

Chronic Kidney Disease in Children

รวิชชัย กิจจระเกษ

บทนำ

โรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease) หมายถึง โรคที่เกิดจากการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสภาพหรือการทำงานของไต มีผลต่อสุขภาพของผู้ป่วย และไม่สามารถแก้ไขให้เป็นปกติได้เป็นเวลาอย่างน้อย 3 เดือนติดต่อกัน¹ ความชุกของโรคไตเรื้อรังในประชากรทั่วโลกพบประมาณร้อยละ 8-18 ความชุกของโรคไตเรื้อรังในเด็กพบประมาณ 15-74.7 รายต่อประชากรเด็ก 1 ล้านคน^{2,3} ปัจจุบันความชุกของโรคไตเรื้อรังในประชากรทุกวัยมีแนวโน้มเพิ่มขึ้น โรคไตเรื้อรังมีผลกระทบต่อผู้ป่วยเด็กหลายด้าน เช่น การเจริญเติบโตและพัฒนาการช้ากว่าวัย เพิ่มความเสี่ยงต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดรวมทั้งการเสียชีวิต เด็กที่เป็นโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายมีอัตราการตายสูงกว่าเด็กปกติถึง 30-50 เท่า นอกจากนี้ยังมีผลกระทบต่ออารมณ์ สังคม และครอบครัว การป้องกันและการรักษาโรคไตเรื้อรังตั้งแต่ระยะต้นสามารถลดหรือชะลอการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะรุนแรง และช่วยลดค่าใช้จ่ายในการรักษา

นิยาม

การวินิจฉัยโรคไตเรื้อรังในเด็กอายุมากกว่า 2 ปี ใช้เกณฑ์เดียวกับการวินิจฉัยในผู้ใหญ่ที่กำหนดโดย Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO)¹ ดังนี้

1. ความผิดปกติของไตอย่างน้อย 1 ข้อเป็นเวลาอย่างน้อย 3 เดือน โดยผู้ป่วยอาจมีอัตราการกรองผ่านโกลเมอรูลัส (glomerular filtration rate, GFR) ปกติหรือลดลงก็ได้

1.1 ความผิดปกติจากการตรวจปัสสาวะ เช่น พบโปรตีน หรือ oval fat body, dysmorphic red blood cell ตรวจพบ cast ต่าง ๆ เช่น red blood cell cast, white blood cell cast, tubular cell cast, granular cast

- 1.2 การตรวจเลือด พบความผิดปกติของระดับอิเล็กโทรไลต์จากพยาธิสภาพของหลอดไตฝอย (renal tubule)
- 1.3 การตรวจไตและระบบทางเดินปัสสาวะทางรังสี พบความผิดปกติจากการตรวจทางรังสีวินิจฉัย เช่น การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง, การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์, การตรวจเอ็มอาร์ไอ, การตรวจทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์ หรือการตรวจหลอดเลือดด้วยการฉีดสารทึบแสง
- 1.4 การตรวจพบความผิดปกติทางพยาธิสภาพทางไต (renal pathology)
- 1.5 ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต (kidney transplantation)

2. อัตราการกรองผ่านโกลเมอรูลัสน้อยกว่า 60 มล./นาที/พื้นที่ผิวกาย 1.73 ตร.ม. เป็นเวลาอย่างน้อย 3 เดือน โดยผู้ป่วยอาจมีหรือไม่มี ความผิดปกติของไตในข้อ 1

เกณฑ์การวินิจฉัยนี้ไม่เหมาะกับเด็กอายุน้อยกว่า 2 ปี เนื่องจากไตยังพัฒนาไม่เต็มที่ ในทารกแรกเกิดมีค่าอัตราการกรองผ่านโกลเมอรูลัสต่ำกว่า 60 มล./นาที/พื้นที่ผิวกาย 1.73 ตร.ม. หลังจากนั้นจะค่อย ๆ เพิ่มขึ้นเนื่องจากมีการเพิ่มขึ้นของค่าเฉลี่ยของความดันเลือด, การลดลงของแรงดันของหลอดเลือดแดงในไต, โกลเมอรูลัสขยายขนาด และการซึมผ่านของหลอดเลือดฝอยมากขึ้น¹ ค่าอัตราการกรองผ่านโกลเมอรูลัสจะใกล้เคียงกับผู้ใหญ่ที่อายุประมาณ 1-2 ปี ในเด็กอายุน้อยกว่า 2 ปี ควรใช้ค่า estimated GFR (eGFR) เปรียบเทียบกับค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation) ของอัตราการกรองผ่านโกลเมอรูลัสตามอายุในการวินิจฉัยโรคไตเรื้อรัง คณะทำงาน National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-K/DOQI) แนะนำว่า ในเด็กที่มีอัตราการกรองผ่านโกลเมอรูลัสต่ำกว่าค่าเฉลี่ย -1 SD ควรมีการติดตามอย่างใกล้ชิด

ระยะของโรคไตเรื้อรัง

โรคไตเรื้อรังในเด็กอายุมากกว่า 2 ปี แบ่งออกเป็น 5 ระยะตามอัตราการกรองผ่านโกลเมอรูลัส (ตารางที่ 1)^{1,4} โดยสามารถคำนวณได้จากระดับครีเอตินินในเลือด จากสมการ

$$\text{Estimated GFR} = \frac{0.413 \times \text{ส่วนสูง (ซม.)}}{\text{ระดับครีเอตินินในเลือด (มก./ดล.)}}$$

สาเหตุของโรคไตเรื้อรังในเด็ก

สาเหตุของโรคไตเรื้อรังในเด็กแตกต่างกันตามวัย^{5,6} ได้แก่

- ความผิดปกติแต่กำเนิดของไตและทางเดินปัสสาวะ (congenital anomalies of the kidney and urinary tract) พบได้ประมาณร้อยละ 50-60 มักพบในเด็กเล็ก เช่น hypoplastic/dysplastic kidneys, reflux nephropathy, obstructive uropathy, posterior urethral valves

ตารางที่ 1 ระยะเวลาของโรคไตเรื้อรังในเด็ก (ดัดแปลงจากจากเอกสารอ้างอิงที่ 1,4)

| ระยะของโรคไตเรื้อรัง | อัตราการกรองผ่านโกลเมอรูลัส (มล./นาที/พื้นที่ผิวกาย 1.73 ตร.ม.) | อาการทางคลินิกที่ผิดปกติ |
|----------------------|---|---|
| ระยะที่ 1 | มากกว่าหรือเท่ากับ 90 | มีความผิดปกติของเนื้อไต |
| ระยะที่ 2 | 60-89 | มักไม่มีอาการแสดง แต่อาจเริ่มมีความผิดปกติทางชีวเคมี ในรายที่มีอัตราการกรองผ่านโกลเมอรูลัสค่อนข้างต่ำ |
| ระยะที่ 3a | 45-59 | มีความผิดปกติทางชีวเคมี ภาวะเลือดจาง |
| ระยะที่ 3b | 30-44 | เริ่มมีการเจริญเติบโตช้า เพื่้ออาหาร |
| ระยะที่ 4 | 15-29 | อาการต่าง ๆ รุนแรงมากขึ้น |
| ระยะที่ 5 | น้อยกว่า 15 | จำเป็นต้องได้รับการบำบัดทดแทนไต (renal replacement therapy) |

- โรคของโกลเมอรูลัส (glomerular disease) พบร้อยละ 10-20 เป็นสาเหตุที่พบบ่อยในเด็กโตและวัยรุ่น เช่น โรคไตเนโฟรติกชนิดต่อสเตรียรอยด์ โรคไตอักเสบต่าง ๆ เช่น IgA nephropathy, lupus nephritis, atypical hemolytic uremic syndrome

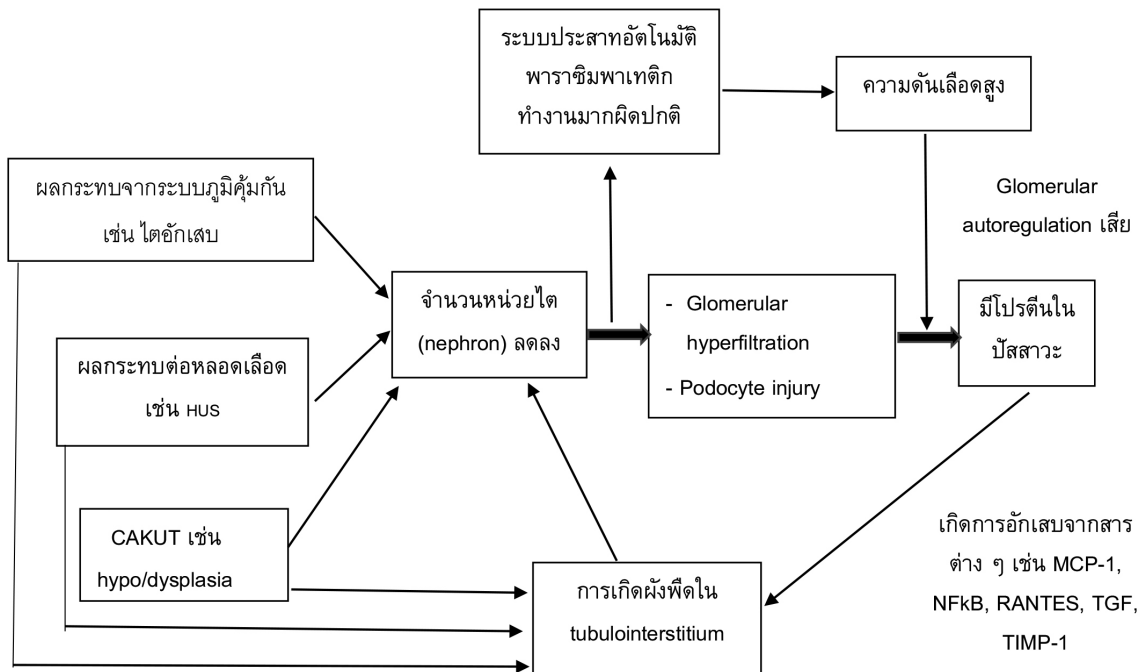
- สาเหตุอื่น ๆ พบร้อยละ 20 ได้แก่ สาเหตุทางพันธุกรรม เช่น โรคไตเนโฟรติกแต่กำเนิด, Alport syndrome, ถุงน้ำที่ไต (polycystic kidneys), โรคของ tubulointerstitium เช่น chronic tubulointerstitial nephritis, cystinosis, nephronophthisis, ยาที่มีพิษต่อไต

พยาธิกำเนิดของโรคไตเรื้อรัง

การเกิดโรคไตเรื้อรัง แบ่งได้เป็น 3 ระยะ ได้แก่

- ระยะเริ่มต้น เนื้อไตเสียหายเฉียบพลันจากสาเหตุต่าง ๆ เช่น ไตอักเสบ, ภาวะไตเสียหายเฉียบพลัน (acute kidney injury) หรือมีความผิดปกติของไตและทางเดินปัสสาวะแต่กำเนิดร่วมกับมีภาวะขาดน้ำรุนแรง

- ระยะต่อมา เมื่อเนื้อไตมีการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสภาพเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ จนกระทั่งหน่วยไต (nephron) เหลือน้อยกว่าร้อยละ 50 จะเกิด glomerular hyperfiltration เพื่อช่วยรักษาอัตราการกรองผ่านโกลเมอรูลัส ร่วมกับการบาดเจ็บของ podocytes และมีการอักเสบเรื้อรังจากสารไซโตไคน์ต่าง ๆ (รูปที่ 1) โดยทั่วไปการเสื่อมของไตมักเกิดขึ้นอย่างช้า ๆ และต่อเนื่อง แต่ช่วงวัยที่ร่างกายเติบโตเร็ว เช่น ในวัยทารกและวัยรุ่น อัตราการเสื่อมจะเกิดเร็ว⁷ นอกจากนี้สาเหตุของโรคไตเรื้อรังก็มีผลต่อการเสื่อม โดยพบว่า ในโรคไตอักเสบมีอัตราการกรองผ่านโกลเมอรูลัสลดลงปีละ 4 มล./นาที/พื้นที่ผิวกาย 1.73 ตร.ม. ในขณะที่กลุ่มความผิดปกติแต่กำเนิดของไตและทางเดินปัสสาวะ มีอัตราการกรองผ่านโกลเมอรูลัสลดลงประมาณปีละ 1.5 มล./นาที/พื้นที่ผิวกาย 1.73 ตร.ม.⁸



HUS, hemolytic uremic syndrome; CAKUT, congenital anomalies of kidney and urinary tract; MCP-1, monocyte chemoattractant protein 1; NFkB, nuclear factor kappa B; RANTES, regulated on activation normal T cell expressed and secreted; TGF, transforming growth factor, TIMP-1, tissue inhibitors of metalloproteinase 1

รูปที่ 1 พยาธิกำเนิดของโรคไตเรื้อรัง (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 9)

- เมื่อเนื้อไตถูกทำลายจนอัตราการกรองผ่านโกลเมอรูลัสน้อยกว่า 15 มล./นาที/พื้นที่ผิวกาย 1.73 ตร.ม. จะเข้าสู่โรคไตเรื้อรังระยะที่ 5 จำเป็นต้องได้รับการบำบัดทดแทนไต

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคไตเรื้อรัง^{9,10}

มีทั้งปัจจัยที่ไม่สามารถเปลี่ยนแปลง เช่น พันธุกรรม, อายุ, สาเหตุของโรคไตเรื้อรัง และปัจจัยที่รักษาได้ เช่น โรคอ้วน, เบาหวาน, ความดันเลือดสูง

ปัจจัยทางพันธุกรรม ปัจจุบันพบโรคไตเรื้อรังที่สัมพันธ์กับยีนที่ผิดปกติถึงร้อยละ 5-30 โดยมักมีปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมมากระตุ้น เช่น APOL1, PLA2R, UMOD

ปัจจัยช่วงปริกำเนิด ทารกที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 2,500 กรัมและทารกเกิดก่อนกำหนดมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคไตเรื้อรังสูงถึง 1.73 เท่า ผลจากการที่มีจำนวนหน่วยไตน้อยกว่าปกติ (low nephron mass)

โรคทางไตที่มีผลต่อเนื่องถึงวัยผู้ใหญ่ ได้แก่ ความผิดปกติแต่กำเนิดของไตและทางเดินปัสสาวะ, ไตอักเสบ, อุ้งน้ำที่ไต พบว่าบางส่วนมีความผิดปกติของพันธุกรรมร่วมด้วย โรคหัวใจพิการแต่กำเนิดความเสี่ยงจะสูงขึ้นในกลุ่ม

หัวใจพิการแต่กำเนิดชนิดเขียวที่ต้องรับการผ่าตัด เนื่องจากมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไตเสียหายเฉียบพลันถึงร้อยละ 50

โรคหรือภาวะที่ก่อกำเนิดในวัยเด็กและมีผลต่อเนื่องจนถึงวัยผู้ใหญ่

- ภาวะไตเสียหายเฉียบพลัน ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตเสียหายเฉียบพลันรุนแรง จะพบเยื่อหุ้มไตฝอยและเซลล์เยื่อหุ้มไตฝอยขาดหรือตาย ต่อมาเยื่อหุ้มไตฝอยฝ่อตัว เกิดพังผืดใน interstitium และมีภาวะพร่องออกซิเจน (chronic hypoxia), glomerular hyperfiltration จนสุดท้ายจำนวนหน่วยไตลดลงเรื่อย ๆ จาก glomerulosclerosis¹¹ ความรุนแรง, จำนวนครั้ง และระยะเวลาที่เกิดภาวะไตเสียหายเฉียบพลัน มีผลต่อการเกิดโรคไตเรื้อรัง โดยเฉพาะในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงสูง ได้แก่ ผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการผ่าตัดหัวใจ, การปลูกถ่ายไขกระดูก, ภาวะช็อคจากการติดเชื้อ, การได้รับยาที่เป็นพิษต่อไต¹²

- ความดันเลือดสูง เด็กที่มีความดันเลือดสูงจะเป็นต่อเนื่องไปถึงวัยผู้ใหญ่ ในรายที่มีความดันเลือดสูงนานและต่อเนื่อง จะมีความเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดและหัวใจ

- โรคอ้วน เด็กที่มีน้ำหนักเกินและโรคอ้วนมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายถึง 3 และ 6.89 เท่า ตามลำดับ ผลจากการที่มี glomerular hyperfiltration และเนื้อไตมีพยาธิสภาพเป็น focal segmental glomerulosclerosis

- โรคเบาหวาน เด็กที่เป็นเบาหวานชนิดที่ 1 และควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดไม่ดี มีโอกาสเกิดโรคไตจากเบาหวาน (diabetic nephropathy) และมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายได้ร้อยละ 10-15 ปัจจุบันพบเบาหวานชนิดที่ 2 ในเด็กได้มากขึ้น ซึ่งจะเป็ต่อเนื่องจนถึงวัยผู้ใหญ่

- ภาวะไขมันสูงในเลือด ระดับไขมันในเลือดมีความสัมพันธ์กับการทำงานของไตที่ลดลง และเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดและหัวใจ

- โรคมะเร็งในเด็ก มีความเสี่ยงมากขึ้นในการเกิดโรคไตเรื้อรัง มะเร็งบางชนิดเกิดที่เนื้อไต เช่น Wilms tumor การได้รับยาเคมีบำบัด เช่น cisplatin, carboplatin, ifosfamide หรือฉายรังสีรักษา ซึ่งยาหรือสารรังสีเหล่านี้เป็นพิษต่อไต รวมถึงมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะไตเสียหายเฉียบพลันจากสาเหตุต่าง ๆ เช่น การติดเชื้อ, การได้รับยาปฏิชีวนะที่เป็นพิษต่อไต หรือภาวะ tumor lysis syndrome

- การดำเนินชีวิตและสิ่งแวดล้อม ได้แก่ การออกกำลังกายช่วยในการปกป้องการทำงานของไตได้จากทำให้มีเนื้อเยื่อไขมันที่พอเหมาะ, เพิ่มความไวต่อฮอร์โมนอินซูลิน, เพิ่มระดับ nitric oxide, เซลล์เยื่อหุ้มไตทำหน้าที่ปกติ⁹ การบริโภคเกลือโซเดียมสูงเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดความดันเลือดสูง และมีโปรตีนในปัสสาวะได้ มีการศึกษาพบว่า ถ้าอยู่ในที่มีฝุ่น PM 2.5 ระดับสูงเป็นเวลานาน ทำให้เกิดโรคไตเรื้อรังสูงขึ้น¹³

อาการและอาการแสดง^{4,14}

ขึ้นกับสาเหตุและระยะของโรคไตเรื้อรัง ระยะแรกมักไม่มีอาการ เมื่อเข้าสู่โรคไตเรื้อรัง ระยะ 3 มักเริ่มเลี้ยงไม่โต, ความดันเลือดสูง และมีภาวะเลือดเป็นกรด ในกลุ่มที่ไม่ใช่โรคของโกลเมอรูลัส อาจมาด้วยปัสสาวะปริมาณมากจากการที่ไตไม่สามารถทำให้ปัสสาวะเข้มข้น, เลี้ยงไม่โต และพบระดับครีเอตินินในเลือดสูง ในกลุ่มโรคของโกลเมอรูลัส มาด้วยบวม, ปัสสาวะมีเม็ดเลือดแดง, มีโปรตีนในปัสสาวะ, ความดันเลือดสูง

การซักประวัติและตรวจร่างกาย ร่วมกับการตรวจทางห้องปฏิบัติการ, การตรวจทางรังสี และการตรวจพยาธิสภาพทางไต ช่วยในการวินิจฉัยหาสาเหตุ, ระยะโรคไตเรื้อรัง รวมถึงภาวะแทรกซ้อน

การซักประวัติ

- ประวัติการตั้งครรภ์ เช่น น้ำคร่ำน้อยหรือมากผิดปกติ การตรวจคัดกรองด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง
- ประวัติครอบครัว เช่น โรคไตเรื้อรังที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม ได้แก่ ถุงน้ำที่ไตทั้งสองข้าง Alport syndrome
- ประวัติยาที่มีพิษต่อไต เช่น aminoglycosides ยาเคมีบำบัด
- ประวัติการปัสสาวะ เช่น ปริมาณและสีปัสสาวะ อาจพบปัสสาวะปริมาณมาก, ปัสสาวะรดที่นอนแบบทุติยภูมิ, ปัสสาวะไม่พุ่งในเด็กที่มีภาวะอุดกั้นทางเดินปัสสาวะ
- ประวัติการเติบโตและพัฒนาการ มักพบภาวะเลี้ยงไม่โตและพัฒนาการช้ากว่าวัยได้บ่อย
- ประวัติอื่น ๆ เช่น ประวัติภาวะไตเสียหายเฉียบพลัน การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะซ้ำ
- ประวัติโรคประจำตัว เช่น เบาหวาน ความดันเลือดสูง

การตรวจร่างกาย

- ลักษณะทั่วไป ได้แก่ พบลักษณะผิดปกติที่เกิดจากความผิดปกติของโครโมโซมหรือกลุ่มอาการ เช่น Turner syndrome อาจพบ horseshoe kidney อาการบวมในไตอักเสบ ในภาวะยูรีเมียจะพบผิวหนังแห้งและคัน
- สัญญาณชีพและการเจริญเติบโต อาจพบความดันเลือดสูง ความสูงและน้ำหนักต่ำกว่าเกณฑ์
- การตรวจตา หู และคอ ใน Alport syndrome อาจตรวจพบ anterior lenticonus การสูญเสียการได้ยินแบบ sensorineural hearing loss ผู้ป่วย branchio-oto-renal syndrome พบ branchial cleft cyst ที่คอ, ความผิดปกติของใบหู และ renal dysplasia
- ระบบหัวใจและหลอดเลือด ถ้ามีภาวะน้ำเกินอาจพบหลอดเลือดดำที่คอโป่ง ในภาวะยูรีเมียอาจพบ pericardial rub
- การตรวจท้อง อาจคลำได้ก้อนในภาวะอุดกั้นทางเดินปัสสาวะ
- ระบบประสาท อาการซึมหรือชักจากภาวะยูรีเมีย, ความผิดปกติของอิเล็กโทรไลต์ในเลือด, ความดันเลือดสูง

- การตรวจอวัยวะเพศและทวารหนัก อวัยวะเพศกำกวมพบได้ในหลายกลุ่มอาการที่มีความผิดปกติของไต และระบบปัสสาวะ เช่น Denys-Drash syndrome

การตรวจทางห้องปฏิบัติการและทางรังสีวินิจฉัย

- การตรวจปัสสาวะ เป็นการตรวจคัดกรองที่มีประโยชน์ ในโรคของโกลเมอรูลัสมักตรวจพบ dysmorphic red blood cells (RBC) และโปรตีน อาจพบ cast ชนิดต่าง ๆ เช่น RBC casts, white blood cell casts ในโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายจะพบ broad casts
- การตรวจเลือด ได้แก่ complete blood count พบภาวะเลือดจาง ระดับยูเรียและครีเอตินินใช้ในการประเมินระยะของโรคไตเรื้อรัง การตรวจอิเล็กโทรไลต์ต่าง ๆ เพื่อประเมินสมดุลของอิเล็กโทรไลต์และกรด-ด่างในร่างกาย
- ระดับแคลเซียม, ฟอสฟอรัส, วิตามินดี, ฮอร์โมนพาราไทรอยด์ และ alkaline phosphatase ในเลือด เพื่อประเมินภาวะความผิดปกติของสมดุลแร่ธาตุและกระดูก (chronic kidney disease-mineral bone disease)
- ในรายที่มีภาวะเลือดจาง ควรตรวจระดับธาตุเหล็ก, ferritin, transferrin และ total iron binding capacity ในเลือด
- การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง ควรทำเป็นอันดับแรก เพราะสะดวกและเป็นหัตถการที่ไม่รุกราน ช่วยในการประเมินขนาด, จำนวน, ตำแหน่ง และลักษณะเนื้อไต ในโรคไตเรื้อรังพบว่า ไตมีขนาดเล็กและเนื้อไตเป็นสีขาวมากขึ้น ในภาวะอุดกั้นทางเดินปัสสาวะอาจพบลักษณะไตบวมน้ำ (hydronephrosis)

อาการทางคลินิกอื่น ๆ ที่พบได้ เช่น

- การเจริญเติบโตไม่สมวัย สาเหตุเกิดจากได้รับสารอาหารไม่เพียงพอ, ภาวะเลือดเป็นกรด, ภาวะเลือดจาง, ภาวะดื้อต่อ growth hormone, ความผิดปกติของกระดูกจากโรคไตเรื้อรัง (renal osteodystrophy)
- ภาวะเลือดจาง สาเหตุเกิดจากการสร้างฮอร์โมน erythropoietin ลดลง, เม็ดเลือดแดงอายุสั้นลง, ขาดธาตุเหล็ก, ไชกระดูกทำงานผิดปกติจากการมีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงมาก
- ภาวะเลือดออกง่าย เกิดจากการทำงานของเกล็ดเลือดผิดปกติ
- ความดันเลือดสูง สาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากภาวะน้ำเกิน
- ระบบหัวใจและหลอดเลือด พบ cardiomyopathy, เยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ และหัวใจเต้นผิดจังหวะ เกิดจาก uremic toxin, ความดันเลือดสูง, ภาวะน้ำเกิน, แคลเซียมเกาะที่ผนังหลอดเลือด (vascular calcification) จากสมดุลของระดับแคลเซียมและฟอสฟอรัสในเลือดผิดปกติ หรือจากความผิดปกติของอิเล็กโทรไลต์ในเลือด

- ระบบสมอง อาจพบปวดศีรษะ, ชัก หรือ peripheral neuropathy สาเหตุเกิดจาก uremic toxins และความดันเลือดสูง ในระยะยาวอาจพบ cognitive impairment
- ระบบกระดูกและกล้ามเนื้อ พบความผิดปกติของกระดูก (renal osteodystrophy) เช่น ขาโก่งในเด็กวัยหัดเดิน ในเด็กโตอาจพบขาผิดปกติแบบขาฉิ่ง (valgus) สาเหตุเกิดจากการสร้างฮอร์โมน 1,25(OH)₂D3 ลดลง, ระดับแคลเซียมในเลือดต่ำร่วมกับฟอสเฟตในเลือดสูง, ฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงแบบชนิดทุติยภูมิ บางรายอาจเป็นตะคริวหรือกล้ามเนื้ออ่อนแรง
- อิเล็กโทรไลต์ในเลือดผิดปกติ ได้แก่ ระดับโพแทสเซียมสูงในเลือดจากการลดลงของอัตราการกรองผ่านโกลเมอรูลัส และภาวะเลือดเป็นกรด ระดับโซเดียมต่ำในเลือดสาเหตุเกิดจากมีภาวะน้ำเกินหรืออาจเกิดจากการสูญเสียโซเดียมทางปัสสาวะจากหลอดไตฝอยทำงานผิดปกติ

การรักษา

การรักษาขึ้นกับระยะของโรคไตเรื้อรัง โดยทั่วไปแบ่งได้เป็น 3 ส่วน คือ การชะลอการเสื่อมของไต, การป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากโรคไตเรื้อรัง และการบำบัดทดแทนไตเมื่อผู้ป่วยเข้าสู่โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย

โรคไตเรื้อรัง ระยะที่ 1 ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความเสี่ยงต่อการเสื่อมของไต ดังนั้นแพทย์ควรสืบค้นและวินิจฉัยโรคที่เป็นสาเหตุ หรือโรคที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคไตเรื้อรัง ร่วมกับการรักษาภาวะเหล่านี้และติดตามอย่างต่อเนื่องเพื่อป้องกันและชะลอความเสื่อมของไตเป็นระยะที่รุนแรงขึ้น

โรคไตเรื้อรัง ระยะที่ 2 ควรให้การดูแลเช่นเดียวกับโรคไตเรื้อรังระยะที่ 1 ร่วมกับประเมินอัตราการเสื่อมของไตโดยประเมินจากอัตราการลดลงของอัตราการกรองผ่านโกลเมอรูลัสของผู้ป่วย ควรติดตามระดับการทำงานของไตทุก 12 เดือน

โรคไตเรื้อรัง ระยะที่ 3 ควรให้การดูแลเช่นเดียวกับโรคไตเรื้อรังระยะที่ 1 และ 2 ร่วมกับประเมินภาวะแทรกซ้อนที่มักเริ่มพบในระบบต่าง ๆ ควรติดตามระดับการทำงานของไตทุก 6 เดือน แต่ถ้าตรวจพบโปรตีนในปัสสาวะ ควรติดตามทุก 4 เดือน

โรคไตเรื้อรัง ระยะที่ 4 ควรให้การดูแลต่อเนื่องจากระยะที่ 3 ร่วมกับส่งต่อให้กุมารแพทย์โรคไต เพื่อเริ่มเตรียมผู้ป่วยสำหรับการบำบัดทดแทนไต เมื่ออัตราการกรองผ่านโกลเมอรูลัสต่ำกว่า 30 มล./นาที/พื้นที่ผิวกาย 1.73 ตร.ม. ควรติดตามระดับการทำงานของไตทุก 3 เดือน

โรคไตเรื้อรัง ระยะที่ 5 ผู้ป่วยควรได้รับการบำบัดทดแทนไต ควรติดตามระดับการทำงานของไตทุก 1-2 เดือน

การชะลอความเสื่อมของไต

แนวทางที่สำคัญ ได้แก่ การรักษาสาเหตุของการเกิดโรคไตเรื้อรัง ถ้าสามารถให้การรักษาได้ ร่วมกับการรักษา

และป้องกันปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ เช่น ควบคุมความดันเลือดให้อยู่ในเกณฑ์ปกติ, รักษาภาวะเลือดจาง, ภาวะเลือดเป็นกรด, ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดกรณีมีโรคเบาหวาน, ป้องกันการเกิดโรคอ้วน, หลีกเลี่ยงการใช้ยาที่เป็นพิษต่อไต¹⁵

การตรวจพบโปรตีนในปัสสาวะเป็นตัวบ่งชี้ความรุนแรงของโรคไตเรื้อรัง และเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเสื่อมของไต¹⁶ KDIGO แนะนำให้ตรวจหาโปรตีนในปัสสาวะโดยการใช้ urine protein-to-creatinine ratio (UPC) โดยแบ่งระดับความรุนแรง ดังนี้

- A1 มี UPC น้อยกว่า 30 มก./กรัม
- A2 มี UPC ระหว่าง 30-300 มก./กรัม
- A3 มี UPC มากกว่า 300 มก./กรัม

ระดับโปรตีนในปัสสาวะยิ่งมาก อัตราการเสื่อมของไตจะมากขึ้น จากการศึกษาของ Italkid Project พบว่าผู้ป่วยเด็กกลุ่ม hypodysplastic nephropathy ที่มี UPC มากกว่า 1 จะมีความสัมพันธ์กับการลดลงของอัตราการกรองผ่านโกลเมอรูลัส¹⁷ จากการศึกษาของ ESCAPE trial (Strict Blood Pressure Control and Progression of Renal Failure in Children) พบว่า ramipril สามารถลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะได้ถึงร้อยละ 43.5 ในผู้ป่วยเด็กโรคไตเรื้อรัง และช่วยลดหรือชะลอความเสี่ยงต่อการเสื่อมของไต¹⁸ ดังนั้นการใช้ยากลุ่มที่ยับยั้งระบบ renin-angiotensin-aldosterone ได้แก่ angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) และ angiotensin receptor blockers (ARB) นอกจากช่วยในการควบคุมความดันเลือดแล้วยังช่วยลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะได้ เพราะลดแรงดันเลือดในโกลเมอรูลัส, เพิ่ม barrier-size selection ของ slit pore membrane และมีฤทธิ์ต้านการอักเสบและต้านการเกิดพังผืด¹⁹ การใช้ยา ACEI หรือ ARB ในผู้ป่วยเด็กโรคไตเรื้อรังระยะที่ 4-5 ควรใช้ด้วยความระมัดระวัง จากการศึกษาของ The Cardiovascular Comorbidity in Children with CKD (4C Study) พบว่า ในเด็กโรคไตเรื้อรังที่มีอัตราการกรองผ่านโกลเมอรูลัส 10-60 มล./นาที/พื้นที่ผิวกาย 1.73 ตร.ม. จำนวน 704 ราย ต้องหยุดการใช้ยา ACEI หรือ ARB ร้อยละ 19 เพราะเกิดภาวะโพแทสเซียมสูงในเลือด, การทำงานของไตลดลง และความดันเลือดต่ำ ในการศึกษาพบว่าเมื่อหยุดยาปริมาณโปรตีนในปัสสาวะเพิ่มขึ้น และมีอัตราการลดลงของอัตราการกรองผ่านโกลเมอรูลัสมากขึ้น ตามคำแนะนำของ NKF-KDOQI ควรหยุดยาชั่วคราว เมื่ออัตราการกรองผ่านโกลเมอรูลัสลดลงจากเดิมร้อยละ 20, ระดับโพแทสเซียมสูงในเลือดที่รักษายาก และความดันเลือดต่ำ

ภาวะแทรกซ้อนในโรคไตเรื้อรัง

จากการศึกษาของคณะทำงาน Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) พบผู้ป่วยเด็กโรคไตเรื้อรัง 586 ราย ที่มีความรุนแรงปานกลางถึงรุนแรง โดยอัตราการกรองผ่านโกลเมอรูลัสมีค่ามัธยฐาน 43 มล./นาที/พื้นที่ผิวกาย 1.73 ตร.ม. จะพบความชุกของภาวะเลือดจางร้อยละ 38, การเจริญเติบโตไม่สมวัยร้อยละ 16, ความดันเลือดสูงที่ควบคุมไม่ได้ร้อยละ 14 ในกลุ่มที่มีอัตราการกรองผ่านโกลเมอรูลัสน้อยกว่า 30 มล./นาที/พื้นที่ผิวกาย 1.73 ตร.ม. มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดและการเจริญเติบโตไม่สมวัยสูงขึ้น 3 เท่า, ความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดจางระดับโพแทสเซียมและฟอสฟอรัสสูงในเลือดเพิ่มขึ้น 4-5 เท่า²⁰

ภาวะแทรกซ้อนที่พบได้แก่

- ความผิดปกติของสมดุลน้ำ อิเล็กโทรไลต์ และดุลกรด-ด่าง
- ภาวะเลือดเป็นกรด
- ความผิดปกติของสมดุลแร่ธาตุและกระดูก (chronic kidney disease-mineral bone disease)
- ภาวะเลือดจาง
- ความดันเลือดสูง
- ภาวะไขมันสูงในเลือด (dyslipidemia)
- ภาวะทุพโภชนาการ
- การเจริญเติบโตไม่สมวัย
- ปัญหาด้านอารมณ์และจิตใจ พบปัญหาด้านการนอน, ภาวะซึมเศร้า และสมาธิสั้นได้บ่อย⁷

ในบทนี้จะกล่าวถึงเฉพาะความดันเลือดสูง ส่วนภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ จะมีรายละเอียดในบทต่อไป

ความดันเลือดสูงในเด็กโรคไตเรื้อรัง พบความชุกสูงถึงร้อยละ 50 และในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 4-5 พบถึงร้อยละ 80²¹ พยาธิสรีรวิทยาเกิดจากภาวะน้ำและโซเดียมเกิน, แรงต้านของหลอดเลือดส่วนปลายสูงขึ้น, มีการกระตุ้นระบบ renin-angiotensin จากที่เนื้อไตถูกทำลายบางส่วนและมีเลือดไหลเวียนลดลง, มีการหลั่ง angiotensin II มากขึ้น กระตุ้นการดูดซึมโซเดียมและน้ำเพิ่มขึ้น นอกจากนี้พบว่า ระบบประสาทอัตโนมัติซิมพาเทติกทำงานมากขึ้น ความดันเลือดสูงมีผลให้ไตเสื่อมเร็วขึ้น และในระยะยาวจะเกิดภาวะแทรกซ้อนของระบบหัวใจและหลอดเลือด เช่น กล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้ายโต, ความหนาของผนังหลอดเลือดแดง (carotid intima-medial thickness) เพิ่มขึ้น และหัวใจเต้นผิดจังหวะ²²

ในปี พ.ศ. 2564 KDIGO แนะนำว่า ในผู้ป่วยเด็กโรคไตเรื้อรังควรควบคุมให้ค่าเฉลี่ยแรงดันเลือดแดง (mean arterial pressure, MAP) โดยวิธีวัดความดันเลือดแบบต่อเนื่อง 24 ชั่วโมง (ambulatory blood pressure monitoring, ABPM) เท่ากับหรือน้อยกว่าเปอร์เซ็นไทล์ที่ 50 ตามอายุ, เพศ และความสูง เนื่องจากมีการศึกษาพบว่า การควบคุมความดันเลือดในระดับนี้ จะช่วยชะลอการเสื่อมของไตและไม่พบภาวะความดันเลือดต่ำ²³ ในผู้ป่วยเด็กโรคไตเรื้อรัง ควรตรวจวัดความดันเลือดด้วยวิธีวัดความดันเลือดแบบต่อเนื่อง 24 ชั่วโมง ปีละ 1 ครั้ง และวัดความดันเลือดด้วยวิธีการฟัง (auscultatory office blood pressure) ตามวิธีมาตรฐานเป็นระยะ วิธีวัดความดันเลือดแบบต่อเนื่อง 24 ชั่วโมง มีข้อจำกัด คือ ไม่มีค่าปกติในเด็กอายุน้อยกว่า 5 ปี หรือเด็กที่มีความสูงน้อยกว่า 120 ซม. อุปกรณ์มีราคาแพงและมีข้อจำกัดเฉพาะในสถานพยาบาลบางแห่ง ดังนั้นในผู้ป่วยเด็กโรคไตเรื้อรังที่มีความดันเลือดสูงและไม่สามารถตรวจวัดด้วยวิธีวัดความดันเลือดแบบต่อเนื่อง 24 ชั่วโมง แนะนำให้ใช้วัดความดันเลือดด้วยวิธีการฟัง โดยควบคุมให้ระดับแรงดันเลือด systolic ต่ำกว่าเปอร์เซ็นไทล์ที่ 90 ตามอายุ, เพศ และความสูง ยาที่ควรใช้ในการรักษาความดันเลือดสูงในผู้ป่วยเด็กโรคไตเรื้อรัง คือ ACEI หรือ ARB เนื่องจากมีคุณสมบัติในการช่วยลดโปรตีนในปัสสาวะด้วย

การป้องกันการเกิดโรคไตเรื้อรัง

กุมารแพทย์มีบทบาทสำคัญในการป้องกันการเกิดโรคไตเรื้อรัง โดยการค้นหาเด็กที่มีความเสี่ยง หรือในกรณี

ที่เกิดโรคไตเรื้อรังแล้ว สามารถชะลอการเสื่อมของไตและป้องกันปัจจัยที่มีผลให้เนื้อไตถูกทำลายมากขึ้น โดยวิธีป้องกันมี 3 ระดับ^{24,25} (ตารางที่ 2) ได้แก่

- การป้องกันระดับปฐมภูมิ มีจุดมุ่งหมายเพื่อลดหรือกำจัดปัจจัยที่ทำให้เกิดโรคไตเรื้อรัง เช่น ปัจจัยที่ทำให้มีหน่วยไตน้อยกว่าปกติ ได้แก่ มารดามีโรคประจำตัวระหว่างตั้งครรภ์ เช่น เบาหวาน, โรคอ้วน, ทูโปฆนาการ หรือมีภาวะแทรกซ้อน เช่น ครรภ์เป็นพิษ, มีความผิดปกติของรก, ภาวะทารกในครรภ์เจริญน้อยกว่าปกติ
- การป้องกันระดับทุติยภูมิ โดยป้องกันการลดลงของอัตราการกรองผ่านโกลเมอรูลัส และชะลอการเสื่อมของไต ควรค้นหาผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงต่อการเกิดโรคไตเรื้อรัง และตรวจติดตามเพื่อลดปัจจัยเสี่ยงที่ป้องกันได้รวมทั้งให้การรักษาตั้งแต่ระยะเริ่มต้น
- การป้องกันระดับตติยภูมิ มีจุดมุ่งหมายเพื่อลดหรือชะลอภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ของโรคไตเรื้อรังในระยะยาว

ตารางที่ 2 แนวทางการป้องกันการเกิดโรคไตเรื้อรังในระดับปฐมภูมิและทุติยภูมิ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 23,24)

| การป้องกัน | ทารกในครรภ์/ทารกแรกเกิด | วัยเด็ก | วัยรุ่น |
|----------------|---|---|--|
| ระดับปฐมภูมิ | <ul style="list-style-type: none"> - ให้คำแนะนำมารดาาระหว่างตั้งครรภ์ให้มีโภชนาการที่ดี - ป้องกันภาวะครรภ์เป็นพิษ - ฝ้าระวังมารดาที่มีโรคประจำตัว เช่น เบาหวาน ความดันเลือดสูง - หลังคลอด แนะนำให้ทารกได้รับนมแม่ - หลีกเลี่ยงการเกิดภาวะไตเสียหายเฉียบพลัน เช่น ภาวะขาดน้ำ ภาวะติดเชื้อ | <ul style="list-style-type: none"> - แนะนำเพื่อปรับพฤติกรรมในชีวิตประจำวัน เช่น การออกกำลังกาย, ลดอาหารที่มีเกลือโซเดียมสูง, ลดการบริโภคน้ำตาลและไขมันทรานส์ - ฝ้าระวังภาวะน้ำหนักเกินและโรคอ้วน - หลีกเลี่ยงการเกิดภาวะไตเสียหายเฉียบพลัน | <ul style="list-style-type: none"> - แนะนำเพื่อปรับพฤติกรรมในชีวิตประจำวัน เช่น การออกกำลังกาย, ลดอาหารที่มีเกลือโซเดียมสูง, ลดการบริโภคน้ำตาลและไขมันทรานส์ - ฝ้าระวังภาวะน้ำหนักเกินและโรคอ้วน - หลีกเลี่ยงการเกิดภาวะไตเสียหายเฉียบพลัน - หลีกเลี่ยงการสูบบุหรี่ ดื่มเหล้า หรือการใช้สารเสพติด - ป้องกันการตั้งครรภ์ในวัยรุ่น - หลีกเลี่ยงการใช้ยาที่เป็นพิษต่อไต |
| ระดับทุติยภูมิ | <ul style="list-style-type: none"> - ในรายที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อโรคไตเรื้อรัง เช่น น้ำหนักตัวน้อย ควรหลีกเลี่ยงยาที่มีพิษต่อไต - ถ้ามีภาวะอุดกั้นปัสสาวะ ควรรีบแก้ไข | <ul style="list-style-type: none"> - ในกลุ่มเสี่ยง เช่น น้ำหนักตัวน้อย, เกิดก่อนกำหนด, มีประวัติของไตเสียหายเฉียบพลัน, ไตอักเสบ, มีประวัติโรคไตเรื้อรังในครอบครัว ควรตรวจวัดความดันเลือด ปัสสาวะ และระดับครีเอทีนินในเลือดปีละ 1 ครั้ง | <ul style="list-style-type: none"> - ในวัยรุ่นที่มีโรคประจำตัว เช่น เบาหวาน ความดันเลือดสูง ควรควบคุมให้ใกล้เคียงปกติ - ควรลดน้ำหนัก ถ้ามีน้ำหนักเกินหรือโรคอ้วน - ในกลุ่มเสี่ยงควรติดตามอย่างต่อเนื่อง |

สรุป

โรคไตเรื้อรังในเด็กมีแนวโน้มเพิ่มขึ้น มีผลกระทบต่อผู้ป่วยเด็กในหลาย ๆ ด้าน ได้แก่ ร่างกาย, จิตใจ, สติปัญญา, อารมณ์ และสังคม ในระยะแรกมักไม่ค่อยมีอาการแสดง จึงทำให้วินิจฉัยได้ยาก การค้นหาผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคไตเรื้อรังตั้งแต่ระยะแรก ร่วมกับการติดตามอย่างต่อเนื่อง ให้การรักษาอย่างเหมาะสมเพื่อชะลอการเสื่อมของไต ช่วยลดภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ และลดอัตราการตาย

เอกสารอ้างอิง

1. 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* 2013; Suppl 3:1-150.
2. Stern-Zimmer M, Calderon-Margalit R, Skorecki K, Vivante A. Childhood risk factors for adulthood chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2021; 36: 1387-96.
3. Kamath N, Iyengar A, George N, Luyckx VA. Risk factors and rate of progression of CKD in children. *Kidney Int Rep* 2019; 4: 1472-93.
4. Rees L, Bockenhauer D, Webb NJA, Punaro MG. Chronic kidney disease. In: Rees L, Bockenhauer D, Webb NJA, Punaro MG, editors. *Pediatric Nephrology*. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2019. p. 451-518.
5. Massengill SF, Ferris M. Chronic kidney disease in children and adolescent. *Pediatr Rev* 2014; 35: 16-27.
6. Becherucci F, Roperto RM, Materassi M, Romagnani P. Chronic kidney disease. *Clin Kidney J* 2016; 9: 583-91.
7. Massengill SF, Ferris M. Chronic kidney disease in children and adolescents. *Pediatr Rev* 2014; 35: 16-27.
8. VanDeVoorde RG, Wong CS, Warady BA. Management of chronic kidney disease in children. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, Emma F, Goldstein SL, editors. *Pediatric Nephrology*. 7th edition. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag; 2016. p. 2207-66.
9. Stern-Zimmer M, Calderon-Margalit R, Skorecki K, Vivante A. Childhood risk factors for adulthood chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2021; 36: 1387-96.
10. Primack W, Kleeman S, Boineau F, Jernigan S. Are my pediatric patients at increased risk of developing chronic kidney disease? *Clin Pediatr* 2020; 59: 801-8.
11. Lebel A, Teoh CW, Zappitelli M. Long-term complications of acute kidney injury in children. *Curr Opin Pediatr* 2020; 30: 367-75.
12. Wang F, Ding J. Pediatric acute kidney injury to the subsequent CKD transition. *Kidney Dis* 2021; 7: 10-3.
13. Li G, Huang J, Wang J, Zhao M, Lin Y, Guo X, et al. Long-term exposure to ambient PM 2.5 and increased risk of CKD prevalence in China. *J Am Soc Nephrol* 2021; 32: 448-58.
14. Iyengar AA, Foster BJ. Chronic Kidney Disease. In: Phadke K, Goodyer P, Bitzan M, editors. *Manual of Pediatric Nephrology*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2014. p.373-400.
15. Shabaka A, Cases-Corona C, Fernandez-Juarez G. Therapeutic insights in chronic kidney disease progression. *Front Med*; 8: 645187.

16. Warady BA, Abraham AG, Schwartz GJ, et al. Predictors of rapid progression of glomerular and nonglomerular kidney disease in children and adolescents: The Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) Cohort. *Am J Kidney Dis* 2015; 65: 878-88.
17. Adissino G, Testa S, Dacco V, et al. Proteinuria as a predictor of disease progression in children with hypodysplastic nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 72-7.
18. van den Belt SM, Heerspink HJ, Gracchi V, de Zeeuw D, Wühl E, Schaefer F, ESCAPE Trial Group (2018) Early proteinuria lowering by angiotensin-converting enzyme inhibition predicts renal survival in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2018; 29: 2225-33.
19. Chan EY, Ma AL, Tullus K. When should we start and stop ACEI/ARB in pediatric chronic kidney disease? *Pediatr Nephrol* 2021; 36: 1751-64.
20. Furth SL, Abraham AG, Jerry-Fluker J, Schwartz GJ, Benfield M, Kaskel F, et al. Metabolic abnormalities, cardiovascular disease risk factors, and GFR decline in children with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 2132-40.
21. Gallibios CM, Jawa NA, Noone DG. Hypertension in pediatric patients with chronic kidney disease: Management challenges. *Int J Nephrol Renovas Dis* 2017; 10: 205-13.
22. Wilson AC, Flynn JT. Blood pressure in children with chronic kidney disease: Lessons learned from the Chronic Kidney Disease in Children Cohort Study. *Pediatr Nephrol* 2020; 35: 1203-9.
23. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2021 Clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2021; 99:S1-S87.
24. Bernardes RP, Bresolin NL, Penido MG. Prevention of pediatric chronic kidney disease. *Urol Nephrol Open Access J* 2020; 8: 139-46.
25. Luyckx VA, Cherney DZI, Bello AK. Preventing CKD in developed countries. *Kidney Int Rep* 2020; 5: 263-77.