



М.М. Савула<sup>1</sup>, Н.М. Лопушанська<sup>2</sup>, С.М. Похияк<sup>2</sup>,  
Н.С. Майовецька<sup>2</sup>, І.С. Якимець<sup>2</sup>, О.В. Лазарчук<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»

<sup>2</sup> Тернопільський облтубдиспансер

## Гіперурикемія при туберкульозі легень і його антимікобактеріальній терапії

**Мета роботи** — вивчити концентрацію сечової кислоти (СК) в плазмі хворих на туберкульоз.

**Матеріали та методи.** Обстежено в динаміці 197 хворих (158 — із уперше діагностованим туберкульозом, 39 — з рецидивами і хронічними формами).

**Результати та обговорення.** У 9,2 % пацієнтів з уперше діагностованим туберкульозом встановлено збільшення рівня СК у плазмі. Спостерігаються тенденція до підвищення цього показника в разі деструктивних процесів, супровідної патології і вірогідне його зростання на тлі хіміотерапії, а також у хворих із рецидивами і хронічними формами туберкульозу.

**Висновки.** При туберкульозі, особливо на тлі хіміотерапії, можлива гіперурикемія. Доцільність і методика лікування залежать від клінічних виявів та ймовірних механізмів розвитку.

### Ключові слова

Туберкульоз легень, хіміотерапія, гіперурикемія.

Обмін пуринів здавна цікавить медиків у зв'язку з проблемами подагри, яка супроводжується підвищенням у крові рівня сечової кислоти (СК), тобто гіперурикемією (ГУ). Проте з'ясувалося, що ГУ без клінічних виявів подагри можлива при багатьох захворюваннях і навіть у начебто здорових осіб. Серцево-судинні хвороби, зокрема артеріальна гіпертензія, метаболічний синдром, ожиріння, цукровий діабет, інсулінорезистентність, низка хвороб нирок, похилий вік, зловживання алкоголем, голодування, гіпоксія [2–5] — далеко не повний перелік захворювань і станів, за яких може спостерігатися ГУ.

Сечова кислота є кінцевим продуктом розщеплення пуринів. Синтез пуринів розпочинається в організмі з того, що з молекул фосфорибозинтрифосфату та глутаміну під дією ферменту амінотрансферази утворюється фосфорибозинамін. Потім із цієї сполуки утворюється перший пуриновий нуклеотид — інозинова кислота, значна частина якої перетворюється на пуринові нуклеотиди нуклеїнових кислот — аденілову та гуанідову, які є будівельним матеріалом нуклеї-

нових кислот. Проте частина аденілової та гуанілової кислот катаболізується, перетворюючись на прості пурини: гуанін, ксантин та інші, які під впливом ферменту ксантиноксидази трансформуються в сечову кислоту. Значна її частина під впливом ферменту гіпоксантин-гуанін-фосфорибозин-трансферази знову утворює гуанілову кислоту. Таким чином, безпосереднім попередником СК є пурини — гуанін і ксантин [5].

Порушення пуринового обміну і збільшення рівня СК у плазмі може бути пов'язане з метаболічними, нирковими і змішаними механізмами. У разі метаболічної форми підвищується рівень СК, якщо з їжею надходить багато субстратів утворення пуринів (печінка, нирки, сардини, сухе вино тощо). Первинна гіперпродукція СК пов'язана з дефектами її ферментного синтезу і часто зумовлена генетичними чинниками [4]. Вторинна гіперпродукція зумовлена підвищенням розпадом клітин при алкоголізмі, гемобластозах, підвищеному гемолізі. Проте метаболічні чинники лише в 10 % випадків є причиною ГУ, а у 90 % вона залежить від екскреції СК нирками, що може бути зумовлено порушенням функції нирок, зменшенням об'єму позаклітинної рідини, дією різних фармакологічних засобів.

© М.М. Савула, Н.М. Лопушанська, С.М. Похияк,  
Н.С. Майовецька, І.С. Якимець, О.В. Лазарчук, 2012

Таблиця. Концентрація сечової кислоти в плазмі хворих на туберкульоз легень, мкмоль/л

Група хворих	n	M ± m	p < 0,05 стосовно груп	Особи з концентрацією СК, %	
				> 360	ч. > 420, ж. > 360
ВДТБЛ до лікування	108	297,6 ± 8,8	8, 9, 10, 11	24	9,2
Дестр +	61	312,5 ± 12,9	8, 9, 10, 11	28,8	18
Дестр –	42	281,6 ± 12,5	8, 9, 10, 11	17,1	7,3
Із супровідними захворюваннями	58	318,6 ± 14,5	8, 9, 10, 11	34,5	20,6
Без супровідних захворювань	47	286,6 ± 12,4	8, 9, 10, 11	19,1	10,6
Жінки	26	291,6 ± 19,3	8, 9, 10, 11	19,2	19,2
Старші за 55 років	29	284,3 ± 14,1	8, 9, 10, 11	13,8	3,4
ВДТБЛ на тлі хіміотерапії	96	415,9 ± 15,3	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	57,3	45,8
З побічними реакціями на хіміопрепарати	31	431,2 ± 30,1	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	65,6	51,7
Без побічних реакцій на хіміопрепарати	70	405,58 ± 17,8	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	51,4	35,7
РТБЛ і ХТБЛ	39	382,95 ± 16,6	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	61,5	28,2

Практично немає публікацій про особливості пуринового обміну при туберкульозі, за винятком окремих повідомлень про ГУ, що супроводжується артралгіями на тлі лікування піразинамідом [9, 10].

Це й стало підставою для дослідження, метою якого було вивчити рівень СК у плазмі хворих на туберкульоз з урахуванням особливостей туберкульозного процесу, супровідних захворювань, віку, статі пацієнтів, призначеної хіміотерапії та її ускладнень. Важливо також встановити ефективність лікування при артралгіях, що виникли в процесі хіміотерапії і супроводжуються ГУ.

### Матеріали та методи

Обстежено 197 хворих на туберкульоз легень віком від 21 до 79 років. Серед пацієнтів переважали чоловіки. У 158 хворих вперше діагностовано туберкульоз легень (ВДТБЛ), у 32 — рецидиви (РТБЛ), у 7 — хронічні форми туберкульозу легень (ХТБЛ). Крім туберкульозу, у 54,4 % осіб з ВДТБЛ і у 51,2 % з рецидивами або ХТБЛ діагностовано супровідні захворювання або стани, які могли б обтяжувати перебіг туберкульозу і впливати на результати досліджень. Деструктивні форми туберкульозу легень були у 61 (59,2 %) хворого на ВДТБЛ і у 32 (82 %) пацієнтів з РТБЛ і ХТБЛ.

Усі хворі останньої групи в минулому отримували протитуберкульозні препарати (ПТП), у 15 (38,4 %) із них встановлено резистентність МБТ до тих чи тих ПТП.

Крім загальноприйнятих стандартних обстежень, у комплексі біохімічних досліджень визначали вміст СК в плазмі крові.

Хворим на ВДТБЛ дослідження проводили під час госпіталізації (до початку лікування) і в процесі хіміотерапії (від 1 до 3 повторних ана-

лізів). До лікування у цій групі порівнювали результати визначення СК залежно від наявності деструкцій в легенях, супровідних захворювань, статі та віку. Крім того, порівнювали результати визначення СК у цій групі загалом з показниками на тлі лікування і у разі виникнення побічних реакцій на ПТП. Окремо порівнювали результати визначення рівня СК у плазмі у осіб з ВДТБЛ та з РТБЛ і ХТБЛ.

Цифрові матеріали опрацьовували статистично з вирахуванням середньої арифметичної варіантного ряду (M), стандартної помилки (m) та показника вірогідності різниці (p) за допомогою комп'ютерної програми SPSS.

### Результати та обговорення

Результати визначення СК у плазмі наведено в таблиці. Верхньою межею її нормальної концентрації вважали 360 мкмоль/л для жінок і 420 мкмоль/л для чоловіків [1], а ознакою безсимптомної ГУ, згідно з рекомендаціями Європейської антиревматичної ліги, — 360 мкмоль/л незалежно від статі [16]. Під час проведення у 108 хворих на ВДТБЛ дослідження до початку лікування у 9,2 % виявили підвищення рівня СК понад норму, а концентрацію понад 360 мкмоль/л — у 24% обстежених.

Оскільки розпад тканин і клітин, виразна інтоксикація, гіпоксія можуть бути причиною ГУ [3–5], проаналізовано рівень СК у плазмі окремо в групах хворих з деструктивним туберкульозом легень і у осіб без ознак розпаду легеневої тканини.

Концентрація СК у плазмі при деструктивному туберкульозі була в середньому вищою, ніж у осіб без деструкцій, а відсоток пацієнтів з показниками СК, вищими від норми, вдвічі перевищував його частоту у хворих без деструкцій (проте різниця статистично не доведена).

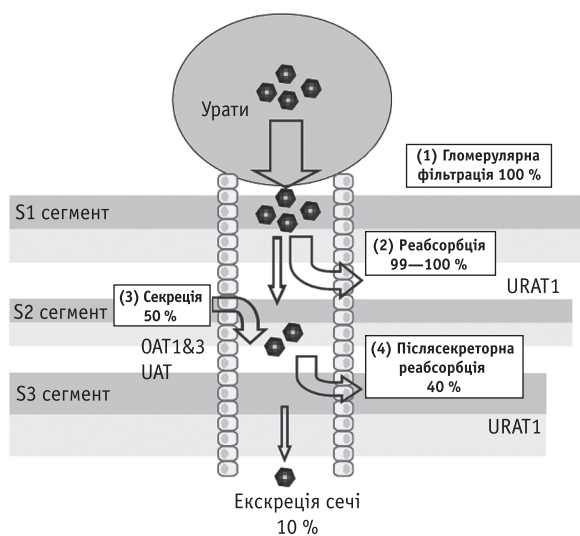


Рисунок. Чотирикомпонентна модель проходження уратів через нирки людини:

1 — фільтрація; 2 — реабсорбція; 3 — секреція; 4 — післясекреторна реабсорбція в S1, S2, S3 сегментах проксимальних канальців. Стрілки вказують домінуючий напрямок транспорту (Atsushi Enomoto, Hitoshi Endon, 2005).

Подібну закономірність спостерігали також під час порівняння груп хворих, у яких, крім туберкульозу, були супровідні захворювання і стани, що обтяжують перебіг туберкульозу, з групою пацієнтів, у яких не діагностовано супровідної патології.

У процесі індивідуального аналізу ознаки безсимптомної ГУ виявили у 20 % з 20 хворих із серцево-судинними хворобами, серед них у 25 % (з 12) з артеріальною гіпертензією і у 40 % (з 15) осіб, що зловживали алкогольними напоями або наркотичними речовинами, хоча значення, що перевищували загальноприйнятую норму, виявляли значно рідше (відповідно 10, 8,3 і 3,3 %). У єдиного хворого з поєднанням ТБ/ВІЛ/СНІД, гепатитом С і кандидомікозом концентрація СК у плазмі була нормальною.

Не встановлено також вірогідної різниці між середніми значеннями концентрації СК у плазмі окремо у жінок і в осіб, старших за 55 років, порівняно з їхнім рівнем у всій групі хворих з ВДТБЛ загалом.

Після клініко-рентгенологічного дослідження хворим призначали стандартну протитуберкульозну терапію відповідно до категорії, яку коригували після отримання результатів тесту на медикаментозну чутливість МБТ. Крім того, хворим призначали вітаміни групи В і, за показаннями, — засоби симптоматичної і патогенетичної терапії. Повторні дослідження рівня СК у плазмі проводили на тлі лікування в терміни від 1 до 7 міс. Попри позитивні клініко-рентгенологічні наслідки лікування, рівень СК під

час повторних аналізів у середньому вірогідно ( $p < 0,01$ ) зріс від  $(297,6 \pm 8,8)$  до  $(425,9 \pm \pm 15,3)$  мкмоль/л. Істотно збільшився також відсоток осіб із безсимптомною гіперурикемією та з рівнем СК, вищим від загальноприйнятих норм. Можна вважати, що це пов'язано із впливом медикаментів, зокрема ПТП. Давно описано спостереження про ГУ, спричинену піразинамідом [10]. Подальші дослідження довели, що це зумовлено переважно впливом на ниркові механізми виникнення ГУ [11].

Із трьох можливих ниркових чинників (клубочкова фільтрація, канальцева секреція і реабсорбція) у 90 % випадків причиною ГУ є порушення реабсорбції [5]. У нормі клубочкова фільтрація СК становить майже 100 %. Від подальших процесів у ниркових канальцях залежить її кінцева екскреція, яка може зменшуватися до майже 10 % профільтрованої кількості. Важлива роль у цих процесах належить мультиспецифічним органічним аніоновим транспортерам (OATs), що експресовані в ниркових епітеліальних клітинах і регулюють екскрецію й транспортування екзогенних і ендогенних органічних аніонів [9, 12]. Серед них значну роль відіграє URAT1 — білок, що міститься в апікальних відділах епітеліальних клітин проксимальних ниркових канальців. Він здійснює як перед-, так і постсекреторну реабсорбцію уратів (рисунок), тому від його активності, яка кодується геном SLC22A12 [13], залежить інтенсивність реабсорбції СК, а отже, її рівень у плазмі.

Функція URAT1 може змінюватися під впливом різних фармакологічних засобів. Зокрема, під дією метаболітів піразинаміду настає активізація білка транспортера URAT1, що супроводжується посиленням реабсорбції СК, а отже, підвищенням її рівня в плазмі. Гіперурикемія може також виникати на тлі лікування етамбутолом [4], рифампіцином [6], комбінованим препаратом, до складу якого входять рифампіцин та ізоніазид [15]. Усі названі ПТП належать до I ряду, отже, їх приймали практично всі хворі, але, як видно з даних таблиці, підвищення концентрації СК понад норму спостерігали лише у 45,8 % (44 з 96) пацієнтів.

Роль протитуберкульозної хіміотерапії підтверджено також вірогідно вищою концентрацією СК у плазмі хворих із РТБЛ і ХТБЛ, що лікувалися не раз з приводу туберкульозу, порівняно з її значеннями при ВДТБЛ до лікування (див. таблицю).

Нас цікавило також питання про частоту і ступінь ГУ у хворих з клінічними симптомами несприятливої дії на організм ПТП. Таких було 31 із 101 хворого на ВДТБЛ (30,6 %). Найчасті-

ше спостерігали шкірні висипання та еозинофілію (8), артралгії (9), підвищення рівня білірубіну в крові (6), шлунково-кишкові (5), вестибулярні розлади (4), рідко — судоми (1), токсичний нефрит (1). Таким чином, середня концентрація СК у плазмі й відсоток осіб із її підвищенням понад норму рівнем були вищими в групі хворих з клінічними виявами побічної дії ПТП порівняно з відповідними показниками в усій групі обстежених на тлі лікування і тих, які перенесли хіміотерапію без ускладнень. Проте ця різниця не підтверджена статистично ( $p > 0,05$ ). Водночас у всіх 9 хворих, що скаржилися на біль у суглобах під час хіміотерапії, рівень СК у плазмі значно перевищував норму.

Таким чином, лише у 45,8 % (44 із 96) хворих, які отримували ПТП, що потенційно могли спричинити ГУ, зафіксовано підвищений рівень у крові СК, а у 9 із цих 44 (20,4 %) виникли клінічні вияви у вигляді артралгій. Побутує думка, що клінічні вияви ГУ з'являються лише у разі мікрокристалізації іонів СК, які індукують системну запальну відповідь. Це відбувається зазвичай за концентрації СК у плазмі, що перевищує 400 мкмоль/л і лише у генетично схильних осіб [8].

Отже, як ГУ, так і її клінічні вияви на тлі лікування хворих на туберкульоз хіміопрепаратами зумовлені в основному нирковими механізмами (активацією реабсорбції СК) у генетично схильних пацієнтів. Описано спостереження, що у 90 % японців і у певних етнічних групах євреїв з дефектами у SLC22A12 алелях S4 і S5 рівень СК у крові дуже низький [12, 13]. З огляду на низьку чутливість деяких етнічних груп євреїв до туберкульозної інфекції [14] генетиків могли б зацікавити кореляційні зв'язки між цими явищами.

Особливе місце посідає питання про вплив СК, зокрема безсимптомної ГУ, на стан здоров'я людини і доцільність її лікування. Є спостереження, що СК здатна підвищувати розумову діяльність, фізичну працездатність, що пояснюють хімічною структурою СК, яка подібна до триметильованого ксантину — кофеїну, котрий має нейростимулювальний вплив. СК притаманна певна антиоксидантна дія, вона поліпшує функцію ендотелію, але це спостерігають лише в разі гострої, а не хронічної форми ГУ, яка може давати протилежний ефект [1]. Люди з високим рівнем СК у плазмі рідше хворіють на розсіяний склероз, хвороби Паркінсона, Альцгеймера. Це начебто пов'язано зі здатністю СК блокувати гематоенцефалічний бар'єр, впливати на астрогліарні клітини. Водночас кардіологи переконані, що ГУ, яка деколи передуює артеріальній гіпертензії, є серйозним чинником ризику кардіовас-

кулярних ускладнень [7], діє токсично на тубулоінтерстиціальні структури нирок, що може призвести до інтерстиціального нефриту [4]. Тому її слід лікувати. Під час вибору методу, очевидно, слід враховувати причину підвищення СК у крові (метаболічна, ниркова, змішана). У хворих на туберкульоз причиною ГУ можуть бути як метаболічні (при низькій супровідних захворювань), так і ниркові (під впливом ПТП) та змішані чинники. Тому питання про доцільність і методику лікування вирішують індивідуально. При супровідних серцево-судинних захворюваннях, цукровому діабеті можна застосовувати алопуринол, який впливає на пуриновий обмін. Водночас у разі артралгій, зумовлених ПТП, в основі яких лежить переважно нирковий механізм ГУ (зокрема пов'язаний з активністю URAT 1), таке лікування недоцільне.

У разі артралгій на тлі ГУ ми тимчасово відміняли препарат, що спричинював артралгію, призначали молочну дієту, аскорбінову кислоту по 0,5 г/добу, за потреби — короткий курс нестероїдних протизапальних препаратів. Зазвичай у подальшому вдавалося продовжити повноцінну хіміотерапію туберкульозу, досягти хорошого терапевтичного ефекту.

З огляду на переважання (до 90 %) ниркових механізмів виникнення ГУ зусилля вчених спрямовано на створення лікувальних препаратів, мішених для яких буде білковий транспортер URAT 1, що відіграє важливу роль у процесах каналцевої реабсорбції СК.

## Висновки

1. У 9,2 % хворих на ВДТБЛ до початку лікування встановлено вищий від норми рівень СК у плазмі, а концентрацію, яка свідчить про безсимптомну ГУ, — у 24 % пацієнтів.

2. В осіб з деструктивним туберкульозом легень і у хворих із супровідною патологією помічено тенденцію до підвищення середніх значень концентрації СК, а також відсотка пацієнтів з вищими від норми показниками СК у плазмі.

3. На тлі застосування ПТП І ряду ці показники вірогідно збільшуються. В осіб з медикаментозними артралгіями вони значно перевищують нормальні значення.

4. У хворих з РТБЛ і ХТБЛ середній рівень СК у плазмі вірогідно вищий, ніж у хворих на ВДТБЛ до лікування, але істотно не відрізняється від відповідних показників цієї групи, визначених на тлі хіміотерапії.

5. Під час вирішення питання про доцільність лікування хворих на туберкульоз із ГУ належить враховувати її клінічні вияви і ймовірні механізми розвитку.

## Список літератури

1. Безсимптомна гіперурикемія.— [www.rmj.ru/articles\\_6234.htm](http://www.rmj.ru/articles_6234.htm).
2. Карпачев В.В., Мосендз О.І., Гуріна Н.М. Порушення пуринового обміну при цукровому діабеті типу 2 та ризик маніфестації подагри у цих пацієнтів // *Международ. эндокрин. журн.*— 2006.— № 2.— С. 42–46.
3. Обменная нефропатия (гиперурикемия). Причины. Симптомы. Диагностика. Лечение.— [ilive.com.ua/.../4979-obmen-nya-nefropati...](http://ilive.com.ua/.../4979-obmen-nya-nefropati...)
4. Патологія фізіологія гіперурикемії.— [www.Rusmedserver.ru/gazdel/25/25.html](http://www.Rusmedserver.ru/gazdel/25/25.html).
5. Поворознюк В.В., Дубецька Г.С. Гіперурикемія та метаболічний синдром // *Новості медицини і фармації.*— 2012.— № 6 (404).— С. 16–18.
6. Рифампіцин. Інструкції до медичних препаратів.— <http://366.rv.ua/ins/UA/67750101.htm>.
7. Свищенко Е.П. Гіперурикемія як фактор ризику розвитку серцево-судинних захворювань // *Здоров'я України.*— 2012.— № 7.— С. 9–11.
8. Титов В.Н., Ощенко В.А., Дмитрієв В.А. і др. Гіперурикемія — показник порушення біологічних функцій ендоекології і адаптації, біологічних реакцій екскреції, запалення, артеріального тиску // *Клин. лабор. діагност.*— 2012.— № 4.— С. 3–14.
9. Atsushi Enomoto, Hitoshi Endon. Roles of organic anion transporters (OATs) and a urate transporter (URAT1) in the pathophysiology of human disease // *Clin. Exp. Nephrol.*— 2005.— № 9.— P. 195–205.
10. Cullen J.H., Le Vine M., Fiore J.H. Studies of hyperuricemia produced by pyrazinamide // *Am. J. Med.*— 1957.— Vol. 23.— P. 587–595.
11. Guggino S.E., Aronson P.S. Paradoxical effects of pyrazinamide and nicotinate on urate transport in dog renal microvillus membranes // *J.Clin. Invest.*— 1985.— Vol. 76.— P. 543–547.
12. Ho Jung Shin, Michio Takeda, Atsushi Enomoto. Interacts of urate transporter URAT1 in human kidney with uricosuric drugs // *Nephrology.*— 2011.— Vol. 16.— P. 156–162.
13. Kimiyoshi Ichida. What lies behind serum urate concentration. Insights from genetic and genomic studies // *Genomic Medicine.*— 2009.— Vol. 1 (118).— P. 2–10.
14. Lauren John. Genetic Diseases in Ashkenasi Jews.— *Genetic Health.*— [www.bibliotecar.ru/hazary](http://www.bibliotecar.ru/hazary) 52. htm.
15. [www.wikipham.com.ua/instruction/19956/](http://www.wikipham.com.ua/instruction/19956/).
16. Zhang W., Doherty M., Bardin T., Barskova V. EULAR evidence based recommendations for gout. Part 1: Diagnosis. Report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutics (ESCIIST) // *Ann. Rheum. Dis.*— 2006.— Vol. 65.— P. 1301–1311.

М.М. Савула, Н.Н. Лопушанская, С.Н. Похляк, Н.С. Майовецкая, И.С. Якимец, О.В. Лазарчук

## Гиперурикемия при туберкулезе легких и его антимикуобактериальной терапии

**Цель работы** — изучить концентрацию мочевой кислоты (МК) в плазме больных туберкулезом легких.

**Материалы и методы.** Обследовали в динамике 197 больных туберкулезом легких (158 — с впервые диагностированным туберкулезом, 39 — с рецидивами и хроническими формами).

**Результаты и обсуждение.** У 9,2 % пациентов с впервые диагностированным туберкулезом отмечено увеличение уровня МК в плазме. Наблюдалась тенденция к повышению этого показателя при деструктивных процессах, сопутствующей патологии и достоверное его нарастание на фоне химиотерапии, а также у больных с рецидивами и хроническими формами туберкулеза.

**Выводы.** У больных туберкулезом легких, особенно на фоне химиотерапии, возможна гиперурикемия. Целесообразность и методику лечения определяют на основании клинических симптомов и предполагаемых механизмов ее развития.

M.M. Savula, N.M. Lopushanska, S.M. Pohyliak, N.S. Maiovetska, I.S. Yakymets, O.V. Lazarchuk

## Hyperuricemia in patients with pulmonary tuberculosis during treatment

**Objective:** to study the concentration of uric acid in serum of patients with pulmonary tuberculosis.

**Materials and methods.** The serum uric acid levels was examined in one hundred ninety seven patients (158 — with new-onset tuberculosis and 39 — with relapses and chronic forms) in different time points.

**Results and discussion.** The study revealed the increase of uric acid in serum in 9.2 % patients with new-onset tuberculosis. No significant increase of the uric acid level in patients with lung destruction, concomitant diseases and significant increase during chemotherapy and in patients with relapses and chronic forms of tuberculosis was also stated.

**Conclusions.** The hyperuricemia is possible in patients with tuberculosis, especially during chemotherapy. The intervention depends on clinical manifestation and possible mechanisms of its development.

### Контактна інформація:

Савула Марія Михайлівна, д. мед. н., проф. кафедри пропедевтики внутрішньої медицини та фізіотерії 46000, м. Тернопіль, вул. Р. Купчинського, 14. Тел. (0352) 26-13-97

Стаття надійшла до редакції 21 вересня 2012 р.