

© Лавренчук О. В., 2017

УДК 616.61 – 008.6 – 036.11 – 053.2

ЛАВРЕНЧУК О. В.

ПРОБЛЕМА ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

O. LAVRENUK

A PROBLEM OF ACUTE KIDNEY INJURY IN CHILDREN TODAY

Державна установа «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ

SI "Institute of Nephrology NAMS of Ukraine", Kyiv

**Ключові слова:** гостре пошкодження нирок, діти, класифікація, епідеміологія, біомаркери ушкодження нирок, KIM-1, VEGF-A, L-FABP, TGF- $\beta$ 1, NGAL, NAG.

**Key words:** acute kidney injury, children, clasification, epidemiology, biomarkers of kidney injury, KIM-1, VEGF-A, L-FABP, TGF- $\beta$ 1, NGAL, NAG.

**Резюме.** В даному огляді сучасної зарубіжної літератури представлені результати останніх досліджень проблеми гострого пошкодження нирок у дітей. Наведена сучасна система стратифікації за важкістю ступенів гострого пошкодження нирок та їх порівняння (RIFLE та AKIN - критерії). Представлені біомаркери гострого і хронічного ушкодження нирок, що дають можливість раннього виявлення патологічних змін і визначення стадії процесу, відділу нефрона та інтенсивності фіброгенезу. Серед нових маркерів, що активно досліджуються, найбільше значення мають KIM-1, VEGF-A, L-FABP, TGF- $\beta$ 1, NGAL, NAG.

**Summary.** In this survey of contemporary foreign literature presents the results of recent studies on acute kidney damage in children. Present modern system of stratification by severity degrees of acute kidney injury and their comparison (RIFLE and AKIN - criteria). For this reason recently there has been a great surge of interest in identifying biomarkers of acute and chronic kidney injury which help to detect early pathological changes in kidneys, to differentiate the injury of different parts of the nephron, to accurately determine the stage of the process, to assess the severity of inflammation and fibrogenesis intensity. The most important new markers which are currently studied include KIM-1, VEGF-A, L-FABP, TGF- $\beta$ 1, NGAL and NAG. This review highlights the results of major recent studies in this area.

Острое повреждение почек (ОПП) – мультидисциплинарная проблема, так как причины ее разнообразны и встречается она в практике любого врача. В 2000 году Согласительной конференцией под эгидой Американского Общества Нефрологов и Общества Специалистов Интенсивной терапии были инициированы многочисленные исследования с целью унификации терминологии и разработки рекомендаций по своевременной диагностике и лечению острой почечной недостаточности (ОПН). К 2004 году рабочей группой ADQI (Инициатива по улучшению качества острого диализа) проанализированы 199 различных критериев для определения

ОПН и 90 – для начала заместительной почечной терапии [13]. В 2004 году ADQI предложила концепцию «острого повреждения почек» (ОПП), заменившей термин «острая почечная недостаточность» и классификацию, получившую название RIFLE по первым буквам каждой из последовательно выделенных стадий ОПП: риск (Risk), повреждение (Injury), недостаточность (Failure), потеря (Loss), терминальная хроническая почечная недостаточность (End stage renal disease) (таблица 1). RIFLE представляет собой первый шаг в формировании системного подхода при ведении пациентов с ОПП на основании доказательной медицины [3, 13].

Таблица 1

Классификация ОПП по классам RIFLE (2004)

Классы	Критерии по клубочковой фильтрации	Критерии по диурезу
Риск	$\uparrow$ Scr* в 1,5 раза или $\downarrow$ КФ** на 25%	<0,5 мл/кг/час $\geq$ 6 часов
Повреждение	$\uparrow$ Scr в 2 раза или $\downarrow$ КФ на 50%	<0,5 мл/кг/час $\geq$ 12 часов
Недостаточность	$\uparrow$ Scr в 3 раза или $\downarrow$ КФ на 75% или Scr $\geq$ 354 мкмоль/л с нарастанием не менее 44,2 мкмоль/л	<0,3 мл/кг/час $\geq$ 24 часов или анурия $\geq$ 12 часов
Потеря почечной функции	Стойкая ОПН; полная потеря почечной функции >4 недель	
Терминальная почечная недостаточность	ТХПН >3 мес	

Примечание. Scr\* - креатинин сыворотки крови, КФ\*\* - клубочковая фильтрация.

Эта классификация включает не только оценку 3-х уровней почечной дисфункции (R, I, F), но и 2-х конечных результатов течения ОПП: L и E. Таким образом, подчеркивается разница адаптивных процессов между пациентами с обратимой и необратимой

почечной дисфункцией, с возможным переходом в хроническую почечную недостаточность (ХПН) [13]. Исследования, проведенные у детей чуть позже, показали почти одинаковое значение выбранных критериев для ОПП в детском возрасте [9, 13] (табл. 2).

Таблица 2

### Модифицированные критерии RIFLE для детей (2007)

Классы	Критерии по клубочковой фильтрации	Критерии по диурезу
Риск	Снижение КФ на 25%	<0,5 мл/кг/час x 8 часов
Повреждение	Снижение КФ на 50%	<0,5 мл/кг/час x 16 часов
Недостаточность	Снижение КФ на 75% или СКФ <30 мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	<0,3 мл/кг/час x 24 часов или анурия в течение 12 часов
Потеря почечной функции	Стойкая ОПН; полная потеря почечной функции >4 недель	
Терминальная почечная недостаточность	ТХПН >3 месяцев	

В 2007 г. международная рабочая группа AKIN (Acute Kidney Injury Network) предложила усовершенствованные критерии RIFLE для повышения их чувствительности, даже при небольших отклонениях концентрации креатинина в крови на первой стадии (риск/стадия 1). Такой шаг был обоснован дан-

ными, в соответствии с которыми даже небольшие отклонения абсолютного значения концентрации креатинина оказывали влияние на количество осложнений и летальность [5, 7, 9]. Было также предложено относить любого больного, получающего заместительную терапию почек, к стадии 3 (табл. 3).

Таблица 3

### Стадии ОПП по AKIN

Стадии	Критерии, основанные на Scr	Критерии, основанные на объеме мочи
1	↑Scr на ≥ 26 мкмоль/л, или от 150 до 200% (в 1,5-2 раза) от базового	<0,5 мл/кг/час в течение более чем 6 часов
2	↑Scr более чем на 200%, но менее чем на 300% (более чем в 2, но менее чем в 3 раза) от базового	<0,5 мл/кг/час в течение более чем 12 часов
3	↑Scr более чем на 300% (более чем в 3 раза) от базового или Cr ≥350 мкмоль/л с быстрым нарастанием более 44 мкмоль/л	<0,3 мл/кг/час в течение 24 ч или анурия в течение 12 ч

Отличия этих двух классификаций заключаются в том, что по RIFLE оценивается повышение уровня креатинина в течение 7 дней, а по AKIN – в течение 48 часов. Также в последней, как видно из таблицы 3, выделено 3 стадии вместо 5 [5]. Классы L и E по системе RIFLE выведены из данной классификации и рассматриваются как исходы ОПП. В то же время категория R в системе RIFLE, по сути, совпадает с таковыми диагноза 1-й стадии ОПП в системе AKIN, а классы I и F по RIFLE соответствуют стадиям 2 и 3 по AKIN. Согласно заключению экспертов AKIN, диагноз ОПП может

устанавливаться при быстром (в течение 48 часов) снижении функции почек, которое в настоящее время определяется как нарастание абсолютных значений Scr на 26,5 мкмоль/л или более; относительном повышении концентрации креатинина, равном или большем 50% (в 1,5 раз от исходного уровня) или снижении объема мочи (документированная олигоурия при диурезе менее 0,5 мл/кг массы тела/ч в течение 6 часов) [5, 7]. Экспертами AKIN также была предложена система стратификации тяжести ОПП, представляющая собой модификацию системы RIFLE (табл. 4).

Таблица 4

### Модифицированная система диагностики и стратификации тяжести ОПП

Стадия	Критерии, основанные на Scr	Критерии, основанные на СКФ*	Критерии, основанные на объеме мочи
1	Отсутствие изменений Scr, при наличии других маркеров повреждения почек	Отсутствие изменений СКФ или снижение СКФ при нормальном значении Scr	Отсутствие изменений

Стадия	Критерии, основанные на Scr	Критерии, основанные на СКФ*	Критерии, основанные на объеме мочи
2	Нарастание Scr больше или равное 26,4 мкмоль/л, или от 150 до 200% (в 1,5-2 раза) от базового	Снижение СКФ более чем на 25%	Менее чем 0,5 мл/кг/ч >6ч
3	Нарастание Scr, более чем на 200%, но менее чем на 300% (более чем в 2, но менее чем в 3 раза) от базового	Снижение СКФ более чем на 50%, но менее чем на 75%	Менее чем 0,5 мл/кг/ч >12 ч
4	Нарастание Scr более чем на 300% (более чем в 3 раза) от базового или $Cr \geq 350$ мкмоль/л с быстрым нарастанием более 44 мкмоль/л	Снижение СКФ более чем на 75%	Менее чем на 0,3 мл/кг/ч в течение 24ч или анурия в течение 12ч

Классификация RIFLE позволяет определить временную грань между ОПП и хронической болезнью почек (ХБП). ОПП – «внезапное (в течение 48 часов) и устойчивое снижение гломерулярной фильтрации или объема мочи, или того и другого вместе» [9]. При этом почечная дисфункция, существующая даже более месяца, может рассматриваться как «острая» и иметь место до 3 месяцев. Обычно развитие ОПП происходит за 1-7 суток, а критерием «устойчивости» дисфункции является ее регистрация в течение 24 часов и более. Кроме того, под ОПП предлагается понимать острое (часы, недели), потенциально обратимое повреждение почечной паренхимы различной этиологии и патогенеза со снижением или без снижения экскреторной функции почек. Новое определение ОПП предложено не только для нефрологов и реаниматологов, но и для врачей, встречающихся с

ОПП не ежедневно [5]. Критерии ОПП должны настораживать врача на предмет возможного развития острого повреждения, помогают вовремя его диагностировать, включая и не олигоурический вариант.

ОПП у детей является общей проблемой педиатрической нефрологии, неонатологии, гематологии, токсикологии, кардиохирургии и реаниматологии. Актуальность этой проблемы обусловлена полиэтиологичной структурой, особенностями развития и течения у детей разных возрастных групп и высоким риском исхода в хроническую болезнь почек (ХБП) [2, 3]. Согласно исследованиям S. L. Goldstein, эпидемиология обычного ОПП у детей сдвигается от первичного почечного заболевания к вторичному, вследствие другого заболевания или его лечения, динамика педиатрического ОПП представлена автором в табл. 5 [5].

Таблица 5

**Эпидемиология острого повреждения почек у детей S. L. Goldstein (2012)**

Автор	Время наблюдения	Контингент обследованных	Причины ОПП
D.M. Williams et al. (2002)	1978-1988 гг.	Все госпитализированные	ГУС-60% , Онкология 23%
S. Hui-Stickle et al. (2005)	1999 -2001	Все госпитализированные	Ишемия-21% , Нефротоксины 16%, Болезни почек 7%
A. Akcan- Arikaan et al. (2007)	2005-2006	Педиатрические реанимации	Пневмония -33%, Сепсис – 27%, Кардиохирургически ассоциированное- 10%
E.F Bail, T. Kara (2008)	2001-2006	Педиатрические реанимации, пациенты получающие ЗПТ	Кардиохирургически ассоциированное-58%, ГУС – 17%, сепсис – 13%, гломерулонефрит – 4%

S. P. Andreoli отмечал следующие возрастные различия в развитии ОПП у детей: у детей до 2 лет ОПП чаще ассоциировано с кортикальным некрозом, тромбозом почечной артерии или вены, гипоксически ишемическим повреждением, обструктивной уropатией, дисплазией почек. У подростков 12-18 лет ОПП чаще ассоциировано с быстро прогрессирующим гломерулонефритом, при системных васкулитах и интерстициальном нефрите, обструктивной уropатии, при токсическом

и гипоксически/ишемическом повреждении. Исследования N. Bresolin, A. Bianchini, C. Haas, M. A. Gil-Ruiz Gil-Esparza и соавт. доказали, что развитие ОПП у новорожденных после кардиохирургических операций и у тяжелобольных детей, находящихся в отделениях интенсивной терапии является независимым фактором риска летальности [6, 11, 16,]. Наиболее частой причиной ОПП у детей раннего возраста является гемолитико-уремический синдром (ГУС) [10, 18]. Среди педиатрических пациен-

тов типичный ГУС, возникающий после кишечной инфекции у 90% больных, атипичный ГУС, ассоциированный со стрептококковой пневмонией или HIV [10, 18]. Интересно отметить, что восстановление функции почек у 60-70% таких больных либо быстрое, либо - прогрессирование в ХБП. В связи с этим были разработаны следующие практические рекомендации KDIGO (2012): «Пациенты с ОПП должны наблюдаться в течение 3 месяцев на предмет оценки степени восстановления функции почек, повторного эпизода ОПП или ухудшения течения имевшей место прежде ХБП [13].

Если у больного имеется ХБП, то его лечение должно осуществляться в соответствии с Практическими рекомендациями KDOQI по ведению ХБП.

Если у больного нет ХБП, следует иметь в виду, что у такого пациента повышен риск развития ХБП, и его следует вести в соответствии с Практическими рекомендациями KDOQI».

Исходы ОПП зависят от доступности ресурсов для оказания медицинской помощи. В ближайшее

время ожидаются результаты многонационального проекта, AWARE, проводимого в пяти странах и посвященного изучению ОПП у детей. Одноцентровые исследования и данные мета-анализов показывают, что оба состояния – ОПП и ХБП, возникающие в детском возрасте, являются причиной небольшого количества случаев ХБП по всему миру в целом, но более чем очевидно, что болезни почек у взрослых – артериальная гипертензия, протеинурия, ХПН являются наследием детских проблем [3, 8, 10, 19].

Исследования проведенные русскими коллегами, подтвердили, что ОПП с полиэтиологичной структурой у детей и взрослых характеризуется исходом в полное выздоровление, выздоровление с дефектом или в терминальную почечную недостаточность [1-4]. Представленные А. В. Смирновым и соавт. исходы ОПП у взрослых пациентов нашли широкое применение и в педиатрической нефрологии табл. 6 [4, 16].

Таблица 6

#### Исходы ОПП (А.В. Смирнов, И.Г. Каюков, В.А. Добронравов, А.Г. Кучер, 2009)

Исход	Характеристика
Полное выздоровление	Нормализация функции почек, исчезновение маркеров почечного повреждения
Выздоровление с дефектом	А) Персистирование маркеров почечного повреждения с восстановлением функции (СКФ > 90 мл/мин) Б) Умеренное или выраженное, стойкое снижение функции (15 мл/мин < СКФ < 89 мл/мин) с наличием или отсутствием маркеров почечного повреждения
Терминальная почечная недостаточность	СКФ < 15 мл/мин или постоянная заместительная терапия

Несмотря на то, что распространенность ХБП в детском возрасте невелика, и, по имеющимся данным, варьирует с разбросом от 15 до 74,7 % случаев на миллион детей, степень выраженности и длительность острого почечного повреждения у детей являются основными факторами прогрессирования и формирования ХБП [6, 8, 12]. S. L. Goldstein, P. Devarajan доказали, что мониторинг состояния функции почек у детей после ОПП, позволит оценить прогрессирование в ХБП или его отсутствие и прогнозировать профилактическое лечение [9].

Актуальным вопросом для детской нефрологии является поиск информативных и доступных биомаркеров для мониторинга функции почек в динамике у реконвалесцентов ОПП. Биомаркеры необходимы для раннего определения перехода ОПП в ХБП, на современном этапе ими являются, в большинстве случаев, биомаркеры ОПП. Интересными являются требования к свойствам биомаркеров, применяемых в клинике для оценки перехода ОПП в ХБП предложенные S. L. Goldstein, P. Devarajan [9]. Z. H. Endrem, J. W. Pickering подведя итог 49 опубликованным плацебо-контролируемых исследований по лечению ОПП без использования диализа, предлагают оценивать биомаркеры повреждения и

выздоровления на ранних стадиях ОПП как краткосрочные результаты (до 7 дней). Биомаркеры функции почек (креатинин сыворотки крови, цистатин С и СКФ) следует рассматривать как среднесрочные результаты (от 7 дней до 3 месяцев), а долгосрочные результаты, такие как летальность и выживание без диализа, оценивались как вторичные результаты (для их прогнозирования могут использоваться маркеры повреждения или функции) [1, 2, 15, 19]. В обзорах литературы, проведенными Н.Д. Савенковой с соавторами, анализируются требования к биомаркерам как диагностическим тестам не только раннего выявления ОПП, но и определения степени повреждения почек в динамике наблюдения за пациентами перенесшими ОПП [2, 3]. В последние годы появились публикации о необходимости более точных эмпирических формул для оценки скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у детей, чем предложенная в 1970-х годах формула Шварца, которая завышает показатель СКФ. Группой ученых из США под руководством George J. Schwartz в 2009 г. была предложена новая эмпирическая формула для расчета СКФ у детей (1-16 лет), в которой учитываются уровень цистатина С, креатинина и мочевины в сыворотке крови [10]:



$$\text{GFR} = 39.1 \times [\text{height/Scr}]^{0.516} \times [1.8/\text{cystatin C}]^{0.294} \times [30/\text{BUN}]^{0.169} \times 1.099^{\text{male}} \times [\text{height}/1.4]^{0.188}$$

где GFR – скорость клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73м); height – рост (м);  
Scr – креатинин сыворотки (мг/дл); cystatin C – цистатин-С сыворотки (мг/л); BUN – азот мочевины крови (мг/дл); male – использовать множитель 1,099 для детей мужского пола.

Большинство авторов сходятся во мнении, что наиболее информативными для ранней диагностики ОПП являются такие биомаркеры как N-GAL, ИЛ-18, КИМ-1, а по мнению Z. H. Endrem J. W. Pickering, вышеперечисленные маркеры являются биомаркерами повреждения, а креатинин, цистатин С и СКФ – биомаркерами функции. На данном этапе нерешенным остается вопрос информативности перечисленных биомаркеров острого повреждения почек в катамнезе наблюдения для выявления отрицательной динамики прогрессирования ХБП у этих больных [7, 8, 16, 17].

Уровни N-GAL в моче и плазме являются чувствительным и ранним маркером почечного повреждения. Было установлено, что экскреция N-GAL возрастает параллельно с прогрессированием уровня альбумина от нормы до альбуминурии и далее к макроальбуминурии. Этот показатель также достоверно коррелирует с такими функциональными показателями как уровни креатинина, альбумина и СКФ крови, однако для оценки пригодности использования N-GAL в качестве маркера хронической болезни почек требуется проведение дополнительных исследований [13].

Молекула почечного повреждения 1 типа (КИМ-1) является трансмембранным гликопротеином, локализованным преимущественно в апикальной мембране проксимальных канальцев, содержание которого увеличивается на поверхности эпителиальных клеток при повреждении почек. Экспрессия КИМ-1 при ХБП аналогична наблюдаемой при ОПП, что свидетельствует о предполагаемой роли КИМ-1 в фиброзе канальцев. Следовательно, КИМ-1 можно также рассматривать как маркер многочисленных хронических фиброзных процессов заболевания.

У больных с острым тубулярным некрозом интерлейкин-18 (ИЛ-18), противовоспалительный цитокин, обнаруживается в высоких концентрациях в моче [3]. K. Washburn, M. Zappitelli с соавт. установили, что пиковые концентрации ИЛ-18 в моче повышались с возрастанием тяжести ОПП у критических больных детей, но были непоказательны как ранний прогностический фактор ОПП. Опубликованные в литературе данные исследований в течение последнего десятилетия связывают патогенез тубулоинтерстициальных повреждений с воспалительными процессами, характеризующимися инфильтрацией лейкоцитов с образованием цитокинов на разных стадиях появления поражений в гломерулах [18]. Возможно использование ИЛ-18 на отдаленных стадиях наблюдения за пациентами перенесшими ОПП как маркера прогрессирования патологических процессов в почках.

В настоящее время доказана роль трансформирующего фактора роста- (TGF- ) как ключевого медиатора повреждения почек. Доказано, что почки являются одним из основных мест его продукции и одновременно, мишенью его действия. В ряде работ показана важность определения экскреции TGF- для оценки течения и прогноза хронического гломерулонефрита [15, 17]. Фактор роста соединительной ткани (connective tissue growth factor, CTGF) является стимулятором продукции межклеточного матрикса и его количество в плазме крови коррелирует со снижением СКФ и является предиктором ХПН. Синтез CTGF определяется фиброгенным действием TGF- [15, 17]. В последние годы большое значение в развитии сосудистых осложнений сахарного диабета придается фактору роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF). Большинство авторов рассматривают его в качестве одного из ключевых факторов повреждения почек, поскольку VEGF способствует повышению проницаемости клубочковых капилляров, активации синтеза компонентов внеклеточного матрикса и пролиферации мезангиальных клеток [15, 17].

Суммируя приведенные данные мировой литературы по вопросам диагностики ОПП у детей, можно выделить основные направления изучения этой проблемы.

Необходимо внедрить в педиатрическую практику обязательное продолжительное, не менее 5 лет, наблюдение педиатром - нефрологом за детьми, перенесшими ОПП, с постоянным мониторингом показателей функции почек. Для определения наиболее информативных биомаркеров повреждения почек должны проводиться исследования на отдаленных этапах наблюдения за этими пациентами. Безусловно, для решения актуальных вопросов по проблеме ОПП у детей желательно и необходимо проведение многоцентровых эпидемиологических исследований с дальнейшим обобщением и систематизацией полученных результатов и разработки единого подхода к диагностике, классификации, терапии и профилактики ОПП в педиатрической нефрологии.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Национальные рекомендации. Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии. Часть I. / А. В. Смирнов, В. А. Добронравов, А. Ш Румянцев [и др.] // Нефрология. – 2016. – Т. 20. – № 1. – С. 79 – 104.
2. Савенкова Н. Д. Нерешенные проблемы острого повреждения почек у детей /Н. Д. Савенкова.,

- Е. А. Панков // Нефрология. – 2015. – Т. 19. – 3. – С. 9-19.
3. Савенкова Н. Д. Острое повреждение почек у детей / Н. Д. Савенкова, М. А. Чемоданова, Е. А. Панков // Нефрология. – 2013. – Т. 17, № 4. – С. 26-35.
  4. Смирнов А. В. Острое повреждение почек / А. В. Смирнов, И. Г. Каюков, В. А. Добронравов, А. Г. Кучер // Клиническая нефрология. – 2009. – № 1. – С. 11–15.
  5. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis / S. G Coca, S Singanamala. // Kidney Int. – 2012. – V.81. – P. 442 – 448.
  6. CKiD (CKD in children) prospective cohort study: a review of current findings / C. J. Wong, M. Moxey-Mims, J. Jerry-Fluker [et al] // Am. J. Kidney Dis. – 2012. – 60. – P. 1002–1011.
  7. Design and methods of the Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) prospective cohort study/ S. L Furth, S. R Cole, M Moxey-Mims [et al] // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2006. – 1. – P. 1006–015.
  8. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 // Lancet. -2013. – V. – 386. – P. 743–800.
  9. Goldstein S. L. Acute kidney injury in children and its potential consequences in adulthood / S. L. Goldstein // Blood Purif. – 2012. – V. 33. – P. 131-137.
  10. Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the ItalKid project / G Ardissino [et al] // Pediatrics. – 2003. – V. 111. – P. 382–387.
  11. Epidemiology of Kidney Disease in the United States / R. Saran, B. Robinson, J. Ayanian, R. Balkrishnan, J. Bragg-Gresham [et al.] // J. Kidney Dis. – 2015. – V. 65. P. A7.
  12. ESPN/ERA-EDTA Registry, European Registry for Children on Renal Replacement Therap. <http://www.espn-reg.org/index.jsp>.
  13. Harambat J. Epidemiology of chronic kidney disease in children / J. Harambat // Pediatr. Nephrol. – 2012. – V. 27. – P. 363 - 373.
  14. Health statistics and information systems: Estimates for 2000–2012 ( Electronic resource). [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/estimates/en/index1.html](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html).
  15. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury (Electronic resource) // Kidney International supplements. – 2012. – Mode of access: <http://www.kidney-international.org>.
  16. NAPRTCS Annual Reports (Electronic resource). – Mode of access: <https://web.emmes.com/study/ped/annlrept/annlrept.html>.
  17. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (N-GAL) and kidney injury molecule 1 (KIM-1) as predictors of incident CKD stage 3: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study / N. A Bhavsar [et al.] // J. Kidney Dis. – 2012. – V.- 60. – P. 233-240.
  18. Tramonti G. Review and discussion of tubular biomarkers in the diagnosis and management of diabetic nephropathy / Tramonti G., Kanwar Y. S. // Endocrine. – 2013. – Vol. 43 (3). – P. 494-503.
  19. Warady B. A. Chronic kidney disease in children: the global perspective / B. A. Warady, V Chadha // Pediatr. Nephrol. – 2007. – V. 22. – P. 1999-2009.

**Лавренчук Ольга Василівна**  
**lvi\_lov@meta.ua**

*Надійшла до редакції 22.05.2017*  
*Прийнята до друку 15.08.2017*