

## МЕДИЧНІ НАУКИ

УДК 616.6;616-002\_61:577.1\_616.08

DOI: 10.15587/2313-8416.2015.38676

**ПОКАЗНИКИ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ ПРИ ХРОНІЧНІЙ ХВОРОБИ НИРОК ТА ЇХ ДИНАМІКА НА ФОНІ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ**

© О. О. Чучеліна

*В роботі досліджена інтенсивність запальної відповіді у хворих на хронічну хворобу нирок: гломерулонефрит, залежно від стадії ниркової недостатності. Вивчали рині концентрації в крові пацієнтів білків гострої фази запалення – альфа-2-макроглобуліну, гаптоглобіну та церулоплазміну. Також вивчено вплив різних фармакотерапевтичних схем лікування на динаміку показників запальної відповіді*

**Ключові слова:** хронічна хвороба нирок, гломерулонефрит, білки гострої фази запалення, гаптоглобін, церулоплазмін,  $\alpha$ -2-макроглобулін

*In recent years the course processes of chronic glomerulonephritis viewed from a position of influence nonimmune factors. In the present research, in contrast to the existing, it is researched an intensity of acute phase response depending on the stage of chronic kidney disease and studied the dynamics of changes of inflammatory response against the background of different pharmacological regimens.*

**Methods.** Using standard biochemical tests to study the intensity of inflammatory response in chronic kidney disease of serum are studied protein content of acute phase: ceruloplasmin, haptoglobin,  $\alpha$ -2-macroglobulin. The study involved 100 people. 80 of these people have chronic kidney disease. At hypertension was prescribed medicine of inhibitor of angiotensin-converting enzyme in combination with calcium channel blockers on a background of basic therapy.

**Results.** In all groups of patients before treatment it is recorded a high activity of serum of investigated proteins of acute phase, reflecting the presence of active inflammation. In the context of the treatment an inflammation activity is decreased, causing regression of the inflammatory response indicators. With the growth of the studied parameters in the 2–2, 5 times it is diagnosed a high degree of inflammatory response. This degree was determined in patients with chronic kidney disease of third stage. The lowest degree of inflammatory response was typical for patients with first stage of the disease, improving all parameters were within 1.3 times relative to control values.

**Conclusions.** The inflammation intensity in chronic kidney disease depends on the progression of renal dysfunction. To correct the intensity of inflammatory response is recommended to use the fixed combination of inhibitor of angiotensin-converting enzyme (fozinopril) and calcium channel blockers (diltiazem)

**Keywords:** chronic kidney disease, glomerulonephritis, acute phase proteins, haptoglobin, ceruloplasmin,  $\alpha$ -2-macroglobulin

**1. Вступ**

Однією з основних проблем сучасної клінічної нефрології є захворюваність на хронічну хворобу нирок: гломерулонефрит [1–3]. В останні роки процеси розвитку хронічного гломерулонефриту розглядають з позиції впливу неімуних факторів [4, 5].

**2. Постановка проблеми та літературний огляд**

Ряд наукових повідомлень висвітлює роль у прогресуванні хронічної патології нирок реактивів гострої фази запалення [6, 7]. Гострофазова відповідь –

це сукупність локальних та системних реакцій організму, які формуються у відповідь на тканинне пошкодження, що є наслідком дії різноманітних екзогенних та ендогенних чинників [8]. При розвитку запалення виникає запальна реакція, яка супроводжується активацією у крові гострофазових білків (БГФ) [9–12].

Маркерами інтенсивності та адекватності гострофазової відповіді є відповідні зміни концентрацій у сироватці крові білків гострої фази запалення [9, 10]. Загальний зміст гострофазової відповіді полягає у відновленні порушень гомеостазу [9, 11]. В представленому дослідженні, на відміну від існуючих, проводи-

лось вивчення інтенсивності гострофазової відповіді залежно від стадії хронічної хвороби нирок, та вивчалася динаміка змін показників запальної відповіді на фоні різних фармакологічних схем лікування.

### 3. Методи дослідження

З метою вивчення інтенсивності запальної відповіді при хронічній хворобі нирок (ХХН) у сироватці крові вивчали вміст білків гострої фази запалення: церулоплазміну, гаптоглобіну,  $\alpha$ -2-макроглобуліну. Означені білки належать до фракції  $\alpha$ -2-глобулінів.

Обстежено 100 осіб, з яких 80 – хворі на хронічну хворобу нирок (ХХН): гломерулонефрит (ГН) і 20 відносно здорових осіб, які склали групу контролю. Всі хворі були поділені на 4 групи: I група – 13 хворих із ХХН I ст.: ГН, артеріальну гіпертензію (АГ) (креатинін  $0,09 \pm 0,03$  ммоль/л; Швідкість клуб очкової фільтрації (ШКФ) –  $103,22 \pm 12,46$  мл/хв., систолічний артеріальний тиск (САТ) –  $178,85 \pm 26,31$  мм рт. ст., діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) –  $102,69 \pm 17,15$  мм рт. ст.; II група – 21 хворий із ХХН I ст.: ГН. Третю та четверту групи склали 48 пацієнтів із ХХН III ст.: ГН, 34 з яких мали ХХН III ст.: ГН, АГ (креатинін –  $0,23 \pm 0,09$  ммоль/л, ШКФ –  $57,06 \pm 15,54$  мл/хв.), артеріальний тиск був підвищеним (САТ –  $170,58 \pm 23,96$  мм рт. ст., ДАТ –  $101,76 \pm 9,98$  мм рт. ст.) і 12 пацієнтів із ХХН III ст.: ГН, нефротичний синдром (НС) (креатинін –  $0,26 \pm 0,09$  ммоль/л, ШКФ –  $49,46 \pm 10,50$  мл/хв), які мали АГ (САТ  $181,43 \pm 26,27$  мм рт.ст., ДАТ –  $105,71 \pm 8,52$  мм рт.ст.). Вік хворих коливався у межах 16–74 років. 3-поміж загальної кількості обстежених хворих жінок було 38 (47,5 %), чоловіків – 42 (52,5%). Всі хворі отримували базову терапію, яка складалася з призначення препаратів антиоксидантної дії (вітамін Є в дозі 500 МЕ/добу), при НС – антикоагулянтів (гепарин 100–150 ОД/кг або фраксипарин 0,6–0,8 мл на введення; дипіридамоп 250–350 мг/добу). Хворим з ХХН III ст.: ГН для корекції азотемії призначали препарати лактулози (дуфалак 30 мл 3 рази на день) та ентеросорбенти. При набряковому синдромі використовували діуретики (фуросемід 80–200 мг внутрішньо і доведено, індапамід). При АГ призначали на тлі базової терапії препарати інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) (фозиноприл 10–20 мг/добу) у поєднанні з блокаторами кальцієвих каналів (БКК) (дилтіазем 180–240 мг/добу). Хворі з групи порівняння отримували на фоні базової терапії фозиноприл (10–20 мг/добу).

За допомогою стандартних біохімічних тестів у крові хворих визначали білки гострої фази (БГФ) запалення: церулоплазмін (ЦП),  $\alpha$ -2-макроглобулін ( $\alpha$ -МГ) та гаптоглобін (ГПГ) [13].

### 4. Апробація результатів досліджень

У всіх групах хворих на ХХН до початку лікування зафіксована досить висока активність у сироватці крові досліджуваних білків гострої фази запален-

ня, що віддзеркалює наявність активного запального процесу.

Було виявлено, що рівні вказаних білків до проведення фармакотерапевтичної корекції були вищими за аналогічні у групі контролю. Як бачимо, (табл. 1), концентрація  $\alpha$ -2-макроглобуліну при ХХН I ст.: ГН, АГ була вища ніж у контрольній групі у 1,75 разів ( $p < 0,05$ ), при ХХН I ст.: ГН цей показник перевищував контрольний рівень у 1,45 разів ( $p > 0,05$ ). В групі пацієнтів з ХХН III ст.: ГН, АГ концентрація у сироватці крові  $\alpha$ -2-макроглобуліну була у 1,97 разів ( $p < 0,05$ ) вищою порівняно с групою контролю. ХХН III ст.: ГН, НС також супроводжувалася підвищенням  $\alpha$ -2-макроглобуліну крові у 2,2 рази ( $p < 0,05$ ) відносно групи контролю. При дослідженні вмісту церулоплазміну у сироватці хворих було встановлено, що при ХХН I ст.: ГН, АГ концентрація його була вища за контрольний рівень у 1,44 рази ( $p < 0,05$ ). Підвищення церулоплазміну при ХХН I ст.: ГН порівняно з контролем склало 1,35 рази ( $p < 0,05$ ). У випадку ХХН III ст.: ГН, АГ збільшення рівня церулоплазміну порівняно з контрольною групою становило 1,7 разів ( $p < 0,05$ ), а при НС – 2,05 рази ( $p < 0,05$ ) відповідно.

Таблиця 1

Концентрація ( $M \pm m$ ) білків гострої фази запалення у сироватці крові хворих на ХХН: ГН

Білки гострої фази	ХХН I ст.		ХХН III ст.		Контроль n=20
	ГН n=21	ГН, АГ n=13	ГН, АГ n=34	ГН, НС n=12	
$\alpha$ -2-макроглобулін (г/л)	$5,30 \pm 0,50$	$6,32 \pm 0,56^*$	$7,17 \pm 0,30^*$	$7,96 \pm 0,41^*$	$3,66 \pm 0,50$
церулоплазмін (мг/л)	$602,10 \pm 11,93$	$650,00 \pm 23,49^*$	$776,94 \pm 61,90^*$	$918,21 \pm 18,05^*$	$452,00 \pm 77,72$
гаптоглобін (г/л)	$1,97 \pm 0,22$	$2,52 \pm 0,41^*$	$3,74 \pm 0,27^*$	$4,14 \pm 0,19^*$	$1,61 \pm 0,26$

Примітка. \* – різниця з контролем вірогідна,  $p < 0,05$

Підвищення концентрації гаптоглобіну відносно групи контролю відмічалася у всіх хворих на ХХН: ГН, зокрема підвищення в 1,1 рази у пацієнтів з ХХН I ст.: ГН, у 1,4 рази ( $p < 0,05$ ) при ХХН I ст.: ГН, АГ, у 2,15 разів ( $p < 0,05$ ) при ХХН III ст.: ГН, АГ, у 2,41 рази при ХХН III ст.: ГН, НС.

З урахуванням сучасних рекомендацій щодо лікування ХХН: ГН та залежно від клініко-лабораторних показників в групах досліджуваних пацієнтів були застосовані наступні лікувальні підходи. У групі хворих із ХХН I ст.: ГН застосовували базове лікування у 12 (57,14 %) пацієнтів, 9 (42,85 %) пацієнтів отримували фозиноприл. ІАПФ та БКК приймали 27 пацієнтів, з яких 7 (25,92 %) мали діагноз ХХН I ст.: ГН, АГ; 14 (58,85 %) – ХХН III ст.: ГН, АГ і 6 (22,22 %) – ХХН III ст.: ГН, НС. Фозиноприл застосовували також у 6 (14,63 %) хворих із ХХН I ст.: ГН, АГ; 18 (43,90 %) – ХХН III ст.: ГН, АГ та у 6 (22,22 %) пацієнтів із ХХН III ст.: ГН, НС.

На фоні проведеного лікування активність запального процесу зменшувалася, що викликало регресію показників запальної відповіді.

Фрмакотерапевтична корекція ХХН I ст.: ГН, як із застосуванням базової терапії так і при лікуванні ІАПФ сприяло зменшенню в крові хворих концентрацій  $\alpha$ -2МГ – на 44 % ( $2,67 \pm 0,780$ ) ( $p < 0,05$ ), ЦП – 25 % ( $418,00 \pm 55,47$ ) ( $p < 0,05$ ), ГГЛ – 49 % ( $0,88 \pm 0,36$ ) ( $p < 0,05$ ). При лікуванні хворих на ХХН I ст.: ГН, АГ ІАПФ і БКК спостерігалось зменшення концентрації  $\alpha$ -2МГ на 20 % ( $4,38 \pm 0,98$  г/л) ( $p < 0,05$ ), ЦП на 8 % ( $512,00 \pm 53,38$  мг/л) ( $p < 0,05$ ), ГГЛ – 41 % ( $1,54 \pm 0,36$  г/л) ( $p < 0,05$ ). Застосування ІАПФ викликало зниження  $\alpha$ -2МГ на 16 % ( $5,16 \pm 1,02$  г/л) ( $p < 0,05$ ), ЦП – на 15 % ( $544,00 \pm 52,31$  мг/л) ( $p < 0,05$ ), ГГЛ – на 41 % ( $1,56 \pm 0,33$  г/л) ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів з ХХН III ст.: ГН, АГ лікування ІАПФ і БКК сприяло зниженню в крові вмісту  $\alpha$ -2МГ – на 35 % ( $3,63 \pm 0,97$  г/л) ( $p < 0,05$ ), ЦП – на 13 % ( $636,00 \pm 78,56$  мг/л) ( $p < 0,05$ ), ГГЛ – на 38 % ( $1,96 \pm 0,90$  г/л) ( $p > 0,05$ ). Прийом фозиноприлу викликав зменшення концентрації в крові  $\alpha$ -2МГ на 37 % ( $4,78 \pm 0,98$  г/л) ( $p < 0,05$ ), ЦП – на 11 % ( $632,00 \pm 68,97$  мг/л) ( $p < 0,05$ ), ГГЛ – на 29 % ( $2,13 \pm 0,95$  г/л) ( $p < 0,05$ ). Лікування пацієнтів із ХХН III ст.: ГН, НС сприяло зменшенню концентрації в крові  $\alpha$ -2МГ – на 37 % ( $4,32 \pm 0,89$  г/л) ( $p < 0,05$ ), ГГЛ – 21 % ( $2,48 \pm 0,69$  г/л) ( $p < 0,05$ ), ЦП – 18 %, ( $678,00 \pm 58,63$  мг/л) ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, підвищення у сироватці крові у хворих на ХХН: ГН гаптоглобіну та церулоплазміну свідчить на користь процесів мембранодеструкції, які є найбільш вираженими у хворих на ХХН III ст.: ГН, НС.

Важливо зазначити, що біологічна роль БГФ запалення, які були визначені нами в дослідженні, не є однаковою. Так, гаптоглобін, разом із церулоплазміном, виконують, перш за все, транспортну функцію, яка полягає у виведенні фрагментів пошкоджених клітин та продуктів їх розпаду за рахунок зв'язування з ліпопротеїнами низької густини [9].

Гаптоглобін є активним метаболітом процесів, які мають місце у сполучній тканині. Він приймає участь у стимуляції синтезу колагену, тому його підвищення при хронічному гломерулонефриті також віддзеркалює процеси активізації синтезу колагену, який є характерним супутником розвитку та прогресування запальної реакції у нирковій тканині [8–10].

Церулоплазмін є каталізатором синтезу таких медіаторів запалення як гістамін та серотонін, тому його рівень є підвищеним при формуванні активної фази запалення у хворих на ХХН: ГН. Також він виступає у ролі ендogenous антиоксиданта, який перешкоджає надлишковому утворенню продуктів ПОЛ, які посилюють процеси фіброзоутворення [9, 10]. Виходячи з цього положення, можна зробити висновок, що підвищення у сироватці крові досліджуваних хворих на ХХН: ГН гаптоглобіну та церулоплазміну пов'язано з активізацією запальної відповіді з одного боку, а з іншого – з інтенсифікацією процесів колагенуотворення на фоні перебудови гомеостазу за окислювальним типом.

У всіх хворих рівень  $\alpha$ -2-макроглобіну також був підвищений.

$\alpha$ -2-макроглобулін, разом із церулоплазміном є маркерами функціонального стану ендogenous антиоксидантних та антипротеазних систем організму [9–11]. Підвищення  $\alpha$ -2-макроглобіну при ХХН на фоні зростання у сироватці крові церулоплазміну та гаптоглобіну віддзеркалює інтенсивність запальної відповіді та порушення у регуляторних медіаторних системах організму [8, 9]. Ці зміни, безумовно, сприяють додатковій стимуляції процесів мембранодестабілізації та мембранодеструкції, які виникають за умов активізації запалення у нирковій тканині при ГН.

При зростанні досліджуваних показників у 2–2,5 рази діагностували високий ступень запальної відповіді. Такий ступень визначався у хворих на ХХН III ст.: ГН. Найменший ступень запальної відповіді був характерний для хворих на ХХН I ст.: ГН, підвищення всіх показників було в межах 1,3 рази відносно контрольних значень [14].

Таким чином складний різнобічний та різноспрямований характер змін у системі білків гострої фази запалення у хворих різними клінічними варіантами ХГН, з одного боку, є цільним інтегральним діагностичним показником функціонального стану нирок, а з іншого боку, ще раз підтверджує наявність тканинної деструкції структурних елементів нирок, що виникають при запаленні, яке, безумовно, супроводжує розвиток ХХН.

## 5. Висновки

1. Розвиток ХХН: ГН супроводжується збільшенням концентрації в крові хворих реактивних гострої фази запалення: альфа-2-макроглобіну, церулоплазміну і гаптоглобіну, що підтверджує наявність активного запального процесу, інтенсивність якого залежить від ступеня прогресування ниркової дисфункції і набуває максимального рівня при ХХН III ст.: ГН, НС.

2. Досліджувані показники є підвищеними у групі хворих з ХХН I ст.: ГН, що свідчить про активне запалення у нирках на фоні відносно сприятливого клінічного перебігу хвороби.

3. У хворих з ХХН III ст.: ГН, АГ та ХХН III ст.: ГН, НС спостерігалась більш виражена терапевтична ефективність комбінованого прийому фозиноприлу (10 мг/добу) і дилтіазему (180–240 мг/добу). Вказана комбінація ліків мала більш виражений протизапальний ефект порівняно з терапією ІАПФ (фозиноприл 20 мг/добу).

4. Терапія фозиноприлом (10–20 мг/добу) мала більшу протизапальну дію при лікуванні хворих на ХХН I ст.: ГН, АГ, ніж комбінований прийом фозиноприлу і дилтіазему (група 2).

## Література

1. Тареева, И. Е. Нефрология: Руководство для врачей [Текст] / И. Е. Тареева. – М.: Медицина, 2000. – 668 с.
2. Шулуток, Б. И. Нефрология [Текст] / Б. И. Шулуток. – СПб.: Ренкор, 2002. – С. 338–359.
3. Lau, K. K. Glomerulonephritis [Text] / K. K. Lau // Adolescent Medicine Clinics. – 2005. – Vol. 16, Issue 1. – P. 67–85. doi: 10.1016/j.admecli.2004.09.008

4. Rashad, S. Chronic Kidney Disease in the Developing World [Text] / S. Rashad, M. D. Barsoum // New England Journal of Medicine. – 2006. – Vol. 354, Issue 10. – P. 997–999. doi: 10.1056/nejmp058318

5. Zoja, C. Protein overload cells to release vasoactive and inflammatory mediators [Text] / C. Zoja, A. Benigni, G. Remuzzi // Nephron Experimental Nephrology. – 1999. – Vol. 7, Issue 5-6. – P. 420–428. doi: 10.1159/000020640

6. Kluth, D. C. New approaches to modify glomerular inflammation [Text] / D. C. Kluth, A. J. Rees // J. Nephrol. – 1999. – Vol. 12, Issue 2. – P. 66–75.

7. Noronha, I. L. The inflammatory component in progressive renal disease – are interventions possible? [Text] / I. L. Noronha, C. K. Fujibara, R. Zatz // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2002. – Vol. 17, Issue 3. – P. 363–368. doi: 10.1093/ndt/17.3.363

8. Северин, Е. С. Биохимические основы патологических процессов [Текст] / Е. С. Северин. – М.: Медицина, 2000. – 304 с.

9. Алешкин, В. А. Белки острой фазы и их клиническое значение [Текст] / В. А. Алешкин, Л. И. Новикова, А. Г. Мотов, Т. Н. Алешкина // Клиническая медицина. – 1988. – № 8. – С. 39–48.

10. Koruk, M. Serum levels of acute phase proteins in patients with nonalcoholic steatohepatitis [Text] / M. Koruk, S. Taysi, M. C. Savas, O. Yilmaz, F. Akcay, M. Karakok // Turk. J. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 14, Issue 1. – P. 12–17.

11. Persson, L. Use of inflammatory markers or early detection of bacteraemia in patients with febrile neutropenia [Text] / L. Persson, P. Engervall, A. Magnuson, T. Vikerfors, Soderquist, L. O. Hansson, U. Tidefelt // Scandinavian Journal of Infectious Diseases. – 2004. – Vol. 36, Issue 5. – P. 365–371. doi: 10.1080/00365540410020217

12. Rocha-Pereira, P. The inflammatory response in mild and in severe psoriasis [Text] / P. Rocha-Pereira, A. Santos-Silva, I. Rebelo, A. Figueiredo, A. Quintanilha, F. Teixeira // British Journal of Dermatology. – 2004. – Vol. 150, Issue 5. – P. 917–928. doi: 10.1111/j.1365-2133.2004.05984.x

13. Строев, Е. А. Определение концентрации гаптоглобина в сыворотке крови фотокалориметрическим методом [Текст] / Е. А. Строев, В. Г. Макарова. – Практикум по биологической химии. – Москва: В. Школа, 1986. – С. 177–178.

14. пат. 7925 Украина МПК G01N33/48/ Спосіб діагностики інтенсивності запальної відповіді при хронічному гломерулонефриті [Текст] / Чучеліна О.О. – заявник та патентовласник Харківська медична академія післядипломної освіти. – No 20041210374 від 16.12.04.; опубл. 15.07.2005, Бюл. No 7. – 3 с.

## References

1. Tareeva, I. E. (2000). Nefrologiya rukovodstvo dlya vrachey [Nephrology: A Guide for Physicians]. Medicine, 668.

2. Shulutko, B. I. (2002). Nefrologiya [Nephrology]. Renkor, 338–359.

3. Lau, K. (2005). Glomerulonephritis. Adolescent Medicine Clinics, 16 (1), 67–85. doi: 10.1016/j.admecli.2004.09.008

4. Barsoum, R. S. (2006). Chronic Kidney Disease in the Developing World. New England Journal of Medicine, 354 (10), 997–999. doi: 10.1056/nejmp058318

5. Zoja, C., Benigni, A., Remuzzi, G. (1999). Protein Overload Activates Proximal Tubular Cells to Release Vasoactive and Inflammatory Mediators. Nephron Experimental Nephrology, 7 (5-6), 420–428. doi: 10.1159/000020640

6. Kluth, D. C. (1999). New approaches to modify glomerular inflammation. J. Nephrol., 12 (2), 66–75.

7. Noronha, I. L. (2002). The inflammatory component in progressive renal disease--are interventions possible? Nephrology Dialysis Transplantation, 17 (3), 363–368. doi: 10.1093/ndt/17.3.363

8. Severin, E. S (2000). Biohimicheskie osnovy patologicheskikh processov [Biochemical basis of pathological processes]. Medicine, 304.

9. Alyoshkin, V. A (1988). Belki osroy phasy ih klinicheskoe znachenieacute [Acute phase proteins and their clinical significance]. Clinical Medicine, 8, 39–48.

10. Koruk, M. S., Taysi, M. C., Savas, O., Yilmaz, F., Akcay, Karakok, M. (2003). Serum levels of acute phase proteins in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Turk. J. Gastroenterol., 14 (10), 12–17.

11. Persson, L., Engervall, P., Magnuson, A., Vikerfors, T., Söderquist, B., Hansson, L., Tidefelt, U. (2004). Use of Inflammatory Markers for Early Detection of Bacteraemia in Patients with Febrile Neutropenia. Scandinavian Journal of Infectious Diseases, 36 (5), 365–371. doi: 10.1080/00365540410020217

12. Rocha-Pereira, P., Santos-Silva, A., Rebelo, I., Figueiredo, A., Quintanilha, A., Teixeira, F. (2004). The inflammatory response in mild and in severe psoriasis. British Journal of Dermatology, 150 (5), 917–928. doi: 10.1111/j.1365-2133.2004.05984.x

13. Stroyev, E. A. (1986). Opredelenie concentracii haptoglobina v sivorotke krovi fotokalorimetricheskim metodom [Determination of the concentration of haptoglobin in serum by photocalorimetry]. Higher. School, 177–178.

14. Chuchelina, O. O. (2004). The method of diagnosis intensity of inflammatory response in chronic glomerulonephritis. Patent of Ukraine for useful model. G01N33/48. No 7925; declared 16.12.04.; published 15.07.2005, No 7.

*Рекомендовано до публікації д-р мед. наук Власенко М. А.  
Дата надходження рукопису 10.02.2015*

**Чучеліна Ольга Олександрівна**, кандидат медичних наук, доцент, кафедра терапії та нефрології, Харківська медична академія післядипломної освіти, Харківська міська лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги імені проф. О. І. Мещанінова, пров. Балакірева, 3-а, м. Харків, Україна, 61103  
E-mail: ochuchelina@mail.ru