



**УНИВЕРЗИТЕТ “ СВ.КИРИЛ И МЕТОДИЈ”
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ- СКОПЈЕ**



Оливера Виктор Јорданова

**СЕРУМ ЦИСТАТИН Ц И УРИНАРНИ БИОМАРКЕРИ ВО
ЕВАЛУАЦИЈА НА ХРОНИЧНА БУБРЕЖНА БОЛЕСТ ВО ДЕТСКА
ВОЗРАСТ**

Докторски труд

Скопје, 2026



УНИВЕРЗИТЕТ “ СВ.КИРИЛ И МЕТОДИЈ”
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ- СКОПЈЕ



Оливера Виктор Јорданова

СЕРУМ ЦИСТАТИН Ц И УРИНАРНИ БИОМАРКЕРИ
ВО ЕВАЛУАЦИЈА НА ХРОНИЧНА БУБРЕЖНА БОЛЕСТ
ВО ДЕТСКА ВОЗРАСТ

Докторски труд

Скопје, 2026

Докторанд:

ОЛИВЕРА ВИКТОР ЈОРДАНОВА

СЕРУМ ЦИСТАТИН Ц И УРИНАРНИ БИОМАРКЕРИ ВО ЕВАЛУАЦИЈА НА
ХРОНИЧНА БУБРЕЖНА БОЛЕСТ ВО ДЕТСКА ВОЗРАСТ

Ментор:

Проф. д-р ВЕЛИБОР ТАСИЌ

ЈЗУ Универзитетска Клиника за детски болести

Комисија за одбрана:

Проф. д-р СВЕТЛАНА ЦЕКОВСКА, (претседател)

Институт за медицинска и експериментална биохемија

Проф. д-р КАТЕРИНА ТОШЕВСКА ТРАЈКОВСКА

Институт за медицинска и експериментална биохемија

Проф. д-р СОЊА ТОПУЗОВСКА

Институт за медицинска и експериментална биохемија

Проф. д-р АЛЕКСАНДРА ЈАНЧЕВСКА

ЈЗУ Универзитетска Клиника за детски болести

Научна област:

ПЕДИЈАТРИСКА НЕФРОЛОГИЈА

Датум на одбрана: 21 Септември 2026 година

БЛАГОДАРНОСТ

Изразувам искрена благодарност до колегите Бојан и Иван кои несебично придонесоа за реализацијата на оваа студија.

Благодарност до мојата колешка Нора за континуираната стручна поддршка од областа на детска нефрологија

Благодарност му упатувам на мојот ментор, проф. д-р Велибор Тасиќ, за професионалната посветеност и високите човечки и етички вредности со кои ме водеше низ целиот процес на научната работа.

Благодарност на мојата пријателка Даниела која ми помогна во техничката изработка на оваа студија.

Посебна и длабока благодарност упатувам до моите родители, за нивната безусловна љубов, постојаната поддршка и вербата во мене, кои беа од непроценливо значење и го направија овој успехвозможен.

Посебна и длабока благодарност упатувам до мојот брат и мојата снаа и внук Виктор, кои со својата несебична поддршка и тивка сила беа моја потпора во секој чекор и неизмерна инспирација низ целиот овој пат.

Искрена благодарност до мојата тетка и тетин, за нивната несебична поддршка, грижа и охрабрување во текот на целиот процес.

Посебна благодарност до моето сонце, кој ми дарува љубов, енергија и сила во секој момент овие години.

СЕРУМ ЦИСТАТИН Ц И УРИНАРНИ БИОМАРКЕРИ ВО ЕВАЛУАЦИЈА НА ХРОНИЧНА БУБРЕЖНА БОЛЕСТ ВО ДЕТСКА ВОЗРАСТ

АПСТРАКТ

Вовед: Хроничната бубрежна болест (ХББ) е долготрајно заболување при кое со текот на времето постепено се намалува функцијата на бубрезите. Таа може значително да влијае врз здравјето, растот и секојдневниот живот на детето, но и врз целото семејство. Затоа, особено е важно болеста да се открие навреме, правилно да се процени оштетувањето на бубрезите и што порано да се започне со соодветно лекување. На тој начин може да се забави нејзиното напредување и да се овозможи подобар и поквалитетен живот на децата со ХББ.

Цели: Целите на истражувањето беа да се проценат демографските, клиничките и прогностичките карактеристики на децата со хронична бубрежна болест; да се утврди застапеноста на метаболичките нарушувања, вклучувајќи хипокалцемија, хиперфосфатемија и метаболна ацидоза, во различните испитувани групи; и да се оцени значењето на серумскиот цистатин Ц како ран показател на нарушената бубрежна функција. Дополнително, целта беше да се анализираат вредностите на уринарните биомаркери кај децата со прогресија на ХББ и да се направи нивна споредба, заедно со серумскиот цистатин Ц, меѓу различните етиолошки групи. Врз основа на добиените наоди, беше предвидено креирање оптимизиран дијагностички алгоритам за следење, прогностичка проценка и навремено терапевтско насочување на децата со хронична бубрежна болест.

Материјал и методи: Истражувањето беше спроведено на ЈЗУ Универзитетска клиника за детски болести – Скопје, како ретроспективно-проспективна студија. Во него беа вклучени 170 пациенти на возраст од два месеца до 14 години, прегледани во специјалистичко-консултативната нефролошка амбуланта и/или лекувани на Одделот за нефрологија во периодот од 1 јануари 2019 до 31 декември 2024 година. Кај испитаниците постоеја клинички симптоми и знаци, лабораториски наоди и/или резултати од визуелизациски испитувања што укажуваа на хронична бубрежна болест. Во зависност од основното заболување, пациентите беа распределени во четири групи. Во првата група беа вклучени деца со конгенитални аномалии на бубрезите и уринарниот тракт, во втората – деца со тубулопатии и метаболни заболувања со ренална зафатеност, во третата – пациенти со гломерулопатии, а во четвртата – пациенти со други нефролошки и уролошки заболувања. Групите беа споредувани според стадиумот на ХББ, бубрежната функција, серумскиот креатинин, серумскиот цистатин Ц, уринарниот NGAL, уринарниот $\beta 2$ -микроглобулин и микроалбуминот во урината.

Анализирани беа и присуството на протеинурија, хиперфосфатемија, хипокалцемија, метаболна ацидоза и анемија.

Резултати: Во истражувањето беа опфатени 170 деца со дијагностицирана хронична бубрежна болест, од кои 94 (55,29%) беа од машки, а 76 (44,71%) од женски пол. Од урбана средина потекнуваа 115 испитаници (67,65%). При првичната проценка беше утврдена висока застапеност на покачени вредности на испитуваните биомаркери. Покачен уринарен NGAL имаа 88,82% од децата, зголемени вредности на серумскиот цистатин Ц беа регистрирани кај 94,71%, покачен микроалбумин во урината кај 87,65%, а зголемен уринарен β 2-микроглобулин кај 88,82% од испитаниците. На контролниот преглед беше забележано намалување на процентот на деца со покачени биомаркери. Зголемени вредности на уринарниот NGAL беа присутни кај 16,47% од испитаниците, на серумскиот цистатин Ц кај 54,71%, на микроалбуминот кај 40,59%, а на уринарниот β 2-микроглобулин кај 32,94% од децата. Разликата во распределбата на нормалните и покачените вредности на биомаркерите меѓу првиот и контролниот преглед беше статистички значајна ($p < 0,0001$). Статистички значајна разлика беше утврдена и во стадиумот на болеста на контролниот во однос на првиот преглед ($p < 0,000001$). Просечната вредност на стапката на гломеруларна филтрација при првиот преглед изнесуваше $61,09 \pm 16,5 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, додека при контролниот преглед изнесуваше $90,80 \pm 28,9 \text{ mL/min/1,73 m}^2$. Просечното зголемување од $29,71 \pm 20,7 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ беше статистички значајно ($p < 0,0001$).

Заклучоци: Серумскиот цистатин Ц се покажа како чувствителен и сигурен биомаркер за рано откривање на нарушувањата на гломеруларната филтрација кај педијатриските пациенти со хронична бубрежна болест. Неговата помала зависност од возраста, полот, мускулната маса и нутритивниот статус, во споредба со серумскиот креатинин, му дава особена вредност при проценката на бубрежната функција во детската возраст. Испитуваните уринарни биомаркери овозможуваат дополнителна проценка на видот и степенот на бубрежното оштетување, како и следење на промените во текот на лекувањето. Нивната комбинирана примена со серумскиот цистатин Ц придонесува за попрецизна стратификација на пациентите, навремено препознавање на прогресијата и индивидуализирано дијагностичко и терапевтско постапување. Значајното подобрување на биомаркерските вредности и на стапката на гломеруларна филтрација при контролниот преглед ја потврдува важноста на раното откривање, континуираното следење и етиолошки насочениот третман кај децата со ХББ.

Клучни зборови: Хронична бубрежна болест (ХББ), Серумскиот цистатин Ц, уринарни биомаркери.

SERUM CYSTATIN C AND URINARY BIOMARKERS IN THE EVALUATION OF CHRONIC KIDNEY DISEASE IN PEDIATRIC PATIENTS

ABSTRACT

Introduction: Chronic kidney disease (CKD) is a long-term condition in which kidney function gradually declines over time. It can significantly affect a child's health, growth, and daily life, as well as the entire family. Therefore, it is particularly important to detect the disease early, accurately assess the extent of kidney damage, and initiate appropriate treatment as soon as possible. In this way, the progression of the disease can be slowed, allowing children with CKD to have a better quality of life.

Objectives: The objectives of the study were to assess the demographic, clinical, and prognostic characteristics of children with chronic kidney disease; to determine the prevalence of metabolic abnormalities, including hypocalcaemia, hyperphosphataemia, and metabolic acidosis, across the different study groups; and to evaluate the significance of serum cystatin C as an early marker of impaired kidney function. Additionally, the study aimed to analyse urinary biomarker levels in children with progressive CKD and to compare these biomarkers, together with serum cystatin C, across different aetiological groups. Based on the findings, an optimised diagnostic algorithm was proposed for monitoring, prognostic assessment, and timely therapeutic management of children with chronic kidney disease.

Materials and Methods: The study was conducted at the PHI University Clinic for Children's Diseases – Skopje as a retrospective–prospective study. It included 170 patients aged between two months and 14 years who were evaluated at the specialist nephrology outpatient clinic and/or treated at the Department of Nephrology between 1 January 2019 and 31 December 2024. The participants had clinical symptoms and signs, laboratory findings, and/or imaging results indicative of chronic kidney disease. Based on the underlying disease, the patients were divided into four groups. The first group included children with congenital anomalies of the kidneys and urinary tract; the second comprised children with tubulopathies and metabolic disorders involving the kidneys; the third consisted of patients with glomerulopathies; and the fourth included patients with other nephrological and urological disorders. The groups were compared according to CKD stage, kidney function, serum creatinine, serum cystatin C, urinary NGAL, urinary β 2-microglobulin, and urinary microalbumin levels. The presence of proteinuria, hyperphosphataemia, hypocalcaemia, metabolic acidosis, and anaemia was also analysed.

Results: The study included 170 children diagnosed with chronic kidney disease, of whom 94 (55.29%) were male and 76 (44.71%) were female. A total of 115 participants (67.65%) were

from urban areas. At the initial assessment, a high prevalence of elevated levels of the investigated biomarkers was observed. Elevated urinary NGAL levels were found in 88.82% of the children, increased serum cystatin C levels in 94.71%, elevated urinary microalbumin levels in 87.65%, and increased urinary β 2-microglobulin levels in 88.82% of the participants. At the follow-up assessment, the proportion of children with elevated biomarker levels decreased. Elevated urinary NGAL levels were present in 16.47% of the participants, increased serum cystatin C levels in 54.71%, elevated urinary microalbumin levels in 40.59%, and increased urinary β 2-microglobulin levels in 32.94% of the children. The difference in the distribution of normal and elevated biomarker levels between the initial and follow-up assessments was statistically significant ($p < 0.0001$). A statistically significant difference was also observed in the disease stage at follow-up compared with the initial assessment ($p < 0.000001$). The mean estimated glomerular filtration rate at the initial assessment was 61.09 ± 16.5 mL/min/1.73 m², compared with 90.80 ± 28.9 mL/min/1.73 m² at the follow-up assessment. The mean increase of 29.71 ± 20.7 mL/min/1.73 m² was statistically significant ($p < 0.0001$).

Conclusions: Serum cystatin C proved to be a sensitive and reliable biomarker for the early detection of impaired glomerular filtration in paediatric patients with chronic kidney disease. Compared with serum creatinine, its lower dependence on age, sex, muscle mass, and nutritional status makes it particularly valuable for assessing kidney function in children. The urinary biomarkers investigated provide an additional assessment of the type and severity of kidney damage and enable changes to be monitored during treatment. Their combined use with serum cystatin C contributes to more accurate patient stratification, timely detection of disease progression, and individualised diagnostic and therapeutic management. The significant improvement in biomarker levels and glomerular filtration rate at follow-up confirms the importance of early detection, continuous monitoring, and aetiology-directed treatment in children with CKD.

Keywords: chronic kidney disease; serum cystatin C; urinary biomarkers

Најчесто употребувани кратенки :

ХББ -Хроничната бубрежна болест (ХББ),

САКУТ-Вродените аномалии на бубрезите и уринарниот тракт (САКУТ)

GFR -Гломеруларна филтрациона рата (GFR)

SLE- Системски еритематозен лупус (SLE)

PKD -Полицистичното заболување на бубрезите (PKD)

VUR- Везикоуретерален рефлукс(VUR)

ARPKD- автозомно рецесивна полицистична бубрежна болест (ARPKD) или Алпортов синдром

ECA- еритропоеин стимулирачки агенси (ECA)

ХУС- Хемолитичко уремиски синдром (ХУС)

UTIs -Рекурентните инфекции на уринарниот тракт (UTIs)

NGAL- Неутрофил желатинозен асоциран липокалин (NGAL)

β 2М-Бета 2 микроглобулин (β 2М)

СДС-ПАГЕ -Натриум додецил сулфат–полиакриламидна гел-електрофореза (СДС-ПАГЕ)

ДМ-Дијабетес мелитус (ДМ)

РААС- Ренин–ангиотензин–алдостеронски систем (РААС)

FSGS- Фокално-сегментнагломерулосклероза(FSGS)

ТТП-Тромботична-тромбоцитопенична пурпура (ТТП)

AKI-Акутна бубрежна инсуфициенција (AKI)

MPGN-Мембранопролиферативен гломерулонефритис (MPGN)

АРДС- Акутен респираторен дистрес синдром (АРДС)

Содржина

1. ВОВЕД.....	1
1.1 Епидемиологија.....	3
1.1.1. Преваленца на хронична бубрежна болест во детска возраст.....	3
1.1.2. Инциденција на хронични бубрежни болести во детска возраст.....	5
1.1.3. Хронична бубрежна болест во детска возраст– дистрибуција по возраст	6
1.1.4. Хронична бубрежна болест во детска возрастспоред полот	6
1.1.5. Хронична бубрежна болест во детска возраст– разлики по географска положба ..	7
1.1.6. Хронична бубрежна болест во детска возраст-влијание на ризик фактори.....	8
1.2 Етиологија	10
1.2.7 Нефротоксични лекови.....	18
1.2.8 Стекнати болести.....	20
1.2.9 Фактори од животната средина	20
1.2.10 Предвременно породување и ниска родилна тежина	21
1.2.11 Идиопатски причини.....	22
1.3 Клиничка манифестација на хронична бубрежна болест.....	23
1.3.1 Застој на растот.....	23
1.3.2 Хипертензија	24
1.3.3 Едеми.....	26
1.3.4 Замор и слабост	27
1.3.5 Полиурија и ноктурија	29
1.3.6 Хематурија и протеинурија.....	30
1.3.7 Ренална остеодистрофија.....	32
1.3.8 Анемија	34
1.3.9 Невролошки симптоми	35
1.3.10 Кардиоваскуларни компликации.....	37
1.3.11 Гастроинтестинални симптоми	39
1.3.12 Психолошки проблеми и проблеми во развојот	40
1.4 Стадиум на хронична бубрежна болест	42
1.4.1 Стадиум 1 на ХББ.....	42
1.4.2 Стадиум 2 на ХББ.....	44

1.4.3 Стадиум 3 на ХББ	45
1.4.4 Стадиум 4 на ХББ	47
1.4.5 Стадиум 5 на ХББ	48
1.5 Дијагноза на хронична бубрежна болест	50
1.6 Третман на хронична бубрежна болест	55
1.7 Прогноза, исход и контрола на хронична бубрежна болест	56
1.8 Бубрежни биомаркери	58
2. МОТИВ	63
3. ЦЕЛИ НА ТРУДОТ	64
4. МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДИ	65
4.1 Критериуми за селекција	65
4.1.1 Критериуми за вклучување во студијата	65
4.1.2 Критериуми за исклучување во студијата	65
4.2 Базични клинички податоци	65
4.2.1 Лабораториски параметри	66
4.3 Поделба на пациентите со хронична бубрежна болест	67
4.4 Статистичка анализа	68
5. РЕЗУЛТАТИ	69
6. ДИСКУСИЈА	128
7. ЗАКЛУЧОЦИ	155
8. ЛИТЕРАТУРА	158

1. ВОВЕД

Хроничната бубрежна болест (ХББ), која се карактеризира со постепено намалување на функцијата на бубрезите, е сериозна причина за загриженост во здравствените системи на глобално ниво.[1] Од оваа болест заболуваат милиони луѓе ширум светот, а со тоа се наметнува и значителен товар на многу поединци, семејства, и системи за здравствена заштита. Бубрезите имаат клучна улога во одржување на целокупното здравје бидејќи филтрираат отпадни материи и вишок на течности во крвта, го регулираат балансот на електролити, произведуваат хормони кои помагаат во регулирање на крвниот притисок и стимулираат создавање на црвени крвни зрнца.[2] Постојат различни причини кои може да доведат во појава на ХББ, како што се дијабетес, хипертензија, гломерулонефритис, полицистична бубрежна болест и одредени инфекции.[3,4] Покрај тоа, одредени фактори како стареење, генетика, обезност и навики во стилот на живеење, како пушењето цигари и нездравата исхрана, може да го зголемат ризикот од развивање на хронична бубрежна болест. Еден од предизвиците поврзани со ХББ е асимптоматичноста во раните фази на болеста, што често доведува до задоцнета дијагноза. Како прогресира болеста, така може да се манифестираат и други симптоми, како замор, едеми, проблеми со концентрација, намален апетит и промени примокрењето. Ако ХББ не се третира, може да доведе до сериозни компликации, како кардиоваскуларни заболувања, анемија, коскени болести, а во последните фази и до акутна бубрежна инсуфициенција, при што е потребна дијализа или трансплантација на бубрег.[5-7] За третман на ХББ потребен е повеќестепен пристап чија цел е да го успори прогресирањето на болеста, да помогне во третирање на симптомите, како и во намалување на ризикот од компликации. Овој пристап вклучува промени во начинот на живеење на пациентот (на пример, придржување до здрав начин на исхрана, редовна физичка активност и откажување од пушење), контрола на веќе постоечки како дијабетес и хипертензија, и примање терапија за управување со симптомите и компликациите од болеста.[7-9]

Раното откривање и интервенција имаат клучна улога во ефикасниот третман на ХББ и подобрувањето на здравствениот исход. Со помош на редовни скрининг тестови, како што се регулирање на крвниот притисок, анализа на уринарниот албумин и одредување на

серумската концентрација на креатинин, хроничната бубрежна болест може да се открие во раните фази, кога интервенцијата е и најефикасна.

Подигнувањето на свеста за ХББ, промовирањето превентивни мерки и подобрувањето на пристапот до услугите на здравствената заштита се најважните стратегии за справување со овој сè позагрижувачки проблем во јавното здравство.[9,10] Преку заедничка соработка на различните сектори во јавното здравство, креаторите на политики, здравствените работници и заедниците може да ги постигнат целите за намалување на товарот од справување со ХББ и подобрување на квалитетот на живот на заболените поединци.

Дефинирањето на хроничната бубрежна болест може да помогне во дијагностицирање на заболените, што пак може да доведе до рано оздравување. За таа цел, иницијативата за одредување на квалитетот на исход при бубрежни заболувања (KDOQI) при Националната бубрежна фондација на САД (NKF) го дефинира хроничното бубрежно заболување како „постоење на докази за структурни или функционални абнормалности на бубрезите (абнормалности во уриноанализата, медицинскиот имиџинг, или хистолошките испитувања) кои траат најмалку три месеци, со или без намалување на стапката на гломеруларната филтрација (GFR), која што се дефинира според GFR како пониска од 60 ml/min/ 1,73 m².“[11,12]

Хроничната бубрежна болест (ХББ) во детска возраст претставува значителен предизвик во медицината бидејќи не е во прашање единствено здравјето на децата, туку и нивниот целокупен квалитет на живот и здравје на долгорочен план. Иако оваа болест релативно ретко се јавува кај деца, при ХББ во детска возраст треба да се земат во предвид и да се разгледаат исклучителни комплексности кои бараат специјализирана нега и внимание. Хроничната бубрежна болест, којашто се дефинира врз основа на бубрежно оштетување или намалена бубрежна функција во времетраење од три месеци или подолго, опфаќа широк спектар на заболувања, од полесни до потешки, секое со своја етиологија, прогресија и терапевтски стратегии.[13]

ХББ во детска возраст може да биде предизвикана одвродена аномалија, наследна болест, или стекната болест, но и да се јави како секундарна болест кај пациенти со други состојби, како дијабетес или хипертензија. За да се дијагностицира ХББ во детска возраст, потребен е мултидисциплинарен пристап кој ќе вклучи тим на специјалисти во областа

напедијатриската нефрологија, но и педијатри, уролози, и лекари од други специјалистички гранки на медицината.[14,15] Навремената и точна дијагноза е од суштинско значење за имплементирање на соодветни интервенции кои имаат за цел да ја зачуваат функцијата на бубрезите, да помогнат во справување со потенцијалните компликации и да го оптимизираат растот и развојот на деца. Покрај напредокот во медицинското дијагностицирање и во методите на третирање на болеста, ХББ во детска возраст сè уште тесно се поврзува со значителна стапка на морбидитет и морталитет, како и со долгорочни компликации како застој во растот, кардиоваскуларни заболувања и нарушен неврокогнитивен развој. Раната детекција, целокупното менаџирање на болеста, и континуираната поддршка се од огромна важност за грижата на децата со хронична бубрежна болест.[16,17]

1.1 Епидемиологија

Хроничната бубрежна болест во детска возраст се јавува релативно ретко, но сепак е значителна причина за загриженост во здравствениот систем на глобално ниво. Неопходно е да се разбере епидемиологијата на ХББ во детска возраст за да се овозможи ефикасна превенција, рано детектирање и да се развијат стратегии за третман на болеста.[18,19] Главните точки кои треба да се земат предвид во врска со епидемиологијата на ХББ во детска возраст се:

- **Преваленца**
- **Инциденца**
- **Дистрибуција на болеста според возраст**
- **Пол**
- **Варијации според географска положба**
- **Влијание на ризик фактори**

1.1.1. Преваленца на хронична бубрежна болест во детска возраст

Хроничната бубрежна болест (ХББ) е релативно ретко, но сериозно здравствено нарушување кое може да остави тешки последици врз растот, развојот и долгорочното

здравје.[20] ХББ најчесто се поврзува со возрасни пациенти, може да се јави кај деца од сите возрасти, вклучително и новороденчиња и адолесценти. Преваленцијата на ХББ во детска возраст варира во зависност од повеќе фактори како што се географската положба, основни причини за појава на болеста и пристап до здравствена заштита.[21] Преваленцијата на ХББ во детска возраст варира на глобално ниво. Во развиените земји, како САД и европските земји, преваленцијата на ХББ се проценува на 15 до 74 случаи на еден милион деца. Во земјите во развој, пак, преваленцијата може да е пониска како резултат на разликите во пристапот до здравствена заштита, свеста за болеста и можностите за нејзино дијагностицирање.[22] Основните причини за појава на ХББ во детска возраст се разликуваат од оние кај возрасните групи. Додека дијабетесот и хипертензијата се чести причини за појава на ХББ кај возрасни, вродените аномалии на бубрезите и уринарниот тракт (CAKUT), како што се опструктивната уропатија, бубрежната дисплазија и везикоуретералниот рефлукс се главни причини за појава на ХББ во детска возраст. Меѓу другите причини се вбројуваат и генетски нарушувања, гломеруларни болести и системски нарушувања како системски еритематозен лупус (SLE).[23]

ХББ во детска возраст има големо влијание врз растот кај децата, развојот и квалитетот на живот. Децата со хронична бубрежна болест се изложени на ризик од бројни компликации, како застој на растот, задоцнет пубертет, коскени абнормалности, анемија, хипертензија и невролошки попречувања. Соодветниот третман на болеста и раната интервенција се од огромна важност за минимизирање на овие компликации и оптимизирање на долгорочниот исход кај пациентите. Дијагностицирањето на ХББ во детска возраст е лесен процес поради неспецифичните симптоми и потребата за специфични тестирања, како мерење на стапката на гломеруларната филтрација (GFR) и имунолошки испитувања на бубрезите. Редовниот скрининг за ХББ кај децата со вродени аномалии или фамилијарна историја на бубрежна болест, може да помогнат во нејзината рана детекција и интервенција.

Третманот на ХББ во детска возраст има за цел да ја зачува функцијата на бубрезите, да се справи со компликациите и да го поддржи растот и развојот на децата. Овој процес може да вклучува и диетарни промени, лекови за регулирање на покачен крвен притисок и третман на одредени компликации како анемија или коскено заболување,

а во некои случаи дури и бубрежна заменска терапија(дијализа или трансплантација на бубрег). [24]Навремената интервенција, мултидисциплинираната нега во која ќе бидат вклучени педијатриски нефролози, нутриционисти и социјални работници, како и континуираното следење на болеста се клучни за подобрувањето на исходот и квалитетот на живот на децата со ХББ.[25,26]

1.1.2. Инциденција на хронични бубрежни болести во детска возраст

ХББ во детска возраст релативно ретка во споредба со нејзината застапеност кај возрастните групи, сепак е значителен проблем во здравствената заштита со потенцијално сериозни последици. Од големо значење е да се разбере инциденцијата и основните причини за појава на ХББ во детска возраст со цел да се овозможи имплементирање на ефикасни стратегии за превенција на болеста, рана детекција и навремена интервенција на болеста, кои пак ќе го подобрат исходот и квалитетот на живот на заболените деца.[29,30]

Годишната инциденција на ХББ во детска возраст се проценува на 10 до 12 случаи на еден милион деца. Сепак, реалната инциденција може да е повисока поради недоволно дијагностицирање или недоволно пријавување на случаите, особено во услови на ограничен пристап до ресурси.[27,28]. Студиите засновани на популацијата кои ја проценуваат инциденцијата на ХББ во детска возраст се во ограничен број, особено во земјите со низок или среден приход каде што пристапот до здравствена заштита и можностите за дијагностицирање се ограничени. Меѓутоа, студиите спроведени во развиените земји ни пружаат одреден увид во стапката на инциденција. Вродените аномалии на бубрезите и уринарниот тракт (САКУТ) се водечка причина за појавата на ХББ во детска возраст. Инциденцијата на ХББ како резултат на САКУТ може да се разликува во голема мера во зависност од специфичните аномалии и популацијата вклучена во студиите. На пример, опструктивната уропатија, бубрежната дисплазија и везикоуретералниот рефлукс се чести причини за ХББ во детска возраст како резултат на САКУТ. Покрај САКУТ, во други причини за појава на ХББ во детска возраст се вбројуваат генетските нарушувања, системските болести како системски еритематозен лупус (SLE) и инфекциите како постстрептококен гломерулонефрит. Инциденцијата на ХББ како последица на овие состојби варира во зависност од повеќе фактори како генетската

предиспозиција, животната средина и пристапот до здравствена заштита. Постојат некои докази кои укажуваат на тоа дека инциденцијата на ХББ постепено се зголемува низ годините, особено кај одредени популации. Ова може да се должи на фактори како подобрани шанси за преживување на деца со комплексни медицински состојби, подобро препознавање и дијагностицирање на ХББ и промени во демографијата на популацијата и ризик факторите. Раното дијагностицирање на ХББ во детска возраст одлучувачки фактор во имплементирањето на навремени интервенции со цел да се забави прогресијата на оштетувањето на бубрезите и да се минимизираат компликациите од болеста. Во секој случај, ХББ во детска возраст може да биде покомплексна за дијагностицирање поради појавата на неспецифични симптоми, суптилните знаци за дисфункција на бубрезите, како и потребата од специјализирани тестови како мерење на стапката на гломеруларната филтрација (GFR) и имиџинг испитувања на бубрезите.

1.1.3. Хронична бубрежна болест во детска возраст – дистрибуција по возраст

Хроничната бубрежна болест во детска возраст е сериозна состојба од која може да заболат поединци од секоја возраст, иако преваленцијата и причините за болеста може да варираат од една до друга возрасна група.

ХББ може да се јави кај новороденчиња и деца на возраст од 1-3 години. Причини за болеста може да бидат вродени аномалии на бубрезите или уринарниот тракт (САКУТ), наследни болести или компликации поврзани со предвремени пороѓувања. ХББ може појасно да се манифестира во текот на школската возраст. Причините за тоа може да бидат вродени аномалии, наследни состојби, автоимуни заболувања или компликации од системски заболувања. Прецизната дистрибуција на ХББ по возраст кај децата може да варира во зависност од географската положба, генетските предиспозиции, пристапот до здравствена заштита и други фактори. Раната детекција и третман се од пресудно значење во лекувањето на ХББ во детска возраст за да се спречат компликациите и да се оптимизира долгорочниот исход. [31]

1.1.4. Хронична бубрежна болест во детска возраст според полот

Хроничната бубрежна болест (ХББ) кај децата може да се јави кај двата пола, иако постои разлика во преваленцијата и специфичните причини за појава на болеста помеѓу машкиот и женскиот пол. [31,32]

Момчињата може да заболат од ХББ како последица на голем број фактори, меѓу кои спаѓаат вродените аномалии на бубрезите и уринарниот тракт (САКУТ), наследните болести, автоимуните заболувања и компликациите од системски заболувања. Некои генетски состојби што доведуваат до ХББ, како на пример полицистичното заболување на бубрезите (PKD), може да имаат повисока преваленција кај момчињата. Тие исто така се поподложни на одредени типови на бубрежни оштетувања, појава која се должи на повисоката стапка на инфекции на уринарниот тракт и структурни абнормалности на уринарниот тракт кај оваа група.

Девојчињата се исто така подложни на ХББ, а причините се многу слични на оние кои го предизвикуваат ова заболување кај момчињата, а тука се вбројуваат вродените аномалии, наследните болести, автоимуните заболувања и компликациите од други здравствени состојби. Одредени автоимуни заболувања кои може да доведат до ХББ, како на пример лупус нефритис, имаат повисока преваленција кај девојчињата. Девојчињата може да се соочат со посспецифични предизвици поврзани со ХББ, како што се компликации кои произлегуваат од бременост, доколку развијат ХББ на репродуктивна возраст.

1.1.5. Хронична бубрежна болест во детска возраст – разлики по географска положба

Разликите во хроничната бубрежна болест (ХББ) во детска возраст по географската положба може да се должат на широк спектар на фактори, меѓу кои и социоекономскиот статус, пристапот до здравствена заштита, влијанието на животната средина, генетските предиспозиции и преваленцијата на ризик фактори како дијабетес и хипертензија. [34,35]

ХББ во детска возраст генерално пораспространета во земјите во развој како резултат на повеќе фактори, како на пример, недоволен пристап до чиста вода, јавна хигиена и здравствена инфраструктура. Во развиените земји, ХББ во детска возраст најчесто тесно поврзана со вродени аномалии на бубрезите и уринарниот тракт (САКУТ), наследни болести, како и со компликации од состојби како дијабетес и хипертензија.

Може да постојат значителни регионални разлики во преваленцијата и етиологијата на ХББ во детска возраст во истата земја. На пример, одредени региони може да имаат повисока стапка на специфични генетски нарушувања кои водат до ХББ, додека други може да имаат повисока стапка на изложеност на фактори од животната средина кои доведуваат до оштетувања на бубрезите. Пристапот до здравствени услуги може да влијае на детекцијата и третманот на ХББ во детска возраст. Децата кои живеат во посиромашни или рурални области може да имаат ограничен пристап до педијатриски нефролози, дијагностички тестови и терапевтски опции, што пак може да доведе до недоволно дијагностицирање и недоволен третман на ХББ. Изложеноста на одредени токсини во животната средина, како тешки метали, пестициди и загадени извори на вода, може да придонесе кон развој на ХББ, особено во региони со недоволно строги регулативи за заштита на животната средина. Географските варијации во климата и навиките во исхраната исто така играат улога во преваленцијата на ризик фактори за ХББ, како обезитет и хипертензија.

Напорите за превенција и третман на ХББ во детска возраст се разликуваат во зависност од регионот и може да подложат на разлики како резултат на приоритетите на системите за јавно здравство, владините политики и достапноста до ресурси. Одредени стратегии како програми за скрининг, едукативни кампањи и пристап до здравствена заштита по достапни цени може да влијаат на товарот на ХББ врз здравствениот систем во различни географски подрачја.

1.1.6. Хронична бубрежна болест во детска возраст-влијание на ризик фактори

Хроничната бубрежна болест (ХББ) во детската возраст може да настане како последица на повеќе ризик-фактори, поради што нивното препознавање е од особено значење за превенцијата, раното откривање и соодветното лекување на болеста. [36] Конгениталните аномалии на бубрезите и уринарниот тракт (САКУТ) претставуваат еден од најзначајните ризик-фактори за развој на ХББ кај педијатриската популација. Овие аномалии го нарушуваат нормалниот развој на бубрезите и уринарниот систем, предизвикувајќи структурни и функционални промени што можат постепено да доведат до

намалување на бубрежната функција. Во зависност од специфичните аномалии, влијанието на САКУТ врз развојот на ХББ во детска возраст варира од умерени форми на бубрежни малформации до тешка бубрежна дисплазија за која е неопходна рана интервенција како хируршки зафат или бубрежна заменска терапија.

Наследни и генетски нарушувања играат значајна улога во некои случаи на ХББ во детска возраст. На пример, одредени наследни болести како автозомно рецесивна полицистична бубрежна болест (ARPKD) или Алпортов синдром може да доведат до прогресивно оштетување на бубрезите и постепено опаѓање на нивната функција. Може да постојат драстични разлики во влијанието на генетските нарушувања врз ХББ во детска возраст идејќи од одредени нарушувања се манифестираат уште кај новороденчиња, додека други се манифестираат во подоцнежниот период од детството или адолесценцијата.

Одредени стекнати нарушувања може да го зголемат ризикот од појава на ХББ во детска возраст. Во оваа категорија се вбројуваат автоимуни заболувања како лупус нефритис, инфекции како постстрептококен гломерулонефрит и системски заболувања како дијабетес или хипертензија. Стекнатите нарушувања може да доведат до инфламација, имунопосредувано оштетување или метаболички нарушувања кои ја попречуваат функцијата на бубрезите и придонесуваат кон подоцнежниот развој на ХББ. Ризик факторите од животната средина, како изложеноста на токсини, на пример, изложеност на тешки метали, пестициди или загадувачи, може негативно да влијаат на здравјето на бубрезите кај децата. Децата кои живеат во области со слаб квалитет на воздух или вода може да се изложени на поголем ризик од бубрежно оштетување како резултат на фактори од животната средина, кое пак придонесува кон развој или прогресија на ХББ. Животните навики, во кои спаѓаат и начинот на исхрана, физичката активност и злоупотребата на дрога, може да го зголемат ризикот од развивање на ХББ во детска возраст. Лошиот начин на исхрана, прекумерниот внес на сол, обезноста и употребата на тутун или дрога придонесуваат кон развој на ризик фактори како хипертензија или дијабетес, за кои е добро познато дека се двигатели на прогресијата на ХББ.[37,38]

1.2 Етиологија

Хроничната бубрежна болест во детска возраст може да се јави поради различни патолошки состојби. Најчести се развојните малформации на уринарниот тракт и бубрезите (САКУТ), меѓу кои се бубрежната дисплазија и опструктивната уропатија. Други причини се автозомно рецесивната полицистична болест, Алпортовиот синдром, нефротскиот синдром, гломерулонефритот и системскиот еритематозен лупус.[39] Според тоа, педијатриската ХББ има комплексно потекло, определено од вродени, наследни, имунолошки и стекнати нарушувања.[40,41]

1.2.1 Генетски нарушувања

Хроничната бубрежна болест (ХББ) во детска возраст може да е предизвикана од повеќе генетски нарушувања кои може да се појават во раното детство, детството или адолесценцијата. Овие генетски состојби вообичаено влијаат на структурата или функцијата на бубрезите и може да доведат до прогресивно оштетување на бубрезите.[42,43]

Конгенитални аномалии на бубрезите и уринарниот тракт (САКУТ) претставува широк спектар на структурни абнормалности на бубрезите и уринарниот тракт кои се јавуваат во периодот на фетален развој. Во овие аномалии може да спаѓаат ренална агенезија, хипоплазија, дисплазија, уретеропелвична опструкција, везикоуретерален рефлукс (VUR) и постериорна уретрална валвула. САКУТ е една од водечките причини за појава на ХББ кај децата. Иако не е во сите случаи предизвикана од генетски мутации, САКУТ може да има наследна генетска компонента и да биде поврзана со синдромски нарушувања и хромозомски абнормалности

Автозомно рецесивна полицистична бубрежна болест (ARPKD) е невообичаено генетско нарушување кое се одликува со формација на цисти на бубрезите и црниот дроб. Ова нарушување е предизвикано од мутации на PKHD1 генот, кодирачки ген за протеинот фиброцистин кој е вклучен во развојот на бубрезите и жолчниот канал. ARPKD неретко се појавува кај новороденчиња или во раното детство и може да резултира со бубрежна инсуфициенција во периодот на детството или адолесценцијата.

Хроничното намалување на бубрежната функција во детството понекогаш има наследна основа. Причините варираат. Препознавањето на нивните особености е важно бидејќи овозможува навремено следење пред да настане неповратно оштетување.

Појавата на бројни цистични проширувања во двата бубрега може да упатува на автозомно доминантна полицистична бубрежна болест. Нејзината молекуларна основа најчесто се поврзува со изменета функција на PKD1 или PKD2, а со тоа и на протеините полицистин-1 и полицистин-2. Клиничката слика обично станува забележлива по завршувањето на детството. Сепак, поизразените генетски форми можат порано да предизвикаат бубрежни промени и други компликации. Кога нефропатијата е придружена со оштетен слух или промени на очите, треба да се разгледа можноста за Алпортов синдром. Кај ова заболување е нарушена градбата на колагенот тип IV, кој претставува значаен составен дел на базалните мембрани. Генетските промени можат да ги зафатат COL4A3, COL4A4 или COL4A5. Бубрежното оштетување напредува со различна брзина, а кај дел од пациентите достигнува терминален стадиум. Машките пациенти, особено кај формите поврзани со COL4A5, најчесто имаат понеповолен тек.

Нефронофтизата, пак, првенствено го зафаќа тубулоинтерстицијалниот простор. Последователните фиброзни и цистични промени постепено го намалуваат бројот на функционални нефрони. Во нејзината етиологија учествуваат NRHP1, NRHP2, NRHP3, NRHP4 и други гени. Првите манифестации најчесто се јавуваат во детската или адолесцентната возраст, по што заболувањето може да напредува кон бубрежна слабост.

Генетската анализа не служи само за именување на нарушувањето. Таа помага при проценување на очекуваниот тек, откривање на засегнати членови во семејството и планирање индивидуализирани контролни прегледи. Советувањето им обезбедува на родителите разбирливи информации за наследувањето, можностите за лекување и идните репродуктивни одлуки.

1.2.2 Гломеруларни болести

Одредени гломеруларни болести, иако се поретко застапени кај детска возраст отколку кајвозрасната популација, може да доведат до појава на ХББ. Гломеруларните болести се група на состојби кои доведуваат до заболување на гломерулите, мали

бубрежни единици за филтрирање кои се одговорни за отстранување на отпадните материи и вишокот на течности од крвта. Хроничната бубрежна болест (ХББ) детска возраст може да претставува резултат на повеќе гломеруларни болести кои прогресивно ја нарушуваат функцијата на бубрезите.[44]

Гломерулонефритис претставува воспаление на гломерулите и е вообичаена причина за појава на ХББ детска возраст. Може да биде предизвикан од имунопосредувани процеси, инфекции (на пример, стрептококни инфекции), автоимуни заболувања (како лупус нефритис), или да се јави како резултат на генетски фактори. Гломерулонефритисот може да резултира со лузни и оштетување на бубрежните гломерули, што пак резултира со нарушување на функцијата на бубрезите и прогресија на ХББ.

Гломерулонефритис со минимални промени(MCD) е вид на гломеруларна болест која се одликува со оштетување на гломеруларната филтрациона бариера, што пак доведува до протеинурија (присуство на протеин во урина). Често се појавува со нефротски синдром кој вклучува симптоми како обилна протеинурија, едеми (отоци), хипоалбуминемија (низок албумин во крвта) и хиперлипидемија (високо ниво на масти во крвта). Терапијата со кортикостероиди обично дава поволни резултати кај деца со гломерулонефритис со минимални промени, сепак може да прогресира во ХББ кај дел од случаите, особено при неадекватен третман на болеста.

Фокално-сегментна гломерулосклероза(FSGS) е прогресивна гломеруларна болест која се одликува со лузни (склероза) на одредени сегменти од бубрежните гломерули. Оваа болест неретко предизвикува нефротски синдром кај деца и возрасни. FSGS може да причини ХББ и последователно терминална фаза на бубрежна болест (ESRD), при која е неопходна дијализа или трансплантација на бубрег.

Мембранозна нефропатија е гломеруларна болест за која е карактеристично задебелувањето на гломеруларната базална мембрана како резултат на таложење на имун комплекс (антиген-антитело комплекс). Може да предизвика нефротски синдром со протеинурија и нарушена бубрежна функција. Мембранозната нефропатија може да прогресира во ХББ доколку не се лекува навремено, иако исходот на пациентите се разликува во зависност од основната причина за болеста и одговорот на терапијата.

Мембранопротлиферативен гломерулонефритис (MPGN) е хронична инфламаторна состојба на гломерулите која се одликува со пролиферација на мезангиски клетки и

задебелување на гломеруларната базална мембрана. Може да се појавува како нефротски или нефритичен синдром и е поврзана со повеќе причинители, каде спаѓаат и таложењето на имун комплекс (антиген-антитело комплекс) и абнормалности на системот на комплемент. MPGN може во текот на времето да доведе до ХББ и бубрежна инсуфициенција, особено во случаи со постојано воспаление и прогресивно гломеруларно оштетување.

Раното дијагностицирање и соодветното лекување на гломеруларните болести се од значење за превенција на прогресирањето на ХББ во детска возраст.[45,46]

1.2.3 Наследни метаболни нарушувања

Кај педијатриската популација, генетски детерминирани промени во метаболизмот може да бидат проследени со нарушување на работата на бубрезите. Меѓу заболувањата од оваа категорија припаѓаат цистинозата, Фабриевата болест и гликогенозата. Во нивната основа се наоѓаат мутации што го менуваат разградувањето, транспортот или складирањето на различни соединенија во организмот.

Кај цистинозата, поради наследен дефект, цистинот не се отстранува соодветно од клетките, туку се задржува и создава кристални наслаги. Нивното присуство во бубрежните структури предизвикува постепено функционално влошување, кое може да напредува до ХББ.[47,48]

Фабриевата болест, мукополисахаридозите (МПС) и гликогенозите (GSD) припаѓаат на групата лизозомни заболувања на складирање (LSDs). Недоволната активност на одредени ензими кај овие состојби го оневозможува разградувањето на соодветните супстрати. Тие се насобираат во лизозомите и ја нарушуваат структурата и функцијата на различни органи, вклучувајќи ги бубрезите.

Посебен наследен метаболен ентитет е Вилсоновата болест, кај која е нарушено излучувањето на бакарот. Поради негово прекумерно задржување, бакарот се депонира во повеќе телесни ткива. Доколку наслагите ги зафатат бубрезите, може постепено да настанат структурни промени, оштетување на ткивото и намалување на нивната функционална способност.

Прекумерното создавање и излачување оксалати е главна карактеристика на примарната хипероксалурија (ПХ). Натрупувањето оксалати во бубрезите предизвикува нефролитијаза и прогресивно бубрежно оштетување. Кај засегнатите деца ХББ може да се манифестира уште во раниот животен период.

Хемолитичко-уремискиот синдром (ХУС) претставува клинички ентитет карактеризиран со хемолитичка анемија, тромбоцитопенија и акутно оштетување на бубрезите. Покрај стекнатите форми, постојат и наследни варијанти поврзани со мутации што предизвикуваат несоодветно регулирање на определени биолошки механизми.

Цитрулинемијата настанува како последица на наследен ензимски дефект во уреа-циклусот. Нарушената елиминација на азотните продукти резултира со прекумерно зголемување на амонијакот во циркулацијата. Продолжената хиперамониемија може негативно да влијае врз бубрежната функција и да учествува во појавата или напредувањето на ХББ.

Кога во семејството е присутно наследно метаболно заболување, генетското советување има значење. Тоа овозможува правилно толкување на начинот на наследување, процена на веројатноста за повторна појава и информирање за ризикот кај идното потомство.

1.2.4 Системски заболувања

Одредени системските заболувања, како што се системски еритематозен лупус(SLE), пурпурата Henoch-Schönlein (ИгА васкулитис) и Вегенерова грануломатоза (грануломатоза со полиангитис) може да ги зафатат и бубрезите и да доведат до ХББ преку имунопосредувани механизми. Хроничната бубрежна болест (ХББ) кај децата може да претставува асоцирана со повеќе системски болести, односно состојби кои зафаќаат неколку органи или системи во организмот истовремено. Хроничната бубрежна болест може да се јави како резултат на конгенитални абнормалности или други бубрежни заболувања, и системските заболувања може да бидат причина за бубрежно оштетување кај децата.

Дијабетес тип 1, а сè почесто и дијабетес тип 2, се важна причина за појава на ХББ кај децата. Високиот шеќер во крвта прогресивно ги оштетува малите крвни садови во

бубрезите, што пак доведува до дијабетична нефропатија, вообичаена причина за појава на ХББ.[49,50]

Системски еритематозен лупус (SLE) е автоимуно заболување кое може да зафати повеќе органи, вклучувајќи ги и бубрезите. Ако лупус нефритис, воспаление на бубрезите предизвикано од SLE, не се лекува навремено, може да резултира со појава на ХББ.

Хипертензија сама по себе не е системска болест, може да се појави како последица или компликации од различни системски заболувања кај децата. Неконтролирано висок крвен притисок може прогресивно да ги оштети бубрезите, а тоа да предизвика развој на ХББ.

Генетски нарушувања како Алпортовиот синдром, конгениталниот нефротски синдром и Бардет Бидл синдромот (Bardet-Biedlsyndrome) може да се појават со бубрежни абнормалности и да доведат до ХББ. Овие синдроми се мултисистемски заболувања и зафаќаат и други органски системи покрај бубрезите.

Автоимуни заболувања како што се васкулитис или ИгА нефропатија, исто така може да предизвикаат инфламација и оштетување на бубрезите, што може да резултира со развој на ХББ кај децата. Одредени системски инфекции, како што се ХИВ/СИДА, хепатитис Б и хепатитис Ц може да доведат до бубрежно оштетување и ХББ кај деца, како директен резултат на вирусот или преку имунопосредувани механизми.

Цистична фиброза е генетско нарушување кое главно ги зафаќа белите дробови и дигестивниот систем. Сепак, кај некои деца со цистична фиброза може да се наруши и здравјето на бубрезите, при што вклучуваат и појава на камења во бубрези и бубрежна инсуфициенција како последица на дехидратација и други компликации поврзани со болеста.

Српеста анемија е наследно заболување на крвта кое доведува до формација на српести црвени крвни зрнца, што пак предизвикува опструкција во крвните садови и намален проток на крв до бубрезите. Со тек на време, тоа може да прерасне во ХББ или да доведе до бубрежно оштетување.

1.2.5 Опструктивна нефропатија

Одредени состојби кои го отежнуваат протокот на урина од бубрезите, како што се уретеропелвичната опструкција, уретеровезикалната опструкција и валвула на задна уретра,

може да причиниат хидронефроза и прогресивно бубрежно оштетување. Хроничната бубрежна болест (ХББ) кај децата понекогаш е предизвикана од опструктивна уропатија, состојба при која протокот на урина од бубрезите е делумно или целосно попречен.[51] Оваа опструкција може да се јави на кој било предел од уринарниот тракт, вклучувајќи ги уретерите, мочниот меур и уретрата и да доведе до прогресивно оштетување на бубрезите доколку не се третира навремено.[52] Во продолжение следуваат неколку начини на кои опструктивната уропатија придонесува до развој на ХББ кај децата:

Конгенитални аномалии како што се при уретеропелвична опструкција (UPJ), везикоуретерален рефлукс (VUR), валвула на задна уретра (PUV) и уретеровезикална опструкција (UVJ). Овие аномалии може да го попречат проток на урина и прогресивно да доведат до бубрежно оштетување.

Структурни абнормалности или дефекти на уринарниот тракт, без разлика дали се вродени или стекнати, може да причиниат опструкција и да го спречат протокот на урина. Во вакви абнормалности спаѓаат структури на уретерите и на уретрата и опструкција на излезот на мочниот меур предизвикана од состојби како неврогена дисфункција или дисфункција на мочниот меур.

Тумори или масиво уринарниот тракт, како што се тумор на бубрезите, тумор на мочниот меур или туморски маси на карлицата, може да го попречат протокот на урина и да предизвикаат бубрежно оштетување. Овие маси може да бидат бенигни или малигни, а се јавуваат кај деца од различни возрасти.

Инфекции и воспаленија Одредени инфекции или воспаленија во уринарниот тракт, како што се повторувачките (рекурентни) инфекции на уринарниот тракт (UTI) или воспаленијата предизвикани од состојби како интерстицијален нефритис и автоимуни заболувања, може да причиниат лузни и стеснување на уринарните патишта, што пак доведува до опструкција.

Опструкција како резултат на бубрежни камења во уринарниот тракт (уролитијаза) може да го попречат протокот на урина и да ги оштетат бубрезите. Децата со одредени состојби кои ги предиспонираат кон формирање на камења, како што се деца со цистинурија или хиперкалциурија, имаат зголемен ризик од развивање на опструктивна уропатија и ХББ.

Неврогена дисфункција на мочен меур која често е поврзана со состојби како спина бифида и повреда на 'рбетниот столб, може да причини нецелосно празнење на мочниот

меур и уринарна ретенција, што пак прогресивно доведува до опструкција на уринарниот тракт и бубрежно оштетување. Третманот на опструктивна уропатија кај децата се фокусира на олеснување на опструкцијата и одржување на бубрежната функција. Лекувањето може да вклучува хируршки интервенции за корекција на структурни абнормалности, отстранување на опструкции и намалување на блокади на уринарниот тракт. Во некои случаи, неопходно е поставување на уринарен катетер или нефростома за да се превенира или намали прогресијата на ХББ кај деца со опструктивна уропатија. Редовните контроли од страна на педијатриски нефролози и уролози имаат клучна улога во евалуацијата на бубрежната функција и справувањето со одделни компликации поврзани со ХББ.

1.2.6 Рекурентни инфекции на уринарниот тракт (UTIs)

Повторливите уринарни инфекции претставуваат значаен фактор за нарушување на бубрежното здравје во детската возраст, особено кај пациентите со везикоуретерален рефлукс или со други аномалии на уринарниот систем. Нивното често повторување може да учествува во појавата и понатамошното напредување на хроничната бубрежна болест. Уринарната инфекција настанува поради присуство и размножување на бактерии во различни делови од уринарниот систем, при што можат да бидат засегнати уретрата, мочниот меур, уретерите или бубрезите.[53] Доколку инфекцијата не биде препознаена и соодветно третирана, постои можност воспалителниот процес да се прошири кон бубрежниот паренхим и да предизвика трајни структурни промени. Повторуваните епизоди, особено фебрилните инфекции и пиелонефритисот, се поврзуваат со создавање ренални лузни, кои со текот на времето можат да доведат до постепено намалување на функционалниот капацитет на бубрезите и развој на ХББ.[54] Ризикот од ваквите последици е поголем кај децата кај кои постои нарушено движење или отежнато истекување на урината. Везикоуретералниот рефлукс овозможува ретроградно враќање на урината од мочниот меур кон уретерите и бубрезите, со што се олеснува пренесувањето на бактериите кон горниот уринарен тракт. Овие состојби предизвикуваат уринарна стаза, создаваат поволни услови за бактериска колонизација и го зголемуваат ризикот од повторување на инфекциите. Доколку анатомската или функционалната пречка не се

открие и коригира навреме, може да настане опструктивна уропатија со последователно хронично нарушување на бубрежната функција. Долготрајната изложеност на воспалителни процеси може да предизвика оштетување на тубулоинтерстицијалното ткиво и постепено да ја намали способноста на бубрезите за филтрација и концентрација на урината. Кај дел од пациентите може да се развие хроничен интерстицијален нефритис, придружен со фиброза и губење на функционалните нефрони. Како последица на реналното оштетување можат да се појават артериска хипертензија и протеинурија. Дополнително, одредени антибиотици имаат потенцијално нефротоксично дејство, особено кај пациенти со претходно намалена бубрежна функција. Поради тоа, терапијата треба да се одредува врз основа на уринокултура и антибиотска чувствителност, со внимателно приспособување на дозата кон возраста и функционалната состојба на бубрезите. Спречувањето на повторливите уринарни инфекции е важен дел од заштитата на бубрежната функција. Превентивниот пристап подразбира редовно празнење на мочниот меур, доволен внес на течности и избегнување продолжено задржување на урината. Значајни се и правилната интимна хигиена и бришењето од напред кон назад по употреба на тоалетот, со што се намалува можноста за пренесување бактерии од перианалната регија. При појава на симптоми потребно е инфекцијата рано да се потврди и веднаш да се започне со соодветно антибиотско лекување, за да се спречи нејзиното ширење кон бубрезите. Децата со повеќекратни епизоди треба да бидат детално испитани од педијатар или педијатриски нефролог. Евалуацијата е насочена кон откривање на можни анатомски аномалии, нарушувања во празнењето на мочниот меур и други состојби што ја олеснуваат повторната појава на инфекциите. Навременото утврдување на причината, индивидуално избраниот третман и редовното следење овозможуваат намалување на зачестеноста на инфекциите, ограничување на создавањето ренални лузни и намалување на веројатноста за развој или прогресија на хроничната бубрежна болест кај децата.[55]

1.2.7 Нефротоксични лекови

Одредени лекови како нестероидни антиинфламаторни лекови (NSAID), аминокгликозиди и лекови за хемотерапија може да предизвикаат бубрежно оштетување и да придонесат до развој на ХББ. Хроничната бубрежна болест може да се влоши или

забрза со употреба на нефротоксични лекови. [56] Нефротоксичните лекови се оние кои потенцијално може да ги оштетат бубрезите или да ја влошат нивната постоечка функција. Кај децата со ХББ, особено е важно внимателно да се следи и менаџира употребата на лекови со цел да се спречи дополнително оштетување на бубрезите.[57] Одредени лекови имаат природна токсичност врз бубрезите, односно може директно да ги оштетат бубрежните клетки или да ја ослабат бубрежната функција. Во групата на нефротоксични лекови спаѓаат некои антибиотици (пр. аминогликозиди како гентамицин, ванкомицин), нестероидни антиинфламаторни лекови (NSAID), контрастни агенси кои се употребуваат во имиџинг процедури, агенси за хемотерапија и имуносупресивни лекови.

Група на лекови може да го намалат протокот на крв или да предизвикаат вазоконстрикција во бубрезите што доведува до исхемија (намален проток на крв) и бубрежно оштетување. Овој механизам може да ја влоши ХББ кај децата со понатамошно компромитирање на веќе компромитираната бубрежна функција. Одредени лекови, како инхибиторите на ангиотензин конвертирачкиот ензим (АКЕ-инхибитори) и ангиотензин II рецептор блокаторите (АРБи), може да предизвикаат констрикција на реналната артерија, особено кај пациенти кои се дехидрирани или веќе имаат бубрежно ослабување.

Нефротоксичните лекови може да го зголемат и ризикот од акутна бубрежна инсуфициенција кај децата со ХББ. АБИ се карактеризира со ненадеен пад на бубрежната функција и е често реверзибилна состојба доколку брзо се идентификува и третира. Меѓутоа, повторувачки епизоди на АБИ со тек на време може да доведат до прогресија на ХББ. До интеракција меѓу лекови може да дојде при употреба на нефротоксични лекови паралелно со други лекови кои делуваат на бубрежната функција или на метаболизмот. Овие интеракции може да ги засилат нефротоксичните ефекти на лековите и да го зголемат ризикот од бубрежно оштетување.

Здравствените работници треба внимателно да ги евалуираат потенцијалните интеракции меѓу лекови при препишување терапија на деца со ХББ. Неопходно е редовно да се врши проверка на режимот на лекови кај децата пациенти со ХББ со цел да се идентификуваат нефротоксични лекови и да се процени потребата од секој лек. Дозите на лековите треба да се прилагодат на бубрежната функција со цел да се спречи акумулирање на лекови и да се минимизира ризикот од токсичност.

Кај децата со ХББ често се потребни помали дози на нефротоксични лекови со цел да се избегнат несакани ефекти. Треба редовно да се следи бубрежната функција преку лабораториски испитувања, во кои спаѓаат и мерење на креатинин (серум), азотна уреа во крвта (BUN) и уриноанализа. Едукација на пациентите и нивните родители е исто така значајна клучна алка во процесот на лекувањето

1.2.8 Стекнати болести

Стекнатите болести, како хемолитичко уремичен синдром (ХУС) , тромботична-тромбоцитопенична пурпура (ТТП) и акутна бубрежна инсуфициенција (АКИ) може да предизвикаат долгорочно бубрежно оштетување, особено ако не се третираат брзо.[58,59]

1.2.9 Фактори од животната средина

Факторите од животната средина, како на пример изложеноста на токсини, тешки метали и загадувачи, може да придонесат до бубрежно оштетување и развој на ХББ, иако нивната улога можеби не е толку изразена споредено со етиолошките фактори.[60] Факторите од животната средина може да играат улога во развојот или прогресијата на хронична бубрежна болест (ХББ) кај децата. Иако генетските и медицинските ризик фактори значително придонесуваат за развој на ХББ, изложеноста на фактори од животната средина може исто така да влијае на здравјето на бубрезите, особено во критични периоди од развојот на децата. Превенцијата на ХББ поврзана со факторите од животната средина опфаќа подобро справување со променливите ризик фактори преку интервенции во јавното здравство, регулативи во областа на животната средина, програми за едукација во заедницата и промена на политиките. Меѓу стратегиите за намалување на изложеноста на фактори од животната средина и промовирање на бубрежното здравје кај децата се вбројуваат и промовирањето на чист воздух и вода, намалувањето на изложеност на токсини, промовирањето на здрави диетарни и животни навики и изнаоѓањето решенија за социјалните ризик фактори за здравјето со цел да се намали нееднаквоста во пристапот до здравствена заштита.

Покрај тоа, редовното следење на бубрежната функција и раната интервенција кај популациите со поголем ризик може да го намалат влијанието на факторите од животната средина врз развојот на ХББ кај децата.[61]

1.2.10 Предвременно породување и ниска родилна тежина

Предвременото породување и ниската родилна тежина се асоцирани со зголемен ризик за развивање на ХББ во подоцнежниот живот, веројатно како резултат на пореметена нефрогенеза или нарушена бубрежна функција. Предвременото породување и ниската родилна тежина се значителни ризик фактори за развивање на хронична бубрежна болест (ХББ) кај децата. И предвременото породување и ниската родилна тежина може да влијаат на развојот на бубрезите и на нивната функција, со што ги предиспонираат децата на проблеми со бубрезите подоцна во животот. [62]

Нефрогенезата, односно процесот на развивање на бубрезите, главно настанува за време на феталниот живот, особено во третиот триместар од бременоста. Предвременото породување ја прекинува оваа критична фаза во развивањето на бубрезите, а како резултат на тоа се формираат помалку нефрони. Новороденчињата со ниска родилна тежина, во кои спаѓаат и бебињата кои се родени предвременно, може да имаат помалку нефрони од бебињата кои се раѓаат навреме и имаат нормална родилна тежина. Ова намалување на бројот на нефроните може да ги предиспонира бебињата кон развивање на ХББ во подоцнежниот живот, бидејќи може да имаат помали ренални резерви, а со тоа да се поподложни на оштетување на бубрезите.

Предвременно родените бебиња често имаат недоразвиени органи, а тука спаѓаат и бубрезите. Хипопластичните бубрези може да имаат функционална дефициенција и намалена способност за регулирање на течности и одржување на електролитен баланс, што доведува до електролитен дисбаланс, задржување на течности и ослабена бубрежна функција. Овие фактори може да го зголемат ризикот од акутна бубрежна инсуфициенција и ХББ кај предвременно родени бебиња, особено доколку се присутни и дополнителни стресори како сепса, хипоксија и нефротоксични лекови во неонаталниот период.

Предвременно родените бебиња се изложени на поголем ризик од развивање акутна бубрежна инсуфициенција (AKI) како резултат на различни фактори, како на пример

хемодинамична нестабилност, акутен респираторен дистрес синдром (АРДС), сепса и изложеност на нефротоксични лекови. Акутните епизоди на бубрежна инсуфициенција во неонаталниот период може да доведат до долгорочно бубрежно оштетување и зголемен ризик од ХББ во подоцнежното детство. Предвременото породување и ниската родилна тежина често се асоцирани со други клинички состојби кои може да придонесат до развивање на ХББ, како на пример акутен респираторен дистрес синдром, бронхопулмонарна дисплазија, патент дуктус артериозус и некротизирачки ентероколитис. За овие состојби може да е потребна инвазивна интервенција, долготрајна хоспитализација или изложеност на лекови кои негативно ќе влијаат на бубрежната функција.

Кај предвременно родените бебиња постои ризик од субоптимален раст и исхрана, а ова може да влијае на нивниот целокупен развој, вклучувајќи ги и растот и функцијата на бубрезите. Слабиот раст и неадекватната исхрана во критичните периоди на развој на органите може да го зголеми ризикот од ХББ во подоцнежниот живот. Неопходна е мултидисциплинарна соработка помеѓу неонатолозите, педијатриските нефролози и останатите здравствени работници со цел да се оптимизира долгорочниот исход и да се намали товарот на ХББ кај предвременно родените деца или децата со ниска родилна тежина. [63]

1.2.11 Идиопатски причини

Во одредени случаи, основната причина за појава на ХББ во детска возраст останува непозната и покрај деталната евалуација на пациентите, при што се дијагностицира идиопатска хронична бубрежна болест. Раното препознавање и третман на претходно постоечки етиолошки фактори, како и целокупната нега од страна на нефролозите и мултидисциплинарните тимови се особено важни во оптимизирањето на исходот и квалитетот на живот кај децата со ХББ. Кога зборуваме за идиопатски причини за појава на хронична бубрежна болест, се работи за оние случаи каде основната причина за бубрежна дисфункција е непозната или не може со сигурност да се идентификува преку темелна медицинска евалуација.[64] Значителен број на случаи во педијатриската нефрологија е поврзан со пациенти со идиопатски ХББ, а со тоа се претставуваат и предизвици во дијагностицирањето и менаџментот.

Сеопфатната евалуација, мултидисциплинарниот третман на болеста и тековните научни истражувања се од суштинско значење за оптимизирање на исходите и квалитетот на живот на децата со идиопатска ХББ.[65]

1.3 Клиничка манифестација на хронична бубрежна болест

Хроничната бубрежна болест (ХББ) во детска возраст може да се манифестира преку различни клинички симптоми и знаци кои се разликуваат во зависност од основната причина за болеста,стадиумот на ХББ и поединечни фактори.[66]

1.3.1 Застој на растот

Една од најзабележителните карактеристики на ХББ во детска возраст е застојот на растот. Кај децата може да се јави застој во развојот, забавен раст или низок раст како последица на абнормалности во метаболизмот на хормоните за раст и осификацијата. Застојот на растот е една од најважните клинички манифестации на ХББ во детска возраст и е често еден од најраните знаци на бубрежна дисфункција.[67,68] ХББ го нарушува нормалното регулирање на секрецијата и делувањето на хормонот за раст (GH), што доведува до намалување на нивото на хормонот за раст, ослабен одговор при стимулација на хормонот за раст и намалена продукција на фактор на раст сличен на инсулин 1 (IGF-1). Сето ова предизвикува неадекватна стимулација на растот на коските и развојот на скелетниот систем. ХББ може да предизвика метаболна ацидоза, состојба при која има премногу киселини во крвта како последица на ослабена бубрежна функција. Метаболната ацидоза го нарушува нормалниот метаболизам на коските, ја спречува секрецијата на хормонот за раст и го спречува одговорот на епифизната плоча на хормонот за раст и IGF-1, што на крај влијае на развојот на долгите коски.

Децата со ХББ често имаат слаб апетит, диетарни рестрикции, малапсорбција и зголемен губиток на нутриенти како резултат на нивната бубрежна дисфункција, дијализа или терапија. Нутритивниот дефицит од протеини, калории, витамини (особено витамин Д) и минерали (како цинк и железо) може да го попречат растот и развојот на децата.ХББ е асоцирана со хронично воспаление и дисрегулација на цитокините кои може да ја

потиснат секрецијата на хормонот за раст, да ја нарушат нормалната функција на епифизната плоча и да го попречат формирањето на коските. На децата со ХББ може да им е потребна кортикостероидна терапија со цел да се третира претходно постоечка бубрежна болест или поврзани состојби како нефротски синдром или автоимуни болести. Продолжената терапија со стероиди или високи дози на оваа терапија може да доведат до забавување на растот бидејќи го инхибираат линеарниот раст на коските и влијаат на скелетната зрелост. Потребен е сеопфатен пристап за справување со застојот на растот кај децата со ХББ, кој вклучува:

- Внесување соодветна количина на протеини, калории, витамини и минерали преку модификации во исхраната, орални суплементи и ентерална или парентерална исхрана, доколку е потребно.
- Третман на метаболната ацидоза, нарушениот метаболизам на коски и минералии секундарниот хиперпаратироидизам преку лекови, диетарни измени и соодветна употреба на фосфороврзувачи, витамин Д суплементи и калцимитетици.
- Справување со компликации како анемија, електролитен дисбаланс, хипертензија и хронично воспаление за стимулирање на растот и развојот.
- Терапија со рекомбинантен хуман хормон за раст (rhGH) може да се земе предвид кај деца со застој на раст асоциран со ХББ со цел да се стимулира растот и да се подобри брзината на растот.

Неопходно е редовно следење на параметрите за раст, нутритивниот статус, здравјето на коските и бубрежната функција. Потребна е блиска соработка со педијатриските нефролози, диетичарите, ендокринолозите и другите здравствени работници за да се оптимизираат исходите и квалитетот на живот на децата со застој на растот асоциран со ХББ.

1.3.2 Хипертензија

Покачениот крвен притисок е честа компликација од ХББ кај децата. Може да е последица на електролитен дисбаланс и дисбаланс на течности, активација на ренин-ангиотензин-алдостерон системот или васкуларни абнормалности асоцирани со бубрежна дисфункција. Хипертензијата (висок крвен притисок) е честа компликација поврзана со ХББ кај децата и може да има сериозни последици како врз прогресијата на бубрежната болест, така и врз целокупното здравје на детето.[69,70]

Кај децата со ХББ, нарушена е способноста на бубрезите да го регулираат крвниот притисок како резултат на структурни и функционални промени во бубрезите. Бубрезите имаат клучна улога во регулирањето на крвниот притисок преку контролирање на волуменот на течности и одржување на електролитен баланс преку механизми како ренин-ангиотензин-алдостерон систем (РААС) и секреција на вазодилаторни и вазоконстриктивни супстанции. Со постепено намалување на бубрежната функција, овие регулаторни механизми се дисрегулираат, а тоа доведува до хипертензија.

Во напредните фази на ХББ, ослабената бубрежна функција доведува до задршка на вода и соли, што предизвикува волуменско оптеретување. Зголемениот интраваскуларен волумен придонесува кон покачен крвен притисок преку механизми како зголемен минутен волумен на срцето и периферна вазоконстрикција.

Хроничната бубрежна болест го активира РААС, а тоа доведува до зголемено производство на ангиотензин II, силен вазоконстриктор, и алдостерон, кој пак поттикнува задршка на вода и соли. Овие хормонални промени придонесуваат кон хипертензија и дополнително бубрежно оштетување. ХББ се асоцира со ендотелна дисфункција чија карактеристика е нарушена вазодилатација посредувана од азотен моноксид и зголемено производство на вазоконстриктори. Ендотелната дисфункција придонесува кон хипертензија и васкуларно оштетување кај деца со ХББ.

Нарушениот метаболизам на коски и минерали асоцирани со ХББ, во кои спаѓа и секундарниот хиперпаратироидизам, може да доведат до васкуларна калсификација и вкочанетост на артериите и со тоа да предизвикаат хипертензија и кардиоваскуларни компликации.

ХББ го активира симпатичкиот нервен систем, а тоа предизвикува до зголемена активност на симпатикусот, вазоконстрикција и покачен крвен притисок. Симпатичката прекумерна активност е изволвирана во патогенезата на хипертензија и оштетувањето на таргетирани органи кај децата со ХББ. Хипертензијата кај деца со ХББ се асоцира со зголемен ризик од кардиоваскуларни компликации, а тука се вбројуваат хипертрофија на левата срцева комора, кардиомиопатија, срцева слабост, мозочен удар и забрзана прогресија на бубрежна болест. Според тоа, раната детекција и третман на хипертензијата се од критично значење за намалување на ризикот од кардиоваскуларен морбидитет и mortalitet кај децата со ХББ, а истовремено ја намалуваат и прогресијата на бубрежната

болест. Третманот на хипертензија кај деца со ХББ најчесто се состои од повеќеаспектен пристап кој вклучува измени во животниот стил (како на пример, рестрикција на внесената сол, менаџирање на тежината и редовна физичка активност) и лекови (на пример, лекови за покачен крвен притисок кои го таргетираат РААС, калциум канал блокатори и диуретици).

1.3.3 Едеми

Задршката на течности која прераснува во отоци, особено во пределот на лицето, околу очите или на нозете и глуждовите, може да се јави кај деца со ХББ, особено во напредните фази на болеста.[71,72] Се јавува како последица на задршка на течности и соли во телото, што често ја оштетува бубрежната функција.

Кај пациенти со ХББ, бубрезите ја губат способноста ефикасно да ги филтрираат отпадните материи и вишокот на течности во крвта. Како резултат на тоа, течноста се акумулира во телото и доведува до едеми. Ослабената бубрежна функција го нарушува нормалниот баланс на соли и вода во организмот. Способноста на бубрезите да регулираат екскреција на соли е компромитирана, а ова води до задршка на соли и последователно на тоа - задршка на вода, процеси кои придонесуваат кон создавање на едеми.

Формирањето на едеми при ХББ сигнализира интраваскуларно волуменско оптеретување, односно прекумерна акумулација на течности во вонклеточниот простор на телото. Ова може да предизвика отоци на различни делови од телото, како на лицето, рацете, стапалата и абдоменот. Едемата и хипертензијата вообичаено се јавуваат заедно кај деца со ХББ. Интраваскуларното волуменско оптеретување придонесува кон покачен крвен притисок, кој дополнително ги влошува задршката на течности и создавањето на едеми.

Протеинуријата, односно присуството на протеин во урината, е честа појава кај децата со ХББ, особено кај оние со гломеруларни заболувања. Загубата на протеин во урината може да доведе до хипоалбуминемија, состојба која се карактеризира со ниски нивоа на албумин во крвта. Хипоалбуминемијата го намалува онкотскиот притисок во плазмата, што доведува допрефрлување на течностите од крвните садови во интерстициумот, а ова пак придонесува кон создавање на едем.

Периорбиталниот едем или оток околу очите е карактеристичен за децата со нефротски синдром, а ова е состојба која често се асоцира со ХББ. Нефротскиот синдром се карактеризира со обилна протеинурија, хипоалбуминемија и создавање на едеми.

Третманот на едем кај деца со ХББ вклучува справување со главните причини за болеста и имплементирање на соодветни терапевтски стратегии со цел да се намали преголемата количина на течности во телото и да се подобри бубрежната функција. Тука спаѓаат:

- Рестрикција на внесот на сол во исхраната со цел да се намали задржувањето на течности.
- Следење и контрола на внесот на течности со цел да се превенира интраваскуларно волуменско оптеретување.
- Употреба на диуретици за да се поттикне излезот на урина и да се намали задршката на течност.
- Менаџирање на хипертензијата со цел да се подобри бубрежната функција и да се намали акумулацијата на течности.
- Таргетирана терапија за специфични бубрежни нарушувања кои придонесуваат кон создавање на едеми, како на пример гломерулонефритис и опструктивна уропатија.

1.3.4 Замор и слабост

Кај децата со ХББ може да се присутни симптоми како замор, летаргија и општа слабост како последица на анемија, метаболни абнормалности и таложеење на уремиски токсини. Хроничната бубрежна болест кај деца често се манифестира клинички со замор и слабост, а ова може во голема мера да влијае на нивниот квалитет на живот и секојдневното функционирање.[73,74]

Анемијата е вообичаена компликација од ХББ, а се карактеризира со намалување на бројот на црвени крвни зрнца, односно на нивото на хемоглобин во крвта. Нарушеното производство на еритроцити од страна на заболените бубрези паралелно со скратениот животен век на црвените крвни зрнца и дефицитот од железо придонесуваат до појава на анемија кај пациенти со ХББ. Анемијата, пак, доведува до намален довод на кислород до ткивата, што се манифестира со замор, слабост, бледило и намалена толеранција на физичка активност кај децата со ХББ.

Како се намалува бубрежната функција кај пациентите со ХББ, така бубрезите стануваат помалку ефикасни во отстранувањето на отпадните материи и токсините од

крвта. Уремијата, која се карактеризира со акумулација на уремични токсини во крвта, може да доведе до бројни системски симптоми. Тука спаѓаат замор, слабост, малаксаност и попречување на когнитивните функции. Уремиските токсини директно влијаат на функцијата на мускулите и на метаболизмот, а со тоа предизвикуваат замор и слабост кај децата со ХББ.

ХББ може да го наруши електролитниот баланс во телото и да доведе до абнормалности како хиперкалиемија (покачено ниво на калиум), хипокалцемија (ниско ниво на калциум) и хиперфосфатемија (високи фосфати). Електролитниот дисбаланс може да ја ослабне невромускулната функција и да придонесе до мускулна слабост, грчеви и замор кај деца со ХББ.

Метаболната ацидоза е честа компликација од ХББ, а се карактеризира со дисбаланс на хомеостазата помеѓу киселини и бази, што резултира со намалување на рН вредноста на крвта. Метаболната ацидоза може да доведе до деградирање на мускулните протеини, намалена мускулна маса и ослабена мускулна функција, со што придонесува кон слабост, замор и намалена способност за физичка активност кај децата со ХББ.

ХББ може да ги наруши метаболизмот и регулацијата на хормоните, што предизвикува ендокрини абнормалности кои придонесуваат кон чувство на замор и слабост. На пример, ослабнатиот метаболизам на витаминот Д и секундарниот хиперпаратироидизам може да доведат до нарушен метаболизам на коски и минерали, мускулна слабост и замор кај децата со ХББ.

ХББ е асоцирана со хронично воспаление и дисрегулација на имунитетот, карактеризирани со зголемени нивоа на проинфламаторни цитокини и оксидативен стрес. Хроничното воспаление може да доведе до замор, малаксаност и мускулна дистрофија кај децата со ХББ.

Третманот на заморот и слабоста кај децата со ХББ вклучува и справување со главните причини за нивна појава и имплементирање на соодветни терапевтски стратегии за ублажување на симптомите и подобрување на квалитетот на живот. Тука спаѓаат:

- Третирање со еритропоеин стимулирачки агенси (ЕСА), суплементирање со железо и трансфузии на крв со цел да се подобри анемијата и дотокот на кислород до ткивата.
- Оптимизирањето на исхраната, а тука спаѓа соодветен внес на протеини и калории со цел да се поттикне мускулната функција и нивото на енергија кај пациентите.

- Терапија со орални или интравенозни бикарбонати за регулирање на метаболната ацидоза и подобрување на мускулната функција и енергетскиот метаболизам.
- Следење и третман на електролитниот дисбаланс, вклучувајќи ги нивоата на калиум, калциум и фосфати за спречување на појава на мускулна слабост и грчеви.
- Ублажување на симптомите на замор и слабост преку физичка активност, вежбање и интервенции за психолошка поддршка.

1.3.5 Полиурија и ноктурија

Зголеменото мокрење (полиурија) и редовно уринирање ноќе (ноктурија) може да се јават кај деца со ХББ, особено во раните фази кога бубрезите почнуваат да ја губат способноста засобирање урина. Полиурија (зголемено мокрење) и ноктурија (често мокрење во текот на ноќта) се чести клинички манифестации на ХББ кај децата, особено во раните фази на болеста.[75]

Со опаѓањето на функцијата на бубрезите при ХББ, бубрезите ја губат способноста ефикасно да ја собираат урината. Нарушената функција на бубрежните тубули, особено на дисталните тубули и собирните каналчиња, доведува до намалена реапсорбција на вода и електролити. Ова предизвикува обилно производство на разредена урина, односно полиурија.

При нормални услови, бубрезите го одржуваат концентрацискиот градиент во реналната медулата, што овозможува реапсорбција на водата од собирните каналчиња и производство на концентрирана урина. Кај пациенти со ХББ, загубата на концентрацискиот градиент ја ослабува способноста на бубрезите да ја реапсорбираат водата, а тоа доведува до обилна екскреција на разредена урина.

ХББ се асоцира со абнормалности во балансот на течности и електролити, а тука спаѓаат соли, вода и калиум. Ваквиот дисбаланс може да доведе до промена во волуменот и зачестеноста на уринирањето, а со тоа да придонесе до појава на полиурија и ноктурија.

Во напредните фази на ХББ, задржувањето на течности може да настане како резултат на ослабената бубрежна функција и намалениот излез на урина. Интраваскуларното волуменско оптеретување може да предизвика зголемено

производство на урина, особено во текот на денот, како и ноктурија, при која вишокот на течности се исфрла во текот на ноќта.

Во одредени случаи, ХББ може првично да се манифестира со хиперфилтрација, што предизвикува зголемена стапка на гломеруларна филтрација и полиурија. Меѓутоа, со постепеното нарушување на бубрежната функција, GFR може да се намали, а тоа доведува до полиурија поради ослабената тубуларна функција и намалената способност на бубрезите за собирање урина.

Некои лекови кои се употребуваат за третман на ХББ, како на пример диуретиците, може да придонесат кон појавата на полиурија или ноктурија преку зголемување на волуменот на урина. Освен тоа, одредени терапии како хемодијализа или перитонеална дијализа може да доведат до промени во балансот на течности и потребата од мокрење.

Полиуријата и ноктуријата може да имаат значително влијание врз квалитетот на живот на децата, а тука спаѓаат прекинат сон, зголемена жед и дехидратација доколку внесот на течности не се одржува во соодветни граници. Во стратегиите за менаџмент на полиурија и ноктурија кај деца со ХББ ќе ги издвоиме следните:

- Прилагодување на внесот на течности и електролити за полесно справување со полиурија и ноктурија преку одржување на хидратација и електролитен баланс. Во зависност од основната причина за појава на овие состојби, лекови како диуретици може да се користат за третирање на ретенција на течности и полиурија.
- Поттикнување на внес на течности во текот на денот и ограничување на внесот на течности навечер со цел да се намали ноќното мокрење, односно ноктурија.

1.3.6 Хематурија и протеинурија

Крв во урина (хематурија) и протеин во урина (протеинурија) се чести наоди кај деца со ХББ и особено се поврзуваат со гломеруларни заболувања и состојби кои ги зафаќаат бубрежните тубули. Хематурија (крв во урина) и протеинурија (присуство на протеин во урина) се вообичаени клинички манифестации на ХББ кај децата и често служат како важни индикатори за оштетувањето и дисфункцијата на бубрезите.[76] Хематуријата и протеинуријата се јавуваат кај деца со ХББ од следниве причини:

Гломерулите се единици за филтрација на бубрезите и се одговорни за филтрирање на отпадните материи и вишокот супстанци од крвта, истовремено задржувајќи ги неопходните протеини и клетки. Кај пациентите со ХББ, оштетувањето на гломерулите, често предизвикано од состојби како гломерулонефритис или системска болест, може да доведе до истекување на крв и протеин во урината.

Кај ХББ, измените во структурата и функцијата на гломеруларната филтрациона бариера може да го зголемат нејзиното својство на пропуштање, при што поголеми молекули, како протеините, минуваат низ неа и продираат во урината. Ова доведува до протеинурија што е честокарактеристичен показател за постоење на бубрежно оштетување и маркер за сериозноста на болеста.

Хематуријата може да се манифестира како микроскопска (видлива исклучиво под микроскоп) или макроскопска (видлива со голо око) крв во урина. Може да се појави како резултат на повеќе причини, меѓу кои спаѓаат и гломеруларна повреда, инфекции на уринарниот тракт, камења во бубрези, траума или воспаление. Кај пациентите со ХББ, долготрајна или рекурентна хематурија може да укажува на актуелно бубрежно оштетување или на претходно постоечка патологија на уринарниот тракт.

Воспалителни состојби кои може да ги зафатат бубрезите, како на пример гломерулонефритис или интерстицијален нефритис, може да доведат до хематурија и протеинурија. Воспалението ја нарушува целината на гломеруларната филтрациона бариера и им овозможува на крвните зрнца и протеини да протечат во урината.

Тубуларната дисфункција при ХББ може да придонесе кон појава на протеинурија бидејќи ја спречува реапсорбцијата на протеини и други супстанци од тубулите назад во крвотокот. Тубуларното оштетување исто така може да доведе до губење на крвни клетки и протеини во урината, со што придонесува до појава на хематурија.

Системските болести како дијабетес мелитус, системски еритематозен лупус (SLE) и автоимуните нарушувања може да предизвикаат бубрежно оштетување и да доведат до хематурија и протеинурија. Овие состојби често ги зафаќаат бубрезите преку имунопосредувачки механизми и доведуваат до гломеруларно оштетување и нивна дисфункција.

Хипертензијата, која често се јавува паралелно на ХББ, може да предизвика васкуларни промени во бубрезите кои ќе доведат до микроваскуларна повреда и

гломеруларно оштетување. Овие промени може да придонесат до појава на протеинурија, а во некои случаи и хематурија.

Неопходна е темелна евалуација на хематуријата и протеинуријата кај деца со ХББ со цел да се одреди основната причина за нивна појава и да се дадат насоки за соодветно справување со овие состојби. Во терапевтски стратегии спаѓаат контрола на крвниот притисок, менаџирање на основните системски заболувања, намалување на воспалението и зачувување на бубрежната функција преку таргетирани терапии.[77,78]

1.3.7 Ренална остеодистрофија

ХББ може да доведе до пореметување на метаболизмот на коскени минерали, а ова може да предизвика ренална остеодистрофија. Кај децата може да се јават симптоми како коскена болка, фрактури, деформации на скелет и абнормалности на епифизната плоча. Реналната остеодистрофија е честа компликација поврзана со ХББ кај децата, а се карактеризира со промени во коскениот метаболизам и минерализацијата како резултат на нарушена бубрежна функција.[79]

Бубрезите имаат клучна улога во одржувањето на хомеостазата на калциум и фосфор во телото. При ХББ, ослабената бубрежна функција доведува до намалено излучување на фосфор и намалено производство на активна форма на витамин Д (калцитриол). Како последица на ова, доаѓа до дисбаланс на нивоата на калциум и фосфор, при што нивоата на фосфор во серум растат, а нивоата на калциум во серум опаѓаат.

Дисбалансот на нивоата на калциум и фосфор, паралелно со намаленото ниво на калцитриол, ги стимулираат паратиroidните жлезди да произведуваат и лачат паратиroidен хормон (PTH). Секундарниот хиперпаратиroidизам се карактеризира со покачено ниво на PTH, а ова поттикнува ослободување на калциум од коските (коскена ресорпција) и задржување на фосфор во бубрезите, што пак доведува до загуба на минерали во коските и остеопороза.

Кај деца со ХББ, ослабената бубрежна функција предизвикува намалено производство на калцитриол, активна форма на витамин Д. Калцитриолот има значајна улога во поттикнување на интестинална апсорпција на калциум и фосфор, а помага и во процесот на осификација.

Дефицитот од калцитриол доведува до несоодветна апсорпција на калциум и фосфор, што пак придонедува коннеправилна осификација на новоформираната коскена матрица и до појава на остеомалација.

Кај некои случаи на ХББ, продолжената изложеност на високи нивоа на РТН, особено кај пациенти кои се на дијализа, може да доведе до адинамична коскена болест. Адинамичната коскена болест се карактеризира со низок степен на ремоделација на коските, намалено формирање на коски и зголемен ризик од фрактури. Предизвикана е од супресија на коскената активност заради прекумерно лачење на РТН, што доведува до губење на коскени минерали и намалена цврстина на коските.

Метаболните коскени болести поврзани со ХББ, каде спаѓаат и секундарниот хиперпаратироидизам и остеомалацијата, придонесуваат кон намалена коскена густина и зголемен ризик од фрактури кај децата со ХББ. Остеопорозата се карактеризира со намалена коскена маса, микроархитектонско влошување на структурата на коскениот ткиво и последователно на тоа, зголемена предиспонираност кон фрактури.

Нарушувањата на метаболизмот на калциум и фосфор, дефицитот на витамин Д и секундарниот хиперпаратироидизам може да влијаат на функцијата на епифизната плоча и на развојот на скелетниот систем кај децата со ХББ.

Абнормалности на хипофизната плоча може да доведат до забавување на растот, скелетни деформитети и намален линеарен раст.

Третманот на ренална остеодинтрофија кај деца со ХББ подразбира мултидисциплинарен пристап чија цел е да го зачува здравјето на коските, да го оптимизира растот и развојот на пациентите и да превенира компликации.

Соодветен внес на калциум и фосфор, како и суплементирање со протеини, е основно за поддржување на здравјето и растот на коските. Тука спаѓаат и тестови за мерење на густината на коскените минерали, серумскиот калциум, фосфорот и нивоата на РТН, со цел да процени одговорот на третманот и да се прилагоди терапијата доколку е тоа потребно.

1.3.8 Анемија

Намаленото производство на еритропоиетин од страна на бубрезите може да предизвика анемија кај децата со ХББ. Меѓу симптомите се вбројуваат белило, замор, слабост и отежнато дишење. Анемијата кај пациенти со ХББ може да се јави како последица на повеќе фактори врзани со ослабената бубрежна функција и промени во процесот на еритроцитопоеза (создавање на еритроцити).[80,81]

Бубрезите произведуваат еритропоиетин, хормон кој ја стимулира коскената срцевина да создава црвени крвни зрнца. При ХББ, ослабената бубрежна функција доведува до намалено производство на еритропоиетин, а тоа предизвикува намалено производство на еритроцити и анемија.

ХББ се асоцира со оксидативен стрес, воспаление и уремија, а овие состојби може да го скратат животниот век на црвените крвни зрнца. Забрзаното уништување на еритроцитите придонесува кон појава на анемија кај децата со ХББ.

Децата со ХББ често имаат слаб апетит, диетарни рестрикции и малапсорбција, а сето ова може да предизвика нутритивен дефицит на железо, витамин Б12 и фолна киселина кои се неопходни во создавањето на црвени крвни зрнца. Нутритивниот дефицит може да ја влоши анемијата кај децата со ХББ.

ХББ се асоцира со хронично воспаление и имунолошка дисрегулација и се карактеризира со зголемени нивоа на проинфламаторни цитокини и акутно фазни реактанти. Хроничната инфламација ја нарушува еритроцитопоезата и го попречува созревањето на еритроцитите, а ова придонесува кон појава на анемија кај децата со ХББ.

Нарушениот метаболизам на коски и минерали асоцирани со ХББ, во кои спаѓа и секундарниот хиперпаратироидизам, може да придонесат до анемија. Покачените нивоа на паратироидниот хормон (PTH) може да го попречат создавањето на еритроцити и да го нарушат процесот на еритроцитопоеза кај децата со ХББ.

Во напредните фази на ХББ, интраваскуларното волуменско оптеретување и задржувањето на течности може да предизвикаат хемодилуција, состојба при која се намалува концентрацијата на еритроцити во крвта. Хемодилуцијата може да ја влоши анемијата и да придонесе кон појава на симптоми на замор и слабост кај децата со ХББ.

Анемијата кај децата со ХББ може да има сериозни последици врз нивниот раст, развој и целокупно здравје. Нетретираната анемија може да предизвика симптоми како замор, слабост, бледило, отежнато дишење и нарушена когнитивна функција. Покрај тоа, анемијата кај деца со ХББ се асоцира и со лош исход, вклучувајќи и зголемен морбидитет и морталитет. Третманот на анемија кај децата со ХББ вклучува повеќеаспектен пристап чија цел е да ги коригира главните причини за нејзина појава, притоа оптимизирајќи ја еритроцитопоезата и подобрувајќи ги симптомите и квалитетот на живот. Терапевтските стратегии вклучуваат:

- Еритропоетин стимулирачки агенси (ЕСА) за стимулирање на производство на црвени крвни зрнца и покачување на нивото на хемоглобин.
- Суплементација на железо за подобрување на дефицитот на железо и поттикнување на еритроцитопоеза.
- Суплементација на В12 и фолна киселина за справување со нивниот дефицит и поттикнување на производството на црвени крвни зрнца.
- Трансфузија на крв за брзо коригирање на тешка анемија и подобрување на симптомите кај децата со ХББ.
- Нутритивна поддршка за оптимизирање на внесот на железо, В12 и фолна киселина во исхраната, како и за справување со малнутриција и слаб раст.

1.3.9 Невролошки симптоми

ХББ може да влијае на невролошката функција кај децата и да предизвика симптоми како ослабена концентрација, когнитивен дефицит, иритабилност, епилептични напади и енцелопатија.[82]

Уремијата и метаболните нарушувања асоцирани со ХББ може да ја ослабат когнитивната функција и да доведат до дефицит на внимание и потешкотии со меморијата, брзината на обработка на податоци и егzekутивната функција. Децата со ХББ може да имаат потешкотии во учењето, академскиот успех и интелектуалниот развој.

Тешките форми на уремија кај напредна ХББ може да доведат до енцефалопатија, состојба која се карактеризира со промени во свеста, ослабување на когнитивната функција, конфузија, дезориентираност и бихејвиорални промени. Енцефалопатијата може

да се манифестира како акутна или хронична состојба и да прогресира до кома доколку не се третира благовремено.

Децата со ХББ се изложени на зголемен ризик од епилептични напади поради електролитниот дисбаланс (како хиперкалемија или хипонатремија), метаболната ацидоза, уремиските токсини и церебралните едеми. Епилептичните напади може да се манифестираат како генерализирани тонично-клонични напади, фокални напади, апсанси(неконвулзивни напади) или миоклонии.

Хипертензијата поврзана со ХББ, дисбалансот на течности и електролити и уремиските токсини може да се причинители на главоболка кај децата со ХББ. Овие главоболки се разликуваат по сериозноста и честотата на појавување, а може да се асоцираат и со други невролошки симптоми.

Уремиската невропатија асоцирана со ХББ може да доведе до оштетување на периферните нерви и до сензорни или моторни нарушувања. Периферната невропатија може да се манифестира со симптоми како вкочанетост, трнење, чувство на жарење, слабост и мускулни грчеви, особено на рацете и нозете.

Кај децата со ХББ може да се појави и синдром на немирни нозе, невролошко пореметување кое се карактеризира со неконтролирана потреба за движење на нозете и е често придружен со непријатно чувство во нозете. Симптомите на Синдром на немирни нозе (RLS) најчесто се влошуваат ноќе и со тоа влијаат на квалитетот на сон и дневното функционирање на пациентите.

Невролошките синдроми и психолошките стресори поврзани со ХББ може да придонесат кон бихејвиорални и психијатриски симптоми кај децата, а тука спаѓаат иритабилност, анксиозност, депресија, агресија и социјално повлекување.

Тешките форми на ХББ или продолжена ХББ може да го попречат нормалниот невролошки развој на децата и да доведат до доцнење во развојот, интелектуална попреченост и пречки во моторната функција. Раната детекција и интервенција имаат критична улога во оптимизирањето на исходите за развој кај децата со ХББ.

Децата со ХББ, особено оние со веќе постоечки ризик фактори како хипертензија или коагулопатија, се изложени на поголем ризик од мозочен удар. Васкуларните абнормалности, склоноста кон тромбоза и уремиските токсини поврзани со ХББ може да ги predisponираат децата кон исхемичен или хеморагичен мозочен удар.

Третманот на невролошки симптоми кај деца со ХББ вклучува справување со основните причини за нивна појава, оптимизирање на бубрежната функција, третирање на компликации и пружање дополнителна нега. Во тераписки стратегии спаѓаат и дијализата и трансплантацијата на бубрег при напредна ХББ, третирање на хипертензија и електролитен дисбаланс, нутритивна поддршка, лекови за контрола на епилептични напади и енцефалопатија, како и други мултидисциплинарни интервенции поврзани со когнитивните, бихејвиоралните и развојните потреби на пациентите.

1.3.10 Кардиоваскуларни компликации

Децата со ХББ се изложени на поголем ризик од развивање кардиоваскуларни болести, а тука се вбројуваат вентрикуларна хипертрофија, кардиомиопатија, но и срцева слабост како резултат на хипертензија, интраваскуларно волуменско оптеретување и уремиски токсини.[83]

Хипертензијата (висок крвен притисок) е честа компликација поврзана со ХББ кај децата од која страдаат значителен број на педијатриски пациенти со бубрежна болест. Хипертензијата поврзана со ХББ може да се јави како последица на интраваскуларно волуменско оптеретување, задржување на соли, активација на ренин-ангиотензин-алдостерон системот (РААС), ендотелијална дисфункција и вкочанети артерии. Хипертензијата кај деца со ХББ се асоцира со зголемен ризик од кардиоваскуларни проблеми, а тука спаѓаат лево-вентрикуларна хипертрофија, срцева слабост, мозочен удар и кардиоваскуларен морталитет.

Хроничната хипертензија, интраваскуларното волуменско оптеретување и уремиските токсини може да доведат до структурални и функционални промени на срцето, а со тоа да предизвикаат лево-вентрикуларна хипертрофија (LVH). Оваа состојба е сериозен индикатор за несакани кардиоваскуларни настани кај децата со ХББ, како аритмија, срцева слабост и ненадејна срцева смрт.

Нарушениот метаболизам на коски и минерали, каде спаѓаат хиперфосфатемија, секундарен хиперпаратироидизам и дефицит од витамин Д, може да доведат до васкуларна калцификација. Кардиоваскуларната калцификација придонесува кон вкочанети артерии,

ендотелијална дисфункција и зголемен ризик од кардиоваскуларни болести кај децата со ХББ.

Децата со ХББ се изложени на поголем ризик од забрзана артериосклероза и предвремена кардиоваскуларна болест. Одредени фактори поврзани со ХББ, како воспаление, оксидативен стрес, дислипидемија и ендотелијална дисфункција придонесуваат до развој и прогресија на артериосклероза, која предизвикува коронарна артериска болест, срцев удар и мозочен удар кај деца со ХББ.

Електролитниот дисбаланс, дисбалансот на течности и волумен и структуралните срцеви заболувања поврзани со ХББ може да ги предиспонираат децата со ХББ кон појава на аритмии како атријална фибрилација, вентрикуларни аритмии и абнормалности во спроводниот систем на срцето. Аритмијата може да го зголеми ризикот од ненадејна срцева смрт и да предизвика други кардиоваскуларни компликации кај децата со ХББ.

Прогресивната дисфункција на бубрезите со кардиоваскуларни коморбидитети може да доведе до срцева слабост кај децата со ХББ. Срцевата слабост може да се манифестира како систолна или дијастолна дисфункција, со симптоми како диспнеја (отежнато дишење), замор, едем и слаба толеранција за физичка активност. Третманот на срцева слабост кај деца со ХББ вклучува оптимизирање на балансот на течности, контрола на хипертензијата и третирање на претходно постоечката срцева и бубрежна дисфункција.

Децата со ХББ се изложени на поголем ризик од инфективен ендокардитис и перикардитис, особено пациентите на дијализа или оние со структурна срцева болест. Инфективниот ендокардитис може да предизвика валвуларно оштетување, септичен емболизам и системски компликации – состојби кои налагаат брза дијагноза и лекување кај децата со ХББ.

Превенцијата и третманот на кардиоваскуларни компликации кај децата со ХББ вклучува сеопфатен пристап кој има за цел да ги следи традиционалните кардиоваскуларни ризик фактори (на пример, хипертензија, дислипидемија и обезност), да ја оптимизира бубрежната функција и да го третира нарушениот метаболизам на коски и минерали преку промовирање на здрави животни навики (на пример, редовно вежбање и балансирана исхрана) и обезбедување на навремени интервенции за справување со срцевите и васкуларните абнормалности.

1.3.11 Гастроинтестинални симптоми

Гадење, повраќање, слаб апетит и гастроинтестинално крварење се симптоми кои може да се јават кај деца со ХББ, најчесто како резултат на уремија, електролитен дисбаланс или несакани реакции на лекови.[84]

Кај деца со ХББ може да се јават симптоми како гадење и повраќање, особено во напредните фази на болеста. Гадењето и повраќањето може да се предизвикани од уремиски токсини, електролитен дисбаланс (како хиперкалемија), гастроинтестинален рефлукс, гастропареа и негативна реакција на лекови кои се даваат за третман на компликации поврзани со ХББ. Анорексијата поврзана со ХББ, или губењето на апетит, е честа појава кај деца со ХББ и може да придонесе кон малнутриција и слаб раст. Причинители на анорексијата може да бидат уремиските токсини, метаболните нарушувања, гастроинтестиналните симптоми, диетарните рестрикции (на пример, рестриција на калиум и фосфор) или причините може да се од психолошка природа и поврзани со болеста.

Децата со ХББ, особено оние со напредна бубрежна болест и пациентите кои примаат антикоагулантна терапија, имаат поголем ризик од гастроинтестинално крварење. Гастроинтестиналното крварење може да се манифестира со симптоми како хематемеза (повраќање на крв), мелена (црна, катранеста столица), хематохезија (појава на свежа, црвена крв во столица) или окултно крварење.

Констипацијата е вообичаен гастроинтестинален симптом кај деца со ХББ, а како причини често се наведуваат диетарни рестрикции, намален внес на течности, намалена физичка активност, одредени лекови (како фосфатоврзувачи и суплементи на железо) и промени во цревното движење и време на транзит. Хроничната констипација може да доведе до непријатно чувство, болка во абдомен и цревна опструкција кај деца со ХББ.

Децата со ХББ имаат поголем ризик од развивање на гастроинтестинални улцери и мукозни лезии, кои може да се предизвикани од уремиски токсини, лекови (на пример, нестероидни антиинфламаторни лекови) и поврзани веќе постоечки состојби (на пример, пептичен улцер или инфламаторни болести на цревата). Гастроинтестиналните улцери може да предизвикаат абдоминална болка, крварење и компликации, како на пример перфорација или опструкција.

Метаболните абнормалности поврзани со ХББ, електролитниот дисбаланс (како хиперкалцемија или хиперпаратироидизам) и одредени лекови (како фосфороврзувачи) може да ги предиспонираат децата со ХББ кон развивање на панкреатитис, односно воспаление на панкреасот. Панкреатитисот може да предизвика абдоминална болка, гадење, повраќање и потенцијални животнозагрозувачки компликации.

Децата со ХББ, особено оние кои примаат имуносупресивна терапија или имаат нарушен имунитет, се изложени на зголемен ризик од гастроинтестинални инфекции, како вирусен гастроентеритис, бактериски ентеритис или паразитски инфекции. Гастроинтестиналните инфекции може да предизвикаат дијареа, абдоминална болка, покачена телесна температура, дехидратација и електролитни пореметувања.

Третманот на гастроинтестинални симптоми кај децата со ХББ вклучува третирање на основните причини за болеста, оптимизирање на исхраната и хидратација, справување со компликации и пружање соодветна нега. Во тераписки стратегии може да бидат вклучени диетарни модификации (на пример, рестрикција на калиум и фосфор), лекови за контролирање на симптомите (на пример, антиеметици или инхибитори на протонска пумпа), балансирање на нивото на течности и електролити, режим за цревно празнење при констипација и интервенции за справување со специфични гастроинтестинални компликации (на пример, при третирање на улцер или панкреатитис).

1.3.12 Психолошки проблеми и проблеми во развојот

Хроничната бубрежна болест може да влијае на психосоцијалното здравје на децата и да се одрази на нивниот успех во училиште, социјалните интеракции и целокупниот квалитет на живот. Неопходно е да се посвети повеќе внимание на овие аспекти преку соодветна поддршка и интервенција. Децата со ХББ може да се соочуваат со емоционална вознемиреност и анксиозност поврзани со нивната дијагноза, третман и тековна медицинска грижа. Стравот од игли, медицинските процедури, хоспитализацијата и несигурноста за иднината може да придонесат кон чувства на анксиозност и вознемиреност кај децата со ХББ. Децата со ХББ имаат зголемен ризик од депресија, која се карактеризира со континуирани чувства на тага, безнадежност и губење интерес или задоволство во различни активности. Одредени фактори кои придонесуваат кон депресија

кај децата со ХББ се хронична болест, физички ограничувања, социјална изолираност, потешкотии во училиште и прекини во секојдневниот живот.

Децата со ХББ може да се соочат со социјално изолирање и повлекување од врсниците и низа активности како последица на ограничувања поврзани со нивната болест, потреби за третман и хоспитализации. Социјалната изолација може да предизвика чувства на осаменост, тага и да го намали квалитетот на живот на децата со ХББ.

Тешката форма на ХББ или долготрајната болест може да влијае на когнитивниот развој и да доведе до задоцнување во развојот, интелектуална попреченост, и потешкотии во учењето кај децата. Постојат и други фактори кои може да предизвикаат когнитивно попречување кај деца со ХББ, а тука спаѓаат уремиски токсини, електролитен дисбаланс, анемија, метаболни нарушувања и невроразвојни коморбидитети.

ХББ може да нанесе голем стрес на целата фамилија и на негувателите кои се соочуваат со емоционални, финансиски и практични предизвици поврзани со сите одговорности околу негата на пациентот, медицинските трошоци, придржување на третманот и поставување на баланс помеѓу потребите на детето со ХББ и другите семејни обврски.

Адолесцентите со ХББ се соочуваат со исклучителни предизвици поврзани со транзицијата од средината на педијатриска нега во средината на здравствена нега за возрасни лица, преземањето одговорност за сопствената медицинска нега, донесувањето одлуки за своите образовни и професионални цели, како и со осамостојувањето и стекнувањето вештини за личен менаџмент.

За третирање на психолошките проблеми и проблемите со развојот кај децата со ХББ е потребен мултидисциплинарен пристап кој ќе обрне внимание на емоционалните, социјалните, когнитивните и развојните потреби на детето и семејството. Во интервенции за давање поддршка спаѓаат психолошкото советување, групите за врничка поддршка, постигнувањето компромис со училиштето и планирањето на транзициите.[85,86]

Раната детекција, сеопфатната евалуација и третманот од страна на мултидисциплинарен тим се особено значајни за оптимизирање на исходите и квалитетот на живот кај децата со ХББ.

Третманот има за цел да го забави прогресирањето на болеста, да помогне во справување со компликациите и да го поттикне растот и развојот на пациентите. За да се

постигне тоа, може да бидат потребни одредени лекови, диетарни модификации, контрола на крвниот притисок, терапија со хормонот за раст, бубрежна заменска терапија(дијализа или трансплантација) и психолошка поддршка.

1.4 Стадиум на хронична бубрежна болест

Стадиумите на хронична бубрежна болест (ХББ) во детска возраст, слично како кај возрасните, се одредуваат според степенот на бубрежна функција и присуството на бубрежно оштетување. Системот за одредување на стадиум на болеста кој вообичаено се користи кај децата и возрасната група е класификацијата на организацијата „Подобрување на глобалните резултати од бубрежните болести“ (Kidney Disease Improving Global Outcomes) (KDIGO).[87] Овој систем на класификација ги дефинира стадиумите на ХББ врз основа на пресметаната гломеруларна филтрациона рата (eGFR) и присуството на бубрежно оштетување, индицирано од маркери како протеинурија.

1.4.1 Стадиум 1 на ХББ

- Бубрежно оштетување со нормална или покачена стапка на пресметаната гломеруларна филтрациона рата (eGFR)($\geq 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$).
- Постојана протеинурија (албумин:креатин [ACR] сооднос $\geq 30 \text{ mg/g}$ или други маркери за бубрежно оштетување.
- Бубрежното оштетување може да се одреди со имиџинг методи или биопсија на бубрег.

Стадиум 1 на хронична бубрежна болест (ХББ) е најраната фаза на болеста која се карактеризира со бубрежно оштетување со нормална или зголемена гломеруларна филтрациона рата (GFR), која е мерило на бубрежната функција. [88]

Дефиниција: Стадиум 1 на ХББ се дефинира преку присуството на бубрежно оштетување како протеинурија (протеин во урина) или други маркери на бубрежно оштетување, со нормална или благо покачена гломеруларна филтрациона рата (GFR) (еднаква на или поголема од $90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$). Бубрежно оштетување: Бубрежното оштетување може да се детектира со помош на лабораториски тестови како уриноанализа

за да се испита дали постои протеинурија, или преку имицинг методи кои ќе покажат структурни абнормалности на бубрезите. Нормална бубрежна функција: И покрај постоењето на бубрежно оштетување, бубрезите сè уште се способни ефикасно да ги филтрираат отпадните материи и да го одржуваат електролитниот баланс, што резултира со нормална или речиси нормална гломеруларна филтрациона рата. Протеинуријата, а особено албуминуријата (присуство на албумин во урина) е чест маркер на бубрежно оштетување во стадиум 1 на ХББ.

Може да се детектира со преглед на урина со тест траки или со попрецизни мерења, како на пример со мерење на албумин:креатинин сооднос (ACR). Други маркери на бубрежно оштетување: Покрај протеинурија, други маркери на бубрежно оштетување може да се јават во стадиум 1 на ХББ, како на пример, абнормалности во уринарниот седимент, абнормалности накрвната слика (на пример, покачен серумски креатинин или абнормалности во нивоата на електролити), или доказ за структурни абнормалности на бубрезите детектирани со имицинг методи. Ризик фактори: Децата со стадиум 1 на ХББ може да имаат претходно постоечки состојби која ги предиспонираат кон бубрежно оштетување, како на пример, конгенитални аномалии на бубрезите и уринарниот тракт (САКУТ), наследни бубрежни нарушувања, автоимуни болести или системски заболувања кои ги зафаќаат бубрезите.

Фокусот при третманот на стадиум 1 на ХББ е на идентификување и третирање на основните причини за бубрежно оштетување, контролирање на ризик факторите како висок крвен притисок или дијабетес, доколку се присутни кај пациентот, како и на имплементирање на стратегии за забавување на прогресијата на бубрежната болест. Тука може да спаѓаат промени во животниот стил, лекови и редовна контрола од страна на педијатриски нефролог.

Со рана детекција и соодветен третман, прогресијата на бубрежната болест може честопати да се забави или сопре, со што се намалува ризикот од компликации и се подобруваат долгорочните исходи кај децата со стадиум 1 на ХББ.

Накратко, стадиум 1 на ХББ ја истакнува важноста од рана детекција на болеста и интервенција со цел да се превенира прогресија на бубрежната болест и да се зачува бубрежната функција кај децата.

1.4.2 Стадиум 2 на ХББ

- Бубрежно оштетување со благо намалена стапка на пресметаната гломеруларна филтрационата (eGFR) (од 60-80 mL/min/1.73 m²).
- Постојана протеинурија (албумин:креатин [ACR] сооднос ≥ 30 mg/g) или други маркери на бубрежно оштетување.

Стадиум 2 на хроничната бубрежна болест (ХББ) претставува следна фаза во текот на заболувањето по стадиум 1 и се карактеризира со бубрежно оштетување со благо намалување на гломеруларната филтрационата (GFR). [89]

Дефиниција: Стадиум 2 на ХББ се дефинира преку постоење на бубрежно оштетување, како на пример протеинурија или други маркери на бубрежно оштетување, со благо опадната GFR. GFR во стадиум 2 на ХББ варира од 60 до 89 mL/min/1.73 m². Бубрежно оштетување: Слично на стадиум 1 на ХББ, бубрежно оштетување е присутно во стадиум 2 на ХББ и се докажува преку лабораториски тестови кои укажуваат на протеинурија или други маркери на бубрежно оштетување. Благо намалување на гломеруларната филтрационата (GFR): Иако бубрежната функција е сè уште релативно сочувана, се јавува благо намалување на GFR споредено со нормалните вредности. Ова намалување на GFR укажува на фактот дека бубрезите не го искористуваат оптималниот капацитет при функционирањето. Протеинурија и други маркери на бубрежно оштетување: Протеинуријата, а особено албуминуријата, се често застапени во стадиум 2 на ХББ. Може да се забележат и други маркери на бубрежно оштетување, како на пример абнормалности во уринскиот седимент или на крвната слика. Ризик фактори и веќе постоечки состојби: Децата со стадиум 2 на ХББ може да имаат друга веќе постоечка состојба или ризик фактори кои придонесуваат кон бубрежно оштетување, како конгенитални аномалии на бубрезите и уринарниот тракт (САКУТ), наследни бубрежни нарушувања, автоимуни болести или системски состојби кои влијаат на функцијата на бубрезите.

Третманот на стадиум 2 на ХББ има за цел да ја забави прогресијата на бубрежната болест, да се справи со симптомите на болеста и да обрне внимание на основните причини за болеста или ризик факторите. За таа цел, може да бидат потребни промени во животниот стил (на пример, промени во исхраната и редовна физичка активност), лекови за контрола

на крвниот притисок или третирање на основната болест, како и внимателно следење на состојбата од страна на педијатрискиот нефролог. Доколку е пружен соодветен третман, кај многу деца со стадиум 2 на ХББ се забележува стабилна или спора прогресија на бубрежната болест.

Раната детекција и интервенција се неопходни за сочувување на бубрежната функција и минимизирање на ризикот од компликации поврзани со напредната фаза на ХББ. Транзиција во нареден стадиум на болеста: Доколку не се третира или несоодветно се третира болеста, стадиум 2 ХББ може постепено да прогресира во понапредна фаза на бубрежна болест. Поради тоа, тековното следење и проактивен третман се од критично значење за децата со стадиум 2 на ХББ за оптимизирање на долгорочниот исход на болеста.

Накратко, стадиум 2 на ХББ е стадиум на болеста при кој е присутно бубрежно оштетување и благо намалување на GFR. Раната детекција и сеопфатниот третман се витални за сочувување на бубрежната функција и подобрување на квалитетот на живот на децата со стадиум 2 на ХББ.

1.4.3 Стадиум 3 на ХББ

- Умерено намалена стапка на пресметаната гломеруларна филтрациона рата (eGFR) (од 30-59 mL/min/1.73 m²).
- Со или без присуство на бубрежно оштетување
- Се дели на две поткатегории: Стадиум 3А (eGFR од 45-59 mL/min/1.73 m²) и Стадиум 3Б (eGFR од 30-44 mL/min/1.73 m²).

Стадиум 3 на хроничната бубрежна болест (ХББ) претставува прогресија од стадиум 2 на болеста и се карактеризира со умерено намалување на гломеруларната филтрациона рата (GFR). [90]

Дефиниција: Стадиум 3 на ХББ се дефинира со присуство на бубрежно оштетување, како протеинурија или други маркери на бубрежно оштетување, придружени со умерено намалување на GFR. Гломеруларната филтрациона рата при стадиум 3 на ХББ варира од 30 до 59 mL/min/1.73 m². Бубрежно оштетување: Како во претходните фази на

болеста, така и во стадиум 3 на ХББ е присутно бубрежно оштетување кое се докажува со лабораториски тестирања кои укажуваат на протеинурија или други маркери на бубрежна слабост. Умерено намалување на GFR: Во споредба со претходните стадиуми, има позначајно опаѓање на гломеруларната филтрациона рата во стадиум 3 на ХББ. Ова укажува на тоа дека бубрезите функционираат со умерен степен на ослабување. Протеинурија и други маркери на бубрежно оштетување: Протеинуријата, особено албуминуријата, може често да се забележат во стадиум 3 на ХББ. Други маркери на бубрежно оштетување, како абнормалности на уринарниот седимент или крвната слика може исто така да се присутни. Ризик фактори и веќе постоечки состојби: Децата со стадиум 3 на ХББ може да имаат веќепостоечка состојба или ризик фактори кои придонесуваат кон бубрежно оштетување, како на пример, конгенитални аномалии на бубрезите и уринарниот тракт (САКУТ), наследни бубрежни нарушувања, автоимуни болести или системски болести, кои влијаат на нивните бубрези.

Третманот на стадиум 3 на ХББ се фокусира на успорување на прогресијата на бубрежната болест, третирање на симптомите и справување со основните причини за болеста или ризик факторите. Ова може да подразбира промени на животниот стил (на пример, диетарни промени и редовна физичка активност), лекови за контрола на крвниот притисок или третирање на основната болест и внимателно следење на состојбата од страна на педијатриски нефролог.

Прогнозата кај децата во стадиум 3 на болеста е различна и зависи од повеќе фактори, како на пример, основната причина за болеста, одговорот на третманот и придржувањето до терапевтските стратегии. Со соодветен третман на болеста, кај многу деца во стадиум 3 на ХББ може да се постигне стабилна или бавна прогресија на бубрежната болест, како и да се одржи добар квалитет на живот. Транзиција во нареден стадиум на болеста: Без соодветен третман, стадиум 3 на ХББ може постепено да прогресира во понапредна фаза на бубрежна болест. Поради тоа, тековната контрола и проактивниот третман се од суштинско значење за оптимизирање на долгорочните исходи и превенција на компликации асоцирани со напредна фаза на ХББ.

Накратко, стадиум 3 на ХББ е оној каде е присутно бубрежно оштетување придружено со умерено опаѓање на GFR. Раната детекција, сеопфатниот третман и внимателното следење

на состојбата се неопходни за зачувување на бубрежната функција и подобрување на исходите кај децата со стадиум 3 на ХББ.

1.4.4 Стадиум 4 на ХББ

- Сериозно намалена стапка на пресметаната гломеруларна филтрациона рата (eGFR) (од 15-29mL/min/1.73 m²).
- Со или без присуство на бубрежно оштетување.
- Може да се започне подготовка за бубрежна заменска терапија (дијализа или трансплантација на бубрег).

Стадиум 4 на хронична бубрежна болест (ХББ) означува значителна прогресија на бубрежната дисфункција, а се карактеризира со сериозно опаѓање на гломеруларната филтрациона рата (GFR). [91]

Дефиниција: Стадиум 4 на ХББ се дефинира преку сериозното опаѓање на бубрежната функција, со постоење на докази за бубрежно оштетување. Гломеруларната филтрациона рата (GFR) во стадиум 4 на ХББ варира од 15 до 29 mL/min/1.73 m². Бубрежно оштетување: Бубрежно оштетување е присутно во стадиум 4 на ХББ и често се докажува преку лабораториски тестови кои укажуваат на протеинурија (присуство на протеин во урина) или други маркери на бубрежно ослабување. Структурните абнормалности на бубрезите може да се забележат и со помош на имиџинг испитувања. Сериозно опаѓање на GFR: Во стадиум 4 на ХББ постои значително опаѓање на бубрежната функција, при што бубрезите функционираат со значително ослабен капацитет. Протеинурија и други маркери на бубрежно оштетување: Протеинуријата, а особено албуминуријата, се честа појава во стадиум 4 на ХББ. Може да се присутни и други маркери на бубрежно оштетување, како абнормалности на уринарниот седимент или крвната слика. Ризик фактори и веќе постоечки состојби: Децата со стадиум 4 на ХББ често имаат основни болести или ризик фактори кои придонесуваат кон бубрежно оштетување, како конгенитални аномалии на бубрезите и уринарниот тракт (САКУТ), наследни бубрежни нарушувања, автоимуни заболувања или системски болести кои влијаат на бубрезите. Симптоми и компликации: Кај децата со стадиум 4 на ХББ може да се јават компликации како замор, мачнини, отоци (едеми) и проблеми со концентрација. Може да се развијат и

компликации како хипертензија (висок крвен притисок), анемија и коскени нарушувања. Третманот на стадиум 4 на ХББ се фокусира на успорување на прогресијата на бубрежната болест, третирање на симптомите и справување со компликации. Ова може да вклучува диетарни модификации, лекови за контрола на крвниот притисок и третирање на компликации, бубрежна заменска терапија (дијализа или трансплантација на бубрези) и редовно следење на состојбата од педијатриски нефролог.

Прогнозата кај деца со стадиум 4 на ХББ варира во зависност од повеќе фактори, како основната причина за болеста, одговорот на третманот и пристапот до бубрежна заменска терапија. Преку соодветно справување со болеста, некои деца може да станат кандидати за трансплантација на бубрези, со што исходите и квалитетот на живот значително ќе им се подобрат. Транзиција во терминална фаза на бубрежна болест (ESRD): Без интервенција, стадиум 4 на ХББ може да прогресира во терминална фаза на бубрежна болест (ESRD), при која бубрежната заменска терапија (дијализа или трансплантација) станува неопходна за одржување на пациентите во живот.

Накратко, стадиум 4 на ХББ е фаза на болеста при која настанува сериозна бубрежна дисфункција со значајни импликации врз здравјето и благосостојбата на детето. Раната детекција, сеопфатниот третман и пристапот до бубрежна заменска терапија се клучни за оптимизирање на исходите и начинот на живот на децата со стадиум 4 на ХББ. [92]

1.4.5 Стадиум 5 на ХББ

- **Бубрежна слабост, позната и како терминална фаза на бубрежна болест (ESRD), со пресметана гломеруларна филтрациона рата (eGFR) < 15 mL/min/1.73 m² при која е потребна бубрежна заменска терапија (дијализа или трансплантација).**
- **Со или без присуство на бубрежно оштетување.**

Стадиум 5 на хроничната бубрежна болест (ХББ), кој се нарекува и терминална фаза на бубрежна болест (ESRD), претставува најнапредна фаза на бубрежна дисфункција.

Дефиниција: Стадиум 5 на ХББ се карактеризира со сериозно и трајно опаѓање на бубрежната функција, а честопати е придружен со стапка на гломеруларна филтрација (GFR) пониска од 15 mL/min/1.73 m² и со потреба од примање на бубрежна заменска терапија (дијализа или трансплантација на бубрези). Бубрежно оштетување: Бубрежното

оштетување е најчесто сериозно и непоправливо во стадиум 5 на ХББ. Лабораториските тестирања ќе покажат докази за бубрежна дисфункција, вклучително и значителна протеинурија (присуство на протеин во урина), абнормална крвна слика (на пример, покачено ниво на креатинин) и електролитен дисбаланс. Потреба од бубрежна заменска терапија: Кај повеќето деца со стадиум 5 на ХББ е неопходна бубрежна заменска терапија за да се одржат во живот. Ова може да подразбира или дијализа (хемодијализа или перитонеална дијализа) или трансплантација на бубрези. Кај децата со стадиум 5 на ХББ може да се јават низа симптоми, како замор, слабост, гадење, повраќање, слаб апетит, чешање, проблеми со концентрација и отоци (едеми). Чести се и компликации од типот на хипертензија (висок крвен притисок), анемија, коскени нарушувања и кардиоваскуларни болести.

Третманот на стадиум 5 на ХББ се фокусира на обезбедување бубрежна заменска терапија за пациентите, справување со симптоми и компликации и оптимизирање на општата благосостојба на детето. Кај децата на дијализа, тоа вклучува редовно одење на дијализа, придржување до диетарните рестрикции, следење на терапијата и постојана контрола од педијатриски нефролози. Во случаите со трансплантација на бубрег, потребно е примање на доживотна имunosупресивна терапија за да се превенира отфрлање на пресадениот орган.

Прогнозата кај децата со стадиум 5 на ХББ е различна и зависи од повеќе фактори, како основната причина за болеста, одговорот на третманот и пристапот до бубрежна заменска терапија. Трансплантацијата на бубрег пружа најдобар долгорочен исход и квалитет на живот на децата во терминална фаза на бубрежна болест. Квалитет на живот: Децата со стадиум 5 на ХББ и нивните семејства може да се соочат со значајни предизвици поврзани со третманот, прилагодување на животниот стил и емоционалното здравје. Континуираната грижа, вклучувајќи и психолошка поддршка и пристап до групи за поддршка, може да помогнат во подобрување на начинот на живот на децата во терминална фаза на ХББ и нивните семејства.

Накратко, стадиум 5 на ХББ претставува критична фаза во бубрежната дисфункција при која е неопходна бубрежна заменска терапија за да се одржат пациентите во живот. Целокупниот третман, во кој спаѓа и дијализата или трансплантацијата на бубрег, како и

психолошката поддршка, имаат витална улога во оптимизирањето на исходите и квалитетот на живот кај децата со Стадиум 5 на ХББ.

Важно е да се напомене дека справувањето со болеста и третманот на ХББ во детска возраст зависи од стадиумот на болеста, основната причина за појава на болеста и клиничката состојба на секој поединечен пациент.

Кај децата со ХББ е потребна тековна контрола од страна на педијатриските нефролози, посебна исхрана, лекови за контрола на крвниот притисок и справување со компликации, проценка на растот и развојот и психолошка поддршка. Во некои случаи, може да е потребна бубрежна заменска терапија како дијализа или трансплантација на бубрег. Раното детектирање и интервенција може да ја забави прогресијата на ХББ и да ги подобри исходите кај заболените деца. [93]

1.5 Дијагноза на хронична бубрежна болест

Дијагностицирањето на хроничната бубрежна болест (ХББ) во детска возраст претставува комплексен и мултидимензионален процес кој подразбира интеграција на анамнестички податоци, клинички наоди, лабораториски параметри, имиџинг методи и, селективно, хистопатолошка евалуација. Основен критериум за поставување на дијагнозата е постоење на структурно и/или функционално оштетување на бубрезите кое перзистира најмалку три месеци, со или без намалување на гломеруларната филтрација. [94].

Анамнезата мора да биде детална и да вклучува податоци за пренатален и перинатален тек, присуство на олигохидрамнион, конгенитални аномалии на бубрезите и уринарниот тракт (САКУТ), фамилијарна анамнеза за наследни нефропатии, рекурентни уринарни инфекции, системски заболувања и претходна или тековна изложеност на потенцијално нефротоксични лекови

Лекарскиот преглед подразбира проценка на растот и нутритивниот статус, мерење на артерискиот крвен притисок со соодветна манжетна според возраст, како и евалуација за присуство на едеми, знаци на волуменска преоптовареност, анемија и нарушувања во коскено-минералниот метаболизам. Кај помали деца, посебно внимание се посветува на

одложен психомоторен развој. Лекарскиот преглед кој вклучува мерење на телесна тежина и висина, артериски притисок и детекција на едеми.

Лабораториската дијагностика претставува суштинска компонента во дијагностичкиот алгоритам на хроничната бубрежна болест (ХББ) во детска возраст, бидејќи овозможува проценка на бубрежната функција, идентификација на маркери на бубрежно оштетување, утврдување на етиологијата и следење на прогресијата на болеста и нејзините компликации. Лабораториската дијагностика опфаќа серумски креатинин и уреа, крвна слика електролити (натриум, калиум, калциум, фосфор), бикарбонати, параметри на ацидо-базен статус, серумски цистатин Ц како и маркери на анемија и воспаление.

Проценетата гломеруларна филтрација (eGFR) се пресметува најчесто со ревидираната Schwartz формула, при што интерпретацијата мора да биде возраст-специфична, особено кај новороденчиња и доенчиња

Уринарната анализа вклучува испитување на седимент, квантитативна проценка на протеинурија или албуминурија и проценка на тубуларната функција. Биохемиските лабораториски испитувања во урина вклучуваат: креатинин во урина, уреа во урина, урична киселина во урина, електролити во урина, липокалин поврзан со неутрофилна желатиназа (NGAL) во урина, бета-2-микроглобулин во урина, микроалбумин во урина, протеинурија, пресметка на гломеруларна филтрациона рата (GFR) (по формулата на Schwartz), макроскопска анализа на урина, преглед на урина со тест траки и микроскопска анализа на урина.

Лабораториската дијагностика обезбедува објективни показатели за степенот и текот на хроничната бубрежна болест во детска возраст и претставува основа за дијагностичко стадиумирање, терапевтско планирање и долгорочно следење на пациентите.

Имицинг дијагностиката има клучна улога во евалуацијата на хроничната бубрежна болест (ХББ) во детска возраст, бидејќи овозможува детекција на структурни и морфолошки абнормалности, проценка на бубрежната големина и ехоструктура, како и индиректна проценка на функционалниот статус на бубрезите. Овие методи се особено значајни во педијатриската популација, каде што конгениталните аномалии на бубрезите и уринарниот тракт (САКУТ) претставуваат водечка причина за ХББ. [95]

Ултразвучниот преглед на бубрезите е метод од прв избор поради неговата неинвазивност, достапност и отсуство на јонизирачко зрачење. Со ултразвук се проценуваат големината, формата и ехогеноста на бубрезите, присуството на кортикомедуларна диференцијација, како и можни знаци на хронично оштетување, како што се ренална хипоплазија, дисплазија, фиброза, цистични промени и хидронефроза. Зголемената кортикална ехогеност и намалената кортикомедуларна диференцијација често корелираат со напреднат стадиум на болеста. [96]

Микционата цистоуретрографија (MCUG) е индицирана кај деца со сомнеж за везикоуретерален рефлукс, особено кај пациенти со рекурентни уринарни инфекции, хидронефроза или абнормален ултразвучен наод. Оваа метода овозможува анатомска и функционална проценка на долниот уринарен тракт и има значајна улога во идентификацијата на рефлуксна нефропатија како потенцијална причина за ХББ.

Нуклеарномедицинските испитувања, како што се DMSA скинтиграфијата и MAG3 ренографијата, овозможуваат проценка на паренхимното оштетување, диференцијалната бубрежна функција и дренажата на урината. DMSA скинтиграфијата е особено корисна за детекција на кортикални лузни, додека MAG3 се користи за проценка на одливот и функционалниот капацитет на бубрезите. [97]

Компјутеризираната томографија (КТ) и магнетната резонанца (МР) се користат селективно, најчесто кај сложени анатомски абнормалности или кога ултразвукот и нуклеарните методи не обезбедуваат доволно информации. Поради изложеноста на јонизирачко зрачење и потенцијалната нефротоксичност на контрастните средства, примената на КТ кај деца е строго ограничена, додека МР се смета за побезбедна алтернатива во одредени клинички ситуации.

Имицинг дијагностиката претставува составен дел од дијагностичкиот алгоритам кај хроничната бубрежна болест во детска возраст, овозможувајќи рана детекција на етиолошките фактори, проценка на прогресијата на болеста и насочување на понатамошниот дијагностички и терапевтски пристап. [98]

Бубрежната биопсија е индицирана кај селектирани пациенти, особено при сомнеж за гломеруларна етиологија, брза прогресија на болеста или нејасна етиологија. Бубрежната биопсија претставува инвазивна, но високо информативна дијагностичка метода и е индицирана кај строго селектирани пациенти со хронична бубрежна болест,

особено во случаи каде што постои сомнеж за гломеруларна етиологија, а клиничките и лабораториските наоди не дозволуваат прецизно етиолошко разграничување. Дополнително, биопсијата е оправдана при брза или атипична прогресија на бубрежната дисфункција, како и кај пациенти со нејасна етиологија на болеста, и покрај спроведените стандардни дијагностички испитувања. Хистопатолошката евалуација на биопсискиот материјал, која вклучува светлосна микроскопија, имунофлуоресценција и електронска микроскопија, овозможува детална морфолошка анализа на гломерулите, тубулите, интерстициумот и крвните садови. Со ова се овозможува точна дијагностичка класификација на основното заболување, идентификација на имунолошки депозити, проценка на степенот на фиброза, тубуларна атрофија и васкуларни промени. Особено значајна е можноста за квантитативна проценка на активните и хроничните лезии, што овозможува разграничување помеѓу потенцијално реверзибилни промени и трајно оштетување на бубрежниот паренхим. Оваа проценка има директно клиничко значење, бидејќи придонесува за прогнозирање на текот на болеста и избор на оптимален терапевтски пристап, вклучувајќи одлука за имуномодулаторна или имуносупресивна терапија. И покрај високата дијагностичка вредност, индикацијата за бубрежна биопсија мора да биде внимателно разгледана, имајќи ги предвид потенцијалните ризици и бенефити, особено во педијатриската популација. Затоа, оваа процедура се изведува исклучиво во специјализирани центри и во согласност со утврдените клинички протоколи.

Покрај основните лабораториски и имиџинг испитувања, кај деца со хронична бубрежна болест (ХББ) често се индицирани дополнителни дијагностички тестови, со цел подетална евалуација на етиологијата, компликациите и системските последици од болеста, како и за прецизно планирање на терапевтскиот пристап.

Имунолошките и серолошките испитувања се од особено значење кај пациенти со сомнеж за гломеруларна или системска етиологија. Тие вклучуваат одредување на серумските нивоа на комплемент (C3, C4), автоантитела како антинуклеарни антитела (ANA), анти-dsDNA, антинеутрофилни цитоплазматски антитела (ANCA), како и серолошки маркери за стрептококна инфекција. Овие тестови придонесуваат за диференцијална дијагноза на автоимуни и инфламаторни нефропатии. [99]

Генетските тестирања имаат сè поголема улога во педијатриската нефрологија, особено кај деца со рано појавена ХББ, позитивна фамилијарна анамнеза или сомнеж за наследни

нефропатии, како што се полицистичната бубрежна болест, Алпорт синдромот и различни тубулопатии. [100] Идентификацијата на генетска мутација овозможува прецизна дијагноза, прогностичка проценка и генетско советување на семејството. [101]

Ендокринолошките и метаболните испитувања се неопходни за проценка на нарушувањата поврзани со коскено-минералниот метаболизам, вклучувајќи мерење на паратиroidен хормон (PTH), витамин D и алкална фосфатаза. Овие параметри се клучни за рана детекција и следење на реналната остеодистрофија.

Кардиоваскуларната евалуација, вклучувајќи електрокардиографија и ехокардиографија, се препорачува кај деца со напредната ХББ или долготрајна хипертензија, со цел рано откривање на левовентрикуларна хипертрофија и други кардиоваскуларни компликации.

Во одредени случаи, се применуваат и функционални тестови, како проценка на концентрационата и ацидификациската способност на бубрезите, особено кај деца со сомнеж за тубуларни нарушувања.

Дополнителните тестови претставуваат важен дел од сеопфатната дијагностичка проценка кај хроничната бубрежна болест во детска возраст, овозможувајќи појаснување на етиологијата, рана идентификација на компликациите и индивидуализиран пристап кон третманот и следењето на пациентите.

По потврдување на дијагнозата, хроничната бубрежна болест се класифицира во стадиуми според вредностите на eGFR, што претставува основа за терапевтско планирање, долгорочно следење и навремена подготовка за супституциона бубрежна терапија.

Кај деца со ХББ, особено е важно тековно да се следи и третира болеста со цел да се спречи понатамошното напредување на болеста, да се третираат симптомите и да се спречат можни компликации.

Ова може да значи редовни контроли кај педијатриски нефролози, диетарни модификации, лекови за контрола на крвниот притисок и справување со компликации, а во некои случаи е потребна и бубрежна заменска терапија, како дијализа или трансплантација на бубрег.

1.6 Третман на хронична бубрежна болест

Третманот на хронична бубрежна болест (ХББ) во детска возраст има за цел да ја забави прогресијата на бубрежното оштетување, да ги третира симптомите и да спречи појава на компликации. [102]

Хипертензијата (висок крвен притисок) е честа појава кај деца со ХББ и може да ја забрза прогресијата на бубрежното оштетување. Треба континуирано да се проверува крвниот притисок, а може да се препишат и лекови за регулирање на хипертензија со цел крвниот притисок да се одржи во посакуваните граници. Може да се побара водич при консултација со диететичар за потребните диетарни модификации за третман на компликации поврзани со ХББ, како протеинурија, електролитен дисбаланс и метаболни коскени болести. Може да е потребна рестрикција на внесот на соли, фосфор и калиум и внесување исхрана богата со соодветна количина на протеин и калории. Докторот може да препише лекови за третирање на компликации и симптоми поврзани со ХББ, како анемија (на пример, еритропоедин стимулирачки агенси или суплементи на железо), коскени нарушувања (на пример, фосфороврзувачи, суплементи на витамин Д) и ацидоза (на пример, суплементи со бикарбонати).

Протеинуријата е вообичаен маркер за бубрежно оштетување кај пациенти со ХББ. Може да се препишат лекови како инхибитори на ангиотензин конвертирачкиот ензим (АКЕ-инхибитори) или ангиотензин рецептор блокатори (АРБи) за да се намали протеинуријата и да се забави прогресијата на бубрежната болест.

Деца со ХББ се изложени на ризик од застој во растот и забавен развој. Параметрите на раст, во кои спаѓаат висината, тежината и развојните пресвртници, треба редовно да се контролираат, а може да се имплементираат и одредени мерки насочени кон унапредување оптимален раст и развој на децата. Кај деца со ХББ се изложени на зголемен ризик од различни компликации, а тука се вбројуваат кардиоваскуларни заболувања, анемија, коскени нарушувања и електролитен дисбаланс. Терапевтските стратегии имаат за цел да ги превенираат или третираат овие компликации и да ги подобрат исходите поврзани со општото здравје на пациентите. [103]

Живеењето со ХББ може да остави значаен белег на емоционалното здравје на детето и неговото семејство. Услугите за психолошка поддршка, како советување, групи за

поддршка и едукативни материјали може да им помогнат на децата и нивните семејства во справување со предизвиците поврзани со ХББ и да го подобрат нивниот квалитет на живот.

Во напредните фази на ХББ, кај децата може да е потребна бубрежна заменска терапија како дијализа или трансплантација на бубрег за да се одржат во живот. Подготовката за бубрежна заменска терапија вклучува едукација на децата и семејството за терапевтските опции, оптимизација на медицинското лекување и координација на грижата за пациентот со центрите за трансплантација, доколку трансплантацијата се разгледува како опција.[104]

Кај деца со ХББ е неопходно редовно следење и контрола на состојбата со цел да се процени бубрежната функција, да се следат можните компликации, да се прилагоди третманот доколку е потребно и да се пружи тековна поддршка на детето и неговото семејство. Генерално, третманот на ХББ кај децата има за цел да ја сочува бубрежната функција, да го подобри квалитетот на живот и да го намали ризикот од компликации поврзани со напредна бубрежна болест.

Раната детекција, целокупниот третман и мултидисциплинарниот пристап се од суштинско значење за оптимизирање на исходите кај децата со ХББ.

1.7 Прогноза, исход и контрола на хронична бубрежна болест

Хроничната бубрежна болест (ХББ) во детска возраст, споредено со ХББ кај возрасните, не соочува со уникатен збир на предизвици поради нивниот тековен раст и развој.

Прогнозата се разликува во голема мера во зависност од основната причина за болеста, тежината на ХББ и навремената интервенција. Деца со ХББ имаат зголемен ризик од застој на растот, невроразвоен застој, кардиоваскуларна болест и прогресија кон терминална фаза на бубрежна болест (ESRD). Со напредокот на третманот достапен во медицината, каде спаѓа и можноста за рана детекција и третирање на компликации, се подобрува и прогнозата на болеста. [105]

Деца со ХББ се соочуваат со ризик од појава на компликации како хипертензија, анемија, нарушен метаболизам на коски и минерали и електролитен дисбаланс.

Задоцнетиот раст и развој се вообичаена појава поради нарушената бубрежна функција и влијанието на асоцираните состојби.

Ризикот од развивање на кардиоваскуларна болест расте со намалувањето на бубрежната функција. Приближно 30-50% од децата со ХББ прогресираат до терминална фаза на ХББ за која е потребна бубрежна заменска терапија (дијализа или трансплантација). [106]

Од голема важност е редовното следење на состојбата со цел да се процени бубрежната функција, да се третираат компликациите и да се оптимизира растот и развојот на пациентите. Контролите вообичаено вклучуваат мерење на крвен притисок, следење на бубрежната функција (серумски креатинин, пресметана гломеруларна филтрациона рата), проценка на нутритивниот статус и евалуација на параметрите за раст. Редовно треба да се прави и скрининг за поврзани компликации, како на пример анемија, коскена болест и електролитни абнормалности. Од пресудно значење е и психолошката поддршка на детето и семејството бидејќи ХББ влијае на квалитетот на живот и може да се потребни значајни прилагодувања на животниот стил.

Планирањето на транзицијата од педијатриска во нефролошка нега за возрасни лица треба да почне во периодот на адолесценција со цел да се обезбеди континуирана нега на пациентите. Третманот има за цел да ја успори прогресијата на ХББ, успешно да се справи со компликациите од болеста и да ја сочува бубрежната функција. Фармаколошките интервенции може да вклучат инхибитори на ангиотензин конвертирачки ензим (*ACE*-инхибитори) и ангиотензин рецептор блокатори (АРБи) за контрола на хипертензијата и одложување на прогресијата на болеста.

Нутритивните интервенции, каде спаѓаат диетарните модификации и суплементи, се често потребни за да се стимулира раст и да се превенира малнутриција. Бубрежната заменска терапија (дијализа или трансплантација) станува потребна кај децата кои прогресираат до терминална фаза на ХББ. [107]

Неопходна е едукација на децата и нивните семејства за ХББ, нејзиниот третман и важноста од придржување кон терапевтскиот план. Со поттикнување на пациентите и семејствата да ги препознаат знаците за компликации и да се придржуваат до препишаните лекови и промени во животниот стил може да се подобри исходот и квалитетот на живот на пациентите. [108]

Прогнозата кај децата со ХББ е различна и зависи од повеќе фактори, но раното откривање на болеста, целокупниот третман и редовните контроли може да ги подобрат исходите и квалитетот на живот на заболените поединци.[109]

1.8 Бубрежни биомаркери

Раното откривање и следење на ХББ во детска возраст се од најголема важност за превенција на прогресија на болеста и за намалување на асоцираните компликации. Биомаркерите, мерливи индикатори за биолошките процеси или состојби на болеста, се од пресудно значење за идентификацијата, карактеризацијата и третманот на ХББ кај педијатриските пациенти. [110] Овие биомаркери особено помагаат во проценка на бубрежната функција, детекција на бубрежна слабост и предвидување на прогресија на болеста кај деца со ХББ. Преку контрола на нивото на овие биомаркери во одреден временски период, докторите-специјалисти за клиничко лекување може да извршат проценка на ефикасноста на терапевтските интервенции и соодветно на тие податоци да ги прилагодат терапевтските стратегии. Покрај тоа, биомаркерите помагаат во стратификацијата на ризикоти даваат насоки за донесување на клинички решенија за оптимизирање на исходот кај пациентите. Во тој контекст, неопходно е разбирање на спектарот на биомаркери асоцирани со ХББ кај децата. [111] Овие биомаркери опфаќаат различни аспекти од физиологијата и патологијата на бубрезите, а тука спаѓаат гломеруларна филтрација, тубуларна функција, инфламација и фиброза. [112]

Цистатин Ц (CysC) Досега дијагнозата на бубрежно оштетување се поставуваше со одредување на вредностите на серумски креатинин, најчесто употребуваниот параметар за следење на гломеруларната филтрација. Цистатин Ц има молекуларна тежина од 13.3 килодалтони(kDa), протеин на 122-аминокиселина кој спаѓа во групата цистеински протеазни инхибитори. Се синтезира од страна на сите еритробласти со константна стапка. Се филтрира од телото преку гломерулите кои се во корелација со степенот на гломеруларната филтрациона рата. Цистатин Ц е протеин со ниска молекуларна тежина кој се произведува во телото од страна на еритробластите со константна стапка. За разлика од креатининот на кој влијаат мускулната маса и диетарниот внес, нивоата на цистатин Ц сеизложени на помало влијание од екстраренални фактори, а со тоа овој биомаркер е

перспективен за пресметување на гломеруларната филтрациона рата (GFR) и проценување на бубрежната функција. Во последните години, цистатин Ц доби поголемо внимание во областа на нефрологијата и клиничката медицина поради неговите потенцијални предности во споредба со традиционалните маркери на бубрежна функција. Цистатин Ц спаѓа во цистатинската суперфамилија на протеазни инхибитори. Неговата примарна функција е да ги инхибира цистеин-протеазите, ензими вклучени во разложувањето на протеините. [113]

Цистатин Ц се синтетизира со константна стапка од страна на еритробластите и слободно се филтрира преку гломерулот. Подложен е на минимална тубуларна секреција или реапсорбција, а тоа резултира со речиси целосна елиминација на цистатин Ц од бубрезите. Нивото на цистатин Ц може да се измери во примероци од крв или урина со користење на различни лабораториски техники, како имунонефелометрија, имунотурбидиметрија и ензимски поврзан имуносорбентен тест (ELISA). За пресметување на гломеруларната филтрациона рата, нивоата на цистатин Ц во серум или плазма се користат поединечно или во комбинација со други маркери како креатинин. Соодносот цистатин Ц:креатинин може да даде дополнителни податоци за бубрежната функција. Цистатин Ц има неколку предности во споредба со традиционалните маркери на бубрежна функција како серумски креатинин: факторите како возраст, пол, мускулна маса и исхрана имаат помало влијание врз него. Посензитивен на рани промени на бубрежната функција, особено кај популации со променета мускулна маса (на пример, деца и постари лица) или со состојби кои влијаат на производството или метаболизмот на креатинин. Поголема асоцијација со кардиоваскуларни ризици и смртни исходи. Цистатин Ц најчесто се применува како биомаркер за пресметување на GFR и процена на бубрежната функција при различни клинички состојби, вклучувајќи хронична бубрежна болест (ХББ), акутна бубрежна инсуфициенција (АБИ) и трансплантација на бубрег. Воедно, се истражува неговото прогностичко значење во предвидувањето на прогресијата на ХББ, кардиоваскуларните заболувања и морталитетот. Тековните истражувања ја испитуваат применливоста на цистатин Ц при донесувањето терапевтски одлуки, приспособувањето на дозите на лековите и подобрувањето на исходот кај пациентите со бубрежна болест. При процената на гломеруларната филтрација врз основа на серумскиот креатинин се земаат предвид возраста и полот на пациентот. Наспроти тоа, за цистатин Ц е утврдено

дека неговата концентрација не зависи од возраста, полот и мускулната маса, ниту од други воспалителни состојби. Предноста на цистатин Ц во однос на останатите маркери за намалена бубрежна функција произлегува од тоа што не се врзува за протеините и слободно се филтрира низ гломерулите. Кај здравите лица, цистатин Ц слободно поминува низ гломеруларната мембрана и речиси целосно се реапсорбира во проксималните тубули, слично на другите протеини со ниска молекуларна маса, при минимална или отсутна тубуларна секреција. При оштетување на бубрезите, намалувањето на GFR е проследено со зголемување на вредностите на биомаркерите. Неколку студии покажале дека серумскиот креатинин и GFR може сè уште да бидат во референтни граници, додека вредностите на цистатин Ц се зголемуваат уште во раната фаза на почетното бубрежно оштетување. [114]

Од овие причини, серумскиот цистатин Ц би бил идеален маркер за проценка на гломеруларната филтрација. Докажано е дека цистатин Ц е посензитивен маркер за мали промени во гломеруларната филтрација во споредба со серумскиот креатинин и може да се користи како индикатор за блага форма на бубрежна инсуфициенција. [115]

Микроалбуминуријата, која се дефинира како патолошка екскреција на уринарен албумин под прагот на детекција (од 30 до 300 mg/L), е корисен биомаркер за развојот и прогресирањето на бубрежните болести. Албуминот изнесува/претставува околу 30 % од протеинот во урина и ова е добар индикатор за проценка на промените во гломеруларната пропустливост. Слично како кај возрасните, микроалбуминуријата кај деца може да е знак на рано бубрежно оштетување. Со детектирање на микроалбуминурија кај пациентите се овозможува навремена интервенција за превенција или забавување на прогресијата на бубрежната болест, а со тоа и потенцијално се сочувува бубрежната функцијана подолго време. [116]

Докажано е дека микроалбуминуријата кај децата ја предвидува прогресијата кон понапредна бубрежна болест, вклучувајќи и хронична бубрежна болест (ХББ) и терминална фаза на бубрежна болест (ESRD). Раната детекција и третман на болеста врз основа на нивоата на микроалбуминурија може да помогнат во подобрување на исходот и квалитетот на живот на заболените деца.

Бета 2 микроглобулинот ($\beta 2M$) е протеин со молекуларна маса од 11,8 килодалтони (kDa), кој претставува лесен синџир (light chain) на молекулите од главниот

хистокомпатибилен комплекс (МНС) класа I, присутни на површината на сите нуклеирани клетки. Во текот на клеточниот метаболизам, $\beta 2\text{M}$ се одвојува од тешкиот синџир и како мономер преминува во циркулацијата. Биомаркерот слободно се филтрира низ гломерулите, а потоа речиси целосно се реапсорбира и разградува во клетките на проксималните тубули. Зголеменото уринарно излачување на $\beta 2\text{M}$ е препознаено како ран показател за тубуларно оштетување во различни клинички состојби, вклучувајќи изложеност на нефротоксични супстанции, кардиохируршки интервенции и трансплантација на бубрег, дури 4–5 дена пред зголемувањето на серумскиот креатинин. Концентрацијата на бета 2 микроглобулин во урината може да се користи за следење на бубрежната функција и прогресијата на заболувањето кај децата со ХББ. Трајно зголемените вредности можат да укажуваат на континуирано тубуларно оштетување и постепено значително намалување на бубрежната функција. [117]

Истражувањата предлагаат дека нивоата на $\beta 2\text{M}$ протеин во урина се асоцирани со прогресија на ХББ и може да служат како предиктори на ренални исходи, вклучувајќи го и ризикот од развивање на терминална фаза на бубрежна болест (ESRD).

Неутрофил желатинозен асоциран липокалин (NGAL) е мал протеин кој припаѓа на семејството липокалини. Липокалините се група протеини кои се карактеристични по нивната способност да транспортираат и да се врзуваат за малу хидрофобни молекули. NGAL, со молекуларна тежина од 25 kDa, се состои од еден полипептиден синџир и е познат по разновидните улоги во многу физиолошки и патолошки процеси. Првично откриен како протеин асоциран со неутрофилните гранули, експресијата на NGAL не е лимитирана само на неутрофилите; може да се најде и во многу други ткива, вклучувајќи ги бубрезите, црниот дроб, белите дробови и епителните клетки на гастроинтестиналниот тракт. NGAL има клучна улога во вродениот имунитет бидејќи делува како протеин носител на железо и придонесува кон антибактериските одбранбени механизми преку изолирање на железото кое е неопходен нутриент за раст на бактериите. [118]

Во рамките на бубрежните заболувања, NGAL претежно се продуцира во дисталните сегменти на нефронот и во клетките на бубрежните тубули како ран одговор на тубуларен стрес или повреда. За разлика од традиционалните серумски показатели, како што е креатининот, уринарниот NGAL се смета за чувствителен биомаркер на структурно оштетување на бубрезите. Неговата концентрација во урината се зголемува уште во раните

фази на тубуларната повреда, пред бубрежното оштетување да може да се утврди со конвенционалните дијагностички методи. Мерењето на NGAL во урина пружа неколку предности. Лесно се детектира со помош на имуноанализа и веќе е докажана неговата предност преку перспективни дијагностички и прогностички вредности во повеќе клинички окружувања, во кои спаѓаат критичка нега, нефрологија и трансплантација. Згора на тоа, нивоата на NGAL во урина се асоцирани со хистолошки маркери на бубрежно ослабување и инфламација, со што овозможуваат подобро разбирање на основната патофизиологија на ХББ. Сепак, остануваат одредени предизвици поврзани со стандардизацијата на NGAL дијагностиката и со воспоставувањето на универзално прифатени гранични вредности за клиничка интерпретација. Покрај тоа, возраста, присуството на коморбидитети и одредени лекови може да влијаат на нивоата на NGAL, поради што се наложува внимателно разгледување на оваа опција при клиничката пракса. Накратко, NGAL е перспективен биомаркер во урина за рана детекција, следење и стратификација на ризик при бубрежно ослабување и ХББ. Потребни се дополнителни научни истражувања со цел да се открие неговата конкретна улога при различни етиологии на бубрежна болест и неговата потенцијална корисност во одредување на терапевтски интервенции чија цел е да ја успорат прогресијата на ХББ и да го подобрат исходот на пациентите. Неговата корисност како биомаркер е опширно проучувана во клинички окружувања, вклучувајќи и критична нега на пациенти, нефрологија, трансплантација и педијатриска медицина. [119]

2. МОТИВ

Релативната оскудност на употребата на биохемиски маркери за рана дијагноза , прогноза и третман на деца со хронична бубрежна болест, беа мотив за изработка на студијата. Потребно е да се процени раната дијагностичката вредност на биохемиските маркери кај ХББ со цел да се следи исходот на третманот за заболувањето. Од голема значајност е изготвувањето на алгоритам за дијагноза на хроничната бубрежна болест кај деца кој ќе послужи за подобро следење прогноза, и третман на овие пациенти и соодветна комуникација со терциерен центар.

3. ЦЕЛИ НА ТРУДОТ

1. Да ги евалуираме демографските, клинички и прогностички параметри кај деца со хронична бубрежна болест.
2. Да ги анализираме метаболичките пореметувања (хипокалцемија, хиперфосфатемија, ацидоза) помеѓу испитуваните групи на деца со хронична бубрежна болест.
3. Да ја евалуираме вредноста на серумски цистатин Ц во рана предикција на хронична бубрежна болест.
4. Да ги евалуираме вредноста на уринарните биомаркери кај деца со прогресија на хронична бубрежна болест.
5. Да ги евалуираме вредноста на серумски цистатин Ц и уринарните биомаркери помеѓу испитуваните групи на деца со хронична бубрежна болест.
6. Да креираме оптимален дијагностички алгоритам врз база на добиените резултати за следење , прогноза и третман на хронична бубрежна болест кај деца.

4. МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДИ

Студијата е спроведена на ЈЗУ Универзитетска клиника за детски болести-Скопје. Се работи за ретроспективна – проспективна студија, во која се евалуирани 170 пациенти во период од 1 јануари 2019 година до 31 декември 2024 година.

4.1 Критериуми за селекција

4.1.1 Критериуми за вклучување во студијата

Инклузиони критериуми за вклучување во студијата :

- потврдена хронична бубрежна болест спрема горе наведените параметри,
 - соодветна медицинска документација, резултати од лабораториски анализи
- информирана согласност за вклучување во студијата

4.1.2 Критериуми за исклучување во студијата

Ексклузиони критериуми за вклучување во студијата :

- некомплетна медицинска документација, некомплетни лабораториски анализи (кои не може да се интерпретираат)
- недобивање информирана согласност за учество во студијата

4.2 Базични клинички податоци

За потребите на оваа студија беа користени податоци од електронскиот систем за амбулантски прегледи, како и од медицинската документација и историите на болеста на пациентите (детална анамнеза, клинички преглед, биохемиски испитувања, имиџинг иследувања на бубрези и уринарен тракт). Беше креирана база за систематско прибирање на податоците, која ги содржеше следните варијабли: возраст, пол, етничка припадност, етиологија и стадиум на хроничната бубрежна болест, хиперфосфатемија, хипокалцемија,

серумски креатинин, серумски цистатин Ц, уринарен NGAL, уринарен β 2-микроглобулин, микроалбуминурија, бубрежна функција, протеинурија и исход.

Во рамките на студијата не беа предвидени дополнителни клинички посети. Динамиката на редовните контролни прегледи беше определувана од педијатриските нефролози, во согласност со важечките протоколи и клиничката состојба на пациентите. Кај секое дете беа спроведени испитувања потребни за утврдување на етиологијата на болеста, согласно со индикацијата поставена од надлежниот нефролог.

4.2.1 Лабораториски параметри

На одделот за Клиничка лабораторија (хематологија, биохемија, имунологија, алергологија) при ЈЗУ Универзитетска клиника за детски болести-Скопје се изведуваа лабораториските анализи потребни за студијата.

За лабораториска анализа на биолошкиот материјал (серум и урина) кај пациентите со хронична бубрежна болест (ХББ) беа применети следниве методи: серумскиот цистатин Ц (CysC) беше определуван со турбидиметриска метода на анализатор Abbott Architect c4000 и изразен во mg/L; уринарниот NGAL беше анализиран со хемилуминисцентна имуноанализа Chemiflex на Abbott Architect i1000SR и изразен во ng/mL; серумскиот креатинин (Crea) беше определуван со стандардна фотометриска метода на Abbott Architect c4000 и изразен во μ mol/L; уринарниот β 2-микроглобулин беше одредуван со ELFA-метода на анализатор VIDAS PC Blue и изразен во mg/L, додека микроалбуминот во урината беше определуван со хемилуминисцентна имуноанализа на анализатор IMMULITE 2000 (Siemens) и изразен во μ g/mL.

На пациентите се земаа примероци на крв и урина на прв преглед и на контролен преглед. Потребното количество на крв 3 мл се земаше рутински, според протоколот за деца со ХББ крв вклучувајќи го и серумскиот цистатин Ц, додека е потребно количество урина е 5 мл за уринарните биомаркери.

Бубрежната, односно гломеруларната функција, беше проценета врз основа на серумската концентрација на креатинин и пресметаната стапка на гломеруларна филтрација според формулата на Schwartz.

$$eGFR = TB \times 0,413 / \text{серумски креатинин (мг/дл)}$$

eGFR – проценета стапка на гломеруларна филтрација

ТВ – телесна височина

Присуството на протеини во урината беше првично утврдено со тест-ленти (dipstick), кои овозможуваат чувствително откривање и на мали количества протеини. За контролна потврда на протеинуријата беше применуван тест со 20% сулфосалицилна киселина.

Квантификацијата на протеинуријата ќе се врши на два начина: со анализа на 24-часовна урина, при што за нормална се смета екскреција до 150 mg/24 часа, а нефротска протеинурија се дефинира како екскреција над 50 mg/kg/дневно; и преку одредување на соодносот протеини/креатинин во единечен примерок урина, изразен во mg/mmol. Вредност под 20 се смета за нормална, вредности од 20 до 200 означуваат блага до умерена протеинурија, а сооднос над 200 укажува на нефротски ранг.

4.3 Поделба на пациентите со хронична бубрежна болест

Во испитуваната група беа вклучени пациенти на возраст од 2 месеци до 14 години, прегледани во специјалистичко-консултативната нефролошка амбуланта или хоспитализирани на Одделот за нефрологија при ЈЗУ Универзитетска клиника за детски болести, кај кои врз основа на клиничките знаци и симптоми, лабораториските наоди и резултатите од имиџинг-испитувањата беше утврдено присуство на хронична бубрежна болест.

Испитуваната група е поделена во четири групи:

- I група вклучува пациенти со конгенитални аномалии на бубрези и уринарен тракт
- II група вклучува пациенти со тубулопатии и метаболни заболувања со ренална афекција
- III група вклучува пациенти со гломерулопатии
- IV група вклучува пациенти со други нефролошки-уролошки заболувања

Четири групи испитувани беа меѓусебно споредувани во однос на стадиумот на хроничната бубрежна болест, состојбата на бубрежната функција, вредностите на серумскиот креатинин и цистатин Ц, како и на уринарните биомаркери NGAL, β_2 -микроглобулин и микроалбумин. Дополнително, беа анализирани присуството на протеинурија, хиперфосфатемија, хипокалцемија, метаболна ацидоза и анемија.

4.4 Статистичка анализа

Статистичката обработка на податоците беше извршена со софтверскиот пакет SPSS, верзија 25.0 (IBM SPSS, USA). Нормалноста на распределбата на податоците беше проценета со примена на тестовите Kolmogorov–Smirnov и Shapiro–Wilk.

Категориските (атрибутивни) варијабли се прикажани со апсолутни и релативни броеви. Нумеричките (квантитативни) варијабли се прикажани со просек, стандардна девијација, минимални и максимални вредности, медијална вредност и интерквартилен ранк.

За споредба на испитуваните групи (конгенитални аномалии на бубрезите и уринарниот тракт, тубулопатии и метаболни нарушувања, гломерулопатии и други нефролошко-уролошки заболувања), како и на стадиумите на болеста според категоријските варијабли, беа применети Fisher-овиот точен тест и Chi-square тестот. Квантитативните варијабли беа споредувани со параметарски или непараметарски тестови за независни примероци, во зависност од распределбата на податоците (Kruskal–Wallis ANOVA и Analysis of Variance). Spearman-овиот коефициент на ранг-корелација беше применет за процена на поврзаноста помеѓу испитуваните биомаркери и промената на eGFR меѓу првиот и контролниот преглед кај сите пациенти.

Промената на стадиумот на ХББ помеѓу првиот и контролниот преглед беше анализирана со непараметарскиот Wilcoxon Matched Pairs тест. Разликите во квантитативните вредности на испитуваните варијабли помеѓу двата прегледа, во рамките на целата кохорта и поединечно во секоја од четирите анализирани групи, беа проценети со Student-овиот t-тест за зависни примероци или Wilcoxon Matched Pairs тестот, согласно со распределбата на податоците. Разликите во категоријските вредности на анализираниите параметри помеѓу првиот и контролниот преглед беа испитани со McNemar тестот за параметрите со две категории, односно со McNemar–Bowker тестот за параметрите со повеќе од две категории кај испитуваните пациенти.

Статистичката сигнификантност беше дефинирана на ниво на $p < 0.05$

5. РЕЗУЛТАТИ

Во истражувањето беа вклучени 170 испитаници, пациенти од ЈЗУ Универзитетска клиника за детски болести, со дијагностицирана хронична бубрежна болест.

Половата структура на пациентите ја сочинуваа 94 (55.29%) машки деца и 76 (44.71%) деца од женски пол. (табела 1)

Децата беа на возраст од 2 месеци до 14 години, со просечна возраст од 8.4 ± 4.0 години и медијана 9 години, односно, половина од децата беа помлади од 9 години. (табела 1)

Телесната тежина на децата се движеше во ранг 2.6 – 94 кг, просечната телесна тежина беше 39.24 ± 20.8 кг, со медијана од 36.5 кг; телесната висина на децата беше од 53 до 184 см, просечната телесна висина и медијана изнесуваа 133.8 ± 28.2 и 136 см, соодветно. (табела 1)

ВМІ имаше просечна вредност од 20.25 ± 5.2 кг/м², минималната вредност беше 9.26 кг/м², максималната 37.12 кг/м², медијаната беше 18.95 кг/м². (табела 1)

Мнозинството деца беа од урбана средина – 115 (67.65%). (табела 1)

Децата имаа просечен систолен притисок од 114.88 ± 13.5 mmHg, кај 87 (51.18%) деца систолниот притисок беше покачен; дијастолниот притисок просечно изнесуваше 74.83 ± 11.3 mmHg, покачен дијастолен притисок имаа 36 (21.18%) деца. (табела 1)

Табела 1. Карактеристики на пациентите

варијабла	n (%)
Пол	
машки	94 (55.29)
женски	76 (44.71)
Возраст (години)	
mean $\pm$ SD (min – max) median (IQR)	8.4 ± 4.0 (0.2 – 14) 9 (5 – 12)
ТТ (кг)	
mean $\pm$ SD (min – max) median (IQR)	39.24 ± 20.8 (2.6 – 94) 36.5 (21 – 53.3)
ТВ (см)	
mean $\pm$ SD (min – max) median (IQR)	133.8 ± 28.2 (53 – 184) 136 (113 – 156.5)
ВМІ (кг/м²)	
mean $\pm$ SD (min – max) median (IQR)	20.25 ± 5.2 (9.26 – 37.12) 18.95 (16.33 – 22.87)
Место на живеење	
град	115 (67.65)
село	55 (32.35)

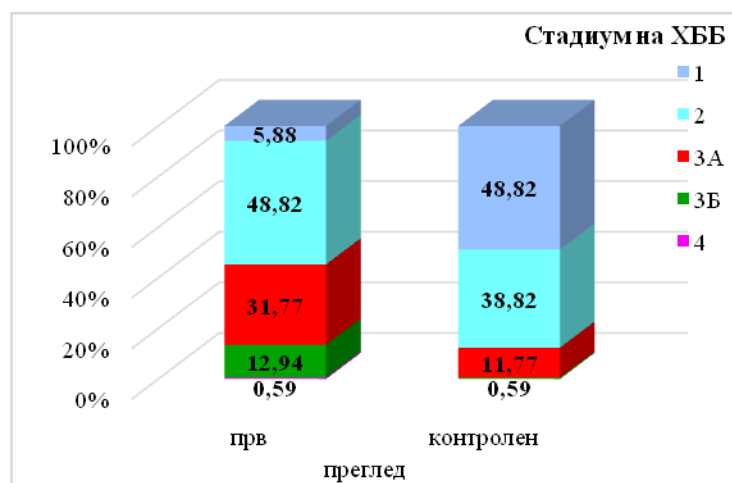
На првиот преглед децата најчесто имаа хронична бубрежна болест во стадиум 2 – 83 (48.82%), следено со стадиум 3А – 54 (31.77%) деца, 3Б – 22 (12.94%), стадиум 1 – 10 (5.88%), кај 1 (0.59%) деца беше дијагностицирана ХББ во стадиум 4. (табела 2, слика 1)

На контролниот преглед најчесто беа застапени деца со стадиум 1 – 83 (48.82%), следено со 66 (38.82%) деца кај кои болеста беше во стадиум 2, 20 (11.77%) деца со стадиум 3А, 1 (0.59%) деца со стадиум 3Б.(табела 2, слика 1)

Стадиумот на болеста сигнификантно се разликуваше на контролниот преглед споредено со првиот преглед ($p < 0.000001$). (табела 2)

Табела 2.Г Дистрибуција на стадиумите на ХББ на прв и контролен преглед

Стадиум на ХББ	преглед		p-value
	прв	контролен	
1	10 (5.88)	83 (48.82)	Wilcoxon Matched Pairs Test Z=9.3 $p < 0.000001$
2	83 (48.82)	66 (38.82)	
3А	54 (31.77)	20 (11.77)	
3Б	22 (12.94)	1 (0.59)	
4	1 (0.59)		



Слика1.Дистрибуција на стадиуми на ХББ - прв/контролен преглед

Кај 121 (71.18%) деца на контролата беше регистриран понизок стадиум на болеста, кај 49 (28.82%) стадиумот беше непроменет.(табела 3)

Табела 3. Категории на промена на стадиумот на ХББ на контролниот преглед

Промена на стадиум на ХББ	n(%)
подобар	121 (71.18)
ист	49 (28.82)

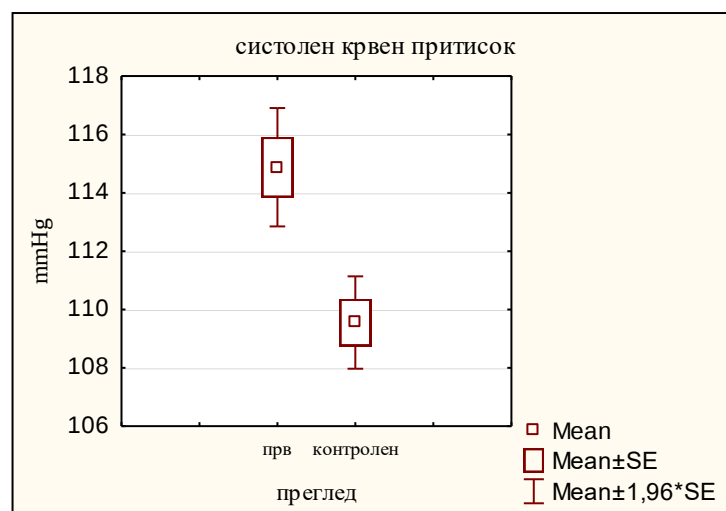
На контролниот преглед беа регистрирани сигнификантно пониски просечни вредности за систолниот притисок споредено со почетните вредности (109.55 ± 10.5 vs 114.88 ± 13.5 mmHg, разликата од просечни 5.33 ± 13.2 mmHg беше сигнификантна, за $p < 0.0001$.(табела 4, слика 2)

Намалувањето на дијастолниот притисок од 74.83 ± 11.3 на 73.29 ± 9.1 mmHg не беше сигнификантно ($p = 0.058$).(табела 4)

Табела 4.Систолен и дијастолен крвен притисок – прв / контролен преглед

Варијабла	преглед	статистички параметар		p-value
		mean ± SD	min- max	
СП (mmHg)	прв	114.88 ± 13.5	80 – 140	t=5.26
	контролен	109.55 ± 10.5	80 – 130	p<0.0001
	Δ конт-прв	-5.33 ± 13.2		
ДП (mmHg)	прв	74.83 ± 11.3	47 – 95	t=1.91
	контролен	73.29 ± 9.1	550 – 95	p=0.058
	Δ конт-прв	-1.54 ± 10.5		

t(Student t-test for dependent samples)

**Слика2. Просечен систолен притисок – прв/контролен преглед**

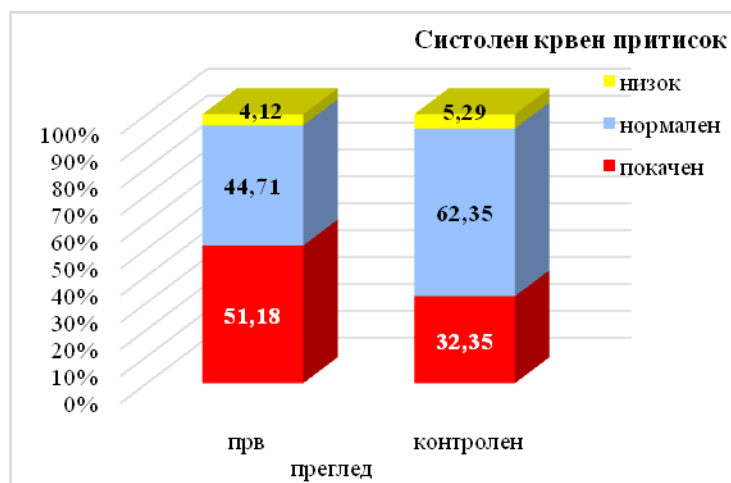
Статистички сигнификантна разлика се потврди во пропорцијата на пациенти со низок, нормален и покачен систолен крвен притисок на првиот и контролниот преглед. На првиот преглед 51.18% деца имаа покачен систолен притисок, на контролата тој процент беше 32.35%. (табела 5, слика 3)

Сигнификантна беше и разликата во пропорцијата на пациенти со низок, нормален и покачен дијастолен крвен притисок на првиот и контролниот преглед ($p < 0.0001$). Покачен дијастолен притисок беше измерен кај 21.18% деца на првиот преглед, кај 8.23% деца на контролата. (табела 5, слика 3а)

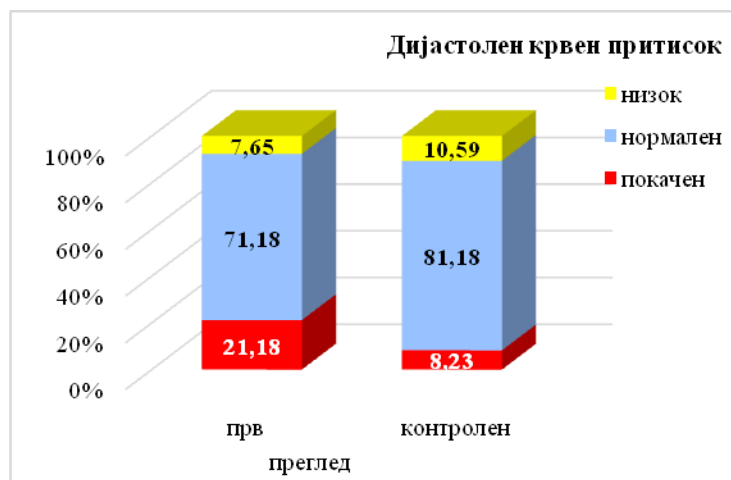
Табела 5. Дистрибуција на вредности на систолен и дијастолен крвен притисок – прв / контролен преглед

Варијабла	преглед	вредности			p-value
		ниски n(%)	нормални n(%)	покачени n(%)	
СП (mmHg)	прв	7(4.12)	76(44.71)	87(51.18)	$X^2=17$ ** $p=0.001$
	контролен	9(5.29)	106(62.35)	55(32.35)	
ДП (mmHg)	прв	13(7.65)	121(71.18)	36(21.18)	$X^2=20.5$ $p < 0.0001$
	контролен	18(10.59)	138(81.18)	14(8.23)	

X^2 (McNemar-Browker); **sig $p < 0.01$



Слика3. Дистрибуција на вредности на систолен крвен притисок – прв/контролен преглед



Слика3а.Дистрибуција на вредности на дијастолен крвен притисок – прв/контролен преглед

Сите анализирани биомаркери беа сигнификантно пониски на контролниот преглед споредено со првиот преглед ($p < 0.0001$). (табела 6)

Просечните и медијални вредности на NGAL изнесуваа 190.44 ± 54.4 и 191 ng/mL , соодветно на првиот преглед; 109.18 ± 46.4 и 98 ng/mL , соодветно на контролата. (табела 6, слика 4)

Cystatin C имаше просечни и медијални вредности од 2.33 ± 10.8 и 1.13 mg/L , соодветно на првиот преглед; 0.95 ± 0.1 и 0.95 mg/L , соодветно на контролата. (табела 6, слика 4а)

На првиот преглед просечните и медијални вредности на Microalbumin изнесуваа 33.15 ± 15.9 и 32 ug/mL , соодветно; 19.07 ± 10.1 и 18 ug/mL , соодветно на контролниот преглед. (табела 6, слика 4б)

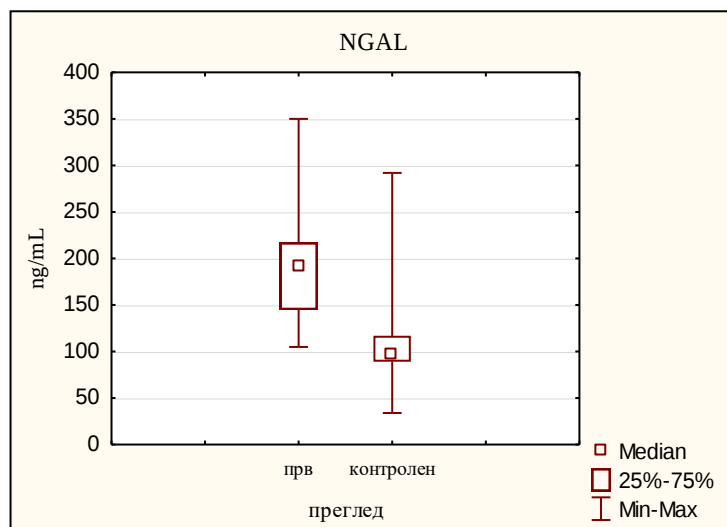
B2 Microglobulin просечно изнесуваше $0.99 \pm 1.2 \text{ mg/L}$ на првиот преглед, $0.16 \pm 0.3 \text{ mg/L}$ на контролниот преглед; медијаната изнесуваше 0.26 mg/L на првиот преглед, 0.11 mg/L на контролниот преглед. (табела 6, слика 4в)

Табела 6. NGAL, Cystatin C, Microalbumin, B2 Microglobulin – прв / контролен преглед

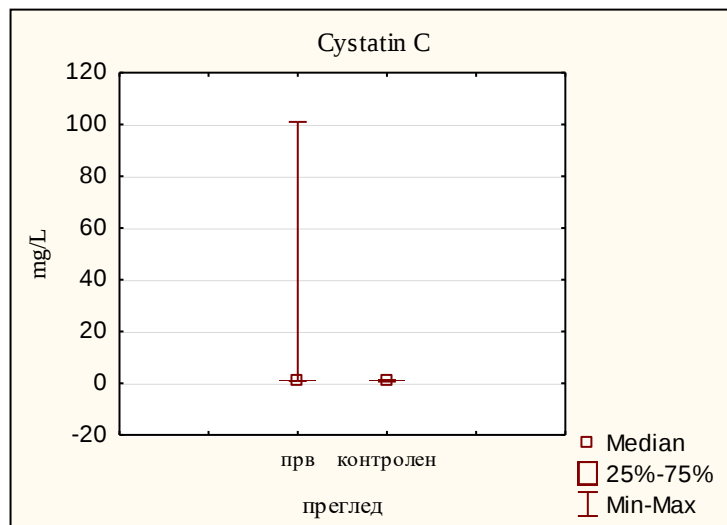
Варијабла	преглед	статистички параметар		p-value
		mean $\pm$ SD	median (IQR)	
NGAL (ng/mL)	прв	190.44 ± 54.4	191 (145-217)	Z=11.31 $p < 0.0001$
	контролен	109.18 ± 46.4	98 (89-117)	
	Δ конт-прв		-81.5 (-102 - -47)	

Cystatin C (mg/L)	прв	2.33±10.8	1.13(1.09-1.2)	Z=10.99 p<0.0001
	контролен	0.95±0.1	0.95(0.91-0.99)	
	Δ конт-прв		-0.02(-0.27 - -0.13)	
Microalbumin (ug/mL)	прв	33.15±15.9	32(26-38)	Z=11.03 p<0.0001
	контролен	19.07±10.1	18(12-25)	
	Δ конт-прв		-13(-19.1 - -7)	
B2 Microglobulin (mg/L)	прв	0.99±1.2	0.26(0.19-2)	Z=10.76 p<0.0001
	контролен	0.16±0.3	0.11(0.07-0.17)	
	Δ конт-прв		-0.2(-1.81 - -0.08)	

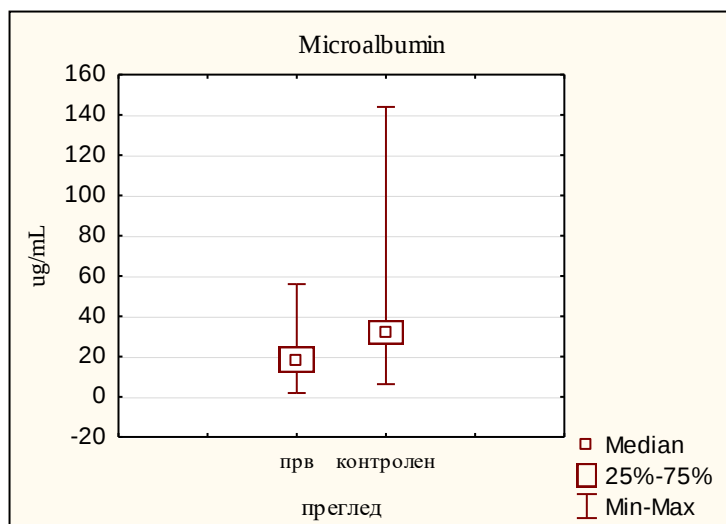
Z(Wilcoxon Matched Pairs test)



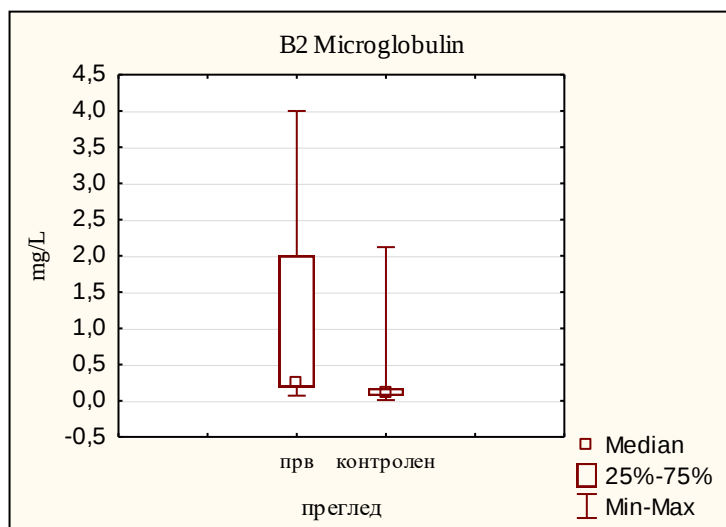
**Слика 4. Медијана на NGAL
– прв/контролен преглед**



**Слика 4а. Медијана на Cystatin C
– прв/контролен преглед**



Слика 4б. Медијана на Microalbumin– прв/контролен преглед



Слика 4в. Медијана на B2 Microglobulin – прв/контролен преглед

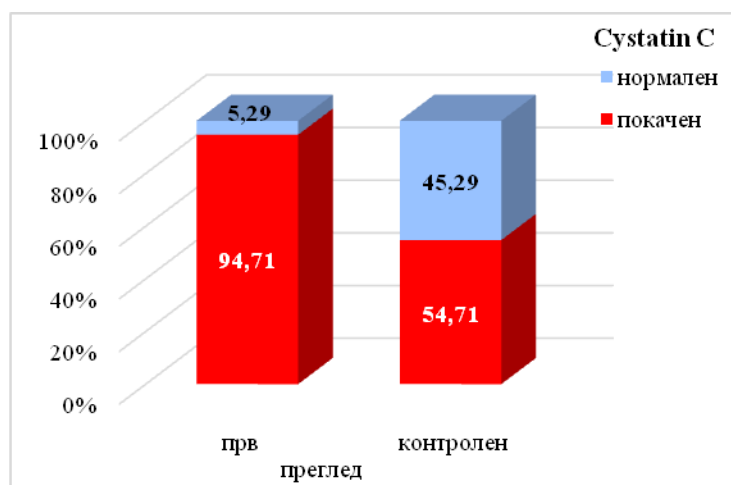
Мнозинството деца имаа покачени биомаркери на првиот преглед: 88.82% имаа покачен NGAL, 94.71% имаа покачени вредности на Cystatin C, 87.65% деца имаа покачени вредности на Microalbumin, кај 88.82% деца вредностите на B2 Microglobulin беа покачени. (табела 7, слика 5, слика 5а)

На контролниот преглед сите биомаркери беа покачени кај помал процент на деца: 16.47% деца имаа покачен NGAL, 54.71% деца имаа покачен Cystatin C, 40.59% деца имаа покачен Microalbumin, 32.94% деца беа со покачен B2 Microglobulin. (табела 7, слика 5, слика 5а)

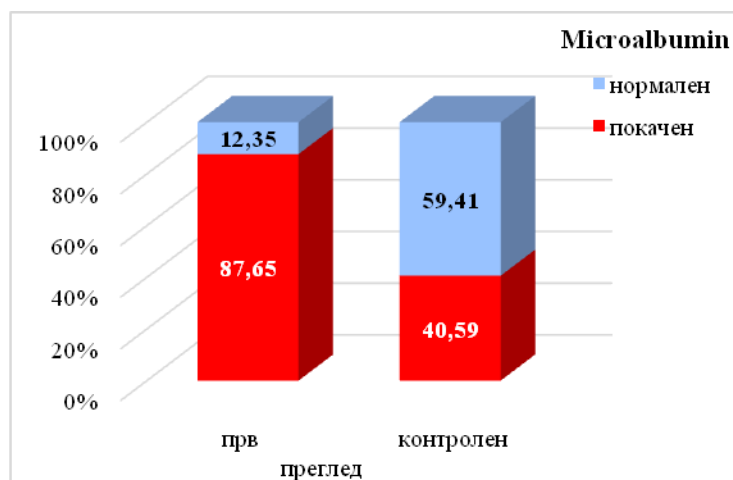
За $p < 0.0001$ се потврди статистичка сигнификантна разлика во пропорцијата на деца со нормални и покачени биомаркери првиот наспроти контролниот преглед ($p < 0.0001$). (табела 7)

Табела 7. Дистрибуција на вредности на NGAL, Cystatin C, Microalbumin, B2 Microglobulin– прв / контролен преглед

Варијабла	преглед	вредности		p-value
		нормални n(%)	покачени n(%)	
NGAL (ng/mL)	прв	19(11.18)	151(88.82)	McNemar=121.0 $p < 0.0001$
	контролен	142(83.53)	28(16.47)	
Cystatin C (mg/L)	прв	9(5.29)	161(94.71)	McNemar=64.1 $p < 0.0001$
	контролен	77(45.29)	93(54.71)	
Microalbumin (ug/mL)	прв	21(12.35)	149(87.65)	McNemar=74.3 $p < 0.0001$
	контролен	101(59.41)	69(40.59)	
B2 Microglobulin (mg/L)	прв	19(11.18)	151(88.82)	McNemar=84.15 $p < 0.0001$
	контролен	114(67.06)	56(32.94)	



Слика 5. Дистрибуција на вредности на Cystatin C – прв/контролен преглед



Слика 5а. Дистрибуција на вредности на Microalbumin – прв/контролен преглед

Децата имаа просечен creatinine S од 82.15 ± 13.7 $\mu\text{mol/L}$ на првиот преглед, 56.93 ± 13.9 $\mu\text{mol/L}$ на вториот преглед. Вредностите на серумскиот креатинин на контролата беа сигнификантно пониски (median 55 vs 81 $\mu\text{mol/L}$, $p < 0.0001$). (табела 8, слика 6)

На контролниот преглед беше регистрирана сигнификантно помала протеинурија споредено со почетните вредности (median 93.5 vs 167.5 mg/L , $p < 0.0001$); просечната протеинурија изнесуваше 172.07 ± 71.7 и 107.52 ± 36.3 mg/L , соодветно на првиот и контролниот преглед. (табела 8, слика 6а)

Гломеруларната филтрациона рата имаше просечна вредност 61.09 ± 16.5 mL/min/1.73m^2 на првиот преглед, 90.80 ± 28.9 mL/min/1.73m^2 на вториот преглед, зголемувањето за просечни 29.71 ± 20.7 статистички беше сигнификантно, за $p < 0.0001$. (табела 8, слика 6б)

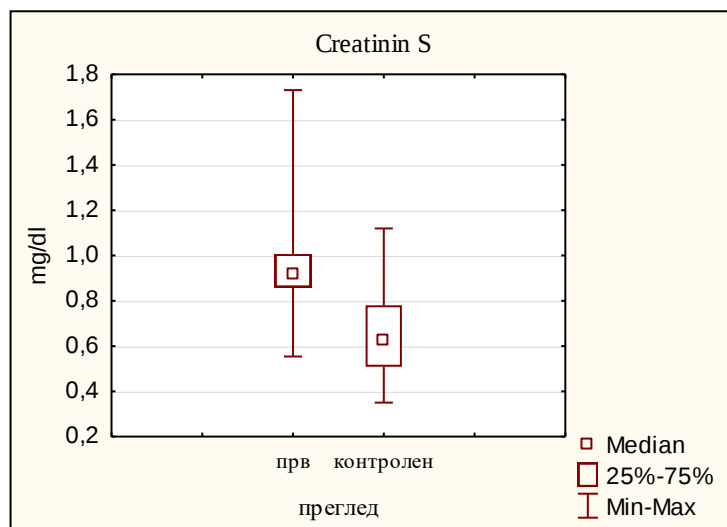
Просечното зголемување на pH од 7.33 ± 0.038 на првиот преглед на 7.38 ± 0.038 на контролата беше сигнификантно (difference mean 0.047 ± 0.03 , $p < 0.0001$). (табела 8, слика 6в)

Табела 8. Creatinine S, протеинурија, eGFR, pH – прв / контролен преглед

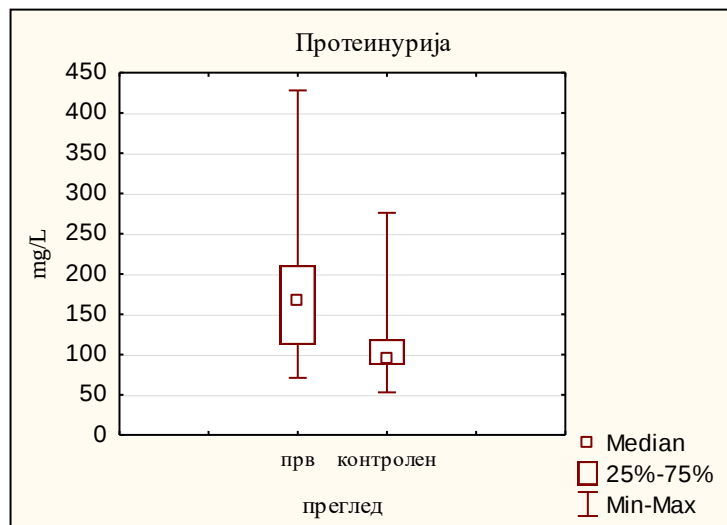
Варијабла	преглед	статистички параметар		p-value
		mean $\pm$ SD	median (IQR)/	
Creatinine S ($\mu\text{mol/L}$)	прв	82.15 ± 13.7	81(76-89)	Z=11.28 $p < 0.0001$
	контролен	56.93 ± 13.9	55 (45-69)	
	Δ конт-прв		-0.02(-0.27 - -0.13)	

Протеинурија (mg/L)	прв	172.07 ± 71.7	167.5(112 -211)	Z=10.88 p<0.0001
	контролен	107.52 ± 36.3	93.5 (87-119)	
	Δ конт-прв		-54(-100 - -26)	
eGFR (mL/min/1.73m ²)	прв	61.09 ± 16.5		t=18.68 p<0.0001
	контролен	90.80 ± 28.9		
	Δ конт-прв	29.71 ± 20.7		
pH	прв	7.33 ± 0.038		t=19.73 p<0.0001
	контролен	7.38 ± 0.038		
	Δ конт-прв	0.047 ± 0.03		

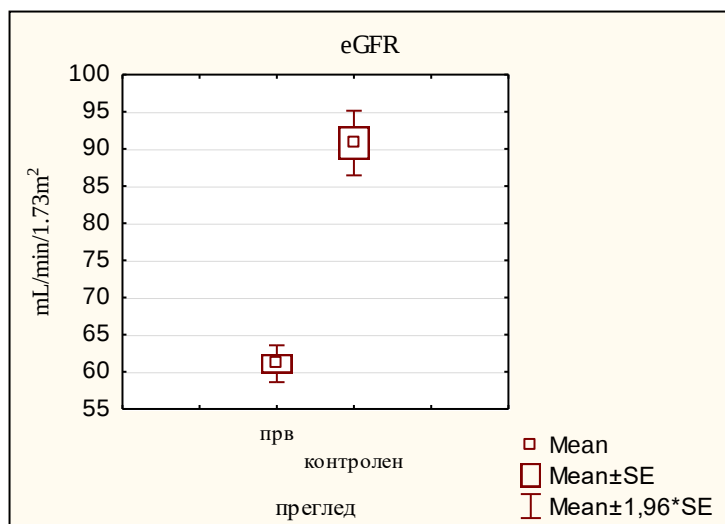
Z(Wilcoxon Matched Pairs test); t(student t-test for dependent samples)



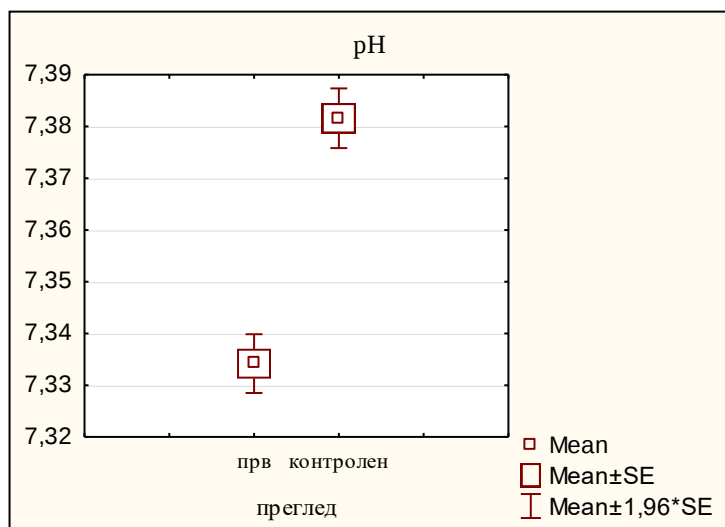
Слика 6. Медијана на Creatinine S– прв/контролен преглед



Слика 6а. Медијана на Протеинурија–прв/контролен преглед



Слика 6б. Медијана на eGFR –прв/контролен преглед



Слика 6в. Медијана на pH – прв/контролен преглед

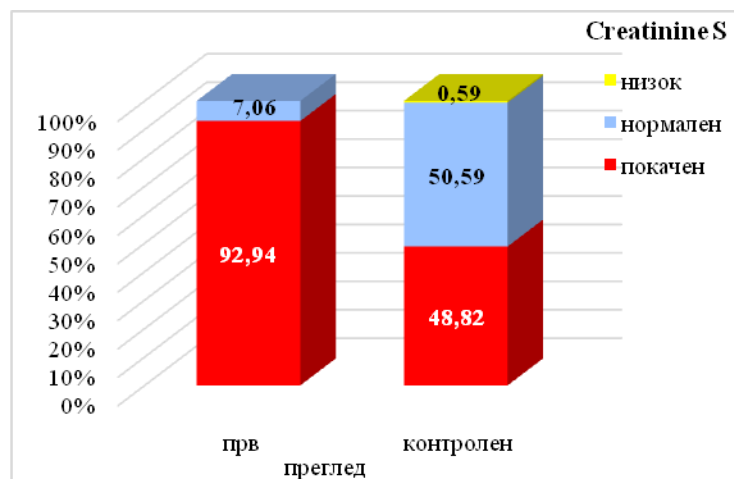
Пропорцијата на пациенти со ниски, нормални и покачени серумски концентрации на креатинин на првиот и контролниот преглед беше сигнификантно различна ($p < 0.0001$). Креатининот беше покачен кај 92.94% пациенти на првиот преглед, кај 48.82% на контролниот преглед. (табела 9, слика 7)

Статистичка сигнификантна беше разликата во пропорцијата на пациенти со ниска, нормална и покачена протеинурија на контролен наспроти прв преглед ($p < 0.0001$); 56.47% пациенти имаа зголемени вредности на протеинуријата на првиот преглед, 11.18% на контролниот преглед. (табела 9, слика 7а)

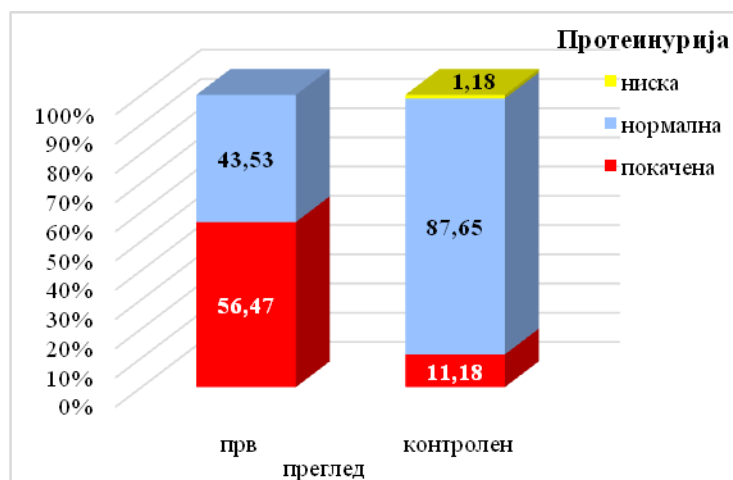
На првиот преглед 67.06% пациенти имаа ниски вредности на рН, на контролата тој процент беше 20%. Сигнификантна беше разликата во пропорцијата на пациенти со ниски и нормални рН вредности на контролниот наспроти првиот преглед ($p < 0.0001$). (табела 9, слика 7б)

Табела 9. Дистрибуција на вредности на Creatinine S, протеинурија, eGFR, рН – прв / контролен преглед

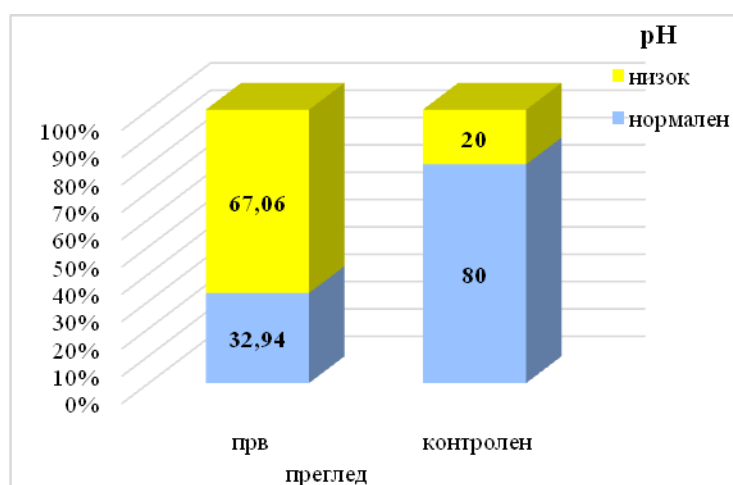
Варијабла	преглед	вредности			p-value
		ниски n(%)	нормални n(%)	покачени n(%)	
Creatinine S (umol/L)	прв		12(7.06)	158(92.94)	McNemar= 72.0 $p < 0.0001$
	контролен	1(0.59)	86(50.59)	83(48.82)	
Proteinuria (mg/L)	прв		74(43.53)	96(56.47)	McNemar= 64.1 $p < 0.0001$
	контролен	2(1.18)	149(87.65)	19(11.18)	
рН	прв	114(67.06)	56(32.94)		McNemar= 78.0 $p < 0.0001$
	контролен	34(20)	136(80)		



Слика7.Дистрибуција на вредности на креатинин – прв/контролен преглед



Слика7а.Дистрибуција на вредности на протеинурија – прв/контролен преглед



Слика7б.Дистрибуција на вредности на pH – прв/контролен преглед

Железото беше сигнификантно покачено на контролниот преглед споредено со почетните вредности (medina 8.3 vs 6.5 $\mu\text{mol/L}$, $p < 0.0001$). Просечното серумско железо изнесуваше $6.72 \pm 1.2 \mu\text{mol/L}$ на првиот преглед, $8.33 \pm 1.5 \mu\text{mol/L}$ на контролата. (табела 10, слика 8)

На првиот преглед магнезиумот просечно изнесуваше $0.92 \pm 0.1 \text{ mmol/L}$, медијана 0.9 mmol/L ; на контролниот преглед $0.99 \pm 0.15 \text{ mmol/L}$, медијана 0.92 mmol/L . Зголемувањето на магнезиумот на контролата споредено со почетните вредности беше статистички сигнификантно ($p < 0.0001$). (табела 10, слика 8а)

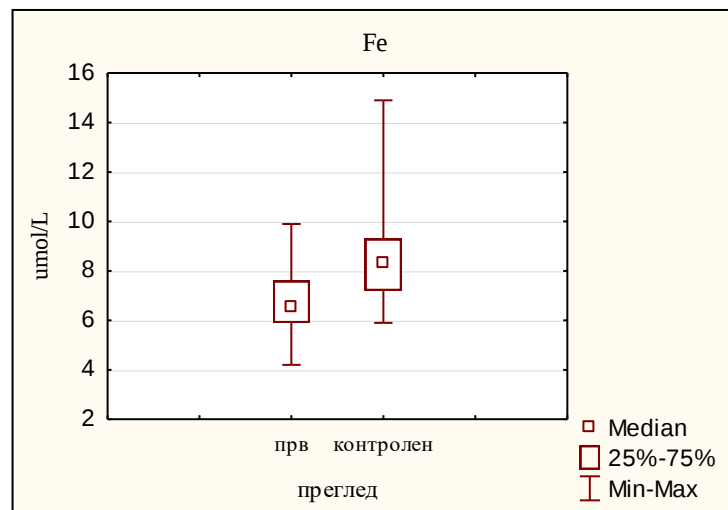
Просечните вредности на калциум изнесуваа $1.94 \pm 0.1 \text{ mmol/L}$ на првиот преглед, $2.20 \pm 0.14 \text{ mmol/L}$ на контролата; медијаната на калциумот беше 1.97 mmol/L на првиот преглед, 2.23 mmol/L на вториот преглед, со сигнификантна разлика, за $p < 0.0001$. (табела 10, слика 8б)

Фосфорот имаше просечни и медијални вредности од 2.16 ± 0.05 и 2.17 mmol/L , соодветно на првиот преглед; 1.44 ± 0.5 и 1.3 mmol/L на контролата. За $p < 0.0001$ се потврди сигнификантно намалување на фосфорот на контролата наспроти почетните вредности. (табела 10, слика 8в)

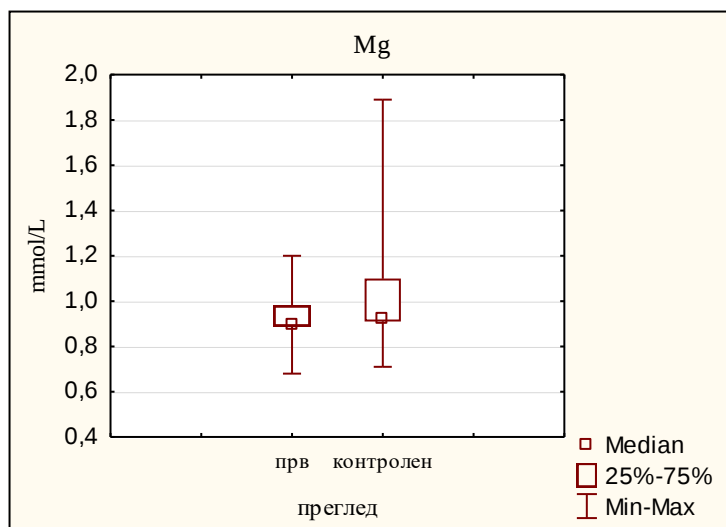
Табела 10. Железо, магнезиум, калциум – прв / контролен преглед

Варијабла	преглед	статистички параметар		p-value
		mean $\pm$ SD	median (IQR)	
Fe (umol/L)	прв	6.72 ± 1.2	6.5(5.9 – 7.6)	Z=11.09 p<0.0001
	контролен	8.33 ± 1.5	8.3(7.2 – 9.3)	
	Δ конт-прв		1.2(0.8 – 2.2)	
Mg (mmol/L)	прв	0.92 ± 0.1	0.9(0.89 – 0.98)	Z=6.31 p<0.0001
	контролен	0.99 ± 0.15	0.92(0.91 – 1.1)	
	Δ конт-прв		0.06(0.01 – 0.14)	
Ca (mmol/L)	прв	1.94 ± 0.1	1.97(1.9 – 2.01)	Z=10.98 p<0.0001
	контролен	2.20 ± 0.14	2.23(2.17 – 2.5)	
	Δ конт-прв		0.27(0.15 – 0.4)	
Phos (mmol/L)	прв	2.16 ± 0.05	2.17(2.1 – 2.2)	Z=11.15 p<0.0001
	контролен	1.44 ± 0.5	1.3(0.99 – 1.95)	
	Δ конт-прв		-0.835(-1.18 - -0.23)	

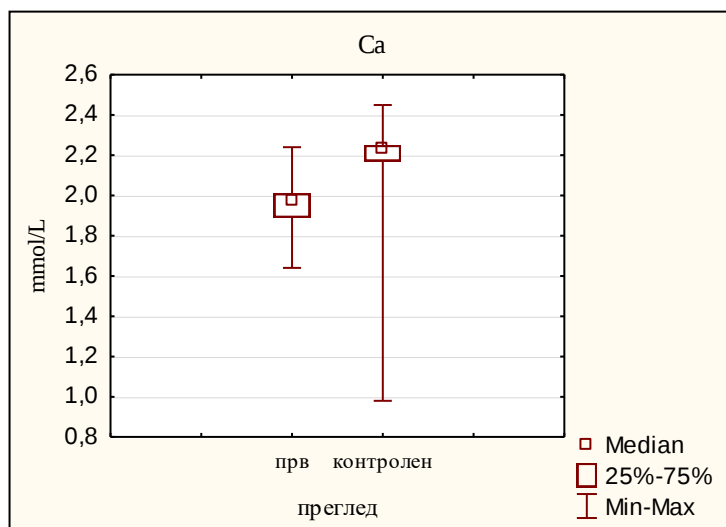
Z(Wilcoxon Matched Pairs test)



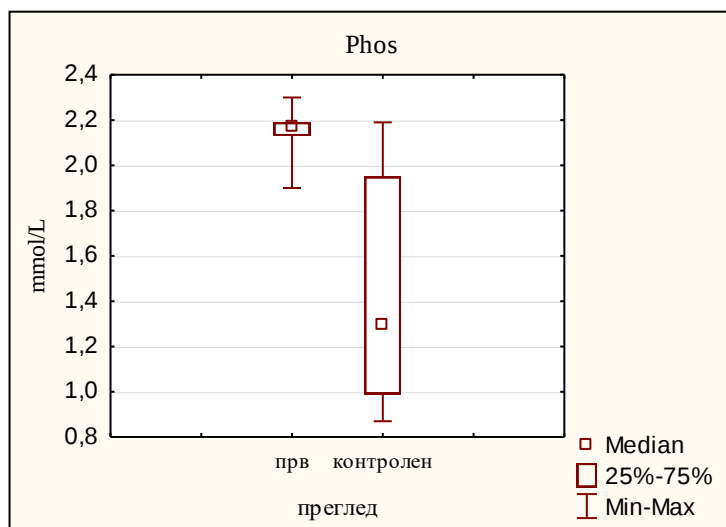
Слика 8. Медијана на Fe – прв/контролен преглед



Слика8а. Медијана на Mg – прв/контролен преглед



Слика8б. Медијана на Ca – прв/контролен преглед



Слика8в. Медијана на Phos – прв/контролен преглед

Во табела 11 прикажани се промените во вредностите на анализираните варијабли, изразени како просечни или медијални вредности.

Табела 11. Разлики во вредностите контролен / прв преглед

Δ контролен преглед - прв преглед	mean ± SD median (IQR)
ТА/сис.	-5.32 ± 13.2
ТА/диа.	-1.54 ± 10.5
NGAL (ng/mL)	-81.5(-102 - -47)
Cystatin C (mg/L)	-0.02(-0.27 - -0.13)
Microalbumin (ug/mL)	-13(-19.1 - -7)
B2 Microglobulin (mg/L)	-0.2(-1.81 - -0.08)
Creatinine S (umol/L)	-22(-34 - -14)
Proteinuria (mg/L)	-54(-100 - -26)
eGFR (mL/min)	29.71 ± 20.7
Fe (umol/L)	1.2(0.8 – 2.2)
Mg (mmol/L)	0.06(0.01 – 0.14)
Ca (mmol/L)	0.27(0.15 – 0.4)
Phos (mmol/L)	-0.835(-1.18 - -0.23)
pH	0.047 ± 0.03

На првиот преглед 50.59% деца имаа ниско серумско железо, на контролниот преглед 15.29% деца беа со ниски вредности. Разликата во пропорцијата на деца со ниско и нормално серумско железо прв преглед/контрола беше статистички сигнификантна ($p < 0.0001$). (табела 12, слика 9)

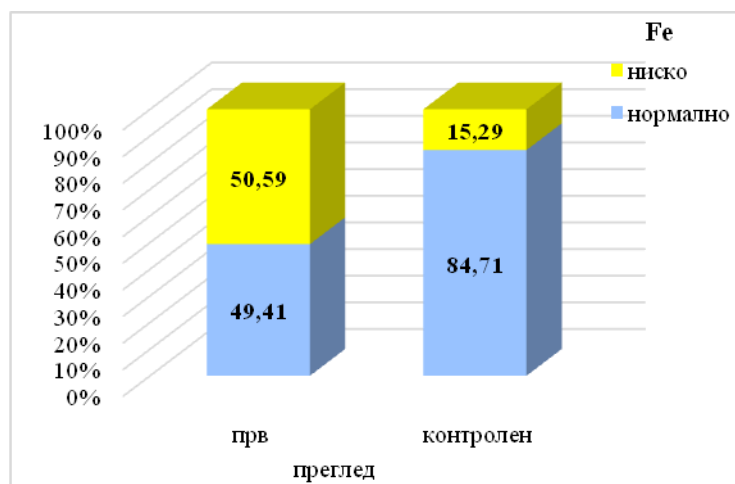
Магнезиумот имаше пониски вредности кај 1.76% деца на првиот преглед, кај ниту едно на контролата. (табела 12)

Дури 95.88% деца на првиот преглед имаа ниски вредности на калциум, на контролниот преглед тој процент беше 21.76%. За $p < 0.0001$ се потврди сигнификантна разлика во пропорцијата на пациенти со ниски и нормални вредности на калциум на првиот и контролниот преглед. (табела 12, слика 9а)

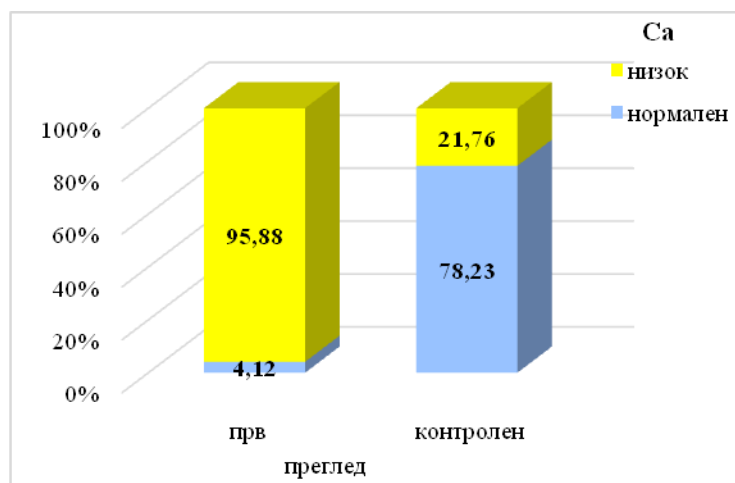
Сигнификантна разлика се потврди во пропорцијата на пациенти со нормален и покачен фосфор на првиот и контролниот преглед ($p < 0.0001$); покачен фосфор имаа 72.94% деца на првиот преглед, само 2.94% деца на контролата. (табела 12, слика 9б)

Табела12. Дистрибуција на вредности на железо, магнезиум, калциум, фосфор – прв / контролен преглед

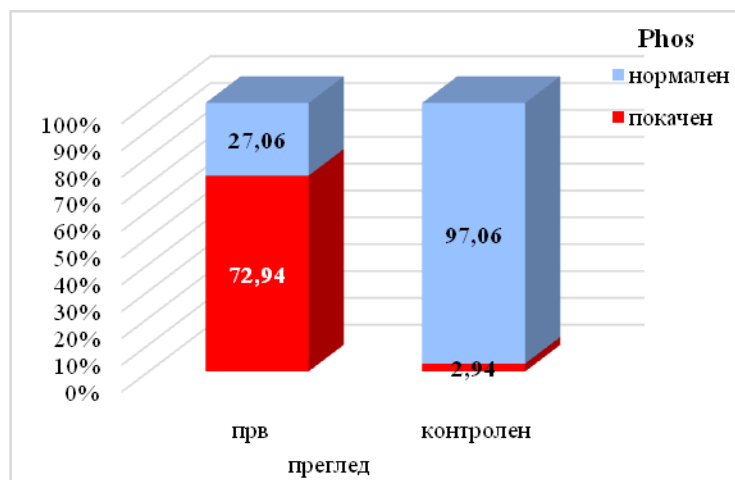
Варијабла	преглед	вредности			p-value
		ниски n(%)	нормални n(%)	покачени n(%)	
Fe (umol/L)	прв	86(50.59)	84(49.41)		McNemar=5 8.0 p<0.0001
	контролен	26(15.29)	144(84.71)		
Mg (mmol/L)	прв	3(1.76)	158(92.94)	9(5.29)	
	контролен		125(73.53)	45(26.47)	
Ca (mmol/L)	прв	163(95.88)	7(4.12)		McNemar=1 20.0 p<0.0001
	контролен	37(21.76)	133(78.23)		
Phos (mmol/L)	прв		46(27.06)	124(72.94)	McNemar=1 11.4 p<0.0001
	контролен		165(97.06)	5(2.94)	



Слика9. Дистрибуција на вредности на железо – прв/контролен преглед



Слика9а. Дистрибуција на вредности на калциум – прв/контролен преглед



Слика9б. Дистрибуција на вредности на фосфор – прв/контролен преглед

Пациентите од четирите анализирани групи беа слични во однос на полот, односно, статистички несигнификантна беше разликата во половата дистрибуција меѓу групите ($p=0.069$). (табела 13)

Пациенти од машки пол беа застапени со 31 (68.89%) во групата со конгенитални аномалии, со 10 (42.22%) во групата со тубулопатии и метаболни заболувања, со 23 (51.11%) во групата со гломерулопатии, со 21 (60%) во групата со други нефролошки заболувања. (табела 13)

Табела13. Полова дистрибуција на пациентите по групи

Пол	групи					p-level
	n	I n(%)	II n(%)	III n(%)	IV n(%)	
машки	94	31 (68.89)	19 (42.22)	23 (51.11)	21 (60)	$X^2=7.1$ $p=0.069$
женски	76	14 (31.11)	26 (57.78)	22 (48.89)	14 (40)	

I-конгенитални аномалии на бубрези и уринарентракт, II-тубулопатии и метаболни заболувања, соренална афекција, III-гломерулопатии, IV-други нефролошки-уролошки заболувања
 X^2 (Chi-square test)

Просечната возраст на децата беше 7.9 ± 3.6 , 9.6 ± 3.97 , 9.1 ± 3.6 и 9.1 ± 3.6 години, соодветно во прва, втора, трета и четврта група; медијаната на возраста беше 8, 11, 10 и 6 години, соодветно во прва, втора, трета и четврта група. (табела 14)

Возраста на децата беше сигнификантно различна ($p=0.0015$), Pos-hoc анализата за меѓугрупни корелации покажа дека оваа вкупна сигнификантна разлика се должи на значајно помлади деца во четвртата група во однос на втората ($p=0.0018$) и во четвртата група во однос на третата ($p=0.019$). (табела 14)

Табела 14. Возраст на пациентите по групи

Возраст години	групи			
	I	II	III	IV
mean $\pm$ SD	7.9 $\pm$ 3.6	9.6 $\pm$ 3.97	9.1 $\pm$ 3.6	6.2 $\pm$ 4.4
median (IQR)	8 (5 – 10)	11 (6 – 13)	10 (7 – 11)	6 (3 – 9)
p-level	H=15.37 **p=0.0015 post-hoc IIvsIV**p=0.0018 IIvsIV*p=0.019			

I-конгенитални аномалии на бубрези и уринарентракт, II-тубулопатии и метаболни заболувања со ренална афекција, III-гломерулопатии, IV-други нефролошки-уролошки заболувања H (Kruskal-Wallis ANOVA, post-hoc Mann-Whitney U test); *sig p<0.05, **sig p<0.01

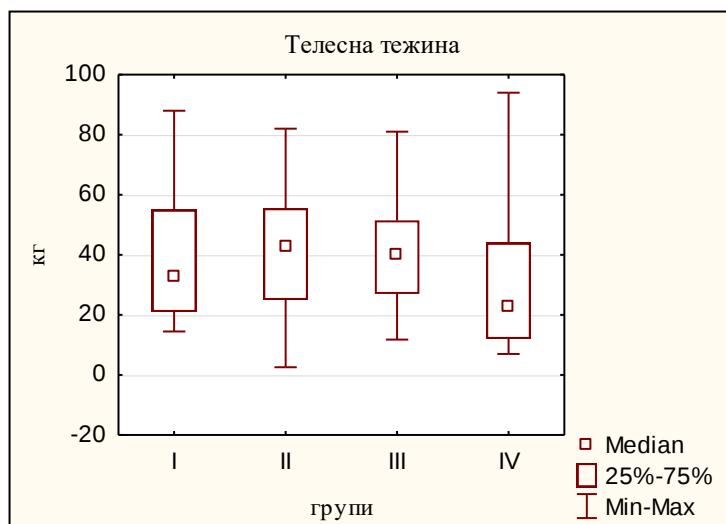
Децата со тубулопатии и други метаболни заболувања имаа најголема телесна тежина (mean= 43.04 $\pm$ 20.8, median=43 кг), следено со децата со гломерулопатии (mean=41.29 $\pm$ 18.2, median=40 кг), децата со конгенитални аномалии (mean=38.45 $\pm$ 18.9, median=33 кг) и децата со други нефролошки заболувања (mean=32.73 $\pm$ 25.1, median=22.5 кг).(табела 15, слика 10)

За p=0.034 се потврди вкупна статистичка сигнификантна разлика меѓу групите, која се должи на сигнификантна разлика меѓу втората и четвртата група (p=0.039); децата со тубулопатии и метаболни заболувања со ренална афекција имаа значајно поголема телесна тежина од децата со други нефролошки заболувања.(табела 15)

Табела 15. Телесна тежина на пациентите по групи

ТТ кг	групи			
	I	II	III	IV
mean $\pm$ SD	38.45 $\pm$ 18.9	43.04 $\pm$ 20.8	41.29 $\pm$ 18.2	32.73 $\pm$ 25.1
median (IQR)	33 (21 – 55)	43 (25 – 55.5)	40 (27 – 51.5)	22.5 (12 – 44)
p-level	H=8.65 *p=0.034 post-hoc IIvsIV*p=0.039			

I-конгенитални аномалии на бубрези и уринарентракт, II-тубулопатии и метаболни заболувања со ренална афекција, III-гломерулопатии, IV-други нефролошки-уролошки заболувања H (Kruskal-Wallis ANOVA, post-hoc Mann-Whitney U test); *sig p<0.05



Слика10. Медијана на телесна тежина по групи

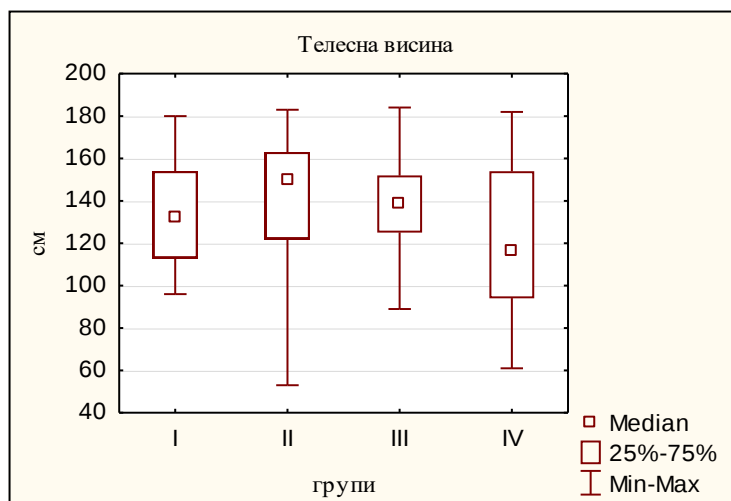
Пациентите од анализираниите групи сигнификантно се разликуваа во однос на телесната висина ($p=0.0146$); децата од групата со тубулопатии беа значајно повисоки од децата со други нефролошки заболувања ($\text{mean}=141.19 \pm 28.0$ vs 119.04 ± 36.1 см, $\text{median}=150$ vs 116 см, $p=0.0088$). (табела 16, слика 11)

Телесната висина во првата група имаше просечна и медијална вредност од 134.20 ± 22.9 и 132 см, соодветно; 137.36 ± 22.3 и 139 см, соодветно во третата група. (табела 16)

Табела16. Телесна висина на пациентите по групи

ТВ см	групи			
	конгенитални	тубулопатии	гломерулопати	нефролошки
mean $\pm$ SD	134.20 ± 22.9	141.19 ± 28.0	137.36 ± 22.3	119.04 ± 36.1
median (IQR)	132 (113 – 154)	150 (122 – 163)	139 (125 – 152)	116 (94 – 154)
p-level	H=10.53 * $p=0.0146$ post-hoc IIvsIV ** $p=0.0088$			

I-конгенитални аномалии на бубрези и уринарентракт, II-тубулопатии и метаболни заболувања, соренална афекција, III-гломерулопатии, IV-други нефролошки-уролошки заболувања H (Kruskal-Wallis ANOVA, post-hoc Mann-Whitney U test); *sig $p<0.05$, **sig $p<0.01$



Слика11. Медијана на телесна висина по групи

ВМІ имаше просечна вредност од 20.12 ± 5.2 , 20.12 ± 5.2 , 20.72 ± 4.9 и 20.23 ± 5.9 kg/m^2 , соодветно во прва, втора, трета и четврта група.(табела 17)

Несигнификантна беше разликата во ВМІ меѓу групите ($p=0.72$). (табела 17)

Табела 17. Телесна тежина на пациентите по групи

BMI kg/m^2	групи			
	конгенитални n=45	тубулопатии n=45	гломерулопати n=45	нефролошки n=35
mean $\pm$ SD	20.12 ± 5.2	19.91 ± 5.2	20.72 ± 4.9	20.23 ± 5.9
median (IQR)	18.14(16.5-22.9)	19.02(15.5-23.3)	19.5(17.3-23.8)	18.81(16.1-21.8)
p-level	H=1.33 p=0.72			

I-конгениталнианомалиинабубрези и уринарентракт, II-тубулопатии и метаболнизаболувањасореналнаафекција, III-гломерулопатии, IV-другинефролошки-уролошкизаболувања
H (Kruskal-Wallis ANOVA)

На првиот преглед не беше најдена сигнификантна разлика меѓу групите во однос на систолниот крвен притисок ($p=0.318$). (табела 18)

Просечниот систолен крвен притисок изнесуваше 112.49 ± 14.5 mmHg во првата група, 114.91 ± 12.8 mmHg во втората група, 115.47 ± 14.2 mmHg во третата група, 117.14 ± 12.1 mmHg во четвртата група.(табела 18)

Пациентите од четирите групи не се разликуваа сигнификантно и во однос на дистрибуцијата на нормални, ниски и високи вредности на систолен крвен притисок измерени на првиот преглед ($p=0.243$). (табела 18)

Табела 18.Систолен крвен притисок на прв преглед по групи

прв преглед					
Систолен крвен притисок mmHg	групи				
	n	конгенитални n=45	тубулопатии n=45	гломерулопати n=45	нефролошки n=35
mean ± SD		112.49 ± 14.5	114.91 ± 12.8	115.47 ± 14.2	117.14 ± 12.1
median (IQR)		110 (106 – 120)	115 (110 – 125)	115 (110 – 125)	120 (110 – 125)
p-level		H=3.52 p=0.318			
низок n(%)	7	3 (6.67)	3 (6.67)	1 (2.22)	0
нормален n(%)	76	24 (53.33)	21 (46.67)	19 (42.22)	12 (34.29)
покачен n(%)	87	18 (40)	21 (46.67)	25 (55.56)	23 (65.71)
p-level		Fisher's exact p=0.243			

I-конгениталнианомалиинабубрези и уринарентракт, II-тубулопатии и метаболнизаболувањасореналнаафекција, III-гломерулопатии, IV-други нефролошки-уролошки заболувања H (Kruskal-Wallis ANOVA)

На контролниот преглед просечните вредности на систолниот крвен притисок изнесуваа 106.87 ± 10.9 , 106.87 ± 10.9 , 110.78 ± 10.3 и 112.14 ± 8.2 mmHg, соодветно во четирите групи, и без сигнификантна разлика ($p=0.147$). (табела 19)

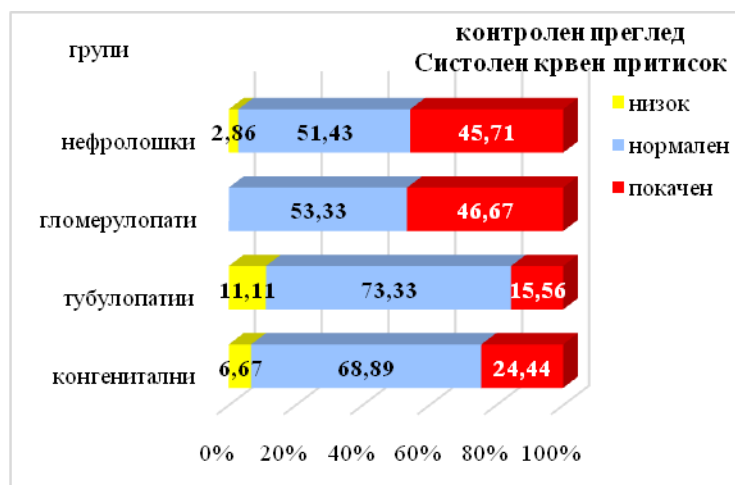
Сигнификантна разлика меѓу групите беше најдена на контролата во однос на застапеноста на пациенти со нормален, низок и покачен систолен крвен притисок ($p=0.004$). Ниски вредности беа измерени кај 6.67% деца од првата група, 11.11% од втората група и 2.86% од третата група; покачени вредности имаа 24.44% деца од првата група, 15.56% од втората група, 46.67% од третата група, 45.71% деца од четвртата група. (табела 19, слика 12)

Табела 19. Систолен крвен притисок на контролен преглед по групи

контролен преглед					
Систолен крвен притисок mmHg	групи				
	n	конгенитални n=45	тубулопатии n=45	гломерулопати n=45	нефролошки n=35
mean ± SD		106.87 ± 10.9	109.0 ± 11.5	110.78 ± 10.3	112.14 ± 8.2
min-max		80 – 130	80 – 130	90 – 130	95 – 125
p-level		F=5.35 p=0.147			
низок n(%)	9	3 (6.67)	5 (11.11)	0	1 (2.86)
нормален n(%)	106	31 (68.89)	33 (73.33)	24 (53.33)	18 (51.43)
покачен n(%)	55	11 (24.44)	7 (15.56)	21 (46.67)	16 (45.71)
p-level		Fisher's exact **p=0.004 IvsIII *p=0.0287 IvsIII***p=0.0009			

I-конгениталнианомалиинабубрези и уринарентракт, II-тубулопатии и метаболнизаболувањасореналнаафекција, III-гломерулопатии, IV-други нефролошки-уролошки заболувања F (Analysis of Variance); *sig $p<0.05$, **sig $p<0.01$, ***sig $p<0.0001$

Контролен преглед



Слика12.Дистрибуција на вредности на систолен крвен притисок на контролен преглед по групи

На првиот преглед пациентите од четирите групи не се разликуваа сигнификантно во однос на дијастолниот крвен притисок ($p=0.058$). (табела 20)

Просечниот дијастолен крвен притисок изнесуваше $70.89 \pm 11.5 \text{ mmHg}$ во првата група, $75.33 \pm 11.8 \text{ mmHg}$ во втората група, $75.82 \pm 10.1 \text{ mmHg}$ во третата група, $78.0 \pm 10.7 \text{ mmHg}$ во четвртата група. (табела 20)

Застапеноста на пациенти од четирите групи во однос на нормални, ниски и високи вредности на дијастолен крвен притисок на првиот преглед беше сигнификантно различна ($p=0.004$), и се должи на сигнификантни разлики меѓу IvsIII, IvsIV, IIvsIV и IIIvsIV група ($p=0.044$, $p=0.0006$, $p=0.047$ и $p=0.043$, соодветно). Во групата со нефролошки заболувања не беа регистрирани пациенти со понизок дијастолен притисок, најмалку беа застапени пациенти со нормален дијастолен притисок (60%), најмногу од сите групи беа застапени пациенти со покачен дијастолен притисок (40%). (табела 20, слика 13)

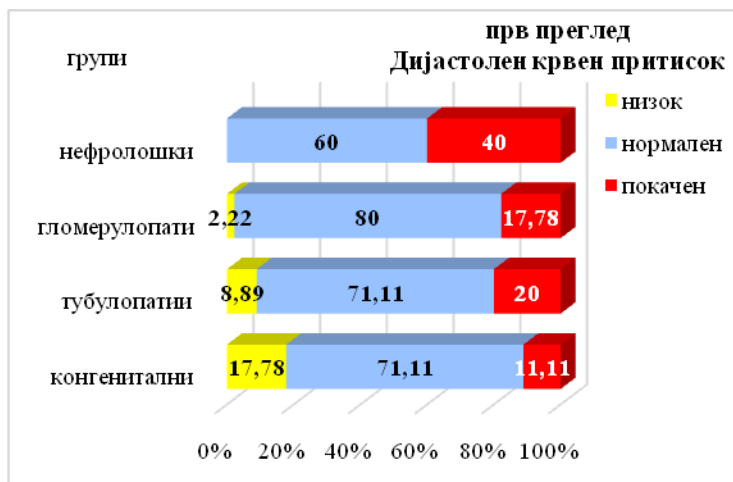
Табела 20. Дијастолен крвен притисок на прв преглед по групи

прв преглед					
Дијастолен крвен притисок mmHg	групи				
	n	конгенитални n=45	тубулопатии n=45	гломерулопати n=45	нефролошки n=35
mean ± SD		70.89 ± 11.5	75.33 ± 11.8	75.82 ± 10.1	78.0 ± 10.7
median (IQR)		71 (60 – 80)	75 (70 – 80)	75 (70 – 80)	75 (70 – 85)

p-level		H=7.5 p=0.058			
понижок n(%)	13	8 (17.78)	4 (8.89)	1 (2.22)	0
нормален n(%)	121	32 (71.11)	32 (71.11)	36 (80)	21 (60)
покачен n(%)	36	5 (11.11)	9 (20)	8 (17.78)	14 (40)
p-level		Fisher's exact **p=0.004 IvsIII *p=0.044 ***IvsIV p=0.0006IIvsIV *p=0.047 IIIvsIV *p=0.043			

I-конгениталнианомалиинабубрези и уринарентракт, II-тубулопатии и метаболни заболувања со реналнаафекција, III-гломерулопатии, IV-другинефролошки-уролошки заболувања H(Kruskal-Wallis ANOVA); *sig p<0.05,**sig p<0.01,***sig p<0.0001

Прв преглед



Слика13. Дистрибуција на вредности на дијастолен крвен притисок на прв преглед по групи

Меѓу четирите групи не беа најдени сигнификанти разлики во однос на вредностите на дијастолниот крвен притисок на контролниот преглед, анализирани како квантитативни вредности ($p=0.81$) и како категории, односно категориски вредности (ниски, нормални, покачени вредности $p=0.361$).(табела 21)

Просечниот дијастолен крвен притисок изнесуваше $72.44 \pm 10.7\text{mmHg}$ во првата група, $73.0 \pm 9.4\text{mmHg}$ во втората група, $74.22 \pm 7.8\text{mmHg}$ во третата група, $73.57 \pm 8.4\text{mmHg}$ во четвртата група.(табела 21)

Покачени вредности на дијастолниот крвен притисок на контролниот преглед незначајно почесто беа измерени кај децата со конгенитални аномалии (13.33%), споредено со децата

со тубулопатии (4.44%), гломерулопатии (6.67%) и други нефролошки заболувања (8.57%).(табела 21)

Табела 21. Дијастолен крвен притисок на контролен преглед по групи

контролен преглед					
Дијастолен крвен притисок mmHg	групи				
	n	конгенитални n=45	тубулопатии n=45	гломерулопати n=45	нефролошки n=35
mean $\pm$ SD		72.44 $\pm$ 10.7	73.0 $\pm$ 9.4	74.22 $\pm$ 7.8	73.57 $\pm$ 8.4
median (IQR)		75 (65 – 80)	75 (65 – 80)	75 (70 – 80)	75 (65 – 80)
p-level		H=0.945 p=0.81			
понижок n(%)	18	5 (11.11)	8 (17.78)	2 (4.44)	3 (8.57)
нормален n(%)	138	34 (75.56)	35 (77.78)	40 (88.89)	29 (82.86)
покачен n(%)	14	6 (13.33)	2 (4.44)	3 (6.67)	3 (8.57)
p-level		Fisher's exact p=0.361			

I-конгениталнианомалиинабубрези и уринарентракт, II-тубулопатии и метаболнизаболувањасореналнаафекција, III-гломерулопатии, IV-другинефролошки-уролошки заболувања H (Kruskal-Wallis ANOVA)

На првиот преглед вредностите на биомаркерот NGAL не се разликуваа сигнификантно во зависност од типот на бубрежно заболување (p=0.246). Децата со конгенитални аномалии имаа повисоки вредности (mean=203.81 $\pm$ 56.6, median=201 ng/mL),споредено со децата со тубулопатии (mean=187.29 $\pm$ 44.5, median=193 ng/mL), со гломерулопатии (mean=184.89 $\pm$ 56.6, median=176 ng/mL) и со други нефролошки заболувања (mean=184.43 $\pm$ 59.5, median=176 ng/mL), но без сигнификантна разлика.(табела 22)

Дистрибуцијата на деца со нормални и покачени вредности на NGAL на првиот преглед не беа сигнификантно различни (p=0.884); во сите групи доминираа деца со покачен NGLA, незначајно почесто во првата група (91.11% vs 88.89% vs 88.89% vs 85.71%).(табела 22)

Табела 22. NGAL на прв преглед по групи

прв преглед					
NGAL (ng/mL)	групи				
	n	конгенитални n=45	тубулопатии n=45	гломерулопати n=45	нефролошки n=35
mean $\pm$ SD		203.81 $\pm$ 56.6	187.29 $\pm$ 44.5	184.89 $\pm$ 56.6	184.43 $\pm$ 59.5
median (IQR)		201 (155 – 229)	193 (147 – 214)	176 (136 – 215)	176 (141 – 213)

p-level		H=4.14 p=0.246			
нормален n(%)	19	4 (8.89)	5 (11.11)	5 (11.11)	5 (14.29)
покачен n(%)	151	41 (91.11)	40 (88.89)	40 (88.89)	30 (85.71)
p-level		Fisher's exact p=0.884			

I-конгениталнианомалиинабубрези и уринарентракт, II-тубулопатии и метаболнизаболувањасореналнаафекција, III-гломерулопатии, IV-другинефролошки-уролошки заболувања H (Kruskal-Wallis ANOVA)

Вредностите на NGAL не се разликуваа сигнификантно меѓу групите и на контролниот преглед (p=0.786).Кај децата со гломерулопатии на контролата беа регистрирани незначајно повисоки вредности на NGAL (mean=117.79 ± 50.9, median=98 ng/mL) од децата со конгенитални аномалии (mean=108.08 ± 40.0, median=101 ng/mL), тубулопатии (mean=108.52 ± 39.0, median=99 ng/mL) и други нефролошки заболувања (mean=108.11 ± 57.2, median=95 ng/mL).(табела 23)

Покачени вредности на NGAL на контролата имаа еднаков процент на пациенти од првата, третата и четвртата група (17.78% поединечно) и 13.13% пациенти од втората група, разликата во однос на втората група не беше статистички сигнификантна (p=0.945).(табела 23)

Табела23. NGAL на контролен преглед по групи

контролен преглед					
NGAL (ng/mL)	групи				
	n	конгенитални n=45	тубулопатии n=45	гломерулопати n=45	нефролошки n=35
mean ± SD		108.08 ± 40.0	108.52 ± 39.0	117.79 ± 50.9	108.11 ± 57.2
median (IQR)		101 (89 – 118)	99 (89 – 116)	98 (89 – 118)	95 (77 – 117)
p-level		H=1.06 p=0.786			
нормален n(%)	142	37 (82.22)	39 (86.67)	37 (82.22)	29 (82.86)
покачен n(%)	28	8 (17.78)	6 (13.13)	8 (17.78)	6 (17.14)
p-level		Fisher's exact p=0.945			

I-конгениталнианомалиинабубрези и уринарентракт, II-тубулопатии и метаболнизаболувањасореналнаафекција, III-гломерулопатии, IV-другинефролошки-уролошки заболувања H (Kruskal-Wallis ANOVA)

На првиот преглед Cystatin C имаше несигнификантно различни вредности меѓу четирите анализирани групи (median 1.14, 1.12, 1.16 и 1.13 mg/L, соодветно во групите;p=0.993).

просечните вредности изнесуваа 3.37 ± 14.9 , 3.37 ± 14.9 , 1.16 ± 0.1 и $1.16 \pm 0.2 \text{ mg/L}$, соодветно во прва, втора, трета и четврта група.(табела 24)

Во сите групи повеќе од 90% пациенти имаа на прием покачен Cystatin C (95.56%, 93.33%, 95.56% и 94.29%, соодветно во прва, втора, трета и четврта група), и без сигнификантна разлика меѓу групите ($p=1.0$). (табела 24)

Табела 24. Cystatin C на прв преглед по групи

прв преглед					
Cystatin C (mg/L)	групи				
	n	конгенитални n=45	тубулопатии n=45	гломерулопати n=45	нефролошки n=35
mean $\pm$ SD		3.37 ± 14.9	3.37 ± 14.9	1.16 ± 0.1	1.16 ± 0.2
median (IQR)		1.14 (1.07 – 1.21)	1.12 (1.07 – 1.21)	1.16 (1.09 – 1.2)	1.13 (1.09 – 1.21)
p-level		H=0.09 p=0.993			
нормален n(%)	9	2 (4.44)	3 (6.67)	2 (4.44)	2 (5.71)
покачен n(%)	161	43 (95.56)	42 (93.33)	43 (95.56)	33 (94.29)
p-level		Fisher's exact p=1.0			

I-конгенитални аномалии на бубрези и уринарентракт, II-тубулопатии и метаболни заболувања со ренална афекција, III-гломерулопатии, IV-други нефролошки-уроолошки заболувања H (Kruskal-Wallis ANOVA)

На контролниот преглед просечните вредности на Cystatin C изнесуваа $0.95 \pm 0.08 \text{ mg/L}$ во првата и втора група, $0.93 \pm 0.08 \text{ mg/L}$ во третата група, $0.94 \pm 0.09 \text{ mg/L}$ во четвртата група; медијаната имаше вредност 0.95 mg/L во првата и четврта група, 0.97 mg/L во втората група, 0.93 mg/L во третата група, без сигнификантна разлика меѓу групите ($p=0.617$). (табела 25)

Покачен Cystatin C на контролата имаа најчесто децата конгенитални аномалии (68.89%), следено со децата со гломерулопатии (55.56%), други нефролошки болести (54.29%) и децата со тубулопатии (40%), но и овие разлики беа недоволни за статистичка сигнификантност ($p=0.055$). (табела 25)

Табела 25. Cystatin C на контролен преглед по групи

контролен преглед					
Cystatin C (mg/L)	групи				
	n	конгенитални n=45	тубулопатии n=45	гломерулопати n=45	нефролошки n=35
mean $\pm$ SD		0.95 $\pm$ 0.08	0.95 $\pm$ 0.08	0.93 $\pm$ 0.08	0.94 $\pm$ 0.09
median (IQR)		0.95 (0.91 – 0.99)	0.97 (0.91 – 0.99)	0.93 (0.9 – 0.99)	0.95 (0.9 – 0.99)
p-level		H=1.79 p=0.617			
нормален n(%)	77	14 (31.11)	27 (60)	20 (44.44)	16 (45.71)
покачен n(%)	93	31 (68.89)	18 (40)	25 (55.56)	19 (54.29)
p-level		X ² =7.60 p=0.055			

I-конгенитални аномалии на бубрези и уринарентракт, II-тубулопатии и метаболни заболувања со ренална афекција, III-гломерулопатии, IV-други нефролошки-уролошки заболувања H (Kruskal-Wallis ANOVA), X²(Chi-square test)

Просечните вредности на Microalbumin на првиот преглед изнесуваа 26.83 $\pm$ 12.7ug/mL во првата група, 37.57 $\pm$ 14.1 ug/mL во втората група, 35.69 $\pm$ 20.3ug/mL во третата група, 32.30 $\pm$ 11.2ug/mL во четвртата група. Медијаната изнесуваше 28 ug/mL во првата група, 32.85 ug/mL во втората група, 32 ug/mL во третата група, 31 ug/mL во четвртата група, со вкупна сигнификантна разлика (p=0.0037), која се должи на значајно повисоки вредности во третата група во однос на првата (p=0.043) и во втората група во однос на првата (p=0.0034). (табела 26, слика 14)

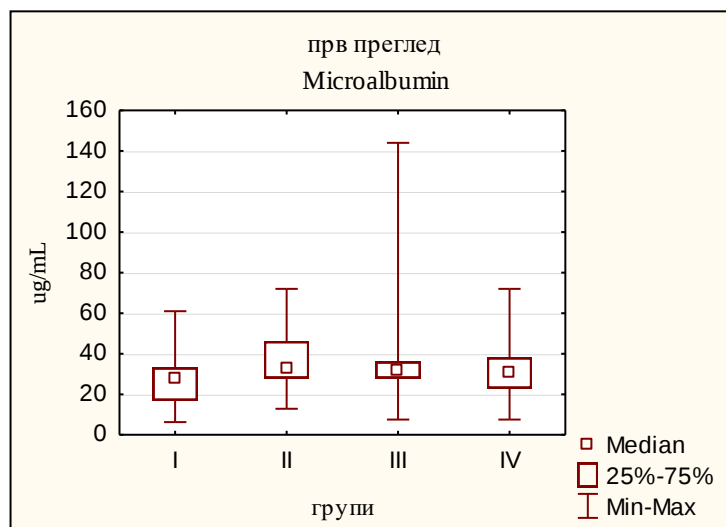
Покачени вредности на Microalbumin на првиот преглед имаа значајно почесто пациентите од втората наспроти пациентите од првата група (97.78% vs 71.11%, p<0.0001), третата наспроти првата група (91.11% vs 71.11%, p=0.0001), четвртата наспроти првата група (91.43% vs 71.11%, p=0.0002). (табела 26, слика 14а)

Табела 26. Microalbumin на прв преглед по групи

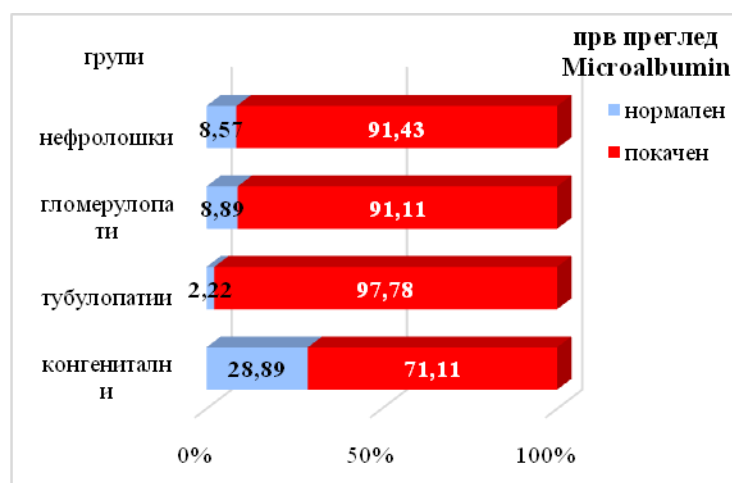
прв преглед					
Microalbumin (ug/mL)	групи				
	n	конгенитални n=45	тубулопатии n=45	гломерулопати n=45	нефролошки n=35
mean $\pm$ SD		26.83 $\pm$ 12.7	37.57 $\pm$ 14.1	35.69 $\pm$ 20.3	32.30 $\pm$ 11.2
median (IQR)		28 (17 – 33)	32.85 (28 – 46)	32 (28 – 36)	31 (23 – 38)
p-level		H=13.51**p=0.0037 post-hoc I vs II**p=0.0034 I vs III*p=0.043			
нормален n(%)	21	13 (28.89)	1 (2.22)	4 (8.89)	3 (8.57)
покачен	149	32 (71.11)	44 (97.78)	41 (91.11)	32 (91.43)

n(%)					
p-level	$X^2=16.6***p=0.000857$ 1vs2 $p<0.0001$ 1vs3 $***p=0.0001$ 1vs4 $***p=0.0002$				

I-конгениталнианомалиинабубрези и уринарентракт, II-тубулопатии и метаболизаболувањасореналнаафекција, III-гломерулопатии, IV-другинефролошки-уролошки заболувања H (Kruskal-Wallis ANOVA, post-hoc Mann-Whitney U test), X^2 (Chi-square test); *sig $p<0.05$, **sig $p<0.01$,***sig $p<0.0001$



Слика14. Медијана на Microalbumin на прв преглед по групи



Слика14а. Дистрибуција на вредности на Microalbumin на прв преглед по групи

На контролниот преглед децата со други нефролошки заболувања имаа сигнификантно повисок Microalbumin од децата со конгенитални аномалии (median 21 vs 13 ug/mL, $p=0.041$); децата со тубулопатии и гломерулопатии имаа несигнификантно повисок Microalbumin од децата со конгенитални аномалии (median 18 vs 13 и 19 vs 13 ug/mL), несигнификантни беа разликите и меѓу другите групи ($p=0.043$). (табела 27, слика 15)

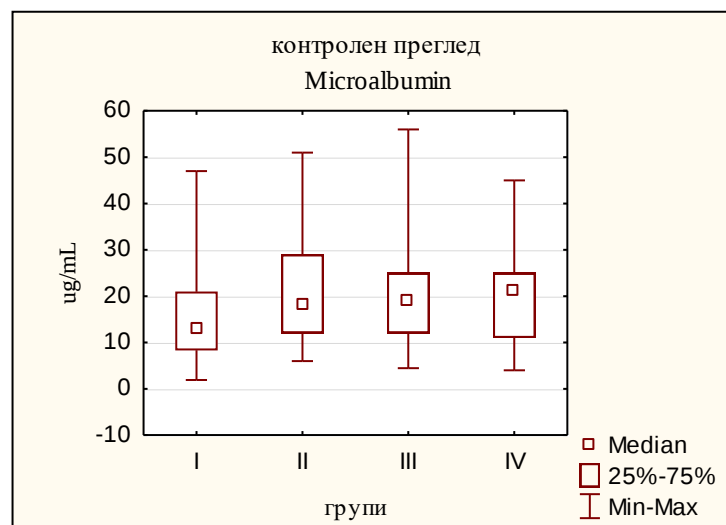
Просечните вредности на Microalbumin изнесуваа 15.62 ± 9.4 , 20.71 ± 10.3 , 20.21 ± 10.3 и $19.94 \pm 10.0 \text{ ug/mL}$, соодветно во прва, втора, трета и четврта група.(табела 27)

Дистрибуцијата на пациенти со нормални и покачени вредности на Microalbumin меѓу групите беше несигнификантна ($p=0.12$); пациенти со покачен Microalbumin на контролниот преглед најмногу беа застапени во групите со гломерулопатии и други нефролошки болести (48.89% и 48.57%, соодветно), најмалку во групата со конгенитални аномалии (26.67%).(табела 27)

Табела 27. Microalbumin на контролен преглед по групи

контролен преглед					
Microalbumin (ug/mL)	групи				
	n	конгенитални n=45	тубулопатии n=45	гломерулопати n=45	нефролошки n=35
mean $\pm$ SD		15.62 ± 9.4	20.71 ± 10.3	20.21 ± 10.3	19.94 ± 10.0
median (IQR)		13 (8.3 – 21)	18 (12 – 29)	19 (12 – 25)	21 (11 – 25)
p-level		H=8.15 *p=0.043 post-hoc IvsIV *p=0.041			
нормален n(%)	101	33 (73.33)	27 (60)	23 (51.11)	18 (51.43)
покачен n(%)	69	12 (26.67)	18 (40)	22 (48.89)	17 (48.57)
p-level		X ² =5.83 p=0.12			

I-конгенитални аномалии на бубрези и уринарентракт, II-тубулопатии и метаболни заболувања, асиренална афекција, III-гломерулопатии, IV-други нефролошки-уролошки заболувања H (Kruskal-Wallis ANOVA, post-hoc Mann-Whitney U test), X²(Chi-square test); *sig p<0.05



Слика 15. Медијана на Microalbumin на контролен преглед по групи

На првиот преглед, вредностите на B2Microglobulin беа несигнификантно различни меѓу групите, анализирани и како квантитативни вредности ($p=0.89$) и како категориjsки, нормални и покачени вредности ($p=0.826$). (табела 28)

Просечните и медијални вредности на B2Microglobulin изнесуваа 1.04 ± 2.3 и 0.28 mg/L , соодветно во првата група; 0.98 ± 1.2 и 0.25 mg/L , соодветно во втората група; 0.88 ± 1.0 и 0.25 mg/L , соодветно во третата група; 1.07 ± 1.1 и 0.29 mg/L , соодветно во четвртата група. (табела 28)

B2Microglobulin на првиот преглед беше покачен кај 91.11% деца со конгенитални аномалии, 86.67% деца со тубулопатии, 86.67% деца со гломерулопатии, 91.43% деца со други нефролошки болести, без сигнификантна разлика меѓу групите ($p=0.826$). (табела 28)

Табела 28. B2Microglobulin на прв преглед по групи

прв преглед					
B2Microglobulin (mg/L)	групи				
	n	конгенитални n=45	тубулопатии n=45	гломерулопати n=45	нефролошки n=35
mean $\pm$ SD		1.04 ± 2.3	0.98 ± 1.2	0.88 ± 1.0	1.07 ± 1.1
median (IQR)		0.28 (0.19 – 2)	0.25 (0.2 – 2)	0.25 (0.19 – 1.19)	0.29 (0.19 – 2)
p-level		H=0.63 $p=0.89$			
нормален n(%)	19	4 (8.89)	6 (13.33)	6 (13.33)	3 (8.57)
покачен n(%)	151	41 (91.11)	39 (86.67)	39 (86.67)	32 (91.43)
p-level		X ² =0.89 $p=0.826$			

I-конгенитални аномалии на бубрези и уринарентракт, II-тубулопатии и метаболни заболувања, соренална афекција, III-гломерулопатии, IV-други нефролошки-уролошки заболувања H (Kruskal-Wallis ANOVA), X²(Chi-square test)

На контролниот преглед просечните вредности на B2Microglobulin изнесуваа mg/L во првата група, $0.13 \pm 0.1 \text{ mg/L}$ во втората група, $0.14 \pm 0.1 \text{ mg/L}$ во третата група, $0.19 \pm 0.4 \text{ mg/L}$ во четвртата група; медијаната имаше вредност 0.11 mg/L во сите групи. Меѓу групите не беше најдена сигнификантна разлика во однос на вредностите на B2Microglobulin на контролата ($p=0.946$). (табела 29)

Покачен B2Microglobulin на контролата имаа 31.11% деца со конгенитални аномалии и тубулопатии, 35.56% деца со гломерулопатии, 34.29% деца со други нефролошки болести, и овие разлики беа несигнификантни ($p=0.96$). (табела 29)

Табела 29. B2Microglobulin на контролен преглед по групи

контролен преглед					
B2Microglobulin (mg/L)	групи				
	n	конгенитални n=45	тубулопатии n=45	гломерулопати n=45	нефролошки n=35
mean ± SD		0.17 ± 0.3	0.13 ± 0.1	0.14 ± 0.1	0.19 ± 0.4
median (IQR)		0.11 (0.06 – 0.17)	0.11 (0.07 – 0.18)	0.11 (0.07 – 0.17)	0.11 (0.07 – 0.17)
p-level		H=0.37 p=0.946			
нормален n(%)	114	31 (68.89)	31 (68.89)	29 (64.44)	23 (65.71)
покачен n(%)	56	14 (31.11)	14 (31.11)	16 (35.56)	12 (34.29)
p-level		X ² =0.3 p=0.96			

I-конгенитални аномалии на бубрези и уринарентракт, II-тубулопатии и метаболни заболувања соренална афекција, III-гломерулопатии, IV-други нефролошки-уролошки заболувања H (Kruskal-Wallis ANOVA), X² (Chi-square test)

Просечните вредности на креатинин во серум на првиот преглед изнесуваа 83.10 ± 13.3 $\mu\text{mol/L}$ во првата група, $79.53 \pm 11.8 \mu\text{g/mL}$ во втората група, $84.96 \pm 16.1 \mu\text{g/mL}$ во третата група, $80.69 \pm 12.6 \mu\text{g/mL}$ во четвртата група. Медијаната изнесуваше $87 \mu\text{g/mL}$ во првата група, $81 \mu\text{g/mL}$ во втората група, $82 \mu\text{g/mL}$ во третата група, $81 \mu\text{g/mL}$ во четвртата група, без сигнификантна разлика меѓу групите ($p=0.433$). (табела 30)

Серумските концентрации на креатинин на првиот преглед беа покачени кај 97.78% пациенти од првата група, 84.44% пациенти од втората група, 95.56% пациенти од третата група, 94.29% пациенти од четвртата група, и овие разлики меѓу групите не беа сигнификантни ($p=0.125$). (табела 30)

Табела 30. Серумски креатинин на прв преглед по групи

прв преглед					
Creatinine S (umol/L)	групи				
	n	конгенитални n=45	тубулопатии n=45	гломерулопати n=45	нефролошки n=35
mean ± SD		83.10 ± 13.3	79.53 ± 11.8	84.96 ± 16.1	80.69 ± 12.6
median (IQR)		87 (76 – 89)	81 (72 – 88)	82 (78 – 89)	81 (75 – 89)
p-level		H=2.74 p=0.433			
нормален n(%)	12	1 (2.22)	7 (15.56)	2 (4.44)	2 (5.71)
покачен n(%)	158	44 (97.78)	38 (84.44)	43 (95.56)	33 (94.29)
p-level		Fisher's exact p=0.125			

I-конгенитални аномалии на бубрези и уринарентракт, II-тубулопатии и метаболни заболувања соренална афекција, III-гломерулопатии, IV-други нефролошки-уролошки заболувања H (Kruskal-Wallis ANOVA)

И на контролниот преглед вредностите на серумскиот креатинин не беа сигнификантно различни меѓу групите (median 50, 56, 55 I 56 $\mu\text{mol/L}$,соодветно во прва, втора,трета и четврта група; $p=0.376$). Просечните вредности изнесуваа 53.82 ± 12.8 , 58.80 ± 13.8 , 58.27 ± 15.4 и $56.80 \pm 13.4\mu\text{mol/L}$, соодветно во групите.(табела 31)

Несигнификантна беше разликата меѓу групите и во однос на дистрибуцијата на пониски, нормални и покачени серумумски концентрации на контролата ($p=0.094$). Застапеноста на деца со покачен серумски креатинин беше поголема во групата со други нефролошки заболувања во споредба со групите со конгенитални аномалии, тубулопатии и гломерулопатии, но без статистичка сигнификантност (44.44%, 42.22%, 46.67%).(табела 31)

Табела 31. Серумски креатинин на контролен преглед по групи

контролен преглед					
Creatinine S ($\mu\text{mol/L}$)	групи				
	n	конгенитални n=45	тубулопатии n=45	гломерулопати n=45	нефролошки n=35
mean $\pm$ SD		53.82 ± 12.8	58.80 ± 13.8	58.27 ± 15.4	56.80 ± 13.4
median (IQR)		50 (45 – 56)	56 (46 – 70)	55 (47 – 69)	56 (43 – 67)
p-level		H=3.09 $p=0.376$			
понижок n(%)	1	0	0	0	1 (2.86)
нормален n(%)	86	25 (55.56)	26 (57.78)	24 (53.33)	11 (31.43)
покачен n(%)	83	20 (44.44)	19 (42.22)	21 (46.67)	23 (65.71)
p-level		Fisher's exact $p=0.094$			

I-конгениталнианомалии на бубрези и уринарентракт, II-тубулопатии и метаболнизаболувањасореналнаафекција, III-гломерулопатии, IV-другинефролошки-уролошки заболувања H (Kruskal-Wallis ANOVA)

Протеинуријата на првиот преглед просечно изнесуваше $188.96 \pm 75.8 \text{ mg/L}$ во првата група, $169.53 \pm 79.3 \text{ mg/L}$ во втората група, $168.36 \pm 67.7\text{mg/L}$ во третата група, $158.40 \pm 58.5\text{mg/L}$ во четвртата група. Медијаната изнесуваше 184 mg/L во првата група, 150 mg/L во втората група, 159 mg/L во третата група, 156 mg/L во четвртата група, без сигнификантна разлика меѓу групите ($p=0.286$). (табела 32)

Кај 62.22% деца со конгенитални аномалии, 46.67% деца со тубулопатии, 57.78% деца со гломерулопатии и 60% деца со други нефролошки заболувања, на првиот преглед беше

најден покачен креатини во серум. Разликите меѓу групите не беа доволни да се потврдат и статистички како сигнификантни ($p=0.462$). (табела 32)

Табела 32. Протеинурија на прв преглед по групи

прв преглед					
Протеинурија(mg/L)	групи				
	п	конгенитални n=45	тубулопатии n=45	гломерулопати n=45	нефролошки n=35
mean $\pm$ SD		188.96 $\pm$ 75.8	169.53 $\pm$ 79.3	168.36 $\pm$ 67.7	158.40 $\pm$ 58.5
median (IQR)		184(137 – 213)	150 (101 – 193)	159(101 – 212)	156(99 – 205)
p-level		H=3.78 $p=0.286$			
нормален п(%)	74	17 (37.78)	24 (53.33)	19 (42.22)	14 (40)
покачен п(%)	96	28 (62.22)	21 (46.67)	26 (57.78)	21 (60)
p-level		$X^2=2.57$ $p=0.462$			

I-конгенитални аномалии на бубрези и уринарентракт, II-тубулопатии и метаболни заболувања соренална афекција, III-гломерулопатии, IV-други нефролошки-уролошки заболувања H (Kruskal-Wallis ANOVA), X^2 (Chi-square test)

И на контролниот преглед, вредностите на протеинуријата беа несигнификантно различни меѓу групите, анализирани како квантитативни вредности ($p=0.057$) и како категоријски: пониски, нормални и покачени вредности ($p=0.131$). (табела 33)

Просечните и медијални вредности на протеинуријата изнесуваа 114.64 $\pm$ 42.2 и 98 mg/L, соодветно во првата група; 104.22 $\pm$ 34.1 и 90 mg/L, соодветно во втората група; 112.58 $\pm$ 33.9 и 99 112.58 $\pm$ 33.9, соодветно во третата група; 96.08 $\pm$ 31.2 и 90 mg/L, соодветно во четвртата група. (табела 33)

Децата со конгенитални аномалии и тубулопатии почесто имаа на контролата зголемени вредности на протеинурија (17.78%, 13.33%, 8,89% и 2.86%), соодветно прва, втора, трета и четврта група, но разликата меѓу групите беше несигнификантна ($p=0.131$). (табела 33)

Табела 33. Протеинурија на контролен преглед по групи

контролен преглед					
Протеинурија (mg/L)	групи				
	п	конгенитални n=45	тубулопатии n=45	гломерулопати n=45	нефролошки n=35
mean $\pm$ SD		114.64 $\pm$ 42.2	104.22 $\pm$ 34.1	112.58 $\pm$ 33.9	96.08 $\pm$ 31.2
median (IQR)		98 (88 – 125)	90 (87 – 112)	99 (87 – 132)	90 (69 – 115)

p-level		H=7.50 p=0.057			
понижок n(%)	2	0	0	2 (4.44)	0
нормален n(%)	149	37 (82.22)	39 (86.67)	39 (86.67)	34 (97.14)
покачен n(%)	19	8 (17.78)	6 (13.33)	4 (8.89)	1 (2.86)
p-level		Fisher's exact p=0.131			

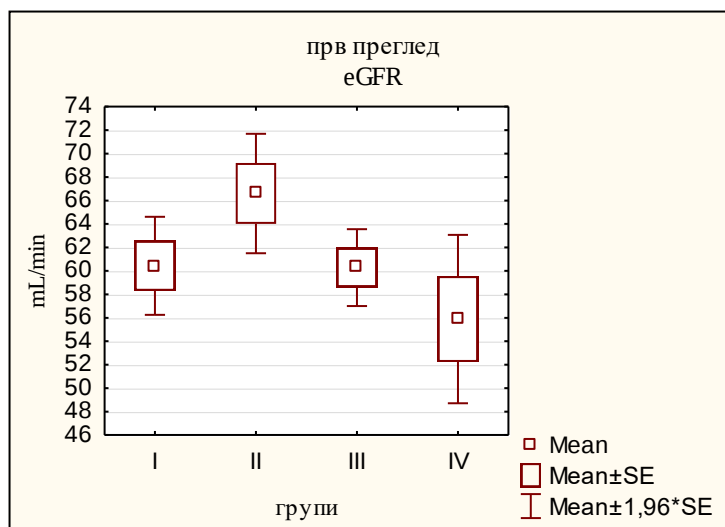
I-конгениталнианомалиинабубрези и уринарентракт, II-тубулопатии и метаболнизаболувањасореналнаафекција, III-гломерулопатии, IV-другинефролошки-уролошки заболувања H (Kruskal-Wallis ANOVA)

На првиот преглед, гломеруларната филтрациона рата беше просечно највисока во групата со тубулопатии ($66.59 \pm 17.4 \text{ mL/min}$), следено со групата со конгенитални аномалии ($60.43 \pm 14.3 \text{ mL/min}$), со гломерулопатии ($60.28 \pm 11.2 \text{ mL/min}$), најниска беше во групата со други нефролошки заболувања ($55.89 \pm 11.7 \text{ mL/min}$). Согласно статистичките резултати, гломеруларната филтрациона рата сигнификантно се разликуваше меѓу групите ($p=0.033$). Post-hoc анализата за меѓугрупни компарации покажа дека оваа вкупна сигнификантност се должи на значајно пониска eGFR во групата со други нефролошки заболувања во однос на групата со тубулопатии ($p=0.018$). (табела 34, слика 16)

Табела 34. eGFR на прв преглед по групи

прв преглед					
eGFR (mL/min)	групи				
	n	конгенитални n=45	тубулопатии n=45	гломерулопати n=45	нефролошк и n=35
mean $\pm$ SD		60.43 $\pm$ 14.3	66.59 $\pm$ 17.4	60.28 $\pm$ 11.2	55.89 $\pm$ 11.7
min - max		37.59 – 99.63	20.37 – 109.53	23.86 – 90.72	24.94 – 116.5
p-level		F=2.98 *p=0.033 post-hoc IIvsIV *p=0.018			

I-конгениталнианомалиинабубрези и уринарентракт, II-тубулопатии и метаболнизаболувањасореналнаафекција, III-гломерулопатии, IV-другинефролошки-уролошки заболувања F (Analysis of Variance); *sig $p<0.05$



Слика16. Просечна eGFR на прв преглед по групи

На контролниот преглед, децата со конгенитални аномалии, со тубулопатии, гломерулопатии и со други нефролошки заболувања имаа просечна гломеруларна филтрациона рата од соодветно 93.94 ± 19.2 , 92.44 ± 28.8 , 92.44 ± 28.8 и 83.69 ± 40.2 mL/min, но овие разлики не беа сигнификантно различни ($p=0.42$). (табела 35)

Табела35.eGFR на контролен преглед по групи

контролен преглед					
eGFR (mL/min)	групи				
	n	конгенитални n=45	тубулопатии n=45	гломерулопати n=45	нефролошки n=35
mean $\pm$ SD		93.94 ± 19.2	92.44 ± 28.8	91.55 ± 26.9	83.69 ± 40.2
min - max		55.27 – 141.98	42.06 – 156.52	46.21 – 162.14	35.09 – 164.88
p-level		F=0.94 p=0.42			

I-конгенитални аномалии на бубрези и уринарентракт, II-тубулопатии и метаболички заболувања со ренална афекција, III-гломерулопатии, IV-други нефролошки заболувања
F(Analysis of Variance)

На првиот преглед серумското железо имаше несигнификантно различни вредности меѓу четирите анализирани групи (median 6.9, 6.5, 6.5 и 6.2 μ mol/L, соодветно во групите; $p=0.352$). Просечните вредности беа слични во групите (6.95 ± 1.3 , 6.80 ± 1.3 , 6.61 ± 1.1 и 6.47 ± 0.9 μ mol/L, соодветно во прва, втора, трета и четврта група). (табела 36)

Во дистрибуцијата на ниски и нормални вредности, во групата со конгенитални аномалии повеќе беа застапени деца со нормални вредности (57.78%), додека во групите со тубулопатии, гломерулопатии и други нефролошки заболувања децата почесто имаа

намалено серумско железо (51.11%, 51.11% и 60%, соодветно во втора, трета и четврта група). Тестираната разлика во дистрибуцијата на ниско и нормално серумско железо меѓу групите на првиот преглед беше несигнификантна ($p=0.473$). (табела 36)

Табела 36. Железо на прв преглед по групи

прв преглед					
Fe (umol/L)	групи				
	n	конгенитални n=45	тубулопатии n=45	гломерулопатии n=45	нефролошки n=35
mean $\pm$ SD		6.95 $\pm$ 1.3	6.80 $\pm$ 1.3	6.61 $\pm$ 1.1	6.47 $\pm$ 0.9
median (IQR)		6.9 (5.9 – 7.9)	6.5 (5.9 – 7.9)	6.5 (5.6 – 7.3)	6.2 (5.8 – 6.9)
p-level		H=3.26 p=0.352			
понижок n(%)	86	19 (42.22)	23 (51.11)	23 (51.11)	21 (60)
нормален n(%)	84	26 (57.78)	22 (48.89)	22 (48.89)	14 (40)
p-level		X ² =2.51 p=0.473			

I-конгенитални аномалии на бубрези и уринарентракт, II-тубулопатии и метаболни заболувања, соренална инфекција, III-гломерулопатии, IV-други нефролошки-уролошки заболувања H (Kruskal-Wallis ANOVA), X²(Chi-square test)

За $p=0.04$ беше добиена вкупна сигнификантна разлика во вредностите на серумското железо меѓу групите на контролниот преглед ($p=0.04$), која се должи на значајно пониски вредности во групата со други нефролошки заболувања во однос на групата со конгенитални аномалии (post-hoc median 7.9 vs 8.6 umol/L, $p=0.049$). Медијаната на железото во групите со тубулопатии и гломерулопатии изнесуваше 8.3 umol/L. Просечното серумско железо изнесуваше 8.74 $\pm$ 1.9, 8.50 $\pm$ 1.3, 8.50 $\pm$ 1.3 и 7.78 $\pm$ 1.1 umol/L, соодветно во прва, втора, трета и четврта група. (табела 37, слика 17)

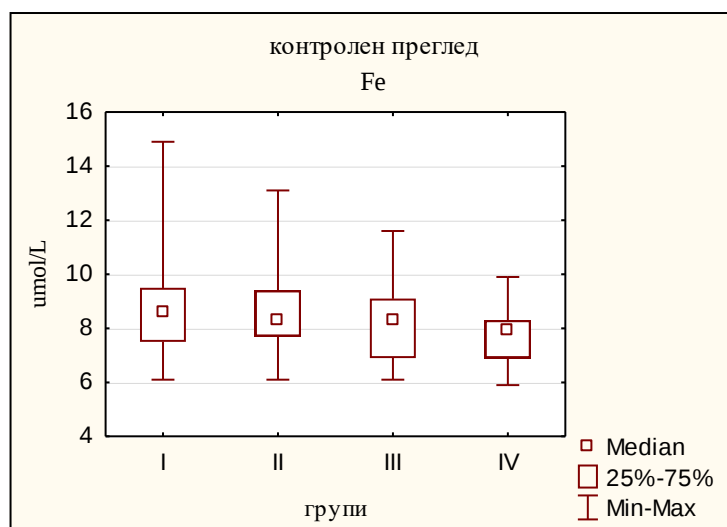
Ниско серумско железо на контролата имаа 15.56% деца со конгенитални аномалии, 8.89% деца со тубулопатии, 17.78% со гломерулопатии, 20% деца со други нефролошки заболувања, без сигнификантна разлика меѓу групите ($p=0.524$). (табела 37)

Табела 37. Железо на контролен преглед по групи

контролен преглед					
Fe (umol/L)	групи				
	n	конгенитални n=45	тубулопатии n=45	гломерулопатии n=45	нефролошки n=35
mean $\pm$ SD		8.74 $\pm$ 1.9	8.50 $\pm$ 1.3	8.17 $\pm$ 1.3	7.78 $\pm$ 1.1
median (IQR)		8.6 (7.5 – 9.5)	8.3 (7.7 – 9.4)	8.3 (6.9 – 9.1)	7.9 (6.9 – 8.3)
p-level		H=8.31 * $p=0.04$ post-hoc I vs IV * $p=0.049$			

понижок n(%)	26	7 (15.56)	4 (8.89)	8 (17.78)	7 (20)
нормален n(%)	144	38 (84.44)	41 (91.11)	37 (82.22)	28 (80)
p-level	$X^2=2.24$ p=0.524				

I-конгенитални аномалии на бубрези и уринарентракт, II-тубулопатии и метаболни заболувања, соренална афекција, III-гломерулопатии, IV-други нефролошки-уролошки заболувања и (Kruskal-Wallis ANOVA, post-hoc Mann-Whitney U test); X^2 (Chi-square test); *sig p<0.05



Слика17. Медијана на железо на контролен преглед по групи

На првиот преглед просечните вредности на магнезиумот изнесуваа 0.94 ± 0.1 mmol/L во првата група, 0.93 ± 0.1 mmol/L во втората група, 0.89 ± 0.1 mmol/L во третата група, 0.91 ± 0.1 mmol/L во четвртата група; медијаната имаше вредност 0.95 mmol/L во првата група, 0.91 mmol/L во втората група, 0.89 mmol/L во третата група, 0.89 mmol/L во четвртата група. Меѓу групите не беше најдена сигнификантна разлика во однос на вредностите на магнезиумот на првиот преглед ($p=0.066$). (табела 38)

Намалени вредности на магнезиум на првиот преглед имаа 4.44% деца со конгенитални аномалии и 2.22% деца со гломерулопатии, додека поединечно кај 8.89% деца со конгенитални аномалии и тубулопатии и 2.86% деца со други нефролошки заболувања беа најдени покачени вредности. Статистички несигнификантна беше разликата во дистрибуција на деца со намален, нормален и покачен магнезиум на прв преглед во зависност од типот на бубрежно заболување ($p=0.132$). (табела 38)

Табела38. Магнезиум на прв преглед по групи

прв преглед					
Mg (mmol/L)	групи				
	n	конгенитални n=45	тубулопатии n=45	гломерулопати n=45	нефролошки n=35
mean $\pm$ SD		0.94 $\pm$ 0.1	0.93 $\pm$ 0.1	0.89 $\pm$ 0.1	0.91 $\pm$ 0.1
median (IQR)		0.95(0.89 – 0.99)	0.91(0.89 – 0.98)	0.89(0.89 – 0.95)	0.89(0.89 – 0.94)
p-level		H=7.19 p=0.066			
понижок n(%)	3	2 (4.44)	0	1 (2.22)	0
нормален n(%)	158	39 (86.67)	41 (91.11)	44 (97.78)	34 (97.14)
покачен n(%)	9	4 (8.89)	4 (8.89)	0	1 (2.86)
p-level		Fisher's exact p=0.132			

I-конгениталнианомалиинабубрези и уринарентракт, II-тубулопатии и метаболнизаболувањасореналнаафекција, III-гломерулопатии, IV-другинефролошки-уролошки заболувања H (Kruskal-Wallis ANOVA

На контролниот преглед просечните вредности на магнезиум изнесуваа 0.95 $\pm$ 0.1 mmol/L во првата група, 1.01 $\pm$ 0.1 mmol/L во втората група, 0.99 $\pm$ 0.1 mmol/L во третата група, 1.03 $\pm$ 0.2 mmol/L во четвртата група; медијаната имаше вредност 0.92 mmol/L во првата и четврта група, 0.93 mmol/L во втората група, 0.94 mmol/L во третата група, без сигнификантна разлика меѓу групите (p=0.218). (табела 39).

Покачен магнезиум на контролата имаа 22.22% деца со конгенитални аномалии, 33.33% деца со тубулопатии, 26.67% деца со гломерулопатии, 22.86% деца со други нефролошки заболувања, разликите меѓу групите не беа доволни за статистичка сигнификантност (p=0.628).(табела 39)

Табела39. Магнезиум на контролен преглед по групи

контролен преглед					
Mg (mmol/L)	групи				
	n	конгенитални n=45	тубулопатии n=45	гломерулопати n=45	нефролошки n=35
mean $\pm$ SD		0.95 $\pm$ 0.1	1.01 $\pm$ 0.1	0.99 $\pm$ 0.1	1.03 $\pm$ 0.2
median (IQR)		0.92 (0.88 – 1)	0.93 (0.91 – 1.11)	0.94 (0.91 – 1.1)	0.92 (0.91 – 1)
p-level		H=4.44 p=0.218			
нормален n(%)	125	35 (77.78)	30 (66.67)	33 (73.33)	27 (77.14)
покачен n(%)	45	10 (22.22)	15 (33.33)	12 (26.67)	8 (22.86)

p-level	$X^2=1.74$ $p=0.628$
I-конгениталнианомалиинабубрези и уринарентракт, II-тубулопатии и метаболнизаболувањасореналнаафекција, III-гломерулопатии, IV-другинефролошки-уролошки заболувања H (Kruskal-Wallis ANOVA); X^2 (Chi-square test)	

На првиот преглед калциумот имаше несигнификантно различни вредности меѓу анализираните групи ($p=0.895$).Децата со конгенитални аномалии имаа просечни и медијални вредности од соодветно 1.95 ± 0.1 и 1.97 mmol/L,децата со тубулопатии соодветно 1.93 ± 0.1 и 1.98 1.93 ± 0.1 , децата со гломерулопатии соодветно 1.94 ± 0.1 и 1.97 mmol/L, децата со други нефролошки заболувања соодветно 1.93 ± 0.1 и 1.95 mmol/L.(табела 40)

Дистрибуцијата на деца со намалени и нормални вредности на калциум на првиот преглед не беа сигнификантно различни ($p=0.126$); во сите групи доминираа деца со намален калциум (91.11% vs 100%vs 97.78% vs 94.29%).(табела 40)

Табела40. Калциум на прв преглед по групи

прв преглед					
Ca (mmol/L)	групи				
	n	конгенитални n=45	тубулопатии n=45	гломерулопати n=45	нефролошки n=35
mean $\pm$ SD		1.95 ± 0.1	1.93 ± 0.1	1.94 ± 0.1	1.93 ± 0.1
median (IQR)		1.97(1.89 – 2.01)	1.98(1.85 – 2.01)	1.97(1.89 – 2.01)	1.95(1.85 – 1.99)
p-level		H=0.61 $p=0.895$			
понижок n(%)	163	41 (91.11)	45 (100)	44 (97.78)	33 (94.29)
нормален n(%)	7	4 (8.89)	0	1 (2.22)	2 (5.71)
p-level		Fisher's exact $p=0.126$			

I-конгениталнианомалиинабубрези и уринарентракт, II-тубулопатии и метаболнизаболувањасореналнаафекција, III-гломерулопатии, IV-другинефролошки-уролошки заболувања H (Kruskal-Wallis ANOVA)

На контролниот преглед просечните вредности на калциум изнесуваа 2.22 ± 0.1 mmol/L во првата и втора група, 2.17 ± 0.2 mmol/L во третата група, 2.19 ± 0.1 mmol/L во четвртата група; медијаната имаше вредност 2.23 mmol/L во првата и втората група, 2.21 mmol/L во третата и четврта група, без сигнификантна разлика меѓу групите ($p=0.461$). (табела 41)

Намален калциум на контролата имаа најчесто децата со други нефролошки заболувања (28.57%), следено со децата со гломерулопатии (24.44%) и децата со конгенитални

аномалии и тубулопатии (17.78% поединечно),но и овие разлики беа недоволни за статистичка сигнификантност ($p=0.576$). (табела 41)

Табела 41. Калциум на контролен преглед по групи

контролен преглед					
Ca (mmol/L)	групи				
	n	конгенитални n=45	тубулопатии n=45	гломерулопати n=45	нефролошки n=35
mean $\pm$ SD		2.22 $\pm$ 0.1	2.22 $\pm$ 0.1	2.17 $\pm$ 0.2	2.19 $\pm$ 0.1
median (IQR)		2.23(2.19 – 2.25)	2.23(2.19 – 2.25)	2.21(2.11 – 2.24)	2.21(2.07 – 2.25)
p-level		H=2.58 $p=0.461$			
понизок n(%)	37	8 (17.78)	8 (17.78)	11 (24.44)	10 (28.57)
нормален n(%)	133	37 (82.22)	37 (82.22)	34 (75.56)	25 (71.43)
p-level		$X^2=1.98$ $p=0.576$			

I-конгенитални аномалии на бубрези и уринарентракт, II-тубулопатии и метаболни заболувања, соренална афекција, III-гломерулопатии, IV-други нефролошки-уролошки заболувања H (Kruskal-Wallis ANOVA); X^2 (Chi-square test)

Децата од четирите анализирани групи имаа слични вредности на фосфор на првиот преглед ($p=0.679$). Медијаната имаше вредност 2.17 mmol/L во групите со конгенитални аномалии, тубулопатии и гломерулопатии, 2.16 mmol/L во групата со други нефролошки заболувања. Просечните вредности изнесуваа $2.16 \pm 0.04/0.06$ mmol/L во групите со конгенитални аномалии, тубулопатии и гломерулопатии, 2.15 ± 0.06 mmol/L во групата со други нефролошки заболувања. (табела 42)

Мнозинството деца од четирите групи имаа покачен фосфор на првиот преглед: 75.56% деца со конгенитални аномалии, 75.56% деца со тубулопатии, 73.33% деца со гломерулопатии, 65.71% деца со други нефролошки заболувања. Несигнификантна беше разликата во дистрибуција на деца со нормален и покачен фосфор меѓу групите ($p=0.743$). (табела 42)

Табела 42. Фосфор на прв преглед по групи

прв преглед					
Фосфор (mmol/L)	групи				
	n	конгенитални n=45	тубулопатии n=45	гломерулопати n=45	нефролошки n=35
mean $\pm$ SD		2.16 $\pm$ 0.04	2.16 $\pm$ 0.04	2.16 $\pm$ 0.06	2.15 $\pm$ 0.06
median (IQR)		2.17(2.14 – 2.18)	2.17(2.14 – 2.19)	2.17(2.14 – 2.19)	2.16(2.13 – 2.19)

p-level	H=1.51 p=0.679				
нормален n(%)	46	11 (24.44)	11 (24.44)	12 (26.67)	12 (34.29)
покачен n(%)	124	34 (75.56)	34 (75.56)	33 (73.33)	23 (65.71)
p-level	X ² =1.24 p=0.743				

I-конгениталнианомалиинабубрези и уринарентракт, II-тубулопатии и метаболнизаболувањасореналнаафекција, III-гломерулопатии, IV-другинефролошки-уролошки заболувања H (Kruskal-Wallis ANOVA); X²(Chi-square test)

Меѓу четирите анализирани групи не беше најдена сигнификантна разлика во вредностите на фосфор и на контролниот преглед (median 1.5, 1.3, 1.1 и 1.2 mmol/L, соодветно во прва втора, трета и четврта група; p=0.738). Просечните вредности изнесуваа 1.49 ± 0.5 , 1.46 ± 0.4 , 1.39 ± 0.5 и 1.42 ± 0.5 mmol/L, соодветно во прва втора, трета и четврта група.(табела 43)

Само кај 2.22% пациенти поединечно од прва и втора група, 4.44% од трета група и кај 2.86% од четвртата група на контролниот преглед беше најден покачен фосфор.(табела 43)

Табела 43. Фосфор на контролен преглед по групи

контролен преглед					
Фосфор (mmol/L)	групи				
	n	конгенитални n=45	тубулопатии n=45	гломерулопати n=45	нефролошки n=35
mean $\pm$ SD		1.49 ± 0.5	1.46 ± 0.4	1.39 ± 0.5	1.42 ± 0.5
median (IQR)		1.5 (0.99 – 1.95)	1.3 (0.99 – 1.95)	1.1 (0.99 – 1.94)	1.2 (0.99 – 1.95)
p-level	H=1.26 p=0.738				
нормален n(%)	165	44 (97.78)	44 (97.78)	43 (95.56)	34 (97.14)
покачен n(%)	5	1 (2.22)	1 (2.22)	2 (4.44)	1 (2.86)
p-level	Fisher's exact p=1.0				

I-конгениталнианомалиинабубрези и уринарентракт, II-тубулопатии и метаболнизаболувањасореналнаафекција, III-гломерулопатии, IV-другинефролошки-уролошки заболувања H (Kruskal-Wallis ANOVA)

pH на првиот преглед просечно изнесуваше 7.33 ± 0.04 во првата, втората и третата група, 7.34 ± 0.03 во четвртата група. Медијаната изнесуваше 7.33 во првата група, 7.32 во втората и третата група, 7.34 во четвртата група, без сигнификантна разлика меѓу групите (p=0.613).(табела 44)

Несигнификантна беше разликата меѓу групите и во однос на тестираната разлика во дистрибуција на деца со низок и нормален рН ($p=0.49$). Во сите групи најчесто беа застапени деца со низок рН (64.44%, 66.67%, 75.56% и 60%, соодветно деца со конгенитални аномалии, тубулопатии, гломерулопатии и деца со други нефролошки болести. (табела 44)

Табела 44. рН на прв преглед по групи

прв преглед					
рН	групи				
	п	конгенитални n=45	тубулопатии n=45	гломерулопати n=45	нефролошки n=35
mean $\pm$ SD		7.33 $\pm$ 0.04	7.33 $\pm$ 0.04	7.33 $\pm$ 0.04	7.34 $\pm$ 0.03
median (IQR)		7.33 (7.31 – 7.35)	7.32 (7.31 – 7.36)	7.32 (7.31 – 7.34)	7.34 (7.31 – 7.36)
p-level		H=1.81 p=0.613			
понижок п(%)	114	29 (64.44)	30 (66.67)	34 (75.56)	21 (60)
нормален п(%)	56	16 (35.56)	15 (33.33)	11 (24.44)	14 (40)
p-level		X ² =2.40 p=0.49			

I-конгенитални аномалии на бубрези и уринарентракт, II-тубулопатии и метаболни заболувања, соренална афекција, III-гломерулопатии, IV-други нефролошки-уролошки заболувања H (Kruskal-Wallis ANOVA); X² (Chi-square test)

На контролниот преглед, вредностите на рН сигнификантно се разликуваа во зависност од типот на бубрежно заболување ($p=0.0295$). Post-hoc анализата за меѓугрупни компарации покажа дека децата со тубулопатии имаа значајно понизок рН од децата со конгенитални аномалии ($p=0.0295$). рН имаше медијана од 7.39 во првата група, 7.37 во втората група, 7.38 во третата и четвртата група. Просечните вредности изнесуваа 7.39 ± 0.03 во првата и четвртата група, 7.37 ± 0.04 во втората и третата група. (табела 45, слика 18)

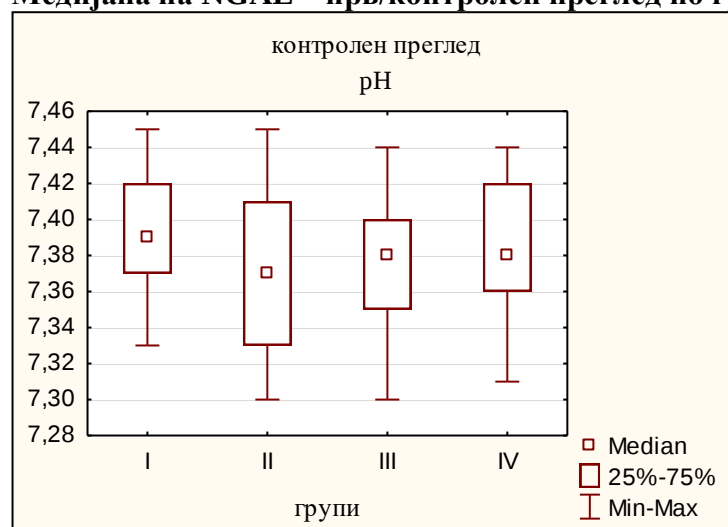
Сигнификантни беа разликите меѓу групите на контролниот преглед и во однос на фреквенцијата на низок и нормален рН ($p=0.0436$). Ниски вредности на рН најчесто беа најдени кај децата со тубулопатии (33.33%), следено со децата со гломерулопатии (22.22%), со други нефролошки болести (14.29%) и најретко кај децата со конгенитални аномалии (8.89%). Сигнификантна беше разликата меѓу групите I vs II ($p=0.0043$) и меѓу II vs IV ($p=0.0436$). (табела 45, слика 18а)

Табела 45. рН на контролен преглед по групи

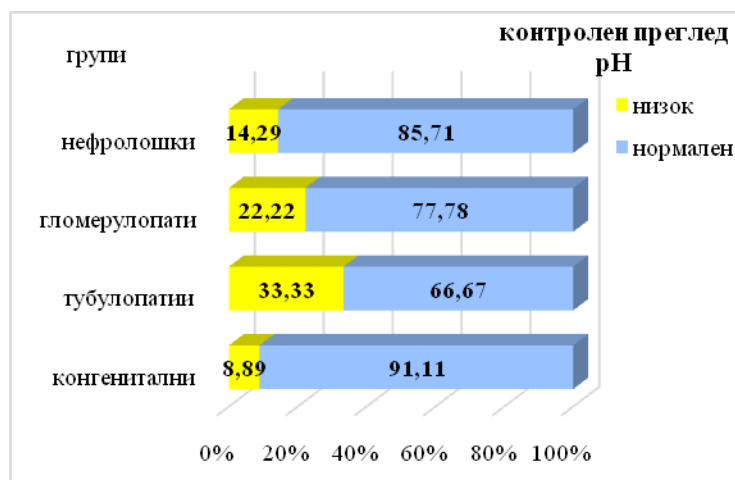
контролен преглед					
рН	групи				
	n	конгенитални n=45	тубулопатии n=45	гломерулопати n=45	нефролошки n=35
mean $\pm$ SD		7.39 $\pm$ 0.03	7.37 $\pm$ 0.04	7.37 $\pm$ 0.04	7.39 $\pm$ 0.03
median (IQR)		7.39(7.37 – 7.42)	7.37(7.33 – 7.41)	7.38(7.35 – 7.4)	7.38(7.36 – 7.42)
p-level		H=8.98 post-hoc IvsII*p=0.0295			
понижок n(%)	34	4 (8.89)	15 (33.33)	10 (22.22)	5 (14.29)
нормален n(%)	136	41 (91.11)	30 (66.67)	35 (77.78)	30 (85.71)
p-level		X ² =9.32 *p=0.025 IvsII**p=0.0043 IIvsIV*p=0.0436			

I-конгенитални аномалии на бубрези и уринарентракт, II-тубулопатии и метаболни заболувања, соренална афекција, III-гломерулопатии, IV-други нефролошки-уролошки заболувања H (Kruskal-Wallis ANOVA, post-hoc Mann-Whitney U test); X²(Chi-square test); *sig p<0.05, **sig p<0.01

Медијана на NGAL – прв/контролен преглед по групи



Слика18. Медијана на рН на контролен преглед по групи



Слика18а. Дистрибуција на вредности на рН на контролен преглед по групи

Анализираните биомаркери на првиот преглед не се разликуваа сигнификантно во зависност од стадиумот на хроничната бубрежна инсуфициенција на првиот преглед ($p>0.05$). (табела 46)

Пациентите со стадиум 1,2, 3А и 3Б имаа просечни вредности на NGAL од 197.20 ± 43.5 , 185.49 ± 54.0 , 195.98 ± 54.8 и 195.23 ± 60.36 ng/mL, соодветно. Медијаната на NGAL беше највисока кај децата со стадиум 3Б (201 ng/mL), следено со стадиум 1 (197.5 ng/mL), стадиум 3А (195.5 ng/mL) и стадиум 2 (179 ng/mL), но без сигнификантна разлика меѓу стадиумите ($p=0.544$). Вредноста на NGAL кај детето со стадиум 4 на ХББ изнесуваше 129 ng/mL. (табела 46)

Просечните вредности на Cystatin C на првиот преглед изнесуваа 1.09 ± 0.1 mg/L во групата со стадиум 1, 2.36 ± 10.9 mg/L во групата со стадиум 2, 3.02 ± 13.6 mg/L во групата со стадиум 3А, 1.15 ± 0.2 mg/L во групата со стадиум 3Б. Медијаната на Cystatin C на првиот преглед изнесуваше 1.1 mg/L во групата со стадиум 1, 1.14 mg/L во групата со стадиум 2, 1.16 mg/L во групата со стадиум 3А, 1.11 mg/L во групата со стадиум 3Б, и беше несигнификантно различна меѓу групите со различен стадиум ($p=0.22$). Вредноста на Cystatin C кај детето со стадиум 4 на ХББ изнесуваше 1.17 mg/L. (табела 46)

На првиот преглед, Microalbumin имаше просечна вредност од 30.60 ± 16.4 ug/mL кај пациентите со стадиум 1, 32.60 ± 12.9 ug/mL кај пациентите со стадиум 2, 34.79 ± 21.9 ug/mL кај пациентите со стадиум 3А, 32.34 ± 8.3 кај пациентите со стадиум 3Б; 28 ug/mL изнесуваше медијаната на Microalbumin кај пациентите со стадиум 1, 31.7 ug/mL кај пациентите со стадиум 2, 32 ug/mL поединечно кај пациентите со стадиум 3А и 3Б, и беше несигнификантно различна меѓу стадиумите ($p=0.841$). Вредноста на Microalbumin кај детето со стадиум 4 на ХББ изнесуваше 32.85 mg/L ug/mL.(табела 46)

Пациентите со стадиум 1,2, 3А и 3Б на првиот преглед имаа просечни вредности на B2 Microglobulin од 1.62 ± 1.5 , 0.81 ± 0.9 , 0.94 ± 1.2 и 1.41 ± 1.5 mg/L, соодветно. Медијаната на B2 Microglobulin беше 1.56, 0.26, 0.24 и 0.71 mg/L, соодветно во групите со стадиум 1,2,3А и 3Б, и без сигнификантна разлика меѓу стадиумите ($p=0.484$). Вредноста на B2 Microglobulin кај детето со стадиум 4 на ХББ изнесуваше 2.7 mg/L.(табела 46)

Табела 46. Вредности на биомаркерите по стадиуми на ХББ на прв преглед

статистички параметар	Стадиум на ХББ (прв преглед)				
	1 n=10	2 n=83	3А n=54	3Б n=22	4 n=1
NGAL (ng/mL) (прв преглед)					
mean ± SD	197.20±43.5	185.49±54.0	195.98±54.8	195.23±60.36	129
median (IQR)	197.5(155-229)	179(141-214)	195.5(145-221)	201.5(147-221)	129
p-level	H=2.14 p=0.544				
Cystatin C(mg/L)(прв преглед)					
mean ± SD	1.09±0.1	2.36±10.9	3.02±13.6	1.15±0.2	1.17
median (IQR)	1.1(1.07-1.12)	1.14(1.1-1.21)	1.16(1.09-1.29)	1.11(1.02-1.21)	1.17
p-level	H=4.32 p=0.229				
Microalbumin (ug/mL)(прв преглед)					
mean ± SD	30.60±16.4	32.60±12.9	34.79±21.9	32.34±8.3	32.85
median (IQR)	28(28-33)	31.7(26-37)	32(23-41.6)	32(31-38)	32.85
p-level	H=0.83 p=0.841				
B2 Microglobulin(mg/L)(прв преглед)					
mean ± SD	1.62±1.5	0.81±0.9	0.94±1.2	1.41±1.5	2.7
median (IQR)	1.56(0.2-2.33)	0.26(0.2-1.19)	0.24(0.19-1.24)	0.71(0.19-2)	2.7
p-level	H=2.45 p=0.484				

I-конгенитални аномалии на бубрези и уринарентракт, II-тубулопатии и метаболни заболувања, соренална афекција, III-гломерулопатии, IV-други нефролошки-уролошки заболувања H (Kruskal-Wallis ANOVA)

На контролниот преглед, NGAL просечно изнесуваше 107.71 ± 37.0 , 111.83 ± 54.6 и 111.83 ± 54.6 ng/mL, соодветно во групите со стадиум 1, 2 и 3А. Медијаната на NGAL изнесуваше 99 ng/mL поединечно во групите со стадиум 1 и 3А и 93 ng/mL во групата со стадиум 3А, без сигнификантна разлика меѓу стадиумите ($p=0.886$). Вредноста на NGAL кај детето со стадиум 3Б изнесуваше 166 ng/mL. (табела 47)

Просечните вредности на Cystatin C на контролниот преглед изнесуваа 0.94 ± 0.08 mg/L во групата со стадиум 1, 0.95 ± 0.09 mg/L во групата со стадиум 2, 0.96 ± 0.08 mg/L во групата со стадиум 3А. Медијаната на Cystatin C на првиот преглед изнесуваше 0.93 mg/L во групата со стадиум 1, 0.95 mg/L во групата со стадиум 2, 0.94 mg/L во групата со стадиум 3А, и беше несигнификантно различна меѓу групите со различен стадиум ($p=0.136$). Вредноста на Cystatin C кај детето со стадиум 3Б изнесуваше 0.99 mg/L. (табела 47)

На контролниот преглед, Microalbumin имаше просечна вредност од 17.92 ± 9.2 ug/mL кај пациентите со стадиум 1, 19.66 ± 10.4 ug/mL кај пациентите со стадиум 2, 22.25 ± 12.5 ug/mL кај пациентите со стадиум 3А; 17 ug/mL изнесуваше медијаната на Microalbumin кај пациентите со стадиум 1, 19 ug/mL кај пациентите со стадиум 2, 22 ug/mL кај пациентите со стадиум 3А, и беше несигнификантно различна меѓу стадиумите ($p=0.282$). Вредноста на Microalbumin кај детето со стадиум 3Б изнесуваше 12 mg/L ug/mL. (табела 47)

Пациентите со стадиум 1, 2 и 3А на контролата имаа просечни вредности на B2 Microglobulin од 0.11 ± 0.1 , 0.21 ± 0.4 и 0.16 ± 0.2 , соодветно. Медијаната на B2 Microglobulin беше 0.1 mg/L во групата со стадиум 1, 0.11 mg/L поединечно во групите со стадиум 2 и 3А, со гранична сигнификантност меѓу стадиумите ($p=0.057$). Вредноста на B2 Microglobulin кај детето со стадиум 3Б изнесуваше 0.97 mg/L. (табела 47)

Табела 47. Вредности на биомаркерите по стадиуми на ХББ на контролен преглед

статистички параметар	Стадиум на ХББ (контролен преглед)			
	1 n=83	2 n=60	3А n=21	3Б n=1
NGAL (ng/mL)(контролен преглед)				
mean ± SD	107.71 ± 37.0	111.83± 54.6	103.72±52.7	166
median (IQR)	99(89 – 118)	93(88 – 117)	99(85 – 114)	166
p-level	H=0.24 p=0.886			
Cystatin C(mg/L)(контролен преглед)				
mean ± SD	0.94 ± 0.08	0.95 ± 0.09	0.96± 0.08	0.99
median (IQR)	0.93(0.89 – 0.99)	0.95(0.91 – 0.99)	0.94(0.91 – 1.03)	0.99
p-level	H=5.55 p=0.136			
Microalbumin (ug/mL)(контролен преглед)				
mean ± SD	17.92 ± 9.2	19.66 ± 10.4	22.25± 12.5	12
median (IQR)	17(11 – 23)	19(12 – 25)	22(11.85 – 29)	12
p-level	H=2.53 p=0.282			
B2 Microglobulin(mg/L)(контролен преглед)				
mean ± SD	0.11 ± 0.1	0.21± 0.4	0.16± 0.2	0.97
median (IQR)	0.1(0.06 – 0.16)	0.11(0.07 – 0.18)	0.11(0.08 – 0.175)	0.97
p-level	H=5.72 p=0.057			

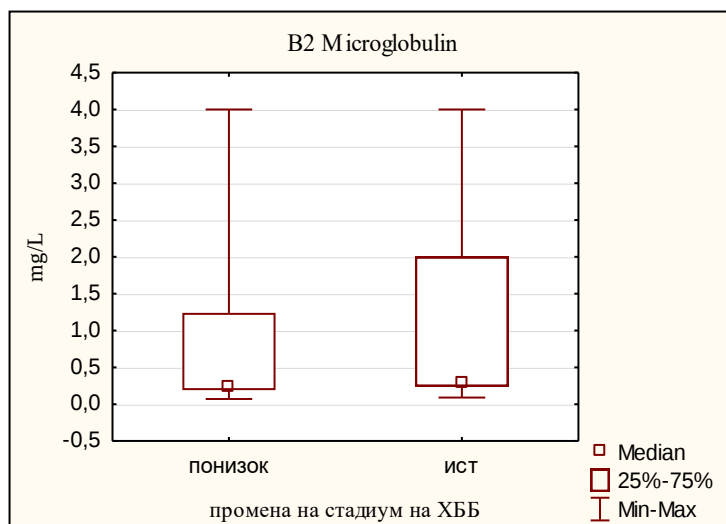
I-конгениталнианомалиинабубрези и уринарентракт, II-тубулопатии и метаболнизаболувањасореналнаафекција, III-гломерулопатии, IV-другинефролошки-уролошки заболувања H (Kruskal-Wallis ANOVA)

Пациентите со понизок стадиум на ХББ на контролниот преглед, споредено со пациентите без промена на стадиумот имаа несигнификантно понизк NGAL (median 189 vs 193 ng/mL, p=0.8), слични вредности на Cystatin C (median 1.13 vs 1.12 mg/L, p=0.697), слични вредности на Microalbumin (median 31.9 vs 32 ug/mL, p=0.44), сигнификантно пониски вредности на B2 Microglobulin (median 0.24 vs 0.29 mg/L, p=0.0365). (табела 48, слика 19)

Табела 48. Вредности на биомаркерите во зависност од промената на стадиумот на ХББ

Варијабла	статистички параметри	промена на стадиум на ХББ		p-value
		понизок	ист	
NGAL (ng/mL)	mean ± SD	190.13 ± 54.9	191.19 ± 53.6	Z=0.25 p=0.8
	median (IQR)	189(145 – 217)	193(145 – 215)	
Cystatin C (mg/L)	mean ± SD	1.98 ± 9.1	3.20 ± 14.3	Z=0.389 p=0.697
	median (IQR)	1.13(1.09 – 1.21)	1.12(1.09 – 1.23)	
Microalbumin (ug/mL)	mean ± SD	32.37 ± 13.5	35.07 ± 20.9	Z=0.77 p=0.44
	median (IQR)	31.9(23 – 38)	32(28 – 37)	
B2 Microglobulin (mg/L)	mean ± SD	0.93 ± 1.1	1.13 ± 1.2	Z=2.1 *p=0.0365
	median (IQR)	0.24(0.19 – 1.24)	0.29(0.24 – 2)	

Z(Mann-Whitney U test)*sig p<0.05



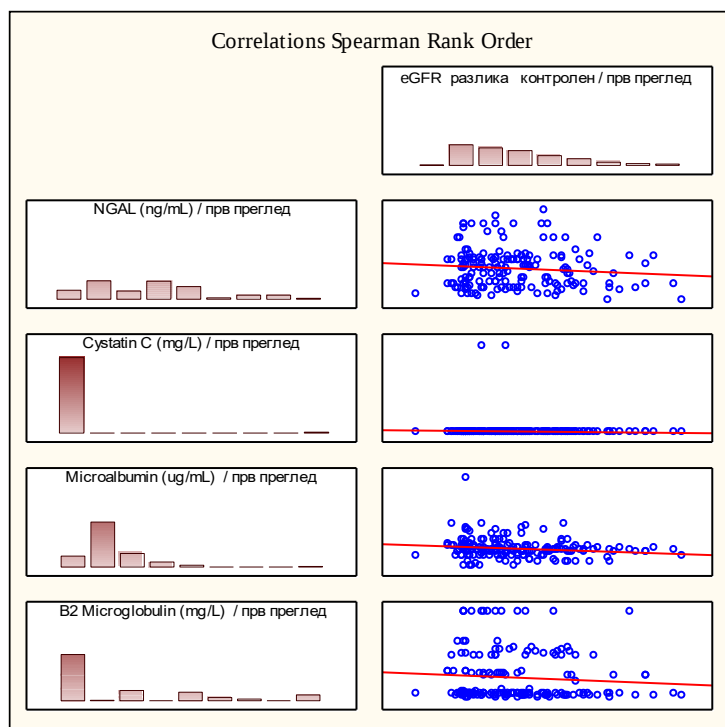
Слика19. Медијана на B2 Microglobulin во зависност од промената на стадиумот

Испитуваната корелација помеѓу NGAL и промената на гломеруларната филтрациона рата на контролата беше несигнификантна ($p=0.43$), додека сигнификантна корелација најдовме помеѓу Cystatin C, Microalbumin и Microalbumin со промената на ГФР ($p=0.0008$, $p=0.019$ и $p=0.034$, соодветно). Овие корелации се негативни, што покажува дека вредностите на Cystatin C, Microalbumin и Microalbumin се намалуваа со зголемување на ГФР на контролата споредено со почетната вредност ($R= -0.2551$, $R= -0.1797$, $R= -0.1627$, соодветно). (табела 49, слика 20)

Табела49. Корелација помеѓу биомаркерите и промената на eGFR

корелација			
ГФР контрола-ГФР почеток	SpearmanR	t(N-2)	p-value
NGAL (ng/mL)	-0.0602	-0.7821	0.43
Cystatin C (mg/L)	-0.2551	-3.4203	***0.0008
Microalbumin (ug/mL)	-0.1797	-2.3687	*0.019
B2 Microglobulin (mg/L)	-0.1627	-2.1371	*0.034

*sig $p<0.05$, ***sig $p<0.0001$



Слика20.Графички приказ на корелацијата помеѓу биомаркерите и промената на eGFR

Во сите 4 анализирани групи беше забележано сигнификантно намалување на просечниот систолен крвен притисок на контролниот преглед споредено со почетната вредност: 106.87 ± 10.9 mmHg на контролатанаспроти 112.49 ± 14.5 mmHg на почетокот во групата со конгенитални аномалии, $p=0.0098$; 109.0 ± 11.5 mmHg на контролата наспроти 114.91 ± 12.8 mmHg на почетокот во групата со тубулопатии, $p=0.0033$; 110.78 ± 10.3 mmHg на контролата наспроти 115.47 ± 14.2 mmHg на почетокот во групата со гломерулопатии; 112.14 ± 8.2 mmHg на контролата наспроти 117.14 ± 12.1 mmHg на почетокот во групата со други нефролошки заболувања, $p=0.02$.(табела 50, слика 21)

Најголемо намалување на систолниот крвен притисок беше регистрирано во групата со тубулопатии, најмало во групата со други нефролошки заболувања, без сигнификантна разлика меѓу групите ($F=0.08$, $p=0.97$). (табела 50)

Дијастолниот крвен притисок беше несигнификантно зголемен на контролниот преглед во групата со конгенитални аномалии, несигнификантно намален во групите со тубулопатии и гломерулопатии, сигнификантно намален во групата со други нефролошки заболувања

(73.57±8.4mmHg на контролата наспроти 78.0±10.7 mmHg на почетокот, p=0.031).(табела 50, слика 21a)

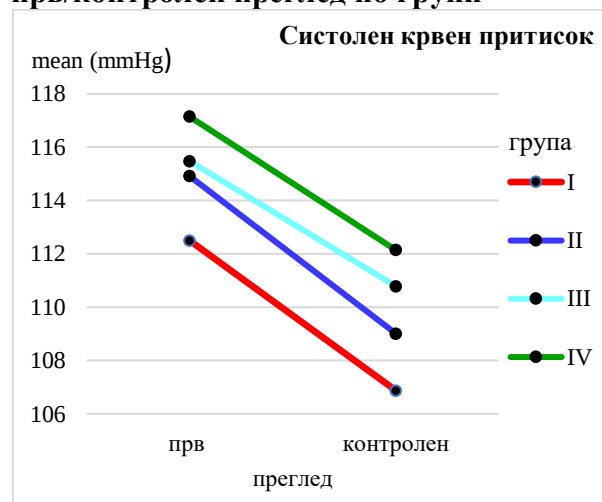
Промените во дијастолниот крвен притисок контрола vs почеток не беа сигнификантно различни меѓу групите (F=2.3 p=0.077).(табела 50)

Табела 50. Разлики во вредностите на систолен и дијастолен крвен притисок - контрола/прв преглед во групите

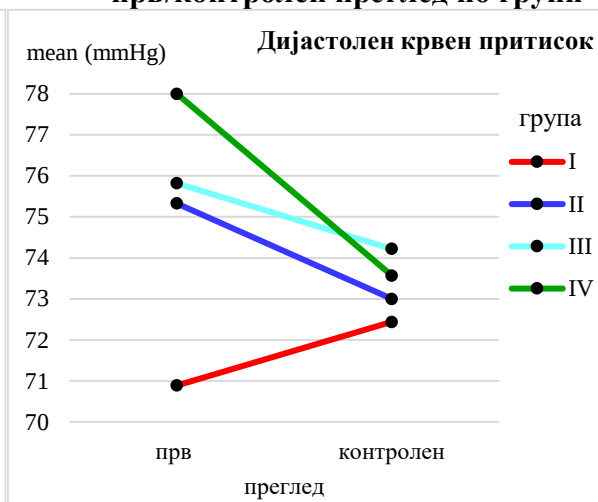
варијабла	преглед	група			
		I	II	III	IV
СП mean±SD	прв	112.49±14.5	114.91±12.8	115.47±14.2	117.14±12.1
	контролен	106.87±10.9	109.0±11.5	110.78±10.3	112.14±8.2
	p-level	t=2.7**p=0.0098	t=3.11**p=0.0033	t=2.24*p=0.03	t=2.44*p=0.02
	Δ	-5.62 ± 13.9	-5.91 ± 12.7	-4.69 ± 14.02	-5.0 ± 12.1
ДП mean±SD	прв	70.89±11.5	75.33±11.8	75.82±10.1	78.0±10.7
	контролен	72.44±10.7	73.0±9.4	74.22±7.8	73.57±8.4
	p-level	t=1.31p=0.195	t=1.38p=0.175	t=1.02p=0.311	t=2.24*p=0.031
	Δ	1.56 ± 7.9	-2.33 ± 11.4	-1.60 ± 10.5	-4.43 ± 11.7

I-конгениталнианомалиинабубрези и уринарентракт, II-тубулопатии и метаболнизаболувањасореналнаафекција, III-гломерулопатии, IV-другинефролошки-уролошки заболувања
t(Student t-test for dependent samples);F(Analysis of Variance, post-hoc Tukey honest test)*sig p<0.05, **sig p<0.01

Слика21. Просечен систолен притисок прв/контролен преглед по групи



Слика21a. Просечен дијастолен прв/контролен преглед по групи



I-конгенитални аномалии на бубрези и уринарентракт, II-тубулопатии и метаболни заболувања, соренална инфекција, III-гломерулопатии, IV-други нефролошки-уролошки заболувања

Во сите групи на контролниот преглед беше регистрирано сигнификантно намалување на биомаркерите NGAL, Cystatin C, Microalbumin и B2 Microglobulin во споредба со почетните вредности ($p < 0.0001$). (табела 51)

Намалувањето на NGAL беше најголемо во групата со конгенитални аномалии (median 90 ng/mL), следено со намалувањето во групата со тубулопатии (median 78 ng/mL), групата со други нефролошки заболувања (median 64 ng/mL), најмало во групата со гломерулопатии (median 59 ng/mL). Post-hoc анализата во меѓугрупните споредби како значајно го потврди намалувањето меѓу групите конгенитални аномалии vs гломерулопатии ($p = 0.043$). (табела 51, слика 22)

Cystatin C беше несигнификантно различно намален меѓу групите (median 0.18, 0.19, 0.2, 0.2 mg/L, соодветно во групите со конгенитални аномалии, тубулопатии, гломерулопатии и други нефролошки заболувања, $N = 1.8$ $p = 0.62$). (табела 51, слика 22а)

Намалувањето на Microalbumin беше најголемо во групата со тубулопатии (median 16.9 ug/mL), најмало во групата со конгенитални аномалии (median 11 ug/mL), во групите со гломерулопатии и други нефролошки заболувања намалувањето беше идентично (median 13 ug/mL). Post-hoc анализата во меѓугрупните споредби како значајно го потврди намалувањето меѓу групите конгенитални аномалии vs тубулопатии ($p = 0.016$). (табела 51, слика 22б)

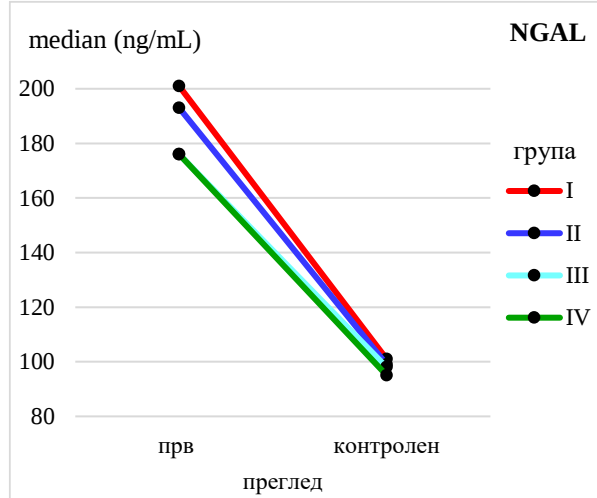
Несигнификантна беше разликата меѓу групите во однос на намалувањето на B2 Microglobulin (median 0.2, 0.85, 0.19, 0.2 mg/L, соодветно во групите со конгенитални аномалии, тубулопатии, гломерулопатии и други нефролошки заболувања, $N = 0.9$ $p = 0.82$). (табела 51, слика 22в)

Табела 51. Разлики во вредностите на NGAL, Cystatin C, Microalbumin, B2Microglobulin контрола/прв преглед во групите

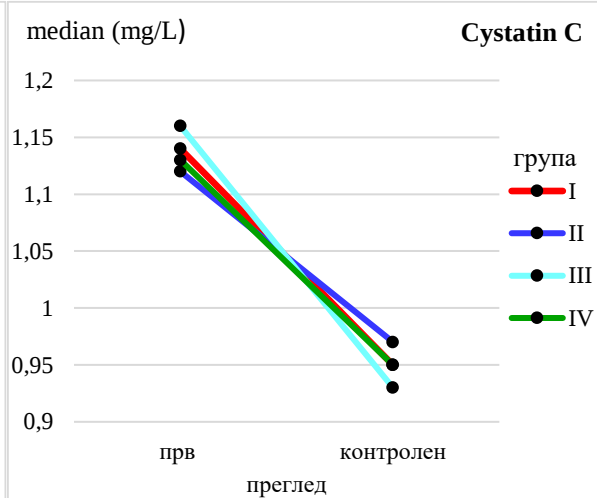
варијабла	преглед	група			
		I	II	III	IV
NGAL(ng/mL) median(IQR)	прв	201(155 – 229)	193(147 – 214)	176(136– 215)	176(141-213)
	контролен	101(89 – 118)	99(89 – 116)	98(89 – 118)	95(77 – 117)
	p-level	Z=5.84 p<0.0001	Z=5.84 p<0.0001	Z=5.84 p<0.0001	Z=5.16 p<0.0001
	Δ	-90(-119.4 - -68)	-78.77(-98 - -51)	-59(-98 - -43)	-64(-101 - -47)
Cystatin C (mg/L) median(IQR)	прв	1.14(1.07 – 1.21)	1.12(1.07– 1.21)	1.16(1.09–1.2)	1.13(1.09 – 1.2)
	контролен	0.95(0.91 – 0.99)	0.97(0.91– 0.99)	0.93(0.9–0.99)	0.95(0.9 – 0.99)
	p-level	Z=5.77 p<0.0001	Z=5.56 p<0.0001	Z=5.84 p<0.0001	Z=4.85 p<0.0001
	Δ	-0.18(-0.27 - -0.13)	-0.19(-0.27 - -0.12)	-0.2(-0.27 - -0.14)	-0.2(-0.27 - -0.13)
Microalbumin (ug/mL) median(IQR)	прв	28(17 – 33)	32.85(28 – 46)	32(28 – 36)	31(23 – 38)
	контролен	13(8.3 – 21)	18(12 – 29)	19(12 – 25)	21(11 – 25)
	p-level	Z=5.24 p<0.0001	Z=5.84 p<0.0001	Z=5.84 p<0.0001	Z=5.11 p<0.0001
	Δ	-11(-16 - -5)	-16.9(-20 – 11.85)	-13(-21 - -5.7)	-13(-18.6 - -4)
B2 Microglobulin (mg/L) median(IQR)	прв	0.28(0.19 – 2)	0.25(0.2 – 2)	0.25(0.19-1.19)	0.29(0.19 – 2)
	контролен	0.11(0.06 – 0.17)	0.11(0.07– 0.18)	0.11(0.07-0.17)	0.11(0.07 – 0.17)
	p-level	Z=5.59 p<0.0001	Z=5.42 p<0.0001	Z=5.4 p<0.0001	Z=5.16 p<0.0001
	Δ	-0.2(-1.81 - -0.09)	-0.85(-1.81 - -0.08)	-0.19(-1.11 - -0.07)	-0.2(-1.83 - -0.11)

I-конгениталнианомалиинабубрези и уринарентракт, II-тубулопатии и метаболнизаболувањасореналнаафекција, III-гломерулопатии, IV-другинефролошки-уролошкизаболувања Z (Wilcoxon Matched pairs test); H (Kruskal-Wallis test, post-hoc Mann-Whitney U test)

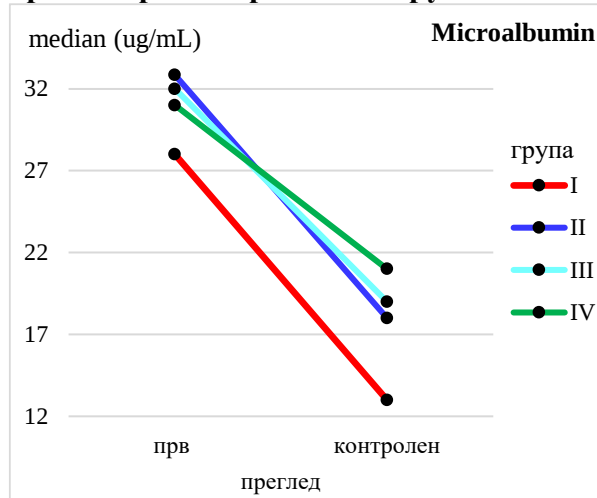
Слика22. Медијана на NGAL– прв/контролен преглед по групи



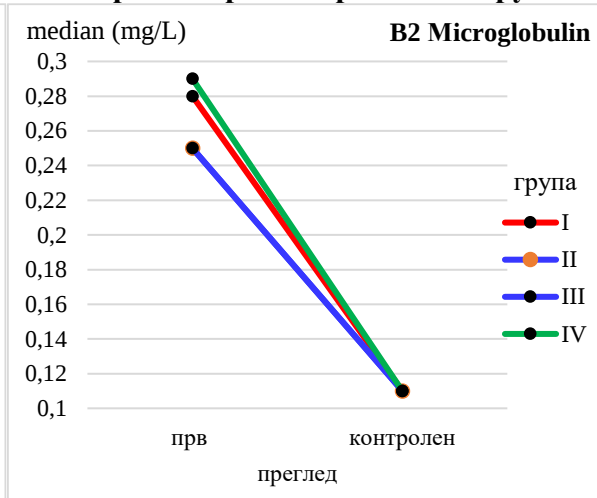
Слика22а. Медијана на Cystatin C – прв/контролен преглед по групи



Слика22б. Медијана на Microalbumin– прв/контролен преглед по групи



Слика22в. Медијана на B2 Microglobulin– прв/контролен преглед по групи



I-конгениталнианомалиинабубрези и уринарентракт, II-тубулопатии и метаболнизабојувањасореналнаафекција, III-гломерулопатии, IV-другинефролошки-уролошкизабојувања

Серумскиот Creatinine сигнификантно беше намален во сите групи на контролниот преглед ($p < 0.0001$). Медијаната на намалувањето беше најголема во групата со конгенитални аномалии (28 $\mu\text{mol/L}$), најмала во групата со тубулопатии (20.7 $\mu\text{mol/L}$), идентична во во групите со гломерулопатии и други нефролошки заболувања (22 $\mu\text{mol/L}$). Post-hoc анализата во меѓугрупните споредби како значајно го потврди

намалувањето меѓу групите конгенитални аномалии vs тубулопати ($p=0.012$). (табела 52, слика 23)

За $p<0.0001$ во сите групи се потврди сигнификантно намалување на протеинуријата на контролата наспроти првиот преглед. Медијаната на намалувањето беше најголема во групата со конгенитални аномалии (69 mg/L), следено со групата со тубулопатии (65 mg/L), гломерулопатии (41 mg/L), најмала во групата со други нефролошки заболувања (40mg/L); без сигнификантна разлика меѓу групите ($H=3.2$ $p=0.36$). (табела 52, слика 23а)

Гломеруларната филтрациона рата беше сигнификантно зголемена кај сите деца, односно во сите групи ($p<0.0001$). Просечното зголемување беше слично во сите групи ($F=0.1.2$ $p=0.3$), несигнификантно поголемо во групата со конгенитални аномалии (33.51 ± 15.6 mL/min) во однос на останатите групи (25.84 ± 18.2 , 31.26 ± 23.2 и 27.79 ± 25.5 mL/min, соодветно во групите тубулопатии, гломерулопатии и други нефролошки заболувања). (табела 52, слика 23б)

Во сите групи беше регистрирано сигнификантно зголемување на рН вредноста на контролниот преглед ($p<0.0001$). Просечното зголемување беше најголемо во групата со конгенитални аномалии (0.06 ± 0.037), следено со групата со други нефролошки заболувања (0.05 ± 0.023), и групите со тубулопатии и гломерулопатии, со просечно зголемување од 0.04 ± 0.026 и 0.04 ± 0.033 , соодветно. Post-hoc анализата во меѓугрупните споредби како значајно го потврди зголемувањето меѓу групите конгенитални аномалии vs тубулопати ($p=0.047$). (табела 52, слика 23в)

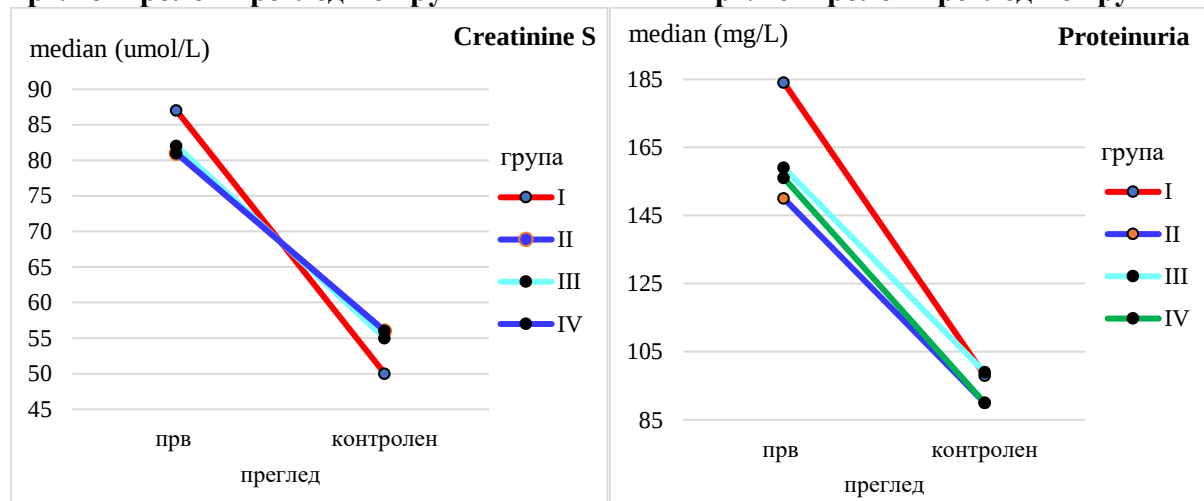
Табела 52. Разлики во вредностите на Creatinin S, протеинурија, eGFR, рН - контрола/прв преглед во групите

варијабла	преглед	група			
		I	II	III	IV
Creatinine S (umol/L) median(IQR)	прв	87(76 – 89)	81(72 – 88)	82(78 – 89)	81(75 – 89)
	контролен	50(45 – 56)	56(46 – 70)	55(47 – 69)	56(43 – 67)
	p-level	Z=5.84 $p<0.0001$	Z=5.84 $p<0.0001$	Z=5.84 $p<0.0001$	Z=5.1 $p<0.0001$
	Δ	-28(-107 - -30)	-20.7(-28 - -12)	-22(-37 - -13)	-22(-34 - -14)

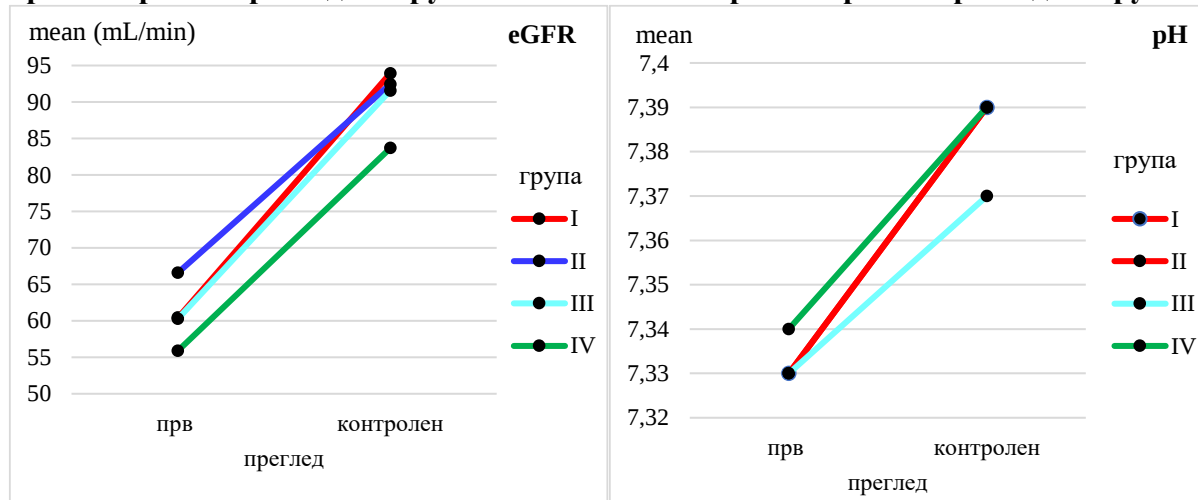
Proteinuria (mg/L)median(IQR)	прв	184(137 – 213)	150(101 – 193)	159(101– 212)	156(99 – 205)
	контролен	98(88 – 125)	90(87 – 112)	99(87 – 132)	90(69 – 115)
	p-level	Z=5.84 p<0.0001	Z=5.51 p<0.0001	Z=5.56 p<0.0001	
	Δ	-69(-107 - -30)	-65.31(-95 - -26)	-41(-93 - -14)	-40(-100 - -26)
eGFR (mL/min) mean±SD	прв	60.43±14.3	66.59 ± 17.4	60.28±11.2	55.89 ± 21.7
	контролен	93.94±19.2	92.44 ± 28.8	91.55±26.9	83.69 ± 40.2
	p-level	t=14.38 p<0.0001	t=9.51 p<0.0001	t=9.05 p<0.0001	t=6.45 p<0.0001
	Δ	33.51 ± 15.6	25.84 ± 18.2	31.26 ± 23.2	27.79 ± 25.5
pH mean±SD	прв	7.33 ± 0.04	7.33 ± 0.04	7.33 ± 0.03	7.34 ± 0.03
	контролен	7.39 ± 0.03	7.37 ± 0.04	7.37 ± 0.03	7.39 ± 0.03
	p-level	t=10.74 p<0.0001	t=10 p<0.0001	t=8.6p<0.0001	t=12.7 p<0.0001
	Δ	0.06 ± 0.037	0.04 ± 0.026	0.04 ± 0.033	0.05 ± 0.023

I-конгениталнианомалиинабубрези и уринарентракт, II-тубулопатии и метаболнизабојувањасореналнаафекција, III-гломерулопатии, IV-другинефролошки-уролошкизабојувањаT (Student t-test for dependent samples; Z (Wilcoxon Matched pairs test); F (Analysis of Variance);H (Kruskal-Wallis test, post-hoc Mann-Whitney U test)

Слика23. Медијана на Creatinine S–Слика23а. Медијана на B2 Proteinuria–
прв/контролен преглед по групи



Слика23б. Медијана на eGFR –Слика23в. Медијана на pH–
прв/контролен преглед по групи



I-конгениталнианомалиинабубрези и уринарентракт, II-тубулопатии и метаболнизабојувањасореналнаафекција, III-гломерулопатии, IV-другинефролошки-уролошкизабојувања

На контролата, серумското железо беше сигнификантно зголемено кај сите деца, односно во сите групи ($p < 0.0001$). Медијаната на зголемувањето беше 1.2 $\mu\text{mol/L}$ во групите со конгенитални аномалии, гломерулопатии и други нефролошки заболувања и 1.69 $\mu\text{mol/L}$ во групата со тубулопатии. Зголемувањето на серумското железо не се разликуваше сигнификантно меѓу групите ($H=1.7$ $p=0.626$). (табела 53, слика 24)

Вредностите на магнезиумот на контролниот преглед беа сигнификантно зголемени во групите со тубулопатии, гломерулопатии и други нефролошки заболувања ($p < 0.0001$), додека кај децата со конгенитални аномалии беа регистрирано несигнификантно пониски вредности на магнезиум споредено со контролата ($p=0.41$). Промените во вредностите на магнезиум контрола vs почеток не беа сигнификантно различни меѓу групите (median 0.03 vs 0.07 vs 0.11 vs 0.02 $\mu\text{mol/L}$; $H=6.1$ $p=0.11$). (табела 53, слика 24a)

Калциумот беше сигнификантно зголемен во сите групи на контролниот преглед ($p < 0.0001$). Медијаната на зголемувањето беше најголема во групата со тубулопатии (0.29 $\mu\text{mol/L}$), најмала во групата со гломерулопатии (0.22 $\mu\text{mol/L}$), идентична во групите со

конгенитални аномалии и други нефролошки заболувања ($0.28 \mu\text{mol/L}$), без сигнификантна разлика меѓу групите ($H=1.2$ $p=0.76$). (табела 53, слика 24б)

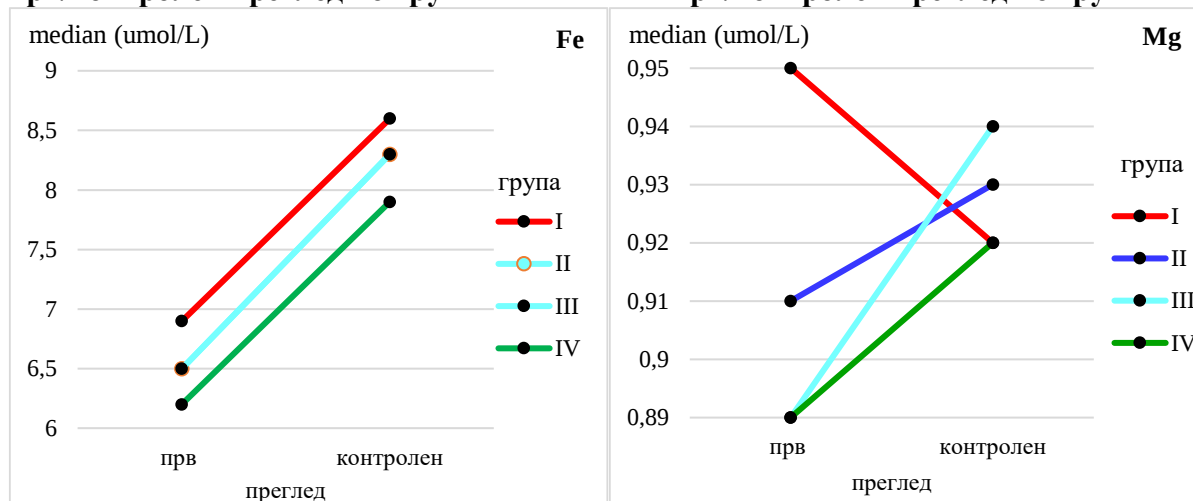
За $p<0.0001$ во сите групи се потврди сигнификантно намалување на вредностите на фосфор на контролата наспроти првиот преглед. Медијаната на намалувањето изнесуваше $0.67 \mu\text{mol/L}$ во групата со конгенитални аномалии, $0.7 \mu\text{mol/L}$ во групата со тубулопатии, $1.09 \mu\text{mol/L}$ во групата со гломерулопатии, $0.84 \mu\text{mol/L}$ во групата со други нефролошки заболувања, без сигнификантна разлика меѓу групите ($H=1.8$ $p=0.6$). (табела 53, слика 24в)

Табела 53. Разлики во вредностите на железо, магнезиум, калциум, фосфор - контрола/прв преглед во групите

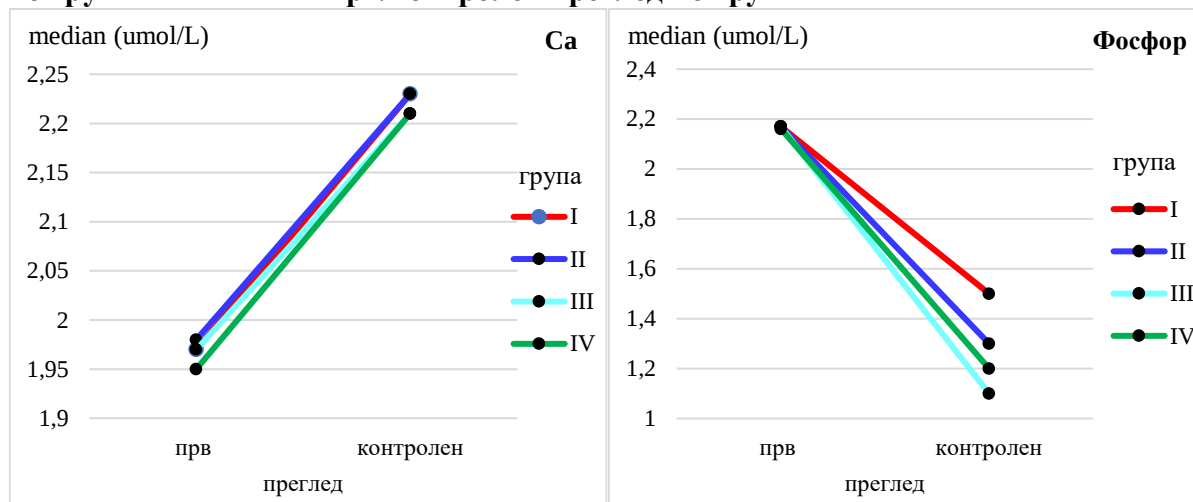
варијабла	преглед	група			
		I	II	III	IV
Fe($\mu\text{mol/L}$) median(IQR)	прв	6.9(5.9 – 7.9)	6.5(5.9 – 7.9)	6.5(5.6 – 7.3)	6.2(5.8 – 6.9)
	контролен	8.6(7.5 – 9.5)	8.3(7.7 – 9.4)	8.3(6.9 – 9.1)	7.9(6.9 – 8.3)
	p-level	Z=5.51 $p<0.0001$	Z=5.84 $p<0.0001$	Z=5.78 $p<0.0001$	Z=5.16 $p<0.0001$
	Δ	1.2(0.6 – 2.6)	1.69(0.7 – 2.4)	1.2(0.9 – 2.2)	1.2(0.8 – 1.5)
Mg ($\mu\text{mol/L}$) median(IQR)	прв	0.95(0.89 – 0.99)	0.91(0.89 – 0.98)	0.89(0.89 – 0.95)	0.89(0.89 – 0.94)
	контролен	0.92(0.88 – 1.0)	0.93(0.91 – 1.11)	0.94(0.91 – 1.1)	0.92(0.91 – 1)
	p-level	Z=0.82 $p=0.41$	Z=3.46 *** $p=0.0005$	Z=5.1 $p<0.0001$	Z=3.83*** $p=0.00013$
	Δ	0.03(-0.08 – 0.12)	0.07(0.02 – 0.18)	0.11(0.02 – 0.15)	0.02(0.01 – 0.11)
Ca($\mu\text{mol/L}$) median(IQR)	прв	1.97(1.89 – 2.01)	1.98(1.85 – 2.01)	1.97(1.89 – 2.01)	1.95(1.85 – 1.99)
	контролен	2.23(2.19 – 2.25)	2.23(2.19 – 2.25)	2.21(2.11 – 2.24)	2.21(2.07 – 2.25)
	p-level	Z=5.81 $p<0.0001$	Z=5.84 $p<0.0001$	Z=5.33 $p<0.0001$	Z=4.98 $p<0.0001$
	Δ	0.28(0.16 – 0.4)	0.29(0.2 – 0.41)	0.22(0.14 – 0.4)	0.28(0.12 – 0.42)
Фосфор ($\mu\text{mol/L}$) median(IQR)	прв	2.17(2.14 – 2.18)	2.17(2.14 – 2.19)	2.17(2.14 – 2.19)	2.16(2.13 – 2.19)
	контролен	1.5(0.99 – 1.95)	1.3(0.99 – 1.95)	1.1(0.99 – 1.94)	1.2(0.99 – 1.95)
	p-level	Z=5.75 $p<0.0001$	Z=5.82 $p<0.0001$	Z=5.7 $p<0.0001$	Z=5.09 $p<0.0001$
	Δ	-0.67(-1.15 – -0.23)	-0.7(-1.14 – -0.27)	-1.09(-1.2 – -0.25)	-0.84(-1.2 – -0.22)

I-конгенитални аномалии на бубрези и уринарентракт, II-тубулопатии и метаболни заболувања, III-гломерулопатии, IV-други нефролошки заболувања Z (Wilcoxon Matched pairs test); H (Kruskal-Wallis test); ***sig $p<0.0001$

**Слика24. Медијана на Fe –Слика24а. Медијана на Mg–
прв/контролен преглед по групи**



Слика24б. Медијана на Ca–Слика24в. Медијана на Фосфор– прв/контролен преглед по групи



I-конгенитални аномалии на бубрези и уринарен тракт, II-тубулопатии и метаболни заболувања со ренална афекција, III-гломерулопатии, IV-други нефролошки-уролошки заболувања

6. ДИСКУСИЈА

Во нашата студија се потврдува колку се важни раното откривање на хроничната бубрежна болест (ХББ) кај децата и навременото започнување на терапијата. Иако причините за појавата на ХББ во детската возраст најчесто се вродени или наследни, понатамошниот тек на болеста не зависи само од основното заболување. Значајна улога имаат и факторите што може да се контролираат со соодветен третман, пред сè протеинуријата, артериската хипертензија и гломеруларната хиперфилтрација.

Нашите согледувања се совпаѓаат со резултатите од студијата ESCAPE. Оваа студија покажа дека строгата контрола на крвниот притисок со АСЕ-инхибитори може значително да го забави напредувањето на ХББ кај децата. Притоа, намалувањето на протеинуријата уште во првите месеци од терапијата било поврзано со подобар долгорочен исход. Оттука, протеинуријата не треба да се смета само за показател на тежината на болеста. Таа има и активна улога во нејзината прогресија, поради што нејзиното намалување претставува една од главните цели на терапијата.

Дополнителните анализи на студијата ESCAPE, како и резултатите од други проспективни истражувања кај деца, укажуваат дека рано започнатата терапија може да има долготраен заштитен ефект. Овој ефект, познат како „legacy effect“, може да се одржи дури и кога контролата на ризик-факторите подоцна не е целосно задоволителна. Тоа покажува дека раниот период на болеста е особено важен, бидејќи токму тогаш со навремена интервенција може најмногу да се влијае врз нејзиниот понатамошен тек.

Според нашите резултати, раното препознавање и соодветното лекување на протеинуријата и артериската хипертензија треба да имаат централно место во грижата за децата со ХББ. Со ваков пристап може да се забави намалувањето на гломеруларната филтрација, да се одложи потребата од терапија за замена на бубрежната функција и, што е особено важно, да се подобри долгорочниот квалитет на живот на овие деца.

Раната интервенција кај деца со хронична бубрежна болест, систематската и структурирана проценка на клиничките, биохемиските и молекуларните параметри има суштинско значење за прецизна стратификација на ризикот и за динамично следење на ефектот од терапијата. Овој мултидимензионален пристап овозможува навремено препознавање на деца со зголемен ризик за прогресија и обезбедува основа за

индивидуализиран терапевтски менаџмент. Клиничките параметри, како што се присуството на едеми, артериската хипертензија и анемијата, претставуваат директни манифестации на нарушената ренална хомеостаза и често се меѓу првите индикатори на клиничка декомпензација. Нивната појава рефлектира комплексни патофизиолошки механизми, вклучувајќи задржување на натриум и вода, активирање на ренин-ангиотензин-алдостеронскиот систем и нарушена еритропоетска функција на бубрезите. Раната идентификација и соодветната корекција на овие параметри овозможуваат стабилизација на волуменскиот статус, оптимизација на системската и ткивната перфузија и редукција на секундарното оштетување на преостанатите нефрони.

Кај раната интервенција кај деца со хронична бубрежна болест, систематската и структурирана проценка на клиничките, биохемиските и молекуларните параметри има суштинско значење за прецизна стратификација на ризикот и следење на ефектот од терапијата. Клиничките параметри како присуство на едеми, артериска хипертензија и анемија претставуваат директни манифестации на нарушената ренална хомеостаза и се често првите знаци на клиничка декомпензација. Нивната рана идентификација и корекција овозможува стабилизација на волуменскиот статус, оптимизација на ткивната перфузија и намалување на секундарното оштетување на нефроните.

Паралелно со клиничката проценка, биохемиските параметри како што се присуството на метаболна ацидоза, електролитни нарушувања и степенот на протеинурија обезбедуваат подлабок и посеопфатен увид во функционалниот статус на бубрезите. Метаболната ацидоза, дури и кога е присутна во субклиничка форма, е препознаена како независен фактор поврзан со побрза прогресија на хроничната бубрежна болест (ХББ) и нарушен соматски раст кај педијатриската популација. Електролитните абнормалности, пак, претставуваат индикатор за нарушена тубуларна функција и хомеостатска дисрегулација, додека протеинуријата не само што служи како маркер на гломеруларно оштетување, туку и активно учествува во патофизиолошките механизми на прогресија на болеста, што ја прави клучна терапевтска цел уште во најраните стадиуми на ХББ.

Во таа насока, вклучувањето на специфични биомаркери како што се цистатин С, микроалбуминурија, неутрофил-гелатиназа асоциран липокалин (NGAL) и β 2-микроглобулин (β 2MG) овозможува поразфинирана, посензитивна и мултидимензионална проценка на реналната функција и степенот на оштетување. Цистатин С претставува

сигурен и чувствителен маркер на гломеруларната филтрација, особено корисен во раните стадиуми на ХББ, кога серумскиот креатинин може да остане во референтни граници поради варијации во мускулната маса и возраста. Микроалбуминуријата, од друга страна, овозможува рана детекција на дисфункција на гломеруларната бариера, често пред манифестацијата на клинички значајна протеинурија.

NGAL и β 2-микроглобулинот имаат особена важност во проценката на тубуларното оштетување. NGAL, како рано-индуктивен биомаркер, може да укаже на активен тубулоинтерстицијален стрес или оштетување уште во почетните фази на ХББ, додека β 2-микроглобулинот претставува релативно стабилен индикатор на хронична тубуларна дисфункција. Анализата на овие биомаркери при поставување на дијагнозата, како и при раната контрола по започнување на терапијата, овозможува динамичка проценка на одговорот на терапевтската интервенција и потенцијално рана идентификација на пациенти со зголемен ризик за побрза прогресија на болеста.

Интеграцијата на клиничките, и биомаркерските податоци во рамките на студија за рана интервенција кај деца со ХББ би овозможила не само објективна евалуација на ефектот од применетата терапија, туку и подлабоко разбирање на патофизиолошките механизми кои ја детерминираат прогресијата на болеста во детската возраст. На тој начин, биомаркерите не би се користеле исклучиво како дијагностички алатки, туку и како потенцијални предиктивни биомаркерски исходи за проценка на ефикасноста на раните терапевтски стратегии.

Во нашата студија од 170 пациенти 87 (51.18%) имаа покашен систолен притисок, а 36 пациенти (32.35%) имаа покашен дијастолен притисок. На контролниот преглед дојде до сигнификантно намалување на процентот на пациенти со покашен систолен притисок (32.35%) и дијастолен притисок (8.23%). На контролниот преглед беа регистрирани сигнификантно пониски просечни вредности за систолниот притисок споредено со почетните вредности (109.55 ± 10.5 vs 114.88 ± 13.5 mmHg, разликата од просечни 5.33 ± 13.2 mmHg беше сигнификантна, за $p < 0.0001$). Статистички сигнификантна разлика се потврди во пропорцијата на пациенти со низок, нормален и покашен систолен крвен притисок на првиот и контролниот преглед. На првиот преглед 51.18% деца имаа покашен систолен притисок, на контролата тој процент беше 32.35%. Сигнификантна беше и разликата во пропорцијата на пациенти со низок, нормален и покашен дијастолен крвен

притисок на првиот и контролниот преглед ($p < 0.0001$). Покачен дијастолен притисок беше измерен кај 21.18% деца на првиот преглед, кај 8.23% деца на контролата. Сигнификантна разлика меѓу групите беше најдена на контролата во однос на застапеноста на пациенти со нормален, низок и покачен систолен крвен притисок ($p = 0.004$), додека Застапеноста на пациенти од четирите групи во однос на нормални, ниски и високи вредности на дијастолен крвен притисок на првиот преглед беше сигнификантно различна ($p = 0.004$), и се должи на сигнификантни разлики меѓу IvsIII, IvsIV, IIvsIV и IIIvsIV група ($p = 0.044$, $p = 0.0006$, $p = 0.047$ и $p = 0.043$, соодветно). Како и во нашата студија, во педијатриските кохорти со хронична бубрежна болест (ХББ), хипертензијата е исклучително честа појава и се смета за еден од најзначајните модификабилни фактори на ризик за прогресија на болеста и кардиоваскуларни компликации. Статистички гледано, при првичната презентација (дијагноза), помеѓу 48% и 70% од децата со ХББ имаат хипертензија, во зависност од етиологијата на бубрежната болест и стадиумот на ХББ. Овде би сакале да ги елаборираме најзначајните студии кои го анализираат овој проблем кај деца со ХББ.

Ова е најголемата проспективна кохортна студија во Северна Америка која го следи природниот тек на ХББ кај деца. (Flynn et al) која корелира со резултатите добиени од нашата студија. Студијата покажа дека при првичниот преглед, дури **54%** од децата имале историја на хипертензија. Она што е загрижувачки е што кај многу деца со веќе дијагностицирана хипертензија, притисокот не бил соодветно контролиран (над 95-тиот перцентил и покрај терапијата). Хипертензијата е почеста кај децата со гломеруларни болести (на пр. ФСГС) во споредба со оние со негломеруларни болести (на пр. САКУТ). [120]

Една од највлијателните европски студии која го испитуваше влијанието на контролата на крвниот притисок врз прогресијата на ХББ. (Wühl E et al). Истражувачите открија дека строгата контрола на притисокот (целеење кон под 50-тиот перцентил) значително ја забавува прогресијата кон терминална фаза на бубрежна болест. Студијата потврди дека нокната хипертензија (non-dipping статус) е ран знак за бубрежно оштетување и е присутна кај висок процент од децата со ХББ. [121]

Европска студија фокусирана на кардиоваскуларните аспекти кај над 700 деца со ХББ. (Shaeffer et al, Samuels et al), покажа дека кај повеќе од **60%** од децата со ХББ (стадиум 3-5) е присутна хипертензија. Исто така, документираше дека хипертрофијата на

левата комора (LVH) е присутна кај голем дел од овие пациенти уште при самата дијагноза на ХББ. Постои силна корелација помеѓу степенот на протеинурија и тежината на хипертензијата кај педијатриската популација. [122]

Нашите резултати се во согласност со наодите од овие големи студии. Недостаток на нашата студија е дека само кај помал број на пациенти е изведено континирано амбулаторно крвно притично мерење (Холтер ТА). Веројатно е кај извстен процент на пациенти со ХББ е се работело за маскирана хипетензија. Иако постои шиток терапевтски армаментариум за третман на хипертензија кај деца со ХББ АЦЕ инхибиторите доаѓаат на прво место, заради нивната ефикасност, достапност, релативно низок процент на несакани ефекти. Ова ESAPE студијата елегантно го покажа ефектот на RAAS инхибиција (рампиприл), не само на регулација на крвниот притисок туку и снажен ренопротективен ефект преку намалување на протеинуријата. На Клиниката за детски болести рампиприл е прв избор кај деца со ХББ. Секако треба да се внимава на можност за хиперкалемија, најлесто во напреднати стадиуми на ХББ кога треба да се замени со друг антихипертензивен лек

Треба да се нагласи дека рана интервенција кај деца со ХББ за детекција регулација на поакчениот крвниот притисок и намалување на протеинуријата преставува е камен темелник за успорување на прогресијата на ХББ.

Во нашата студија анализиран е соматскиот раст кај деца со ХББ, при што е најдено дека постои сигнификантна разлика во однос на етиологиите. И големи интернационални студии констатираат дека растот кај деца со ХББ се разликува во однос на етиологијата. Генерално, децата со вродени (негломеруларни) заболувања почесто се презентираат со низок раст уште при самата дијагноза, додека кај гломеруларните болести растот може да биде засегнат подоцна, често како последица на терапијата со кортикостероиди. Оваа студија претставува една од најсеопфатните и методолошки најробусни анализи на растот кај деца со хронична бубрежна болест (ХББ) досега објавени. Анализата на Cousin, E., et al обезбедува детална проценка на линеарниот раст во зависност од етиологијата и времето на појава на болеста. [123] Резултатите јасно укажуваат дека децата со негломеруларна етиологија на ХББ имаат значително понизок раст во споредба со нивните врсници со гломеруларни заболувања уште при вклучување во студијата. Средниот height Z-score кај пациентите со негломеруларна етиологија бил значително понизок (-0,61) во

однос на гломеруларната група (-0,17), што укажува на поизразен ранен растечки дефицит. Дополнително, најизразено нарушување на растот е забележано кај децата кај кои дијагнозата на ХББ е поставена пред првата година од животот, што ја нагласува критичната улога на раната возраст како детерминанта на нарушениот раст.

Понатамошна поддршка на овие наоди произлегува од анализите базирани на големи регистарски податоци кои опфаќаат следење на растот кај илјадници деца со ХББ во период од повеќе децении. Податоците анализирани од Wong, C. S., et al потврдуваат дека нискиот раст е значително поизразен кај децата со вродени аномалии на бубрезите и уринарниот тракт (САКУТ), во споредба со пациентите кај кои бубрежната болест се развива во адолесценцијата, најчесто како последица на гломерулонефритис. Овие резултати јасно демонстрираат дека колку порано во животот се појавува ХББ, толку е поголем дефицитот во финалната телесна висина, што укажува на кумулативниот и долготраен ефект на раната бубрежна дисфункција врз соматскиот раст. [124]

Во студијата на Rodig et al. (2014), тубулоинтерстицијалните заболувања се идентификувани како посебна подгрупа со изразено понеповолен растечки исход. Децата со тубулопатии и метаболни нарушувања имаат значително понизок height Z-score во споредба со пациентите со САКУТ, што укажува дека растечкиот дефицит кај овие состојби не може да се објасни исклучиво со степенот на редукција на гломеруларната филтрација. Клучната улога ја имаат специфичните тубуларни дисфункции, вклучувајќи хронична метаболна ацидоза, електролитни нарушувања и губење на фосфати типично за Fanconi синдромот, кои директно ја нарушуваат коскената минерализација и активноста на растечките плочи. Овие наоди ја нагласуваат потребата од рана идентификација и таргетирана терапија на тубуларните и метаболните нарушувања со цел зачувување на растот и финалната телесна висина кај деца со ХББ. [125]

Нефропатската цистиноза и нефронофтизата претставуваат прототипни примери за доминантно метаболно и тубуларно медијирано нарушување на растот кај деца со хронична бубрежна болест. Кај нефропатската цистиноза, студиите, вклучително и онаа на Emma et al. (2014), укажуваат дека линеарниот раст е тешко компромитиран уште во првата година од животот, при што нетретираниите пациенти често имаат телесна висина под -3 стандардни девијации. Раната терапија со цистеамин, во комбинација со хормон за раст, има клучно значење за ублажување на овој изразен растечки дефицит. [126]

Слично на тоа, кај нефронофтизата, анализата на Betz et al. (2013) покажува дека нискиот раст често претставува прв клинички манифестен знак што доведува до медицинска евалуација, значително пред лабораториското потврдување на намалена бубрежна функција. Овој феномен се објаснува со присуството на тешка анемија и хронична тубуларна ацидоза, кои рано и директно го нарушуваат коскениот раст. [127]

Во нашата студија, парадоксално, децата со тубулопатии и метаболни заболувања покажуваат подобар растечки профил во споредба со пациентите со САКУТ и гломерулонефрити. Овој наод првенствено се должи на карактеристиките на нашата кохорта, која е неселективна и не вклучува тешки форми на метаболни и тубулоинтерстицијални заболувања. Имено, во Северна Македонија не е регистриран ниту еден случај на нефропатска цистиноза, а Fanconi синдромот, како примарен така и секундарен, е исклучително редок и не беше застапен кај пациентите опфатени во анализираниот студиски период.

Оттука, овие резултати не укажуваат дека тубуларните заболувања се асоцирани со супериорен раст, туку дека во отсуство на тешки тубуларни и метаболни нарушувања, растечкиот дефицит кај оваа група е помал во споредба со оној забележан кај децата со САКУТ и гломеруларни заболувања. Во однос на телесната тежина се потврди вкупна статистичка сигнификантна разлика меѓу групите, која се должи на сигнификантна разлика меѓу втората и четвртата група дека децата со тубулопатии и метаболни заболувања со ренална афекција имаа значајно поголема телесна тежина од децата со други нефролошки заболувања. Овој наод може да се објасни со повеќе патофизиолошки и клинички механизми. Кај тубулопатиите и метаболните заболувања со зафатеност на бубрезите, нарушувањата во електролитниот баланс, киселинско-базната рамнотежа и метаболизмот често доведуваат до задржување на течности, што може лажно да ја зголеми телесната тежина. Дополнително, кај одредени метаболни нарушувања е присутна и зголемена масна или мускулна маса како резултат на специфични хормонални и метаболни адаптации. Важно е да се нагласи дека статистичката сигнификантност не секогаш подразбира и клиничка значајност. Затоа, телесната тежина треба да се интерпретира во контекст на други антропометриски показатели, како индексот на телесна маса, висината за возраста и стандардизираниите Z-скорови според препораките на Светската здравствена

организација (8). Овој мултидимензионален пристап овозможува попрецизна проценка на растот и нутритивниот статус кај децата со нефролошки и метаболни заболувања. [128]

Вредностите на серумското железо во нашата студија беа значително пониски во однос на референтните вредности, што укажува на изразено отстапување од физиолошката нормала и потврдува присуство на нарушен метаболизам на железото кај испитуваната популација. И покрај ваквите ниски вредности, не беше утврдена статистички значајна разлика помеѓу поединечните етиолошки групи, што сугерира дека дефицитот на железо кај децата со хронична бубрежна болест (ХББ) претставува општ феномен, независен од основната причина за болеста.

При контролниот преглед беше забележано статистички значајно подобрување на вредностите на серумското железо, што укажува на позитивен ефект од спроведените терапевтски и следачки интервенции. Сепак, и покрај ова подобрување, вредностите останаа под оптималниот опсег, што укажува на перзистентен функционален или апсолутен дефицит на железо, карактеристичен за хроничната бубрежна болест. Овие резултати се во целосна согласност со наодите од европската студија на Atkinson MA, et al. (2010), каде што е опишано дека и покрај подобрувањето на параметрите на железо со текот на времето, кај значителен дел од пациентите вредностите остануваат субоптимални. Прашањето за статусот на железото кај децата со ХББ е од критично значење, имајќи предвид дека дефицитот на железо претставува еден од главните патофизиолошки фактори за развој на анемија. Анемијата кај оваа популација е поврзана со намалена физичка издржливост, когнитивни и развојни нарушувања, како и со значително влошување на квалитетот на животот. Дополнително, таа е препознаена како независен ризик-фактор за кардиоваскуларни компликации, што претставува водечка причина за морбидитет кај децата со ХББ. [129]

Педијатриските студии укажуваат дека иницијалниот статус на железото при поставување на дијагнозата ХББ често се карактеризира со висока преваленца на дефицит, дури и во раните стадиуми на болеста. Ова се објаснува со мултифакторната етиологија на нарушениот метаболизам на железото кај ХББ, вклучувајќи намалена гастроинтестинална апсорпција, хронична инфламација со зголемено ниво на хепцидин, како и зголемени потреби за железо во периодите на раст.

Во тој контекст, нашите резултати ја нагласуваат потребата од рана, систематска и континуирана проценка на статусот на железото кај децата со хронична бубрежна болест, како и навремена и индивидуализирана терапевтска стратегија со цел оптимална контрола на анемијата и подобрување на долгорочните клинички исходи. Досегашните истражувања укажуваат на неколку карактеристични трендови кај децата со новодијагностицирана хронична бубрежна болест (ХББ). Прво, се опишува висока преваленца на дефицит на железо, при што приближно 30%–45% од педијатриските пациенти со ХББ имаат нарушен статус на железото, дефиниран преку ниски вредности на феритин и/или трансферинска сатурација (TSAT), уште пред започнување на дијализна терапија.

Второ, кај оваа популација често се среќава функционален, наспроти апсолутен дефицит на железо. Имено, иако залихите на железо може да бидат релативно зачувани, неговата биолошка достапност за еритропоеза е намалена, најчесто како последица на хронична инфламација и зголемена продукција на хепцидин. Овој механизам резултира со неефикасна искористливост на железото и придонесува за развој и одржување на анемијата кај децата со ХББ.

Трето, бројни студии укажуваат на јасна поврзаност помеѓу статусот на железото и стадиумот на бубрежната болест. Со прогресивното опаѓање на гломеруларната филтрација (eGFR), нарушувањата во метаболизмот на железото стануваат поизразени, што се манифестира со влошување на лабораториските параметри и зголемена потреба од терапевтски интервенции.

Анемијата претставува значаен ризик-фактор за кардиоваскуларни компликации кај деца со ХББ. Хроничната хипоксија и компензациската хемодинамичка адаптација доведуваат до зголемен срцев минутен волумен, што со тек на време може да резултира со левовентрикуларна хипертрофија и структурни промени на миокардот. Овие кардиоваскуларни ефекти се препознаваат како важни детерминанти на зголемениот морбидитет и морталитет кај пациентите со хронична бубрежна болест, дури и во педијатриската возраст.

Од терапевтски аспект, анемијата е модифицибилна компликација, а нејзиното навремено препознавање и соодветно лекување имаат значајни клинички придобивки. Корекцијата на анемијата со суплементација на железо и терапија со агенси кои ја стимулираат еритропоезата е поврзана со подобрување на физичката кондиција, когнитивната

функција, кардиоваскуларниот статус и општото клиничко функционирање. Затоа, редовното мониторирање на хемоглобинот и параметрите на железниот метаболизам претставува клучен елемент во севкупниот менаџмент на децата со ХББ.

Вредностите на серумскиот магнезиум во нашата студија при првиот преглед се наоѓаа во рамките на референтните граници, што укажува на зачувана регулација на магнезиумската хомеостаза во почетната фаза на следењето. На контролниот преглед беше евидентирано сигнификантно зголемување на серумските концентрации на магнезиум во споредба со иницијалните вредности. Во нашето истражување, кај децата со понапредна ХББ, особено кај оние во стадиум 3, беа измерени повисоки вредности на серумски магнезиум во споредба со здравите деца. Ваквата разлика може да се поврзе со намалената бубрежна функција. Имено, како што болеста напредува, бубрезите потешко го отстрануваат магнезиумот од организмот, па дел од него се задржува во крвта.

Слични наоди се прикажани и во истражувањето на Yilmaz и соработниците од 2021 година. Авторите наведуваат дека намалената гломеруларна филтрација и послабата тубуларна екскреција се можни причини за зголемување на серумскиот магнезиум кај овие пациенти. Сепак, бубрежната функција не е единствениот фактор што може да влијае врз неговата концентрација. Треба да се земат предвид исхраната, употребата на лекови или препарати што содржат магнезиум, како и другите нарушувања на електролитите.

Поради тоа, повисоките вредности на магнезиум забележани при контролниот преглед не треба да се разгледуваат одделно, туку заедно со стадиумот на ХББ и со останатите клинички и лабораториски наоди. Нивното редовно следење е важно, особено кај децата кај кои бубрежната функција постепено се намалува.

Како последица на тоа, се зголемува ризикот од развој на хипермагнеземија, која станува поизразена во понапредните стадиуми на болеста. Ваквите промени во серумските нивоа на магнезиум претставуваат дел од комплексните метаболни и електролитни нарушувања што ја карактеризираат хроничната бубрежна болест кај педијатриската популација и ја нагласуваат потребата од редовно лабораториско мониторирање и соодветна клиничка интерпретација во текот на следењето на овие пациенти. [130] Серумскиот магнезиум има значајна клиничка улога кај децата со хронична бубрежна болест (ХББ), претставувајќи важен биохемиски параметар во проценката на електролитната рамнотежа, метаболниот статус и прогресијата на болеста. Магнезиумот е

есенцијален кофактор во бројни ензимски реакции, учествува во регулацијата на невромускулната спроводливост, коскениот метаболизам, васкуларниот тонус и кардиоваскуларната стабилност, што ја нагласува неговата клиничка релевантност кај педијатриската популација со нарушена бубрежна функција.

Кај децата со хронична бубрежна болест, промените во серумските концентрации на магнезиум најчесто се поврзани со степенот на оштетување на бубрежната функција. Во почетните стадиуми, неговите вредности обично остануваат во нормални граници, бидејќи бубрезите го зголемуваат излучувањето на магнезиум и на тој начин ја одржуваат неговата рамнотежа. Со напредувањето на болеста и натамошното намалување на гломеруларната филтрација, оваа приспособливост постепено се губи. Како последица, магнезиумот се задржува во организмот и може да се развие хипермагнезмија. Во потешките случаи, покачените концентрации можат да бидат проследени со невромускулни и срцеви нарушувања, како и со промени во рамнотежата на другите електролити.

Значењето на магнезиумот кај децата со ХББ не е ограничено само на неговата серумска концентрација. Тој е вклучен и во регулирањето на коскено-минералниот метаболизам, секрецијата и дејството на паратиroidниот хормон и процесите на калцификација на крвните садови. Поради тоа, нарушувањата во неговата рамнотежа можат да бидат поврзани со компликации како забавен раст, промени во коскениот ткиво, ренална остеодистрофија и зголемен кардиоваскуларен ризик.

Во поновите истражувања, серумскиот магнезиум се испитува и како можеен показател за текот на болеста и одговорот на терапијата. Се смета дека одржувањето соодветни концентрации може да има поволно влијание врз бубрежната функција и воспалителните процеси. Сепак, неговите вредности секогаш треба да се толкуваат заедно со стадиумот на ХББ, исхраната, применетата терапија и останатите показатели на минералниот метаболизам. Затоа, редовното следење на магнезиумот е важен дел од целокупната процена и индивидуалното лекување на децата со хронична бубрежна болест.

Во нашата студија, серумските концентрации на калциум при иницијалниот преглед беа сигнификантно пониски од вредностите добиени при контролниот преглед. Овој резултат покажува дека кај испитаниците во почетниот период постоело нарушување на калциумската рамнотежа, што е честа појава кај пациентите со хронична бубрежна болест и е поврзана со промените во коскено-минералниот метаболизам.

Пониските концентрации на калциум можат да бидат последица на намаленото создавање активен витамин D во бубрезите, послабата апсорпција на калциумот во цревата и развојот на секундарен хиперпаратироидизам. Повисоките вредности забележани на контролниот преглед може да се поврзат со редовното следење на пациентите, применетата терапија и подобрувањето на регулацијата на минералниот метаболизам. Сепак, ова толкување треба да се разгледува во согласност со применетиот третман и останатите лабораториски параметри кај секој пациент.

Разликата меѓу иницијалните и контролните вредности го потврдува променливиот карактер на калциумската хомеостаза кај децата со ХББ. Серумскиот калциум претставува важен, но не и самостоен показател за процена на коскено-минералните нарушувања. Поради тоа, неговото следење треба да се спроведува заедно со одредувањето на фосфорот, паратироидниот хормон, алкалната фосфатаза и витаминот D. На овој начин може навремено да се препознаат нарушувањата и да се приспособи терапијата, со цел да се намали ризикот од долгорочни скелетни и кардиоваскуларни последици.

Слични согледувања се наведени и во студијата на Jung et al. Авторите утврдиле дека средните вредности на коригираниот серумски калциум главно се одржувале во референтни граници и не се разликувале статистички значајно меѓу стадиумите на ХББ. Сепак, кај пациентите во понапредните стадиуми почесто биле регистрирани поединечни случаи на хипокалцемија и хиперкалцемија. Овие отстапувања биле најизразени кај пациентите со ХББ во стадиум 4–5, што укажува дека со напредувањето на болеста се зголемува нестабилноста на калциумската рамнотежа.

Понатаму, напредувањето на болеста било асоцирано со прогресивно намалување на нивото на витамин D, како и со зголемување на концентрациите на паратхормон (PTH) и серумските фосфати, што значајно го нарушува калциумскиот метаболизам и придонесува за поголема варијабилност на серумските вредности на калциум. Овие наоди укажуваат дека серумскиот калциум често останува во рамките на референтните вредности, меѓутоа прогресивните нарушувања на минералниот и коскениот метаболизам со напредувањето на хроничната бубрежна болест, како што се зголемувањето на концентрациите на паратхормон (PTH) и намалувањето на нивото на активниот витамин D, можат да доведат до појава на истовремени и комплексни метаболни абнормалности, опфатени во рамките на синдромот CKD–MBD (Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder). [131]

Кај пациентите со хронична бубрежна болест (CKD) прогресивно се развиваат нарушувања во активноста на бубрежната 1α -хидроксилаза, што доведува до намалена синтеза на активната форма на витамин D (1,25-дихидроксивитамин D). Ова резултира со редуцирана цревна апсорпција на калциум, последователна хипокалцемија и компензаторно зголемување на секрецијата на паратиroidниот хормон (PTH), со што се поттикнува развојот на секундарен хиперпаратироидизам и нарушена минерализација на коскениот ткиво. Овие патофизиолошки механизми претставуваат клучен дел од CKD-поврзаното нарушување на минералниот и коскениот метаболизам (CKD-MBD).

Терапевтската стратегија е насочена кон одржување на серумските концентрации на калциум во границите соодветни за возраста, со цел да се обезбеди адекватна коскена минерализација и контрола на PTH, без притоа да се индуцира адинамична болест на коските или позитивен калциумски биланс. Прекумерната суплементација со калциум и активни метаболити на витамин D може да доведе до хиперкалцемија и зголемен ризик од васкуларни и екстраскелетни калцификации, што дополнително ја влошува кардиоваскуларната морбидитетност кај оваа популација. Затоа, балансиран и индивидуализиран терапевтски пристап е од суштинско значење во долгорочното менаџирање на CKD-MBD кај деца и адолесценти.

Евалуацијата на серумските нивоа на фосфор во нашата студија покажа сигнификантно повисоки иницијални вредности кај пациентите во испитуваната група во споредба со контролната група, што укажува на присуство на нарушен минерален метаболизам уште во раните фази на болеста. Овој наод е во согласност со патофизиолошките механизми кај пациенти со хронична бубрежна болест, каде што намалената гломеруларна филтрација доведува до ретенција на фосфор и постепен развој на хиперфосфатемија.

Зголемените серумски концентрации на фосфор имаат значајна улога во развојот и прогресијата на нарушувањата на коскено-минералниот метаболизам, вклучувајќи секундарен хиперпаратироидизам, нарушена минерализација на коските и зголемен кардиоваскуларен ризик. Оттука, раната детекција и систематското следење на фосфорниот статус претставуваат клучен елемент во севкупниот клинички менаџмент на овие пациенти.

Во текот на следењето беше забележано статистички значајно намалување на серумските вредности на фосфор, што укажува на ефикасноста на навремената терапевтска

интервенција. Ова намалување може да се припише на комбинираниот пристап кој вклучува примена на врзувачи на фосфор, индивидуално прилагоден диететски режим со ограничен внес на фосфор, како и континуирана едукација на пациентите и нивните семејства. Таквиот мултидисциплинарен пристап овозможува подобра метаболна контрола и спречување на понатамошна акумулација на фосфор.

Резултатите од нашата студија ја нагласуваат важноста на раната интервенција во контролата на хиперфосфатемијата, не само како корективна мерка, туку и како превентивна стратегија за намалување на долгорочните компликации поврзани со хроничната бубрежна болест. Во тој контекст, контролата на серумскиот фосфор претставува суштинска компонента на современите терапевтски протоколи и има значајно влијание врз подобрувањето на клиничките исходи и квалитетот на живот кај овие пациенти. Нашите резултати, кои покажаа сигнификантно намалување на серумските вредности на фосфор по спроведената терапевтска интервенција, се во согласност со наодите од претходни клинички студии. Во мултицентрична студија кај педијатриски пациенти со хронична бубрежна болест, терапијата со фосфат-врзувачот *sevelamer carbonate* довела до статистички значајно намалување на серумскиот фосфор во однос на почетните вредности, потврдувајќи ја ефикасноста на оваа терапевтска стратегија во контролата на хиперфосфатемијата. Овие резултати ја нагласуваат важноста на раната интервенција, која вклучува фармаколошка терапија со фосфат-врзувачи и соодветен диететски режим, со цел оптимална регулација на минералниот метаболизам кај пациенти со хронична бубрежна болест. [132]

Во рамките на нашата студија беше спроведена детална анализа на динамиката на протеинуријата и нејзината поврзаност со параметрите на бубрежната функција и ацидо-базниот статус. Иницијално, средната вредност на протеинуријата изнесуваше 172.07 ± 71.7 mg/L, што укажува на изразено гломеруларно оштетување и зголемена пропустливост на гломеруларната базална мембрана. На контролниот преглед беше евидентирано значајно намалување на протеинуријата на 107.52 ± 36.3 mg/L, што претставува редукција од приближно **37.5%**, со јасна статистичка и клиничка релевантност.

Намалувањето на протеинуријата беше придружено со значајно подобрување на гломеруларната филтрациона стапка, при што средната вредност на eGFR се зголеми од 61.09 ± 16.5 ml/min/1.73 m² на 90.80 ± 28.9 ml/min/1.73 m². Овој наод сугерира дека

редукцијата на протеинуријата е поврзана со подобрување на функционалниот капацитет на бубрезите, што е во согласност со концептот дека протеинуријата не е само маркер, туку и медијатор на прогресијата на хроничната бубрежна болест. [133]

Дополнително, беше забележано и подобрување на ацидо-базниот статус, со пораст на артериската рН вредност од 7.33 ± 0.038 на 7.38 ± 0.038 . Ова укажува на тенденција кон корекција на метаболната ацидоза, состојба која е честа кај пациенти со намалена бубрежна функција и која дополнително придонесува за тубулоинтерстицијално оштетување, губиток на мускулна маса и забрзана прогресија на болеста. Подобрувањето на ацидо-базната рамнотежа може да се толкува како индиректен показател за подобрена тубуларна функција и поефикасна екскреција на киселинскиот товар. [134]

Статистичката анализа покажа високо сигнификантна разлика во пропорцијата на пациенти со покачена протеинурија помеѓу иницијалниот и контролниот преглед ($p < 0.0001$). На почетниот преглед, повеќе од половина од пациентите (56.47%) имаа патолошки покачена протеинурија, додека на контролниот преглед оваа пропорција се намали на 11.18%. Овој изразен пад укажува на значајна ефикасност на применетите терапевтски и нефропротективни стратегии, како и на подобрена контрола на основните патофизиолошки механизми кои доведуваат до гломеруларно оштетување.

Од клинички аспект, контролата на протеинуријата има централна улога во менаџментот на хроничната бубрежна болест, бидејќи перзистентната протеинурија е силен независен предиктор за побрза прогресија на болеста, развој на тубулоинтерстицијална фиброза и зголемен ризик за терминална бубрежна инсуфициенција. Протеините кои се филтрираат и реапсорбираат во проксималните тубули иницираат воспалителни и фибротични процеси, со активација на цитокини и растечки фактори, што резултира со структурно и функционално влошување на бубрежниот паренхим. [135]

Во тој контекст, нашите резултати ја потенцираат важноста на раното препознавање и ефективната редукција на протеинуријата како клучна терапевтска цел, не само за стабилизација, туку и за потенцијално подобрување на бубрежната функција и метаболната хомеостаза. Овие наоди обезбедуваат силна основа за понатамошна дискусија за улогата на протеинуријата како модифицирачки фактор на текот на хроничната бубрежна болест и ја потврдуваат нејзината вредност како значаен клинички и прогностички маркер.

Иако нашата студија опфаќа релативно мал број на испитаници, добиените резултати се во согласност со наодите од претходно објавените клинички истражувања. Во текот на следењето беше постигната рана и ефикасна контрола на протеинуријата, што најверојатно се должи на навременото воведување на стандардни нефропротективни мерки. Овие интервенции вклучуваа оптимизација на општите терапевтски стратегии, како и примена на инхибитори на ренин–ангиотензин–алдостеронскиот систем (РААС), пред сè со рамиприл и еналаприл, кои се широко прифатени како основа на терапијата за редукција на протеинуријата и забавување на прогресијата на хроничната бубрежна болест. [136]

При анализата на протеинуријата во зависност од етиологијата на хроничната бубрежна болест, не беше утврдена статистички сигнификантна разлика помеѓу различните етиолошки групи, иако првичната хипотеза беше дека пациентите со гломеруларни заболувања ќе имаат значајно повисоки вредности на протеинурија. Овој наод може да се објасни со специфичните патофизиолошки карактеристики на различните етиолошки категории.

Имено, кај децата со конгенитални аномалии на бубрезите и уринарниот тракт, особено во случаи со изразено паренхимско оштетување, често се развива компензаторна хиперфилтрација на преостанатите функционални нефрони. Во овие услови, гломеруларната филтрација може привремено да биде релативно зачувана, додека хиперфилтрацијата доведува до појава на протеинурија.

Од друга страна, кај децата со хронични гломерулопатии, заболувањето често се дијагностицира во рана, пресимптоматска фаза, кога степенот на протеинурија е релативно низок или е присутна само изолирана микроскопска хематурија. Ова особено се однесува на COL4A-асоцираните нефропатии, односно таканаречениот Алпорт спектар, кој во последните години претставува доминантен дијагностички ентитет во нашата средина. Овие заболувања сè почесто се детектираат благодарение на фамилијарниот уринарен скрининг, што овозможува поставување на дијагнозата во многу рана фаза од болеста, пред развој на изразена протеинурија.

Кај пациентите со системски заболувања, бубрежниот статус вообичаено се следи рутински и систематски, што овозможува рана детекција на протеинуријата уште во почетните фази на реналното оштетување.

Посебен интерес претставуваат тубуларните заболувања, кај кои протеинуријата има различен патофизиолошки механизам. Во овие случаи, најчесто се работи за нискомолекуларна протеинурија, која потекнува од нарушена реапсорпција на протеините во проксималните тубули. Овој тип на протеинурија често е тешко детектибилен со стандардните лабораториски методи, кои се насочени пред сè кон детекција на албумин. Поради тоа, од особено значење е клиничкото препознавање на тубуларните заболувања, како и правилната класификација на протеинуријата на гломеруларна, тубуларна или мешана форма.

Во овој контекст, значајна дијагностичка улога има содиум-додецил сулфат полиакриламид гел електрофорезата (SDS-PAGE), која овозможува детална анализа на молекуларниот профил на протеините во урината и диференцијација на типот на протеинурија. Дополнително, за детекција на тубуларна протеинурија може да се користат и специфични биомаркери, како што е $\beta 2$ -микроглобулинот, кој претставува чувствителен индикатор за проксимална тубуларна дисфункција.

Кај другите етиолошки форми на хронична бубрежна болест, протеинуријата треба агресивно да се контролира преку оптимална модификација на сите потенцијални ризик-фактори, вклучувајќи контрола на артерискиот притисок, нефропротективна фармакотерапија и корекција на метаболните нарушувања. Сепак, кај пациентите со изолирана тубуларна протеинурија, инхибицијата на РААС обично нема значаен терапевтски ефект, бидејќи основниот механизам не е поврзан со гломеруларна хипертензија или зголемена гломеруларна пропустливост. [137]

И покрај тоа, протеинуријата кај тубулопатиите не треба да се занемари и потребно е долгорочно мониторирање, бидејќи со текот на времето може да се појави секундарна гломеруларна протеинурија како последица на прогресивно оштетување на бубрежниот паренхим. Во такви случаи, СДС-ПАГЕ електрофорезата може да овозможи рана детекција на промената во протеинскиот профил на урината и навремено воведување на РААС инхибиција, со цел превенција или забавување на понатамошната прогресија на хроничната бубрежна болест.

Во нашата студија, вредности на цистатин С беа значајно повисоки кај иницијалниот преглед 2.33 ± 10.8 и 1.13 mg/L во споредба со контролниот преглед 0.95 ± 0.1 и 0.95 mg/L , што укажува на нарушена гломеруларна филтрација уште при првата клиничка евалуација.

Овој наод ја потврдува високата чувствителност на цистатин С како биомаркер за рана детекција на намалена бубрежна функција, особено кај педијатриски пациенти. Цистатин С е нискомолекуларен протеин кој се продуцира константно од сите нуклеарни клетки, слободно се филтрира во гломерулите и речиси целосно се реапсорбира и катаболизира во проксималните тубули, без тубуларна секреција. [138] Поради овие карактеристики, неговата серумска концентрација прецизно ја одразува гломеруларната филтрација и е помалку зависна од екстраренални фактори во споредба со серумскиот креатинин [139] .

Кај педијатриската популација, интерпретацијата на серумскиот креатинин е дополнително отежната поради влијанието на возраста, полот, телесната композиција и мускулната маса, особено кај новороденчиња, доенчиња и деца со хронични заболувања или нарушен раст. [140] Во овој контекст, цистатин С се покажува како посигурен маркер за проценка на бубрежната функција, овозможувајќи детекција на суптилни промени во гломеруларната филтрација уште во раните стадиуми на заболувањето. [141]

Нашите резултати се во согласност со бројни студии кои покажуваат дека цистатин С има поголема дијагностичка чувствителност во споредба со серумскиот креатинин, особено кај деца со блага до умерена бубрежна дисфункција [142] Дополнително, комбинираните формули за проценка на eGFR кои вклучуваат и креатинин и цистатин С покажуваат подобра прецизност и помала системска грешка, што е особено важно во клиничката одлука и следењето на болеста. [143]

Раното препознавање на намалена гломеруларна филтрација има значајни клинички импликации, бидејќи овозможува навремено започнување на нефропротективни мерки, оптимизација на терапијата и внимателно следење на пациентите со ризик за прогресија на хронична бубрежна болест. Во таа насока, нашите наоди ја поддржуваат препораката за вклучување на цистатин С во рутинската проценка на бубрежната функција кај педијатриски пациенти со сомнение за нефролошка патологија .

Ограничувањата на студијата вклучуваат еднократно мерење на цистатин С и недостиг на директна споредба со „златен стандард“ за мерење на гломеруларната филтрација. Сепак, значајната разлика во иницијалните вредности меѓу испитуваната и контролната група укажува на силна клиничка релевантност на овој биомаркер. Идни проспективни студии со сериски мерења и комбинирана примена на повеќе биомаркери би можеле дополнително

да ја потврдат неговата улога во раната дијагностика и мониторирање на бубрежната функција кај деца.

Анализата во однос на етиологијата на хроничната бубрежна болест покажа дека пациентите со конгенитални аномалии на уринарниот тракт имаа повисоки средни вредности на цистатин С во споредба со останатите етиолошки групи. Иако оваа разлика не достигна статистичка значајност, трендот укажува на потешко и подолготрајно нарушување на бубрежната функција кај оваа популација, што е во согласност со патофизиолошките механизми поврзани со хронична опструкција, рефлуксна нефропатија и прогресивно губење на нефронската маса. Недостигот на статистичка значајност најверојатно е резултат на релативно малиот број испитаници во поединечните подгрупи.

Контролните испитувања во текот на следењето покажаа намалување на вредностите на цистатин С, што кореспондираше со подобрување на проценетата гломеруларна филтрација и со промена во категоризацијата на стадиумот на хроничната бубрежна болест. Овие резултати може да се припишат на раната и мултидисциплинарна терапевтска интервенција. Корекцијата на електролитните нарушувања, метаболната ацидоза, хипофосфатемијата и артериската хипертензија, заедно со индивидуализирана диетална модификација, има значајна улога во стабилизацијата на внатрешната средина и во намалувањето на функционалниот товар врз преостанатите нефрони. Овие интервенции индиректно придонесуваат за подобрување или стабилизација на eGFR, особено кај пациенти во раните стадиуми на болеста.

При интерпретацијата на добиените резултати, неопходно е секогаш да се земе предвид дека во иницијалната презентација кај дел од пациентите може да постои реверзибилна компонента, односно состојба на акутна бубрежна повреда надоврзана на хронична бубрежна болест. Тежината и времетраењето на оваа акутна компонента во голема мера ја детерминираат можноста и степенот на последователно подобрување на eGFR. Ова е особено важно кај педијатриската популација, каде навременото препознавање и третман на реверзибилните фактори може значајно да ја променат долгорочната прогноза.

Во нашата серија, во групата на пациенти со други етиологии беше вклучена и мала подгрупа деца со спина бифида и хронична бубрежна болест. Иако поради ограничениот број испитаници не беше возможно да се спроведе соодветна статистичка анализа, клиничката евалуација укажа на јасна дискрепанца помеѓу вредностите на серумскиот

креатинин и цистатин С. Поточно, вредностите на серумскиот креатинин беа релативно ниски и не ја одразуваа реалната состојба на бубрежната функција, додека цистатин С укажуваше на поизразено намалување на гломеруларната филтрација.

Овој наод може да се објасни со специфичните клинички и физиолошки карактеристики на пациентите со спина бифида. Кај овие деца често е присутна значајно намалена мускулна маса како последица на невромускулните оштетувања, ограничената подвижност и хроничната инвалидност. Бидејќи серумскиот креатинин е директно зависен од мускулната маса и мускулниот метаболизам, неговите вредности кај оваа популација можат да бидат лажно ниски, што доведува до потценување на степенот на бубрежно оштетување доколку се користи како единствен маркер за проценка на бубрежната функција. [144]

Наспроти тоа, цистатин С е помалку зависен од телесната композиција, мускулната маса и физичката активност, што го прави посигурен биомаркер за проценка на гломеруларната филтрација кај пациенти со невромускулни заболувања и хронични состојби поврзани со намалена мускулна маса. [145] Претходни студии кај деца со спина бифида и неврогена бешика покажуваат дека формулите базирани исклучиво на серумски креатинин често ја преценуваат гломеруларната филтрација, додека цистатин С овозможува порана и попрецизна детекција на хроничната бубрежна болест. [146]

Нашите наоди се во согласност со овие извештаи и дополнително ја нагласуваат клиничката вредност на цистатин С кај специфични педијатриски подгрупи со изменета телесна композиција. Иако бројот на пациенти во оваа подгрупа беше мал, јасната клиничка дискрепанца помеѓу двата биомаркери укажува дека користењето на серумскиот креатинин како единствен индикатор може да доведе до доцнење во дијагнозата и следењето на прогресијата на бубрежното оштетување кај деца со спина бифида. [147]

Оттука, резултатите од нашата студија ја поддржуваат препораката за примена на цистатин С, самостојно или во комбинација со серумскиот креатинин, при проценка на бубрежната функција кај деца со невромускулни заболувања и намалена мускулна маса. Идни студии со поголем примерок и проспективен дизајн би можеле дополнително да ја потврдат улогата на цистатин С како супериорен биомаркер во оваа специфична клиничка популација.

Слична, но спротивно насочена дискрепанца беше забележана и кај деца со нефротски синдром. Кај овие пациенти, присуството на секундарен хипотироидизам влијае врз метаболизмот на цистатин С, што може да резултира со повисоки вредности независно од реалната гломеруларна филтрација. Во вакви клинички ситуации, цистатин С и серумскиот креатинин може да даваат спротивни сигнали за бубрежната функција, што ја нагласува потребата од внимателна интерпретација на лабораториските параметри и од интегриран клинички пристап.

Цистатин С (Cystatin C) претставува еден од најзначајните биомаркери во современата нефрологија, со сè поголема примена во проценката на бубрежната функција кај педијатриската популација. Неговата клиничка вредност произлегува од биолошките карактеристики кои го прават посензитивен и попрецизен маркер на гломеруларната филтрација во споредба со серумскиот креатинин, особено кај деца со варијабилна мускулна маса, застој во растот и хронични заболувања. Дополнително, студијата на Filler и Lepage укажа дека цистатин С е посензитивен за детекција на умерено намалување на гломеруларната филтрација кај деца, со помала интер-индивидуална варијабилност во споредба со креатининот. Авторите истакнуваат дека цистатин С е особено корисен кај пациенти со невромускулни нарушувања, спина бифида и други состојби поврзани со редуцирана мускулна маса, каде креатининот систематски ја потценува тежината на бубрежното оштетување. [148] Понатаму, повеќе студии укажуваат дека цистатин С има и прогностичка вредност. Повисоките серумски концентрации се поврзани со побрза прогресија на хроничната бубрежна болест, повисок кардиоваскуларен ризик и зголемена морбидитет и морталитет. Овие асоцијации се опишани и кај педијатриската популација, што ја нагласува потенцијалната улога на цистатин С не само како дијагностички, туку и како прогностички биомаркер. Согласно нашите резултати, повисоките иницијални вредности на цистатин С и нивното намалување по раната терапевтска интервенција се во согласност со податоците од меѓународните студии, кои укажуваат дека навремената корекција на реверзибилните фактори (електролитни нарушувања, метаболна ацидоза, хипертензија и нутритивен дисбаланс) може да доведе до подобрување или стабилизација на гломеруларната филтрација, особено во присуство на акутна компонента надоврзана на хронична бубрежна болест.

Сумирано, нашите резултати укажуваат дека цистатин С претставува корисен и чувствителен биомаркер за проценка на бубрежната функција кај деца со хронична бубрежна болест, но неговата интерпретација мора да биде контекстуализирана во однос на основната етиологија, придружните состојби и потенцијалните екстрааренални фактори кои можат да влијаат врз неговите серумски концентрации.

Во нашата студија, вредностите на уринарниот NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) беа сигнификантно повисоки уште при иницијалниот преглед во споредба со контролниот преглед . Овој наод укажува на присуство на рана тубуларна афекција и потенцијално субклиничко бубрежно оштетување, кое не секогаш може да биде детектирано со конвенционалните маркери на бубрежната функција.

NGAL е нискомолекуларен протеин кој брзо се експримира и ослободува од оштетените тубуларни епителни клетки како одговор на исхемија, токсично оштетување или воспаление. Поради неговата брза кинетика и висока чувствителност, NGAL се смета за еден од најраните и најсигурни биомаркери за детекција на акутно бубрежно оштетување, но и за рани структурни промени кај хронични нефролошки состојби . [149]

Сигнификантно повисоките уринарни вредности на NGAL кај нашите пациенти уште при првата клиничка евалуација сугерираат дека тубуларното оштетување може да биде присутно и пред појавата на јасни промени во гломеруларната филтрација. Ова е од особено значење кај педијатриската популација, каде што традиционалните параметри, како серумскиот креатинин, често се несензитивни за рана детекција на бубрежна повреда. [150] .

Нашите резултати се во согласност со податоците од претходни студии кои покажуваат дека уринарниот NGAL е покачен кај деца со различни нефролошки заболувања, вклучувајќи конгенитални аномалии на уринарниот тракт, гломерулонефрити и рани стадиуми на хронична бубрежна болест . [151] Дополнително, зголемените уринарни вредности на NGAL се поврзуваат со активноста на болеста и со ризикот за прогресија на бубрежното оштетување, што ја нагласува неговата потенцијална улога не само како дијагностички, туку и како прогностички биомаркер . [152]

Важно е да се истакне дека NGAL претставува маркер на структурно тубуларно оштетување, а не директен индикатор на гломеруларната филтрација. Затоа, неговата клиничка вредност е најголема кога се користи во комбинација со други биомаркери, како

цистатин С и серумски креатинин, овозможувајќи попрецизна и мултидимензионална проценка на бубрежната функција.

Во нашата студија не беше утврдена статистички сигнификантна разлика во уринарните вредности на NGAL меѓу четирите етиолошки групи, ниту при иницијалната евалуација, ниту при контролниот преглед. Дополнително, анализата според стадиумите на хронична бубрежна болест (ХББ) покажа дека вредностите на NGAL беа покачени уште во стадиум 1 и не се разликуваа статистички значајно во споредба со стадиумите 2, 3а и 3б.

Овој наод може да се објасни со патофизиолошките карактеристики на пациентите во раните стадиуми на ХББ, особено кај оние со везикоуретерален рефлукс и рефлукс нефропатија. Кај овие пациенти, и покрај релативно зачуваната гломеруларна филтрација, често е присутно значајно тубулоинтерстицијално оштетување со формирање на бубрежни лузни. Бидејќи NGAL претставува чувствителен маркер на тубуларна повреда, неговите зголемени уринарни вредности можат да се детектираат уште во најраните стадиуми на болеста, независно од степенот на гломеруларната дисфункција.

Оттука, отсуството на јасна градација на вредностите на NGAL според стадиумите на ХББ укажува дека овој биомаркер повеќе ја одразува присутноста и тежината на тубулоинтерстицијалното оштетување, отколку степенот на намалување на гломеруларната филтрација. Ова е особено важно кај пациенти со рефлукс нефропатија, каде што структурното оштетување на бубрежниот паренхим може да биде диспропорционално во однос на клиничкиот стадиум на ХББ. Податоците добиени во нашата студија се во согласност со податоците од студијата на Devarajan P. каде авторот јасно нагласува дека NGAL е маркер на тубуларно и тубулоинтерстицијално оштетување и може да биде покачен уште во раните фази на хронична бубрежна болест, независно од eGFR, како и во студијата на Schellekens H et al каде детално ја објаснува улогата на NGAL како ранен индикатор на структурно оштетување на бубрежниот паренхим, особено во услови на хронично воспаление и лузнење, како што е рефлукс нефропатијата. [153-154]

Нашите резултати ја потврдуваат улогата на уринарниот NGAL како високо чувствителен биомаркер за рана детекција на тубуларно оштетување кај педијатриски пациенти со нефролошки заболувања. Неговата примена во клиничката пракса овозможува навремено идентификување на пациенти со зголемен ризик за бубрежна повреда и создава основа за

оптимизација на дијагностичкиот и терапевтскиот пристап. Дополнително, идни проспективни студии со сериски мерења се неопходни за понатамошна валидација на дијагностичката и прогностичката вредност на уринарниот NGAL во педијатриската нефролошка популација.

Уринарниот $\beta 2$ -микроглобулин претставува чувствителен и широко применуван биомаркер кај деца со хронични бубрежни заболувања, особено како индикатор за тубуларна и тубулоинтерстицијална оштета. Во нашата серија на пациенти со акутен пиелонефритис, везикоуретерален рефлукс и рефлуксна нефропатија, $\beta 2$ -микроглобулинот беше користен како маркер за проценка на паренхимската бубрежна оштета, со акцент на тубулоинтерстицијалните промени. Анализата на добиените податоци покажа дека кај овие пациенти се нотираат значително зголемени вредности на уринарниот $\beta 2$ -микроглобулин уште во иницијалната фаза на болеста, кои перзистираат и при следните контролни мерења. [155]

Дополнително, зголемени концентрации на $\beta 2$ -микроглобулин се регистрираат и во најраните стадиуми на хроничната бубрежна болест, кога гломеруларната филтрација сè уште се наоѓа во референтни граници. Ова укажува на неговата способност да детектира супклиничка тубуларна дисфункција пред појавата на значајно гломеруларно оштетување. Во комбинација со цистатин C, $\beta 2$ -микроглобулинот се квалификува како сигурен и комплементарен биомаркер за рана детекција и предикција на бубрежна оштета кај педијатриската популација. [156]

Во нашата студија, уринарниот $\beta 2$ -микроглобулин ($\beta 2\text{MG}$) беше анализиран и кај деца со нефротски синдром, (2 етиолошка група,). Детектиравме значително повисоки концентрации на уринарен $\beta 2\text{MG}$ кај пациентите со стероид-резистентен нефротски синдром во споредба со останатите пациенти. Овој наод укажува на изразена тубулоинтерстицијална оштета и можно постоење на тубуларна дисфункција, како и на потенцијална нефротоксичност поврзана со примената на калциневрински инхибитори, кои се често дел од терапевтскиот пристап кај оваа група пациенти.

При интерпретацијата на уринарните концентрации на $\beta 2\text{MG}$ неопходно е да се земат предвид возрастните разлики, бидејќи е познато дека овој биомаркер покажува физиолошки повисоки вредности кај неонатуси и доенчиња, со значителна варијација во зависност од возраста. Овој факт има суштинско значење за правилното клиничко толкување на

результатите. Во нашата серија беа вклучени осум деца на возраст под една година и кај сите беа регистрирани повисоки уринарни вредности на $\beta 2\text{MG}$, што е во согласност со податоците од литературата. [157]

Во нашата кохорта микроалбуминуријата на почетокот на болеста покажа минимално покачување $33.1 \pm 15.9 (\text{ug/mL})$, за да на контролниот преглед навлезе во рангот на референтните вредности $19.07 \pm 10.1 \text{ug/mL}$. Ова не корелира со движењето на серумски цистатин Ц кој иницијално покажува наголемени вредности. Со оглед на краткиот период на следење можеме да претоставиме дека микроалбуминуријата не кореспондира со краткото траење на акутната лезија. Одговор на ова прашање не можеме да го дадеме бидејќи е потребно подолго следење на пациенти со ХББ, а што не беше предмет на оваа студија.

Педијатриските студии за хронична бубрежна болест (ХББ) кај децата се многу јасни: микроалбуминуријата е еден од најзначајните биомаркери за следење на прогресијата на болеста. Еве преглед на тоа што велат водечките студии (како што е познатата CKiD - Chronic Kidney Disease in Children студија) за предиктивната моќ на албуминуријата: Микроалбуминуријата (обично дефинирана како сооднос на албумин/креатинин во урината помеѓу $30\text{--}300 \text{ mg/g}$) не е само симптом, туку и двигател на оштетувањето. Студиите покажуваат дека децата со повисоки нивоа на албуминурија имаат значително побрз пад на гломеруларната филтрација (eGFR).

Предикција на кардиоваскуларен ризик - Кај децата со ХББ, микроалбуминуријата е силен „предиктор“ за идни кардиоваскуларни компликации.

Таа укажува на генерализирана ендотелна дисфункција: Проблемот не е само во бубрезите, туку и во крвните садови. Лева вентрикуларна хипертрофија: Постои силна корелација помеѓу протеинуријата/албуминуријата и задебелувањето на срцевиот мускул кај педијатриските пациенти. Ова е евидентно посебно кај деца со САКУТ каде што паренхимските лузни кај рефлукс нефропатија се генератор на хипертензија. За зал во нашата студија само одреден број на пациенти со САКУТ во тек на дијагнозата и следењето имаа континуирано амбулаторно мерење на крвниот притисок (Холтер ТА), така да не можевме да ја корелираме микроалбуминуријата со хипетензијата и левовентрикуларната хипетрофија.

Микроалбуминуријата се јавува кај 20–40% од децата со одредени тубуларни нарушувања. Иако кај тубулопатиите доминираат „тубуларни протеини“ (како beta2микроглобулин), албуминот исто така се појавува во урината затоа што оштетените тубули не можат да го реапсорбираат дури и она мало количество албумин што нормално поминува низ гломерулот. Студијата на Combet i sor. покажа дека дури и кај состојби како идиопатска хиперкалциурија, која често води до тубуларно оштетување, микроалбуминуријата е значаен маркер за рана бубрежна дисфункција. [158]

Предиктивен карактер за прогресија - Кај тубулопатиите, микроалбуминуријата има специфична предиктивна вредност и е маркер за секундарно гломеруларно оштетување: постојаната тубулоинтерстицијална болест со тек на време предзвикува „лузни“ кои влијаат на гломерулите. Појавата на микроалбуминурија кај дете со тубулопатија (пр. Lowe синдром или Cystinosis) често предвидува почеток на пад на гломеруларната филтрација (eGFR). Менаџирањето на микроалбуминуријата кај деца со ДМ се разликува од она кај децата со други хронични бубрежни болести (ХББ), пред сè во пристапот кон дијагнозата, терапевтските цели и улогата на гликемиската контрола. Иако крајната цел кај сите е заштита на бубрегот (нефропротекција).

Прва линија на третман се АСЕ-инхибиторите (пр. Рамиприл, Еналаприл, Лизиноприл), дури и ако детето има нормален крвен притисок. Студиите покажуваат дека кај дијабетичарите овие лекови директно го намалуваат притисокот внатре во гломерулот и ја спречуваат прогресијата кон макроалбуминурија. Кај САКУТ и тубулопатии АСЕ-инхибиторите обично се воведуваат само ако има хипертензија или ако албуминуријата е многу висока. Кај некои тубулопатии (каде има губиток на соли), овие лекови може да бидат опасни бидејќи може дополнително да го намалат крвниот притисок и да предизвикаат акутно оштетување. Од тие причини праксата на Клиниката за детски болерсти е да се користи СДС-ПАГ електрофрезата во евалуација на деца со тубулопатии. Истата ни дава панорамски приказ на сите фракции, така да можеме прецизно да евидентираме излучување на гломеруларни или тубуларни протеини и врз база на елефорограмот да донесеме одлука за воведување на терапија со АСЕ инхибитори. [159]

Уринарните биомаркери овозможуваат директен увид во патофизиолошките процеси во бубрежниот паренхим, особено во однос на тубуларната дисфункција, интерстицијалната инфламација и фиброзата. Нискомолекуларните протеини, ензимите и структурните

протеини кои се екскретираат во урината често се зголемуваат уште во најраните стадиуми на ХББ, пред појавата на значајни промени во гломеруларната филтрација. Со тоа, тие претставуваат потенцијални предиктори за прогресија на болеста и ризик од развој на терминална бубрежна слабост.

Кај децата, дополнително значење има фактот што уринарните биомаркери се лесни за добивање, неинвазивни и погодни за повторени мерења, што е особено важно за долгорочно следење. Сепак, при нивната клиничка примена неопходно е да се земат предвид возрасно-зависните варијации, физиолошката незрелост на тубуларната функција кај помалите деца, како и влијанието на основната етиологија на ХББ. Комбинираната употреба на повеќе уринарни биомаркери може да обезбеди попрецизна проценка на степенот и типот на бубрежната оштета, надминувајќи ги ограничувањата на поединечните параметри. [160]

7. ЗАКЛУЧОЦИ

Студијата е спроведена во период од 1 јануари 2019 година до 31 декември 2024 година на ЈЗУ Универзитетска Клиника за детски болести во Скопје. Опфатени севкупно 170 деца со хронична бубрежна болест (ХББ) при што доминира машкиот пол. Пациентите се на возраст од 2 месеци до 16 години. Пациентите се поделени во четири етиолошки групи: Конгенитални аномалии на бубрезите и уринарниот тракт (САКУТ), Гломерулонефрити, Тубулопатии, Други нефро-уролошки заболувања.

Евалуацијата е изведена на одветочки: иницијално (при поставување на дијагнозата) и на контролен преглед (по период од 1 до 3 месеци), откако е постигната клиничко-биохемиска стабилизација. Студијата го анализира ефектот на раната агресивна интервенција врз клиничкиот статус и движењето на биомаркерите.

Параметри на истражување: Клинички: соматски раст, едеми, хипертензија и хематурија. Биохемиски: серумски електролити, ацидобазен статус, деградациони продукти (уреа, креатинин, урична киселина) и протеинурија. Специфични биомаркери: Серумски Цистатин Ц, микроалбуминурија, NGAL и $\beta 2$ -микроглобулин.

Анализа на соматскиот раст покажа сигнификантна разлика кај децата со ХББ во зависност од етиологијата на заболувањето при што децата со вродени (негломеруларни) заболувања, односно САКУТ групата, се најзасегнати и најчесто се презентираат со низок раст уште при самата дијагноза додека кај децата со гломеруларни болести, растот обично се засегнува подоцна во текот на болеста, често како секундарна последица на применетата терапија со кортико стероиди.

Хипертензијата е исклучително честа кај нашите испитаници при првичната дијагноза, 51.18% од пациентите имале покачен систолен, а 32.35% покачен дијастолен притисок. Анализата не покажа статистички значајна разлика во преваленцата на хипертензија помеѓу четирите етиолошки групи. Со соодветна медицинска интервенција, на контролниот преглед дојде до сигнификантно намалување на процентот на пациенти со хипертензија (систолен притисок на 32.35%, а дијастолен на 8.23%).

Студијата докажа дека иницијалната презентација на ХББ често содржи реверзибилна компонента (акутна врз хронична бубрежна лезија). Благодарение на раната агресивна интервенција и корекција на аметаболичните нарушувања, стадиумот на болеста кај

пациентите сигнификантно се подобри на контролниот преглед ($p < 0.000001$). Најголем дел од децата кои првично биле во стадиум 2, 3А или 3Б, по интервенцијата биле рекатегоризирани во понизок стадиум, што беше особено евидентно кај доенчињата под една година.

Анализата на протеинуријата покажа значаен пад на просечната протеинурија од 172.07 мг/л на 107.52 мг/л на контролниот преглед. Пропорцијата на пациенти со покачена протеинурија се намали од 56.47% на само 11.18% по воведувањето на стандардни мерки, вклучувајќи и РААС блокада (рамиприл, еналаприл). Студијата ја истакнува важноста на СДС-ПАГЕ електрофорезата за прецизна детекција на тубуларна протеинурија и правилно одлучување за започнување со РААС инхибиција.

Серумски Цистатин Ц: Покажа повисоки иницијални вредности кои кореспондираат со тежината на акутната лезија и се намалуваат по интервенцијата паралелно со подобрувањена eGFR и не кореспондираат со вредностите на серумскиот креатинин. Во нашата студија беше особено корисен кај деца со *spina bifida* и нефротски синдром каде креатининот не е сигурен маркер.

Микроалбуминурија: Покажа минимално покачување иницијално, но брзо се врати во нормалана контролата, што сугерира дека овој маркер можеби некореспондира целосно со кратко трајните акутни лезии.

$\beta 2$ -микроглобулин се потврди како сигурен биомаркер за предикција на рана бубрежна оштета, бидејќи неговите вредности се зголемени дури и кога гломеруларната филтрација е во референтни граници. Кај деца под една година, вредностите на $\beta 2$ -микроглобулин беа повисоки што е резултат на физиолошката незрелост.

Уринарните вредности на NGAL беа сигнификантно повисоки на почетокот и останаа покачени дури и во Стадиум 1 на ХББ, што укажува на неговата улога како маркер за рано тубулоинтерстицијално оштетување (особено кај рефлукс нефропатија).

Интеграцијата на современите биомаркер и во иницијалната евалуација на децата со ХББ претставува клучен чекор за прецизна дијагностика и правилна стадијација на болеста. Студијата потврдува дека биомаркерите како NGAL и $\beta 2$ -микроглобулин овозможуваат детекција на бубрежно оштетување во најраните фази (Стадиум 1 често останува препознаено со стандардните биохемиски методи.

Примената на серумскиот цистатин С обезбедува посигурна и попрецизна проценка на eGFR во критичниот иницијален период, елиминирајќи ги варијациите поврзани со мускулната маса, кои го прават серумскиот креатинин помалку чувствителен и помалку прецизен маркер кај одредени педијатриски групи.

Идентификацијата на реверзибилна компонента на бубрежното оштетување се олеснува преку анализата на динамиката на вредностите на цистатин С и NGAL помеѓу иницијалниот и контролниот преглед. Овој пристап овозможува разликување на акутна бубрежна лезија надоврзана на хроничната болест и создава услови, преку рана и агресивна медицинска интервенција, значителен дел од пациентите да бидат рекатегоризирани во понизок стадиум на хронична бубрежна болест.

Насочувањето на терапијата се унапредува со употребата на β 2-микроглобулин и СДС-ПАГЕ електрофорезата во иницијалниот менаџмент, кои имаат клучна улога во прецизната карактеризација на протеинуријата (тубуларна наспроти гломеруларна). Оваа дијагностичка стратегија директно влијае врз безбедноста, времето и индикацијата за воведување на нефропротективна терапија со РААС инхибитори.

Во целина, биомаркерите анализирани во оваа студија се потврдија како незаменливи алатки за персонализиран дијагностичко-терапевтски пристап, овозможувајќи брза и рационална транзиција од општа клиничка дијагноза кон прецизно дефиниран и етиолошки насочен терапевтски план. Овој пристап резултира со значајно подобрување на клиничкиот и биохемискиот статус кај децата со хронична бубрежна болест.

Серумскиот цистатин Ц претставува чувствителен, сигурен и ранен биомаркер за проценка на гломеруларната филтрација кај деца со хронична бубрежна болест. За разлика од креатининот, неговите нивоа се помалку зависни од возраста, полот, мускулната маса и нутритивниот статус, што го прави особено погоден за педијатриската популација. Серумскиот цистатин Ц овозможува порана детекција на намалена бубрежна функција, попрецизна проценка на стадиумот на болеста и подобро следење на прогресијата на ХББ. Вклучувањето на серумскиот цистатин Ц, самостојно или во комбинација со уринарните биомаркери, ја подобрува клиничката проценка и може да придонесе кон навремени терапевтски интервенции и подобар долгорочен исход кај децата со хронична бубрежна болест.

8. ЛІТЕРАТУРА

- [1] Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet*. 2017 Mar 25;389(10075):1238-1252. [PubMed]
- [2] Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet*. 2012 Jan 14;379(9811):165-80. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60178-5. PMID: 21840587.
- [3] Eckardt KU, Coresh J, Devuyst O, Johnson RJ, Köttgen A, Levey AS, Levin A. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *Lancet*. 2013 Jan 12;382(9887):158-69. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60439-0. PMID: 23727165.
- [4] Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, Saran R, Wang AY, Yang CW. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet*. 2013 Jul 20;382(9888):260-72. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60687-X. PMID: 23727169.
- [5] Couser WG, Remuzzi G, Mendis S, Tonelli M. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney Int*. 2011 May;80(12):1258-70. doi: 10.1038/ki.2011.368. PMID: 21881551.
- [6] Levin A, Stevens PE, Bilous RW, Coresh J, De Francisco ALM, De Jong PE, Griffith KE, Hemmelgarn BR, Iseki K, Lamb EJ, Levey AS, Riella MC, Shlipak MG, Wang H, White CT, Winearls CG. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2013 Jan;3(1):1-150. doi: 10.1038/kisup.2012.73. PMID: 25018960; PMCID: PMC4089593.
- [7] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* (2011). 2017 Jun;7(1):1-59. doi: 10.1016/j.kisu.2017.04.001. PMID: 28646995; PMCID: PMC5573307.
- [8] James MT, Hemmelgarn BR, Tonelli M. Early recognition and prevention of chronic kidney disease. *Lancet*. 2010 Aug 28;376(9736):1296-309. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61272-0. PMID: 20727573.
- [9] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease.

Kidney Int Suppl. 2013 Jan;3(1):1-150. doi: 10.1038/kisup.2012.73. PMID: 25018960; PMCID: PMC4089593.

[10] Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, House A, Rabbat C, Fok M, McAlister F, Garg AX. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Jun;17(7):2034-47. doi: 10.1681/ASN.2005101085. PMID: 16738019.

[11] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3: 1–150.

[12] Eckardt KU, Berns JS, Rocco MV, Kasiske BL. Definition and classification of CKD: the debate should be about patient prognosis—a position statement from KDOQI and KDIGO. *Am J Kidney Dis*. 2009;53:915–920. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.04.001. - DOI - PubMed

[13] Warady B.A, Chadha V. Chronic kidney disease in children: the global perspective. *Pediatr Nephrol*. 2007; 22: 1999-2009.

[14] Baum M: Overview of chronic kidney disease in children. *Curr Opin Pediatr* 2010;22:158-160.

[15] Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic kidney disease. *The lancet*. 2017;389(10075):1238–52. [PubMed] [Google Scholar]

[16] Bek K, Akman S, Bilge I, Topaloğlu R, Çalışkan S, Peru H, Cengiz N, Söylemezoğlu O. Chronic kidney disease in children in Turkey. *Pediatr Nephrol*. 2009;24:797–806. doi: 10.1007/s00467-008-0998-4. - DOI - PubMed

[17] Stern-Zimmer M, Calderon-Margalit R, Skorecki K, Vivante A. Childhood risk factors for adulthood chronic kidney disease. *Pediatric Nephrology*. 2020:1–10. doi: 10.1007/s00467-020-04611-6 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

[18] Harambat J, et al: Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol* 2012;27:363-373.

[19] Saran R., Robinson B., Abbott K.C., et al. US Renal Data System 2019 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2020;75:A6–A7. [PubMed] [Google Scholar]

[20] E, Berg U, Hansson S. Epidemiology of chronic renal failure in children: a report from Sweden 1986–1994. Swedish Pediatric Nephrology Association. *Pediatr Nephrol*. 1997;11:438–442. doi: 10.1007/s004670050312. - DOI – PubMed

- [21] Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis.* 2003;41:1–12. [Abstract] [Google Scholar]
- [22] Aitken G.R., Roderick P.J., Fraser S., et al. Change in prevalence of chronic kidney disease in England over time: comparison of nationally representative cross-sectional surveys from 2003 to 2010. *BMJ Open.* 2014;4 [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- [23] Murphy D., McCulloch C.E., Lin F., et al. Trends in prevalence of chronic kidney disease in the United States. *Ann Intern Med.* 2016;165:473–481. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- [24] Hallan S.I., Ovrehus M.A., Romundstad S., et al. Long-term trends in the prevalence of chronic kidney disease and the influence of cardiovascular risk factors in Norway. *Kidney Int.* 2016;90:665–673. [PubMed] [Google Scholar]
- [25] Larkins NG, Teixeira-Pinto A, Craig JC, Kennedy SE, Ma A, Balachandran AA, Venuthurupalli SK, Chung Y, Brown EA, Blydt-Hansen TD, Wühl E, Furth SL, Samuel S, Gutman T, Sinha A, Jankauskiene A, Lorenzo AJ, Filler G, Gipson DS, Ju A, Teo SH, Webb NJA, Alexander SI, Tong A. Defining pediatric CKD for the objective of standardized reporting of epidemiology and outcomes: a systematic review. *Kidney Int.* 2022 Jan;101(1):47-56. doi: 10.1016/j.kint.2021.06.028. PMID: 34375508.
- [26] McKenna AM, Keating LE, Vigneux A, Stevens S, Williams A, Geary DF. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *J Paediatr Child Health.* 2016 Feb;52(2):151-7. doi: 10.1111/jpc.13078. PMID: 26332774.
- [27] Plumb L, Boother EJ, Caskey FJ, Sinha MD, Ben-Shlomo Y (2020) The incidence of and risk factors for late presentation of childhood chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 15:e0244709.
- [28] Drey N., Roderick P., Mullee M., et al. A population-based study of the incidence and outcomes of diagnosed chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003;42:677–684. [PubMed] [Google Scholar]
- [29] Harada R, Hamasaki Y, Okuda Y, Hamada R, Ishikura K (2022) Epidemiology of pediatric chronic kidney disease/kidney failure: learning from registries and cohort studies. *Pediatr Nephrol* 37:1215–1229

- [30] Ardissino G, Daccò V, Testa S, Bonaudo R, Claris-Appiani A, Taioli E, Marra G, Edefonti A, Sereni F, ItalKid Project (2003) Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the ItalKid project. *Pediatrics* 111(4 Pt 1):e382-387
- [31] Peco-Antic A, Bogdanovic R, Paripovic D, Paripovic A, Kocev N, Golubovic E, Milosevic B, Serbian Pediatric Registry of Chronic Kidney Disease (SPRECKID) (2012) Epidemiology of chronic kidney disease in children in Serbia. *Nephrol Dial Transplant* 27:1978–1984
- [32] 7. Mills K.T., Xu Y., Zhang W., et al. A systematic analysis of worldwide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010. *Kidney Int.* 2015;88:950–957. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- [33] Silbiger S.R., Neugarten J. The impact of gender on the progression of chronic renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1995;25:515–533. [PubMed] [Google Scholar]
- [34] Hsu C.Y., Lin F., Vittinghoff E., et al. Racial differences in the progression from chronic renal insufficiency to end-stage renal disease in the United States. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14:2902–2907. [PubMed] [Google Scholar]
- [35] Rostand S.G., Kirk K.A., Rutsky E.A., et al. Racial differences in the incidence of treatment for end-stage renal disease. *N Engl J Med.* 1982;306:1276–1279. [PubMed] [Google Scholar]
- [36] Vieira JM Jr, Mantese OC, Mendes GE, Clemente WT, Neves PD, Fernandes PC, Neves MF, Santana A, Vianna HR. Clinical and epidemiological aspects of children and adolescents with chronic kidney disease in a referral hospital. *J Bras Nefrol.* 2016 Oct-Dec;38(4):447-455. doi: 10.5935/0101-2800.20160073. PMID: 28001189.
- [37] Wong CS, Gipson DS, Gillen DL, Emerson S, Koepsell T, Sherrard DJ, Watkins SL, Stehman-Breen C. Anthropometric measures and risk of death in children with end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis.* 2000 Dec;36(6):811-9. doi: 10.1053/ajkd.2000.19602. PMID: 11096040.
- [38] Safdar OY, Al-Dulami T. Epidemiology of chronic kidney disease among pediatric patients attending a tertiary care center. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2016 Sep;27(5):999-1006. doi: 10.4103/1319-2442.190841. PMID: 27752013.
- [39] Sirin A, Emre S, Alpay H, Nayir A, Bilge I, Tanman F. Etiology of chronic renal failure in Turkish children. *Pediatr Nephrol.* 1995;9:549–552. [PubMed] [Google Scholar]
- [40] Gulati S, Mittal S, Gupta RK (1999) Etiology and outcome of chronic renal failure in Indian children. *Pediatr Nephrol* 13:594–596

- [41] Becherucci F, Lazzeri E, Lasagni L et al.. Renal progenitors and childhood: from development to disorders. *Pediatr Nephrol* 2014; 29: 711–719 [PubMed] [Google Scholar]
- [42] Vivante A, Hildebrandt F. Exploring the genetic basis of early-onset chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2016; 12: 133–146 [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- [43] Cain JE, Di Giovanni V, Smeeton J et al.. Genetics of renal hypoplasia: insights into the mechanisms controlling nephron endowment. *Pediatr Res* 2010; 68: 91–98 [PubMed] [Google Scholar]
- [44] Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *The Lancet*. 2003;362(9384):629-639. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14184-0.
- [45] Mubarak M, Lanewala A, Kazi JI, Akhter F, Sher A, Fayyaz A. Steroid-resistant nephrotic syndrome: impact of histopathology on management and outcome. *Pediatric Nephrology*. 2019;34(3):451-457. DOI: 10.1007/s00467-018-4093-3.
- [46] Bagga A, Mantan M. Nephrotic syndrome in children. *Indian Journal of Medical Research*. 2005;122(1):13-28.
- [47] Gahl WA, Thoene JG, Schneider JA. Cystinosis. *New England Journal of Medicine*. 2002;347(2):111-121. DOI: 10.1056/NEJMra020552.
- [48] Levtschenko EN, van den Heuvel LP, Emma F. Nephropathic cystinosis: an update. *Current Opinion in Pediatrics*. 2015;27(2):203-210. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000185.
- [49] Bjornstad P, Cherney DZ, Maahs DM. Early diabetic nephropathy in type 1 diabetes: new insights. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity*. 2014;21(4):279-286. DOI: 10.1097/MED.0000000000000086.
- [50] Bjornstad P, Cherney DZ, Maahs DM. Early diabetic nephropathy in type 1 diabetes: new insights. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity*. 2014;21(4):279-286. DOI: 10.1097/MED.0000000000000086.
- [51] Koff SA, Peller PA. Diagnostic criteria for assessing obstruction in the newborn with unilateral hydronephrosis using the renal growth-renal function chart. *J Urol*. 1995;154:662–6.
- [52] Roth KS, Carter WH Jr, Chan JC. Obstructive nephropathy in children: Long term progression after relief of posterior urethral valve *Pediatrics*. 2001;107:1004–10
- [53] Foxman B, Brown P. Epidemiology of urinary tract infections: transmission and risk factors, incidence, and costs. *Infect Dis Clin North Am*. 2003;17:227–241. [PubMed] [Google Scholar]

- [54] Painsil E. Update on recent guidelines for the management of urinary tract infections in children: the shifting paradigm. *Curr Opin Pediatr*. 2013;25:88–94. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- [55] Zorc JJ, Kiddoo DA, Shaw KN. Diagnosis and management of pediatric urinary tract infections. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18:417–422. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- [56] Patzer L. Nephrotoxicity as a cause of acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol*. 2008;23(12):2159–2173. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- [57] Moffett BS, Goldstein SL. Acute kidney injury and increasing nephrotoxic-medication exposure in noncritically-ill children. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(4):856–863. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- [58] Joseph A, Cointe A, Mariani Kurkdjian P, Rafat C, Hertig A. Shiga Toxin-Associated Hemolytic Uremic Syndrome: A Narrative Review. *Toxins (Basel)*. 2020 Jan 21;12(2) [PMC free article] [PubMed]
- [59] Palma LMP, Vaisbich-Guimarães MH, Sridharan M, Tran CL, Sethi S. Thrombotic microangiopathy in children. *Pediatr Nephrol*. 2022 Sep;37(9):1967-1980. [PMC free article] [PubMed]
- [60] Barregard L, Trachtenberg F, McKinlay S. Renal effects of dental amalgam in children: the New England children's amalgam trial. *Environ Health Perspect*. 2008;116:394–399. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- [61] Bernard AM, Vyskocil A, Roels H, Kriz J, Kodl M, Lauwerys R. Renal effects in children living in the vicinity of a lead smelter. *Environ Res*. 1995;68:91–95. [PubMed] [Google Scholar]
- [62] Black MJ, Sutherland MR, Gubhaju L, Kent AL, Dahlstrom JE, Moore L. When birth comes early: effects on nephrogenesis. *Nephrology (Carlton, Vic.)*. (2013) 18:180–2. 10.1111/nep.12028 - DOI – PubMed
- [63] Hinchliffe SA, Lynch MR, Sargent PH, Howard CV, Van Velzen D. The effect of intrauterine growth retardation on the development of renal nephrons. *Br J Obstet Gynaecol*. (1992) 99:296–301. 10.1111/j.1471-0528.1992.tb13726.x - DOI – PubMed
- [64] Noone, D.G.; Iijima, K.; Parekh, R. Idiopathic nephrotic syndrome in children. *Lancet* 2018, 392, 61–74, Erratum in *Lancet* 2018, 392, 282. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]

- [65] Liu, I.D.; Willis, N.S.; Craig, J.C.; Hodson, E.M. Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019, 2019, CD003594. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
- [66] Becherucci F, Roperto RM, Materassi M, Romagnani P. Chronic kidney disease in children. *Clinical kidney journal.* 2016 Aug 1; 9(4):583-91.
- [67] Mahesh S, Kaskel F. Growth hormone axis in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2008 Jan;23(1):41-8.
- [68] Greenbaum LA, Del Rio M, Bamgbola F, Kaskel F. Rationale for growth hormone therapy in children with chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2004 Oct;11(4):377-86.
- [69] Barletta GM, Flynn J, Mitsnefes M, et al. Heart rate and blood pressure variability in children with chronic kidney disease: a report from the CKiD study. *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)* 2014;29(6):1059–1065.
- [70] Dionne JM. Evidence-based guidelines for the management of hypertension in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)* 2015;30(11):1919–1927.
- [71] Vande Walle J.G.J. Donckerwolcke R.A. Koomans H.A. Pathophysiology of edema formation in children with nephrotic syndrome not due to minimal change disease. *J Am Soc Nephrol.* 1999; 10(2): 323–331.
- [72] Vande Walle J.G. Donckerwolcke R.A. van Isselt J.W. Derkx F.H.M. Joles J.A. Koomans H.A. Volume regulation in children with early relapse of minimal-change nephrosis with or without hypovolemic symptoms. *Lancet.* 1995; 346(8968): 148–152.
- [73] Jhamb M, Weisbord SD, Steel JL, Unruh M. Fatigue in patients receiving maintenance dialysis: a review of definitions, measures, and contributing factors. *Am J Kidney Dis.* 2008 Aug;52(2):353–365. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- [74] Goldstein SL, Gerson AC, Goldman CW, Furth S. Quality of life for children with chronic kidney disease. *Seminars in nephrology.* 2006 Mar;26(2):114–117. [PubMed] [Google Scholar]
- [75] Michio Fukuda, Masahiro Motokawa, Sota Miyagi, Kinya Sengo, Wataru Muramatsu, Nobuo Kato, Takeshi Usami, Atsuhiko Yoshida, Genjiro Kimura Polynocturia in chronic kidney disease is related to natriuresis rather than to water diuresis *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 21, Issue 8, August 2006, Pages 2172–2177, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfl165>

- [76] Moreno JA, Martin-Cleary C, Gutierrez E, Rubio-Navarro A, Ortiz A, Praga M, et al. Haematuria: the forgotten CKD factor? *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27:28–34. [PubMed] [Google Scholar]
- [77] Leung AK, Wong AH, Barg SS. Proteinuria in children: evaluation and differential diagnosis. *Am Fam Physician* 2017;95 (4):248–254 [PubMed] [Google Scholar]EH, Harvey Bruce III.
- [78] Sevillano AM, Gutierrez E, Yuste C, Caverio T, Merida E, Rodriguez P, et al. Remission of hematuria improves renal survival in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28:3089–99. [PubMed] [Google Scholar]
- [79] G. Klaus, A. Watson, A. Edefonti, M. Fischbach, K. Rönnholm, F. Schaefer,4 E. Simkova, C. J. Stefanidis,V. Strazdins, J. Vande Walle, C. Schröder, A. Zurowska, and M. EkimPrevention and treatment of renal osteodystrophy in children on chronic renal failure: European guidelines*Pediatr Nephrol.* 2006 Feb; 21(2): 151–159.
- [80] Cases A., Egocheaga M.I., Tranche S., Pallarés V., Ojeda R., Górriz J.L., Portolés J.M. Anemia of chronic kidney disease: Protocol of study, management and referral to Nephrology. *Nefrologia.* 2018;38:8–12. doi: 10.1016/j.nefro.2017.09.004. [PubMed] [Google Scholar]
- [81] Babitt J.L., Lin H.Y. Mechanisms of anemia in CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2012;23:1631–1634. doi: 10.1681/ASN.2011111078.
- [82] Arnold J, Sims D, Ferro CJ. Modulation of stroke risk in chronic kidney disease. *Clin Kidney J.* (2016) 9:29–38. doi: 10.1093/ckj/
- [83] Rubin MF, Rosas SE, Chirinos JA, Townsend RR. Surrogate markers of cardiovascular disease in CKD: what's under the hood? *Am J Kidney Dis.* 2011; 57: 488-497.
- [84] Mandy Wan, Lillian King,Natasha Baugh, Zainab Arslan, Evelien Snauwaert, Fabio Paglialonga, and Rukshana Shroff Gutted: constipation in children with chronic kidney disease and on dialysis *Pediatr Nephrol.* 2023; 38(11): 3581–3596.
- [85] Aoto H, Nakatani H, Kanayama S, Okada SI, Fukada M, Hanaki K. Qualitative analysis of the psychosocial adaptation process in children with chronic kidney disease: toward effective support during transition from childhood to adulthood. *Yonago Acta Med.* 2018;61:166–74.
- [86] Watson AR. Psychosocial support for children and families requiring renal replacement therapy. *Pediatr Nephrol.* 2014;29:1169–74.

- [87] National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002 Feb. 39(2 Suppl 1):S1-266.
- [88] George J. Schwartz, Work DF. Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:1832-1843.
- [89] George J. Schwartz, Muñoz A, Schneider MF, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(3):629-637.
- [90] Gao A, Cachat F, Faouzi Met al. Comparison of the glomerular filtration rate in children by the new revised Schwartz formula and a new generalized formula. *Kidney Int* 2013;83:524–30. 10.1038/ki.2012.388. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#).
- [91] Andrew S. Levey, Inker LA, Coresh J. GFR estimation: from physiology to public health. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(5):820–834.
- [92] Adeera Levin, Ahmed SB, Carrero JJ, et al. Executive summary of the KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International.* 2024;105:684-701
- [93] Steven J. Chadban, Ahn C, Axelrod DA, et al. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation. *Transplantation.* 2020;104(Suppl 1):S11-S103.
- [94] Panzarino V, Lesser J, Ayestaran Cassani F. Pediatric chronic kidney disease. *Advances in Pediatrics.* 2022;69:123-132
- [95] Gimpel C, Avni FE, Breysem L, et al. Imaging of Kidney Cysts and Cystic Kidney Diseases in Children: An International Working Group Consensus Statement. *Radiology.* 2019;290(3):769-782.
- [96] Aldughiem A. Imaging Diagnosis of Major Kidney and Urinary Tract Disorders in Children. *Medicina (Kaunas).* 2025;61(4):696.
- [97] Emma F., Goldstein S.L., Bagga A., Bates C.M., Shroff R., editors. *Pediatric Nephrology.* 8th ed. Springer; Cham, Switzerland: 2022. Diagnostic imaging in pediatric nephrology; pp. 173–211.
- [98] Viteri B., Calle-Toro J.S., Furth S., Darge K., Hartung E.A., Otero H. State-of-the-Art Renal Imaging in Children. *Pediatrics.* 2020;145:e20190829. doi: 10.1542/peds.2019-0829. - [DOI](#) - [PMC](#) - [PubMed](#)

- [99] Benito S, Unceta N, Maciejczyk M, et al. Revealing novel biomarkers for diagnosing chronic kidney disease in pediatric patients. *Scientific Reports*. 2024;14:11549.
- [100] Jayasinghe K, Stark Z, Kerr PG, Gaff C, Martyn M, Whitlam J, Creighton B, Donaldson E, Hunter M, Jarmolowicz A et al (2021) Clinical impact of genomic testing in patients with suspected monogenic kidney disease. *Genet Med* 23:183–191
- [101] Bullich G, Domingo-Gallego A, Vargas I, Ruiz P, Lorente-Grandoso L, Furlano M, Fraga G, Madrid A, Ariceta G, Borregan M et al (2018) A kidney-disease gene panel allows a comprehensive genetic diagnosis of cystic and glomerular inherited kidney diseases. *Kidney Int* 94:363–371.
- [102] Mastrangelo A, Paglialonga F, Edefonti A (2014) Assessment of nutritional status in children with chronic kidney disease and on dialysis. *Pediatr Nephrol* 29:1349–1358. <https://doi.org/10.1007/s00467-013-2612-7>
- [103] Wenderfer SE, Gaut JP (2017) Glomerular diseases in children. *Adv Chronic Kidney Dis* 24:364–371. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2017.09.005>
- [104] Rees L, Schaefer F, Schmitt CP et al (2017) Chronic dialysis in children and adolescents: challenges and outcomes. *Lancet Child Adolesc Health* 1:68–77. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(17\)30018-4](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(17)30018-4).
- [105] Joshi S., Hashmi S., Shah S., Kalantar-Zadeh K. Plant-Based Diets for Prevention and Management of Chronic Kidney Disease. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens*. 2020;29:16–21. doi: 10.1097/MNH.0000000000000574. [DOI] [PubMed] [Google Scholar].
- [106] Greenbaum LA, et al. Long-term outcomes of chronic kidney disease in children: the CKiD study. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2020;15(4):605–613.
- Ardissino G, et al.
- [107] Predictors of progression to kidney failure in children with chronic kidney disease. *Kidney International Reports*. 2022;7(5):1047–1056.
- [108] Staples AO, et al. Risk factors for progression of chronic kidney disease in children. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2021;32(7):1793–1804.
- [109] Warady BA, Chadha V. Chronic kidney disease in children: the global perspective. *Kidney International*. 2021;100(4):764–774.
- [110] Sandokji I, Xu Y, Denburg MR, et al. Current and novel biomarkers of progression risk in children with chronic kidney disease. *Kidney and Blood Pressure Research*. 2024;49(1):1–12.

- [111] Denburg MR, et al. Biomarkers of kidney disease progression in children with chronic kidney disease. *American Journal of Kidney Diseases*. 2016;68(4):582–590.
- [112] Guzzi F, Cirillo L, Ruggiero B, et al. Biomarkers of kidney injury and repair in chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2021;36(3):403–412.
- [113] Shlipak MG, Matsushita K, Ärnlöv J, et al. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(10):932–943.
- [114] Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, et al. New creatinine- and cystatin C–based equations to estimate GFR without race. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(19):1737–1749.
- [115] Skidmore M, Spencer S, Desborough R, et al. Cystatin C as a marker of kidney function in children. *Biomolecules*. 2024;14(8):987.
- [116] Greenbaum LA, Schneider MF, Kaskel F, et al. Albuminuria and kidney disease progression in children with chronic kidney disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2021;16(4):587–595.
- [117] Hamada R, et al. Urinary β 2-microglobulin as a biomarker of tubular dysfunction in pediatric CAKUT-related CKD. *Pediatric Nephrology*. 2023;38:515-524.
- [118] Gupta RK, Shastry AB, Hari P, et al. Urinary NGAL as a biomarker for early detection of kidney injury in pediatric chronic kidney disease. *Pediatric Nephrology*. 2020;35(12):2463–2472.
- [119] Chen X, Zhao C, Zheng Y, et al. Predictive value of urinary NGAL on renal outcome in pediatric CKD: a prospective cohort study. *American Journal of Kidney Diseases*. 2021;77(4):565–575.
- [120] Flynn JT, Mitsnefes M, Pierce C, et al. Blood pressure in children with chronic kidney disease: a report of the Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) prospective cohort study. *Hypertension*. 2008;52(4):631–637.
- [121] Wühl E, Trivelli A, Picca S, et al. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(17):1639–1650.
- [122] Schaefer F, Doyon A, Azukaitis K, et al. Cardiovascular comorbidity in children with chronic kidney disease (4C study): objectives, design, and methodology. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2012;7(3):461–468.
- [123] Cousin E., et al. Growth in children with chronic kidney disease: a report from the CKiD cohort. *Pediatric Nephrology* . 2014; 29(10):1987–1995.

- [124] Wong C. S., et al. The magnitude of growth failure in children with chronic kidney disease. *Current Opinion in Pediatrics*. 2000; 12(2):155–160.
- [125] Rodig N. M., et al. Growth in children with chronic kidney disease: a report from the CKiD Study. *Pediatrics*. 2014; 133(5):e1418–e1426.
- [126] Emma F., et al. Nephropathic cystinosis: an international consensus document. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2014; 29(4):855–863.
- [127] Betz R., et al. Height, growth, and pubertal development in children with chronic kidney disease. *Pediatric Nephrology*. 2013; 28(7):1129–1136.
- [128] Todisco T, Ubertini GM, Bizzarri C, Loche S, Cappa M. Chronic Kidney Disease and Growth Failure in Children. *Children*. 2024;11(7):808.
- [129] Atkinson MA, et al. Iron deficiency in the Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) cohort. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2010;5(8):1353–1359.
- [130] Yilmaz K., Dursun I., Dusunsel R., et al. Magnesium levels in children with chronic kidney disease stages 1–3. *Revista Nefrología, Diálisis y Trasplante*. 2021;41(1):36–41.
- [131] Jung J., Lee K. H., Park E., et al. Mineral bone disorder in children with chronic kidney disease: Data from the KNOW-Ped CKD (Korean cohort study for outcome in patients with pediatric chronic kidney disease). *Frontiers in Pediatrics*. 2023;11:994979.
- [132] Chen N, Wu X, Ding X, et al. Sevelamer carbonate lowers serum phosphorus effectively in haemodialysis patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-titration study. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(1):152-160.
- [133] Cadnapaphornchai MA, Masoumi A, McFann K, Schrier RW. Proteinuria in children with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018 Oct;13(10):1558–65. doi:10.2215/CJN.00730118. PMID: 30302987.
- [134] Hogg RJ. Proteinuria and progression of pediatric chronic kidney disease: lessons from recent clinical studies. *Pediatr Nephrol*. 2016 Sep;31(9):1391–401. doi:10.1007/s00467-016-3418-5. PMID: 27350622.
- [135] Ingelfinger JR, Chernin G. Renin angiotensin aldosterone inhibitors in the treatment of proteinuria in children with congenital anomalies of the kidney and urinary tract: more evidence needed. *Pediatr Nephrol*. 2023 Aug;38(9):2153–5. doi:10.1007/s00467-023-05849-3. PMID: 37577983.

- [136] Brodehl J, Gellissen K, Weber HP. Tubular proteinuria in children without other defects of renal function. *Eur J Pediatr*. 1985;144(2):183–8. doi:10.1007/BF00441477. PMID: 4010847. Vehaskari VM, Rapola J. Proteinuria in children: evaluation and differential diagnosis. *Am Fam Physician*. 2017 Feb 15;95(4):248–54.
- [137] Mattoo TK, Mahmoud MA. Hematuria and proteinuria in children. *Front Pediatr*. 2019 Mar;7:70. doi:10.3389/fped.2019.00070. PMID: 30941253; PMCID: PMC6494107.
- [138] Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem*. 2002;48(5):699–707.
- [139] Grubb A, Horio M, Hansson LO, et al. Generation of a new cystatin C–based estimating equation for glomerular filtration rate. *Scand J Clin Lab Invest*. 2014;74(1):1–8.
- [140] Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2002;40(2):221–226.
- [141] Filler G, Lepage N. Cystatin C adaptation in pediatrics. *Pediatr Nephrol*. 2017;32(4):595–607.
- [142] Selistre L, De Souza V, Cochat P, et al. GFR estimation in adolescents and young adults. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(6):989–996.
- [143] Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, et al. New creatinine- and cystatin C–based equations to estimate GFR without race. *N Engl J Med*. 2021;385(19):1737–1749.
- [144] Filler G, Lepage N. Cystatin C adaptation in pediatrics. *Pediatr Nephrol*. 2017;32(4):595–607.
- [145] Grubb A, Horio M, Hansson LO, et al. Generation of a new cystatin C–based estimating equation for glomerular filtration rate. *Scand J Clin Lab Invest*. 2014;74(1):1–8.
- [146] Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, et al. New creatinine- and cystatin C–based equations to estimate GFR without race. *N Engl J Med*. 2021;385(19):1737–1749.
- [147] Hains DS, Baum M. Nephrology of spina bifida. *Pediatr Nephrol*. 2014;29(9):1521–1529.
- [148] Filler G, Lepage N. Cystatin C as a marker of GFR—history, indications, and future research. *Clin Biochem*. 2003;36(8):587–596.
- [149] Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a promising biomarker for human acute kidney injury. *Biomark Med*. 2010;4(2):265–280.
- [150] Bennett M, Dent CL, Ma Q, et al. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(3):665–673.

- [151] Nickolas TL, O'Rourke MJ, Yang J, et al. Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary NGAL for diagnosing acute kidney injury. *Ann Intern Med*. 2008;148(11):810–819.
- [152] Mitsnefes MM, Kathman TS, Mishra J, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2007;22(1):101–108.
- [153] Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a biomarker of kidney disease. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 2008;241:89–94.
- [154] Schellekens H, Buurman WA, Roelofs JJ. Biological characteristics of NGAL and its role in renal injury. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10(8):446–456.
- [155] Norden AGW, Lapsley M, Unwin RJ. Urinary β 2-microglobulin: a sensitive marker of tubular proteinuria. *Clin Chim Acta*. 2001;310(1):1–10.
- [156] Filler G, Bökenkamp A, Hofmann W, Le Bricon T, Martínez-Brú C, Grubb A. Cystatin C as a marker of GFR—history, indications, and future research. *Clin Biochem*. 2005;38(1):1–8.
- [157] Filler G, Lopes L, Teixeira da Silva JC, et al. β 2-microglobulin as a marker of tubular dysfunction in children with nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology*. 2005;20(9):1306–1311.
- [158] Combet S, Guez S, Cochat P. Renal tubular proteinuria and microalbuminuria in children with idiopathic hypercalciuria. *Pediatr Nephrol*. 2002;17(4):244–248.
- [159] Wong CS, Furth SL, Cole SR, Fivush BA, Muñoz A. Risk of endpoints of chronic kidney disease in children: reporting a combined score from a pediatric cohort. *Pediatr Nephrol*. 2009;24(9):1727–34.
- [160] Uwaezuoke SN. The role of biomarkers in predicting the progression of chronic kidney disease in children. *Pediatr Health Med Ther*. 2017;8:101–111.