

## УРОВЕНЬ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ

Р. Ю. АБДУЛЛАЕВ<sup>1</sup>, О. Г. КОМИССАРОВА<sup>1,3</sup>, Е. С. ЧУМАКОВА<sup>2</sup>, В. С. ОДИНЕЦ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, Россия

<sup>2</sup>ГУЗ «Краевой клинический противотуберкулезный диспансер», г. Ставрополь, Россия

<sup>3</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия

Уровень мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови изучен у 134 больных впервые выявленным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (78 мужчин и 56 женщин). Исследование проводили при поступлении больных в клинику и затем повторно – через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8 мес. лечения. Повышение уровня МК до начала химиотерапии наблюдалось у 28,2% мужчин и у 37,5% женщин. В процессе лечения пиразинамидом уровень МК у пациентов этой категории возрастал через 1 мес. лечения, а в дальнейшем начал снижаться, однако на протяжении всего периода наблюдения превышал нормальные значения. Мониторинг уровня МК у больных с исходно нормальными значениями показал, что первичное повышение уровня МК наблюдалось на протяжении всего периода (8 мес.) химиотерапии, чаще всего в период первых 2 мес. лечения, как у мужчин, так и у женщин.

**Ключевые слова:** туберкулез, мочевая кислота, пиразинамид, химиотерапия

**Для цитирования:** Абдуллаев Р. Ю., Комиссарова О. Г., Чумакова Е. С., Одинец В. С. Уровень мочевой кислоты в сыворотке крови у больных впервые выявленным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулез и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 4. – С. 31-36. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-4-31-36

## LEVEL OF URIC ACID IN BLOOD SERUM OF NEW PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS WITH MULTIPLE DRUG RESISTANCE

R. YU. ABDULLAEV<sup>1</sup>, O. G. KOMISSAROVA<sup>1,3</sup>, E. S. CHUMAKOVA<sup>2</sup>, V. S. ODINETS<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Regional Clinical TB Dispensary, Stavropol, Russia

<sup>3</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

The level of uric acid in blood serum was investigated in 134 new patients suffering from multiple drug resistant pulmonary tuberculosis (78 men and 56 women). The tests were performed by admission to hospital and then repeated in 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 and 8 months of treatment. Prior to chemotherapy the increased uric acid level was observed in 28.2% of men and 37.5% of women. During treatment with pyrazinamide uric acid level increased in this category of patients in 1 month after treatment start and further it went down; however it was above normal during the whole course of treatment. Monitoring of uric acid level in the patients with initially normal rates has shown that the primary increase of uric acid was observed during the whole course of chemotherapy (8 months) and more often during the first 2 months of treatment both in men and women.

**Key words:** tuberculosis, uric acid, pyrazinamide, chemotherapy

**For citations:** Abdullaev R.Yu., Komissarova O.G., Chumakova E.S., Odinets V.S. Level of uric acid in blood serum of new pulmonary tuberculosis patients with multiple drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 4, P. 31-36. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-4-31-36

Мочевая кислота (МК) является основным продуктом катаболизма пуринов в организме человека, образующимся в печени в результате расщепления гипоксантина и ксантина с участием фермента ксантиноксидазы, и выводится почками [2, 5]. Причинами повышения уровня МК в крови (гиперурикемия) могут быть как ускоренное ее образование в печени, так и замедление выведения почками. Гиперурикемия может быть первичной (наследственной) и вторичной, которая возникает в результате богатой пуринами пищи, голодания, наличия сахарного диабета, ожирения, злокачественных опухолей, некоторых инфекционных заболеваний. Кроме того, прием ряда лекарственных препаратов также может повышать уровень МК в крови. Известно, что та-

кие противотуберкулезные препараты (ПТП), как пиразинамид и этамбутол, могут вызывать гиперурикемию [6, 14]. Пиразинамид в микросомальной системе печени (цитохром P450) метаболизируется до пиразоноевой кислоты, которая под воздействием ксантиноксидазы превращается в 5-гидроксипиразоноевую кислоту. Этот конечный продукт метаболизма пиразинамида полностью выводится из организма с мочой. Имеются данные о том, что в организме под влиянием пиразинамида происходит нарушение (задержка) выведения МК почками [6, 13, 14].

МК пролонгирует стимулирующий эффект адреналина и норадреналина на центральную нервную систему. МК ингибирует активность фермента фосфодиэстеразы, разрушающего циклический

аденозин-монофосфат (цАМФ) в клетках. В результате растет концентрация цАМФ, которая является посредником действия гормонов адреналина и норадреналина [7]. Повышение содержания МК вызывает дисфункцию эндотелия [9], а также является фактором риска артериальной гипертензии и повреждения почек [3, 4, 15].

По данным разных авторов, при применении пиразинамида повышение уровня МК в крови наблюдается у 43-100% больных [6, 8, 11, 12, 14].

Louthrenoo W. et al. (2015), изучив уровень МК в крови у больных туберкулезом, получавших пиразинамид в составе первого режима химиотерапии (ХТ) в течение 2 мес., отметили, что содержание МК в крови повышалось через 2 нед. после начала приема препарата и сохранялось на этом уровне до конца 2 мес. лечения. Уровень же МК нормализовался спустя 2 мес. после окончания лечения пиразинамидом [11].

Solangi G. A. et al. (2004) изучали уровень МК в крови у 216 пациентов до, через 2, 8 и 12 нед. после начала лечения пиразинамидом. Установлено, что содержание МК в крови повышалось в период от 2 до 8 нед. Снижение уровня МК наблюдалось только после отмены пиразинамида [14].

Изучение частоты и характера побочных реакций, вызываемых ПТП, а также их своевременное устранение являются необходимыми предпосылками эффективного лечения больных туберкулезом. Все проведенные до настоящего времени исследования посвящены изучению уровня МК у больных туберкулезом легких с лекарственной чувствительностью возбудителя. Длительность интенсивной фазы лечения у пациентов этой категории с применением пиразинамида составляет 2-3 мес. При лечении впервые выявленного туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ-ТБ) интенсивная фаза с применением пиразинамида длится 8 мес. Изучение динамики изменения уровня МК у больных, принимающих пиразинамид ежемесячно в течение 8 мес., до сих пор не проводилось. Кроме того, в литературе не обнаружили данных об изучении динамики изменения уровня МК у больных с исходно повышенными и нормальными ее значениями. Учитывая, что при высоких концентрациях МК может откладываться в различных тканях и вызывать нежелательные эффекты, изучение частоты и выраженности гиперурикемии в процессе лечения пациентов этой категории представляет большой интерес.

Цель исследования: изучение закономерностей изменения уровня МК в сыворотке крови у больных впервые выявленным МЛУ-туберкулезом легких до начала и в процессе лечения.

### Материалы и методы

Обследовано 134 больных (78 мужчин и 56 женщин) в возрасте от 18 до 75 лет. Определение уровня

МК проводили на биохимическом анализаторе со стандартными наборами. Исследование выполняли при поступлении больных в клинику и затем повторно – через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8 мес. лечения (интенсивная фаза).

На этих же сроках проводилось определение показателей креатинина, мочевины крови и значения клубочковой фильтрации, которое устанавливали с помощью расчета, предложенного Международным сообществом по хроническим болезням почек [10].

Все исследования проводили в соответствии с требованиями биомедицинской этики согласно Женевской конвенции о правах человека (1997 г.) и Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000 г.) на основании разрешения локального этического комитета ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза». У всех пациентов было получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Из исследования исключались пациенты, имеющие сопутствующую ВИЧ-инфекцию, сахарный диабет, ожирение, заболевания, вызывающие поражение печени и почек, алкоголизм и наркоманию, а также беременные женщины.

До начала исследования и далее еженедельно до конца наблюдения проводили оценку клинического состояния пациентов, включавшую регистрацию жалоб, в том числе боли в суставах и общий осмотр пациента.

Лечение всех больных проводили согласно Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя [1].

Медикаментозную коррекцию уровня МК не проводили, поскольку имеются противопоказания к совместному назначению препаратов, снижающих уровень МК (аллопуринол) и пиразинамида. Механизм действия препаратов, снижающих уровень МК, основан на ингибировании активности фермента ксантиноксидазы, который участвует в метаболизме пиразинамида. При возникновении болей в суставах, связанных с повышением уровня МК, больным рекомендовали соблюдать диету, исключающую продукты, богатые пуринами, проводили курс лечения нестероидными противовоспалительными средствами. До начала лечения соблюдение диеты не рекомендовалось всем больным, учитывая необходимость полноценного питания больных туберкулезом. Кроме того, по данным литературы, повышение уровня МК наблюдается не у всех больных [6, 8, 11, 12, 14].

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета программ Excel. Для каждой группы вычисляли среднее арифметическое ( $M$ ) и ошибку среднего ( $m$ ). Достоверность различий при нормальном распределении средневыворочных величин рассчитывали с использованием  $t$ -критерия Стьюдента. Различия считались статистически достоверными при значении  $p < 0,05$ .

Результаты исследования

Ввиду того что нормальные значения МК у здоровых мужчин и женщин существенно различаются, обработку результатов, полученных при обследовании больных, проводили отдельно для мужчин и женщин. Группы больных по клинико-рентгенологическим характеристикам туберкулезного процесса и лабораторным показателям были сопоставимы. При анализе частоты различных отклонений от нормы среди больных впервые выявленным МЛУ-туберкулезом легких обнаружено, что исходно уровень МК был повышен у 22 (28,2%) мужчин и у 21 (37,5%) женщин (рис. 1). Низкие по сравнению с нормой значения содержания МК до начала лечения наблюдали только у 10 (12,8%) мужчин.

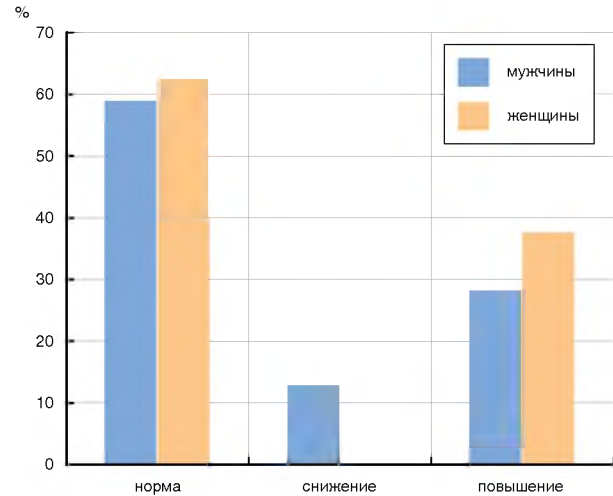


Рис. 1. Частота повышения уровня мочевой кислоты у больных впервые выявленным МЛУ-туберкулезом легких до начала ХТ

Fig. 1. Frequency of uric acid level increase in new pulmonary MDR TB patients before start of chemotherapy

Средние значения МК как у мужчин, так и у женщин достоверно превышали нормальные значения (рис. 2). Вместе с тем уровень МК у мужчин был достоверно выше, чем у женщин. Амплитуда индивидуальных значений МК была значительно шире у мужчин (133-879 мкмоль/л), чем у женщин (347-498 мкмоль/л).

Динамический анализ проводили отдельно у больных с исходно повышенными и нормальными значениями МК. Установлено, что через 1 мес. ХТ с использованием пиразинамида у больных (как мужчин, так и женщин) с изначально повышенными индивидуальными значениями МК ее средние показатели продолжали расти и достоверно превышали исходные значения (табл. 1). Начиная со 2-го мес. ХТ средняя концентрация МК снижалась и к концу 4-го мес. ХТ стала достоверно ниже по сравнению с исходными значениями. Однако средние значения в 1,6 раза превышали норму. Далее до конца наблюдения (8 мес.) содержание МК сохраняется примерно

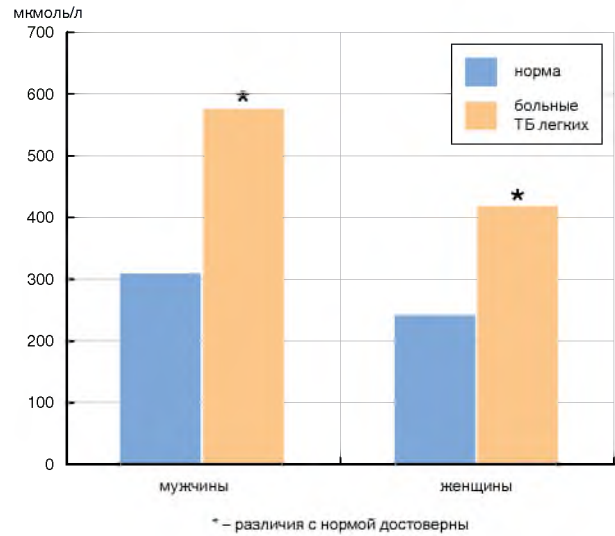


Рис. 2. Средние показатели мочевой кислоты у больных впервые выявленным МЛУ-туберкулезом легких с исходно повышенными индивидуальными значениями до начала ХТ

Fig. 2. Average rates of uric acid in new pulmonary MDR TB patients with initially high individual rates before start of chemotherapy

Таблица 1. Динамика средних показателей (М ± m) мочевой кислоты у больных впервые выявленным МЛУ-туберкулезом легких в процессе лечения при исходно повышенных индивидуальных значениях

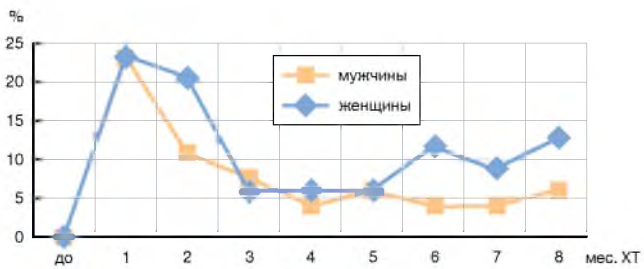
Table 1. Changes in average rates (M ± m) of uric acid in new pulmonary tuberculosis patients with initially high individual rates throughout the treatment

№ п/п	Показатели	Больные впервые выявленным МЛУ-туберкулезом легких	
		мужчины, норма 202-419	женщины, норма 142-339
		М ± m, мкмоль/л	
		а	б
1	До лечения	577,3 ± 20,6*	415,2 ± 12,2* $p_{a-b} < 0,01$
2	Через 1 мес. ХТ	677,0 ± 22,4* $p_{1-2} < 0,01$	516,4 ± 26,6* $p_{a-b} < 0,01$ $p_{1-2} < 0,01$
3	Через 2 мес. ХТ	607,9 ± 21,7* $p_{2-3} < 0,05$	447,2 ± 26,4* $p_{a-b} < 0,01$
4	Через 3 мес. ХТ	520,3 ± 26,7* $p_{2-4} < 0,01$ $p_{3-4} < 0,02$	409,2 ± 25,4* $p_{a-b} < 0,01$ $p_{2-4} < 0,01$
5	Через 4 мес. ХТ	482,1 ± 20,2* $p_{1,2,3-4} < 0,01$	385,6 ± 11,5* $p_{a-b} < 0,01$ $p_{2-5} < 0,01$
6	Через 5 мес. ХТ	497,8 ± 24,8* $p_{1,2,3-5} < 0,01$	418,4 ± 10,6* $p_{a-b} < 0,01$ $p_{2-6} < 0,01$ $p_{4-6} < 0,05$
7	Через 6 мес. ХТ	456,4 ± 26,6* $p_{1,2,3-6} < 0,01$	450,6 ± 21,3* $p_{5-7} < 0,01$
8	Через 7 мес. ХТ	462,3 ± 22,7* $p_{1,2,3-7} < 0,01$	434,5 ± 10,3* $p_{2,5-8} < 0,01$
9	Через 8 мес. ХТ	517,9 ± 18,9* $p_{2,3-9} < 0,01$	464,5 ± 26,8* $p_{5-9} < 0,01$

Примечание: здесь и в табл. 2 \* – различия с нормой достоверны

на этом уровне, с небольшими волнообразными колебаниями как у мужчин, так и у женщин.

Анализ частоты повышения уровня МК у больных с исходно нормальными индивидуальными значениями показал, что случаи повышения уровня МК наблюдались на протяжении всего периода (8 мес.) лечения как у мужчин, так и у женщин (рис. 3). При этом у мужчин гиперурикемия чаще наблюдалась в течение 1-го и 2-го мес. ХТ (23,2 и 10,7% соответственно). Начиная с 3-го мес. число больных с повышением уровня МК в разные периоды ХТ колебалось от 3,6 до 7,1%. У женщин гиперурикемия также чаще наблюдалась в первые 2 мес. лечения (22,8 и 20,0% соответственно). С 3-го по 5-й мес. ХТ новые случаи повышения уровня МК наблюдались у 5,7% больных. Начиная с 6-го мес. лечения вновь наблюдалось увеличение числа таких больных.



**Рис. 3.** Частота больных с повышением уровня мочевой кислоты в процессе ХТ при исходно нормальном значении

**Fig. 3.** Number of patients with high levels of uric acid during chemotherapy while their initial rates were normal

Средние значения МК у пациентов с исходно нормальными индивидуальными значениями на всех сроках наблюдения достоверно превышали нормальные значения как у мужчин, так и у женщин (табл. 2).

Наиболее высокие значения МК у мужчин наблюдались в первые 2 мес. и на 8-м мес. ХТ. У женщин максимальные значения МК наблюдались также первые 2 мес. и на 6-8-м мес. ХТ.

У 21 (37,5%) из 56 мужчин и у 3 (8,6%) из 35 женщин до и на протяжении всего периода лечения (8 мес.) уровень МК находился в пределах вариантов нормы.

Учитывая, что МК может негативно влиять на функцию почек, изучали также уровень креатинина, мочевины и значение клубочковой фильтрации до начала и в процессе лечения пациентов. Однако повышения уровня креатинина и мочевины, а также снижения показателя клубочковой фильтрации у обследованных пациентов на протяжении всего срока наблюдения (8 мес.) не выявлено.

У 34 больных (у 24 мужчин и у 10 женщин) повышение уровня МК совпадало с проявлением болей в суставах. У большинства пациентов боли появлялись на 2-м и 5-м мес. ХТ. При этом уровень МК в сыворотке крови у мужчин превышал 500 мкмоль/л,

**Таблица 2.** Средние показатели ( $M \pm m$ ) мочевой кислоты у больных впервые выявленным МЛУ-туберкулезом легких до начала и в процессе химиотерапии при исходно нормальных индивидуальных значениях

**Table 2.** Changes in average rates ( $M \pm m$ ) of uric acid in new pulmonary tuberculosis patients with initially normal individual rates before and during chemotherapy

№ п/п	Показатели и единицы измерения	Больные впервые выявленным МЛУ-туберкулезом легких	
		мужчины, норма 202-419	женщины, норма 142-339
		$M \pm m$ , мкмоль/л	
		а	б
1	До лечения	259,2 ± 8,2*	221,6 ± 10,1
2	Через 1 мес. ХТ	450,3 ± 11,6* $p_{1-2} < 0,01$	432,9 ± 23,4* $p_{1-2} < 0,01$
3	Через 2 мес. ХТ	521,8 ± 17,9* $p_{1-2-3} < 0,01$	425,8 ± 17,9* $p_{1-3} < 0,01$
4	Через 3 мес. ХТ	438,0 ± 18,4* $p_{1-3-4} < 0,01$	388,6 ± 12,9* $p_{1-4} < 0,01$
5	Через 4 мес. ХТ	398,7 ± 16,0* $p_{1-3-5} < 0,01$ $p_{2-5} < 0,05$	347,1 ± 23,8* $p_{1-3-5} < 0,01$ $p_{2-5} < 0,02$
6	Через 5 мес. ХТ	427,2 ± 14,5* $p_{1-3-6} < 0,01$	344,5 ± 14,5* $p_{1-2-3-6} < 0,01$ $p_{4-6} < 0,05$
7	Через 6 мес. ХТ	430,5 ± 16,1* $p_{1-3-7} < 0,01$	382,1 ± 20,2* $p_{1-7} < 0,01$
8	Через 7 мес. ХТ	409,0 ± 14,0* $p_{1-3-8} < 0,01$	455,9 ± 21,6* $p_{1-4-5-6-8} < 0,01$ $p_{7-8} < 0,02$
9	Через 8 мес. ХТ	452,7 ± 18,5* $p_{1-3-9} < 0,01$ $p_{5-9} < 0,05$	496,2 ± 17,6* $p_{1-4-5-6-7-9} < 0,01$ $p_{2-3-9} < 0,05$

а у женщин – 450 мкмоль/л. При возникновении болей в суставах, совпавших с повышением уровня МК, больным назначали диету и курс лечения нестероидными противовоспалительными препаратами. Лишь у одного мужчины из-за сильных болей в суставах пришлось отменить пиазинамид.

Закключение

Результаты исследования показали, что уровень МК в сыворотке крови исходно был повышен у 1/3 пациентов с впервые выявленным МЛУ-туберкулезом легких, именно у пациентов этой категории при приеме пиазинамида в схеме ХТ уровень МК достигал высоких значений, что позволяет рекомендовать определение уровня МК больным перед назначением пиазинамида. Возможно, этот метод следует ввести в состав стандарта обследования больных туберкулезом легких, учитывая необходимость включения пиазинамида в режим лечения.

При лечении пиазинамидом больных с исходно нормальными значениями МК повышение ее уровня наблюдалось на протяжении всего срока наблюдения (8 мес.). При этом у мужчин увеличение содержания МК чаще наблюдалось в первые 2 мес. ХТ.



Обращает на себя внимание тот факт, что через 7 и 8 мес. ХТ число пациентов с высокими значениями МК вновь начинало расти. У женщин повышение уровня МК чаще наблюдали через 1-2 и 6-8 мес. ХТ.

При анализе содержания МК в крови было установлено 2 пика ее значений. Первый пик как у мужчин, так и у женщин наблюдался через 1-2 мес. лечения, что согласуется с данными других исследователей [11, 12]. Второй раз высокие значения МК наблюдались через 7 и 8 мес., что ранее не изучалось.

Полученные данные свидетельствовали о преходящем повышении уровня МК на фоне ХТ, включающей пиразинамид, в основном не вызывающем значимых клинических изменений и не требующем коррекции. У большинства пациентов до и на протяжении 8 мес. лечения пиразинамидом уровень МК находился в пределах вариантов нормы.

Результаты исследования позволяют рекомендовать определение уровня МК в сыворотке крови до начала лечения и при появлении боли в суставах у больных, принимающих пиразинамид.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя от 28 мая 2015 г. – М., 2015 – 63 с. [http://roftb.ru/netcat\\_files/doks2015/rec2.pdf](http://roftb.ru/netcat_files/doks2015/rec2.pdf)
2. Berry C. E., Hare J. M. Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease: molecular mechanisms and pathophysiological implications // *J. Physiol.* – 2004. – Vol. 555 (Pt. 3). – P. 589-606.
3. Chonchol M., Shlipak M. G., Katz R. et al. Relationship of uric acid with progression of kidney disease // *Am. J. Kidney Dis.* – 2007. – Vol. 50. – P. 239-247.
4. Feig D. I. Serum uric acid and the risk of hypertension and chronic kidney disease // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2014. – Vol. 26, № 2. – P. 176-185.
5. George J., Struthers A. D. Role of urate, xanthine oxidase and the effects of allopurinol in vascular oxidative stress // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2009. – Vol. 5. – P. 265-272.
6. Gerdan G., Nurullah A., Ucan E. S. et al. Paradoxical increase in uric acid level with allopurinol use in pyrazinamide-induced hyperuricemia // *Singapore Med. J.* – 2013. – Vol. 54, № 6. – P. 125-128.
7. 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. – Vol. 6, № 30. – P. 28678-28692.
8. Inoue T., Ikeda N., Kurasawa T. et al. Hyperuricemia and arthralgia during pyrazinamide treatment // *Nihon Koryu Gakkai Zasshi.* – 1999. – Vol. 37. – P. 115-118.
9. Khosla U. M., Zharikov S., Finch J. L. et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction // *Kidney Int.* – 2005. – Vol. 67. – P. 1739-1742.
10. Levey A. S., Stevens L. A., Schmid C. H. et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate // *Ann. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 150, № 9. – P. 604-612.
11. Louthrenoo W., Hongsongkiet S., Kasitanon N., Wangkaew S., Jatuworapruk K. Effect of antituberculous drugs on serum uric acid and urine uric acid excretion // *J. Clin. Rheumatol.* – 2015. – Vol. 21, № 7. – P. 346-348.
12. Postlethwaite A. E., Bartel A. G., Kelley W. N. Hyperuricemia due to ethambutol // *N. Engl. J. Med.* – 1972. – Vol. 286. – P. 761-762.
13. Sharma T. N., Jain N. K., Mathur B. B. et al. Hyperuricemia and arthralgia during pyrazinamide therapy // *Indian J. Tuberc.* – 1981. – Vol. 28. – P. 92-96.
14. 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, № 3. – P. 136-138.
15. Zhang L., Wang F., Wang X., Liu L., Wang H. The association between plasma uric acid and renal function decline in a Chinese population-based cohort // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2012. – Vol. 27, № 5. – P. 1836-1839.

## REFERENCES

1. *Federalnye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya s mnozhestvennoy lekarstvennoy ustoychivostyu vozbuditelya*. [Federal clinical recommendations for diagnosis and treatment of respiratory tuberculosis with multiple drug resistance]. May 28, 2015, Moscow, 2015, 63 p. [http://roftb.ru/netcat\\_files/doks2015/rec2.pdf](http://roftb.ru/netcat_files/doks2015/rec2.pdf)
2. Berry C.E., Hare J.M. Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease: molecular mechanisms and pathophysiological implications. *J. Physiol.*, 2004, vol. 555, (pt. 3), pp. 589-606.
3. Chonchol M., Shlipak M.G., Katz R. et al. Relationship of uric acid with progression of kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.*, 2007, vol. 50, pp. 239-247.
4. Feig D.I. Serum uric acid and the risk of hypertension and chronic kidney disease. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2014, vol. 26, no. 2, pp. 176-185.
5. George J., Struthers A.D. Role of urate, xanthine oxidase and the effects of allopurinol in vascular oxidative stress. *Vasc. Health Risk Manag.*, 2009, vol. 5, pp. 265-272.
6. Gerdan G., Nurullah A., Ucan E.S. et al. Paradoxical increase in uric acid level with allopurinol use in pyrazinamide-induced hyperuricemia. *Singapore Med. J.*, 2013, vol. 54, no. 6, pp. 125-128.
7. 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, vol. 6, no. 30, pp. 28678-28692.
8. Inoue T., Ikeda N., Kurasawa T. et al. Hyperuricemia and arthralgia during pyrazinamide treatment. *Nihon Naika Gakkai Zasshi*, 1999, vol. 37, pp. 115-118.
9. Khosla U.M., Zharikov S., Finch J.L. et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int.*, 2005, vol. 67, pp. 1739-1742.
10. Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H. et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann. Intern. Med.*, 2009, vol. 150, no. 9, pp. 604-612.
11. Louthrenoo W., Hongsongkiet S., Kasitanon N., Wangkaew S., Jatuworapruk K. Effect of antituberculous drugs on serum uric acid and urine uric acid excretion. *J. Clin. Rheumatol.*, 2015, vol. 21, no. 7, pp. 346-348.
12. Postlethwaite A.E., Bartel A.G., Kelley W.N. Hyperuricemia due to ethambutol. *N. Engl. J. Med.*, 1972, vol. 286, pp. 761-762.
13. Sharma T.N., Jain N.K., Mathur B.B. et al. Hyperuricemia and arthralgia during pyrazinamide therapy. *Indian J. Tuberc.*, 1981, vol. 28, pp. 92-96.
14. 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, no. 3, pp. 136-138.
15. Zhang L., Wang F., Wang X., Liu L., Wang H. The association between plasma uric acid and renal function decline in a Chinese population-based cohort. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2012, vol. 27, no. 5, pp. 1836-1839.

## ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»,  
107564, Москва, Яузская аллея, д. 2.

**Абдуллаев Ризван Юсифович**

доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий лабораторией биохимии.  
Тел./факс: 8 (499) 748-30-23.  
E-mail: rizvan0403@yandex.ru

**Комиссарова Оксана Геннадьевна**

доктор медицинских наук,  
заместитель директора по научной и лечебной работе.  
Тел./факс: 8 (499) 785-90-60.  
E-mail: okriz@rambler.ru

ГУЗ «Краевой клинический противотуберкулезный  
диспансер»,  
355019 г. Ставрополь, ул. Достоевского, д. 56.  
Тел./факс: 8 (8652) 28-83-60.  
E-mail: skkptd@mail.ru

**Чумакова Елена Сергеевна**

заведующая терапевтическим отделением.

**Одинец Василий Спиридонович**

главный врач.

## FOR CORRESPONDENCE:

Central Tuberculosis Research Institute,  
2, Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564

**Rizvan Yu. Abdullaev**

Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Head of Biochemical Laboratory.  
Phone/Fax: +7 (499) 748-30-23.  
E-mail: rizvan0403@yandex.ru

**Oksana G. Komissarova**

Doctor of Medical Sciences,  
Deputy Director for Research and Therapy.  
Phone/Fax: +7 (499) 785-90-60.  
E-mail: okriz@rambler.ru

Regional Clinical TB Dispensary,  
Stavropol, Russia  
56, Dostoevsky St., Stavropol, 355019  
Phone/Fax: +7 (8652) 28-83-60.  
E-mail: skkptd@mail.ru

**Elena S. Chumakova**

Head of the Therapy Department

**Vasily S. Odinets**

Chief Doctor.

Поступила 13.10.2016

Submitted as of 13.10.2016