



Строгий В.В.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Нарушение обмена мочевой кислоты в детском возрасте как фактор риска сердечно-сосудистых и ревматологических заболеваний в будущем

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 25.04.2022

Принята: 16.05.2022

Контакты: vstrogiy@rambler.ru

Резюме

Гиперурикемия является одним из модифицируемых и распространенных факторов сердечно-сосудистого риска у взрослого населения. Она способствует ухудшению течения таких заболеваний, как артериальная гипертензия, атеросклероз, дислипидемия, ожирение, сахарный диабет II типа. В большинстве случаев она протекает бессимптомно, но почти у 10% пациентов гиперурикемия сопровождается острыми проявлениями в виде подагры. Для детского возраста данное заболевание является редкостью, более характерна для данного контингента бессимптомная гиперурикемия, которая является спутником вышеуказанных заболеваний. Среди детей дошкольного и младшего школьного возраста может проявляться как аномалия конституции в виде нейроартритического диатеза. По причине отсутствия клинических проявлений гиперурикемия в детском возрасте является малоизученной, не проводится целенаправленных исследований по определению уровня мочевой кислоты в сыворотке крови. «Омоложение» такой патологии, как сахарный диабет II типа, дислипидемия и атеросклероз, увеличивающееся количество детей с ожирением, артериальной гипертензией, при которой наблюдаются вышеуказанные лабораторные изменения, подчеркивают актуальность исследования раннего выявления и проведения лечебно-профилактических мероприятий среди детского населения в указанных группах риска. Таким образом, актуальность исследования гиперурикемии у детей обусловлена не только поражением почек и суставов во взрослом периоде жизни, но и развитием кардиометаболической патологии в будущем, необходимостью своевременного выявления, раннего проведения профилактических мероприятий.

Ключевые слова: мочевая кислота, гиперурикемия, дети, ожирение, артериальная гипертензия, подагра

Strogiy V.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Disorders of Uric Acid Metabolism in Childhood as a Risk Factor for Cardiovascular and Rheumatological Diseases in Future

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 25.04.2022

Accepted: 16.05.2022

Contacts: vstrogiy@rambler.ru

Abstract

Hyperuricemia is one of the modifiable and common cardiovascular risk factors in the adult population. It contributes to the deterioration of the course of such diseases as: arterial hypertension, atherosclerosis, dyslipidemia, obesity, type II diabetes mellitus. In most cases, it is asymptomatic, but in almost 10% of patients with hyperuricemia, it is accompanied by acute manifestations in the form of gout. For children, this disease is a rarity, more typical for this contingent is asymptomatic hyperuricemia, which is a companion of the above diseases. Among children of preschool and primary school age, it can manifest itself in the form of such an anomaly of the constitution as neuroarthritic diathesis. Due to the absence of clinical manifestations, this problem in childhood is poorly understood; there are no targeted studies to determine the level of uric acid in the blood serum. The "rejuvenation" of such pathologies as type II diabetes mellitus, dyslipidemia and atherosclerosis, an increasing number of children with obesity, arterial hypertension, in which these laboratory changes are observed, emphasize the relevance of studying early detection and conducting therapeutic and preventive measures among the child population in these risk groups. Thus, the relevance of the study of hyperuricemia in children is due not only to damage to the kidneys and joints in the adult period of life, but also to the development of cardiometabolic pathology in the future, the need for early and timely preventive measures.

Keywords: uric acid, hyperuricemia, children, obesity, arterial hypertension, gout

Гиперурикемия является весьма распространенным в мире лабораторным признаком нарушения обмена пуринов и мочевой кислоты (МК). Ее распространенность, по разным данным, составляет от 10 до 38,7% среди взрослого населения [1–3]. Встречается она и среди детского населения [4, 5]. В мире отсутствуют статистические данные о ее распространенности среди детей, не проведено популяционных исследований, имеются лишь единичные исследования данного лабораторного явления у детей [6].

Современные научные данные доказывают, что гиперурикемия выступает фактором патогенеза основных этапов сердечно-сосудистого континуума – оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции, воспаления, клубочковой и артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, образования атеросклеротических бляшек

[1, 7]. В ряде международных популяционных исследований убедительно доказана негативная роль повышенного уровня МК в увеличении смертности среди взрослых с высоким кардиоваскулярным риском [8, 9]. Так, повышение исходного уровня МК на 1 мг/дл ассоциировалось, независимо от других кардиоваскулярных факторов риска, с увеличением на 39% риска летального исхода [10]. На основании полученных данных в рекомендациях Европейского общества кардиологов по артериальной гипертензии (ESC, 2018) гиперурикемия включена для стратификации сердечно-сосудистого риска [11, 12].

Референсные значения МК у детей зависят от возраста и пола. Китайские исследователи Chengjum Dai et al. (2021) попытались определить в детской популяции среди 5439 обследованных в возрасте 5–14 лет уровень МК, когда следует думать о гиперурикемии. Применен множественный регрессионный анализ для определения взаимосвязи между уровнями МК, показателем ИМТ, возрастом. Установлена математическая связь между ИМТ и содержанием МК у детей, доказано повышение концентрации МК с возрастом. Половые различия отмечались только с периода полового созревания. Авторы делают заключение о необходимости использования у детей показателей нормы содержания МК, специально разработанных для детской популяции [13]. Повышение уровня МК происходит постепенно, начиная от рождения к 10–12 годам, а затем у лиц мужского пола уровень значительно возрастает по сравнению с лицами женского пола. В среднем уровень мочевой кислоты составляет 3,0–4,5 мг/дл. У лиц мужского пола уровень МК достигает максимальных значений к 18 годам – $6,2 \pm 0,8$ мг/дл, а среди лиц женского пола уровень ее остается прежним ($4,0 \pm 0,7$ мг/дл) [14]. Следует отметить, что в детском возрасте отсутствуют целевые значения концентрации МК при ее коррекции, поэтому педиатры используют нормы для взрослых – 5,88 мг/дл (350 мкмоль/л) [15].

Синтез МК, которая является конечным продуктом пуринового обмена, представляет собой сложный процесс, протекающий с участием ряда ферментов и образованием промежуточных соединений. Процесс начинается из синтеза фосфорибозиламина (поступает с пищей или образуется вследствие обмена АТФ) из солей ортофосфорной кислоты, рибозы и глутамина, из которого в последующем образуется инозиновая кислота. В дальнейшем из нее образуются пуриновые нуклеотиды нуклеиновых кислот (адениловая и гуаниловая кислоты). Далее часть данных кислот идет на синтез нуклеиновых кислот, а другая часть превращается в пуриновые соединения – гуанин, ксантин и другие, которые в печени под воздействием фермента ксантиноксидазы и образуют МК. Данная кислота в крови находится в основном в свободной, не связанной с белками форме. Метаболизм МК заканчивается ее выделением почками, в основном путем фильтрации через клубочек, и лишь 30% уратов выделяется через кишечник и метаболизируется кишечной микрофлорой.

В основе гиперурикемии могут быть различные механизмы, как избыточной продукции, так и снижения экскреции МК, возможен и смешанный вариант. Первый вариант обусловлен увеличением образования/поступления пуриновых соединений. Он связан с наличием генетических дефектов в синтезе мочевой кислоты, т. е. это вариант первичной гиперурикемии, так называемый семейный диспуринизм. Способствуют проявлению скрытых нарушений пуринового обмена и более раннему выявлению подагры такие сопутствующие факторы, как ожирение, стрессовые ситуации, переохлаждение, повышение артериального давления, избыточное потребление

продуктов, богатых пуриновыми соединениями, низкая двигательная активность. Второй вариант, наиболее распространенный среди взрослого населения, связан с задержкой выделения МК вследствие заболевания почек [3, 11, 16].

Являясь конечным продуктом обмена пуриновых оснований, МК играет важную роль в обмене веществ, и прежде всего является ведущим антиоксидантом в плазме крови, также она способствует повышению чувствительности к хлориду натрия и способствует сохранению жира, потенцирует липогенез.

В научной литературе описан ряд патогенетических механизмов метаболизма МК, которые способствуют повышению артериального давления и развитию сердечно-сосудистой патологии. Отмечена негативная роль ксантиноксидазы, фермента, активирующего распад пуринов до МК, в образовании свободных радикалов и повреждающем действии на эндотелий сосудов, кардиомиоциты. Доказано, что МК способствует усилению окисления проатерогенных липопротеидов низкой плотности, стимуляции нарушений первичного звена гемостаза в виде усиления процессов адгезии и агрегации тромбоцитов посредством воздействия на рецепторный аппарат последних [17]. Развивающаяся артериопатия гломерулярных сосудов почек на фоне гиперурикемии приводит к вазоконстрикции, нарушению функционирования юктагломерулярного аппарата и системному повышению артериального давления [18]. Одной из составляющих в патогенезе артериальной гипертензии при повышении уровня МК выступает пролиферация гладкомышечных клеток артериальных сосудов, что наравне с вазоконстрикторным и провоспалительным действием способствует повышению артериального давления. Следует отметить, что центральным звеном в вышеуказанных патогенетических механизмах является оксидантный стресс, дисбаланс между эндогенными вазодилататорами и вазоконстрикторами, развивающийся вследствие эндотелиальной дисфункции [19].

У детей гиперурикемия может наблюдаться при некоторых острых и хронических заболеваниях, расстройствах питания [20, 21]. Среди хронических заболеваний особое место занимают врожденные метаболические нарушения, такие как дефицит гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы (синдромы Леша – Нихана, Келли – Сигмиллера) [22]; дефицит аденинфосфорибозилтрансферазы; повышение активности фосфорибозилпирофосфатсинтетазы; дефицит миоаденилатдезаминазы; гликогенозы I, III, V и VII типов; дефицит ацил-кофермента А дегидрогеназы, а также псориаз тяжелого течения. Нередко данное состояние встречается среди детей с синдромом Дауна, при явлениях сердечной недостаточности на фоне врожденных пороков сердца (синего типа) и при семейной юношеской гиперурикемической нефропатии [23]. Среди острых заболеваний, которые наиболее часто сопровождаются данным лабораторным синдромом, следует отметить: острые гастроэнтериты (ротавирусная инфекция), приступы бронхиальной астмы, состояние лизиса злокачественных опухолей, гемолитические состояния и анемии, а также транзиторные лекарственно-индуцированные состояния, обусловленные приемом таких препаратов, как тиазидовые диуретики, теofilлины, циклоспорин, противосудорожные препараты и противотуберкулезные препараты [24].

Установлено, что наблюдаемая в детском возрасте бессимптомная форма гиперурикемии также играет негативную роль в развитии артериальной гипертензии, как и явная, повышая ее риск развития на 40% [25]. Отмечено, что в подростковом возрасте в 90% случаев наблюдается повышение уровня МК среди лиц с впервые

возникшей артериальной гипертензией [9]. По данным исследования NHANES, проведенного в период 1999–2006 гг., определено, что при повышении уровня МК до 5,5 мг/дл (330 мкмоль/л) вероятность обнаружения повышенного давления возрастает в 2 раза [26]. Многолетнее исследование, выполненное Alper A.B. et al. (2005) в рамках Bogalusa Heart Study, демонстрирует, что повышенный уровень МК в детском возрасте является независимым предиктором повышенного давления и во взрослом периоде жизни [27]. На сегодня многими исследователями принята во внимание гипотеза о первичном повышении уровня МК и последующем повышении артериального давления [28]. Так, нормализация давления на фоне медикаментозного снижения уровня МК (прием аллопуринола) наступала у 80% пациентов. Некоторые отмечают такую динамику при начальных проявлениях гипертензии [25].

Особую группу модифицируемых причин гиперурикемии составляют расстройства питания в виде ожирения либо в комбинации с метаболическим синдромом. Данная причина является ведущей среди детей подросткового возраста [29]. Проведенные популяционные исследования среди детского населения в мире доказали, что увеличение индекса массы тела у детей в возрастном периоде 6–12 лет связано со статистически достоверным повышением уровня МК [5]. Установлено, что распространенность гиперурикемии выше в западноевропейских странах, чем в азиатских, а уровень ее у мужчин достоверно выше, чем у женщин [30]. Проведенное в Японии пролонгированное исследование на протяжении 25 лет среди 298 детей [31] установило, что у лиц с выраженной степенью ожирения в возрасте 6–12 лет сохраняется повышенный уровень МК даже после снижения веса уже во взрослом периоде жизни. Анализируя полученные данные, авторы пришли к выводу о том, что образ жизни в раннем возрасте является предиктором нарушения метаболизма МК, а ее более высокий уровень является независимым предиктором смертности от сердечно-сосудистой патологии, наравне с другими факторами, при концентрации в сыворотке крови более 6,27 мг/дл (373 мкмоль/л). Наиболее часто в детском возрасте гиперурикемия встречается в комплексе метаболического синдрома, который включает дислипидемию, ожирение на фоне развивающейся инсулинорезистентности, артериальную гипертензию, гиперфибриногеномию и ряд других составляющих. Многие относят гиперурикемию к значимым предикторам развивающегося метаболического синдрома у детей [20, 21]. Bussler S. et al. (2017) установили, что повышение площади поверхности тела у детей с ожирением приводит к повышению уровня МК на 5,74 мкмоль/л [29]. При этом связь гиперурикемии с метаболическим синдромом варьирует в зависимости от пола и этнической принадлежности [30].

В статье Yang Niu et al. (2021) отражена роль МК как посредника в развитии инсулинорезистентности у детей и подростков с ожирением. Авторы установили, что МК в этой группе детей играла косвенную роль ($p < 0,05$) по сравнению с показателями ожирения (ИМТ), инсулинорезистентности (НОМА-IR) и не влияла на тощаковые уровни глюкозы ($p > 0,05$). Таким образом, доказано отсутствие прямого воздействия уровней МК у детей с ожирением на концентрацию глюкозы в крови и опосредовано это влияние через показатели инсулинорезистентности [32].

Выявлению метаболических маркеров у детей с отягощенным ожирением посвящена работа A.B. Young Cho et al. (2021). Метаболически осложненное ожирение было выявлено у 71,7% детей из 187 обследованных. На основании анализа ряда показателей углеводного и липидного обмена авторы пришли к выводу о том, что

сывороточные уровни МК и индекс инсулинорезистентности HOMA-IR могут быть использованы в качестве предикторов метаболических нарушений у детей с ожирением [33]. О положительном эффекте снижения уровня МК у детей с ожирением на фоне снижения веса сообщают R.M. Jorgensen et al. (2022), что было установлено среди 1714 детей в возрасте 4–18 лет с ожирением [34].

Польские исследователи M. Krzystek-Korpacka et al. (2011) выявили повышение уровней МК у детей с избыточным весом и ожирением среди 86% лиц женского пола и 67% лиц мужского пола (113 обследованных). Длительная, на протяжении 1 года, программа лечения включала не только снижение веса, но и диетотерапию, дополнительную физическую нагрузку, прием метформина. Она оказалась более эффективной, чем простое снижение веса. Снижение МК сильно зависело от исходного уровня ее содержания. Применение метформина оказывало также и гипотензивное действие, что способствовало улучшению эндотелиальной функции у лиц женского пола [35].

Детское ожирение, в отличие от взрослого, имеет психологические последствия и повышает риск его сохранения во взрослом периоде жизни, что связано в том числе с риском развития неинфекционной хронической патологии (атеросклероз, диабет II типа), это указывает на необходимость снижения веса с детского возраста. Для этого R.M. Jorgensen et al. (2021) провели 3-летнее программированное семейное исследование, направленное на снижение веса у детей. Результаты показали, что снижение веса более значимо и эффективно происходит при длительном вмешательстве и связано с изменением образа жизни семьи в целом [36].

Одной из частых причин гиперурикемии у детей является нарушение обмена пуриновых нуклеотидов вследствие различных факторов. Пуриновые соединения могут поступать к человеку с пищей, а могут синтезироваться в организме. К нарушениям пуринового обмена, сопряженным с гиперурикемией, следует отнести:

- избыточное потребление пуриновых азотистых оснований и нуклеопротеинов с пищей, сопряженное с малоподвижным образом жизни; и, возможно, избыточное содержание пентоз (фруктозы) в пище. Известно, что пурины синтезируются из ортофосфорной кислоты, сахара пентозы и азотистого основания. К азотистым соединениям относят производные пурина (аденин и гуанин) и пиримидина (цитозин, урацил и тимин). Пентозы широко распространены в природе. Они входят в состав многих органических соединений – полисахаридов, нуклеиновых кислот, участвуют в углеводном обмене человека;
- снижение почечной экскреции МК в результате нарушения в работе почек (при первичной подагре, гломерулонефрите, амилоидозе почек, алкогольной интоксикации и др.). Реже встречаются другие генетически обусловленные причины гиперурикемии.

В детском возрасте наблюдаются генетически детерминированные нарушения пуринового обмена, о которых было сообщено во второй половине XX века. К таким нарушениям, сцепленным с X-хромосомой, относят синдром Леша – Нихана и более редкий вариант – синдром Келли – Сигмиллера. Данные синдромы вызваны мутациями в гене HPRT1 и сопровождаются дефицитом гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы, которая отсутствует при первом из вышеперечисленных синдромов и проявляется тяжелым поражением нервной системы, аутоагрессией и развитием подагры в раннем возрасте, протекающей с поражением почек, суставов. Второй

синдром протекает с менее тяжелыми неврологическими расстройствами или только в виде подагры [10, 23].

Наиболее ранним и частым видом нарушения пуринового обмена у детей является нервно-артритический диатез, который представляет собой наследственное нарушение обмена пуриновых соединений и мочевой кислоты, способствующее повышению возбудимости нервной системы, артралгиям, развитию аллергических реакций. Частота встречаемости его может составлять до 25% в структуре всех диатезов. Диатез представляет собой предрасположенность к заболеваниям определенного патогенетического звена. Известно около 20 вариантов диатеза. Доказано, что в семьях у детей с данным видом диатеза достоверно чаще выявляют такие заболевания, как неврастения, подагра, кристаллические артриты, моче- и желчекаменная болезнь, а также отмечают более раннее развитие артериальной гипертензии, сахарного диабета, заболевания органов дыхания, желудка и двенадцатиперстной кишки, даже атеросклероза, ишемической болезни сердца.

Только в детском возрасте на фоне нервно-артритического диатеза возможно развитие кетоацидоза, при котором наблюдается снижение секреции МК в проксимальных канальцах, что способствует развитию гиперурикемии в условиях нормальной скорости образования МК. При данном состоянии происходит накопление органических кетоновых соединений и кислот (β -оксимасляной, ацетоуксусной, молочной), которые конкурируют с МК за транспортные системы, вследствие чего нарушается выделение последней и возникает гиперурикемия.

Одним из наиболее заметных симптомов гиперурикемии у детей дошкольного возраста является чрезмерная возбудимость, эмоциональная лабильность и более интенсивное нервно-психическое развитие, опережающее сверстников. Эта особенность является следствием стимулирующего, раздражающего воздействия на нервную систему ребенка повышенной концентрации МК, уратов, кетокислот. Такие изменения составляют картину неврастенического синдрома. В раннем возрасте у таких детей можно отметить беспокойство, нарушение сна. В последующем ускоренное нервно-психическое развитие проявляется ранним развитием речи, быстрым овладением чтением, повышенным интересом к окружающим. Вместе с этим присутствуют эмоциональная неустойчивость, быстрые перепады настроения, нарушение сна, вегетативные расстройства, нередко можно выявить анорексию, невротические расстройства (логоневроз, тики, энурез) [22].

В отличие от взрослых, у детей гиперурикемия может сопровождаться особым состоянием – ацетонемической рвотой на фоне кетоацидоза, которая развивается при погрешностях в питании, стрессовых ситуациях, переносимой вирусной инфекции. Возникает она обычно в возрасте 2–10 лет и прекращается к подростковому возрасту. Длительность приступа составляет от нескольких часов до 1–2 суток. Характерны для данного варианта нарушений пуринового обмена проявления спастического синдрома в виде спазма церебральных сосудов и развития мигрени, бронхоспазма, повышения артериального давления, развития абдоминальных колик.

Особое значение приобретает профилактика гиперурикемии в виде строгого соблюдения диеты, формирования пищевых привычек с детского возраста.

Клиническим проявлением хронической стойкой гиперурикемии является подагра – хроническое заболевание, относящееся к группе ревматической патологии,

приводящее к деструкции суставов и поражению внутренних органов [37]. Данное заболевание в детском возрасте встречается крайне редко, но, несомненно, имеет свое начало у детей, когда отсутствуют клинические проявления, а имеются лишь лабораторные признаки в виде повышения уровня МК, проявления нервно-артритического диатеза [25]. Подагра известна человечеству с давних времен. Первые сведения о данном заболевании у детей отмечены в конце XVIII века (Morgagni). На сегодня установлена четкая зависимость между концентрацией уровня МК в крови у детей и приступами подагры. Отмечено обратное развитие заболевания при снижении урикемии.

Вопрос о частоте данного заболевания у детей остается спорным ввиду отсутствия критериев диагностики, отсутствия четких клинических признаков заболевания. Тем не менее в литературе сообщается о его частоте. В Великобритании за 10 лет наблюдений у лиц моложе 25 лет выявлено 12 случаев среди 255 950 мужчин и 1 случай среди 246 346 женщин [1]. Южнокорейские исследователи [2] установили частоту подагры среди детей в возрасте до 9 лет – 2–3 случая на 100 000, а в возрасте 10–19 лет – до 20 случаев на 100 000. Японские исследователи [38] не выявили ни одного случая первичной подагры, а частота вторичной формы заболевания оказалась минимальной и составила 7 случаев на 2,3 млн детей в возрасте до 15 лет.

Определенный интерес для педиатра представляют классификационные критерии диагностики данного заболевания, опубликованные в 2015 году американскими и европейскими ревматологами (ACR/EULAR) [39]. При этом выделены 3 группы критериев: критерии включения (имеется один эпизод отечности, боли или повышенной чувствительности в периферическом суставе или бурсе); достаточный критерий (наличие кристаллов мочевой кислоты в пораженном суставе или бурсе); при невыявленности достаточного критерия используется третья группа критериев – вовлечение в процесс голеностопного сустава либо суставов средней части стопы, вовлечение I плюснефалангового сустава. К клиническим критериям относят особенности симптомов когда-либо бывшего эпизода подагры: эритема над пораженным суставом, невозможность терпеть прикосновение и давление на пораженный сустав, большие трудности при ходьбе или неспособность использовать пораженный сустав. Учитывается временная характеристика бывшего эпизода приступа подагры. Необходимо наличие не менее 2 признаков независимо от противовоспалительной терапии: развитие максимальной боли в течение суток, разрешение симптомов в течение 2 недель и полная регрессия симптомов (до исходного уровня) между эпизодами. Большое диагностическое значение имеет обнаружение тофусов, представляющих собой узел с наличием отделяемого или мелообразного содержимого под прозрачной кожей с вышележащей васкуляризацией, локализующийся в типичных местах: суставы, уши, bursa локтевого отростка, подушечки пальцев, сухожилия. Важными являются лабораторные критерии в виде обнаружения повышения уровня МК более 6 мг/дл (0,36 ммоль/л), определенного уриказным методом (при этом выбирают самый высокий показатель, если измерения проводились неоднократно), и обнаружения кристаллов (моноуратов) в синовиальной жидкости. Имеют значение инструментальные данные в виде ультразвуковой визуализации депозитов уратов в когда-либо пораженном суставе или бурсе: признак двойного контура или демонстрация уратных депозитов при помощи двухэнергетической компьютерной томографии; визуальные признаки обусловленного подагрой повреждения сустава по

данным обычной рентгенографии кистей или стоп в виде демонстрации хотя бы одной эрозии. Кристаллы моноурата натрия откладываются в аваскулярных тканях, нередко подверженных механической травматизации: в хрящах, сухожилиях, синовиальной жидкости и подкожной ткани.

Генетическая природа подагры считается доказанной благодаря многочисленным генетическим исследованиям [11]. К повышению уровня МК причастен генетический полиморфизм ряда генов – SLC22A12, ABCG2, и в частности SLC2A9, как установлено, сочетающийся с артериальной гипертензией, более ранним развитием атеросклероза и подагры.

Несмотря на незначительную частоту заболевания подагрой, некоторые авторы приводят ее отличительные признаки в виде клинических особенностей в детском возрасте [10, 12]. Ювенильная подагра у детей сопряжена с более высоким уровнем МК в крови, чем у взрослых, большей частотой поражения суставов пальцев верхних конечностей и более редким образованием тофусов. При этом у детей менее выражены корреляционные связи между индексом массы тела и показателями системного воспаления, что, вероятно, обусловлено отличительными особенностями иммунного ответа на воспаление. Shoji A. et al. установили прямую зависимость между уровнем МК в крови и частотой подагрических приступов у детей. Минимальная вероятность приступов в 10% наблюдается при концентрации МК в разном 5,25 мг/дл, а максимальная в 87% отмечается при концентрации 9,8 мг/дл [40].

Лечение подагры у детей имеет свои особенности, в отличие от взрослых. Предпочтение у детей отдается медикаментозной терапии и соблюдению диеты, которой пациенты должны придерживаться всю жизнь, а также соблюдению водно-питьевого и лечебно-охранительного режимов. В питании поощряется употребление растительного белка, молочных продуктов, кофеинсодержащих напитков, продуктов, богатых витамином С, употребление черешни. Ограничиваются в рационе мясные продукты, морская рыба, сладкие напитки [12].

Медикаментозное лечение подагры состоит из лечения острого приступа заболевания, направленного на подавление воспалительного поражения сустава, и лечения, направленного на поддержание уровня МК в сыворотке на низком (безопасном) уровне, когда риск обострения заболевания минимален.

Сегодня доказанным фактом является развитие асептического воспалительного процесса в области отложения кристаллов моноурата натрия, что подтверждается обнаружением нейтрофилов, моноцитов, повышением уровня провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1 и 6), активацией на местном уровне ряда киназ [41]. Такие изменения диктуют необходимость проведения активной противовоспалительной терапии при лечении острой формы подагрического артрита. При контакте кристаллов и окружающих тканей в развитии воспаления большое значение имеет активация инфламасом, представляющих собой внутриклеточный комплекс протеинов, которые способствуют превращению неактивной формы медиатора воспаления в активные через пуринсодержащий рецептор – криопирин [42].

По вышеуказанной причине с целью купирования обострения подагрического артрита применяются нестероидные противовоспалительные средства в максимальных дозах, возможны и стероидные препараты (преднизолон, метилпреднизолон). У взрослых пациентов с успехом используется колхицин, который применяется внутрь [3, 37]. При острых приступах подагры и воспалительных процессах он

применяется по схеме: в 1-й день – 1 мг 3 раза в сутки (утром, днем и вечером), на 2-й и 3-й день – по 1 мг 2 раза в сутки (утром и вечером), на 4-й и последующие дни – по 1 мг в сутки (вечером). Вторая схема: начальная доза – 1 мг, затем – 0,5–1,5 мг с интервалом 1–2 часа до исчезновения боли. Максимальная суточная доза – 6 мг. Для профилактики приступов подагры – 1 мг вечером; курс – 3 мес. У детей, ввиду малочисленности данных, в доступной литературе публикаций об эффективности и схеме применения не встречалось. Далее, при купировании воспаления и отсутствии клинических проявлений подагры на протяжении 2 недель, проводится терапия, направленная на нормализацию и поддержание оптимального уровня МК в крови. При сохраняющихся признаках воспаления в суставе и при отрицательной динамике к лечению добавляют аллопуринол, который титруется до достижения нормоурикемии.

Снижение уровня МК на фоне приема аллопуринола у детей с хронической болезнью почек снижает вероятность прогрессирования заболевания. Это демонстрирует сообщение F.G. Sharbaf et al. (2018). 70 детей получали данный препарат в дозе 5 мг/кг/сут. Препарат также способствовал снижению уровней высокочувствительного С-реактивного белка, уровней систолического и диастолического артериального давления и увеличению скорости клубочковой фильтрации. 4-месячная терапия аллопуринолом способствовала улучшению показателей функции почек в виде увеличения скорости клубочковой фильтрации [43].

В настоящее время в педиатрической практике применяется препарат фебуксостат, являющийся селективным непуриновым ингибитором ксантиноксидазы, производным 2-арилтиазола. Данный препарат имеет множество побочных эффектов, его применение в педиатрии ограничено. Тем не менее Arabella Waller и Kelsey M. Jordan (2017) на основе проведенного ими исследования рекомендуют использовать фебуксостат в качестве препарата 2-й линии для поддержания целевого уровня МК в крови $<0,3$ ммоль/л (5 мг/дл) у пациентов с гиперурикемией и клинической подагрой, которые не переносят аллопуринол, или у тех пациентов, у которых отмечено снижение функции почек и невозможно применить оптимальную дозу препарата аллопуринол для достижения целевого сывороточного уровня мочевой кислоты [44]. У взрослых пациентов в литературе описано эффективное использование с противовоспалительной целью биологических препаратов из группы ингибиторов интерлейкина 1 (канакинумаб) [16]. Согласно континууму иммуновоспалительных заболеваний, предложенному D. McGonagle, M.F. McDermott (2006), подагра патогенетически входит в группу полигенных заболеваний, в основе которых находится аутовоспалительный процесс: системный вариант ювенильного артрита, болезнь Крона, болезнь Такаясу, идиопатический увеит, саркоидоз, узловатая эритема [42].

В некоторых случаях концентрация МК в крови может выступать маркером воспалительного процесса в организме. Об этом сообщают Chenglin Pan et al. (2021) при исследовании детей с микоплазменной пневмонией. При этом аномально пороговым значением уровня МК было 240 ммоль/л среди 949 детей. Авторы отмечают, что показатели МК, как и уровни лейкоцитов в крови и С-реактивного белка, имеют такое же значение для диагностики воспалительного процесса в организме [45].

Особую актуальность представляет проблема гиперурикемии в роли независимого предиктора многих сердечно-сосудистых и эндокринных заболеваний. Ряд

авторитетных, популяционных и продолжительных исследований доказали негативную роль гиперурикемии в увеличении смертности, снижении продолжительности жизни взрослого населения с сердечно-сосудистой патологией (NHANES, Framingham Heart Study, MONICA/KORA Cohort Study).

К сожалению, в детском возрасте такие исследования немногочисленны. Исследование P.Y. Ye et al. (2021) посвящено результатам изучения взаимосвязи между гиперурикемией и риском возникновения кардиометаболических нарушений у детей (гипертензия, гипергликемия, дислипидемия). Среди 8807 детей в возрасте $11,1 \pm 1,3$ года установлено, что повышение уровня МК на одно стандартное отклонение вызывает у детей повышение риска развития артериальной гипертензии на 17%, способствует увеличению содержания липопротеидов низкой плотности на 27%. Авторы делают заключение о необходимости поддержания оптимального уровня МК у детей с целью ранней профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [46].

G. Caimi et al. (2022) установили при исследовании уровней МК и креатинина в сыворотке крови корреляционные взаимосвязи с детерминантами гемореологического профиля у лиц с субклиническим атеросклерозом сонных артерий. Авторы сделали вывод о том, что снижение уровня МК улучшает состояние данного профиля и снижает риск развития атеросклероза [47].

Не существует единого механизма развития гиперурикемии при различных заболеваниях и патологических состояниях. При артериальной гипертензии вследствие повышения тонуса почечных сосудов возрастает реабсорбция мочевой кислоты, а спазм сосудов микроциркуляторного звена, приводя к ишемии тканей, способствует увеличению образования МК в результате повышенного распада аденозина. При ожирении и сахарном диабете II типа повышение уровня МК сопряжено с повышенным уровнем инсулина, который стимулирует реабсорбцию натрия и мочевой кислоты в канальцах почек [31]. Гиперурикемию выявляют у 22–38% пациентов с артериальной гипертензией, которые не применяют лекарства. Полагают, что гиперурикемия имеет обратную связь с почечным кровотоком, ухудшая его, она угнетает выделение уратов с мочой, приводит к развитию хронического тубулоинтерстициального нефрита и тем самым обуславливает прогрессирование артериальной гипертензии. Вместе с тем кристаллы МК повреждают интерстиций и другие структуры почки и способствуют асептической воспалительной реакции, что приводит к активированию макрофагов, выбросу цитокинов (интерлейкины 1, 2, 4, 6, 8, фактор некроза опухолей альфа, трансформирующий фактор роста бета-1 и др.), которые и обуславливают фибробластное перерождение клеток интерстиция почек. Такие изменения приводят к увеличению реабсорбции натрия и повышению чувствительности рецепторов к антидиуретическому гормону. Все это способствует задержке натрия и воды, увеличению объема циркулирующей крови, повышению общего периферического сопротивления на фоне активации симпатической нервной системы и развитию артериальной гипертензии [20].

Снижение скорости клубочковой фильтрации и скорости кровотока, а также повышение активности ксантиноксидазы, которое наблюдается при сердечной недостаточности, способствуют повышению уровня МК в крови. Об этом свидетельствуют данные исследования Li T.-T. et al. (2021), проведенного среди детей с сердечной недостаточностью, развившейся на фоне дилатационной кардиомиопатии. Установлены

корреляционные связи между рядом морфофункциональных параметров сердечных структур по данным ультразвукового исследования и функциональными классами недостаточности и концентрацией МК. Авторы статьи предлагают использовать у детей с недостаточностью кровообращения уровень МК как биомаркер, отражающий тяжесть кардиомиопатии [48].

Уровень сывороточной МК у детей значительно ассоциирован с риском хронической болезни почек. Об этом сообщают Jie Xu et al. (2021). Мониторинг уровней МК, гемоглобина, азота мочевины в крови, креатинина у детей данной группы способствует ранней диагностике прогрессирования почечной недостаточности [49].

Доказательством того, что гиперурикемия является потенциальным модифицируемым фактором прогрессирования хронической болезни почек у детей со сниженной скоростью клубочковой фильтрации, является исследование, выполненное среди 739 детей Tsai C.-W. et al. (2017). Влияние гиперурикемии на снижение скорости клубочковой фильтрации и риск развития почечной недостаточности было более выраженным у пациентов без протеинурии [50].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повышение уровня МК выступает у взрослых одним из ведущих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, достоверно способствуя увеличению летальности. Не вызывает сомнения тот факт, что источник данного патологического состояния следует отчасти искать и в детском возрасте, что показано в ряде исследований. У детей в дошкольном возрасте отмечается проявление гиперурикемии в виде нервно-артритического диатеза как разновидности аномалии конституции, в более старшем возрасте в единичных случаях возможно развитие подагрического артрита. Данные клинические проявления возникают на фоне наследственной предрасположенности. Поэтому возможное проведение генетического исследования является желательным, так как раннее выявление гиперурикемии является весьма перспективным направлением в работе как педиатров, так и терапевтов и имеет профилактическую направленность. Знание генетической составляющей в совокупности с факторами сердечно-сосудистого риска способствовало бы выделению соответствующего контингента уже с детского возраста, задолго до появления клинических признаков заболевания, тем более его осложнений.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mikuls T.R., Farrar J.T., Bilker W.B., Fernandes S., Schumacher H., Saag K. (2005) Gout epidemiology: results from the UK General Practice Research Database, 1990–1999. *Ann Rheum Dis*, vol. 64, no 2, pp. 267–272. doi: 10.1136/ard.2004.024091
2. Kim J.-W., Kwak S.G., Lee H., Kim S.-K., Choe J.-Y., Park S.-H. (2017) Prevalence and incidence of gout in Korea: data from the national health claims database 2007–2015. *Rheumatol Int*, vol. 37, no 9, pp. 1499–1506. doi: 10.1007/s00296-017-3768-4
3. Dehlin M., Jacobsson L., Roddy E. (2020) Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors. *Nat Rev Rheumatol*, vol. 16, no 7, pp. 380–390. doi: 10.1038/s41584-020-0441-1
4. Kishimoto K., Kobayashi R., Hori D., Hirozumi S., Daisuke S., Kunihiro K. (2017) Febuxostat as a prophylaxis for tumor lysis syndrome in children with hematological malignancies. *Anticancer Research*, vol. 37, no 10, pp. 5845–5849. doi: 10.21873/anticancer.12028
5. Soletsky B., Feig D.I. (2012) Uric acid reduction rectifies prehypertension in obese adolescents. *Hypertension*, vol. 60, no 5, pp. 1148–1156. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.196980
6. Moulin-Mares S.R.A., Zaniqueli D., Oliosa P.R., Alvim R.O., Bottoni J.P., Mill J.G. (2021) Uric acid reference values: report on 1750 healthy Brazilian children and adolescents. *Pediatr Res*, vol. 89, no 7, pp. 1855–1860. doi: 10.1038/s41390-020-01185-9
7. Bassols J., Martínez-Calcerrada J.M., Prats-Puig A., Carreras-Badosa G., Díaz-Roldán F., Osiniri I., Riera-Pérez E., de Zegher F., Ibáñez L., López-Bermejo A. (2016) Uric acid, carotid intima-media thickness and body composition in prepubertal children. *Pediatr Obes*, vol. 11, no 5, pp. 375–382. doi: 10.1111/ijpo.12074

8. Rodríguez-Hernández J.L., Rodríguez-González F., Riaño-Ruiz M., Martínez-Quintana E. (2018) Risk factors for hyperuricemia in congenital heart disease patients and its relation to cardiovascular death. *Congenit Heart Dis*, vol. 13, no 5, pp. 655–662. doi: 10.1111/chd.12620
9. Graison P., Kim S. (2011) Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and metaanalysis. *Arthritis Care Res*, vol. 63, no 2, pp. 102–110.
10. Kepurko T.L., Snezhitskiy V.A. (2018) Prognostic significance of disorders of uric acid metabolism and polymorphism of the genes in hypertensive patients. *Cardiology in Belarus*, vol. 10, no 5, pp. 718–728.
11. MacFarlane L.A., Kim S.C. (2014) Gout: a review of nonmodifiable and modifiable risk factors. *Rheum Dis Clin North Am*, vol. 40, no 4, pp. 581–604. doi: 10.1016/j.rdc.2014.07.002
12. Eggebeen A.T. (2007) Gout: an update. *Am Fam Physician*, vol. 76, no 6, pp. 801–808.
13. Dai Ch., Wang Ch., Xia F., Zishuo L., Yiqi M., Xiaoo Sh., Yonghai Zh. (2021) Age and Gender-Specific Reference Intervals for Uric Acid Level in Children Aged 5–14 Years in Southeast Zhejiang Province of China: Hyperuricemia in Children May Need Redefinition. *Front Pediatr*, no 10; 9: 560720. doi: 10.3389/fped.2021.560720
14. Wilcox W.D. (1996) Abnormal serum uric acid levels in children. *Journal of Pediatrics*, vol. 128, no 6, pp. 731–741. doi: 10.1016/s0022-3476(96)70322-0
15. Kubota M. (2019) Hyperuricemia in Children and Adolescents: Present Knowledge and Future Directions. *J Nutr Metab*, vol. 19, no 2, pp. 1–8. doi: 0.1155/2019/3480718
16. Barskova V.G. (2009) *Diagnosis and treatment of gout*. Moskva: Grinrud. (in Russian)
17. Narverud I., Retterstøl K., Iversen P.O., Halvorsen B., Ueland Th., Ulven S.M., Ose L., Aukrust P., Veierjød M.B., Holven K.B. (2014) Markers of atherosclerotic development in children with familial hypercholesterolemia: a literature review. *Atherosclerosis*, vol. 235, no 2, pp. 299–309. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.05.917
18. Jones D.P., Richey P.A., Alpert B.S., Li R. (2008) Serum uric acid and ambulatory blood pressure in children with primary hypertension. *Pediatric Research*, vol. 64, no 5, pp. 556–561. doi: 10.1203/PDR.0b013e318183fd7c
19. Feig D.I. (2012) The role of uric acid in the pathogenesis of hypertension in the young. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, vol. 14, no 6, pp. 346–52. doi: 10.1111/j.1751-7176.2012.00662.x
20. Modino S.C., de Armas M.G., Mejias S.M., Montaña Martínez J.M., Bolaños P.I., Viveros M.M., Ladero Quesada L.M. (2012) Hyperuricemia and metabolic syndrome in children with overweight and obesity. *Endocrinol Nutr*, vol. 59, no 7, pp. 533–538. doi: 10.1016/j.endonu.2012.06.010
21. Ford E.S., Li C., Cook S., Choi H.K., Hyon K.Ch. (2007) Serum concentrations of uric acid and the metabolic syndrome among US children and adolescents. *Circulation*, vol. 115, no 19, pp. 2526–2532. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.657627
22. Rudenskaya G.Ye., Zakharova Ye.Yu. (2018) *Hereditary neurometabolic diseases of adolescence and adulthood*. Moskva: GEOTAR-Media. (in Russian)
23. Cameron J.S., Simmonds H.A. (2005) Hereditary hyperuricemia and renal disease. *Seminars in Nephrology*, vol. 25, no 1, pp. 9–18. doi: 10.1016/j.semnephrol.2004.09.003
24. Palumbo E., Branchi M., Malorgio C., Siani A., Bonora G. (2010) Diarrhea in children: etiology and clinical aspects. *Minerva pediatrica*, vol. 62, no 4, pp. 347–351.
25. Yip K., Cohen R.E., Pilling M.H. (2020) Asymptomatic hyperuricemia: is it really asymptomatic? *Curr Opin Rheumatol*, vol. 32, no 1, pp. 71–79. doi: 10.1097/BOR.0000000000000679
26. Loeffler L., Navas-Acien A., Brady T., Moxey-Mims M.-M., Mitsnefes M.M., Weaver D.J., Warady B.A., Schwartz G.J. (2012) Uric acid level and elevated blood pressure in US adolescents. *Hypertension*, vol. 59, no 4, pp. 811–817.
27. Alper A.B., Chen W., Yau L., Srinivasan S.R., Berenson G.S., Hamm L.L. (2005) Childhood uric acid predicts adult blood pressure: the Bogalusa Heart Study. *Hypertension*, vol. 45, no 1, pp. 34–38.
28. Park B., Lee H.A., Lee S.H., Park B.M., Park E.A., Kim H.S., Cho S.J., Park H. (2017) Association between serum levels of uric acid and blood pressure tracking in childhood. *American Journal of Hypertension*, vol. 30, no 7, pp. 713–718. doi: 10.1093/ajh/hpx037
29. Bussler S., Penke M., Flemming G., Elhassan Y.S., Kratzsch J., Sergeyev E., Lipek T., Vogel M., Spielau U., Körner A., de Giorgis T., Kiess W. (2017) Novel Insights in the Metabolic Syndrome in Childhood and Adolescence. *Horm Res Paediatr*, vol. 88, no 3–4, pp. 181–193. doi: 10.1159/000479510
30. DeBoer M.D. (2019) Assessing and Managing the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *Nutrients*, vol. 11, no 8, pp. 1788. doi: 10.3390/nu11081788
31. Kuwahara E., Murakami Y., Okamura T., Komatsu H., Nakazawa A., Ushiku H., Maejima F., Nishigaki Y., Nishiaki Y. (2017) Increased childhood BMI is associated with young adult serum uric acid levels: a linkage study from Japan. *Pediatric Research*, vol. 81, no 2, pp. 293–298. doi: 10.1038/pr.2016.213
32. Niu Y., Tang Q., Zhao X., Mao X., Sheng J., Cai W., Feng Y. (2021) Obesity-Induced Insulin Resistance Is Mediated by High Uric Acid in Obese Children and Adolescents. *Front Endocrinol (Lausanne)*, vol. 3, no 12, 773820. doi: 10.3389/fendo.2021.773820
33. Cho A.Y., Roh J.G., Shim Y.S., Lee H.S., Hwang J.S. (2021) Biochemical predictors of metabolically unhealthy obesity in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*, vol. 35, no 1, pp. 97–103. doi: 10.1515/jpem-2021-0542
34. Jorgensen R.M., Bottger B., Vestergaard E.T., Kremke B., Bahnson R.F., Nielsen B.W., Bruun J.M. (2022) Uric Acid Is Elevated in Children With Obesity and Decreases After Weight Loss. *Front Pediatr*, vol. 4, no 1, pp. 814–816.
35. Krzystek-Korpacka M., Patryn E., Kustrzeba-Wojcicka I., Chrzanowska J., Gamian A., Noczynska A. (2011) The effect of a one-year weight reduction program on serum uric acid in overweight/obese children and adolescents. *Clin Chem Lab Med*, vol. 49, no 5, pp. 915–921. doi: 10.1515/CCLM.2011.130
36. Jorgensen R.M., Bruun J.M., Kremke B., Bahnson R.F., Nielsen B.W., Vestergaard E.T. (2021) Sustainable weight loss over three years in children with obesity: a pragmatic family-centered lifestyle intervention. *Eat Weight Disord*, vol. 26, no 2, pp. 537–545. doi: 10.1007/s40519-020-00887-7
37. Yeliseyev M.S. (2015) Algorithm for the diagnosis and treatment of gout. *RMJ*, no 7, pp. 410–415.
38. Kato R., Kubota M., Higashiyama Y., Nagai A.A. (2014) Nationwide epidemiological study of gout in childhood and adolescence. *Gout and Nucleic Acid Metabolism*, vol. 38, no 1, pp. 43–48.
39. Neogi T., Jansen T.L., Dalbeth N., Fransen J., Schumacher H.R., Berendsen D., Brown M., Choi H., Edwards N.L., Janssens H.J., Lioté F., Naden R.P., Nuki G., Ogdie A., Perez-Ruiz F., Saag K., Singh J.A., Sundry J.S., Tausche A.K., Vazquez-Mellado J., Yarows S.A., Taylor W.J. (2015) Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*, vol. 74, no 10, pp. 1789–98. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208237
40. Shoji A., Yamanaka H., Kamatani N. (2004) A retrospective study of the relationship between serum urate level and recurrent attacks of gouty arthritis: evidence for reduction of recurrent gouty arthritis with antihyperuricemic therapy. *Arthritis Rheum*, vol. 51, no 3, pp. 321–325. doi: 10.1002/art.20405

41. Peng Z., Ding Y.M., Pei L., Yao H.H., Zhang X.W., Tang S.M. (2021) Clinical characteristics of crystal deposits in joints and tendons in patients with gout. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, vol. 53, no 6, pp. 067–1071. doi: 10.19723/j.issn.1671-167X.2021.06.010
42. McGonagle D., McDermott M.F. (2006) A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med*, vol. 3, no 8, e297. doi: 10.1371/journal.pmed.0030297
43. Sharbaf F.G., Assadi F. (2018) Effect of allopurinol on the glomerular filtration rate of children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*, vol. 33, no 8, pp. 1405–1409. doi: 10.1007/s00467-018-3943-1
44. Waller A., Jordan K.M. (2017) Use of febuxostat in the management of gout in the United Kingdom. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, vol. 9, no 2, pp. 55–64. doi: 10.1177/1759720X16682010
45. Pan Ch., Chen Y., Wang Sh., Ming L., Shen Q. (2021) The study of routine laboratory factors in children with mycoplasma pneumoniae pneumonia: serum uric acid may have anti-inflammatory effect. *J Clin Lab Anal*, vol. 35, no 11: e24026. doi: 10.1002/jcla.24026
46. Ye P.E., Zhao X.Y., Yan Y.K., Xiao P., Hou D.Q., Zhu Z.X., Yu Z.C., Wang H.J., Gao A.Y., Cheng H., Mi J. (2021) Association between hyperuricemia and incidence risk for cardiometabolic abnormality in children. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*, vol. 42, no 3, pp. 433–439. doi: 10.3760/cma.j.cn112338-20200825-01094
47. Caimi G., Urso C., Brucculeri S., Amato C., Lo Presti R., Carlisi M. (2022) Uric acid and uric acid/creatinine ratio and their correlations with the hemorheological determinants in subjects with subclinical carotid atherosclerosis. *Clin Hemorheol Microcirc*, Jan 5. doi: 10.3233/CH-211322
48. Li T.-T., Li H.-Y. (2021) Cheng Ji Changes of serum uric acid and its clinical correlation in children with dilated cardiomyopathy. *Transl Pediatr*, vol. 10 (12), pp. 3211–3217. doi: 10.21037/tp-21-537
49. Xu J., Tong L., Mao J. (2021) Hyperuricemia and Associated Factors in Children with Chronic Kidney Disease: A Cross-Sectional Study. *Children (Basel)*, vol. 9, no 1: 6. doi: 10.3390/children9010006
50. Tsai C.-W., Lin S.-Y., Kuo Ch.-Ch., Huang Ch.-Ch. (2017) Serum Uric Acid and Progression of Kidney Disease: A Longitudinal Analysis and Mini-Review. *PLoS One*, vol. 12, no 1: e0170393. doi: 10.1371/journal.pone.0170393