



Иванов Д.Д. ✉, Кушниренко С.В., Ротова С.А., Мельник И.И.
Национальный университет здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, Киев,
Украина

Коррекция гиперурикемии в сохранении функции почек у подростков

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: планирование, выполнение исследования и обобщение результатов – Иванов Д.Д.; анализ результатов – Кушниренко С.В.; анализ литературы – Ротова С.А.; оформление – Мельник И.И.

Финансирование: с 2021 года работа финансируется в рамках НИР Национального университета здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика «Разработка технологии сохранения функции почек у пациентов с хронической болезнью почек и гиперурикемией».

Подана: 11.07.2021

Принята: 16.05.2022

Контакты: drivanovdd@gmail.com

Резюме

Введение. В настоящее время хорошо изучены факторы риска, приводящие к развитию хронической болезни почек (ХБП) у детей. Среди них нарушения обмена, в том числе пуринового, что сопровождается повышением вероятности развития снижения функции почек и развитием подагрической нефропатии во взрослом возрасте.

Цель. Изучение влияния гиперурикемии на фильтрационную функцию почек у подростков.

Материалы и методы. Четырехлетнее многоцентровое открытое инициативное рандомизированное в параллельных группах проспективное исследование, являющееся педиатрической частью The Impact of Urate-lowering therapy on kidney function (IMPULsKF): SCREEN TO MANAGE, зарегистрированного в ClinicalTrials.gov под номером NCT03336203, проведено в Украине. У 18 детей с гиперурикемией без нозологических диагнозов и 16 детей с хроническим заболеванием почек изучены естественная динамика гиперурикемии и ее коррекция при болезни почек фебуксостатом по достижении 18-летнего возраста. Исследовались параметры расчетной скорости клубочковой фильтрации, соотношения альбумин/креатинин (САК) мочи в зависимости от уровня урикемии.

Результаты. Установлена тенденция к возрастанию значений гиперурикемии с увеличением возраста независимо от наличия почечного заболевания. Получены достоверные отличия ($P \leq 0,05$) в снижении соотношения альбумин/креатинин мочи при гипоурикемической терапии, тенденция к увеличению расчетной скорости клубочковой фильтрации и снижение рисков развития терминальной почечной недостаточности. У 4 (22%) из 18 детей к концу 4-летнего наблюдения документирована предгипертензия, что, возможно, связано с наличием бессимптомной гиперурикемии. У детей с ХБП снижение урикемии коррелировало с увеличением рСКФ, хотя на этой выборке и в течение 2 лет терапии жесткой корреляции не получено. Коррекция урикемии до целевых значений характеризовалась достоверным снижением

САК и вдвое – рисков развития терминальной почечной недостаточности. Коэффициент корреляции (r) между снижением величины урикемии и снижением САК составил 0,968, таким образом, связь между исследуемыми признаками – прямая, сила связи по шкале Чеддока – весьма высокая.

Выводы. У детей, изначально имеющих более высокие показатели урикемии, в подростковом возрасте сохраняется устойчивая тенденция, не связанная с очевидными заболеваниями, к дальнейшему повышению урикемии. Ее коррекция приводит к снижению САК и уменьшению рисков развития терминальной почечной недостаточности у подростков с ХБП 1–3-й стадий и, вероятно, может способствовать сохранению рСКФ. Высказано предположение о возможном более высоком эффекте медикаментозной коррекции бессимптомной гиперурикемии фебуксостатом при 1-й стадии хронической болезни почек в сравнении со 2–3-й стадиями.

Ключевые слова: гиперурикемия, подростки, расчетная скорость клубочковой фильтрации, соотношение альбумин/креатинин мочи

Ivanov D. ✉, Kushnirenko S., Rotova S., Melnik I.

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Correction of Hyperurecemia in Preserving Kidney Function in Adolescents

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: planning, research execution and generalization of results – Ivanov D.; analysis of results – Kushnirenko S.; analysis of literature – Rotova S.; design – Melnik I.

Funding: since 2021, the work has been funded as part of the research work of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine "Development of technology for preserving kidney function in patients with chronic kidney disease and hyperuricemia".

Submitted: 11.07.2021

Accepted: 16.05.2022

Contacts: drivanovdd@gmail.com

Abstract

Introduction. Risk factors leading to the development of chronic kidney disease (CKD) in children are now well understood. Among them are metabolic disorders, including purine, which is accompanied by an increase in the likelihood of renal function decline and the development of gouty nephropathy in adulthood.

Purpose. To study the impact hyperuricaemia on the filtration function of the kidneys in adolescents.

Materials and methods. A 4-year multicenter, open-label, initiative, randomized, parallel-group prospective study as a pediatric part of The Impact of Urate-lowering therapy on kidney function (IMPULsKF): SCREEN TO MANAGE, registered with ClinicalTrials.gov under number NCT03336203, conducted in Ukraine. In 18 children with hyperuricemia without any diagnoses and 16 children with chronic kidney disease, the natural dynamics of hyperuricemia and its correction in kidney disease with febuxostat were studied after reaching the age of 18. The parameters of the estimated glomerular filtration rate, the urine albumin/creatinine ratio, depending on the level of uricemia, were studied.

Results. A tendency towards an increase in the values of hyperuricemia with increasing age was established, regardless of the presence of renal disease. There were significant differences ($P \leq 0.05$) in a decrease in the urine albumin/creatinine ratio during hypouricemic therapy, a tendency to an increase in the glomerular filtration rate and a decrease in the risk of developing end-stage renal failure. By the end of the 4-year follow-up, 4 (22%) of 18 children had documented prehypertension, which is possibly associated with the presence of asymptomatic hyperuricemia. In children with CKD, a decrease in urecemia correlated with an increase in eGFR, although no strong correlation was obtained in this sample and within 2 years of therapy. Correction of hyperuricemia to target values was characterized by a significant decrease in albumin/creatinine ratio and by a half – in the risk of developing end-stage renal disease. The correlation coefficient (r) between the decrease in the value of hyperuricemia and the decrease in albumin/creatinine ratio was 0.968, thus the relationship between the studied signs is direct, the strength of the relationship according to the Chaddock scale is very high.

Conclusions. In children, initially having higher rates of hyperuricemia, has been shown the tendency to a further increase in hyperuricemia in adulthood. Its correction leads to a decrease in albumin/creatinine ratio and a decrease in the risks of developing end-stage renal disease in adolescents with CKD stages 1–3. It was hypothesized about a possible higher effect of drug correction of asymptomatic hyperuricemia with febuxostat at stage 1 of chronic kidney disease in comparison with stages 2–3.

Keywords: hyperuricemia, adolescents, estimated glomerular filtration rate, urine albumin / creatinine ratio

■ ВВЕДЕНИЕ

С 2005 года в мире для детей и взрослых используется термин «хроническая болезнь почек». Диагноз ставится при наличии изменений в анализах крови, мочи или структурных изменений, характеризующих повреждения почек, либо снижения скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м² на протяжении более трех месяцев [1, 2].

В Украине по инициативе кафедры нефрологии Национального университета здравоохранения (НУЗ) Украины имени П.Л. Шупика для детей было предложено и утверждено МЗ Украины как протокол лечения понятие «хроническое заболевание почек», являющееся синонимом хронической болезни почек [3]. Терминологически «заболевание» в отличие от «болезни» предусматривает возможность обратного развития приобретенного патологического процесса вплоть до полного выздоровления. Такая пластичность детского организма стимулирует к более активным действиям врачей в лечении заболеваний почек. С другой стороны, участники лечебного процесса осознают возможность избежать развития конечной стадии заболевания почек, что повышает шансы выживаемости детей с заболеваниями почек.

В настоящее время хорошо изучены факторы, приводящие к развитию ХБП у детей. Среди них нарушения обмена, в том числе пуринового, что сопровождается повышением вероятности развития подагрической нефропатии во взрослом возрасте. Хорошо известно, что у взрослых пациентов гиперурикемия способствует развитию

и прогрессированию хронической болезни почек, это нашло отражение в одном из последних консенсусов [4].

Однако, кроме понятного негативного действия моноурата натрия на почки, существует и физиологическая роль гиперурикемии – стимуляция увеличения скорости клубочковой фильтрации. Вероятно, этот механизм имеет разное прогностическое значение в зависимости от стадии функции почек и может определять стратегии по их защите [5].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение влияния гиперурикемии и ее коррекции фебуксостатом на фильтрационную функцию почек и соотношение альбумин/креатинин мочи у подростков.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Многоцентровое проспективное рандомизированное открытое инициативное в параллельных группах исследование было проведено как педиатрическая часть The Impact of Urate-lowering therapy on kidney function (IMPULsKF): SCREEN TO MANAGE, зарегистрированного в ClinicalTrials.gov под номером NCT03336203 [6]. Исследование проведено в Украине, его длительность составила 4 года. Инициативное исследование проводилось первые 3,5 года, до 2021 г., на бесплатной основе, с 2021 г. (3,5–4-й год) вошло в исследовательскую тему НУЗ Украины имени П.Л. Шупика. Рандомизация проводилась методом случайных цифр. Параллельные группы составили: первая – дети с гиперурикемией, которая была выявлена при обследовании в связи с рядом жалоб, обследование закончилось исключением конкретного диагноза у подростка; вторая – дети с гиперурикемией и документированной ХБП 1–3-й стадий. В исследование включали детей, достигших 16-летнего возраста. К концу 4-го года закончили исследование 34 человека (85%) из отобранных и наблюдаемых 40 детей.

Характеристика групп на момент начала исследования представлена в табл. 1.

Критерии включения в исследование: возраст 16 лет, женский и мужской пол, наличие гиперурикемии более 360 мкмоль/л, отсутствие заболеваний, связанных с наличием гиперурикемии, для первой группы и наличие ХБП 1–3-й стадий (согласно критериям рСКФ [1, 3]) для второй группы, информированное согласие родителей.

Критерии исключения: ожирение, диабет, артериальная гипертензия (АГ) 2–3-й стадий, ХБП 4–5-й стадий, непереносимость терапии фебуксостатом.

Таблица 1
Характеристика детей, вошедших в исследование
Table 1
Characteristics of the children examined

Показатель	Группа 1, n=18	Группа 2, n=16
Возраст, лет	16	16
Пол: м/д, % и абсолютное число	78% (14) / 22% (4)	63% (10) / 37% (6)
Урикемия более 360 мкмоль/л	100%	100%
Наличие заболевания, связанного с урикемией	Нет	ХБП, 100%
Определение рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	100%	100%
САК <3, мг/ммоль	100%	0%

Примечание: САК – соотношение альбумин/креатинин утренней мочи.

Исследование включало один этап для детей первой группы: наблюдение за гиперурикемией и оценка рисков почечного поражения ежегодно по достижении 20-летнего возраста. Для детей второй группы исследование включало 2 этапа: наблюдение за гиперурикемией и оценка рисков почечного поражения ежегодно по достижении 18 лет, проведение терапии фебуксостатом с 18-летнего возраста на протяжении 2 лет до достижения 20 лет.

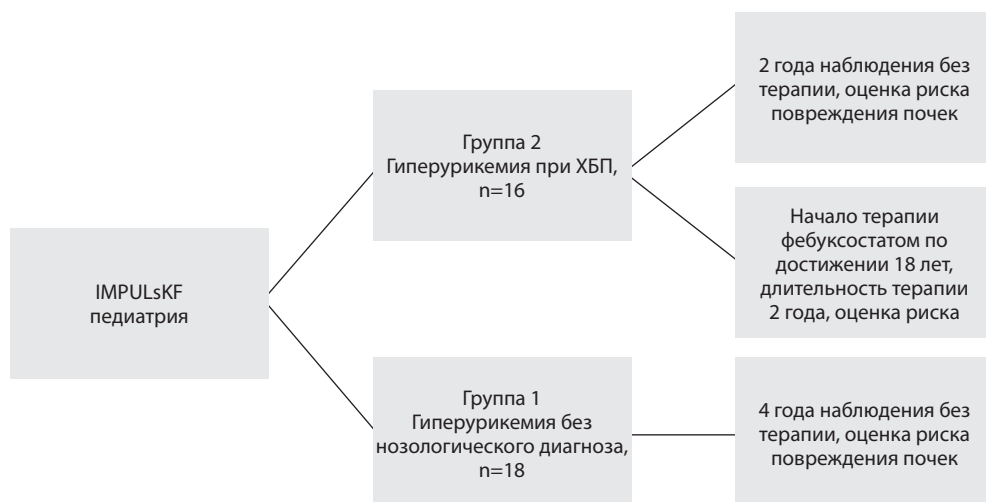
Дизайн исследования (см. рисунок) основан на доказательной практике – РОЕМ – patient oriented evidence matters [7], предусматривающей поиск очевидного преимущества, которое возникает для подростка при проведении ему коррекции гиперурикемии. В широком смысле дизайн РОЕМ (данные, ориентированные на пациента) направлен на решение широко распространенной клинической проблемы у пациента, что несет преимущества для врачей первичного звена, а также нефрологов.

Лечебная интервенция: до достижения 18-летнего возраста назначения терапии не проводилось. После достижения 18 лет детям второй группы назначали фебуксостат один раз в сутки в дозе 40–80 мг до целевого снижения урикемии менее 300 мкмоль/л. Также все пациенты с ХБП получали ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы (ИРАС) в качестве базовой ренопротекции в дозах, корректирующих систолическое давление до целевого значения менее 120 мм рт. ст., что предусмотрено последними рекомендациями [8].

Первичные конечные точки (показатели для оценки): рСКФ, соотношение альбумин/креатинин (САК) разовой порции мочи, риск конечной стадии заболевания почек (ХБП 5-й стадии).

Вторичные конечные точки: целевой уровень урикемии менее 180 мкмоль/л.

Исследование креатинина крови и урикемии проводили в сертифицированных лабораториях Украины. Критерием гиперурикемии выбран уровень мочевой кислоты в сыворотке крови ≥ 360 мкмоль/л согласно рекомендациям Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism – EULAR) по диагностике



Дизайн исследования
Study design

Таблица 2

Визиты к врачу для контроля показателей первичной и вторичной конечных точек

Table 2

Visits to the doctor to monitor the indicators of the primary and secondary endpoints

Группы/ визиты	1-й визит: 0-й месяц	2–4-й визиты: 6–18-й месяцы	5-й визит: 2 года	6-й визит: 3 года	7-й визит: 4 года
Группа 1	Отбор в исследование, оценка урикемии, рСКФ, САК, оценка риска	Наблюдение, оценка урикемии, рСКФ, САК, оценка риска	рСКФ, САК, оценка риска	Урикемия, рСКФ, САК, оценка риска	САК, оценка риска
Группа 2			Оценка риска, назначение фебуксостата	Урикемия, рСКФ, САК, оценка риска	САК, урикемия, рСКФ, оценка риска
Примечание			Контроль целевого уровня в течение месяца после назначения фебуксостата		

и лечению подагры (2006, 2016) для вошедших в исследование старше 16 лет. Нормальным считали уровень мочевой кислоты выше 119 мкмоль/л согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов 2016 года [9]. Расчет скорости клубочковой фильтрации проводился по формуле Шварца (амбулаторно по app yourGFR, в протоколе исследования по QxMD), прогноз развития терминальной почечной недостаточности (ТПН) – по калькулятору QxMD [10]. Оценка уровня АД проводилась на приеме у врача (офисное АД) электронным тонометром.

Частота визитов к врачу представлена в табл. 2.

Статистическая оценка результатов исследования проводилась в пакете медстатистики (Россия, г. Казань, интернет-портал «Медицинская статистика», +7 (937) 522 38 91, e-mail: medstatistic@list.ru) [11].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

18 человек первой группы и 16 человек второй группы закончили 4-летнее исследование, начав его в 16 лет. Терапевтическое вмешательство в виде назначения 40–80 мг фебуксостата в связи с гиперурикемией более 360 мкмоль/л получали все 16 человек второй группы, достигшие 18-летнего возраста, согласно официальной инструкции препарата. Таким образом, все дети с ХБП 1–3-й стадий в течение двух лет получали коррекцию гиперурикемии до целевых значений менее 300 мкмоль/л. Ввиду того, что контроль урикемии проводился один раз в полгода, у 4 (25%) детей достигнуто значение вторичной конечной точки урикемии – менее 180 мкмоль/л.

Динамика показателей в группах представлена в табл. 3.

Как следует из представленных в табл. 3 данных, в первой группе в течение 4 лет наблюдения достоверно увеличились средние показатели урикемии. Вероятно, это связано с увеличением возраста наблюдаемых. Не наблюдалось увеличения соотношения альбумин/креатинин мочи, снижения рСКФ не отмечено, в клинической характеристике значимого изменения АД не установлено. Расчетные риски развития терминальной почечной недостаточности равны нулю, что характеризовало полное состояние здоровья почек наблюдаемых. Вместе с тем у 4 (22%) из 18 детей к концу 4-летнего наблюдения документирована предгипертензия, что, возможно, связано с наличием бессимптомной гиперурикемии.

Таблица 3

Анализ контрольных точек в группе 1, n=18

Table 3

Analysis of control points in group 1, n=18

Показатель/годы	0	1	2	3	4	Достоверность, t-критерий Стьюдента
Урикемия, ммоль/л	380±7	415±6	428±7	420±7	432±6	0–4: 5,64, P≤0,05
рСКФ, мл/мин	102±3	94±3	98±4	105±3	103±4	Различия статистически не значимы
САК, мг/ммоль	<3	<3	<3	<3	<3	
Риск ТПН 2-летний, %	0	0	0	0		
Риск ТПН 5-летний, %	0	0	0	0	0	

Таблица 4

Анализ контрольных точек в группе 2, n=16

Table 4

Analysis of control points in group 2, n=16

Показатель/годы	0	1	2	3	4	Достоверность, t-критерий Стьюдента
Урикемия, ммоль/л	396±7	418±6	424±8	290±8	220±7	0–4 (t=9,9, P≤0,01) 2–4 (t=20,4, P≤0,01)
рСКФ, мл/мин	75±3	74±3	70±3	74±3	75±3	Различия статистически не значимы
САК, мг/ммоль	24,6±3	32,5±4	29,4±3	20,1±3	19,2±2	2–4 (t=2,83, P≤0,05)
Риск ТПН 2-летний, %	0	0,1	0,1	0	0	Различия статистически не значимы
Риск ТПН 5-летний, %	0,1	0,2	0,2	0,1	0,1	Различия статистически не значимы

Динамика показателей конечных точек в группе 2 представлена в табл. 4.

Как следует из представленных в табл. 4 данных, у детей с ХБП, как и в первой группе, с возрастом отмечена тенденция к увеличению урикемии. Абсолютный прирост статистически не достоверен между группами. Вероятно, при изначально более высоких показателях урикемии содержание мочевой кислоты с возрастом детей увеличивается независимо от наличия ХБП, что формирует определенные риски для взрослого возраста.

Согласно приведенным в табл. 4 данным, рСКФ снижалась, а риски развития ТПН возрастали с увеличением длительности ХБП, отражая патоморфоз почечного заболевания. Динамика рСКФ имела V-образный характер, что, безусловно, является положительным фактом. Т. е. снижение урикемии коррелировало с увеличением рСКФ, хотя на этой выборке и в течение 2 лет терапии жесткой корреляции не получено.

САК не имело выраженной динамики на фоне лечения ХБП, несколько увеличившись через 2 года наблюдения. При снижении мочевой кислоты, напротив, отмечалось поступательное уменьшение САК. Таким образом, коррекция урикемии до целевых значений характеризовалась достоверным снижением САК и вдвое – рисков развития терминальной почечной недостаточности. Коэффициент корреляции (r) между снижением величины урикемии и снижением САК составил 0,968, таким образом, связь между исследуемыми признаками – прямая, сила связи по шкале Чеддока – весьма высокая.

Известно, что САК является косвенной характеристикой внутриклубочкового давления, его падение коррелирует с сердечно-сосудистыми рисками и сохранением

рСКФ. Таким образом, тенденция к восстановлению рСКФ может быть напрямую связана со снижением САК, что является позитивным признаком снижения бессимптомной гиперурикемии при ХБП. При этом анализ клинических данных не выявил достоверных изменений величины АД в обеих группах. Во второй группе это, вероятно, во многом определялось приемом иРАС как обязательного средства ренопротекции всеми пациентами. Но в любом случае повышение уровня урикемии не сопровождалось повышением артериального давления. Известно, что увеличение урикемии на каждые 0,1 мг/дл приводит к увеличению риска развития гипертензии на 38% у детей в возрасте от 12 до 17 лет [12]. Тем не менее, наши данные это не подтвердили с такой вероятностью.

Анализ индивидуальных значений показал, что из 16 пациентов с ХБП снижение урикемии сопровождалось снижением САК у 12 пациентов. Сравнение этих показателей с 1-й группой свидетельствует о безусловном снижении рисков для ХБП (относительный риск (RR) 0,75, абсолютный риск 1,0; 95% доверительный интервал 0,565–0,965, количество детей, которых необходимо пролечить для получения клинического эффекта, – 4).

Еще более показательным явилось уменьшение 2- и 5-летних рисков развития ТПН при снижении урикемии. Изменения на 0,1% статистически недостоверны, но их двукратное снижение на такой маленькой выборке, безусловно, заслуживает пристального внимания.

Может вызывать дискуссию «изолированное» влияние фебуксостата на рСКФ, если принимать во внимание, что все пациенты с ХБП получали иРАС с жестким контролем систолического давления менее 120 мм рт. ст. Такое целевое давление давно принято в нефрологии и подтверждено для подростков и взрослых последними рекомендациями KDIGO 2021 [8] и более позднего документа [13]. Хорошо известно, что длительная терапия иРАС способствует снижению потери функции почек, а у детей может сопровождаться и восстановлением рСКФ. Напомним, что именно такое свойство детского организма легло в основу выделения термина ХБП против хронической болезни почек у взрослых. Тем не менее, формирование V-образной кривой по показателям рСКФ не совпадает с линейным характером изменений САК. Это позволяет предположить, что именно снижение урикемии является основной причиной улучшения прогноза по показателю риска развития ТПН.

Таким образом, полученные результаты позволяют считать, что снижение урикемии у подростков с ХБП 1–3-й стадий представляет собой пациентоориентированный подход с очевидными преимуществами для его жизни. Мультидисциплинарный консенсус предлагает проводить коррекцию бессимптомной гиперурикемии при хронической болезни почек 3–4-й стадий [4]. Полученные нами данные говорят о необходимости рассмотреть вариант такой терапии в более ранние сроки, что показывает свою эффективность при ХБП, например, при назначении иммунобиологической терапии [14]. Тем не менее, эффективность коррекции урикемии в зависимости от уровня рСКФ остается нерешенным вопросом [15].

В этой связи особый интерес вызвал анализ индивидуальных величин в зависимости от стадий ХБП. Из 16 детей ХБП 1-й стадии имели 8 человек, ХБП 2-й стадии – 5 человек, ХБП 3-й стадии 3 подростка. Наиболее значимое сохранение/увеличение рСКФ при назначении фебуксостата наблюдалось при ХБП 1-й стадии – плюс 4 мл/мин в течение 2 лет терапии. Наоборот, при ХБП 3-й стадии прироста рСКФ

не наблюдали – минус 1 мл/мин. Можно предположить, что коррекция урикемии более важна на этапах сохранной функции почек. Известный феномен гиперурикемии на поздних стадиях хронической болезни почек повышать рСКФ, очевидно, обратен наблюдаемому эффекту при сохраненной рСКФ. Известное Кохрановское исследование приводит именно такие данные: «Функцию почек можно улучшить с помощью терапии, снижающей уровень мочевой кислоты, через один год за счет снижения уровня креатинина в сыворотке (2 исследования, 83 участника: MD –73,35 мкмоль/л, 95% ДИ от –107,28 до –39,41) и повышения рСКФ (1 исследование, 113 участников: MD 5,50 мл/мин/1,73 м², 95% ДИ 0,59–10,41)» [16].

У 3 подростков было получено снижение урикемии до значений менее 180 мкмоль/л – жесткая вторичная конечная точка. В течение 2 лет наблюдений они не продемонстрировали значимых отличий в значениях рСКФ и САК. Но вместе с тем и не показали значимых побочных эффектов такой терапии.

В доступной литературе имеются данные о роли гиперурикемии в развитии хронической болезни почек у детей [16], что является независимым фактором риска более быстрого прогрессирования у детей и подростков в течение 5-летнего периода [17]. Есть данные, что снижение уровня мочевой кислоты с помощью аллопуринола в течение 4-месячного периода независимо улучшало рСКФ у детей с ХБП 1–3-й стадии [18]. В целом следует признать, что тема гиперурикемии у детей и подростков набирает интерес в научно-исследовательских кругах ввиду очевидного прикладного ее значения [19, 20].

Проведенное исследование, безусловно, не позволяет сформулировать лечебные рекомендации. Остается много нерешенных вопросов о целесообразности коррекции гиперурикемии в зависимости от стадии хронической болезни почек [14]. Полученные результаты показали необходимость продолжения исследований, одновременно показав возможность обратного развития в прогрессировании ХБП.

■ ВЫВОДЫ

1. У детей, изначально имеющих более высокие показатели урикемии, в подростковом возрасте сохраняется устойчивая тенденция, не связанная с очевидными заболеваниями, к дальнейшему повышению урикемии.
2. Коррекция бессимптомной гиперурикемии приводит к снижению САК и уменьшению рисков развития терминальной почечной недостаточности у подростков с ХБП 1–3-й стадий и, вероятно, может способствовать сохранению рСКФ.
3. Дальнейшие исследования необходимы для оценки того, может ли медикаментозная коррекция бессимптомной гиперурикемии фебуксостатом при ХБП 1-й стадии иметь лучшие прогностические результаты, чем при ХБП 2–3-й стадий.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. KDIGO clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(2 Suppl 1):1–266.
2. 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.
3. On approval of protocols for providing medical care to children in the specialty "Pediatric Nephrology". Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 365 from 20/07/2005 (in Ukrainian).

4. Valsaraj R., Singh A.K., Gangopadhyay K.K., Ghoshdastidar B., Goyal G., Masood Batin, Mukherjee D. Management of asymptomatic hyperuricemia: Integrated Diabetes & Endocrine Academy (IDEA) consensus statement *Diabetes & Metabolic Syndrome. Clinical Research & Reviews*. 2020;14(Issue 2):93–100. doi.org/10.1016/j.dsx.2020.01.007
5. Ivanov D., Bevzenko T., Kushnirenko S., Rotova S. Technologies for preserving kidney function in patients with chronic kidney disease and hyperuricemia. *Počki*. 2021;13(1).
6. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03336203?cond=CKD%2C+gout&cntry1=NS%3AUA&rank=1>
7. Available at: <https://wilkes.libguides.com/c.php?g=191942&p=1266516>
8. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney International*. 2021;99(Issue 3, Suppl):1–87. doi.org/10.1016/j.kint.2020.11.003
9. Available at: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Paediatric-Urology-2016.pdf>
10. Available at: https://qxmd.com/calculate/calculator_347/chronic-kidney-disease-management-bc-guidelines
11. Available at: <https://medstatistic.ru/calculators/averagestudent.html>
12. Molchanova O., Britov A., Platonova E. Importance of elevated uric acid levels in the development and prevention of chronic non-communicable diseases. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2020;23(2):102–108. Available at: <https://doi.org/10.17116/profmed202023021102> (in Russian)
13. Tomson C.R.V., Cheung A.K., Mann J.F.E. Management of Blood Pressure in Patients With Chronic Kidney Disease Not Receiving Dialysis: Synopsis of the 2021 KDIGO Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med*. 2021. doi: 10.7326/M21-0834. (Evidence-based guideline).
14. Ivanov D., Dyadik O., Rotova S., Ivanova M. 10 years of personal experience with rituximab in the treatment of nephrological patients. *Počki*. 2020;9(3):28–33.
15. Mahjabeen W. and Dilshad Ahmed Khan D.A. Independent Relationship of Hyperuricemia with Chronic Kidney Disease. *Journal of Islamabad Medical & Dental College (JIIMDC)*. 2014;3(1):7–10.
16. Sampson A.L., Singer R.F., Walters G.D. Uric acid lowering therapies for preventing or delaying the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;10(10):CD009460. doi: 10.1002/14651858.CD009460.pub2.
17. Fathallah-Shaykh S.A., Cramer M.T. Uric acid and the kidney. *Pediatric Nephrology*. 2014;29(6):999–1008. doi: 10.1007/s00467-013-2549-x.
18. Rodenbach K.E., Schneider M.F., Furth S.L. Hyperuricemia and progression of CKD in children and adolescents: the chronic kidney disease in children (CKiD) cohort study. *American Journal of Kidney Diseases*. 2015;66(6):984–992. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.06.015.
19. Kubota M. Hyperuricemia in Children and Adolescents: Present Knowledge and Future Directions. *J Nutr Metab*. 2019;2019:3480718. Published online 2019 May 2. doi: 10.1155/2019/3480718. PMID: PMC6525889.
20. Kumar J., Gupta A., Dev K. Prevalence and Causes of Hyperuricemia in Children. *Cureus*. 2021;13(5):e15307. doi: 10.7759/cureus.15307.