

ГИПЕРУРИКЕМИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ: КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ, ФАКТОРЫ РИСКА, ПРИНЦИПЫ МОНИТОРИНГА

Д. А. Иванова, С. Е. Борисов, А. М. Рыжов

ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом
Департамента здравоохранения города Москвы»

HYPERURICEMIA DURING ANTI-TUBERCULOSIS THERAPY: CLINICAL SIGNIFICANCE, RISK FACTORS AND MONITORING STRATEGIES

D.A. Ivanova., S.E. Borisov, A.M. Ryzhov

При проведении интенсивной фазы противотуберкулезной химиотерапии гиперурикемия выявлена у 268 из 435 впервые выявленных больных туберкулезом (60,6%, 95%ДИ 57,0–66,1%), сопровождаясь развитием артралгий в 26,1%, нефропатии – в 1,5% случаев. У 262 из 268 пациентов гиперурикемия была связана с приемом пиразинамида. Независимыми факторами риска гиперурикемии, по данным регрессионного анализа, служили уровень креатинина крови до лечения выше 80 мкмоль/л (ОШ 1,99, 95%ДИ 1,11–3,57), одновременный прием фторхинолонов (ОШ 1,97, 95%ДИ 1,12–3,49); факторами риска артралгий – женский пол, индекс массы тела выше 22 кг/м², текущий прием фторхинолонов. Медиана срока лечения до выявления гиперурикемии составила 36,5 дней (ИКР 21–72 дня); раннее повышение уровня мочевой кислоты отмечали у пациентов с креатинином сыворотки до лечения более 80 мкмоль/л. При отсутствии вмешательства отрицательную динамику чаще наблюдали у пациентов с ранним высоким повышением мочевой кислоты крови (более 600 мкмоль/л, ОШ 6,11, 95%ДИ 1,66–22,53, $p = 0,005$).

Ключевые слова: гиперурикемия, пиразинамид, факторы риска, артралгия, туберкулез

During intensive phase of anti-tuberculosis chemotherapy, hyperuricemia was observed in 268 of 435 new pulmonary TB patients (60.6%, 95% CI 57.0–66.1%), complicated by arthralgia in 21.6% and signs of nephropathy in 1.5%. Pyrazinamide was associated with hyperuricemia in 262 of 268 cases. Independent risk factors of hyperuricemia by using logistic regression method were pre-treatment serum creatinine level > 80 mkmol/l (OR 1.99, 95%CI 1.11–3.57) and concomitant fluoroquinolone use (OR 1.97, 95%CI 1.12–3.49). Risk factors of arthralgia were female sex, body mass index > 22 kg/m² and fluoroquinolone use. Median time for developing hyperuricemia was 36.5 days (IQR 21–72 days); earlier elevation of serum uric acid was reported in patients with pre-treatment serum creatinine level > 80 mkmol/l ($p = 0,003$ by log-rank test). In the absence of intervention, progressive course of hyperuricemia was more frequently observed in patients with early high elevation of serum uric acid level (> 600 mkmol/l before 6 weeks, OR 6.11, 95%CI 1.66–22.53, $p = 0,005$).

Keywords: hyperuricemia, pyrazinamide, risk factors, arthralgia, tuberculosis

Введение

Этиотропное лечение туберкулеза предусматривает одновременное назначение четырех и более противотуберкулезных препаратов (ПТП) в течение многих месяцев [3, 9]. В целях коррекции сопутствующей патологии и патогенетической терапии дополнительно к ПТП часто назначают ряд других лекарственных средств. Объем лекарственной нагрузки при лечении туберкулеза может достигать 15 и более наименований препаратов, каждый из которых обладает собственным спектром нежелательных побочных реакций (НПР) и лекарственных взаимодействий. Не удивительно, что в ходе противотуберкулезной химиотерапии страдает ряд органов и систем, изменяется ряд метаболических процессов и показателей биохимического гомеостаза [2]. Одними из наиболее частых НПР при лечении ТБ являются гиперурикемия и ассоциированные с ней состояния [13].

По определению, гиперурикемией считают повышение уровня мочевой кислоты крови более 7 мг/дл (416 мкмоль/л) [15]. Мочевая кислота (МК) – конечный продукт метаболизма пуринов. Выведение МК на 70% осуществляется почками, оставшиеся 30% выводятся через желудочно-кишечный тракт. После достижения указанного порога сывороточной концентрации резко возрастает риск кристаллизации солей МК – уратов натрия в плазме и их отложения в тканях [15], с развитием поражения суставов (подагрической артропатии) и почек (нефролитиаз, уратная нефропатия). К этому способны привести два основных механизма:

1) избыточное образование МК (при наследственных ферментных нарушениях, избытке пуринов и фруктозы в диете, алкоголизме, псориазе, ожирении, лизисе клеток при распаде тканей, химиотерапии опухолей, лейкомии);

2) ее нарушенное выведение (при почечной недостаточности, дегидратации, свинцовой интоксикации, приеме лекарств, влияющих на канальцевый транспорт МК – петлевых и тиазидных диуретиков, витамина А, циклоспорина, ацетилсалициловой кислоты и др.).

Основной причиной появления гиперурикемии у больных ТБ служит прием пиразинамида – эффективного ПТП, обязательного компонента основных режимов противотуберкулезной химиотерапии. Основной метаболит пиразинамида (пиразиноевая кислота) обратимо блокирует секрецию и реабсорбцию МК в проксимальных канальцах почек [14, 20, 21]. Известно, что прием пиразинамида в дозе 300 мг/сут приводит к снижению почечного клиренса МК на 80% [14]. Похожий эффект (только в гораздо меньшей степени) описан на фоне приема этамбутола; совместный прием этих ПТП потенцирует их влияние на уровень МК, однако основную роль отводят пиразинамиду [26]. Частота развития гиперурикемии на фоне противотуберкулезной химиотерапии, по данным разных авторов, составляет 43,0–100%, при этом уровень МК может достигать 12 мг/дл (714 мкмоль/л) и более [1, 16, 27, 29, 30].

У большинства больных с гиперурикемией симптомы отсутствуют; артралгии развиваются только у 4,4–21,7% пациентов независимо от степени повышения МК [16, 17, 27, 29, 30]. Случаи «классического» подагрического артрита описаны у 1,9–4,3%, чаще на фоне уже имеющейся подагры и/или пищевой перегрузки пуринами [17, 31]. Наиболее опасным осложнением гиперурикемии является уратная нефропатия; в когортном исследовании влияния гиперурикемии на функцию почек у больных туберкулезом не отмечено [5]; тем не менее, описаны единичные случаи, в том числе с летальным исходом [26]. Пороговым уровнем гиперурикемии, сигнализирующим о высоком риске повреждения почек, считают 15 мг/дл (893 мкмоль/л) и более [6].

Значимость данной НПП при туберкулезе остается дискуссионной. Ряд авторов считают гиперурикемию безобидным, чаще бессимптомным лабораторным нарушением, легко обратимым после отмены пиразинамида [1, 21, 30]. Другие указывают на артралгии, которые могут снизить приверженность больных к лечению [22, 28], риск поражения почек, развития сердечно-сосудистых и метаболических осложнений, а также данные популяционных исследований, подтвердивших повышение летальности при гиперурикемии [8]. Следует учесть, что в последнее время, в связи с распространением туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя, длительность приема пиразинамида в режимах противотуберкулезной химиотерапии у ряда пациентов может достигать года и более [4]. Соответственно, возрастает роль отсроченных побочных эффектов, более актуальными становятся последствия длительной гиперурикемии.

Согласно рекомендациям Центров по контролю и профилактике заболеваний США (CDC&P), показания к внеплановой отмене пиразинамида возникают при сохранении гиперурикемии, несмотря на адекватную гидратацию, диету и прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), и/или при выраженных артралгиях [7]. В других руководствах по лечению туберкулеза снижение дозы и отмена пиразинамида рекомендуется только при выраженных артралгиях, не купируемых приемом НПВП [4, 9]. При строгом выполнении данных рекомендаций частота отмены препарата не превышает 0,6% [13].

Известно, что гиперурикемия чаще развивается у больных туберкулезом с хронической патологией почек [7]; роль возраста и пола, диетических предпочтений, ожирения, приема других лекарств не доказана [24]. В целом подход к оценке риска гиперурикемии при лечении больных туберкулезом не определен. Мнения о том, стоит ли вообще контролировать уровень МК на фоне противотуберкулезной химиотерапии, расходятся [1, 3, 4, 9, 28]. Необходимость мониторинга МК при назначении пиразинамида упоминается в Федеральных клинических рекомендациях 2014 г. по лечению туберкулеза [3] (без указания сроков контроля) и в рекомендациях по лечению туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (ежемесячный контроль МК) [4]. У большинства больных гиперурикемию выявляют через 2–4 недели от начала приема пиразинамида [22, 29, 30]. Оптимальные сроки контроля МК остаются неясными.

Цель исследования

Определение частоты, клинических особенностей, факторов риска и исходов гиперурикемии, разработка дифференцированной схемы мониторинга уровня мочевой кислоты при проведении противотуберкулезной химиотерапии.

Материал и методы исследования

Проспективное обсервационное исследование проведено на базе Московского научно-практического центра борьбы с туберкулезом. В исследование включено 435 впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания, госпитализированных в терапевтические отделения для проведения интенсивной фазы противотуберкулезной химиотерапии с июля 2009 по июль 2015 г. Критериями включения являлись возраст 18 лет и старше, впервые выявленный туберкулез органов дыхания. Критериями не включения – диссеминированный и генерализованный туберкулез, ВИЧ-инфекция, наличие злокачественных новообразований, беременность. Основные характеристики больных представлены в табл. 1.

У 294 больных (67,6%) интенсивная фаза противотуберкулезной химиотерапии была начата по I/III режиму. Этиотропное лечение по IIb режиму получали 112 больных (25,7%), по IV или

Таблица 1. Основные клинико-демографические характеристики больных, включенных в исследование (n = 435)

Показатель	Значение			
	абс.	%	Медиана	ИКР
Мужской пол	215	49,4		
Возраст, лет			30,0	23,0–45,0
Лица европеоидной расы	396	91,0		
Инфильтративный туберкулез	299	68,7		
Наличие деструкции легочной ткани	189	43,4		
в т. ч. полость распада более 3 см в диаметре	71	16,3		
Поражение обоих легких	84	19,3		
Бактериовыделение (подтвержденное любыми методами)	242	55,6		
Лекарственная устойчивость микобактерий (любого спектра)	89	20,5		
в т. ч. множественная лекарственная устойчивость	37	8,5		
Наличие симптомов интоксикации	259	59,6		
Индекс массы тела, кг/м ²			21,3	19,4–23,7
Избыточное потребление алкоголя*	63	14,5		
Сопутствующие заболевания	362	83,2		
Заболевания печени	64	14,7		
Любое повышение уровня АЛТ до начала лечения	40	9,2		
Хроническая болезнь почек**	7	1,6		
Любое повышение уровня креатинина и/или изменения в анализах мочи до начала лечения	85	19,5		
Креатинин крови до лечения			74	64,0–83,5
Гиперурикемия до начала лечения (≥ 416 мкмоль/л)	56	12,9		
Уровень мочевой кислоты крови до лечения			306	239,6–382,0
Заболевания суставов	17	3,9		
Прием диуретиков	36	8,6		

* Потребление этанола более 40 г в сутки для мужчин и 20 г – для женщин на протяжении последнего года.

** Признаки повреждения почек и/или снижение почечной функции, оцениваемой по величине скорости клубочковой фильтрации, которые сохраняются в течение трех и более месяцев [18].

индивидуальному – 29 больных (6,7%). В дальнейшем коррекцию режима проводили у 348 больных (80,0%). Пиразинамид в дозе 1500–2000 мг ежедневно получали 409 больных (94,0%), 345 (79,3%) – в сочетании с этамбутолом; этамбутол без пиразинамида входил в состав режима противотуберкулезной химиотерапии у 16 чел. (3,7%).

Частоту, характер и сроки возникновения НПР оценивали с помощью стандартных клинико-лабораторных исследований, проводимых регулярно в ходе противотуберкулезной химиотерапии. Показатели клинического и биохимического анализов крови, включая МК, определяли с интервалом две недели в течение первых двух месяцев лечения, далее ежемесячно. Биохимические показатели определяли с помощью автоматического анализатора «Dimension XPand Plus» (Siemens, Германия – США). Уровень МК определяли энзиматическим (уриказным) методом. Расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) производили по формуле CKD-EPI [18]. Тяжесть НПР оценивали с помощью критериев токсичности Национального института аллергических и инфекционных болезней США [10]. Медиана длительности наблюдения составила 145 дней, интерквартильный размах ¹ (ИКР) – 111–201 день.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета статистических программ SPSS 11.5 for Windows. Использовали дескриптивный анализ; значимость межгрупповых различий оценивали по критерию Манна-Уитни (для количественных переменных в независимых выборках), критерию Вилкоксона (при парных сравнениях количественных переменных), точному критерию Фишера или χ^2 (для качественных признаков). Проводили одномерный анализ факторов, влияющих на частоту гиперурикемии; рассчитывали отношение шансов (ОШ) и его 95%-ный доверительный интервал (95%ДИ), далее применяли метод бинарной логистической регрессии. Для оценки межгрупповых различий по вероятности наступления события за определенный период времени использовали лог-ранговый критерий с предварительным построением кривых Каплана-Майера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Гиперурикемия (МК ≥ 416 мкмоль/л) в ходе лечения выявлена у 268 больных (61,6%, 95%ДИ 57,0–66,1%). Средний уровень максимального повышения МК составил $677,4 \pm 392,5$ мкмоль/л

¹ Интерквартильный размах – интервал значений признака, содержащий центральные 50% наблюдений выборки, т.е. интервал между 25-м и 75-м процентиллями. Используется вместе с медианой (вместо среднего значения и его ошибки) для описания данных, имеющих распределение, отличное от нормального.

(медиана 652,5 мкмоль/л, ИКР 547,5–745,7 мкмоль/л), значимо отличаясь от исходного уровня ($p < 0,0001$ по критерию Вилкоксона). Связь частоты и степени гиперурикемии с уровнем МК до лечения отсутствовала ($p > 0,05$). Только у 70 чел. (26,1% от всех больных с гиперурикемией) имели место артралгии (боли в крупных суставах конечностей без признаков воспалительных изменений). Наличие болевого синдрома не зависело от степени повышения МК.

У 92 пациентов (21,1%, или 34,3% всех больных с гиперурикемией) уровень МК превысил 714 мкмоль/л (12 мг/дл), что соответствовало III–IV степени тяжести НПР по DMID и только у 27 больных (29,3%) сопровождалось артралгиями.

У пациентов с гиперурикемией III–IV степени отмечена слабая взаимосвязь между уровнем МК крови и частотой нефротоксических реакций ($p = 0,27$, $p = 0,01$). Проанализированы все случаи сочетания нефротоксических реакций и гиперурикемии (14 чел.); у четырех (1,5% всех пациентов с гиперурикемией) хронология и характер лабораторных изменений позволяли предположить уратную нефропатию (у трех – в виде острого почечного повреждения I–II степени с повышением креатинина сыворотки до 126–160 мкмоль/л, снижением СКФ до 39 мл/мин). Максимальный уровень МК у этих пациентов превышал порог 15 мг/дл (893 мкмоль/л), составив 901, 906, 946 и 1103 мкмоль/л, соответственно; частота нефропатии среди всех случаев превышения данного порога составила 21,5% (95%ДИ 7,95–43,9%).

Основным «виновником» гиперурикемии у большинства больных являлся пиазинамид (262 из 268 случаев гиперурикемии, ОШ 7,57, 95% ДИ 2,79–20,49); у оставшихся шести пациентов умеренная гиперурикемия была отнесена к побочному

действию этамбутола и фоновым нарушениям обмена МК. Препарат отменяли у 61 чел. (22,8% всех случаев гиперурикемии), снижали дозу с переводом на интермиттирующий прием у 26 (9,7%); критериями отмены служили наличие и интенсивность болевого синдрома, степень лабораторных нарушений. Симптоматическую терапию (аллопуринол, НПВП) назначали в 61 случае (22,8%) гиперурикемии.

Анализ факторов риска гиперурикемии проводили в когорте пациентов, получавших пиазинамид (409 чел.). Методом одномерного анализа выделены следующие факторы риска: уровень креатинина сыворотки до лечения более 80 мкмоль/л; крупные полости распада в легочной ткани; прием любого препарата из группы фторхинолонов, витамина А, силимарина.

При регрессионном анализе из этих факторов выделены лишь два независимых предиктора гиперурикемии – креатинин сыворотки до лечения более 80 мкмоль/л и включение в схему лечения фторхинолона (табл. 2).

Проанализировано влияние каждого из факторов риска на степень повышения МК крови; только прием ретинола служил по результатам регрессионного анализа независимым предиктором тяжелой гиперурикемии ($МК \geq 720$ мкмоль/л) (ОШ 1,83, 95%ДИ 1,13–2,98, $p = 0,014$). Назначение этого препарата пациентам из группы риска (с превышением исходного порога азотемии и/или получающих фторхинолоны) сопровождалось нарастанием риска развития тяжелой гиперурикемии в 1,6 раза (95%ДИ 1,05–2,32).

Факторы риска болевого синдрома среди пациентов с гиперурикемией представлены в таблице 3. К ним отнесены женский пол, ИМТ более 22 кг/м², прием фторхинолонов и заболевания суставов.

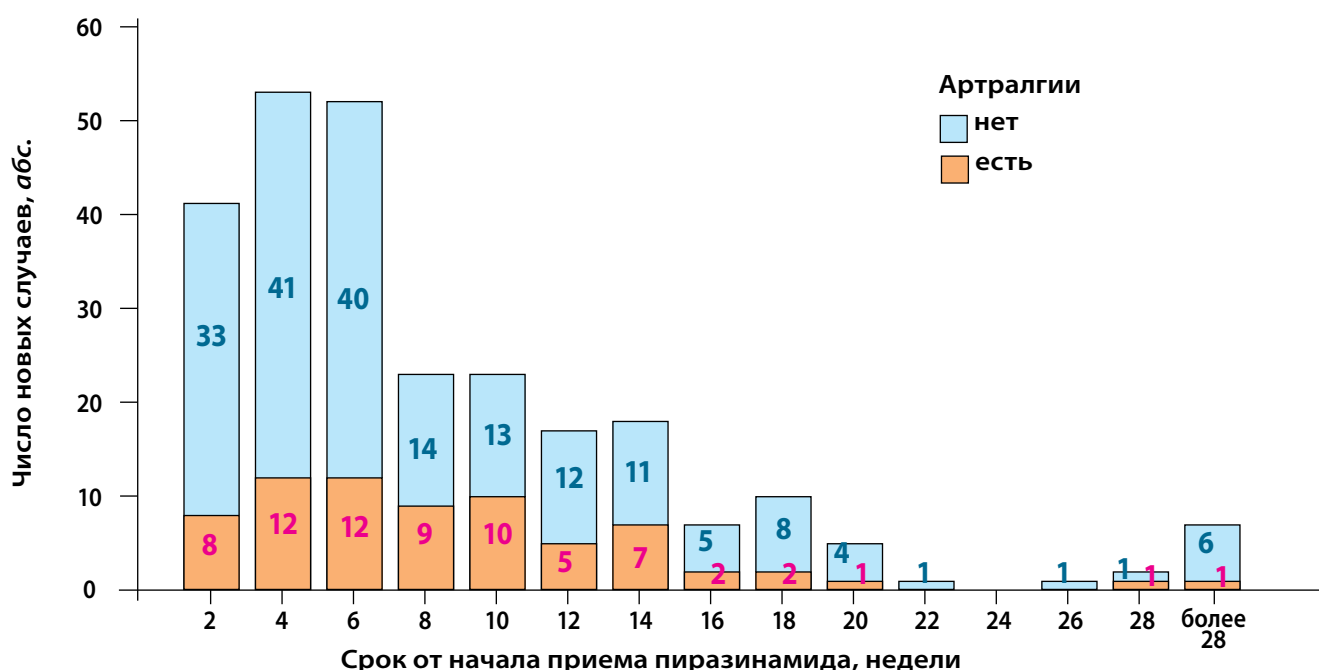


Рис. 1. Сроки развития гиперурикемии и артралгий у пациентов, получающих противотуберкулезную химиотерапию ($n = 268$)

Таблица 2. Факторы риска гиперурикемии у впервые выявленных больных туберкулезом ($n = 435$)

Фактор	Число больных			Одномерный анализ			Регрессионный анализ			
	всего	с гиперурикемией		ОШ	95%ДИ	p	B^*	ОШ	95%ДИ	p
		абс.	%							
Полости распада 3 см и более	66	53	80,3	2,59	1,36–4,94	0,003	0,48	1,61	0,71–3,63	0,253
Креатинин более 80 мкмоль/л	113	87	77,0	1,93	1,15–3,23	0,013	0,69	1,99	1,11–3,57	0,020
Прием витамина А	124	91	73,4	1,68	1,05–2,69	0,030	0,17	1,19	0,66–2,13	0,559
Прием силимарина	206	142	68,9	1,58	1,02–2,44	0,045	0,47	1,60	0,94–2,72	0,083
Прием фторхинолона (любого)	276	192	69,6	2,05	1,34–3,15	0,001	0,68	1,97	1,12–3,49	0,019

* B – коэффициент уравнения регрессии

Три первых фактора являлись независимыми предикторами появления артралгий на фоне гиперурикемии. Каждый из этих трех факторов увеличивал шансы развития артралгий в равной степени. При сочетании факторов отмечено пропорциональное нарастание риска артралгий.

Медиана срока приема пиразинамида до выявления гиперурикемии составила 36,5 дня (ИКР 21–72 дня). У 35,1% пациентов данная НПР развивалась к концу первого месяца противотуберкулезной химиотерапии (рис. 1) с нарастанием числа новых случаев в первые две недели лечения – преимущественно бессимптомных, характеризующихся высоким подъемом МК: 23,9% всех случаев гиперурикемии III–IV степени тяжести выявлено через две недели от начала противотуберкулезной химиотерапии, 43,5% – в течение первого месяца. Медиана сроков развития тяжелой гиперурикемии составила 33 дня (ИКР 15,2–57,8 дня).

Среди пациентов с исходным уровнем креатинина более 80 мкмоль/л частота гиперурикемии нарастала быстрее ($p = 0,003$ по лог-ранговому тесту, рис. 2). Эти различия проявлялись уже через две недели от начала терапии: доля новых случаев в группах пациентов с креатинином сыворотки 80 мкмоль/л и менее составляла 8,8%, более 80 мкмоль/л –

16,7% ($p = 0,047$). Влияния других факторов риска на данный показатель не отмечено.

Дальнейшее течение НПР прослежено у 211 из 268 пациентов в зависимости от тактики ведения (рис. 3): наблюдения (без какого-либо вмешательства у 100 чел.), только симптоматической терапии (аллопуринол и/или НПВП, у 30 чел.), снижения дозы пиразинамида или его полной отмены (у 81 пациента).

Очевидно, что уменьшение дозы и отмена препарата-вино-вника чаще способствует снижению и нормализации уровня МК по сравнению с тактикой пассивного наблюдения (ОШ 2,41, 95%ДИ 1,66–2,78, $p < 0,001$ по критерию χ^2).

При отсутствии вмешательства шансы спонтанного улучшения зависели от степени и срока повышения МК: при выявлении гиперурикемии более 600 мкмоль/л на сроке до шести недель положительную динамику отмечали всего в 16,2% случаев, тогда как при менее 600 мкмоль/л и/или более позднем развитии гиперурикемии – у 52,4% пациентов (ОШ 3,23, 95%ДИ 1,50–6,97). Напротив, нарастание уровня МК и/или присоединение артралгий чаще наблюдали у больных с ранней высокой гиперурикемией (более 600 мкмоль/л до шести недель, ОШ 6,11, 95%ДИ 1,66–22,53, $p = 0,005$). Влияния других факторов (пола, возраста, исходных нарушений обмена МК, функции почек) не отмечено.

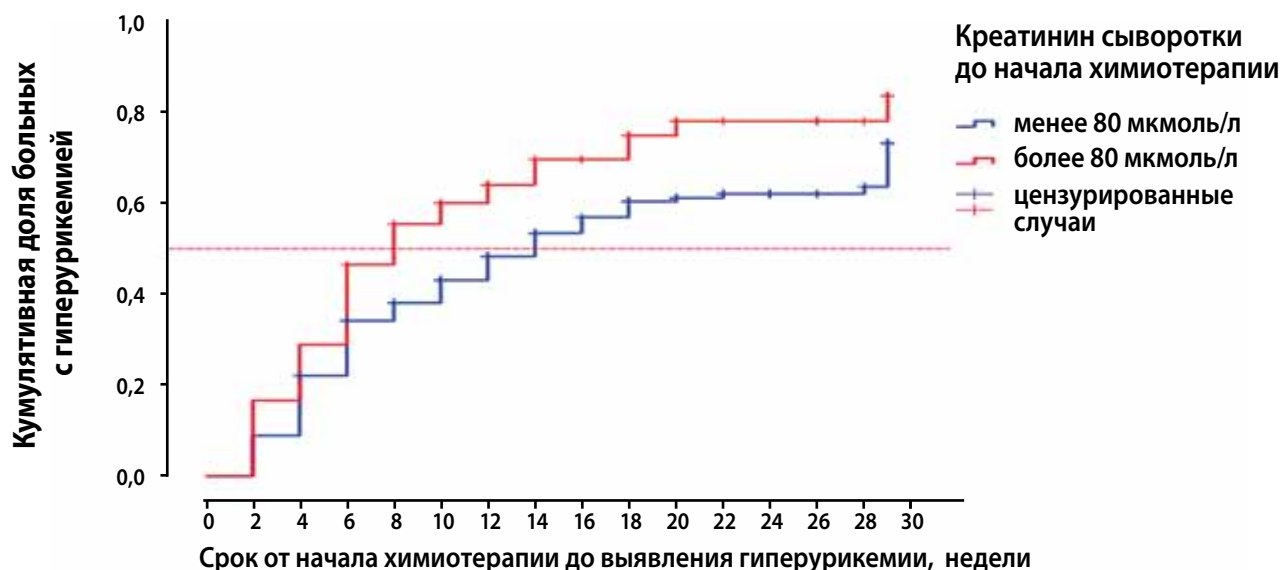


Рис. 2. Темпы развития гиперурикемии в зависимости от исходного уровня креатинина сыворотки.

Горизонтальной красной линией показан порог, при котором кумулятивная доля больных с гиперурикемией достигает 50%



Рис. 3. Динамика гиперурикемии в зависимости от тактики ведения

Обсуждение

Данное исследование имеет ряд отличий от многочисленных предыдущих работ [16, 22, 27, 30]. Во-первых, объем выборки пациентов с гиперурикемией (268 чел.) был максимальным среди аналогичных исследований, самое мощное из которых включало данные 226 больных (Н. Таки с соавт., 2008). Во-вторых, критерии отбора пациентов были достаточно «мягкими», без исключения целого спектра сопутствующей патологии [1, 22, 27], что способствовало более эффективному поиску факторов риска и отвечало реальным условиям фтизиатрической практики. В-третьих, был применен подход с оценкой числа новых случаев НПР на разных сроках лечения (без анализа динамики усредненных значений МК), позволяющий оценить необходимость лабораторного контроля в разные промежутки времени.

Частота гиперурикемии и ассоциированных с ней артралгий при лечении впервые выявленных больных туберкулезом была сопоставимой с данными других исследователей [16, 17, 26, 27, 30]. Следует отметить, что у трети пациентов значения МК превышали порог 12 мг/дл; при дальнейшем нарастании повышался риск развития нефрологических осложнений. Диагностика последних была достаточно условной, не включавшей определения экскреции МК и морфологического подтверждения уратной нефропатии. Тем не менее взаимосвязь

почечного повреждения, гиперурикемии и приема пиразинамида не вызвала сомнений. Не исключено, что при отсутствии своевременного выявления и отмены препарата последствия могли быть более серьезными. В связи с этим полный отказ от мониторинга МК представляется неоправданным; даже бессимптомное повышение МК более 15 мг/дл должно рассматриваться как показание к отмене пиразинамида.

Анализ факторов риска подтвердил роль функции почек и лекарственных взаимодействий в генезе гиперурикемии. Следует учесть, что порог сывороточной концентрации креатинина 80 мкмоль/л играет ориентировочную роль; несмотря на убедительные данные регрессионного анализа, мы допускаем, что в условиях другой выборки возможно смещение этого порога. Тем не менее принцип остается прежним: чем больше креатинин и меньше скорость клубочковой фильтрации, тем выше риск гиперурикемии. Что касается лекарственного фактора, гиперурикемия указана в качестве побочного эффекта и фторхинолонов, и витамина А с не изученным до конца патогенезом [11, 19].

Как и ожидалось, риск развития артралгий и их выраженность не зависели от степени повышения МК. Впервые определены предикторы болевого синдрома – женский пол, индекс массы тела более 22 кг/м² и прием фторхинолонов. Роль гендерных особенностей не вполне ясна; остальные два

Таблица 3. Факторы риска артралгий у впервые выявленных больных туберкулезом с лекарственной гиперурикемией (n = 268)

Фактор	Число больных			Одномерный анализ			Регрессионный анализ			
	всего	с гиперурикемией		ОШ	95%ДИ	p	B*	ОШ	95%ДИ	p
		абс.	%							
Женский пол	133	45	33,8	2,36	1,34–4,18	0,003	0,91	2,48	1,36–4,52	0,003
ИМТ более 22 кг/м ²	107	36	33,6	1,97	1,13–3,42	0,022	0,82	2,26	1,25–4,10	0,007
Патология суставов	10	6	60,0	4,62	1,26–16,89	0,021	0,97	2,65	0,69–10,12	0,154
Прием фторхинолона	197	58	29,4	2,24	1,10–4,56	0,026	0,83	2,27	1,09–4,79	0,028

* B – коэффициент уравнения регрессии

фактора, по-видимому, увеличивают риск артралгий за счет нагрузки на суставы и дополнительного повреждения соединительной ткани.

Максимум случаев гиперурикемии зарегистрирован в течение первых 1–1,5 месяцев лечения, что согласуется с данными других работ [1, 13, 16, 27, 29]. Обращает на себя внимание значимая частота гиперурикемии через две недели противотуберкулезной химиотерапии; отсутствие лабораторного контроля в эти сроки может способствовать несвоевременной диагностике случаев высокой гиперурикемии, что особенно актуально для пациентов с нарушением функции почек.

Согласно полученным данным, отказ от любых мер коррекции будет способствовать дальнейшему нарастанию уровня МК у каждого пятого пациента с гиперурикемией (20 из 100 пациентов в данном исследовании). Показано, что консервативная тактика может быть оправдана при небольшом повышении МК (до 600 мкмоль/л) и при возможности лабораторного контроля; согласно общепринятому лечебному подходу при гиперурикемии, пациентам могут быть рекомендованы немедикаментозные методы коррекции (диета, обильное питье). Роль медикаментозных методов купирования может обсуждаться при исходно высоких показателях МК, артралгиях, прогрессировании гиперурикемии (наряду с коррекцией дозы пиразинамида) [28]; она требует дальнейшего изучения. Фактически основным методом медикаментозного снижения МК является назначение аллопуринола; несмотря на результаты рандомизированного исследования, подтвердившего эффективность и безопасность этого препарата [25], в ряде работ показана возможность его конкурентного взаимодей-

ствия с пиразинамидом, с повышением риска других НПР (в частности, гепатотоксичности), парадоксальным нарастанием уровня МК [12, 20].

Отмена пиразинамида представляется крайней мерой, оправданной при развитии выраженных артралгий и тяжелой гиперурикемии с риском поражения почек.

Заключение

Гиперурикемия является частой побочной реакцией при лечении впервые выявленных больных туберкулезом (61,6%, 95% ДИ 57,0–66,1%), у 21,7% пациентов сопровождается артралгиями, у 1,5% – признаками нефропатии. В группу риска гиперурикемии можно отнести пациентов с исходным уровнем креатинина крови выше 80 мкмоль/л, получающих одновременно пиразинамид и фторхинолоны. Во избежание тяжелой гиперурикемии таким пациентам нежелательно назначать препараты витамина А. Развития артралгий можно ожидать у пациентов с гиперурикемией, имеющих один и более факторов риска (женский пол, ИМТ более 22 кг/м², текущий прием фторхинолонов).

У пациентов, получающих пиразинамид, необходимо определять уровень МК крови до начала лечения и ежемесячно до отмены препарата; в группе риска (креатинин крови до начала лечения выше 80 мкмоль/л) необходим дополнительный контроль через две недели лечения. При бессимптомном повышении уровня МК крови до 600 мкмоль/л оправдана консервативная тактика (наблюдение, немедикаментозные меры коррекции).

Литература

1. Абдуллаев Р.Ю., Комиссарова О.Г., Чумакова Е.С., Оди́нец В.С. Уровень мочевой кислоты в сыворотке крови у больных впервые выявленным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // *Туберкулез и болезни легких*. – 2017. – Т. 95. – № 4. – С. 31–36.
2. Гельберг И.С., Вольф С.Б., Врублевская Н.И. и др. Негативные воздействия полихимиотерапии у больных туберкулезом и пути их коррекции // *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. – 2003. – № 4. – С. 12–15.
3. Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания / приказа Минздрава России № 951 от 29 декабря 2014 г. [Электронный ресурс ГАРАНТ.РУ] URL: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70749840/> (Дата обращения 07.05.2017).
4. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью / РОФ. Изд. 3-е. – М., 2015. [Электронный ресурс] URL: <http://roftb.ru>. (Дата обращения 07.05.2017).
5. 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. – Vol. 29. – N. 3-4. – P. 297–300.
6. Becker M.A. Asymptomatic hyperuricemia // *UpToDate*, 2013. [Электронный ресурс] URL: <http://www.uptodate.com/contents/asymptomatic-hyperuricemia> (Дата обращения 10.05.2017).
7. Centers for Disease Control and Prevention. American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis // *Morbidity Mortality Weekly Rep (MMWR)*. – 2003. – Vol. 52 (RR-11). – P. 1–77.
8. Cheong E., Ryu S., Lee J.Y. et al. Association between serum uric acid and cardiovascular mortality and all-cause mortality: a cohort study // *J. Hypertens.* – 2017. – Vol. 35. – Suppl 1. – S. 3–9.
9. Companion Handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. – Geneva: WHO, 2014. [Электронный ресурс] URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/130918/1/9789241548809_eng.pdf. (Дата обращения 07.05.2017).
10. Division of Microbiology and Infection Diseases (DMID) adult toxicity table – DRAFT // Microbiology and Infectious Diseases Clinical Research Policies, Guidance, and Tools / National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Bethesda, 2007. [Электронный ресурс] URL: <http://www.niaid.nih.gov/LabsAndResources/resources/DMIDClinRsrch/Documents/dmidadulttox.pdf>. (Дата обращения: 09.07.2013).

11. Ford E.S., Choi H.K. Associations between concentrations of uric acid with concentrations of vitamin A and beta-carotene among adults in the United States // *Nutr. Res.* – 2013. – Vol. 33. – N. 12. – P. 995–1002.
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. – Vol. 54. – P. 125–126.
13. Gulbay B.E., Gurkan O.U., Yildize O.A. et al. Side effects due to primary antituberculosis drugs during the initial phase of therapy in 1149 hospitalized patients for tuberculosis // *Respir. Med.* – 2006. – Vol. 100. – P. 1834–1842.
14. Gutman A.B., Yu T.F., Berger L. Renal function in gout. III. Estimation of tubular secretion and reabsorption of uric acid by use of pyrazinamide (pyrazinoic acid) // *Am. J. Med.* – 1969. – Vol. 47. – N. 4. – P. 575–592.
15. Harris A., Siegel L., Alloway J. Gout and hyperuricemia // *Am. Fam. Phys.* – 1999. – Vol. 59. – N. 4. – P. 925–934.
16. Inayat N., Shah R.H., Lakhair M.A., Sahito R. Hyperuricemia and arthralgia during pyrazinamide therapy in patients with pulmonary tuberculosis // *Pak. J. Chest Med.* – 2016. – Vol. 22. – N. 4. – P. 154–158.
17. Inoue T., Ikeda N., Kurasawa T. et al. Hyperuricemia and arthralgia during pyrazinamide treatment // *Nihon Koryuiki Gakkai Zasshi.* – 1999. – Vol. 37. – P. 115–118.
18. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // *Kidney Int.* – 2013. – Vol. 3. – P. 1–150.
19. Kumar A.K., Gurumurthy P. Disposition of uric acid upon administration of ofloxacin alone and in combination with other anti-tuberculosis drugs // *Indian J. Exp. Biol.* – 2004. – Vol. 42. – N. 3. – P. 323–325.
20. Lacroix C., Guyonnaud M., Chaou C. et al. Interaction between allopurinol and pyrazinamide // *Eur. Respir. J.* – 1988. – N. 1. – P. 807–811.
21. Louthrenoo W., Hongsongkiet S., Kasitanon N. et al. Effect of antituberculous drugs on serum uric acid and urine uric acid excretion // *J. Clin. Rheumatol.* – 2015. – Vol. 21. – N. 7. – P. 346–348.
22. Mahantesh A., Hanumantharayappa B., Madhava R.P., Archana S.P. Effect of pyrazinamide induced hyperuricemia on patient compliance undergoing DOTS therapy for tuberculosis // *RRJPTS.* – 2014. – Vol. 2. – N. 2. – P. 12–18.
23. Pham A. Q., Doan A., Andersen M. Pyrazinamide-induced hyperuricemia // *P T.* – 2014. – Vol. 39. – N. 10. – P. 695–715.
24. Pichholiya M., Yadav A.K., Kothari N. et al. 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. – Vol. 6. – N. 2. – P. 158–161.
25. 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. – Vol. 48. – N. 5. – P. 522–525.
26. Pillai A.P., Maldhure B.R., Zodpey S.P. Hyperuricemia during anti-tuberculous treatment // *Lung India.* – 1998. – N. 17. – P. 19–22.
27. Qureshi W., Hassan G., Kadri S.M. et al. Hyperuricemia and arthralgias during pyrazinamide therapy in patients with pulmonary tuberculosis // *Lab. Med.* – 2007. – Vol. 38. – N. 8. – P. 495–497.
28. Sismanlar T., Aslan A.T., Budakoglu I. Is hyperuricemia overlooked when treating pediatric tuberculosis patients with pyrazinamide? // *J. Tropical Pediatrics.* – 2015. – Vol. 61. – P. 351–356.
29. Solangi G.A., Zuberi B.F., Shaikh S., Shaikh W.M. Pyrazinamide induced hyperuricemia in patients taking anti-tuberculous therapy // *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* – 2004. – Vol. 14. – N. 3. – P. 136–138.
30. Taki H., Ogawa K., Murakami T., Nikai T. Epidemiological survey of hyperuricemia as an adverse reaction to antituberculous therapy with pyrazinamide // *Kekkaku.* – 2008. – Vol. 83. – N. 7. – P. 497–501.
31. Tosun A.K., Koca N.T., Karatas G.K. Acute gouty arthritis during pyrazinamide treatment: a case report // *Mod. Rheumatol.* – 2004. – Vol. 14. – N. 4. – P. 306–308.

Сведения об авторах

Иванова Диана Александровна – ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел. + 7 (499) 269-14-10, факс + 7 (495) 964-86-37
e-mail: d-ivanova@list.ru

Борисов Сергей Евгеньевич – заместитель директора по научно-клинической работе ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук, профессор

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел. + 7 (499) 268-50-10, факс + 7 (495) 785-20-82
e-mail: sebarsik@gmail.com

Рыжов Александр Михайлович – врач клинической лабораторной диагностики отделения анестезиологии и реанимации Клиники № 1 ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, 10,
Тел. + 7 (499) 268-00-05, факс + 7 (495) 964-86-37
e-mail: ryzhov1941@mail.ru