

<https://doi.org/10.29296/25877305-2020-11-01>

Гиперурикемия и туберкулез

О.Г. Комиссарова^{1,2}, доктор медицинских наук, профессор,
Р.Ю. Абдуллаев¹, доктор медицинских наук, профессор,
С.В. Алешина¹

¹Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, Москва

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

E-mail: rizvan0403@yandex.ru

В статье приведены современные данные о механизме развития гиперурикемии, ее влияния на различные органы и системы. Проведен анализ литературных данных о частоте и особенностях гиперурикемии у больных туберкулезом как до начала лечения, так и в процессе терапии. Также описаны возможные осложнения при длительной гиперурикемии и подходы к ее комплексному лечению при туберкулезе легких.

Ключевые слова: фтизиатрия, гиперурикемия, мочевая кислота, туберкулез, пиразинамид, лечение.

Для цитирования: Комиссарова О.Г., Абдуллаев Р.Ю., Алешина С.В. Гиперурикемия и туберкулез. Врач. 2020; 31 (11): 5–9. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-11-01>

Человеческий организм в процессе эволюции потерял фермент уриказу, окисляющий мочевую кислоту (МК) до аллантаина, который, в отличие от МК, является легко растворимым. Поэтому МК является конечным продуктом катаболизма пуринов в организме человека, образующимся в печени в результате расщепления гипоксантина и ксантина с участием фермента ксантиоксидазы [1, 2, 5]; $\frac{2}{3}$ экскретируемой МК выводится почками и $\frac{1}{3}$ – желудочно-кишечным трактом (ЖКТ) [6]; 91–95% профильтрованной МК подвергается реабсорбции в обмен на внутриклеточные анионы, также наблюдается небольшая тубулярная секреция МК. В окончательной моче содержится только 3–10% от исходно профильтрованного объема МК [6, 9].

Сохранение МК в организме в качестве конечного продукта обмена пуринов имеет свои положительные и отрицательные стороны. Среди положительных сторон этого явления в первую очередь необходимо отметить антиоксидантный эффект МК, который составляет 50% от общего антиоксидантного потенциала биологических жидкостей у человека [30]. МК пролонгирует стимулирующий эффект адреналина и норадреналина на центральную нервную систему (ЦНС). МК ингибирует активность фермента фосфодиэстеразы, разрушающего циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) в клетках. В результате растет

концентрация цАМФ, который является посредником действия гормонов адреналина и норадреналина [14]. Есть информация о том, что бессимптомная гиперурикемия является активатором врожденной иммунной системы [22].

Вместе с тем МК при повышенных концентрациях может оказывать повреждающее действие на различные органы и системы. При повышении уровня МК в сыворотке крови >7 мг/дл (420 мкмоль/л) значительно увеличивается риск преципитации уратов и их отложение в тканях [4, 5, 16]. Важным фактором, сдерживающим неконтролируемую кристаллизацию МК, является то, что плазма, обладая свойствами коллоидного раствора, повышает растворимость МК, а некоторые ее компоненты ингибируют образование кристаллов. По этой причине даже при повышенном уровне МК в крови у многих пациентов не происходит кристаллизации МК [6].

Существует 2 основных механизма развития гиперурикемии. Первым из них является избыточное образование МК в организме человека. Такая гиперурикемия может развиваться из-за нарушения активности ряда ферментов (наследственно), в результате употребления богатой пуринами пищи, при голодании, алкоголизме, псориазе, ожирении, сахарном диабете (СД), злокачественных опухолях и др. Вторым механизмом повышения уровня МК в крови может быть нарушение ее выведения из организма из-за почечной недостаточности, приема лекарственных препаратов, влияющих на канальцевый транспорт МК (петлевые и тиазидные диуретики, витамин А, циклоспорин и др.) [4, 33].

Согласно литературным данным США, распространенность гиперурикемии среди взрослых американцев в 2007–2008 гг. составляла 21%, что на 3,2% больше, чем в 1988–1994 гг. [46].

В Китае проведен ретроспективный анализ данных 3 363 016 человек, находившихся в различных клиниках Китая в период 2014–2018 гг. Было обнаружено, что число больных с гиперурикемией из года в год нарастало (в 2014 г. – 18,29%, в 2015 г. – 20,02%, в 2016 г. – 20,16%, в 2017 г. – 23,06% и в 2018 г. – 23,42%) [25].

По данным Y. Kim и соавт. (2018), распространенность гиперурикемии среди населения Южной Кореи в 2016 г. составляла 1,4% [23].

В литературе имеется определенный объем информации о гиперурикемии как факторе риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, почек и СД [5, 29, 37, 44].

Данные экспериментальных и клинических исследований указывают на наличие нескольких механизмов, посредством которых повышенный уровень МК оказывает вредное воздействие на здоровье сердечно-сосудистой системы, включая усиление окислительного стресса, снижение доступности оксида азота

и эндотелиальную дисфункцию, развитие местного и системного воспаления, вазоконстрикцию и пролиферацию клеток гладких мышц сосудов [6, 29, 30, 37]. Установлено, что наличие гиперурикемии повышает риск коронарной болезни в 2,76 раза и связано это в первую очередь с повреждением эндотелия кристаллами МК [6].

В литературе имеется определенный объем информации, свидетельствующий о повреждающем влиянии гиперурикемии на функцию почек. Так, P. Zhu и соавт. (2014), при метаанализе 15 работ установили, что существует выраженная корреляция между уровнем сывороточной МК и частотой развития хронической болезни почек у пациентов среднего возраста [46]. S. Sedaghat и соавт. (2013), проведя проспективное когортное исследование с участием 2601 пациента, выявили связь между гиперурикемией и нарушением работы почек [38]. Так, повышение МК на 1 мг/дл (60 мкмоль/л) приводило к снижению скорости клубочковой фильтрации на 0,19 мл/мин/1,73м². По данным ряда авторов, гиперурикемия вызывает гиалиноз и утолщение прегломерулярных артериол, провоцируя эндотелиальную дисфункцию, гломерулярную гипертрофию и активацию ренин-ангиотензиновой системы, а также является независимым фактором риска возникновения и прогрессирования микроальбуминурии [11, 17, 19]. МК является провоспалительным фактором, индуцирующим через активацию NF-κB-сигнального пути экспрессию интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли-α (в том числе у больных СД) [45].

Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о возможном участии гиперурикемии в процессах патогенеза СД и формирования диабетических осложнений. В эксперименте установлено, что гиперурикемия увеличивает нарушение углеводного обмена и усиливает действие других диабетогенных средств. МК имеет структурную схожесть с известным диабетогенным веществом аллоксаном [5]. В эксперименте установлено, что МК существенно потенцирует диабетогенные эффекты малых (субдиабетогенных) доз аллоксана. Кроме того, обнаружено, что развитие аллоксанового диабета сопровождается усилением активности ксантиноксидазы в инсулярном аппарате поджелудочной железы. Предварительная (до инъекции аллоксана) ингибция этого фермента аллопуринолом способна улучшить течение СД – снизить выраженность последующей гипергликемии и отсрочить летальность аллоксандиабетных животных [5]. J. Lu и соавт. (2020) в эксперименте на мышах обнаружили, что гиперурикемия усиливает действия диабетогенного средства стрептозоцина [27].

Клинические исследования показали, что манифестные формы СД характеризуются высоким уровнем продукции МК. По данным И.В. Мадянова (2019), гиперпродукция МК при декомпенсации углеводно-

го обмена обнаруживается у 63,2% больных СД типа 1 и 76,7% больных СД типа 2 [5]. Отличительной чертой СД является то, что при преодолении гипергликемией «почечного порога» содержание МК практически утрачивает свое значение в качестве индикатора пуринового катаболизма. Гипергликемия, глюкозурия, присущие СД, через блокаду канальцевой реабсорбции МК оказывают выраженное урикозурическое и гипоурикемическое действие.

В работе южнокорейских ученых при обследовании 4633 человек установлено, что предиабет (уровень глюкозы натощак – 5,6–6,9 ммоль/л, гликированного гемоглобина – 5,7–6,4%) чаще выявляется у больных с гиперурикемией [31].

По данным В. Woldeamlak и соавт. (2019), гиперурикемия связана с сердечно-сосудистыми заболеваниями и СД [44]. Авторы, обследовав 384 пациента, установили, что гиперурикемия среди больных СД типа 2 выявлялась в 31,5% случаев. При этом концентрация МК у мужчин была выше по сравнению с женщинами. Основными факторами риска у этой категории пациентов были повышенное АД и увеличение индекса массы тела.

Гиперурикемия у больных туберкулезом легких (ТЛ) может быть исходной или развиваться в процессе лечения противотуберкулезными препаратами (ПТП) [1, 4, 26]. Так, Р.Ю. Абдуллаев и соавт. (2017) установили, что до начала химиотерапии (ХТ) повышение уровня МК наблюдалось у 28,2% мужчин и 37,5% женщин, больных ТЛ [1]. Вместе с тем основной причиной появления гиперурикемии у больных туберкулезом служит прием пиразинамида и этамбутола [12, 40, 42]. Пиразинамид в микросомальной системе печени (цитохром P450) метаболизируется до пиразиновой кислоты, которая обратимо блокирует секрецию и реабсорбцию МК в проксимальных канальцах почек [15, 24, 26]. Похожий, но менее выраженный эффект, описан при приеме этамбутола [35]. Совместный прием этих ПТП потенцирует их влияние на уровень МК, однако основную роль играет пиразинамид [34]. По материалам А.В. Gutman (1969), прием пиразинамида в дозе 300 мг/сут приводит к снижению почечного клиренса МК на 80% [15].

По данным разных авторов, частота повышения уровня МК в крови в процессе лечения больных туберкулезом колеблется от 43 до 100% [1, 10, 12, 21, 26, 40, 43]. При этом абсолютные значения содержания МК в крови достигают ≥12 мг/дл (714 мкмоль/л) [1, 20, 36, 40, 41].

У большинства больных с гиперурикемией клинические симптомы отсутствуют; артралгии развиваются у 4,4–21,7% пациентов, независимо от степени повышения МК [20, 21, 36, 40, 41].

Р.Ю. Абдуллаев и соавт. (2017) изучали уровень МК в сыворотке крови у 134 больных впервые выявленным ТЛ с множественной лекарственной устойчи-

востью (МЛУ) [1]. Исследование проводили до начала лечения пипразинамидом и затем повторно – через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8 мес лечения. Было установлено, что в процессе лечения у больных с исходно нормальными значениями МК первичное повышение ее уровня наблюдалось на протяжении всего срока наблюдения (8 мес). При этом как у мужчин, так и у женщин повышение содержания МК чаще наблюдалось в первые 2 мес ХТ. Амплитуда индивидуальных значений МК была значительно шире у мужчин (133–879 мкмоль/л), чем у женщин (347–498 мкмоль/л). По данным авторов, повышение уровня МК в основном было проходящим и не требовало коррекции. У 37,5% мужчин и 8,6% женщин до начала и на протяжении всего периода лечения уровень МК находился в пределах вариантов нормы.

По данным Д.А. Иванова и соавт. (2017), при проведении интенсивной фазы противотуберкулезной ХТ впервые выявленного туберкулеза гиперурикемия диагностирована у 60,6% пациентов [4]. Гиперурикемия сопровождалась развитием артралгий в 26,1%, нефропатии – в 1,5% случаев. По данным авторов, независимыми факторами риска гиперурикемии служили уровень креатинина в сыворотке крови до лечения >80 мкмоль/л и одновременный прием фторхинолонов. При этом медиана срока лечения до выявления гиперурикемии составила 36,5 дня.

Н. Таки и соавт. (2008) при исследовании уровня МК у 226 больных ТЛ установили, что в процессе лечения гиперурикемия выявлялась в 84,5%, артралгия – в 4,4% случаев [41]. Если до начала лечения средний уровень МК составил 4,73 мг/дл, то в процессе лечения он повышался до 10,63 мг/дл (637,8 мкмоль/л). Несмотря на это, отмены пипразинамида в процессе лечения не отмечено.

W. Louthrenoо и соавт. (2015), изучив уровень МК в сыворотке крови у больных туберкулезом, получавших пипразинамид в составе первого режима ХТ в течение 2 мес, отметили, что содержание ее в крови повышалось через 2 нед после приема препарата и сохранялось на этом уровне до конца 2-го месяца лечения [26]. Уровень МК нормализовался спустя 2 мес после окончания лечения пипразинамидом.

G.A. Solangi и соавт. (2004) изучали уровень МК в крови у 216 пациентов до начала, через 2, 8 и 12 нед после начала лечения пипразинамидом [40]. Авторами установлено, что содержание МК в крови повышалось в период от 2 до 8 нед. Снижение уровня МК наблюдалось только после отмены пипразинамида.

По данным ряда авторов, гиперурикемия чаще протекает бессимптомно и легко обратима после отмены пипразинамида [1, 26, 41]. В то же время другие авторы считают, что при гиперурикемии возрастает риск развития поражений суставов, почек, сердечно-сосудистой системы, а также метаболических осложнений [4, 13, 28, 39].

В связи с распространением туберкулеза с МЛУ и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя длительность приема пипразинамида в режимах ХТ составляет >1 года [7]. Это, в свою очередь создает предпосылки для развития длительной гиперурикемии.

При значительном и длительном повышении уровня МК могут поражаться суставы и почки. По данным ряда авторов, артралгии развиваются у 1,76–21,7% пациентов с туберкулезом [20, 21, 40, 41]. Т. Inoue и соавт. (1999) изучали частоту выявления гиперурикемии у 51 больного, которые лечились пипразинамидом [21]. Артралгия выявлена у 9 (1,76%) пациентов, из них у 1 гиперурикемия была до начала лечения пипразинамидом. У остальных 8 пациентов наблюдалась артралгия в плечевых и коленных суставах.

Наиболее опасным осложнением гиперурикемии является уратная нефропатия. Пороговым уровнем гиперурикемии, при котором имеется высокий риск повреждения почек, считают ≥ 15 мг/дл (893 мкмоль/л) [2, 6]. В литературе описаны единичные случаи поражения почек из-за гиперурикемии при лечении больных туберкулезом [34]. S.A. Adebisi и соавт. (2000) в проведенном когортном исследовании не выявили влияния гиперурикемии на функцию почек [8].

Традиционным способом снижения уровня МК в крови является соблюдение гипопуриновой диеты, так как МК является продуктом метаболизма пуриновых оснований. Однако соблюдение низкопуриновой диеты в большинстве случаев не является достаточным для достижения целевого уровня МК, поэтому требуется проведение адекватной лекарственной терапии [3, 6].

Медикаментозное лечение гиперурикемии в основном базируется на применении ингибиторов ксантиноксидазы, которые останавливают деградацию пуринов на этапе ксантина и тем самым блокируют образование МК. К таким препаратам относятся аллопуринол и фебуксостат [6]. Наиболее широко применяют аллопуринол. При этом следует помнить о необходимости избегать высокой дозы аллопуринола у больных с почечной недостаточностью. Другим ингибитором ксантиноксидазы является фебуксостат, который применяют при неэффективности или непереносимости аллопуринола. Выведение препарата преимущественно печенью позволяет использовать его у больных с почечной недостаточностью [6]. В качестве второй линии терапии при неэффективности ингибиторов ксантиноксидазы используют урикозурические препараты – лезинурад, пробенецид и бензбромарон, которые блокируют реабсорбцию МК. Однако увеличивая урикозурию, эти препараты могут провоцировать образование камней в системе мочевого выделения, что требует эффективного защелачивания мочи [6].

В литературе имеется определенный объем информации о применении ингибиторов ксантиноксидазы

при туберкулезе. Так, М. Pichholiya и соавт. (2016) изучали изменение уровня МК при применении фебуксостата и аллопуринола у 90 больных с гиперурикемией, которая развивалась в процессе противотуберкулезного лечения с пиразинамидом [32]; 30 больных получали фебуксостат, 30 — аллопуринол и 30 больных составили контрольную группу. Исследование проводили через 2, 4, 6 и 8 нед после начала лечения. Установлено, что в группе больных, получавших фебуксостат, средний уровень МК в сыворотке крови снизился с 10,698 мг/дл (на 2-й неделе) до 7,846 мг/дл (на 8-й неделе), а в группе больных, принимавших аллопуринол, — с 11,34 мг/дл (на 2-й неделе) до 7,280 мг/дл (на 8-й неделе). Количество побочных эффектов, встречающихся в обеих группах лечения, было одинаковым для обоих препаратов. Авторы пришли к выводу, что аллопуринол и фебуксостат были одинаково эффективны в снижении пиразинамид-индуцированного повышения уровня МК в сыворотке крови у больных туберкулезом. При этом возможно продолжить лечение больных туберкулезом без отмены пиразинамида. Вместе с тем Р.А. Horsfall и соавт. (1979) проводили двойное слепое контролируемое исследование эффективности ацетилсалициловой кислоты (АСК), аллопуринола и плацебо при артралгии, вызванной приемом пиразинамида, в ходе которого эффект аллопуринола оказался хуже по сравнению как с АСК, так и плацебо [18]. В работе V. Gerdan и соавт. (2013) установлено, что при применении аллопуринола возникало парадоксальное нарастание уровня МК из-за его возможного конкурентного взаимодействия с пиразинамидом [12]. После отмены аллопуринола уровень МК существенно снизился. Авторы не рекомендуют применять аллопуринол при лечении пиразинамид-индуцированной гиперурикемии. С. Lacroix и соавт. (1988) изучали взаимодействие аллопуринола с пиразинамидом [24]. С помощью фармакокинетических методов исследования ими было установлено, что аллопуринол способствует накоплению в сыворотке крови пиразинамидной кислоты, которая ингибирует секрецию МК почками. В результате происходит парадоксальное повышение уровня МК.

Таким образом, как видно из приведенных данных, гиперурикемия у больных туберкулезом может быть исходной или развиваться на разных этапах лечения ПТП. Исходно повышенный уровень МК у некоторых больных туберкулезом представляет отдельный интерес, поскольку применение пиразинамида у пациентов этой категории может привести к дальнейшему росту уровня МК. При лечении пиразинамидом у больных с исходно нормальными значениями МК первичное повышение ее уровня наблюдается на различных этапах наблюдения, чаще через 1–2 мес лечения. При этом гиперурикемия может протекать бессимптомно и быть обратимой после отмены пиразинамида. В то же время необходимо помнить, что при гиперурикемии возрастает риск развития поражений суставов, почек и сердеч-

но-сосудистой системы. При значительном и длительном повышении уровня МК могут поражаться суставы и почки, что особенно актуально при лечении больных МЛУ туберкулезом, которые длительное время получают пиразинамид.

* * *

Статья подготовлена в ходе выполнения научно-исследовательской работы по теме №0515-2015-0020 «Современные подходы к диагностике, эпидемиологии и лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза органов дыхания, в том числе при его сочетании с ВИЧ-инфекцией и сахарным диабетом».

Конфликт интересов отсутствует.

Литература/Reference

1. Абдуллаев Р.Ю., Комиссарова О.Г., Чумакова Е.С. и др. Уровень мочевой кислоты в сыворотке крови у больных впервые выявленным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. *Туберкулез и болезни легких*. 2017; 95 (4): 31–6 [Abdullaev R.Y., Komissarova O.G., Chumakova E.S. et al. Level of uric acid in blood serum of new pulmonary tuberculosis with multiple drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2017; 95 (4): 31–6 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-4-31-36>
2. Елисеева М.Е., Елисеев М.С. Гиперурикемия как фактор риска развития патологии почек и перспективы уратснижающей терапии. *Эффективная фармакотерапия*. 2019; 15 (23): 26–30 [Yeliseyeva M.Ye., Yeliseyev M.S. Hyperuricemia as a Risk Factor for Development of Renal Pathology and the Prospects for Urate Lowering Therapy. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2019; 15 (23): 26–30 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-23-26-30>
3. Елисеев М.С., Барскова В.Г., Денисов И.С. Динамика клинических проявлений подагры у мужчин (данные 7-летнего проспективного наблюдения). *Тер арх*. 2015; 87 (5): 10–5 [Eliseev M.S., Barskova V.G., Denisov I.S. Time course of changes in the clinical manifestations of gout in men: Data of a 7-year retrospective follow-up. *Ter arkh*. 2015; 87 (5): 10–5 (in Russ.)]. <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31721>
4. Иванова Д.А., Борисов С.Е., Рыжов А.М. Гиперурикемия при лечении больных туберкулезом: клиническое значение, факторы риска, принципы мониторинга. *Туберкулез и социально-значимые заболевания*. 2017; 3: 24–31 [Ivanova D.A., Borisov S.E., Ryzhov A.M. Hyperuricemia during anti-tuberculosis therapy: clinical significance, risk factor and monitoring strategies. *Tuberkulez i social'no-znachimye zabolevaniya*. 2017; 3: 24–31 (in Russ.)].
5. Мадьянов И.В. Гиперурикемия и сахарный диабет. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019; 1 (1): 20–4 [Madyanov I.V. Hyperuricemia and diabetes mellitus. *RMJ. Medical Review*. 2019; 1 (1): 20–4 (in Russ.)].
6. Рамеев В.В., Елисеев М.С., Моисеев С.В. Концепция аутовоспаления в генезе подагры и гиперурикемии. *Клиническая фармакология и терапия*. 2019; 28 (2): 28–33 [Rameev V.V., Eliseev M.S., Moiseev S.V. Autoinflammation in the pathogenesis of gout and hyperuricemia. *Clinical pharmacology and therapy*. 2019; 28 (2): 28–33 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2019-2-28-33>
7. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. М.: Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2014; 72 с. [Federal'nye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dyhaniya s mnozhestvennoj i shirokoj lekarstvennoj ustojchivost'yu vozбудitelya. М.; Tver': ООО «Izdatel'stvo «Triada», 2014; 72 s. (in Russ.)].
8. Adebisi S.A., Oluboyo P.O., Okesina A.B. Effect of drug-induced hyperuricaemia on renal function in Nigerians with pulmonary tuberculosis. *Afr J Med Sci*. 2000; 29 (3–4): 297–300.
9. Benn C.L., Dua P., Gurrell R. et al. Physiology of hyperuricemia and urate-lowering treatments. *Front Med (Lausanne)*. 2018; 5: 160. DOI: 10.3389/fmed.2018.00160
10. Pokam B.D.T., Enoh J. et al. Uric acid levels in patients on antituberculosis drugs in the Southwest region of Cameroon. *Int J Mycobacteriol*. 2016; 5 (Suppl. 1): S116. DOI: 10.1016/j.ijmyco.2016.09.058

11. Chang H.Y., Lee P.H., Lei C.C. et al. Hyperuricemia is an independent risk factor for new onset micro-albuminuria in a middle-aged and elderly population: a prospective cohort study in Taiwan. *PLoS One*. 2013; 8 (4): e61450. DOI: 10.1371/journal.pone.0061450
12. Gerdan V., Akkoc N., Ucan E. S. et al. Paradoxical increase in uric acid level with allopurinol use in pyrazinamide-induced hyperuricaemia. *Singapore Med J*. 2013; 54: 125–6. DOI: 10.11622/smedj.2013097
13. Cheong, E., Ryu S., Lee J.Y. Association between serum uric acid and cardiovascular mortality and all-cause mortality: a cohort study. *J Hypertens*. 2017; 35 (Suppl. 1): S3–S9. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001330
14. Gibbs B.F., Gonçalves Silva I., Prokhorov A. et al. Caffeine affects the biological responses of human hematopoietic cells of myeloid lineage via downregulation of the mTOR pathway and xanthine oxidase activity. *Oncotarget*. 2015; 6 (30): 28678–92. DOI: 10.18632/oncotarget.5212
15. Gutman A.B., Yu T.F., Berger L. Renal function in gout. Estimation of tubular secretion and reabsorption of uric acid by use of pyrazinamide (pyrazinoic acid). *Am J Med*. 1969; 47 (4): 575–92. DOI: 10.1016/0002-9343(69)90188-0
16. Harris A., Siegel L., Alloway J. Gout and hyperuricemia. *Am Fam Phys*. 1999; 59 (4): 925–34.
17. Hayashino Y., Okamura S., Tsujii S. et al. Association of serum uric acid levels with the risk of development or progression of albuminuria among Japanese patients with type 2 diabetes: a prospective cohort study. *Acta Diabetologica*. 2016; 53 (4): 599–607. DOI: 10.1007/s00592-015-0825-x
18. Horsfall P.A., Plummer J., Allan W.G. et al. Double blind controlled comparison of aspirin, allopurinol and placebo in the management of arthralgia during pyrazinamide administration. *Tubercle*. 1979; 60: 13–24. DOI: 10.1016/0041-3879(79)90051-5
19. Hsieh Y.P., Chang C.C., Yang Y. et al. The role of uric acid in chronic kidney disease patients. *Nephrology (Carlton)*. 2017; 22 (6): 441–8. DOI: 10.1111/nep.12679
20. Inayat N., Shah R.H., Lakhair M.A. et al. Hyperuricemia and arthralgia during pyrazinamide therapy in patients with pulmonary tuberculosis. *Pak J Chest Med*. 2016; 22 (4): 154–8.
21. Inoue T., Ikeda N., Kurasawa T. et al. Hyperuricemia and arthralgia during pyrazinamide treatment. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. 1999; 37: 115–8.
22. Joosten L.A.B., Crişan T.O., Bjornstad P. et al. Asymptomatic hyperuricaemia: a silent activator of the innate immune system. *Nat Rev Rheumatol*. 2020; 16 (2): 75–86. <https://doi.org/10.1038/s41584-019-0334-3>
23. Kim Y., Kang J., Kim G.T. Prevalence of hyperuricemia and its associated factors in the general Korean population: an analysis of a population-based nationally representative sample. *Clin Rheumatol*. 2018; 37: 2529–38. DOI: 10.1007/s10067-018-4130-2
24. Lacroix C., Guyonnaud C., Chauo M. et al. Interaction between allopurinol and pyrazinamide. *Eur Respir J*. 1988; 1: 807–11.
25. Liu Y., Yan L., Lu J. et al. A pilot study on the epidemiology of hyperuricemia in Chinese adult population based on big data from Electronic Medical Records 2014 to 2018. *Minerva Endocrinol*. 2020; 45 (2): 97–105. <https://doi.org/10.23736/S0391-1977.20.03131-4>
26. Louthrenoo W., Hongsongkiat S., Kasitanon N. et al. Effect of Antituberculous Drugs on Serum Uric Acid and Urine Uric Acid Excretion. *J Clin Rheumatol*. 2015; 21 (7): 346–8. DOI: 10.1097/RHU.0000000000000297
27. Lu J., He Y., Cui L. et al. Hyperuricemia Predisposes to the Onset of Diabetes via Promoting Pancreatic β -Cell Death in Uricase Deficiency Male Mice. *Diabetes*. 2020; 69 (6): 1149–63. <https://doi.org/10.2337/db19-0704>
28. Mahantesh A., Hanumantharayappa B., Madhava R.P. et al. Effect of pyrazinamide induced hyperuricemia on patient compliance undergoing DOTS therapy for tuberculosis. *RRJPTS*. 2014; 2 (2): 12–8.
29. Maloberti A., Giannattasio C., Bombelli M. et al. Hyperuricemia and Risk of Cardiovascular Outcomes: The Experience of the URRAH (Uric Acid Right for Heart Health) Project. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2020; 27 (2): 1218. <https://doi.org/10.1007/s40292-020-00368-z>
30. Ndrepepa G. Uric acid and cardiovascular disease. *Clin Chim Acta*. 2018; 484: 150–63. DOI: 10.1016/j.cca.2018.05.046
31. Park R., Kang M.G. Association Between Serum Uric Acid and Prediabetes in the Korean General Population. *Asia Pac J Public Health*. 2019; 31 (8): 719–27. <https://doi.org/10.1177/1010539519886705>
32. Pichholiya M., Yadav A.K., Luhadia S.K. et al. A comparative study of efficacy and safety of febuxostat and allopurinol in pyrazinamide-induced hyperuricemic tubercular patients. *Indian J Pharmacol*. 2016; 48 (5): 522–5. DOI: 10.4103/0253-7613.190729
33. Pichholiya, M., Yadav A.K., Kothari N. Effect of diet, body mass index, and proton pump inhibitors on antitubercular therapy-induced hyperuricemia in patients of tuberculosis. *Natl J Physiol Pharm Pharmacol*. 2016; 6 (2): 158–61. DOI: 10.5455/njppp.2016.6.1412201510
34. Pillai A.P., Maldhure B.R., Zodpey S.P. Hyperuricemia during anti-tuberculous treatment. *Lung India*. 1998; 17: 19–22.
35. Postlethwaite A.E., Bartel A.G., Kelley W.N. Hyperuricemia due to ethambutol. *N Engl J Med*. 1972; 286: 761–2. DOI: 10.1056/NEJM197204062861407
36. Qureshi W., Hassan G., Kadri S.M. et al. Hyperuricemia and arthralgias during pyrazinamide therapy in patients with pulmonary tuberculosis. *Lab Med*. 2007; 38: 495–7.
37. Rafiullah M., Siddiqui K., Al-Rubeaan K. Association between serum uric acid levels and metabolic markers in patients with type 2 diabetes from a community with high diabetes prevalence. *Int J Clin Pract*. 2020; 74 (4): e13466. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13466>
38. Sedaghat S., Hoorn E.J., van Rooij F.J. et al. Serum uric acid and chronic kidney disease: the role of hypertension. *PLoS One*. 2013; 8 (11): e76827. DOI: 10.1371/journal.pone.0076827
39. Sismanlar T., Aslan A.T., Budakoglu I. Is hyperuricemia overlooked when treating pediatric tuberculosis patients with pyrazinamide? *J Trop Pediatr*. 2015; 61: 351–6. DOI: 10.1093/tropej/fmv042
40. Solangi G.A., Zuberi B.F., Shaikh S. et al. Pyrazinamide induced hyperuricemia in patients taking anti-tuberculous therapy. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2004; 14 (3): 136–8.
41. Taki H., Ogawa K., Murakami T. et al. Epidemiological survey of hyperuricemia as an adverse reaction to antituberculous therapy with pyrazinamide. *Kekkaku*. 2008; 83: 497–501.
42. Tosun A.K., Koca N.T., Karataş G.K. Acute gouty arthritis during pyrazinamide treatment: a case report. *Mod Rheumatol*. 2004; 14 (4): 306–8.
43. Wang J., Pang Yu., Jing W. et al. Efficacy and safety of cycloserine-containing regimens in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a nationwide retrospective cohort study in China. *Infect Drug Resist*. 2019; 12: 763–70. DOI: 10.2147/IDR.S194484
44. Woldeamlak B., Yirdaw K., Biadgo B. Hyperuricemia and its Association with Cardiovascular Disease Risk Factors in Type Two Diabetes Mellitus Patients at the University of Gondar Hospital, Northwest Ethiopia. *EJIFCC*. 2019; 30 (3): 325–39.
45. Zhou Y., Fang L., Jiang L. et al. Uric acid induces renal inflammation via activating tubular NF- κ B signaling pathway. *PLoS One*. 2012; 7 (6): e39738. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039738>
46. Zhu Y., Pandya B.J., Choi H.K. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008. *Arthritis Rheum*. 2011; 63: 3136–41. DOI: 10.1002/art.30520

HYPERURICEMIA AND TUBERCULOSIS

Professor **O. Komissarova**^{1,2}, MD; Professor **R. Abdullaev**¹, MD; **S. Aleshina**¹

¹Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

The paper provides an update on the mechanism of hyperuricemia, its impact on different organs and systems. It analyzes the data available in the literature on the frequency and characteristics of hyperuricemia in patients with tuberculosis both before the start of treatment and during therapy. The paper also highlights the potential complications of prolonged hyperuricemia and approaches to its combination treatment for pulmonary tuberculosis.

Key words: phthisiology, hyperuricemia, uric acid, tuberculosis, pyrazinamide, treatment.

For citation: Komissarova O., Abdullaev R., Aleshina S. Hyperuricemia and tuberculosis. *Vrach*. 2020; 31 (11): 5–9. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-11-01>

Об авторах/About the authors: Komissarova O.G. ORCID 0000-0003-4427-3804; Abdullaev R.Yu. ORCID 0000-0002-9105-9264.