

## РЕНОПРОТЕКЦИЯ В СТАДИИ ИСХОДА ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ДЕТЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИНГИБИТОРОВ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

*В статье приведены результаты анализа данных 178 историй болезни пациентов Республиканского центра детской нефрологии и почечно-заместительной терапии, перенёсших ОПН за период 2008-2012 гг. Оценено влияние гипотензивных препаратов различных групп (ИАПФ и АКК) на динамику функционального состояния почечной паренхимы у пациентов в стадии исхода ОПН.*

*Показано, что использование ИАПФ эналаприла у детей в стадии исхода ОПН обеспечивает выраженный ренопротективный эффект начиная с третьего месяца приема препарата.*

**Ключевые слова:** почечная недостаточность, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ренопротекция, дети.

**I.I. Zaitcev, D.A. Alexandrov**

### **RENOPROTECTION AT THE STAGE OUTCOME OF ACUTE RENAL FAILURE IN CHILDREN WITH USE OF ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITORS**

*Results of the analysis of these 178 clinical records of patients of the Republican center of children's nephrology and the kidney and replaceable therapy, transferred OPN are given in article during 2008-2012. Influence of hypotensive preparations of various groups (IAPF and AKK) on dynamics of a functional condition of a kidney parenchyma at patients is estimated at stages of an outcome of OPN. It is shown that IAPF use эналаприла at children in a stage of an outcome of OPN provides the expressed renoprotektivny effect since third month of reception of a preparation.*

**Key words:** kidney insufficiency, inhibitors of angiotenzinprevrashchayushchy enzyme, renoprotektion, children.

Острая почечная недостаточность – внезапно возникшее нарушение функций почек с задержкой выведения из организма продуктов азотистого обмена и расстройством водного, электролитного и кислотно-щелочного баланса. Причины, приводящие к развитию ОПН, подразделяются, по механизму действия, на три группы: преренальные (причины, приводящие к снижению перфузии почек), ренальные (поражение паренхимы токсического, воспалительного или аутоиммунного генеза) и постренальные (причины, нарушающие пассаж мочи и приведшие к гидронефрозу). Морфологической основой ОПН являются некротические изменения в паренхиме, которые служат основой дальнейших склеро-

тических процессов [1,4]. Вне зависимости от причины развития, ОПН протекает циклически, проходит через ряд последовательных стадий: начальную, олигоанурии, восстановления диуреза и полиурии, продолжающиеся, в общей сложности, 3-4 месяца. Стадия исхода, характеризующаяся восстановлением функций почек или трансформацией в хроническую почечную недостаточность (ХПН), продолжается до двух лет. Вопрос о возможности влияния на течение стадии исхода ОПН в сторону отстройки на настоящий момент остаётся открытым. Известно, что одной из причин ухудшения состояния у пациентов с заболеваниями почек, а в особенности с ОПН, является неадекватная, самоподдерживающаяся активация ре-

## Оригинальные научные публикации

Таблица 1. Результаты СМАД, среднее из 4-х измерений в динамике за 1 год,  $\pm$ тм

Степень тяжести олигоанурии		Среднее АД за сутки, превышение допустимой проценти	Индекс времени гипертензии, % (норм. не > 25%)	Вариабельность АД, $\pm$ мм.рт.ст. (норм. не > $\pm$ 15 мм.рт.ст.)	Суточный индекс. % (норм. 10-20%)	Утренний индекс, мм.рт.ст.(норм. не > 10 мм.рт.ст.)
Легкая ст.	Осн., n=17	$\leq 95\%$	20 $\pm$ 2,5	12 $\pm$ 2	13 $\pm$ 2	7 $\pm$ 1
	Контр., n=11	$\leq 95\%$	19 $\pm$ 2,4	12 $\pm$ 2	12 $\pm$ 2	8 $\pm$ 1
Средняя ст.	Осн., n=64	$\leq 95\%$	27 $\pm$ 3	13 $\pm$ 2	14 $\pm$ 2	9 $\pm$ 1
	Контр., n=32	$\leq 95\%$	28 $\pm$ 3,1	12 $\pm$ 2	15 $\pm$ 2	9 $\pm$ 1
Тяжелая ст.	Осн., n=12	$\leq 99\%$	36 $\pm$ 4,3	13 $\pm$ 2	5 $\pm$ 1	10 $\pm$ 1
	Контр., n=10	$\leq 99\%$	35 $\pm$ 4,4	13 $\pm$ 2	6 $\pm$ 1	10 $\pm$ 1

Таблица 2. Динамика показателей протеинурии (г\л) в общем анализе мочи на фоне гипотензивной терапии,  $\pm$ тм

Длительность наблюдения	Основная группа, n=93			Контрольная группа, n=53		
	Легкая ст. <3, n=7	Средняя ст. 3-14, n=64	Тяжелая ст. >14, n=12	Легкая ст. <3, n=11	Средняя ст. 3-14, n=32	Тяжелая ст. >14, n=10
Начало терапии	0,81 $\pm$ 0,11	2,25 $\pm$ 0,28	2,43 $\pm$ 0,48	0,79 $\pm$ 0,13	2,31 $\pm$ 0,25	2,41 $\pm$ 0,6
3 мес.	0,32 $\pm$ 0,04*#	0,73 $\pm$ 0,09*#	1,96 $\pm$ 0,39	0,63 $\pm$ 0,1	1,04 $\pm$ 0,13#	2,12 $\pm$ 0,53
6 мес.	0,21 $\pm$ 0,03*#	0,56 $\pm$ 0,07*#	1,67 $\pm$ 0,33*#	0,58 $\pm$ 0,09#	0,92 $\pm$ 0,11#	1,98 $\pm$ 0,49
9 мес.	0,18 $\pm$ 0,02*#	0,34 $\pm$ 0,04*#	1,44 $\pm$ 0,28*#	0,51 $\pm$ 0,08#	0,74 $\pm$ 0,09#	1,77 $\pm$ 0,44#
12 мес.	0,15 $\pm$ 0,02*#	0,33 $\pm$ 0,04*#	1,13 $\pm$ 0,22*#	0,49 $\pm$ 0,08#	0,69 $\pm$ 0,08#	1,52 $\pm$ 0,38#

Примечание:

\* - различия достоверны (P < 0,05) относительно данных контрольной группы;

# - различия достоверны (P < 0,05) относительно данных до начала терапии.

Таблица 3. Динамика показателя СКФ на фоне гипотензивной терапии у детей от 1 до 18 лет

Длительность наблюдения	Основная группа, n=75			Контрольная группа, n=37		
	Легкая ст. <3, n=14	Средняя ст. 3-14, n=57	Тяжелая ст. >14, n=4	Легкая ст. <3, n=6	Средняя ст. 3-14, n=28	Тяжелая ст. >14, n=4
Начало терапии	48 $\pm$ 1,9	37 $\pm$ 2,1	33 $\pm$ 2,3	50 $\pm$ 2,5	38 $\pm$ 2,3	28 $\pm$ 2,5
3 мес.	66 $\pm$ 2,3*#	48 $\pm$ 2,2*#	36 $\pm$ 2,1*#	53 $\pm$ 2,4#	35 $\pm$ 2,5#	27 $\pm$ 2,4
6 мес.	72 $\pm$ 2,2*#	57 $\pm$ 2,4*#	40 $\pm$ 2,4*#	56 $\pm$ 2,1#	33 $\pm$ 2,5#	25 $\pm$ 2,3#
9 мес.	85 $\pm$ 2,1*#	65 $\pm$ 2,3*#	45 $\pm$ 2,2*#	60 $\pm$ 2,3#	31 $\pm$ 2,2#	24 $\pm$ 2,1#
12 мес.	98 $\pm$ 2,5*#	78 $\pm$ 2,6*#	49 $\pm$ 2,4*#	61 $\pm$ 2,1 #	30 $\pm$ 2,4#	23 $\pm$ 2,2#

Примечание:

\* - различия достоверны (P < 0,05) относительно данных контрольной группы;

# - различия достоверны (P < 0,05) относительно данных до начала терапии.

нин-ангиотензин-альдостероновой системы [1,4]. Исходом этого процесса является артериальная гипертензия (АГ) и прогрессирующий нефросклероз [7]. Несомненно, оба этих фактора негативно сказываются на состоянии почек, но по-прежнему неизвестно, какой из них доминирует. Для борьбы с развившейся АГ в период исхода ОПН широко применяются гипотензивные средства, как правило, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), антагонисты кальциевых каналов (АКК) [4,6,7]. Гипотензивное действие ИАПФ достигается путем снижения уровня ангиотензина II посредством исключения из сложного биохимического каскада ангиотензин-превращающего фермента. Кроме того, препараты группы ИАПФ обладают рядом важных дополнительных свойств. У пациентов, страдающих заболеваниями сердечно-сосудистой системы было выявлено их антипролиферативное действие в отношении структур соединительной ткани в миокарде: положительная ремодуляция гипертрофированного миокарда и сосудистой стенки, подавление пролиферации экстрацеллюлярного матрикса, предотвращение апоптоза кардиомиоцитов при перегрузке [7,9,13]. У пациентов с сахарным диабетом описана ренопротекторная компонента ИАПФ, предположительно, обусловленная снижением скорости склеротических процессов и роста аномальных сосудов в паренхиме почек [5,11]. Вероятно, АПВ-зависимые процессы отрицательной ремодуляции почечной паренхимы лежат в основе ухудшения состояния почек с последующим формированием ХПН у пациентов в стадии исхода ОПН [1,4,12]. В имеющейся литературе информация о возможности ренопротекции у детей с заболеваниями почек, в особенности с ОПН, недостаточна и нередко противоречива [9,10,12,14].

Цель работы: определить ренопротекторное действие ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (эналаприл) в стадии исхода острой почечной недостаточности у детей.

Задачи исследования: 1. Установить структуру заболеваемости ОПН у детей по данным архива 2-й ГДКБ г. Минска за 2008-2012 г.; 2. Оценить гипотензивный эффект ИАПФ и АКК по данным СМАД, в зависимости от длительности стадии олигоанурии ОПН; 3. Проследить динамику изменения показателей функциональной активности почек под влиянием ИАПФ (эналаприл) и АКК (амлодипин). 4. Провести анализ эффективности ренопротекции в зависимости от длительности стадии олигоанурии и коррекции артериальной гипертензии.

#### Материалы и методы

На базе Республиканского центра детской нефрологии и почечно-заместительной терапии г. Минска проанализировано 178 историй болезни пациентов перенёвших ОПН за период 2008-2012 гг. Из исследования исключались пациенты, получавшие комбинированную терапию ИАПФ + АКК (n=20), а также дети, у которых не проводилась гипотензивная терапия (n=12). Все пациенты, включённые в исследование (n=148), были подразделены на две группы: основную (n=93), получавшую ИАПФ (эналаприл), и контрольную (n=53), получавшую АКК (амлодипин). Эналаприл и амлодипин назначались в дозе 0,25 мг/кг массы тела в сутки. По половозрастной структуре и причинам ОПН основная и контрольная группы были сопоставимы. По критерию тяжести периода олигоанурии основная и контрольные группы были подразделены на три подгруппы: 1-я, больные перенёвшие олигоанурию лёгкой степени тяжести (< 3 дней,  $n_{\text{осн}}=17$ ,

$n_{\text{контр}}=11$ ); 2-я, больные перенёвшие олигоанурию средней степени тяжести (3-14 дней,  $n_{\text{осн}}=64$ ,  $n_{\text{контр}}=32$ ); 3-я, больные перенёвшие олигоанурию тяжелой степени тяжести (> 14 дней,  $n_{\text{осн}}=12$ ,  $n_{\text{контр}}=10$ ). Возраст наблюдаемых детей составил 0-18 лет, средний возраст 4 года. Динамика функционального состояния системы мочевыделения в течение одного года наблюдения оценивалось по следующим показателям: АД по данным суточного мониторинга артериального давления (СМАД); степень протеинурии по данным общего анализа мочи; скорость клубочковой фильтрации по клиренсу эндогенного креатинина; уровень калиемии по результатам биохимического анализа крови.

Для исключения влияния физической нагрузки на степень протеинурии все пациенты в ходе наблюдения соблюдали режим ограничения физической активности [2,3,4]. Признаки воспаления по данным общего анализа крови у всех наблюдаемых пациентов не выявлялись. Все анализы выполнялись в динамике в рамках диспансерного осмотра на базе 2-й ГДКБ г. Минска.

Полученные результаты были обработаны общепринятыми методами вариационной статистики с вычислением t-критерия Стьюдента и определением степени достоверности (P) для сравниваемых групп при уровне значимости  $P<0.05$ . В случае отклонения полученных данных от закона параметрического распределения применялись методы непараметрического анализа. Результаты исследования обрабатывались с использованием пакета прикладных программ «Statistica 7.0» [8].

#### Результаты и обсуждение

За период 2008-2012 в нефрологическом отделении 2-й ГДКБ г. Минска прошло лечение 8570 пациентов, из них с ОПН 178 (2,07 %). Практически отсутствует разница в половой структуре описываемой выборки, за 5 лет пролечено 96 мальчиков и 82 девочки с ОПН. Причины развития ОПН распределились следующим образом: гемолитикоуремический синдром (ГУС) (n=134, 75,2%), гломерулонефриты (n=20, 11,2%), обструктивная уропатия (n=8, 4,4%), сепсис (n=6, 3,4%), острые кишечные инфекции (ОКИ) – токсикоз и эксикозом II-III степени (n=5, 2,7%), врождённый нефротический синдром (n=2, 1,1%), прочие (n=3, 1,7%). Большинство пациентов находилось в возрастной группе от 0 до 3 лет (n=113, 63,5%), в возрастной группе 4-7 лет – 39 пациентов (21,9%), от 8 до 12 лет – 16 пациентов (9%) и от 13 до 18 лет – 10 пациентов (5,6%). При анализе зависимости причины развития ОПН от возраста пациентов, наблюдались определенные закономерности: у детей в возрасте 0-7 лет основными этиологическими факторами развития ОПН были ГУС, врожденный нефротический синдром и обструктивная уропатия, в то время как у пациентов старших возрастных групп доминирующими этиологическими факторами были гломерулонефриты, сепсис и ОКИ – токсикоз и эксикозом.

Анализ динамики данных СМАД оценивался по следующим параметрам: среднее АД за сутки (в норме не превышает 95 перцентиль), индекс времени гипертензии (в норме не более 25 %), вариабельность АД (в норме не более  $\pm 15$  мм.рт.ст.), суточный индекс (в норме 10-20 %), утренний индекс (в норме не превышает 10 мм.рт.ст.). Результаты анализа динамики данных СМАД приведены в таблице 1.

Из приведенных следует, что у пациентов основной и контрольной групп лёгкой и средней степени тяжести олигоанурии достигнут практически полный контроль

уровня АД при использовании монотерапии (ИАПФ или АКК), в то время как у пациентов обеих групп с перенёсших олигоанурию тяжелой степени тяжести целевой контроль АД достигнут не был, отмечалась АГ первой степени.

Протеинурия у пациентов, перенёсших ОПН, обусловлена в первую очередь поражением клубочкового фильтра, в то время как нарушение реабсорбции белка носит вторичный характер. Динамика изменения уровня протеинурии в ОАМ позволяет косвенно отследить нарушения в процессе фильтрации (см. таблицу 2).

Как видно из таблицы 2, у всех пациентов основной группы на фоне приема ИАПФ отмечалась выраженная положительная динамика, выразившаяся в стойком достоверном снижении уровня протеинурии начиная с третьего месяца терапии. У пациентов контрольной группы также отмечалось значимое снижение уровня протеинурии, однако его величина к концу года наблюдения примерно в два раза превышала соответствующие показатели основной группы. Наблюдавшиеся различия могут быть обусловлены ренопротекторным действием ИАПФ в отношении почечной паренхимы.

Одним из важнейших маркеров сохранности функций почек является СКФ. Снижение СКФ в динамике – один из широко используемых показателей, указывающий на нарушение фильтрационной способности почек. Рост СКФ свидетельствует о восстановлении функции почечного фильтра [1,3,4]. Динамика показателя СКФ на фоне гипотензивной терапии у детей от 1 до 18 лет представлена в таблице 3.

Полученные данные свидетельствуют о восстановлении фильтрационной способности почек у всех пациентов с легкой степенью олигоанурии как в основной, так и в контрольной группе, однако СКФ у пациентов основной группы к концу срока наблюдения была на 37 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> большей по сравнению с пациентами контрольной группы ( $P < 0,05$ ). У детей основной группы со средней степенью тяжести олигоанурии в течение года приёма ИАПФ отмечался достоверный рост СКФ, тогда как у пациентов 2-й подгруппы контрольной группы, получавших АКК амлодипин, этот показатель достоверно снизился, при это в обеих подгруппах был достигнут целевой уровень АД у пациентов. У больных основной группы с тяжелой степенью олигоанурии наблюдалось умеренное статистически значимое увеличение СКФ с  $33 \pm 2,3$  до  $49 \pm 2,4$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> ( $P < 0,05$ ), в то время как у пациентов контрольной группы с тяжелой степенью олигоанурии СКФ снизилась с  $28 \pm 2,5$  до  $23 \pm 2,2$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> ( $P < 0,05$ ), при этом, несмотря на проводимое лечение, в обеих группах сохранялись повышенные цифры АД (на уровне АГ I степени). Описанная динамика изменения СКФ позволяет сделать заключение о наличии ренопротективного эффекта у ИАПФ эналаприла, достигающего значимых величин к третьему месяцу приема лекарственного средства. Изменения СКФ на фоне гипотензивной терапии у детей в возрасте от 0 до 1 года имели характеризовались аналогичной динамикой в обеих группах с учетом возрастного диапазона нормы.

Уровень калия в сыворотке крови является важной гомеостатической константой, и в норме составляет 3,5-5,1 ммоль/л [1,2]. У пациентов основной группы отмечалось увеличение калиемии в течение 12 месяцев приема ИАПФ не превышающее допустимую границу физиологической нормы (у пациентов первой подгруппы с 3,6 до 4,2 ммоль/л; 2-й подгруппы – с 3,7 до 4,4 ммоль/л; 3-й

подгруппы с 4,0 до 4,4 ммоль/л). У пациентов контрольной группы концентрация ионов K<sup>+</sup> в плазме крови практически не изменялась и находилась на нижней границе нормы.

Для установления зависимости показателей функционального состояния почечной ткани от класса применяемых антигипертензивных средств нами был проведен корреляционный анализ с использованием метода Пирсона. На фоне применения ИАПФ эналаприла наблюдалась умеренной силы обратная связь ( $r_{xy} = -0,46$ ,  $p < 0,05$ ) между показателем уровня протеинурии и величиной СКФ в динамике. В то же время у больных, получавших АКК амлодипин, корреляционная связь между указанными показателями не выявлялась. Внутригрупповой корреляционный анализ наличия ренопротективного эффекта в зависимости от длительности стадии олигоанурии ОПН выявил сильную обратную связь ( $r_{xy} = -0,71$ ,  $p < 0,05$ ).

Таким образом, анализ динамики изучаемых показателей на фоне нормализации уровня АД среди пациентов основной и контрольной групп выявил определенную тенденцию: у пациентов, получавших терапию ИАПФ, превалировали изменения показателей функционального состояния почечной паренхимы, указывающие на восстановление структуры и функции почек: отмечалось стойкое снижение протеинурии, стабильное увеличение СКФ в динамике, в то время как в контрольной группе, вероятно, происходило формирование склеротических изменений, на что указывали сохраняющаяся протеинурия и прогрессивное снижение СКФ вплоть до трансформации ОПН в ХПН в течение года наблюдения. Эти наблюдения позволяют выдвинуть гипотезу о том, что одним из важных факторов, приводящих к ухудшению функций почек у детей, перенёсших ОПН, является процесс отрицательной ремодуляции структур почечной паренхимы в результате активации фибробластов почечной ткани ангиотензином II. В связи с этим, с целью ренопротекции полагаем целесообразным проводить коррекцию АГ на фоне патологической активации РААС с использованием ИАПФ, нивелирующих действие АТ II.

### Выводы

1. Частота острой почечной недостаточности в структуре нефрологической патологии по данным архива 2-й ГДКБ г. Минска за 2008-2012 год составила 2,07%, основной причиной ее развития был ГУС.

2. По результатам СМАД достоверных различий в степени выраженности антигипертензивного эффекта при применении ИАПФ и АКК выявлено не было. В подгруппе пациентов с тяжелой степенью олигоанурии как в основной, так и в контрольной группе целевые значения АД использованием монотерапии достигнут не был и потребовалось проведение комбинированной гипотензивной терапии.

3. ИАПФ, в отличие от АКК, оказывают выраженное ренопротективное действие у больных в стадии исхода ОПН, проявляющееся в достоверном снижении уровня протеинурии и росте СКФ начиная с третьего месяца монотерапии.

4. Установлено наличие корреляционной связи между приемом ИАПФ эналаприла и улучшением функциональных показателей деятельности почек. Степень ренопротективного эффекта эналаприла зависит от степени тяжести олигоанурии.

Использование ИАПФ эналаприла у детей в стадии исхода ОПН обеспечило развитие значимого ренопро-



тективного эффекта начиная с третьего месяца приёма лекарственного средства, что может быть обусловлено блокированием стимулирующего действия AT II на процессы отрицательной ремодуляции почечной паренхимы.

### Литература

1. *Вандер, А.* Физиология почек. – СПб: Издательство «Питер», 2000. – 256 с.
2. *Вебер, В.Р., Швецова Т.П.* Лабораторные методы исследования. Диагностическое значение: Учебное пособие. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. -496 с.
3. *Камышников, В.С.* Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: В 2т. Т.1. – 2-е изд. – Мн. : Беларусь, 2002. – 495с. ил.
4. *Клиническая нефрология детского возраста.* Руководство для врачей. – СПб: «Левша». Санкт-Петербург – 2009 – 600с.
5. *Лапчинская, И.И., Журило Т.И., Селюк М.М., Громова А.И.* Ренопротекторный эффект моноприла у пациентов с диабетом в доклинической стадии диабетической нефропатии // Лік. справа. – 2002. – № 5-6. – С. 91-93.
6. *Машковский, М.Д.* Лекарственные средства : В 2т. Т.1.- 14-е изд., перераб., испр. и доп.- М.: ООО «Издательство Новая Волна»: Издатель С.Б. Дивов, 2002.- 540 с., 8 с. ил.
7. *Шулутко, Б.И.* Артериальная гипертензия 2000. /Шулутко Б.И.-СПб.: РЕНКОР, 2001.-382 с.
8. *Юнкер, В.И., Григорьев С.Г.* Математико-статистиче-

ская обработка данных медицинских исследований. СПб.: ВМедА, 2002.- 266 с.

9. *Asselbergs, F.W., Diercks G.F., Hillege H.L. et al.* For The Prevention of REnal and Vascular ENdstage Disease Interventional Trial (PREVEND IT) Investigators. Effect of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria // Circulation. – 2004. – Vol. 110. – P. 2809-2816.

10. *Bello, A.K., Nwankwo E., El-Nahas A.M.* Prevention of chronic kidney disease: A global challenge // Kidney International. – 2005.– Vol. 68 (Suppl. 94). – P. 811-817.

11. *Gasic, S., Wagner O.F., Fasching P. et al.* Fosinopril decreases levels of soluble vascular cell adhesion molecule-1 borderline hypertensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria // Amer. J. Hypertension. – 1999. – Vol. 12. – P. 217-222.

12. *Ivanov, D., Kushnirenko S.* The effects of ACE inhibitors and ACE receptor antagonists in children with glomerulonephritis (5 years follow up) / Ivanov D., Kushnirenko S. // Nephrol. Dialysis Transplant. - Vol.18. - Suppl.4.- 2003.- P.528.

13. *He B.X., Yu G.L., Liang X.Q.* Effects of losartan, fosinopril on myocardial fibrosis, angiotensin II and cardiac remodeling in hypertensive rats // Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao. – 2001. – Vol. 26. – P. 118-120.

14. *Mitsuru, O., Yagi K., Yanagida H., Takemura T.* Antiproteinuric and renoprotective effects of combination therapy with an ACEI and ARB for child patients / Mitsuru O., Yagi K., Yanagida H., Takemura T. // Nephrol. Dialysis Transplant.-Vol.18.- Suppl.4.- 2003.- P. 260.

Поступила 11.04.2013 г.