

## Клинико-иммунологические параллели при хронической почечной недостаточности у детей

DOI 10.24411/2500-1175-2020-10006

Г.А. Маковецкая, О.В. Борисова, Л.И. Мазур, И.В. Баринов

*ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Самара, Россия*

*Хроническая почечная недостаточность (ХПН) остается важной проблемой в детском возрасте. Нами изучены пациенты с хронической болезнью почек (ХБП) 3–5 стадий на этапах консервативного лечения, диализной терапии и трансплантации почки (n=72). Определена основная причина развития ХПН у детей — САКУТ-синдром. Показаны основные клинико-anamnestic особенности при различных стадиях ХБП. Проведены клинико-иммунологические корреляции, при ХПН выявлено гипоиmmунное состояние как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета.*

**Ключевые слова:** ХПН, ХБП, клеточный и гуморальный иммунитет, дети.

**Для цитирования:** Маковецкая ГА, Борисова ОВ, Мазур ЛИ, Баринов ИВ. Клинико-иммунологические параллели при хронической почечной недостаточности у детей. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2020; 61 (2): 41-48, <https://doi.org/10.24411/2500-1175-2020-10006> (In Russ)

## Clinical-immunological parallels in chronic renal Failure in children

DOI 10.24411/2500-1175-2020-10006

G.A. Makovetskaya, O.V. Borisova, L.I. Mazur, I.V. Barinov

*Samara state medical University, Ministry of health of the Russian Federation, Samara, Russia*

*Chronic renal failure (CRF) remains an important problem in childhood. We have studied patients with chronic kidney disease (CKD) at the 3–5 stages at the stages of conservative treatment, dialysis therapy and kidney transplantation (n=72). The main reason for development is defined CRF in children — CAKUT-syndrome. The main clinical-anamnestic features at different stages of CKD are shown. Clinical-immunological correlations were carried out, hypoiimmune state of both cellular and humoral links of immunity was detected in CRF.*

**Keywords:** CRF, CKD, cellular and humoral immunity, children.

**For citation:** Makovetskaya GA, Borisova OV, Mazur LI, Barinov IV. Clinical-immunological parallels in chronic renal failure in children. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2020; 61 (2): 41-48, <https://doi.org/10.24411/2500-1175-2020-10006> (In Russ)

### АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Заболеваемость органов мочеполовой системы как у взрослых, так и у детей остается на достаточно высоком уровне (по состоянию на 01.01.2019 г. составляет 11788,8 на 100 000 населе-

ния) и занимает в детской практике девятое место в структуре заболеваемости [1].

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) является неизбежным исходом хронической болезни почек (ХБП). При ее развитии в исходе

#### Для корреспонденции:

Борисова Ольга Вячеславовна, д.м.н., профессор кафедры детских инфекций ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ORCID: 0000-0003-1430-6708

Адрес: 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89, Россия

E-mail: [olgaborisova74@mail.ru](mailto:olgaborisova74@mail.ru)

#### For correspondence:

Olga V. Borisova, doctor of medical sciences, professor of the Department of Childhood Infections of Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

ORCID: 0000-0003-1430-6708

Address: 89, Chapayevskaya Str., Samara, 443099, Russia

E-mail: [olgaborisova74@mail.ru](mailto:olgaborisova74@mail.ru)

ХБП происходит необратимая постепенная потеря основных почечных функций, обусловленная развитием склероза почечной ткани вследствие различных почечных заболеваний [2]. Независимо от первичной нозологии, в почках происходят адаптивные, клеточные и молекулярные изменения, которые ведут к нефро-склерозу [3, 4].

В настоящее время вопросы хронизации заболеваний любой природы все более связывают как с генетической предрасположенностью, так и с особенностями иммунного ответа, которые также генетически детерминированы. Важную роль в патогенезе ХБП играют нарушения регуляции Т-клеточного звена иммунитета [5, 6].

Данные, касающиеся исследований субпопуляций Т-лимфоцитов неоднозначны: ряд авторов сообщает о снижении Т-хелперов/индукторов (CD4) при прогрессировании ХБП и Т-супрессоров/цитотоксических клеток (CD8) [6, 7]. Однако имеются работы, указывающие на повышение CD4 при ХПН [8]. Комбинация ослабленного иммунного ответа в сочетании с постоянной иммунной стимуляцией может играть роль в системном воспалении. Таким образом, роль клеточного и гуморального звеньев иммунитета в прогрессировании ХБП и формировании ХПН недостаточно ясна, что и послужило основой проведенного исследования.

### ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ

В 2008–2018 гг. нами изучены дети с ХБП 3–5 стадий (n=72). Основную группу исследования составили пациенты с ХБП 3–4 стадий, пролеченные консервативными методами (I группа, n=28). В группу сравнения включили детей с терминальной хронической почечной недостаточностью (тХПН), потребовавшей заместительных методов терапии или пересадки почки (II группа, n=44). II группа была разделена на две подгруппы в зависимости от использованных методов лечения: IIА — дети на диализном этапе наблюдения (n=23), IIБ — пациенты, которым была пересажена почка (n=21).

Половозрастная характеристика пациентов была следующей: мальчиков — 40 (55,6%), девочек — 32 (44,4%),  $p > 0,5$ . Средний возраст детей I группы составил 9 лет 8 мес, II группы — 8 лет 1 мес ( $p > 0,5$ ).

Критериями включения больных в клиническое наблюдение были: информированное согласие родителей больного ребенка на участие в наблюдении; наличие клинически и лабораторно подтвержденной ХБП 3–4 стадии (снижение СКФ  $> 60$  мл/мин/1,72 м<sup>2</sup>) и использование консервативной терапии (I группа) или снижение СКФ ниже 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и применение заместительных методов терапии (IIА) или пересадки почки (IIБ); регулярное наблюдение нефрологом.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследование и лечение детей проведено по стандарту оказания медицинской помощи больным ХПН, утвержденному в приказе Министерства здравоохранения и социального развития № 447 от 8 июля 2005 года. Мы использовали: клинические методы; лабораторные (общеклинические и биохимические) исследования. При исследовании иммунного статуса использовали метод непрямой иммунофлуоресценции при помощи моноклональных антител к CD3, CD4, CD8, CD16, CD4/CD8 («Сорбент»). Иммуноферментным методом определяли концентрацию иммуноглобулинов в сыворотке крови.

Статистическую обработку числового материала проводили с использованием статистического пакета Statistica 7,0 (StatSoft, США).

Для характеристики выборки использовали медиану (Me) и квартили (Q1, Q3). При оценке непараметрических показателей при сравнении трех независимых групп по одному признаку использовали критерий  $\chi^2$ , непараметрический дисперсионный анализ ANOVA (Kruskal-Wallis); при сравнении двух групп — U-критерий Манна — Уитни.

Диагноз устанавливали в соответствии с классификацией K/DOQI [9]. Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) — основной показатель для определения стадии ХБП. Учитывали также иные клинико-лабораторные признаки ХБП в виде анемии, артериальной гипертензии, гипопроteinемии.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основной причиной развития ХБП 3–5 ст. были врожденные и наследственные заболевания мочевой системы, составившие 72,2%: САКУТ-

синдром (гипо- и дисплазия почек, обструктивные уропатии, гидронефроз, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, рефлюкс-нефропатия); поликистоз почек, сложный генетический синдром (всего 52 ребенка). У 16 наблюдаемых был хронический тубулоинтерстициальный нефрит после перенесенного гемолитико-уремического синдрома (ГУС), острого повреждения почек (22,8%). В 4 случаях отмечен хронический мезангиопролиферативный гломерулонефрит (5,6%).

Более чем у половины пациентов с САКУТ-синдромом и ХБП была ранняя диагностика вследствие пренатального и раннего неонатального скрининга. ХПН диагностировали у данных пациентов в раннем и дошкольном возрасте. У 7 детей признаки ХПН выявлены сразу после рождения в первые недели и месяцы жизни. Развитие

ХБП после перенесенного ГУС диагностировали уже в первые годы наблюдения после перенесенного синдрома, достаточно рано. Сам синдром развивался в возрасте от 5 месяцев и до 3-х лет.

Основные клинико-анамнестические данные у детей исследуемых групп с ХБП представлены в таблице 1.

У детей с тХПН средний возраст развития почечной недостаточности после дебюта заболевания составил 3,7 (3,1; 4,6) года во ПА группе и 3,5 (2,7; 3,8) года – во ПБ группе, в 1,3 раза быстрее, чем у пациентов с ХБП 3–4 ст. ( $p=0,04$ ). При этом чем младше возраст дебюта почечной патологии, тем выше скорость прогрессирования ХБП. Так, у детей с ХБП, сформировавшейся в первые 6 месяцев жизни, средний возраст прогрессирования до тХПН составил 1,2 [0,4; 1,9] года,  $p<0,05$ .

Таблица 1. Клинико-анамнестические проявления ХБП 3–5 ст. у детей

Анамнестические и клинические данные	Группы обследованных детей			$\chi^2$ , p
	Основная группа I (n=28)	Группа сравнения ПА (n=23)	Группа сравнения ПБ (n=21)	
<b>Анамнестические данные</b>				
Возраст развития ХПН, годы	4,6 [3,7; 6,3]	3,7 [3,1; 4,6]	3,5 [2,7; 3,8]	6,2 0,04*
Хроническая гипоксия плода	9 (32,1%)	11 (47,8%)	11 (52,4%)	14,8 0,00*
Недоношенность	5 (17,8%)	5 (21,7%)	4 (19,0%)	3,8 0,07
Заболевание почек у матери и/или ближайших родственников	8 (28,6%)	10 (43,5%)	14 (66,7%)	34,5 0,00*
<b>Клинические данные</b>				
Задержка роста	3 (10,7%)	10 (43,5%)	8 (38,0%)	9,5 0,01*
Снижение массы тела	4 (14,3%)	9 (39,1%)	1 (4,8%)	20,8 0,00*
Артериальная гипертензия	17 (60,7%)	20 (87,0%)	4 (19,0%)	43,5 0,00*
Анемия	28 (100,0%)	23 (100,0%)	1 (4,8%)	82,2 0,00*

df 2, \* достоверность при  $p<0,05$

Значимым фактором прогрессирования ХБП явилась хроническая гипоксия плода. Мы отметили заболевание почек у матери ребенка и ближайших родственников в 43,5% при формировании тХПН при заместительной почечной терапии

(ЗПТ) и в 66,7% — в случае пересадки почек ( $p=0,00$ ), что еще раз подтверждает наследственный характер заболевания при некоторых нозологиях.

Наиболее заметным и распространенным осложнением ХБП у детей является нарушение

Таблица 2. Основные иммунологические изменения при ХБП 3–5 ст. у детей

Показатели	Группы обследованных детей			H, p
	Основная группа I (n=28)	Группа сравнения ПА (n=23)	Группа сравнения ПБ (n=21)	
Лейкоциты, $10^9/л$	6,2 [4,5; 8,3]	8,7 [5,7; 11,0]	5,6 [4,1; 7,8]	H=3,4 p=0,08
Лимфоциты, %	28,5 [24,5; 32,7]	30,7 [26,1; 33,0]	27,6 [24,4; 30,2]	H=6,3 p=0,04*
Лимфоциты, $10^9/л$	1,3 [1,2; 1,5]	1,5 [1,3; 1,6]	1,2 [1,0; 1,3]	H=0,78 p=0,624
CD3, %	52,5 [49,5; 55,9]	57,5 [52,8; 61,2]	50,4 [48,2; 53,0]	H=5,8 p=0,04*
CD3, $10^9/л$	0,61 [0,5; 0,8]	0,72 [0,6; 0,9]	0,78 [0,5; 0,9]	H=4,1 p=0,06
CD4, %	28,8 [23,3; 34,6]	33,5 [30,3; 35,6]	30,3 [29,5; 33,4]	H=7,5 p=0,02*
CD4, $10^9/л$	0,44 [0,5; 0,8]	0,62 [0,5; 0,8]	0,58 [0,5; 0,8]	H=6,0 p=0,04*
CD8, %	18,5 [15,6; 21,5]	20,5 [18,5; 23,3]	18,1 [17,2; 20,3]	H=4,2 p=0,06
CD8, $10^9/л$	0,27 [0,1; 0,3]	0,40 [0,3; 0,4]	0,32 [0,3; 0,4]	H=1,5 p=0,322
CD16, %	17,5 [15,5; 18,9]	20,5 [18,5; 21,6]	20,2 [18,7; 20,9]	H=0,59 p=0,883
CD16, $10^9/л$	0,32 [0,3; 0,5]	0,44 [0,4; 0,5]	0,39 [0,3; 0,4]	H=1,7 p=0,252
CD4/ CD 8	1,6 [1,4; 1,7]	1,8 [1,7; 1,8]	1,7 [1,7; 1,8]	H=1,06 p=0,114
IgG, г/л	6,2 [6,0; 6,4]	9,1 [9,0; 9,4]	8,5 [8,4; 8,7]	H=6,8 p=0,03*
IgA, г/л	1,1 [1,0; 1,1]	1,6 [1,5; 1,6]	1,3 [1,2; 1,4]	H=1,1 p=0,441
IgM, г/л	1,3 [1,3; 1,4]	1,4 [1,3; 1,5]	1,1 [1,0; 1,3]	H=0,09 p=1,04

ANOVA Kruskal-Wallis, df 2, \* достоверность при  $p<0,05$

роста. Задержка роста отмечена в 43,5% случаев у больных с тХПН на ЗПТ на фоне врожденной и длительно протекающей приобретенной патологии почек, развившейся в раннем детстве. У пациентов с пересадкой почек, выполненной старше 10-летнего возраста, задержка роста сохранялась (8 детей, 38,0%).

Артериальное давление было повышенным у 87,0% пациентов с тХПН и ЗПТ, у больных с ХБП 3–4 ст. в 1,4 раза реже ( $p < 0,001$ ) по данным суточного мониторинга АД. В группе детей, перенесших трансплантацию почки, артериальная гипертензия сохранялась у 4 пациентов (19,0%), все они получали циклоспорин после пересадки почки.

В 100% случаев у всех детей с ХБП 3–5 стадий была выявлена анемия (I, II группы), во II группе данное осложнение было только у одного пациента (4,8%). Анемия является самым распространенным осложнением ХБП у детей [10]. Анемия вызывает множество неблагоприятных клинических последствий, включая низкое качество жизни, сниженную нейрокогнитивную способность, работоспособность и прогрессирование факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, таких как гипертрофия левого желудочка.

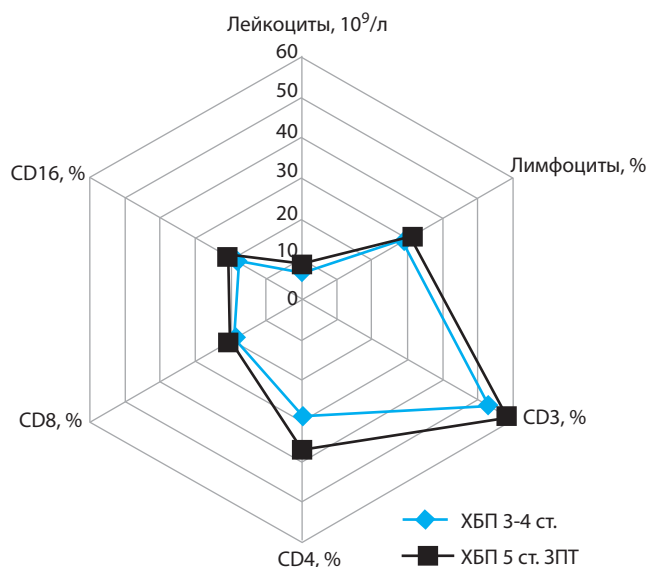
Анализируя развитие клинических проявлений ХПН, начиная от ХБП 3 ст. на фоне САКУТ-синдрома, можно отметить преимущественно

латентное течение заболевания, у части пациентов выявлено быстро прогрессирующее течение, с обязательным присутствием анемии. Наличие анемии у больных с ХБП увеличивает вероятность сердечно-сосудистых заболеваний, нарушения иммунного статуса. На додиализной стадии нередко отмечена крайне низкая эффективность лечения анемии. Более чем у половины больных – анемии тяжелой степени. Мы применяли терапию с помощью эритропоэтина, при этом стремились держать уровень гематокрита в пределах 33–36% и концентрацию гемоглобина 110 г/л.

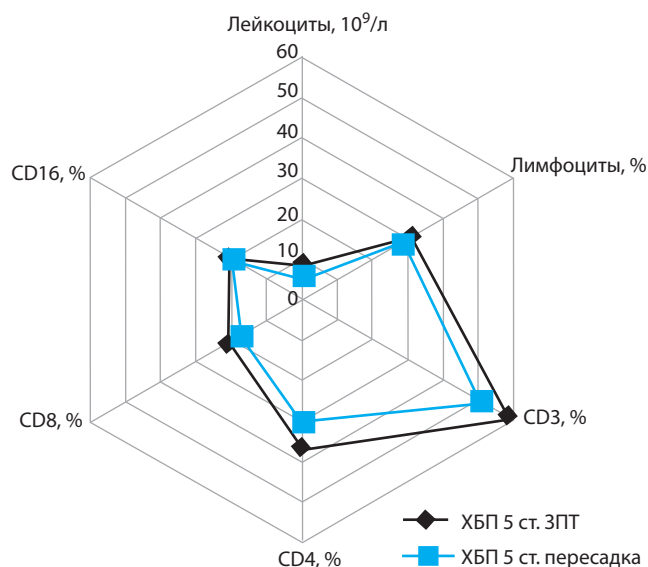
Мы изучили некоторые показатели Т-клеточного и гуморального иммунитета у исследуемых пациентов (таблица 2).

У детей с ХПН определяются множественные изменения клеточного и гуморального звеньев иммунитета. До проведения пересадки почки определяются особенности иммунологической реактивности с недостаточностью Т-клеточного звена иммунитета (CD3-, CD4-, CD8-лимфоциты), более выраженные при ХБП 3–4 ст. до проведения заместительной почечной терапии. Уровень CD3-клеток (абсолютное и относительное их содержание) был достоверно снижен при ХБП 3–5 ст., тогда как уровни CD4- и CD8-лимфоцитов только на додиализной стадии. Показатели CD16-клеток не были достоверно

**Рисунок 1. Показатели клеточного звена иммунитета у пациентов с ХБП (на додиализном и диализном этапах)**



**Рисунок 2. Показатели клеточного звена иммунитета у пациентов с ХБП (на диализном этапе и после трансплантации почки)**





изменены и колебались в пределах референтных значений (абсолютное и относительное содержание клеток).

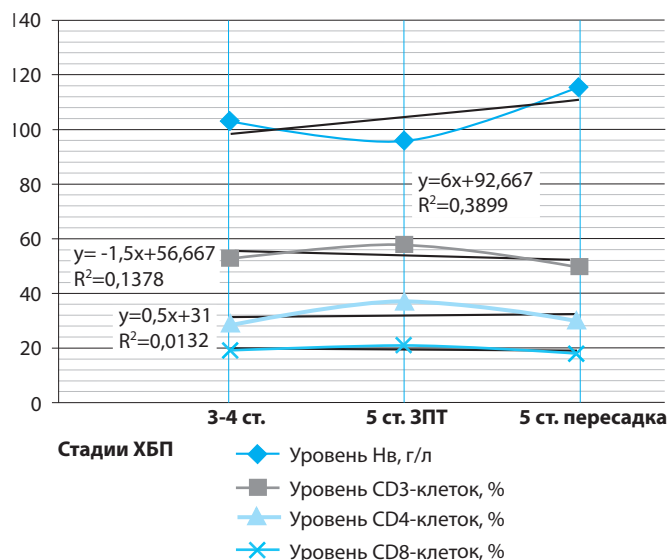
Нарушенный иммунорегуляторный индекс показывает изменение сбалансированности клеточного иммунитета.

Кроме этого, отмечается снижение синтеза IgG и IgA. Эти данные свидетельствуют о иммунокомплексной патологии, возникновении гипоиммунного состояния, которое, безусловно, усугубляется с учетом длительности хронического заболевания и использования иммуносупрессивной терапии. Интеркуррентные заболевания также могут воздействовать на иммунную систему ребенка с ХПН.

Показатели клеточного звена иммунитета представлены на рис. 1, 2.

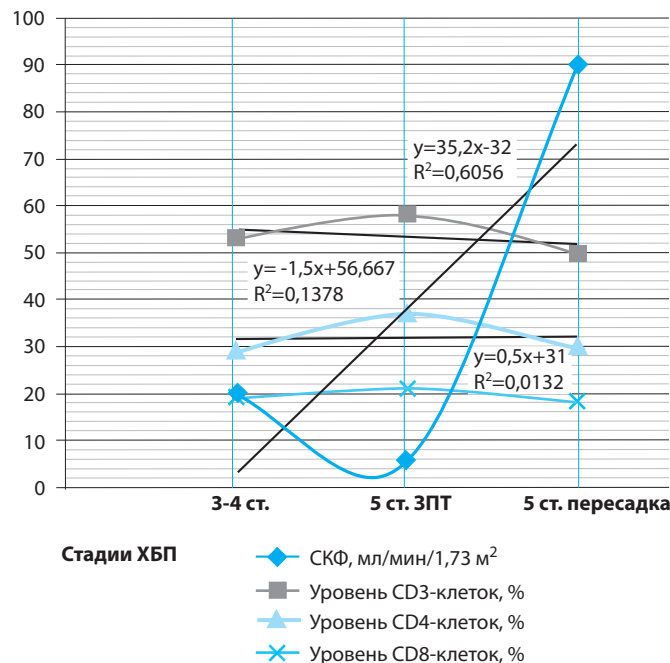
Мы провели корреляции между некоторыми основными клинико-лабораторными (анемия) и функциональными показателями (СКФ), характеризующими ХПН и уровнем CD-лимфоцитов (рис. 3, 4).

**Рисунок 3. Динамика изменения показателей CD-лимфоцитов в зависимости от уровня гемоглобина при ХБП 3–5 ст. (уравнения линейной регрессии)**



При этом статистически значимую корреляционную связь средней силы мы обнаружили между уровнем гемоглобина и CD 3- клетками ( $r=0,52, p<0,05$ ), а также между CD4-лимфоцитами ( $r=0,36, p<0,05$ ).

**Рисунок 4. Динамика изменения показателей CD-лимфоцитов в зависимости от уровня СКФ при ХБП 3–5 ст. (уравнения линейной регрессии)**



Статистически значимая корреляционная связь получена между уровнем СКФ и CD3-клетками ( $r=0,71, p<0,05$ ) и CD4-лимфоцитами ( $r=0,43, p<0,05$ ).

Серьезной медицинской проблемой у наблюдаемых детей вследствие иммуносупрессии являются частые инфекционные заболевания. Частота вирусных инфекций колеблется у детей от 2 до 5 в год. Безусловно, необходима специфическая профилактика два раза в год, в том числе детям проводят вакцинацию от гриппа – инактивированной вакциной без полиоксидония. Вторичные бактериальные инфекции в основном осложняют респираторно-вирусные инфекции и протекают в виде отитов, фарингитов.

У пациентов с пересадкой почки мы учитываем то обстоятельство, что на фоне мощной иммуносупрессии нельзя применять интерфероны и препараты, способствующие выработке интерферонов. Возможно применение иммуноглобулинов и при необходимости по показаниям противовирусных и противогерпетических препаратов.

После трансплантации почки сохраняется иммуносупрессия, что объясняется воздействием

препаратов, препятствующих отторжению трансплантата.

Дети получают комбинированное лечение, включающее преднизолон (метипред), микофеноловую кислоту (майфортик), циклоспорин А (сандиммун) или такролимус (програф). Наблюдение за пациентами и коррекция иммуносупрессивной терапии — одна из главных задач нефролога.

Приводим клинический пример. Девушке в настоящее время 28 лет. Проблемы со здоровьем начались с 7 лет, когда незаметно развилась анемия, рефрактерная к лечению. После обследования в клинических условиях была выявлена терминальная ХПН вследствие гипо- и кистозной дисплазии почек. По жизненным показаниям была переведена на хронический гемодиализ, затем был подключен перитонеальный диализ в связи с развившимися сердечно-сосудистыми осложнениями. На диализной терапии девочка пробыла 9,5 года. На переезд в Москву для проведения аллотрансплантации почки родители не соглашались. С открытием в г. Самара центра трансплантации почек девочка была взята в лист ожидания. 16 июня 2007 года ей выполнена трансплантация трупной почки. Получает иммуносупрессивную терапию (сандиммун, майфортик, метипред), противоязвенный препарат — омез (появлялась лекарственная язва). Кальций и витамин D<sub>3</sub> не принимает из-за склонности к гиперкальциемии. Идеально соблюдает диету.

Гомеостатические параметры держатся практически в пределах допустимых значений. Так, колебания креатинина в сыворотке крови составляют 77–79 мкмоль/л, мочевины — 9–11 ммоль/л, калия — 4–4,5 ммоль/л, натрия — 144–147 ммоль/л. Гемоглобин — 110 г/л. В общем анализе мочи плотность мочи до 1,012. Артериальное давление максимально повышается до 120/80 мм рт. ст.

С момента трансплантации прошло более 12 лет, показатели клеточного иммунитета понижены незначительно с учетом получаемой иммуносупрессивной терапии: CD3 — 55,8%, CD4 — 29,9%, CD8-лимфоциты — 21,5%, CD4/CD8 — 1,39.

Девушка всегда была позитивно настроена, открыта для общения. После трансплантации почки она закончила медицинский колледж и поступила в медицинский университет. По этому

случаю хочется сделать небольшие комментарии. Она с удовольствием встречается с пациентами, которым предстоит пересадка почки, беседует с ними. Посещает уронефрологический центр.

Известно, что дети уже на диализной терапии в отличие от здоровых людей имеют более высокую личностную и реактивную тревожность. Встреча и беседы с такой пациенткой действует на психику ребенка как консультация профессионального психолога.

## ОБСУЖДЕНИЕ

За последние годы «помолодел» контингент детей с тХПН вследствие рождения и выхаживания детей с почечной недостаточностью, развившейся на фоне врожденных пороков развития органов мочевой системы; оказания адекватной помощи, в том числе и заместительной почечной терапии. Дети с тХПН не умирают, но и не становятся здоровыми детьми, нуждаясь в трансплантации почек. Таким пациентам необходимо дополнительное лабораторное, иммунологическое и инструментальное исследование. Основной причиной развития ХБП 3–5 ст. в Самарской области остаются врожденные и наследственные заболевания мочевой системы, составившие 72,2%. В нашем регионе осуществляется ранняя диагностика врожденной патологии вследствие пренатального и раннего неонатального скрининга.

У детей раннего возраста отмечается быстрое прогрессирование заболевания и формирование тХПН в среднем через 3,5 года после дебюта. Значимыми факторами прогрессирования явились ранний дебют почечного заболевания, перенесенная гипоксия плода и наличие заболеваний почек у ближайших родственников. Среди клинических проявлений ХПН преобладали задержка роста, артериальная гипертензия и анемия (в 100% случаев). Мы определили изменения иммунологической реактивности с недостаточностью Т-клеточного звена иммунитета (CD3-, CD4-, CD8-лимфоциты), более выраженные при ХБП 3–4 ст., а также гуморального звена иммунитета (снижение уровня IgG и IgA).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у детей с ХПН имеется иммунокомплексная патология, гипоиммунное состояние как клеточного, так и гуморального звеньев

иммунитета более выраженное на додиализной стадии болезни. У пациентов с пересадкой почки изменения в иммунной системе обусловлены не длительным хроническим заболеванием, а приме-

нением иммуносупрессивной терапии. Показана корреляция высокой и умеренной силы между показателями CD3-, CD4-лимфоцитов и уровнем гемоглобина, а также уровнем СКФ.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Здоровоохранение в России. 2019: Статистический сборник / Росстат. М.: 2019. 170 с.
2. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease // *Kidney Int. (Suppl.)*. 2013. №3. P. 41–150.
3. Роль некоторых генетических факторов в прогрессировании хронической болезни почек у детей / Г.А. Маковецкая, О.А. Седашкина, Д.В. Печкуров // *Практическая медицина*. 2015. №7 (92). С.72–76.
4. Раннее выявление прогрессирования хронической болезни почек: стандартные и модифицированные методы диагностики / Борисова О.В., Терехин С.С., Маковецкая Г.А., Мазур Л.И., Баринов И.В. // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2012. Т. 91, № 6. С. 50–54.
5. Базовые понятия аллергологии (часть 2) / Грищенко Е.А. // *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2017. №1 (48). С. 36–48.
6. Иммунологические нарушения у пациентов с хронической болезнью почек. Перспективы иммунозаместительной терапии / С.И. Сокуренок, А.Н. Федосеев, Т.В. Борисова // *Клиническая практика*. 2014. № 3. С. 83–88.
7. Other Blood and Immune Disorders in Chronic Kidney Disease /Walter H.Hцrl // *Comprehensive Clinical Nephrology (Fourth Edition)*. 2020. P. 959–968. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-05876-6.00080-0> (дата обращения 05.03.2020).
8. IL-10, IL-6, and TNF-alpha: central factors in the altered cytokine network of uremia – the good, the bad, and the ugly / Stenvinkel P., Ketteler M., Johnson R.J., Lindholm B., Pecoits-Filho R., et al // *Kidney Int*. 2005. 67: 1216–1233.
9. KDOQI. Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002. Т. 2 Suppl. 1. P. 1–246.
10. Chronic kidney disease in children / Francesca Becherucci, Rosa Maria Roperto, Marco Materassi, and Paola Romagnani // *Clin Kidney J*. 2016. № 9 (4). P. 583–591.