

Е.С. Отрощенко¹, Л.В. Леонова², О.В. Комарова¹, А.Г. Тимофеева¹, А.Н. Цыгин¹

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

² Российский государственный медицинский университет, Москва

Эффективность комбинированной фармакологической блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у детей с хронической болезнью почек

Контактная информация:

Отрощенко Евгения Сергеевна, аспирант отделения нефрологии Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-04-49, e-mail: oes81@rambler.ru

Статья поступила: 18.12.2009 г., принята к печати: 01.03.2010 г.

Для оценки эффективности фармакологической блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с помощью применения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II обследовано 14 детей с различными клиническими формами стероидрезистентного нефротического синдрома. При оценке эффективности проводимой нефропротективной терапии у всех детей выявлено: достоверно значимое снижение уровня суточной протеинурии в 1,5 раза ($p = 0,013$) через 3–6 месяцев, а к окончанию исследования — в 2,5 раза ($p = 0,001$) и улучшение показателей фильтрационной функции почек через 3–6 месяцев ($p = 0,001$), 1 год ($p = 0,013$) и к концу исследования ($p = 0,002$) по сравнению с показателями до начала нефропротективной терапии.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, протеинурия, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II.

105

В настоящее время одна из главных проблем нефрологии — это непрерывно растущее число пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек (ХБП) [1]. Количество больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ХПН), получающих заместительную терапию, в мире в течение последних 20 лет возросло более чем в 4 раза и достигло к 2000 году 1 млн человек [2]. Результаты работы Российского регистра ХПН указывают на про-

грессирующий рост числа детей с данной патологией: распространенность терминальной стадии ХПН у детей в 2000 г. составила 2,17, в 2001 г. — 2,56, в 2002 г. — 2,42 человека на 1 млн общей популяции. Увеличилось число детей младшего возраста, получающих заместительную почечную терапию [3]. Этиологические отличия ХБП в детской популяции по сравнению со взрослыми заключаются в превалировании врожденной и наследственной патологии почек [4].

E.S. Otroshchenko¹, L.V. Leonova², O.V. Komarova¹, A.G. Timofeeva¹, A.N. Tsygin¹

¹ Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

² The Russian State Medical University, Moscow

The efficacy of combined pharmacological blocking of RAAS in children with chronic renal disease

14 children with various clinical forms of steroid-resistant nephrotic syndrome have been examined to assess the efficacy of pharmacological blocking of RAAS using inhibitors of angiotensin-converting enzyme and Angiotensin II receptor blockers. While assessing the efficacy of the nephroprotective therapy, the following was found in all the children: a reliably meaningful 1,5 times reduction ($p = 0,013$) in the daily proteinuria level in 3 to 6 months, and by the end of the study — a 2,5 times reduction ($p = 0,001$) and improvement in the renal filtration function metrics in 3 to 6 months ($p = 0,001$), in 1 year ($p = 0,013$) and by the end of the study ($p = 0,002$) in comparison with the metrics prior to the launch of the nephroprotective therapy.

Key words: chronic renal disease, proteinuria, RAAS, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers.



В настоящий момент протеинурия считается одним из важнейших факторов прогрессирования гломерулопатий как изолированно, так и в сочетании с артериальной гипертензией, независимо от иммунопатологических механизмов [5–9].

Кроме того, прогрессирование ХБП связано не только с основным заболеванием, но и с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и повышенной продукцией ее мощного вазоконстрикторного гормона ангиотензина II (АП II) [10, 11]. АП II инициирует и поддерживает процессы нефросклероза путем активации ряда провоспалительных, профибротических медиаторов и факторов роста, таких как: трансформирующий фактор роста β , фактор роста фибробластов и др. [12–18]. Также АП II вызывает гемодинамические нарушения в почке, приводящие к развитию внутриклубочковой гипертензии [19], гиперфильтрации [13] и увеличению протеинурии [9], которая, в свою очередь, стимулирует продукцию компонентов РААС, замыкая «порочный» круг.

По данным клинических и экспериментальных исследований, фармакологическая блокада РААС оказывает антипротеинурическое и нефропротективное действие за счет устранения эффектов АП II [20]. На современном этапе ее можно достичь с помощью применения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) [21, 22]. Комбинированная терапия ХБП у детей при помощи ИАПФ и БРА не получила такого широкого применения, как во взрослой популяции. В литературе встречаются лишь описания отдельных случаев, но широко масштабных исследований в этой сфере не проводилось [23, 24]. Впервые терапию БРА и ИАПФ как отдельный метод лечения ХБП у детей предложил L. Butani в 2005 году [25]. Случаи успешного лечения IgA-нефропатии комбинацией низких доз ИАПФ и БРА были описаны Y. Yang и др. на примере 7 детей, не отвечающих на монотерапию [26]. В периодической литературе опубликована информация о начале 5-летнего мультицентрового рандомизированного исследования (ACEARB study), ставящего задачу оценить эффективность применения ингибиторов РААС (рамиприла и ирбесартана) у взрослых и детей (189 детей

в возрасте от 3 до 17 лет с протеинурией больше 1 гр/сут) с IgA-нефропатией [27]. Результаты в данный момент еще не доступны.

В исследовании R. Lubrano и др. показано, что комбинированная терапия эналаприлом и лозартаном уменьшала протеинурию в большей степени, чем монотерапия, у 10 детей с ХБП, наблюдаемых в течение 6 мес [28]. В другом исследовании добавление БРА (лозартана) к ИАПФ (рамиприлу или эналаприлу) уменьшало протеинурию, артериальное давление и прогрессию ХБП у 11 детей, наблюдаемых в течение двух лет [29]. Kaito H. и соавт. показали эффективность комбинированной терапии у 5 детей с синдромом Альпорта, получавших ее в течение 18 мес [30].

Целью исследования явилось установление эффективности сочетанного применения ИАПФ и БРА с антипротеинурической и нефропротективной целью у детей с ХБП.

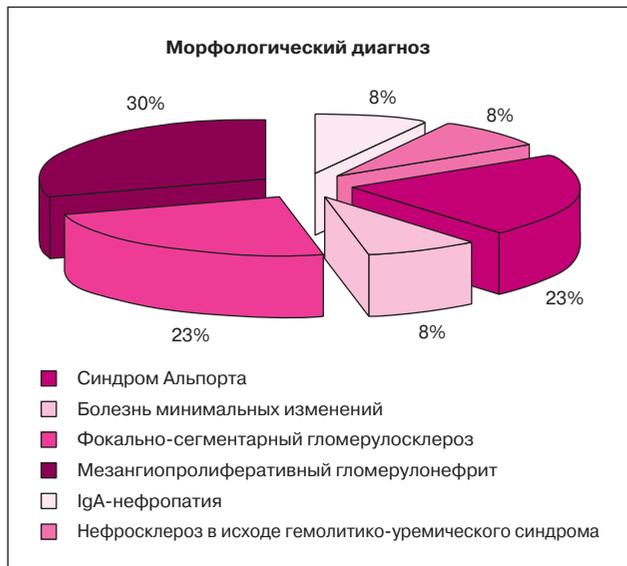
ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе нефрологического отделения Научного центра здоровья детей РАМН. Обследовано 14 детей с различными клиническими формами стероидрезистентного нефротического синдрома (СРНС), у которых сохранялась протеинурия $2,4 \pm 1,61$ гр/сут на фоне монотерапии ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента в течение 6 месяцев в дозе 0,1–0,4 мг/кг в сут. В связи с чем у них была применена комбинация ИАПФ и блокаторов рецепторов АП II. Средний возраст детей на момент исследования составил $11,5 \pm 5,1$ лет (от 3 до 17 лет), среди них было 11 мальчиков и 3 девочки. Распределение пациентов по клиническим формам было следующим: СРНС с гематурией — 5 (36%) детей; СРНС с артериальной гипертензией (АГ) — 4 (28%) ребенка; СРНС с гематурией и АГ — 5 (36%) детей. У 4 (29%) детей выявлена мутация гена подоцина (NPHS2), и двое (14%) детей были с нефросклерозом в исходе гемолитико-уремического синдрома. Диагностическая биопсия почки проведена 13 пациентам. По данным световой и электронной микроскопии, морфологической основой болезни были фокально-сегментарный гломерулосклероз, мезангиопролиферативный гломерулонефрит, синдром Альпорта, болезнь минимальных изменений, IgA — нефропатия; у одного ребенка был выявлен нефросклероз в исходе гемолитико-уремического синдрома (рис.). Длительность болезни на момент исследования составила $77,2 \pm 54,32$ мес (от 19 до 180 мес). В качестве ингибитора АПФ применяли фозиноприл (Моноприл) или эналаприл (Ренитек) в дозе 0,1–0,4 мг/кг в сут (2,5–20 мг в сут), в качестве БРА — эпросартан (Теветек) в дозе 2,5–20 мг/кг в сут (150–600 мг в сут) в 1–2 приема, и у 1 ребенка применяли лозартан (Козаар) в дозе 0,8 мг/кг в сут (50 мг в сут). Длительность нефропротективной терапии составила $29,78 \pm 22,04$ мес (от 12 до 83 мес).

Всем детям проводилось клинико-лабораторное и функциональное обследование, общепринятое при обнаружении протеинурии.

Эффективность проводимой нефропротективной терапии оценивали по уровню суточной протеинурии (СПУ) в гр/сут. Для оценки состояния фильтрационной функции почек учитывались уровень креатинина крови в мкмоль/л и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) в мл/мин, рассчитанная по формуле Шварца. Распределение пациентов по стадиям ХБП проводилась согласно классификации K/DOQI, 2002 [31]. Активность нефротического синдрома оценивалась по уровню общего белка (гр/л), альбумина (гр/л) и холестерина (ммоль/л) в сыворотке крови и уров-

Рис. Распределение больных в зависимости от морфологического диагноза





ню протеинурии (гр/сут). Все показатели оценивались до начала нефропротективной терапии, через 3–6 мес, через 1 год и в момент окончания исследования (через 2 года от начала терапии). Критерием эффективности проводимой терапии было снижение уровня СПУ в среднем в 1,5 раза.

До начала нефропротективной терапии 14 (100%) детей находились в активной стадии болезни. Гипопротеинемия составляла $54,29 \pm 10,57$ гр/л (от 37 до 72 гр/л), гипоальбуминемия — $23,96 \pm 6,46$ гр/л (от 13,1 до 35 гр/л), гиперхолестеринемия — $8,94 \pm 3,96$ ммоль/л (от 4,3 до 17,28 ммоль/л), протеинурия — $2,4 \pm 1,61$ гр/сут (от 0,5 до 5,5 гр/сут). I стадия ХБП (СКФ более 90 мл/мин) была выявлена у 7 (50%) детей, II стадия (СКФ от 60 до 89 мл/мин) — у 5 (36%), III (СКФ от 30 до 59 мл/мин) — у 2 (14%) пациентов.

Для оценки взаимосвязи антипротеинурического и нефропротективного действия препаратов с их антигипертензивным эффектом, все пациенты были разделены на 2 группы: I группа ($n = 9$) — дети со СРНС и АГ; II группа ($n = 5$) — дети со СРНС без АГ.

Статистическая обработка данных проводилась на компьютере в программах Statistica 8.0 и Microsoft Excel с помощью методов вариационной статистики, непараметрического критерия Вилкоксона, корреляционного анализа по методу Спирмена. Предварительно проверялся тип распределения данных по критерию Шапиро–Уилка W. Статистически значимыми считались различия между показателями при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Через 3–6 мес от начала нефропротективной терапии констатирована стадия частичной ремиссии у 4 (29%) детей; через 1 год — еще у 1 (7%) ребенка; к концу исследования — у 3-х (21%). У 6 (43%) пациентов сохранялась активная стадия болезни — это были больные с выявленной мутацией гена подоцина (4 ребенка) и двое — с подтвержденным морфологически синдромом Альпорта.

Через 3–6 месяцев от начала нефропротективной терапии у всех детей выявлено достоверно значимое снижение уровня протеинурии в 1,5 раза (СПУ до $2,4 \pm 1,61$ гр/сут, через 3–6 месяцев $1,63 \pm 1,24$ гр/сут;

$p = 0,013$). Максимальное значение протеинурии отмечалось к окончанию исследования: достоверно значимое снижение СПУ в 2,5 раза (СПУ $0,95 \pm 0,9$ гр/сут; $p = 0,001$) по сравнению с ее уровнем до начала нефропротективной терапии (табл. 1).

Между другими лабораторными показателями активности нефротического синдрома не было выявлено статистически значимых различий в зависимости от сроков нефропротективной терапии ($p > 0,05$), однако к концу исследования уровни общего белка и альбуминов в сыворотке крови увеличились в среднем в 1,2 раза, а уровень холестерина уменьшился в 1,3 раза (см. табл. 1).

Выявлено статистически значимое улучшение показателей фильтрационной функции почек через 3–6 мес (СКФ $103,93 \pm 26,8$ мл/мин; $p = 0,001$), 1 год (СКФ $111,21 \pm 33,6$ мл/мин; $p = 0,013$) и к концу исследования (СКФ $117,14 \pm 31,41$ мл/мин; $p = 0,002$) по сравнению с показателями СКФ до начала нефропротективной терапии (СКФ $94,68 \pm 30,2$ мл/мин) (см. табл. 1). Все 7 пациентов с изначально I стадией ХБП оставались в той же стадии на протяжении всего исследования. Из 5 (36%) детей со II стадией ХБП до начала нефропротективной терапии, через 3–6 месяцев у 3 (22%) констатирована I стадия ХБП, и 1 (7%) ребенок из двух с изначально III стадией ХБП «перешел» во II стадию. К окончанию исследования у 1 ребенка со II стадией уровень СКФ соответствовал I стадии ХБП и двое детей (14%) оставались в той же II стадии.

В группе детей со СРНС и АГ у 5 отмечалось снижение уровня АД через 1 месяц от начала нефропротективной терапии, стойкая нормализация АД — через 6 мес–1 год, в те же сроки выявлено снижение протеинурии в 1,5 раза ($p > 0,05$), но и в группе детей со СРНС без АГ также через 6 мес отмечалось снижение уровня протеинурии в 1,3 раза ($p > 0,05$). К окончанию исследования и в группе детей с АГ, при нормализации уровня АД, и в группе без АГ выявлено достоверно значимое снижение протеинурии ($p < 0,05$) в 2,3 и 3 раза, соответственно (табл. 2). У больных, у которых не нормализовалось АД (с морфологическим диагнозом фокально-сегментарный гломерулосклероз), также отмечено снижение протеинурии через 6 месяцев в 1,3 раза и в 2,2 раза к окончанию

Таблица 1. Динамика лабораторных показателей эффективности проводимой нефропротективной терапии, $M \pm \sigma$ ($n = 14$)

Лабораторные данные	Сроки нефропротективной терапии			
	до лечения	через 3–6 месяцев	через 1 год	к концу исследования
СПУ, гр/сут (min–max)	$2,4 \pm 1,61^{1-2,1-4*}$ (0,5–5,5)	$1,63 \pm 1,24^{2-4*}$ (0,0165–4,5)	$1,8 \pm 1,82^{3-4}$ (0,11–6,0)	$0,95 \pm 0,9$ (0,06–3,0)
Общий белок, гр/л (min–max)	$54,29 \pm 10,57$ (37–72)	$57,86 \pm 11,68$ (41–77)	$58,79 \pm 11,36$ (37–77)	$60,29 \pm 13,35$ (38–74)
Альбумины, гр/л (min–max)	$23,96 \pm 6,46$ (13,1–35)	$25,61 \pm 7,52$ (14,5–39)	$26,97 \pm 8,1$ (12–40,63)	$29,6 \pm 8,69$ (15–42)
Холестерин, ммоль/л (min–max)	$8,94 \pm 3,96$ (4,3–17,28)	$7,97 \pm 3,41$ (4,03–14,5)	$7,98 \pm 3,96$ (3,41–18,48)	$6,7 \pm 3,1$ (3,41–14,84)
СКФ, мл/мин (min–max)	$94,68 \pm 30,2^{1-2*,1-3,1-4*}$ (34,5–137)	$103,93 \pm 26,8^{2-4}$ (48–137)	$111,21 \pm 33,6$ (38–164)	$117,14 \pm 31,41$ (47–164)
Креатинин, мкмоль/л	$68,42 \pm 33,34$	$63,92 \pm 26,42$	$66,85 \pm 32,63$	$67,92 \pm 29,20$

Примечание.

Достоверность различий ($p < 0,05$; * — при $p < 0,01$) при сравнении показателей: $^{1-2}$ — до лечения и через 3–6 месяцев; $^{1-3}$ — до лечения и через 1 год; $^{1-4}$ — до лечения и к концу исследования; $^{2-4}$ — через 3–6 месяцев и к концу исследования; $^{3-4}$ — через 1 год и к концу исследования; СПУ — уровень суточной протеинурии; СКФ — скорость клубочковой фильтрации.





исследования. В обеих группах выявлено достоверно значимое улучшение ($p < 0,05$) показателей СКФ к концу исследования по сравнению с уровнем СКФ до начала исследования (см. табл. 2).

Статистически значимых различий по всем итоговым показателям активности нефротического синдрома и СКФ между группами детей с АГ (в т.ч. между детьми, нормализовавшимися и не нормализовавшимися АД) и без АГ не выявлено ($p > 0,05$) (табл. 2).

Поскольку в большинстве случаев использовались максимально допустимые дозы препаратов, то мы не обнаружили корреляционной зависимости между дозой лекарственных средств и антипротеинурическим эффектом ($r = -0,3, p > 0,05$).

Между разными морфологическими вариантами нефротического синдрома статистически значимых различий в отношении снижения уровня протеинурии и улучшения показателей СКФ не выявлено ($p > 0,05$).

Также не было выявлено статистически значимых различий ($p > 0,05$) динамики показателей протеинурии и СКФ между пациентами с синдромом Альпорта, мутацией гена подоцина и с нефросклерозом в исходе гемолитико-уремического синдрома. Но выявлено, что у детей с ХБП в исходе гемолитико-уремического синдрома лучше снижалась протеинурия (СПУ до начала нефропротективной терапии $2,73 \pm 2,07$ гр/сут, к концу исследования $0,36 \pm 0,3$ гр/сут), по сравнению с больными с синдромом Альпорта и мутацией гена подоцина (в среднем, СПУ до $2,51 \pm 1,12$ гр/сут, к концу $1,52 \pm 0,84$ гр/сут).

Нами выявлено, что ИАПФ и БРА оказывают протективное действие по отношению к нефротоксическому эффекту циклоспорина А. Так, у пациентов, которые получали циклоспорин А в сочетании с нефропротективной терапией, не отмечалось нарастание уровня креатинина крови на протяжении всего исследования (креати-

Таблица 2. Динамика лабораторных показателей эффективности проводимой нефропротективной терапии в группах детей с артериальной гипертензией и без артериальной гипертензии, $M \pm \sigma$

Лабораторные данные	Сроки нефропротективной терапии	I группа, СРНС с АГ (n = 9)	II группа, СРНС без АГ (n = 5)
Протеинурия, гр/сут (min-max)	до лечения	$2,57 \pm 1,78^{1-4}$ (0,6-5,5)	$2,07 \pm 1,34^{1-4}$ (0,5-3,8)
	через 3-6 месяцев	$1,67 \pm 1,44^{2-4}$ (0,02-4,5)	$1,5 \pm 0,92^{2-4}$ (0,74-2,9)
	через 1 год	$2,04 \pm 2,17$ (0,11-6)	$1,34 \pm 0,98$ (0,49-2,7)
	к концу исследования	$1,1 \pm 0,98$ (0,06-3)	$0,7 \pm 0,75$ (0,24-2)
Общий белок, гр/л (min-max)	до лечения	$52 \pm 12,64$ (37-72)	$58,4 \pm 3,44$ (55-63)
	через 3-6 месяцев	$56,11 \pm 14,17$ (41-77)	$61 \pm 4,9$ (54-67)
	через 1 год	$56,67 \pm 13,34$ (37-77)	$62,6 \pm 5,94$ (53-68)
	к концу исследования	$56,11 \pm 15,17$ (38-74)	$67,08 \pm 3,03$ (61-72)
Альбумины, гр/л (min-max)	до лечения	$22,77 \pm 7,28$ (13,1-35)	$26,4 \pm 4,54$ (20-30)
	через 3-6 месяцев	$24,72 \pm 8,73$ (14,5-39)	$27,22 \pm 5,16$ (19,5-32,64)
	через 1 год	$25,21 \pm 7,89$ (12-36,3)	$30,13 \pm 8,32$ (19,8-40,63)
	к концу исследования	$28,22 \pm 9,98$ (15-42)	$32,02 \pm 5,86$ (26-41)
Холестерин, ммоль/л (min-max)	до лечения	$10,5 \pm 4,08$ (4,92-7,28)	$6,11 \pm 1,45$ (4,3-8,2)
	через 3-6 месяцев	$9,2 \pm 3,55$ (4,55-14,5)	$5,76 \pm 1,74$ (4,03-7,8)
	через 1 год	$9,16 \pm 4,27$ (4,5-18,48)	$5,85 \pm 2,4$ (3,41-8,7)
	к концу исследования	$7,43 \pm 3,24$ (4,3-14,84)	$5,4 \pm 2,65$ (3,41-9,7)
СКФ, мл/мин	до лечения	$97,94 \pm 37,51^{1-3, 1-4}$	$88,8 \pm 9,15^{1-4}$
	через 3-6 месяцев	$107,9 \pm 31,6$	$96,8 \pm 15,5$
	через 1 год	$112,6 \pm 40,61$	$108,8 \pm 18,97$
	к концу исследования	$118,4 \pm 38,88$	$114,8 \pm 13,18$
Креатинин, мкмоль/л	до лечения	$67,2 \pm 40,28$	$70,6 \pm 18,96$
	через 3-6 месяцев	$60,3 \pm 30,59$	$70,4 \pm 17,81$
	через 1 год	$63,7 \pm 39,90$	$72,6 \pm 14,59$
	к концу исследования	$62,9 \pm 35,02$	$77,0 \pm 12,67$

Примечание.

Достоверность различий ($p < 0,05$) при сравнении показателей: $^{1-4}$ — до лечения и к концу исследования; $^{1-3}$ — до лечения и через 1 год; $^{2-4}$ — через 3-6 месяцев и к концу исследования; СРНС с АГ — стероидрезистентный нефротический синдром с артериальной гипертензией; СРНС без АГ — стероидрезистентный нефротический синдром без артериальной гипертензии; СКФ — скорость клубочковой фильтрации.



нин до $57,25 \pm 21,31$ мкмоль/л, к концу исследования $55 \pm 9,5$ мкмоль/л).

У двоих детей, у которых в связи с выявленной мутацией гена подоцина была отменена иммуносупрессивная терапия и продолжена нефропротективная, протеинурия не выросла, а даже снизилась в течение 1 года наблюдения (СПУ до — $3,6 \pm 1,27$ гр/сут, через 1 год — $2,63 \pm 0,53$ гр/сут); лишь у одного ребенка мы наблюдали падение фильтрационной функции почек (СКФ со 108 снизилась до 79 мл/мин), что может быть связано с выраженностью патологического процесса и высокой резистентностью ко всем видам терапии.

В нашем исследовании из побочных эффектов препаратов у 4-х (29%) детей отмечалась гиперкалиемия ($5,9$ – $6,5$ ммоль/л) и у 1 ребенка — гиперазотемия (повышение уровня креатинина крови до 109 мкмоль/л) при

попытке увеличения дозы Моноприла более $0,5$ мг/кг в сут. Коррекция выявленных побочных эффектов проводилась с помощью диеты с пониженным содержанием калия, периодическим применением петлевых диуретиков и снижением дозы Моноприла до $0,4$ мг/кг в сут.

Таким образом, нами установлено, что комбинированная фармакологическая блокада РААС с помощью применения ИАПФ и БРА замедляет темпы прогрессирования ХБП у детей с различными гломерулопатиями и оказывает антипротеинурический эффект как у гипертензивных, так и у нормотензивных больных. Для детей с генетически обусловленным характером болезни (синдром Альпорта, мутация гена подоцина), у которых иммуносупрессивная терапия не эффективна, применение ИАПФ и БРА является единственным способом лечения, замедляющим темпы прогрессирования болезни.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2005 гг. (Отчет по данным регистра Российского диализного общества) // Нефрология и диализ. 2007. Т. 9, № 1. С. 6–86.
2. О состоянии заместительной терапии хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 1998 г. (Ежегодный отчет по данным Российского регистра) // Нефрология и диализ. 2000. Т. 2, № 1. С. 4–24.
3. Молчанова Е.А., Валов А.Л. Результаты формирования регистра почечной недостаточности у детей в 2000–2002 гг. // Нефрология и диализ. 2004. Т. 6, № 3. С. 221–225.
4. van Heurn E., de Vries E.E. Kidney transplantation and donation in children // *Pediatr. Surg. Int.* 2009. 25 (5). P. 385–393.
5. Campbell R., Ruggenti P., Remuzzi G. Halting the progression of chronic nephropathy // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002. V. 13 (Suppl. 3). S190–195.
6. Schaefer F. Proteinuria: not a small problem in the little ones // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009. V.4, № 4. P. 696–697.
7. Wilmer W.A., Rovin B.H., Hebert C.J. et al. Management of glomerular proteinuria: a commentary // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003. 14 (2). P. 3217–3232.
8. Wong C.S., Pierce C.B., Cole S.R. et al. Association of proteinuria with race, cause of chronic kidney disease, and glomerular filtration rate in the chronic kidney disease in children study // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009. 4 (4). P. 812–819.
9. Jafar T.H., Schmid C.H., Landa M. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data // *Ann. Intern. Med.* 2001. 135 (2). P. 73–87.
10. Remuzzi G., Ruggenti P., Benigni A. Pathophysiology of progressive nephropathies // *Kidney Int.* 1997. 51. P. 2–15.
11. Wolf G., Butzmann U., Wenzel U.O. The renin-angiotensin system and progression of renal disease: from hemodynamics to cell biology // *Nephron Physiol.* 2003. 93 (1). P. 3–13.
12. Паунова С.С. Ангиотензин II — современное представление о патогенезе нефросклероза (Обзор литературы) // Нефрология и диализ. 2003. 5 (4). С. 353–356.
13. Томилина Н.А., Багдасарян А.Р. Механизмы нефросклероза и фармакологическая ингибция внутрипочечной ренин-ангиотензиновой системы как основа нефропротективной стратегии при хронических заболеваниях нативных почек и почечного трансплантата (Обзор литературы) // Нефрология и диализ. 2004. Т. 6, № 3. С. 226–235.
14. Border W.F., Noble N.A. Interactions of transforming growth factor- β and angiotensin II in renal fibrosis // *Hypertension.* 1998. 31. P. 181–188.
15. Wolf G., Wenzel U., Burns K.D. et al. Angiotensin II activates nuclear transcription factor-kappa B through AT1 and AT2 receptors // *Kidney Int.* 2002. 61 (6). P. 1986–1995.
16. Mezzano S., Ruiz-Ortega M., Egido J. Angiotensin II and renal fibrosis // *Hypertension.* 2001. 38. P. 635–640.

17. Gomez-Garre D., Largo R., Tejera N. et al. Activation of NF-kappaB in tubular epithelial cells of rats with intense proteinuria: role of angiotensin II and endothelin-1 // *Hypertension.* 2001. 37 (4). P. 1171–1178.
18. Ruiz-Ortega M., Lorenzo O., Ruperez M. et al. Systemic infusion of angiotensin II into normal rats activates nuclear factor-kappaB and AP-1 in the kidney: role of AT (1) and AT (2) receptors // *Am. J. Pathol.* 2001. 158 (5). P. 1743–1756.
19. Zhuo J.L., Imig J.D., Hammond T.G. et al. Ang II accumulation in rat renal endosomes during Ang II-induced hypertension: role of AT (1) receptor // *Hypertension.* 2002. 39 (1). P. 116–121.
20. Ponda M.P., Hostetter T.H. Aldosterone antagonism in chronic kidney disease // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2006. 1 (4). P. 668–677.
21. Wolf G., Ritz E. Combination therapy with ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers to halt progression of chronic renal disease: pathophysiology and indications // *Kidney Int.* 2005. 67 (3). P. 799–812.
22. Wuhl E., Schaefer F. Therapeutic strategies to slow chronic kidney disease progression // *Pediatr. Nephrol.* 2008. 23 (5). P. 705–716.
23. Zaffanello M., Franchini M., Fanos V. New therapeutic strategies with combined renin-angiotensin system inhibitors for pediatric nephropathy // *Pharmacotherapy.* 2008. 28 (1). P. 125–130.
24. Zaffanello M. Waiting for combined treatment with RAS inhibitors in children with primary glomerulonephritis // *Pediatr. Nephrol.* 2009. 24 (1). P. 217–218.
25. Butani L. Angiotensin blockade in children with chronic glomerulonephritis and heavy proteinuria // *Pediatr. Nephrol.* 2005. 20 (11). P. 1651–1654.
26. Yang Y., Ohta K., Shimizu M. et al. Treatment with low-dose angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) plus angiotensin II receptor blocker (ARB) in pediatric patients with IgA nephropathy // *Clin. Nephrol.* 2005. 64 (1). P. 35–40.
27. Pozzi C., Del Vecchio L., Casartelli D. et al. ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers in IgA nephropathy with mild proteinuria: the ACEARB study // *J. Nephrol.* 2006. 19 (4). P. 508–514.
28. Lubrano R., Soscia F., Elli M. et al. Renal and cardiovascular effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor plus angiotensin II receptor antagonist therapy in children with proteinuria // *Pediatrics.* 2006. 118 (3). P. 833–838.
29. Litwin M., Grenda R., Sladowska J. et al. Add-on therapy with angiotensin II receptor 1 blocker in children with chronic kidney disease already treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors // *Pediatr. Nephrol.* 2006. 21 (11). P. 1716–1722.
30. Kaito H., Nozu K., Iijima K. et al. The effect of aldosterone blockade in patients with Alport syndrome // *Pediatr. Nephrol.* 2006. 21 (12). P. 1824–1829.
31. NKF. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification // *Am. J. Kidney Dis.* 2002. 39 (2) (Suppl. 1). S1–266.