

И. А. Козыро¹, А. В. Сукало¹, А. П. Мириленко²

ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ВТОРИЧНЫХ ГЛОМЕРУЛОПАТИЙ У ДЕТЕЙ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹,
УО «Белорусский государственный аграрный технический университет»²

Проблема гломерулярного повреждения почек остается актуальной в педиатрической нефрологии в связи с многообразием причин ее развития, склонностью к прогрессированию. По данным Белорусского Центра детской нефрологии и почечной заместительной терапии в структуре причин терминальной стадии хронической болезни почек (ХБП) гломерулопатии (ГП) занимают 2-ое место. Особенности течения ГП диктуют необходимость поиска информативных предикторов риска развития неблагоприятных событий, которые позволят с высокой степенью вероятности прогнозировать и проводить профилактику почечного повреждения. Цель исследования: определение скорости прогрессирования вторичных хронических ГП у детей и установление основных факторов риска развития этого процесса. Материалы и методы. 118 пациентов, находившихся под наблюдением и лечением в Республиканском центре детской нефрологии и почечной заместительной терапии УЗ «2-я ДГКБ» г. Минска, в возрасте от 3 до 17 лет, включены в исследование. Использован метод сплошного целевого отбора пациентов с морфологически верифицированным поражением почек в рамках системного заболевания. Проведен анализ данных 4 исследуемых групп: 1) дети с СКВ, люпус нефритом (ЛН), ретроспективная группа, $n = 30$; 2) дети с СКВ, ЛН, проспективная группа, $n = 35$; 3) пациенты с нефритом вследствие IgA васкулита Шенлейн-Геноха (IgAV), $n = 33$; 4) пациенты с нефритом вследствие системного васкулита (СВ), в т. ч. АНЦА-ассоциированного (ААВ), $n = 20$. Для определения особенностей течения и прогрессирования хронических ГП методом Каплана–Мейера была изучена длительность периода от дебюта болезни до достижения 3-й стадии ХБП, а также определены предикторы, определяющие скорость прогрессирования патологии. Результаты. Проведен анализ анамнестических, клинических, лабораторных, иммунологических (концентрация в крови маркеров активации Т- и В-лимфоцитов (RANTES и BAFF), провоспалительных (каспазы 1, IL1 β и TNF α), факторов сосудистого (VEGF) и тканевого (TGF1 β) роста), метаболического статуса (адипонектина, лептина, обеситатина, витамина Д 25 (ОН)D), инструментальных, патоморфологических изменений. Каждая из переменных рассматривалась в качестве вероятного фактора риска прогрессирования хронической гломерулярной патологии. Заключение. Разработана математическая модель прогноза риска прогрессирования вторичных ГП у детей, включающая в качестве предикторов факторы риска: анамнестические факторы повреждения почек, некомплаентность к терапии, персистирующая протеинурия нефротического уровня, повышение креатинина сыворотки крови свыше 200 мкмоль/л. Прогностическая точность модели составила 93,6 % (95 % ДИ 84,8–100 %).

Ключевые слова: гломерулопатии, прогрессирование, дети.

I. A. Kozyro, A. V. Sukalo, A. P. Mirilenko

ASSESSMENT OF RISK FACTORS FOR PROGRESSION OF SECONDARY GLOMERULOPATHIES IN CHILDREN

The problem of glomerular kidney damage remains relevant in pediatric nephrology due to the variety of reasons for its development and tendency to progression. According to the data of the Belarusian Center for Pediatric Nephrology and Renal Replacement Therapy, glomerulopathies (GP) occupy 2nd place in the structure of the causes of end-stage chronic kidney disease (CKD). The peculiarities of the course of GP dictate the need to search for informative predictors of the risk of adverse events, which will predict and prevent renal damage with a high degree of probability. Purpose of the study: to determine the rate of progression of secondary GP in children and to establish the main risk factors for its development. Materials and methods. 118 patients who were under

observation and treatment at the Belarusian Center for Pediatric Nephrology and Renal Replacement Therapy of the "2nd Children's City Clinical Hospital" in Minsk, aged 3 to 17 years, were included in the study. We used the method of continuous targeted selection of patients with morphologically verified kidney damage due to the systemic disease. The analysis of the data of 4 study groups was carried out: 1) children with SLE, lupus nephritis (LN), retrospective group, n = 30; 2) children with SLE, LN, prospective group, n = 35; 3) patients with nephritis due to IgA vasculitis Schoenlein-Henoch (IgAV), n = 33; 4) patients with nephritis due to systemic vasculitis (SV), including ANCA-associated (AAV), n = 20. The duration of the period from the onset of the disease to reaching the 3rd stage of CKD and predictors that determine the rate of progression of GP using Kaplan-Meier method was studied. Results. Anamnestic, clinical, laboratory, immunological (blood concentration of markers of T and B lymphocyte activation RANTES and BAFF), proinflammatory (caspase 1, IL1 β and TNF α), vascular (VEGF) and tissue (TGF1 β) growth factors), metabolic status (adiponectin, leptin, obestatin, vitamin D 25 (OH) D), instrumental, morphological changes were analyzed. Each of the variables was considered as a likely risk factor for the progression of GP. Conclusion. A mathematical model has been developed for predicting the risk of progression of secondary GP in children, including risk factors as predictors: anamnestic factors of kidney damage, non-compliance with therapy, persistent nephrotic proteinuria, increased serum creatinine over 200 $\mu\text{mol/l}$. The predictive accuracy of the model was 93,6 % (95 % CI 84,8–100 %).

Key words: glomerulopathies, progression, children.

Термин гломерулопатии (ГП) является собирательным для гетерогенной группы заболеваний почек с различной этиологией, патогенезом, клинико-морфологическими проявлениями, течением и исходом, основным признаком которых является первичное поражение гломерулы (клубочка). В последующем в патологический процесс могут вовлекаться другие почечные структуры – каналцы, сосуды, интерстиций. Сочетание поражения гломерулярного и остальных отделов нефрона встречается во всех случаях прогрессирования патологии почек вне зависимости от первичного вовлечения, что лежит в основе концепции «хронической болезни почек» (ХБП). Именно концепция ХБП устанавливает идентичность основных механизмов прогрессии различных форм нефропатий и дает возможность выработать единые схемы консервативной нефропротективной терапии и профилактики, позволяющие в определенной мере предупреждать и достаточно эффективно контролировать течение болезни, отдалая формирование терминальной стадии хронической почечной недостаточности (тХПН) и начало заместительной почечной терапии (ЗПТ).

Цель исследования: определение скорости прогрессирования вторичных хронических гломерулопатий (ГП) у детей и установление основных факторов риска развития этого процесса.

Материалы и методы. 118 пациентов, находившихся под наблюдением и лечением в Республиканском центре детской нефрологии и почечной заместительной терапии УЗ «2-я ДГКБ» г. Минска, в возрасте от 3 до 17 лет, включено в исследование. Использован метод сплошного целевого отбора пациентов с морфологически верифицированным поражением почек в рамках системного заболевания. Проведен анализ данных 4 исследуемых групп: 1) дети с СКВ, люпус нефритом (ЛН), ретроспективная группа, n = 30 (22 де-

вочки, 8 мальчиков, период наблюдения 1998–2012 гг.; 2) дети с СКВ, ЛН, проспективная группа, n = 35 (31 девочка, 4 мальчика), период наблюдения 2013–2020 гг.; 3) пациенты с нефритом вследствие IgA васкулита Шенлейн-Геноха (IgAV), n = 33 (13 девочек, 20 мальчиков); 4) пациенты с нефритом вследствие системного васкулита (СВ), в т. ч. АНЦА-ассоциированного (ААВ), n = 20 (15 девочек и 5 мальчиков), период наблюдения 2013–2020 гг. Для определения особенностей течения и прогрессирования хронических ГП методом Каплана–Мейера была изучена длительность периода от дебюта болезни до достижения 3-й стадии ХБП, а также определены предикторы, определяющие скорость прогрессирования патологии. Выбор достижения 3-й стадии ХБП в качестве конечной точки обусловлен тем, что снижение СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² отражает гибель более 50 % нефронов и является необратимым.

Для определения концентрации в сыворотке крови маркеров активации Т- и В-лимфоцитов использовали иммуноферментные (ИФА) тест-системы (RANTES производителей «Кусабио» (Китай), BAFF «Кусабио» (Китай), провоспалительных молекул (caspase1 «Кусабио» (Китай), TNF α («Вектор-Бест» (Россия), IL1 β («Вектор-Бест» (Россия)), факторов сосудистого эндотелиального и тканевого роста (VEGF «Кусабио» (Китай), TGF β «DRG» (Германия)). Исследования проводились дважды – в период активных проявлений болезни и ремиссии. В качестве предикторов метаболических нарушений исследованы липидный профиль, уровень мочевого кислоты, глюкозы. Концентрация витамина Д в сыворотке крови определена с помощью ИФА тест-систем производителей «Euroimmune» (Германия), лептина («Кусабио» (Китай), адипонектина («DRG» (Германия)), обестатина «Кусабио» (Китай). С целью оценки факторов кардиоваскулярного риска проанализированы результаты

суточного мониторинга АД (СМАД), ЭКГ, ЭХО-КГ с расчетом массы (МЛЖ) и индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), относительной толщины стенки левого желудочка (ОТСЛЖ), УЗИ брахиоцефальных артерий (БЦА) с измерением толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ). Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программного пакета Statistica 10.0 (для выявления статистической значимости использован непараметрический критерий Манна-Уитни, прогностическая значимость факторов рассчитана с помощью логистической регрессии) и программы Microsoft Excel.

Результаты и обсуждение

Для оценки вероятности наличия факторов прогрессирования проведен исторический проспективный анализ данных историй болезни детей с вторичным нефритом вследствие СКВ и группы сравнения – 30 пациентов с первичными ГП. Вероятные факторы риска, ассоциированные с прогрессированием вторичных ГП (СКВ, ЛН) у детей приведены в таблице 1.

Таблица 1. Диагностическая значимость факторов риска, ассоциированных с прогрессированием вторичных ГП (ретроспективная группа СКВ, ЛН)

Факторы	ОШ (± 95 ДИ)	p
Персистирующая протеинурия нефротического уровня	ОШ = 25,6 (± 95 ДИ 2,54–257,57)	0,006
Длительность постановки диагноза СКВ, ЛН	ОШ = 16,0 (± 95 ДИ 89,69–167,10)	0,017
Кожный васкулит	ОШ = 8,75 (± 95 ДИ 1,39–54,79)	0,02
Мужской пол	ОШ = 7,5 (± 95 ДИ 1,25–45,15)	0,028

В связи с вынужденно малой выборкой пациентов группы СКВ, ЛН, мы предположили, что, возможно, увеличение размера исследуемой группы позволит рассмотреть в качестве вероятных следующие факторы риска прогрессирования: 1) поражение почек в первые 6 месяцев от дебюта СКВ (ОШ = 5,0, (± 95 ДИ 0,04–1,07, $p = 0,06$); 2) уровень альбумина сыворотки крови в дебюте болезни (ОШ = 5,0, (± 95 ДИ 0,87–28,86, $p = 0,07$); 3) язвы слизистой оболочки полости рта (ОШ = 4,75, (± 95 ДИ 0,64–35,48, $p = 0,13$); 4) поражение ЖКТ (ОШ = 4,67, (± 95 ДИ 0,78–28,05, $p = 0,09$); 5) серозит (ОШ = 4,0, (± 95 ДИ 0,76–20,96, $p = 0,1$); 6) нейролюпус (ОШ = 3,4, (± 95 ДИ 0,62–18,75, $p = 0,16$). Для этого нами была сформирована когорта пациентов с СКВ, ЛН ($n = 35$), прослеженная лонгитудинально. Анализ данных «почечной» выживаемости по Z критерию двухстороннему показал, что однолетняя выживаемость (% (SE %)) у пациентов проспективной группы составила 88 % (6 %) против ретроспективной группы 80 % (7 %) $p = 0,377$, 3-летняя – 88 % (6 %) против 63 % (10 %) $p = 0,018$, 5-летняя – 88 % (6 %) против 63 % (10 %) $p = 0,018$ и 10-летняя – 69 % (13 %) против 39 % (15 %) $p = 0,015$, соответственно.

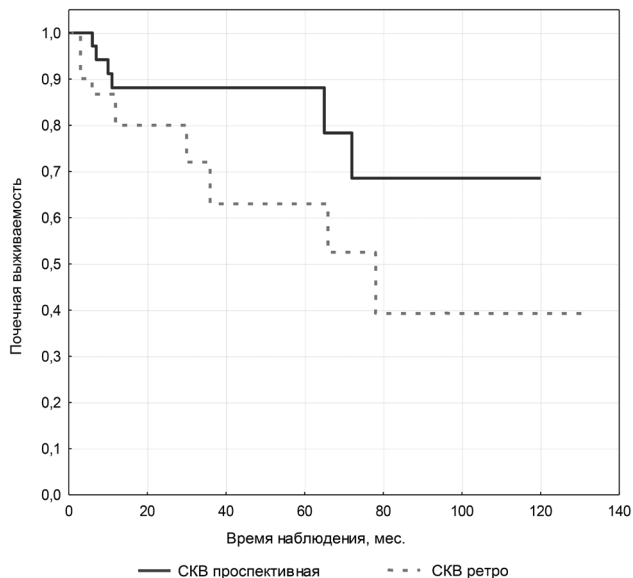


Рисунок 1. Результаты анализа «почечной выживаемости по методу Каплан-Майер у детей СКВ, ЛН ретроспективной в сравнении с СКВ, ЛН проспективной группой

Результаты анализа «почечной выживаемости по методу Каплан-Майер у детей с СКВ, ЛН ретроспективной в сравнении с проспективной группой представлены на рис. 1.

По результатам расчета абсолютного риска прогнозирования индивидуального события (АР) и ДИ составлена таблица прогностической значимости факторов, ассоциированных с прогрессированием у пациентов проспективной группы с СКВ, ЛН (таблица 2).

Таблица 2. Прогностическая значимость факторов, ассоциированных с прогрессированием СКВ, ЛН

Факторы	Риск прогрессирования АР (± 95 %ДИ)	p
Тяжелый высокоактивный дебют СКВ, ЛН (лечение до биопсии)	27 % (8–55 %)	0,03
Рецидивирующее течение	27 % (8–55 %)	0,03
Некомплаентность к терапии	75 % (19–99 %)	0,002
Креатинин в дебюте болезни свыше 100 мкмоль/л	44 % (14–79 %)	0,002
Мочевина в дебюте болезни свыше 10 ммоль/л	36 % (11–69 %)	0,006
СКФ в дебюте болезни менее 85 мл/мин	40 % (12–74 %)	0,004
Поражение легких	57 % (18–90 %)	0,001
VEGF в период ремиссии > 420	100 % (16–100 %)	0,001
TNF α в период ремиссии > 50	60 % (15–95 %)	0,003
Уровень лептина > 2142	33 % (7–70 %)	0,02

Результаты анализа «почечной выживаемости по методу Каплан-Майер у детей с нефритом вследствие IgA васкулита ШГ представлены на рис. 2. Однолетняя почечная выживаемость составила 100 % (0 %), трёхлетняя 97 % (3 %), 5-летняя 97 % (3 %) 10-летняя 68 % (14 %).

Прогностическая значимость факторов, ассоциированных с прогрессированием у детей с нефритом вследствие IgA васкулита ШГ приведена в таблице 3.

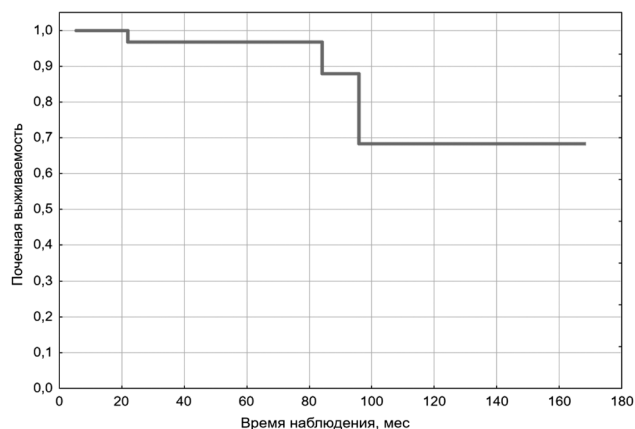


Рисунок 2. Результаты анализа «почечной выживаемости» по методу Каплан-Майер у детей с нефритом вследствие IgA васкулита ШГ

Результаты анализа «почечной выживаемости» по методу Каплан-Майер у детей с нефритом вследствие СВ представлены на рис. 3. Однолетняя почечная выживаемость у детей с нефритом вследствие СВ составила 65 % (11 %), трёхлетняя 56 % (13 %), пятилетняя 56 % (13 %).

Прогностическая значимость факторов, ассоциированных с прогрессированием у детей с нефритом вследствие СВ представлена в таблице 4.

Результаты анализа «почечной выживаемости» по методу Каплан-Майер у детей объединенной группы с нефритом вследствие СКВ, ЛН, с нефритом вслед-

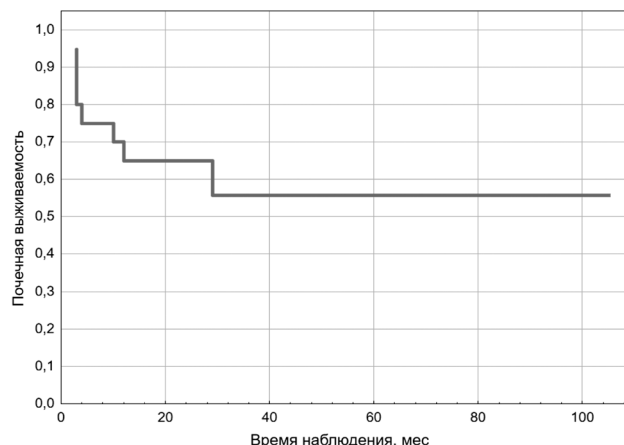


Рисунок 3. Результаты анализа «почечной выживаемости» по методу Каплан-Майер у детей с нефритом вследствие СВ

вследствие IgA васкулита ШГ и нефритом при СВ (n = 88) представлены на рис. 4.

Объединение все пациентов с вторичными нефритами показало, что однолетняя выживаемость (% (SE %)) в общей группе составляет 87 % (4 %), 3-летняя – 84 % (4 %), 5-летняя – 84 % (4 %), 10-летняя – 60 % (10 %) (рис. 5).

Методом мультивариантной логистической регрессии было выявлено, что анамнестические факторы повреждения почек (масса ребенка при рождении менее 2500 г, длина менее 45 см, срок гестации (менее 37 недель), некомплаентность к терапии, персистирующая протеинурия нефротического уровня,

Таблица 3. Прогностическая значимость факторов, ассоциированных с прогрессированием у детей с нефритом вследствие IgA васкулита ШГ

Факторы	Риск прогрессирования AR (± 95 %ДИ)	p
Персистирующая АГ	60 % (15–95 %)	0,002
Персистирующая высокая активность болезни (необходимость пульс терапии циклофосфаном)	50 % (7–93 %)	0,03
Депозиты IgM > 1+ в ткани почки	33 % (0–21 %)	0,04
VEGF в период ремиссии >200	30 % (7–62 %)	0,046
IL1β в период ремиссии 28	50 % (12–88 %)	0,008
TNFα в период ремиссии >50	100 % (16–100 %)	0,009
Уровень лептина > 2000	50 % (7–93 %)	0,04
Уровень deGal-IgA > 18	38 % (9–76 %)	0,01
Уровень proBNP > 160	67 % (9–99 %)	0,02

Таблица 4. Прогностическая значимость факторов, ассоциированных с прогрессированием у детей с нефритом вследствие СВ

Факторы	Риск прогрессирования AR (± 95 %ДИ)	p
Рецидивирующее течение	88 % (47–99 %)	<0,001
Персистирующая протеинурия нефротического уровня	62 % (32–86 %)	0,015
Уровень креатинина в дебюте >300 мкмоль/л	100 % (29–100 %)	0,049
Снижение СКФ в дебюте <45мл/мин	70 % (35–93 %)	0,02
VEGF в период ремиссии >150	83 % (36–99 %)	0,01
Лимфопения в дебюте <25 %	60 % (27–86 %)	0,013
Уровень адипонектина <24	55 % (23–83 %)	0,04
Уровень обестатина <50	55 % (23–83 %)	0,04

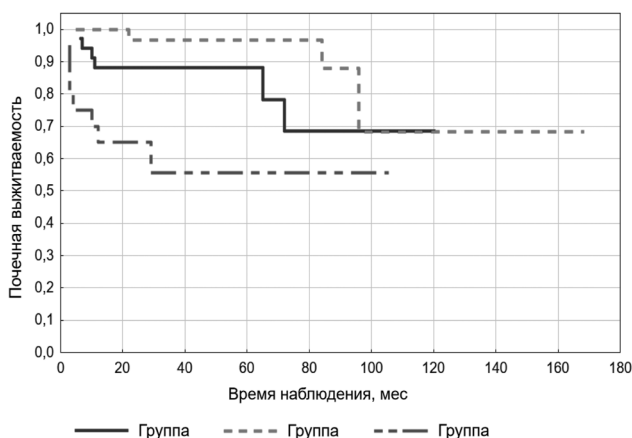


Рисунок 4. Результаты анализа «почечной выживаемости» по методу Каплан-Майер у детей с нефритом вследствие СКВ, ЛН (синяя сплошная линия), с нефритом вследствие IgA васкулита ШГ (красная пунктирная линия) и нефритом при СВ (зеленая пунктирная линия)

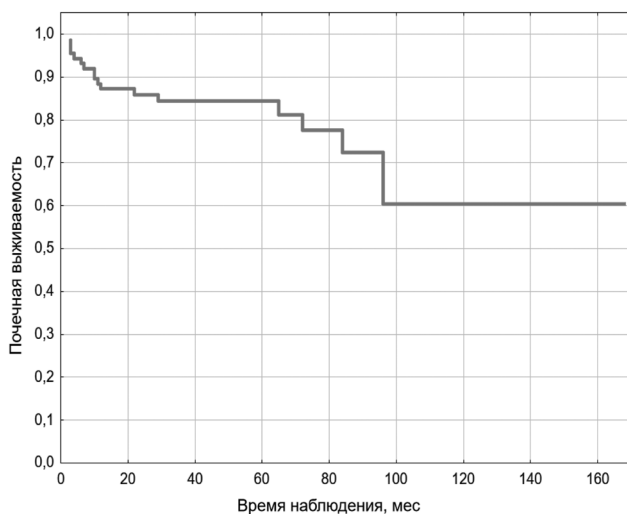


Рисунок 5. Результаты анализа «почечной выживаемости» по методу Каплан-Майер у пациентов с вторичными нефритами повышение креатинина сыворотки крови свыше 200 мкмоль/л могут быть использованы для построения математической модели прогноза риска прогрессирования вторичных ГП у детей (табл. 6).

Разработана математическая модель прогноза риска прогрессирования вторичных ГП у детей, вклю-

Таблица 6. Предикторы прогрессирования вторичных ГП у детей

Предикторы	B	p	Exp (B) (95 % ДИ)
Анамнестические факторы повреждения почек	4,776	0,002	118,7 (6,2–2282,7)
Некомплаентность к терапии	3,101	0,048	22,2 (1,1–483,0)
Персистирующая протеинурия нефротического уровня	3,062	0,016	21,4 (1,8–258,3)
Креатинин сыворотки крови > 200 мкмоль/л	3,663	0,035	39,0 (1,3–1170,8)
Константа	-4,732	<0,001	0,009

чающая в качестве предикторов факторы риска: анамнестические факторы повреждения почек, некомплаентность к терапии, персистирующая протеинурия нефротического уровня, повышение креатинина сыворотки крови свыше 200 мкмоль/л. Прогностическая точность модели составила 93,6 % (95 % ДИ 84,8–100 %). На основе разработанной модели будет создана классификационная схема, позволяющая вычислить принадлежность пациента к группе высокого риска прогрессирования на основе подсчета баллов. Схема предлагает два варианта диагностики. В первом варианте чувствительность составит 73,3 %, специфичность – 89,0 %, ПЦПР – 57,9 %, во втором – чувствительность 100 % (95 % ДИ 79,6–100 %), специфичность – 71,2 %, ПЦПР – 42 %.

Литература

1. Wong, C. J., Moxey-Mims M., Jerry-Fluker J., Warady B. A., Furth S. L. CKiD (CKD in children) prospective cohort study: a review of current findings // *Am J. Kidney Dis.* – 2012. – Vol. 60(6). – P. 1002–11. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.07.018. Epub 2012 Sep 28.
2. Wong, C. S., Pierce C. B., Cole S. R., Warady B. A., Mak R. H., Benador N. M., Kaskel F., Furth S. L., Schwartz G. J. CKiD Investigators. 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. 812–9. doi: 10.2215/CJN.01780408. Epub 2009 Mar 18.
3. Winnicki, E., McCulloch C. E., Mitsnefes M. M., Furth S. L., Warady B. A., Ku E. Use of the Kidney Failure Risk Equation to Determine the Risk of Progression to End-stage Renal Disease in Children With Chronic Kidney Disease // *JAMA Pediatr.* – 2018. – Vol. 172(2). – P. 174–180. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.4083.
4. Webb, N. J., Shahinfar S., Wells T. G., Massaad R., Gleim G. W., Santoro E. P., Sisk C. M., Lam C. Losartan and enalapril are comparable in reducing proteinuria in children // *Kidney Int.* – 2012. – Vol. 82(7). – P. 819–26. doi: 10.1038/ki.2012.210. Epub 2012 Jun 27.
5. Warady, B. A., Abraham A. G., Schwartz G. J., Wong C. S., Muñoz A., Betoko A., Mitsnefes M., Kaskel F., Greenbaum L. A., Mak R. H., Flynn J., Moxey-Mims M. M., Furth S. Predictors of Rapid Progression of Glomerular and Nonglomerular Kidney Disease in Children and Adolescents: The Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) Cohort // *Am J Kidney Dis.* – 2015. – Vol. 65(6). – P. 878–88. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.01.008. Epub 2015 Mar 19.
6. van Biljon, I., Meyers A. M. Paediatric chronic kidney disease // *S Afr Med J.* – 2015. – Vol. 105(4). – P. 316–9. doi: 10.7196/samj.9532.
7. Uemura, O., Ishikura K., Kaneko T., Hirano D., Hamasaki Y., Ogura M., Mikami N., Gotoh Y., Sahashi T., Fujita N., Yamamoto M., Hibino S., Nakano M., Wakano Y., Honda M. Perinatal factors contributing to chronic kidney disease in a cohort of Japanese children with very low birth weight // *Pediatr Nephrol.* – 2020. – Oct 17. doi: 10.1007/s00467-020-04791-1. Online ahead of print.
8. Uwaezuoke, S. N., Ayuk A. C., Muoneke V. U., Mbanefo N. R. Chronic kidney disease in children: Using novel biomarkers as predictors of disease // *Saudi J Kidney Dis Transpl.* – 2018. – Vol. 29(4). – P. 775–784. doi: 10.4103/1319-2442.239657.
9. Stritzke, A., Thomas S., Amin H., Fusch C., Lodha A. Renal consequences of preterm birth // *Mol Cell Pediatr.* – 2017. – № 4(1). – P. 2. doi: 10.1186/s40348-016-0068-0. Epub 2017 Jan 18.

10. Staples, A., Wong C. Risk factors for progression of chronic kidney disease // *Curr Opin Pediatr*. 2010 Apr;22(2):161–9. doi: 10.1097/MOP.0b013e328336ebb0.

11. Stern-Zimmer, M., Calderon-Margalit R., Skorecki K., Vivante A. Childhood risk factors for adulthood chronic kidney disease // *Pediatr Nephrol*. – 2020. – Jun 4. doi: 10.1007/s00467-020-04611-6. Online ahead of print.

12. Staples, A. O., Greenbaum L. A., Smith J. M., Gipson D. S., Filler G., Warady B. A., Martz K., Wong C. S. Association between clinical risk factors and progression of chronic kidney disease in children // *Clin J Am Soc Nephrol*. – 2010. – Vol. 5(12). – P. 2172–9. doi: 10.2215/CJN.07851109. Epub 2010 Sep 2.

References

1. Wong, C. J., Moxey-Mims M., Jerry-Fluker J., Warady B. A., Furth S. L. CKiD (CKD in children) prospective cohort study: a review of current findings // *Am J Kidney Dis*. – 2012. – Vol. 60(6). – P. 1002–11. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.07.018. Epub 2012 Sep 28.

2. Wong, C. S., Pierce C. B., Cole S. R., Warady B. A., Mak R. H., Benador N. M., Kaskel F., Furth S. L., Schwartz G. J. CKiD Investigators. 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. 812–9. doi: 10.2215/CJN.01780408. Epub 2009 Mar 18.

3. Winnicki, E., McCulloch C. E., Mitsnefes M. M., Furth S. L., Warady B. A., Ku E. Use of the Kidney Failure Risk Equation to Determine the Risk of Progression to End-stage Renal Disease in Children With Chronic Kidney Disease // *JAMA Pediatr*. – 2018. – Vol. 172(2). – P. 174–180. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.4083.

4. Webb, N. J., Shahinfar S., Wells T. G., Massaad R., Gleim G. W., Santoro E. P., Sisk C. M., Lam C. Losartan and enalapril are comparable in reducing proteinuria in children // *Kidney Int*. – 2012. – Vol. 82(7). – P. 819–26. doi: 10.1038/ki.2012.210. Epub 2012 Jun 27.

5. Warady, B. A., Abraham A. G., Schwartz G. J., Wong C. S., Muñoz A., Betoko A., Mitsnefes M., Kaskel F., Greenbaum L. A.,

Mak R. H., Flynn J., Moxey-Mims M. M., Furth S. Predictors of Rapid Progression of Glomerular and Nonglomerular Kidney Disease in Children and Adolescents: The Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) Cohort // *Am J Kidney Dis*. – 2015. – Vol. 65(6). – P. 878–88. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.01.008. Epub 2015 Mar 19.

6. van Biljon, I., Meyers A. M. Paediatric chronic kidney disease // *S Afr Med J*. – 2015. – Vol. 105(4). – P. 316–9. doi: 10.7196/samj.9532.

7. Uemura, O., Ishikura K., Kaneko T., Hirano D., Hamasaki Y., Ogura M., Mikami N., Gotoh Y., Sahashi T., Fujita N., Yamamoto M., Hibino S., Nakano M., Wakano Y., Honda M. Perinatal factors contributing to chronic kidney disease in a cohort of Japanese children with very low birth weight // *Pediatr Nephrol*. – 2020. – Oct 17. doi: 10.1007/s00467-020-04791-1. Online ahead of print.

8. Uwaezuoke, S. N., Ayuk A. C., Muoneke V. U., Mbanefo N. R. Chronic kidney disease in children: Using novel biomarkers as predictors of disease // *Saudi J Kidney Dis Transpl*. – 2018. – Vol. 29(4). – P. 775–784. doi: 10.4103/1319-2442.239657.

9. Stritzke, A., Thomas S., Amin H., Fusch C., Lodha A. Renal consequences of preterm birth // *Mol Cell Pediatr*. – 2017. – № 4(1). – P. 2. doi: 10.1186/s40348-016-0068-0. Epub 2017 Jan 18.

10. Staples, A., Wong C. Risk factors for progression of chronic kidney disease // *Curr Opin Pediatr*. 2010 Apr;22(2):161–9. doi: 10.1097/MOP.0b013e328336ebb0.

11. Stern-Zimmer, M., Calderon-Margalit R., Skorecki K., Vivante A. Childhood risk factors for adulthood chronic kidney disease // *Pediatr Nephrol*. – 2020. – Jun 4. doi: 10.1007/s00467-020-04611-6. Online ahead of print.

12. Staples, A. O., Greenbaum L. A., Smith J. M., Gipson D. S., Filler G., Warady B. A., Martz K., Wong C. S. Association between clinical risk factors and progression of chronic kidney disease in children // *Clin J Am Soc Nephrol*. – 2010. – Vol. 5(12). – P. 2172–9. doi: 10.2215/CJN.07851109. Epub 2010 Sep 2.

Поступила 15.01.2021 г.