Chronické onemocnění ledvin u dětí

MUDr. Jakub Zieg, Ph.D.¹, doc. MUDr. Sylva Skálová, Ph.D.²

¹Pediatrická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

²Dětská klinika LF UK a FN Hradec Králové

Chronické onemocnění ledvin (CHOL) představuje významnou zátěž pro zdraví dětské populace. Nejčastějšími příčinami CHOL u dětí jsou vrozené vady uropoetického traktu, dále chronické glomerulonefritidy a cystické choroby ledvin. Správná včasná diagnostika CHOL a adekvátní léčba komplikací jsou hlavními úkoly ošetřujícího lékaře. V tomto přehledovém článku shrnujeme současný pohled na problematiku CHOL u dětí.

Klíčová slova: chronické onemocnění ledvin, minerálová a kostní nemoc, renální anémie, acidóza, kardiovaskulární komplikace, psychické obtíže.

Chronic kidney disease in children

Chronic kidney disease (CKD) in children represents a significant health burden. The most common etiology in children includes congenital anomalies of the kidneys and urinary tract, followed by chronic glomerulonephritis and cystic kidney disease. A correct early diagnosis and adequate management are the main tasks for a treating physician. This review summarises the current view on CKD in children.

Key words: chronic kidney disease, mineral and bone disease, renal anemia, acidosis, cardiovascular complications, mental disorders.

Úvod

Chronické onemocnění ledvin (CHOL) je definováno jako déle než 3 měsíce trvající stav, při němž dochází k nezvratnému poškození ledvin a/nebo poklesu renální funkce. Postupná progresse CHOL může vést až k poslednímu, konečnému stadiu onemocnění ledvin. Termín CHOL nahradil dříve používané názvy chronické selhání ledvin či chronická renální insuficience a zahrnuje nyní i stavy s poškozením ledvin a normální glomerulární filtrací (1). U dětí starších 2 let lze CHOL rozdělit do pěti stadií dle závažnosti poklesu GFR (tabulka 1). Diagnostika CHOL je daná splněním 1 z následujících kritérií – patologických nálezů zjištěných u pacienta po dobu delší než 3 měsíce (tabulka 2).

Doposud nejužívanějším ukazatelem funkce ledvin je sérový kreatinin. Dosazením jeho hodnoty sérové koncentrace do rovnice získáme od-

Tab. 1. Stadia chronického onemocnění ledvin dle poklesu GFR

Stadium	GFR	Funkce ledvin
1	≥ 90 ml/min/1,73 m ²	normální
2	60–89 ml/min/1,73 m ²	lehce snížená
3a	45–59 ml/min/1,73 m ²	mírně až středně snížená
3b	30–44 ml/min/1,73 m ²	středně až závažně snížená
4	15–29 ml/min/1,73 m ²	závažně snížená
5	< 15 ml/min/1,73 m ²	selhání ledvin

Tab. 2. Kritéria diagnózy CHOL – alespoň 1 z níže uvedených patologických nálezů v době trvání > 3 měsíce (převzato z KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2013; 3 (Suppl 1): S1–S150)

Známky poškození ledvin	patologická albuminurie
	patologický nález při chemickém a mikroskopickém vyšetření moči
	elektrolytové a další abnormality v důsledku poruchy funkce tubulů
	abnormality zjištěné histologickým vyšetřením renální tkáně
	strukturální abnormality diagnostikované zobrazovacími metodami
Pokles renální funkce	stav po transplantaci ledviny
	pokles GFR < 60 ml/min/1,73 m ²

hadovanou hodnotu GFR, pro pacienty dětského věku se nejčastěji používá Schwartzova rovnice (2):

$$\text{GFR (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 36,2 \times \text{výška/sérový kreatinin.}$$

Výšku udáváme v cm a enzymaticky stanovený sérový kreatinin v $\mu\text{mol/l}$. Tato rovnice byla testována u hodnot GFR 15–75 ml/min/1,73 m².

Ke zjištění hodnoty GFR lze také využít stanovení clearance kreatininu z 24hodinového sběru moči a vzorku krve. Vyšetření sérového cystatinu C představuje další možnost posouzení GFR. Vzhledem k tomu, že normální hodnoty GFR dětí do 2 let věku jsou nižší než u starších dětí a dospělých, nelze výše uvedenou klasifikaci použít pro novorozence, kojence a malá batolata. V těchto případech považujeme hodnotu GFR v pásmu mezi 1 a 2 směrodatnými odchylkami od průměrné hodnoty za střední pokles GFR, hodnoty nižší než 2 směrodatné odchylky hodnotíme jako závažný pokles funkce ledvin (tabulka 3).

Epidemiologie chronického onemocnění ledvin

Incidence 3.–5. stadia CHOL v dětské evropské populaci je 11–12/milion dětí stejného věku s predominancí chlapců (2). Italská epidemiologická studie ItalKid prokázala roční incidenci a prevalenci CHOL (< 75 ml/min/1,73 m²) u dětí 12,1 a 74,7/milion dětí (3). Etiologie CHOL se v dětském a dospělém věku liší. Zatímco v dospělosti jsou nejobvyklejšími příčinami CHOL arteriální hypertenze a diabetes mellitus, u dětí jsou to vrozené vady uropoetického traktu, chronické glomerulonefritidy a hereditární nefropatie (tabulka 4). U malých dětí se setkáváme nejčastěji s vrozenými vadami uropoetického traktu, u dětí starších 12 let jsou hlavní příčinou CHOL chronické glomerulonefritidy. Charakter typu postižení ledvin vedoucí k CHOL se liší také regionálně. V rozvinutých zemích dominují vrozená onemocnění (vrozené vady, hereditární choroby), v rozvojových zemích se častěji jako příčina CHOL vyskytují získaná onemocnění ledvin. Vyšší výskyt hereditárních nefropatií v oblasti Blízkého východu se přisuzuje častější konsanguinitě rodičů (4). Etiologie nefropatie také úzce souvisí s rychlostí progresu CHOL. Vrozené vady uropoetického traktu vedou k významně pomalejšímu poklesu funkce ledvin než chronické glomerulonefritidy, proto je jejich zastoupení ve skupině konečného stadia CHOL nižší v porovnání s časnějšími stadii.

Diagnostika chronického onemocnění ledvin

Diagnostika CHOL je předmětem komplexního vyšetření a často vyžaduje mezioborovou

Tab. 3. Normální GFR pro děti mladší 2 let (převzato z K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease. Evaluation, classification and stratification. Am J Kidney Dis 2002; 39(Suppl 1): S1–S266)

Věk	Střední hodnota GFR ± směrodatná odchylka (ml/min/1,73 m ²)
1 týden	40,6 ± 14,8
2–8 týdnů	65,8 ± 24,8
> 8 týdnů	95,7 ± 21,7

Tab. 4. Příčiny CHOL dětí < 15 let, u kterých se zahajovala chronická eliminační metoda (převzato a upraveno z evropského ESPN/ERA-EDTA Registry 2016)

Etiologie chronického onemocnění ledvin	Četnost (%)
vrozená onemocnění ledvin a vývodných močových cest	35,9
chronická glomerulonefritida	16
cystické onemocnění ledvin	12,7
hereditární nefropatie	5,8
hemolyticko uremický syndrom	6,7
metabolická a tubulointersticiální onemocnění	4,7
vaskulární postižení	2,2
toxické/ischemické poškození ledvin	1,9
různé + neznámé příčiny	-

spolupráci. Podrobná anamnéza hraje klíčovou roli při určení etiologie CHOL. Díky pokrokům v medicíně jsme dnes již schopni u řady chorob určit příčinu na molekulárně genetické úrovni. Některé nefropatie bývají také spojeny s charakteristickou extrarenální symptomatologií, jejíž projevy nám pomáhají ve správné diagnostice. Jsou to především zobrazovací metody, které nám umožňují ozřejmit charakter vrozených vad uropoetického traktu. U dětí je metodou první volby sonografie díky neinvazivitě a absenci ionizujícího záření. Již výsledky prenatalního ultrazvukového screeningu často objasní charakter vrozené vady. Pravidelné sledování laboratorních parametrů je nezbytné k ozřejmění dynamiky poklesu renálních funkcí a závažnosti komplikací CHOL.

Komplikace chronického onemocnění ledvin

Progrese CHOL je spojena s mnoha závažnými komplikacemi, mezi které patří minerálová a kostní nemoc, růstová retardace, anémie, acidóza, kardiovaskulární postižení a psychosociální obtíže. Včasná diagnostika i léčba následků CHOL významně ovlivňuje prognózu, morbiditu i mortalitu nemocných. V dalším textu bychom se jednotlivým komplikacím věnovali podrobněji.

Minerální a kostní nemoc asociovaná s chronickým onemocněním ledvin

CHOL vede k dysregulaci minerálů, která přímo ovlivňuje sílu, mineralizaci a architekturu

kostí. V konečném důsledku mohou děti s CHOL trpět bolestmi, může u nich docházet k frakturám, deformitám kostí a v neposlední řadě také k růstové retradaci (5). Hlavní příčinou vzniku minerální a kostní nemoci je porucha regulace kalcium fosfátového metabolismu v důsledku porušené funkce ledvin. Hyperfosfatemie, hypokalcemie, snížená hladina aktivní formy vitamínu D (kalcitriolu) a naopak zvýšení fibroblast growth factoru 23 (FGF23) jsou hlavními stimuly pro sekreci parathormonu (PTH), a tím ke vzniku sekundární hyperparatyreózy, jejíž prevalence stoupá s mírou progresu CHOL. Právě zvýšení FGF23 vede dále ke snížené produkci kalcitriolu, k poklesu kalcia v séru a další stimulaci sekrece PTH. Následkem hyperparatyreózy dochází ke vzestupu hladiny kalcia a fosforu v séru, a tím ke zvýšenému riziku tvorby vaskulárních kalcifikací. Hyperparatyreóza vede dále ke stimulaci kostního obratu spolu s resorpcí kostní hmoty (6). Léčba minerální a kostní nemoci spočívá v kompenzaci hyperfosfatemie a sekundární hyperparatyreózy. U dětí s CHOL a hyperfosfatemii je prvním krokem restrikce fosforu ve stravě, jehož doporučený příjem shrnuje tabulka 5.

Pro pacienty s přetrvávající hyperfosfatemii navzdory omezení fosforu ve stravě je určena léčba vazači fosforu, které váží fosfor v gastrointestinálním traktu, a tím přispívají k jeho vylučování. K dispozici máme kalciové či nekalciové vazače fosforu. Kalciové vazače fosforu (kalcium karbonát) se užívají v léčbě hyperfosfatemie již dlouhou dobu, jejich nevýhodou je současný příjem kalcia, zvyšující riziko

Tab. 5. Doporučený příjem vápníku a fosforu ve stravě u dětí s CHOL a hyperfosfatemii (převzato z K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in children with chronic kidney disease. Am J Kidney Dis. 2009; 53: S1–123)

Věk	Denní příjem vápníku ve stravě (mg)	Denní příjem fosforu ve stravě* (mg)
0–6 měsíců	210	100
7–12 měsíců	270	275
1–3 roky	500	460
4–8 let	800	500
9–18 let	1 300	1 250

*U dětí s CHOL 3.–5. stadia s hyperfosfatemii a elevací PTH je vhodná redukce fosforu ve stravě na 80 % doporučeného denního příjmu

tvorby vaskulárních kalcifikací, a proto by dávka kalcia neměla překročit dvojnásobek doporučeného příjmu vápníku pro daného pacienta (tabulka 5). Redukce dávky kalcia je nutná také v případě hyperkalcemie. Mezi nejčastěji používané a bezpečné nekalciové vazače fosforu u dětí řadíme v současnosti sevalamer hydrochlorid a sevalamer karbonát, které účinně snižují hladinu fosforu v séru bez rizika vzniku hyperkalcemie. Autoři provedené recentní metaanalýzy u dospělých pacientů dokonce zjistili vyšší riziko mortality u nemocných užívajících kalciové vazače fosforu ve srovnání s pacienty léčenými nekalciovými vazači fosforu (7). Mezi další nekalciové vazače fosforu patří lanthan karbonát, který se ale může akumulovat v kostech (8), a vazače fosforu na bázi železa. K jejich podávání dětem je však zapotřebí vyčkat výsledků studií u dětských pacientů. Recentní práce také prokázaly schopnost vitaminu B3 (niacinu) inhibovat transportér pro fosfor ve střevech (9). Pokud se tento účinek niacinu potvrdí na větší skupině dětských pacientů, měli bychom k dispozici další prostředek k léčbě hyperfosfatemie u nemocných s CHOL.

Terapie sekundární hyperparatyreoózy spočívá v podávání aktivní formy vitaminu D-kalcitriolu nebo jeho analog. Tato léčba je indikovaná u dětí s PTH nad normou, normální kalcemií a fosfatemii a dostatečnou sérovou hladinou 25OH vitaminu D (> 75 nmol/l) (5). Normální hladiny PTH dle stadií CHOL u dětí ukazuje tabulka 6. Dostatečná hladina 25OH vitaminu D působí jako prevence vzniku sekundární hyperparatyreoózy u dětí s CHOL (10). Také léčba kalcitriolem je spojena s rizikem vzniku hyperkalcemie, v praxi se užívají i jeho analogy (parikalcitol, doxerkalciferol), u nichž je riziko vzniku hyperkalcemie významně nižší. U dětí s obtížně kompenzovatelným sekundárním hyperparatyroidizmem lze terapeuticky využít kalcimimetik (cinacal-

cet), které aktivací calcium sensing receptoru snižují hodnotu PTH (11). Subtotální paratyreoidektomie připadá v úvahu u pacientů rezistentních na konzervativní terapii.

Tab. 6. Doporučené hladiny PTH u dětí s CHOL (6)

Stadium CHOL	PTH pmol/l
2–3	3,7–7,42
4	7,42–11,67
5	10,6–31,81

Renální anémie

Častou komplikací CHOL představuje anémie, jejíž příčinou je snížená produkce erytropoetinu peritubulárními buňkami nemocných ledvin. Mezi další faktory, přispívající ke vzniku anémie u dětí s CHOL, patří nutriční deficiencie, vliv medikace či chronické krevní ztráty. Anémie je rizikovým faktorem progresu CHOL a hypertrofie levé komory srdeční, dále nepříznivě ovlivňuje neurokognitivní funkce, kvalitu života a celkovou výkonnost dětí (12). Léčba renální anémie spočívá v suplementaci železa, případně v podávání erytropoetinu nebo jeho analog. Suprese apoptózy erytroidních prekurzorů se pokládá za hlavní účinek erytropoetinu. Hepcidin, protein produkovaný v játrech pacientů s CHOL, jehož syntéza je stimulována zánětem a podáváním železa, brání absorpci perorálních preparátů železa, a proto je někdy nutné podávat k dostatečné substituci železo parenterálně (13). Děti s CHOL léčené i neléčené erytropoetinem by měly suplementaci železa docílit dostatečných hodnot zásobního železa i železa schopného transportu do kostní dřeně, tj. feritin > 100 µg/l a saturace transferinu > 20 %. Tabulka 7 ukazuje hodnoty hemoglobinu diagnostické pro anémii u dětí s CHOL. Rekombinantní lidský erytropoetin se podává obvykle ve 3 dávkách za týden, jeho analog darbepoetin se aplikuje v intervalu 2 týdnů se stejným účinkem. Cílová hladina

Tab. 7. Hodnoty hemoglobinu charakteristické pro anémii dle věku

Věk	Hemoglobin (g/l)
6 měsíců – 5 let	< 110
5–12 let	< 115
12–15 let	< 120
> 15 let	< 130 chlapci, < 120 dívky

hemoglobinu pro pacienty léčené erytropoetinem či jeho analogy je 110–120 g/l. V rámci léčby chronické anémie u pacientů s CHOL bychom se měli snažit vyhnout podávání transfuzí erytrocytů vzhledem k riziku vzniku alosenzitzace před pozdější transplantací ledviny.

Růst a výživa

Růstové neprospívání je obvyklou komplikací CHOL. Mezi jeho hlavní příčiny patří nedostatečný kalorický příjem, acidóza, minerálová a kostní nemoc, iontové ztráty a porucha funkce osy růstový hormon, insulin-like growth factor 1. Nejrizikovějším obdobím z hlediska růstu je právě prvních 6 měsíců života dítěte, kdy nesprávná terapie může nezvratně ovlivnit jeho finální výšku. Řada pacientů s CHOL trpí nechutenstvím či zvracením, energetické strádání může vzniknout také v souvislosti s komplikacemi základního onemocnění. Zajištění adekvátní výživy s pomocí nutriční terapeutky je tudíž pro normální růst a vývoj zcela zásadní. Malnutrice u dětí s CHOL je spojena s 30x vyšší mortalitou v porovnání se stejně věkově srovnatelnou zdravou populací. Pokud nelze dosáhnout dostatečného příjmu stravy přirozenou cestou, používáme k dokrmování dítěte nasogastrickou sondu či přistupujeme k zavedení gastrostomie (14). Energetickou potřebu a vhodný příjem bílkoviny dětí s CHOL ukazuje tabulka 8.

Acidóza

Metabolická acidóza vzniká u pacientů s CHOL na podkladě vyšší produkce kyselin, zvýšených ztrát bikarbonátu ledvinami či gastrointestinálním traktem a v neposlední řadě poklesem vzniku bikarbonátu v ledvinách. U dětí s CHOL bývá acidóza obvyklým laboratorním nálezem, její prevalence stoupá spolu s progresí renální nedostatečnosti. Acidóza vede k exacerbaci minerálové a kostní nemoci, ovlivňuje negativně růst, stimuluje ztrátu svalové hmoty a systémový zánět, narušuje syntézu albuminu

a přispívá k progresi CHOL. Léčebně se podává bikarbonát, kalium citrát, případně Shohlův roztok (kalium citrát + natrium citrát). Cílová hodnota sérového bikarbonátu u pacientů s CHOL je > 22 mmol/l (15).

Kardiovaskulární komplikace

Kardiovaskulární postižení je hlavní příčinou úmrtí jedinců s CHOL, rozvíjí se již v časně fázi poruchy funkce ledvin a nejvyšší výskyt lze pozorovat v konečné fázi selhání ledvin. Rizikové faktory rozvoje kardiovaskulární nemoci jsou jednak tradiční – hypertenze, dyslipidemie a porucha glukozové tolerance, a netradiční – s uremií asociované faktory, které posilují rozvoj tradičních faktorů. Randomizovaně kontrolovaná studie ESCAPE prokázala, že intenzifikovaná léčba hypertenze ACE inhibitory s cílovými hodnotami pod 50. percentil pro dané pohlaví a věku pacienta prokazatelně zpomaluje progresi CHOL u dětí (16). Hlavním netradičním faktorem u dětí je minerálová a kostní nemoc, spojená s tvorbou vaskulárních kalcifikací. Prevence kardiovaskulární nemoci tedy spočívá v korekci krevního tlaku, volumové rovnováhy a v adekvátní léčbě dysregulace vnitřního prostředí i poruch kalciofosfátového metabolismu. V konečné fázi CHOL je důležitá také dostatečná efektivita dialýzy (17). Samotná dialyzační léčba vede k akceleraci kardiovaskulárních změn, a proto je cílem

Tab. 8. Potřeba energie a bílkoviny u dětí s chronickým onemocněním ledvin (převzato a upraveno z Rees L., *Nutritional management in children with chronic kidney disease*. World Rev Nutr Diet, 2015)

Věk	Energetická potřeba kcal/kg	Příjem bílkoviny g/kg/den	Příjem bílkoviny peritoneální dialýza g/kg/den	Příjem bílkoviny hemodialýza g/kg/den
Předčasně narození	120–180	2,5–3	3–4	3
0–3 měsíce	115–150	2,1	$\geq 2,4$	$\geq 2,2$
4–6 měsíců	95–150	1,6	$\geq 1,9$	$\geq 1,7$
7–12 měsíců	95–150	1,5	$\geq 1,8$	$\geq 1,6$
1–3 roky	95–125	1,1	$\geq 1,4$	$\geq 1,2$
4–6 let	90–110	1,1	$\geq 1,3$	$\geq 1,1$
7–10 let	1 970/den chlapci 1 740/den dívky	28 g/den	$\geq 1,2$	≥ 1
11–14 let	2 220/den chlapci 1 845/den dívky	42 g/den	3–4	≥ 3
15–18 let	2 755/den chlapci 2 110/den dívky	55 g/den chlapci 45 g/den dívky	$\geq 2,4$	$\geq 2,2$

léčby dětí s konečnou fází CHOL co nejčasněji transplantace ledviny (18).

Psychosociální obtíže

CHOL má značný psychosociální dopad na pacienta i jeho rodinu. Děti jsou vystaveny řadě omezení – užívání léků, dietní opatření, časté kontroly lékařem a krevní odběry. Nemocní v konečném stadiu CHOL léčení hemodialýzou musí několikrát týdně dojíždět do dialyzačního střediska. Peritoneální dialýza probíhá v domácím prostředí po edukaci pacienta a rodičů.

Vzhledem k tomu, že u dětí s CHOL byl zjištěn vyšší výskyt deprese, úzkostných poruch

a poruch spánku, je v péči o tyto pacienty velmi důležitá spolupráce s psychologem (19).

Závěr

CHOL významně ovlivňuje vývoj dětí a je spojeno s řadou závažných komplikací. Správně vedená konzervativní léčba může progresi CHOL významně zpomalit a zlepšit kvalitu života těchto pacientů. Adekvátní péči o děti s CHOL zajišťuje multidisciplinární tým složený z lékařů více odborností, sester, psychologů, sociálních pracovníků, učitelů a nutričních terapeutů. Cílem léčby konečného stadia CHOL je u většiny nemocných provedení transplantace ledviny.

LITERATURA

- Kaspar CD, Bholah R, Bunchman TE. A Review of Pediatric Chronic Kidney Disease. Blood purification. 2016; 41: 211–217.
- Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. Journal of the American Society of Nephrology : JASN. 2009; 20: 629–637.
- Harambat J, van Stralen KJ, Kim JJ, et al. Epidemiology of chronic kidney disease in children. Pediatric nephrology. 2012; 27: 363–373.
- Ardissino G, Dacco V, Testa S, et al. Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the ItalKid project. Pediatrics. 2003; 111: e382–387.
- Shroff R, Wan M, Nagler EV, et al. Clinical practice recommendations for native vitamin D therapy in children with chronic kidney disease Stages 2–5 and on dialysis. Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2017; 32: 1098–1113.
- Hanudel MR, Salusky IB. Treatment of Pediatric Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder. Curr Osteoporosis Rep. 2017; 15(3): 198–206.
- Sekercioglu N, Thabane L, Diaz Martinez JP, et al. Compa-

- Effective of Phosphate Binders in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. PloS one. 2016; 11: e0156891.
- Druke TB. Lanthanum carbonate as a first-line phosphate binder: the "cons". Seminars in dialysis. 2007; 20: 329–332.
- El Boroossy R, El Wakeel LM, El Hakim I, et al. Efficacy and safety of nicotinamide in the management of hyperphosphatemia in pediatric patients on regular hemodialysis. Pediatric nephrology. 2016; 31: 289–296.
- Shroff R, Wan M, Gullett A, et al. Ergocalciferol supplementation in children with CKD delays the onset of secondary hyperparathyroidism: a randomized trial. Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN. 2012; 7: 216–223.
- Alharthi AA, Kamal NM, Abukhatwah MW, et al. Cinacalcet in pediatric and adolescent chronic kidney disease: a single-center experience. Medicine. 2015; 94: e401.
- Wong CJ, Moxey-Mims M, Jerry-Fluker J, et al. CKiD (CKD in children) prospective cohort study: a review of current findings. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2012; 60: 1002–1011.
- Ueda N, Takasawa K. Role of Hcpidin-25 in Chronic Kidney Disease: Anemia and Beyond. Current medicinal chemi-

stry. 2017; 24: 1417–1452.

- Rees L. 3.21 Nutritional management in children with chronic kidney disease. World review of nutrition and dietetics. 2015; 113: 254–258.
- Harambat J, Kunzmann K, Azukaitis K, et al. Metabolic acidosis is common and associates with disease progression in children with chronic kidney disease. Kidney international. 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2017.05.006>
- Group ET, Wuhl E, Trivelli A, et al. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. The New England journal of medicine. 2009; 361: 1639–1650.
- Shroff R, Degi A, Kerti A, et al. Cardiovascular risk assessment in children with chronic kidney disease. Pediatric nephrology. 2013; 28: 875–884.
- Dolezel Z, Starha J, Dostalkova D. Akutní a chronické selhání ledvin u dětí a mladistvých. Pediatr. pro praxi. 2008; 9: 285–287.
- Moreira JM, Bouissou Morais Soares CM, et al. Anxiety, depression, resilience and quality of life in children and adolescents with pre-dialysis chronic kidney disease. Pediatric nephrology. 2015; 30: 2153–2162.