. Было изучено содержание ВНСММ у больных с различной стадией ХПН, у которых не наблюдалось признаков активности заболевания бактериального или аутоиммунного генеза. Были получены результаты, свидетельствующие о том, что при нарастании степени ХПН содержание ВНСММ в плазме крови (при всех длинах волн) увеличивается. При нормальной функции почек уремические токсины выводятся из организма, и их количество в крови остается незначительным. При снижении же функции почек содержание их увеличивается одновременно с повышением степени почечной недостаточности. Причем в большей степени (в несколько раз) нарастает уровень ВНСММ 238 нм, 240 нм и 254 нм, а в меньшей степени – ВНСММ 260нм, 280нм, 290нм.

ВНСММ повышаются не только при ХПН, но и при других заболеваниях, когда усилен катаболизм белка, например, при сепсисе, воспалительных заболеваниях, злокачественных опухолях и др. ВНСММ могут указывать на степень выраженности интоксикации организма. В то время, когда нет явных признаков воспаления, а увеличение ВНСММ происходит за счет снижения функции почек, они, вероятно, могут играть роль токсинов, способных влиять на функции клеток иммунной системы и способствовать развитию процессов воспаления, которое клинически не проявляется.

Уремические токсины, вероятно, оказывают влияние на повышение в крови маркеров воспаления, так как были получены достоверные положительные корреляционные взаимосвязи между ВНСММ, определяемыми при различных длинах волн, с СОЭ и фибриногеном. С СРП – достоверных корреляционных взаимосвязей выявлено не было. Нарастание концентрации ИЛ-6 по мере увеличения содержания в плазме ВНСММ (238 и 240 нм), по-видимому, свидетельствует о взаимосвязи между эндогенной интоксикацией и развитием воспалительных реакций в организме. При появлении в крови уремических токсинов, вероятно, происходит увеличение синтеза провоспалительных цитокинов. В ответ на повышение синтеза провоспалительных цитокинов в гепатоцитах увеличивается синтез острофазовых белков, являющихся факторами риска развития атеросклероза [11].

Корреляционная взаимосвязь альбумина с ВНСММ (238 и 240 нм) была отрицательная, достоверная. На процессы снижения альбумина у больных ХПН влияют несколько причин: сниженный аппетит вследствие уремической интоксикации, малобелковая диета, а также процессы воспаления, так как происходит повышение катаболизма белка и снижение синтеза в печени. Снижение альбумина отражает процессы воспаления у больных ХПН, а его взаимосвязь с уремическими токсинами обозначает влияние последних на развитие в дальнейшем гипоальбуминемии. По данным некоторых авторов, известно, что гипоальбуминемия является фактором риска развития инфарктов у больных с ХПН [12 – 14].

Одной из функций альбумина является дезинтоксикация. Развитие патологического процесса зависит от соотношения скорости накопления эндотоксинов в крови и детоксикации этих веществ защитными системами организма. При ХПН в плазме крови накапливаются продукты деградации белков, различные субстанции, которые в норме выводятся из организма почками. Накопление в плазме крови уремических токсинов приводит к

ряду патологических процессов. Альбумин способен связывать различные патогенные субстанции, таким образом в какой-то степени уменьшать степень выраженности интоксикации организма [15]. Было выявлено снижение альбумин связывающей способности с нарастанием ВНСММ. Снижение АСС, вероятно, приводит к увеличению в плазме крови ВНСММ, которые влияют на процессы воспаления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По полученным данным проведенного исследования можно сделать следующие выводы: при нарастании степени ХПН уровень ВНСММ увеличивается; ВНСММ оказывают влияние на усиление процессов воспаления у больных ХПН. Вследствие этого увеличивается содержание ИЛ-6, фибриногена, снижение альбумина, альбумин связывающей способности. В результате можно сделать предположение, что уремия является причиной развития воспаления у больных ХПН, что в дальнейшем приводит к развитию атеросклероза, ИБС, осложнениям со стороны сердечно-сосудистой системы, и тем самым обуславливает высокую сердечно-сосудистую смертность.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Brown JH, Hunt LP, Vites NP et al. Comparative mortality from cardiovascular disease in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9(8):1136 – 1142
2. Levey AS, Beto JA, Coronado BE et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: What do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? *Am J Kidney Dis* 1998 (32):853 – 833
3. Волгина ГВ. Клиническая эпидемиология кардиоваскулярных нарушений при хронической почечной недостаточности (Обзор литературы). *Нефрология и диализ* 2000; (1-2):25 – 32
4. Parfrey PS, Foley RN. The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10 (7):1606-1615
5. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G et al. Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000; 58 (1):353-362
6. Титов ВН. Общность атеросклероза и воспаления: специфичность атеросклероза как воспалительного процесса (гипотеза). *Клиническая лабораторная диагностика* 2000 (4):3 – 10
7. Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation* 1998;97(20):2007-2011
8. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ et al. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation* 1998;97(5):425-428
9. Koenig W, Sund M, Frohlich M et al. C-reactive protein, a sensitive marker of systemic inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men. Results from the MONICA-Augsburg cohort study 1984–92. *Circulation* 1999;99 (2):237-242
10. Toss H, Lindahl B, Siegbahn A et al. Prognostic influence of increased Fibrinogen and C-reactive levels in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1997;96 (12):4204-4210

11. Heinrich J, Balleisen L, Schulte H et al. Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk. Results from the PROCAM study in healthy men [published erratum appears in *Arterioscler Thromb* 1994 Aug;14(8):1392] *Arteriosclerosis Thrombosis* 1994; 14 (1):54-59

12. Kaysen GA. Malnutrition and the acute-phase reaction in dialysis patients – how to measure and how to distinguish. *Nehrol Dial Transplant* 2000;15(10):1521-1524

13. Stenvinkel P, Heimbyrger O, Lindholm B et al. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nehrol Dial Transplant* 2000;15(7):953-960

14. Stenvinkel P, Heimbyrger O, Paultre F et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 5(5):1899–1911

15. Гаврилов ВБ, Бидула ММ, Фурманчук ДА. Снижение эффективной концентрации альбумина как индикатор дисбаланса между накоплением и связыванием токсинов в плазме крови при эндогенной интоксикации. В: Грызунов ЮА и Добрецов ГЕ, ред. *Альбумин сыворотки крови в клинической медицине*. Ириус, М., 1998;132-139

Поступила в редакцию 12.07.2004 г.