

М. М. Савула¹, Н. С. Майовецька², І. С. Якимів², О. І. Лопушанська¹
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО¹
ОБЛАСНИЙ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНИЙ ДИСПАНСЕР², ТЕРНОПІЛЬ

ОСОБЛИВОСТІ КОНЦЕНТРАЦІЇ СЕЧОВОЇ КИСЛОТИ В ПЛАЗМІ КРОВІ ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ, ЛІКОВАНИХ ПРЕПАРАТАМИ I І II РЯДІВ

У 193 хворих на туберкульоз легень визначали концентрацію сечової кислоти в плазмі крові. Гіперурикемія виникала на фоні специфічного лікування, найчастіше в пацієнтів із мультирезистентним туберкульозом, які отримували комбінації препаратів I і II рядів. В 11 осіб спостерігали артралгії, спричинені піразинамідом, з одночасним підвищенням концентрації сечової кислоти в плазмі крові. Обговорюються механізми виникнення гіперурикемії при хіміотерапії туберкульозу, доцільність і методи лікування таких хворих.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: туберкульоз легень, сечова кислота, протитуберкульозні препарати.

ВСТУП. Урати є кінцевим продуктом обміну пуринів. Вони синтезуються в печінці (частково у кишечнику) з харчових або ендогенних пуринів під дією ферменту ксантинооксидази. Подагра – не єдине захворювання, при якому відмічають розлади пуринового обміну. Цукровий діабет, метаболічний синдром, гемобластози, серцево-судинні захворювання, хвороби нирок супроводжуються гіперурикемією (ГУ). Сприяють ГУ надмірне споживання харчових продуктів із високим вмістом пуринів, гіпоксія, розпад клітин і тканин, підвищений гемоліз, виснаження, зловживання алкоголем [1–3]. Для підтримання фізіологічного рівня сечової кислоти (СК) в крові мають значення метаболічні чинники, її екскреція із сечею і змішані механізми. У 90 % випадків причиною ГУ є дефекти її ниркової екскреції, на яку впливають різноманітні фактори, в тому числі дія певних фармакологічних засобів [8, 11]. Слід відмітити, що на всіх етапах важливу роль відіграють генетичні особливості організму [12].

Пуриновому обміну при туберкульозі практично не приділяли уваги, за винятком вивчення впливу деяких протитуберкульозних препаратів (ПТП) на ниркову екскрецію уратів [1, 4, 10]. Туберкульоз супроводжується інтоксикацією, розпадом тканин, для його лікування застосовують низку фармакологічних засобів, які можуть впливати на обмін і екскрецію уратів. У попередній роботі [6] ми проаналізували © М. М. Савула, Н. С. Майовецька, І. С. Якимів, О. І. Лопушанська, 2013.

рівень СК у плазмі крові хворих на туберкульоз легень до і на фоні лікування ПТП I ряду.

Метою даного дослідження було порівняти концентрацію СК у плазмі крові хворих, які лікувалися ПТП I ряду, і тих, які отримували препарати II ряду, а також встановити можливий взаємозв'язок рівня СК із значеннями показників стандартного біохімічного дослідження крові, які певною мірою характеризують стан обмінних процесів.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Наведено результати обстеження 193 хворих на туберкульоз легень віком від 22 до 78 років. Серед пацієнтів переважали чоловіки. У 108 хворих було вперше діагностовано туберкульоз легень (ВДТБЛ), у 39 – рецидиви захворювання (РТБЛ), у 46 – мультирезистентний туберкульоз легень (МРТБЛ). Крім туберкульозу, в 54,1% осіб з ВДТБЛ, у 51,2% з РТБЛ і в 47,8% з МРТБЛ діагностовано супровідні захворювання або стани, які можуть обтяжувати стан хворих і впливати на результати досліджень.

Крім загальноприйнятих стандартних обстежень, у хворих визначали концентрацію СК у плазмі крові (в пацієнтів з ВДТБЛ – до і на тлі лікування, в інших групах хворих, які попередньо вже лікувалися, – через 1–2 місяці на фоні хіміотерапії). Пацієнти з ВДТБЛ і РТБЛ лікувалися препаратами I ряду (ізоніазид, рифампіцин, етамбутол, піразинамід, стрептоміцин) згідно з протоколом, хворі на МРТБЛ – препаратами I і II рядів. Крім того, призначали

вітаміни (зокрема групи В), засоби симптоматичної та патогенетичної терапії відповідно до показань.

Аналізували рівень СК у плазмі крові при різних режимах хіміотерапії, а також зіставляли результати інших стандартних біохімічних досліджень, артеріальний тиск (АТ), індекс маси тіла в осіб з концентрацією СК до 360 і понад 360 мкмоль/л (значення, визнані Європейською антивітамінною лігою як граничні для так званої безсимптомної ГУ [14]). Цифрові матеріали опрацьовували статистично з вираженням середньої арифметичної варіантного ряду (М), стандартної помилки (m) та показника вірогідності (p) за допомогою комп'ютерної програми SPSS.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Дані, наведені в таблиці 1, свідчать про те, що рівень СК найменшим був у плазмі крові хворих на ВДТБЛ до призначення хіміотерапії, найбільшим – у пацієнтів з МРТБЛ, він достовірно ($p < 0,05$) перевищував середні значення концентрації СК у всіх інших групах. Серед хворих на МРТБЛ був також найбільшим відсоток осіб із рівнем СК у плазмі крові понад 360 мкмоль/л (78,2 %). Аналізуючи можливі причини частоти ГУ у хворих на МРТБЛ, ми брали до уваги низку чинників, які могли б її сприяти. Це старший вік пацієнтів, низка супровідних захворювань, зокрема артеріальна гіпертензія [5]. Однак порівняння груп хворих на ВДТБЛ і МРТБЛ показало, що вік понад 55 років констатовано у 26,8 % осіб з ВДТБЛ, тоді як у групі з МРТБЛ переважали пацієнти молодого віку, а старших 55 років було лише 10,8 %.

Супровідні захворювання діагностовано однаково часто в обох групах (55,2 і 47,8 %), а артеріальної гіпертензії серед хворих на мультирезистентний туберкульоз взагалі не зафіксовано. Отже, ці фактори не могли бути причиною ГУ в пацієнтів з МРТБЛ. Найбільш правдоподібним залишається висновок про вплив ПТП на рівень СК у плазмі крові, тим більше, що у хворих на ВДТБЛ спостерігали його достовірне зростання на фоні хіміотерапії (табл. 1).

Згідно з даними літератури, при вивченні патогенезу побічних реакцій на препарат I ряду піразинамід (PZA) у вигляді артралгій у

таких хворих встановлено високий рівень СК у крові [10]. При подальшому вивченні дії різних фармакологічних засобів на ниркову екскрецію уратів піразинамід став своєрідним еталоном препарату з антиурикозуричною дією. З'ясовано, що важливу роль для екскреції із сечею уратів відіграють мультиспецифічні органічні аніони (OATs), що експресовані в ниркових епітеліальних клітинах і регулюють транспортування та екскрецію ендogenous органічних аніонів [9, 21]. Серед них велике значення має білок URAT1, що здійснює як перед-, так і післясекреторну реабсорбцію уратів. Від його активності, яка кодується геном SLC22A12 [13], залежить інтенсивність реабсорбції СК, а отже, її рівень у плазмі крові. На рисунку показано дію різних фармакологічних препаратів, зокрема те, що PZA здатний стимулювати активність URAT1, що спричиняє збільшення як перед-, так і післясекреторної реабсорбції СК та, відповідно, зменшення її ренальної екскреції і підвищення концентрації в крові [9].

З рисунка також видно, що ефект URAT1 пов'язаний з дією інших органічних транспортерів, сигнальними молекулами, гормональними чинниками, структурними білками (РДЗК1), які здатні впливати на транспортну активність URAT1. В результаті подальших досліджень модель транспортування уратів доповнено з урахуванням дії інших транспортерів, електрохімічного градієнта [8]. Висловлюється припущення, що гіперурикемічний ефект від PZA зумовлений не лише збільшенням реабсорбції СК під впливом URAT1, але також гальмуванням її секреції через дію на OAT2. Є повідомлення про підвищення рівня СК у крові під впливом інших ПТП I ряду – етамбутолу, рифампіцину, а також комбінованого препарату, до складу якого входять рифампіцин та ізоніазид [2, 4, 13]. Можливим є також вплив на рівень урикемії препаратів II ряду (до них належать фторхінолони, канаміцин, капреоміцин, етіонамід/протіонамід, циклосерин, ПАСК, лінезолід), які широко використовують при лікуванні МРТБ. Тим більше, що дані, наведені в таблиці 1, показують, що на їх фоні рівень СК у плазмі крові значно підвищений.

Враховуючи те, що загалом ГУ в 90 % випадків залежить від ниркових механізмів її екс-

Таблиця 1 – Концентрація СК у плазмі крові хворих, мкмоль/л

Група хворих	n	M±m	p<0,05 стосовно груп	Відсоток осіб із концентрацією СК>360 мкмоль/л
ВДТБЛ до лікування	108	297,6±8,8	2,3,4	24
ВДТБЛ на тлі лікування	96	415,9±15,3	1,4	57,3
РТБЛ	39	382,9±16,6	1,4	61,5
МРТБЛ	46	462,6±16,6	1,2,3	78,2

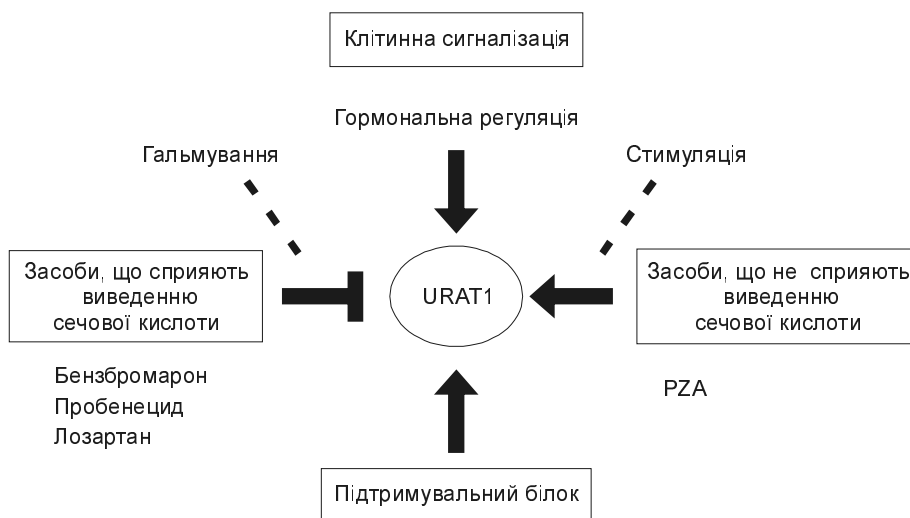


Рис. Регуляція активності URAT1 різними чинниками (A. Enomoto, H. Endon, 2005).

креції і лише у 10 % – від метаболічних чинників, логічно припустити, що й у цих випадках задіяні переважно ниркові механізми.

Проте неможливо повністю виключити і метаболічні причини виникнення ГУ при туберкульозі. На це до певної міри могли б вказувати результати наших спостережень, які свідчили про те, що у деяких хворих на ВДТБЛ з вираженими явищами інтоксикації, гіпоксії і масивними казеозно-некротичними змінами в легенях до початку лікування відзначали значно підвищену концентрацію СК у плазмі крові, яка в результаті успішної хіміотерапії, дезінтоксикації знижувалася, а згодом, на фоні тривалого застосування ПТП, знову підвищувалася (хоча й у цьому випадку не можна виключити ренальних механізмів).

Враховуючи взаємозв'язок пуринового обміну з іншими обмінними процесами, ми проаналізували показники стандартного біохімічного дослідження окремо у хворих з нормальним і підвищеним (>360 мкмоль/л) вмістом СК у плазмі крові. Брало до уваги

також систолічний АТ (реабсорбція СК супроводжується активацією реабсорбції іонів натрію, що може впливати на АТ) та індекс маси тіла, який, до певної міри, може слугувати інтегральним показником стану метаболічних процесів в організмі (табл. 2).

З таблиці видно, що не відмічено відмінностей цих показників в обох групах хворих, за винятком дещо вищої в середньому активності аланінамінотрансферази в осіб з концентрацією СК < 360 мкмоль/л, хоча ці значення не виходили за межі норми. Такі дані не збігалися з повідомленням Т. А. Рожкової і співавт. (2012) [5], які спостерігали кореляцію рівня СК у плазмі крові з показниками білірубину, активністю амінотрансфераз, систолічним АТ, індексом маси тіла. Очевидно, це можна пояснити тим, що серед тих, кого обстежували автори, було значне число осіб з надмірною масою тіла, підвищеним АТ, у всіх відзначали високий рівень тригліцеридів у крові. Констатовано надмірне споживання багатьма їжі. Водночас хворі на туберкульоз були пере-

Таблиця 2 – Показники біохімічного дослідження крові, артеріальний тиск та індекс маси тіла в осіб з різним рівнем СК у плазмі крові (M±m)

Показники	Група хворих	
	концентрація СК понад 360 мкмоль/л (101 пацієнт)	концентрація СК менше 360 мкмоль/л (97 пацієнтів)
Глюкоза, ммоль/л	5,39±0,11	5,45±0,08
Загальний білірубін, мкмоль/л	16,6±0,35	18,7±1,12
Сечовина, ммоль/л	5,81±0,18	5,67±1,16
Креатинін, мкмоль/л	80,1±0,98	80,5±3,16
Аланінамінотрансфераза, од./л	9,58±0,10	9,92±0,13*
Аспартатамінотрансфераза, од./л	11,06±0,11	11,25±0,16
Систолічний АТ, мм рт. ст.	120,09±1,16	120,28±1,01
Індекс маси тіла, кг/м ²	21,09±0,32	21,01±0,31

Примітка. * – p<0,05.

важно зниженого живлення, індекс маси тіла більше $25,0 \text{ кг/м}^2$ відмічено лише у 9,2 % пацієнтів з рівнем СК понад 360 мкмоль/л і в 5,1 % хворих із групи з меншими значеннями цього показника.

Особливої уваги заслуговують 11 хворих, в яких на фоні хіміотерапії виникли побічні реакції на PZA у вигляді артралгій. У всіх них була значно підвищена концентрація СК у плазмі крові. Слід відмітити, що PZA входив у схеми лікування як хворих на ВДТБЛ, так і пацієнтів з МРТБЛ (обов'язково на інтенсивному етапі). Проте гіперурикемію на фоні лікування спостерігали, відповідно у 57,3 і 78,2 % пацієнтів, а артралгії, зумовлені PZA, – лише в 11 хворих (7,7 % від числа пролікованих). Це можна пояснити індивідуальними генетичними особливостями, які мають значення як для функціонування ферментних систем на рівні синтезу пуринів, так і для активності чинників, що беруть участь в екскреції уратів [12].

Тому питання про доцільність і метод лікування ГУ вирішують неоднозначно. Відомо, що СК здатна інактивувати до 60 % активних форм кисню [5] і поліпшує ендотеліальну функцію. Водночас значна ГУ має багато негативних впливів, зокрема на інтерстиціальні структури нирок, сприяє підвищенню АТ. Вважають, що при рівні СК у плазмі крові понад 400 мкмоль/л (за іншими даними, більше 500 мкмоль/л) у генетично схильних осіб настає мікрокристалізація іонів СК у тканинах, що спричиняє системну запальну реакцію [7], яка в процесі хіміотерапії туберкульозу проявляється артралгіями. Враховуючи доведений переважно нирковий механізм ГУ при лікуванні PZA, недоцільно таким хворим застосовувати препарати, які діють переважно на метаболізм пуринів (наприклад алопуринол). Більш виправданим є призначення нестероїдних протизапальних препаратів або малих доз ацетилсаліцилової кислоти, які, поряд з перерахованими на ри-

сунку препаратами, гальмують URAT1 і мають урикозуричну дію, зменшуючи канальцеву реабсорбцію уратів.

Що стосується хворих з артралгіями, спричиненими піразинамідом, то ми тимчасово відмінили цей препарат і рекомендували їм дієту з обмеженим споживанням продуктів із високим вмістом пуринів (сардини, яйця, печінка, нирки, горох, бобові, гриби, помідори), призначали препарати, спрямовані на нормалізацію обмінних процесів і функції органів (у тому числі вітаміни, зокрема вітамін С), короткий курс нестероїдних протизапальних препаратів. Усім пацієнтам в подальшому вдалося продовжити повноцінне етіотропне лікування.

Тонкі механізми виникнення ГУ з'ясовано лише стосовно PZA, а значну ГУ найчастіше спостерігали на фоні лікування МРТБЛ комбінацією препаратів I і II рядів, тому доцільним було б вивчення можливої дії інших ПТП на обмін та екскрецію СК, а також вивчення у хворих на туберкульоз співвідношення концентрації в крові СК з більш інформативними біохімічними показниками, які характеризують стан обмінних процесів, особливо ліпідного і вуглеводного.

ВИСНОВКИ. 1. Під впливом хіміотерапії в плазмі хворих на туберкульоз легень підвищується рівень СК. Найчастіше ГУ виникає на фоні лікування МРТБЛ комбінацією протитуберкульозних препаратів I і II рядів.

2. Не встановлено відмінностей стандартних біохімічних показників, систолічного АТ та індексу маси тіла у хворих з нормальним і підвищеним вмістом СК у плазмі крові.

3. У пацієнтів з артралгіями, спричиненими PZA, концентрація СК у крові підвищена. При лікуванні таких хворих необхідно враховувати найбільш правдоподібний механізм виникнення у них гіперурикемії.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Карпачев В. В. Порушення пуринового обміну при цукровому діабеті типу 2 та ризик маніфестації подагри у цих пацієнтів / В. В. Карпачев, О. І. Мосендз, Н. М. Гуріна // *Международный эндокрин. журн.* – 2006. – № 2. – С. 42–46.
2. Патологія гіперурикемії. www.Rus-medserver.ru/razdel/25/25.html
3. Поворознюк В. В. Гіперурикемія та метаболічний синдром / В. В. Поворознюк, Г. С. Дубецька //

Новости медицины и фармации. – 2012. – № 6 (404). – С. 16–18.

4. Рифампіцин. Інструкції до медичних препаратів. <http://366.rv.ua/ins/UA67750101.htm>.

5. Рожкова Т. А. Гіперурикемія у пациентов с высоким содержанием триглицеридов. Сочетание генетических, средовых факторов и тактика лечения / Т. А. Рожкова, В. А. Амелюшкина, Е. Б. Яровая // *Клин. лаб. диагностика.* – 2012. – № 6. – С. 3–8.

6. Савула М. М. Гіперурикемія при туберкульозі легень і його актимікобактеріальній терапії / М. М. Савула, Н. М. Лопушанська, С. М. Похил'як // Туберкульоз. Легеневі хвороби. Віл-інфекція. – 2012. – № 4. – С. 76–80.

7. Титов В. Н. Гиперурикемия – показатель нарушения биологических функций эндозекологии и адаптации, биологических реакций экскреции, воспаления, артериального давления / В. Н. Титов, В. А. Ощенко, В. А. Дмитриев // Клин. лаб. диагностика. – 2012. – № 4. – С. 3–14.

8. Anzai N. Urate transporters: An Evolving Field / N. Anzai, N. Endon // Semin. Nephrol. – 2011. – 3, № 5. – P. 400–409.

9. Atsushi Enomoto. Roles of organic anion transporters (OATs) and a urate transporter (URAT1) in the pathophysiology of human disease / Atsushi Enomoto, Hitoshi Endon // Clin. Exp. Nephrol. – 2005. – № 9. – P. 195–205.

10. Cullen J. H. Studies of hyperuricemia produced by pyrazinamide / J. H. Cullen, M. Le Vine, J. H. Fiore // Am. J. Med. – 1957. – 23. – P. 587–595.

11. Ho Jung Shin. Interactions of urate transporter URAT1 in human kidney with uricosuric drugs / Ho Jung Shin, Michio Takeda, Atsushi Enomoto // Nephrology. – 2011. – 16. – P. 156–162.

12. Kimiyoshi Ichida. What lies behind serum urate concentration. Insights from genetic and genomic studies / Kimiyoshi Ichida // Genomic Medicine. – 2009. – 1 (118). – P. 2–10.

13. www.wikipharm.com.ua/instruction19956/.

14. Zhang W. EULAR evidence based recommendations for gout. Part 1: Diagnosis. Report of task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutics (ESCI) / W. Zhang, M. Doherty, T. Bardin // Ann. Rheum. Dis. – 2006. – 65. – P. 1301–1311.

М. М. Савула¹, Н. С. Майовецкая², И. С. Якимив², О. И. Лопушанская¹
ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И. Я. ГОРБАЧЕВСКОГО¹
ОБЛАСТНОЙ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЙ ДИСПАНСЕР², ТЕРНОПОЛЬ

ОСОБЕННОСТИ КОНЦЕНТРАЦИИ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ В ПЛАЗМЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ, ЛЕЧЕННЫХ ПРЕПАРАТАМИ I И II РЯДОВ

Резюме

У 193 больных туберкулезом легких определяли концентрацию мочевой кислоты в плазме крови. Гиперурикемия возникла на фоне специфического лечения, чаще всего у пациентов с мультирезистентным туберкулезом, которые получали комбинации препаратов I и II рядов. В 11 лиц наблюдали артралгии, обусловленные пиразинамидом, с одновременным повышением концентрации мочевой кислоты в плазме крови. Обсуждаются механизмы возникновения гиперурикемии при химиотерапии туберкулеза, целесообразность и методы лечения таких больных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: туберкулез легких, мочевая кислота, противотуберкулезные препараты.

M. M. Savula¹, N. S. Mayovetska², I. S. Yakymiv², O. I. Lopushanska¹
I. YA. HORBACHEVSKY TERNOPIIL STATE MEDICAL UNIVERSITY¹
REGIONAL ANTITUBERCULOSIS DISPENSARY², TERNOPIIL

PECULIARITIES OF URIC ACID CONCENTRATION IN BLOOD PLASMA IN PATIENTS WITH LUNG TUBERCULOSIS TREATED WITH DRUGS OF THE 1 AND 2 LINES

Summary

The uric acid concentration was determined in the blood plasma of 193 patients with lung tuberculosis. The hyperuricemia occurred on the background of specific treatment most frequently in patients with multi-resistant tuberculosis, treated with combination of drugs of the 1 and 2 lines. In 11 patients arthrodynia was observed with increased concentration of uric acid in blood plasma caused by pyrazinamide. The mechanisms of hyperuricemia associated with antituberculosis drugs application and treatment approach for these patients are discussed.

KEY WORDS: lung tuberculosis, uric acid, antituberculosis drugs.

Отримано 06.12.12

Адреса для листування: О. І. Лопушанська, Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, м. Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна.