

Влияние типа ацетилирования на частоту гепатотоксичности изониазида у пациентов с впервые выявленным туберкулёзом органов дыхания

*Н. М. КРАСНОВА¹, Н. Е. ЕВДОКИМОВА², А. А. ЕГОРОВА², О. И. ФИЛИППОВА², Е. А. АЛЕКСЕЕВА³,
З. А. РУДЫХ³, Я. В. ЧЕРТОВСКИХ³, А. И. ВЕНГЕРОВСКИЙ⁴, А. Ф. КРАВЧЕНКО², Д. А. СЫЧЕВ⁵

¹ Медицинский институт «Северо-Восточный федеральный университет им. М. К. Аммосова», Якутск

² Научно-практический центр «Фтизиатрия», Якутск

³ Республиканская клиническая больница № 3, Якутск

⁴ Сибирский государственный медицинский университет, Томск

⁵ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва

Influence of the Acetylation Type on the Incidence of Isoniazid-Induced Hepatotoxicity in Patients with Newly Diagnosed Pulmonary Tuberculosis

*N. M. KRASNOVA¹, N. E. EVDOKIMOVA², A. A. EGOROVA², O. I. FILIPPOVA², E. A. ALEKSEEVA³,
Z. A. RUDYKH³, YA. V. CHERTOVSKYKH³, A. I. VENGEROVSKII⁴, A. F. KRAVCHENKO², D. A. SYCHEV⁵

¹ M. K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk

² Phthisiatry Research-Practice Center, Yakutsk

³ Republican Hospital no. 3, Yakutsk

⁴ Siberian State Medical University, Tomsk

⁵ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

Обоснование: опасной нежелательной побочной реакцией изониазида является повреждение печени. Индивидуальная восприимчивость человека к действию изониазида обусловлена присутствием в геноме аллельных вариантов гена фермента N-ацетилтрансферазы 2. Актуально оценить влияние генетически детерминированной скорости ацетилирования изониазида на риск развития его гепатотоксического действия с целью прогнозирования и профилактики поражения печени и повышения безопасности химиотерапии туберкулёза. **Цель** — изучить влияние типа ацетилирования на частоту гепатотоксичности изониазида у пациентов с впервые выявленным туберкулёзом органов дыхания, проживающих в Республике Саха (Якутия). **Материал и методы.** В исследование включены 112 пациентов с впервые выявленным туберкулёзом органов дыхания. Генотипирование проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени, исследован ряд однонуклеотидных полиморфизмов rs1801280, rs1799930, rs1799931, rs1799929, rs1208, rs1041983. Гепатотоксичность определяли по результатам клинико-лабораторного мониторинга с использованием критериев, разработанных экспертами Европейской ассоциации по изучению печени (2019). **Результаты.** Гепатотоксические реакции чаще развивались у медленных ацетиляторов (43,2%), по сравнению с быстрыми (20,7%) и промежуточными (10,9%); $p=0,002$. Активность аланинаминотрансферазы в сыворотке крови возрастала в 5 и более раз выше верхней границы нормы у 37,8% медленных ацетиляторов и у 8,7% промежуточных; $p=0,001$. Клинические проявления гепатотоксичности изониазида регистрировали чаще у медленных ацетиляторов (29,7%), чем у быстрых (3,4%); $p=0,000$. **Выводы.** Медленный тип ацетилирования следует считать важным фактором риска развития гепатотоксичности изониазида у пациентов с туберкулёзом органов дыхания.

Ключевые слова: туберкулёз; изониазид; N-ацетилтрансфераза 2; тип ацетилирования; гепатотоксичность.

Introduction. Liver damage can be a dangerous side effect of using isoniazid. Individual susceptibility to isoniazid in humans is dependent on the presence of N-acetyltransferase 2 allelic variants in genome. It was imperative to assess the effect of genetically determined isoniazid acetylation rate in terms of risk of developing isoniazid-induced hepatotoxicity, as well as prevention of potential hepatopathy, and improvement of tuberculosis chemotherapy safety. **Aim.** To study the effect of acetylation type on the incidence of isoniazid hepatotoxicity in residents of the Sakha Republic (Yakutia) with newly diagnosed pulmonary tuberculosis. **Methods.** The study included 112 patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis. Genotyping was performed using real-time polymerase chain reaction. The following single nucleotide polymorphisms were studied: rs1801280, rs1799930, rs1799931, rs1799929, rs1208, rs1041983. Hepatotoxicity was determined based on the results of clinical laboratory monitoring and using the criteria developed by the European Association for the Study of the Liver (2019). **Results.** Hepatotoxic reactions developed more often in slow acetylators (43.2%), compared to fast acetylators (20.7%) and intermediate acetylators (10.9%); $p=0.002$. Serum alanine aminotransferase activity was 5 or more times above the upper limit of normal activity in 37.8% of slow acetylators, and in 8.7% of intermediate acetylators; $p=0.001$. Clinical manifestations of isoniazid hepatotoxicity were observed more often in slow acetylators (29.7%), than in fast acetylators (3.4%); $p=0.000$. **Conclusion.** Slow acetylation type ought to be considered an important risk factor for developing isoniazid hepatotoxicity in patients with pulmonary tuberculosis.

© Коллектив авторов, 2020

*Адрес для корреспонденции: ул. Белинского, д. 58, Северо-Восточный федеральный университет им. М. К. Аммосова, г. Якутск, Республика Саха (Якутия). E-mail: krasnova14@mail.ru

Keywords: tuberculosis; isoniazid; N-acetyltransferase 2; acetylation types; hepatotoxicity.

Введение

В последние годы в Республике Саха (Якутия) уменьшились заболеваемость и смертность от туберкулёза. В 2019 г. заболеваемость туберкулёзом в Якутии составила 50,3, смертность от туберкулёза — 3,9 случая на 100 000 населения (по ф.№8, с учётом ведомств) (Кондратьева О. Д. и соавт., 2020). В регионе среди пациентов с впервые выявленным туберкулёзом преобладающей формой заболевания остаётся туберкулёз органов дыхания (99,2% от общего числа пациентов с туберкулёзом). Проблема повышения эффективности и безопасности его лечения остаётся актуальной.

С 1952 г. и по настоящее время изониазид является эффективным химиотерапевтическим средством первой линии для лечения лекарственно-чувствительного туберкулёза. Применение изониазида сопряжено с развитием таких нежелательных побочных реакций, как нейротоксичность, гепатотоксичность, угнетение кроветворения [1]. Гепатотоксические реакции становятся ведущей причиной отмены изониазида, что значительно уменьшает эффективность противотуберкулёзной терапии, повышает риск рецидива заболевания и формирует вторичную лекарственную устойчивость микобактерий туберкулёза [2, 3].

Частота гепатотоксических реакций изониазида у пациентов с туберкулёзом переменна и составляет от 1 до 36% [1]. Основным вред организму наносят высокоактивные промежуточные метаболиты изониазида — гидразин и ацетилгидразин [4, 5].

Основные пути метаболизма изониазида включают ацетилирование с образованием N-ацетилизониазида в реакции, катализируемой N-ацетилтрансферазой 2 (NAT2), а также гидролиз амидазой с образованием изоникотиновой кислоты и гидразина. На следующем этапе биотрансформации N-ацетилизониазид гидролизуеться амидазой до изоникотиновой кислоты и токсического метаболита ацетилгидразина. Ацетилгидразин под действием фермента NAT2 ацетируется в нетоксичный диацетилгидразин [3, 4, 6, 7], но может превращаться в гидразин. Образование гидразина более активно происходит у пациентов с генотипом медленного ацетилирования [8]. Часть молекул ацетилгидразина окисляется при участии изофермента CYP2E1 цитохрома P450 в гепатотоксические метаболиты ацетилдаизен, кетен и ион ацетилоний [9]. Таким образом, NAT2 участвует в трёх важных этапах биотрансформации изониазида и его метаболитов: дезактивации (образовании ацетилизониазида), биоактивации (образовании ацетилгидразина) и детоксикации (образование диацетилгидразина) [5]. Следовательно, активность NAT2 определяет интенсивность метаболизма изониазида и риск появления потенциально ге-

патотоксических продуктов биотрансформации изониазида — гидразина и ацетилгидразина.

Генетические особенности биотрансформации лекарственных средств рассматриваются в качестве важной причины идиосинкразического повреждения печени [10]. Полиморфизм гена NAT2 идентифицирован как фактор риска гепатотоксичности изониазида [1, 11–13].

Вариабельность активности фермента NAT2 является результатом однонуклеотидных замен (single nucleotide polymorphism, SNP) в структурной области кодирующего гена [14]. Нуклеотидные замены в гене NAT2 могут модифицировать белковую структуру фермента, уменьшать его синтез и изменять активность [15]. В зависимости от генетически детерминированной скорости ацетилирования выделяют три типа ацетиляторов: быстрый, промежуточный и медленный [16, 17].

В метаанализах и систематических обзорах установлена взаимосвязь между типом ацетилирования и частотой развития гепатотоксических реакций при приёме изониазида [1, 12, 13, 18, 19]. Быстрые ацетиляторы метаболизируют изониазид в 5–6 раз быстрее, чем медленные. У медленных ацетиляторов определяются более высокие концентрации в плазме изониазида и его метаболитов по сравнению с концентрациями у быстрых ацетиляторов [3, 5, 18]. Константа скорости ацетилирования ацетилгидразина при приёме изониазида внутрь у быстрых ацетиляторов в 4 раза больше, чем у медленных ацетиляторов [9]. Результаты генотипирования по полиморфизму гена NAT2 позволяют проводить коррекцию дозы изониазида для персонализированного лечения туберкулёза. Таким образом, в связи с вариабельностью скорости ацетилирования изониазида определение типа ацетилирования имеет важное клиническое значение для повышения эффективности и безопасности лечения пациентов с туберкулёзом органов дыхания.

Влияние скорости ацетилирования изониазида на риск развития гепатотоксических реакций у пациентов, проживающих на территории Республики Саха (Якутия), не изучено.

Цель исследования — изучить влияние типа ацетилирования на частоту гепатотоксичности изониазида у пациентов с впервые выявленным туберкулёзом органов дыхания, проживающих в Республике Саха (Якутия).

Материал и методы

Ретроспективное сравнительное одноцентровое когортное исследование проведено на базе Государственного бюджетного учреждения Республики Саха (Якутия) «Научно-практический центр «Фтизиатрия», Якутск (далее ГБУ РС(Я) НПЦ «Фтизиатрия»). Протокол исследования рассмотрен и одобрен этическим комитетом при ГБУ РС(Я) НПЦ «Фтизиатрия», протокол № 3 от 26.09.2018 г.

В исследовании участвовали 112 пациентов с впервые выявленным туберкулёзом органов дыхания, госпитализированных в терапевтическое отделение в период с ноября 2018 г. по

декабрь 2019 г. Среди них были 49 (43,8%) женщин и 63 (56,2%) мужчин в возрасте от 18 до 83 лет (средний возраст 35,5 [27,0; 50,7] лет). Масса тела пациентов — 56,9 [50,1; 66,7] кг. Якуты составляли 79,5% (89 пациентов), русские — 20,5% (23). Критерии включения: 1) впервые в жизни выявленный туберкулёз органов дыхания; 2) возраст 18 лет и старше; 3) интенсивная фаза противотуберкулёзной химиотерапии с обязательным включением изониазида; 4) наличие подписанного информированного согласия пациента. Критерии исключения: генерализованный туберкулёз, ВИЧ-инфекция, наличие злокачественных новообразований, беременность, длительность интенсивной фазы менее 60 дней.

В соответствии с клиническими рекомендациями «Туберкулёз органов дыхания у взрослых» (2018), утверждёнными Минздравом России, и инструкцией по применению противотуберкулёзных препаратов все пациенты в интенсивной фазе лечения туберкулёза получали изониазид в дозе 5–10 мг/кг/сут (не более 600 мг/сут); этамбутол в дозе 15–25 мг/кг/сут (не более 2000 мг/сут); рифампицин в дозе 10 мг/кг/сут (не более 600 мг/сут); пипразинамид в дозе 25–30 мг/кг/сут (более 2500 мг/сут).

Переносимость лечения оценивали ежедневно по клиническим симптомам и 1 раз в месяц или чаще по данным общего и биохимического анализа крови. Гепатотоксичность изониазида характеризовали на основании результатов клинико-лабораторного мониторинга с использованием критериев, разработанных экспертами Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) и опубликованных в клинических рекомендациях EASL (2019): а) рост в сыворотке крови активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) в 5 и более раз выше верхней границы нормы независимо от наличия симптомов патологии печени и уровня билирубина; б) повышение в сыворотке крови активности щелочной фосфатазы (ЩФ) в 2 и более раз выше верхней границы нормы, особенно в сочетании с повышением активности γ -глутамилтранспептидазы; в) повышение в сыворотке крови активности АЛТ в 3 и более раз выше верхней границы нормы при наличии симптомов гепатита (анорексии, тошноты, слабости, желтухи, боли в правом подреберье) и/или в сочетании с повышением уровня общего билирубина в 2 и более раз выше верхней границы нормы [20]. Если у пациентов до начала лечения были повышены активность ферментов и содержание билирубина, за норму принимали их средние значения. В каждом случае исключались другие (нелекарственные) причины поражения печени.

Активность АЛТ, ЩФ, γ -глутамилтранспептидазы, содержание общего билирубина в сыворотке крови определяли на автоматическом биохимическом анализаторе XL-640 (Erba Lachema, Чехия) с помощью реагентов XL System Pack® (ERBA Mannheim, Чехия). У всех пациентов утром натощак из локтевой вены забирали 8–9 мл крови в вакуумные пробирки без наполнителя (Zhejiang Gongdong Medical Technology Co., Ltd, Китай).

Для генотипирования из цельной крови выделяли ДНК с помощью наборов реагентов ExtractDNA Blood (ЗАО «Евроген», Россия). Носительство полиморфных вариантов NAT2*5 (rs1801280, T341C), NAT2*6 (rs1799930, G590A), NAT2*7 (rs1799931, G857A), NAT2*11 (rs1799929, C481T), NAT2*12 (rs1208, A803G), NAT2*13 (rs1041983, C282T) определяли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на амплификаторе Real-Time CFX96 Touch (Bio-Rad, США) с помощью набора реагентов «ГенТест-М NAT2» (ООО «НОМОТЕК», Россия).

Для генетического исследования осуществляли забор 3–4 мл крови из вены локтевого сгиба в вакуумные пробирки с помощью закрытой вакуумной системы (Zhejiang Gongdong Medical Technology Co., Ltd, Китай). Пробирки имели мелкодисперсное напыление K3 этилендиаминтетрауксусной кислоты. Генетически детерминированную скорость метаболизма рассчитывали с помощью онлайн-калькулятора NATpred с учётом 6 SNP в гене NAT (http://nat2pred.rit.albany.edu/help.html#batch) [21]. Распределение генотипов полиморфных вариантов гена NAT2 соответствовало закону Харди–Вайнберга ($p > 0,005$).

Статистический анализ данных проводили в пакете IBM SPSS STATISTICS 22. Соответствие распределения количественных переменных нормальному закону оценивали с использованием критерия Шапиро–Уилка. В связи с тем, что распределение анализируемых количественных переменных отличалось от нормального, данные представлены в виде медианы (*Me*) и межквартильного (25 и 75%) распределения в формате *Me* (Q1; Q3). При сравнении групп в зависимости от типа данных и количества групп использовали критерии Манна–Уитни, Краскела–Уоллиса, Пирсона χ^2 . Критическое значение уровня статистической значимости различий (*p*) принималось равным 0,05.

Результаты и обсуждение

У пациентов с впервые выявленным туберкулёзом органов дыхания, включённых в исследование, преобладал инфильтративный туберкулёз лёгких (54/112, 48,2%), реже диагностировали диссеминированный (30/112, 26,8%) и очаговый туберкулёз лёгких (28/112, 25,0%). При рентгенологическом исследовании у 39/112 (34,8%) пациентов выявляли двустороннее поражение лёгочной ткани, у 73/112 (65,2%) — одностороннее поражение, у 50/73 (68,5%) — ограниченное в пределах 1–2 сегментов поражение. У 34/112 (30,4%) пациентов диагностировали фазу распада. Выделение микобактерий туберкулёза установлено у 75/112 (67,0%) пациентов.

Для лечения туберкулёза органов дыхания применяли изониазид в суточной дозе 600,0 [450,0; 600,0] мг; рифампицин в дозе 600,0 [450,0; 600,0] мг/сут; пипразинамид в дозе 1500,0 [1250,0; 1625,0] мг/сут; этамбутол в дозе 1200,0 [1000,0; 1300,0] мг/сут. В интенсивной фазе лечения больные получали 88,0 [64,0; 100,7] доз противотуберкулёзных средств. Длительность стационарного лечения была 98,0 [74,5; 126,0] койко-дней.

На стационарном этапе интенсивной фазы лечения туберкулёза органов дыхания гепатотоксичность диагностировали у 27/112 (24,1%) пациентов после приёма 24,0 [7,0; 50,0] доз противотуберкулёзных средств. Активность АЛТ в сыворотке крови становилась в 5 и более раз выше верхней границы нормы у 24/27 (88,9%) пациентов после приёма 22,0 [6,0; 50,0] доз препаратов. Клинические проявления гепатотоксичности (выраженная слабость, анорексия, тошнота, рвота, боль в правом подреберье) выявляли у 12/27 (44,4%) пациентов. При развитии поражения печени на фоне лечения туберкулёза у 17/27 (63,0%) пациентов приходилось отменять как минимум одно противотуберкулёзное средство, 23/27 (85,2%) пациентам проводили дезинтоксикационную и гепатопротективную фармакотерапию. Все пациенты, включённые в исследование, закончили интенсивную фазу лечения туберкулёза органов дыхания.

После проведения фармакогенетического исследования и определения типа ацетилирования были выделены 3 подгруппы пациентов: 1-я груп-

па — 29/112 (25,9%) быстрых ацетиляторов, 2-я группа — 46/112 (41,1%) промежуточных ацетиляторов, 3-я группа — 37/112 (33,0%) медленных ацетиляторов.

С помощью статистического критерия χ^2 Пирсона была выявлена значимая разница частоты и времени развития гепатотоксических реакций в зависимости от типов ацелирования изониазида. Гепатотоксические реакции развивались у 16/37 (43,2%) медленных ацетиляторов, у 6/29 (20,7%) быстрых и у 5/46 (10,9%) пациентов с промежуточным типом ацелирования; $p=0,002$. У медленных ацетиляторов гепатотоксические реакции возникали после приёма 16,0 [5,0; 38,5] доз противотуберкулёзных средств, у быстрых ацетиляторов — после приёма 55,0 [44,7; 66,2] доз, у промежуточных — после приёма 20,0 [17; 30,5] доз; $p=0,020$. По данным парного сравнения с использованием критерия Манна—Уитни, дозы противотуберкулёзных средств, после приёма которых развилась гепатотоксичность, значительно отличались у быстрых и промежуточных ацетиляторов ($p=0,006$), у быстрых и медленных ацетиляторов ($p=0,016$).

Рост в сыворотке крови активности АЛТ в 5 и более раз выше верхней границы нормы регистрировали у 14/37 (37,8%) пациентов с медленным типом ацелирования изониазида, у 4/46 (8,7%) с промежуточным типом; $p=0,001$. У быстрых ацетиляторов активность АЛТ повышалась у 6/29 (20,7%) пациентов.

Клинические проявления гепатотоксичности диагностировали у 11/37 (29,7%) медленных ацетиляторов изониазида и только у 1/29 (3,4%) быстрого ацетилятора; $p=0,000$, у промежуточных ацетиляторов клинические симптомы гепатотоксичности отсутствовали. 11/37 (29,7%) медленных ацетиляторов жаловались на тошноту и/или рвоту, 5/37 (13,5%) — на анорексию, 4/37 (10,8%) — на слабость и боль в животе. Противотуберкулёзные средства временно отменяли 5/29 пациентам (17,2%) с быстрым типом ацелирования, 4/46 (8,7%) — с промежуточным и 8/37 (21,6%) — с медленным. Различия между группами были недостоверными ($p=0,248$). После отмены противотуберкулёзных средств и/или проведения дезинтоксикационной и гепатопротективной терапии у всех пациентов, независимо от типа ацелирования, клинические симптомы гепатотоксичности проходили, активность ферментов крови нормализовалась. Больные смогли продолжить приём препаратов.

С помощью критерия Манна—Уитни установлены значимые различия суточных доз изониазида, назначаемого пациентам с разным типом ацелирования. Быстрые ацетиляторы получали изониазид в дозе 600,0 [525,0; 600,0] мг/сут, медленные — в дозе 525,0 [450,0; 600,0] мг/сут, промежуточные —

в дозе 600,0 [450,0; 600,0] мг/сут. Суточные дозы изониазида, принятые быстрыми и медленными ацетиляторами, значительно отличались ($p=0,020$). Дозы, полученные медленными и промежуточными ацетиляторами, также оказались различными ($p=0,037$). Средние суточные дозы рифампицина, пиразинамида и этамбутола, назначенных в интенсивной фазе лечения туберкулёза, у всех пациентов были примерно одинаковыми.

Курсовая доза противотуберкулёзных средств и длительность стационарного лечения в интенсивной фазе терапии туберкулёза не отличались у пациентов с разными вариантами типа ацелирования.

Обеспечение эффективного и безопасного применения противотуберкулёзных средств является актуальной и приоритетной задачей современной фтизиатрии. В клинической практике это реализуется за счёт врачебной оценки соотношения польза/риск.

Гепатотоксические реакции разной степени тяжести вызывают многие противотуберкулёзные средства, а их проявления варьируют от бессимптомной гиперферментемии до тяжёлой печёночной недостаточности и цирроза печени [22]. Роль изониазида как этиологического фактора риска развития гепатотоксических реакций установлена и хорошо изучена.

При приёме изониазида активность АЛТ в сыворотке крови транзиторно повышается у 10–20% пациентов с туберкулёзом органов дыхания, тяжёлые повреждения печени и даже печёночная недостаточность могут развиваться у 1–3% пациентов [5, 18]. В большинстве случаев повреждение печени, вызванное изониазидом, протекает бессимптомно и выявляется только при определении в крови маркеров повреждения гепатоцитов, таких как АЛТ и аспартатаминотрансферазы (АСТ) [18]. При приёме изониазида преобладает гепатоцеллюлярный тип повреждения печени, для него характерно выраженное увеличение активности АЛТ (в 10 раз выше верхней границы нормы) и минимальный рост активности ЩФ (менее чем в 2 раза выше верхней границы нормы) [5]. Активность АЛТ и АСТ может повышаться в срок от 1 нед до 9–12 мес после начала лечения изониазидом [18, 23]. Гепатотоксические реакции при приёме изониазида клинически проявляются такими симптомами, как слабость, боль в животе, желтуха, тошнота и рвота, но аллергические реакции (лихорадка, кожная сыпь, артралгия, эозинофилия) возникают редко [24].

Среди участников нашего исследования гепатотоксичность изониазида диагностировали у 24,1% пациентов, среднее время развития поражения печени — 24 сут после начала интенсивной фазы лечения туберкулёза. Гепатотоксичность проявлялась повышением в сыворотке крови активности АЛТ у 88,9% пациентов, клиническими симптомами патологии печени — у 44,4%.

Для повышения безопасности лекарственной терапии необходимо выявлять группы пациентов, ассоциированные с повышенным риском развития нежелательных побочных реакций, и разработать комплекс мероприятий, направленных на своевременное прогнозирование, предотвращение и устранение этих реакций. Группой риска гепатотоксических реакций при лечении изониазидом являются пациенты с медленным типом ацетилирования [1, 12, 19, 25, 26].

В группе медленных ацетиляторов риск развития гепатотоксичности в 4,6 раза выше, по сравнению с риском у быстрых ацетиляторов [4]. В нашем исследовании у быстрых ацетиляторов гепатотоксические реакции появлялись в 2,1 раза чаще, чем у медленных ацетиляторов. В группе медленных ацетиляторов гепатотоксичность развивалась раньше, чем у быстрых и промежуточных. Клинические проявления гепатотоксичности в 8,7 раз чаще регистрировали у медленных ацетиляторов по сравнению с быстрыми.

Полученные результаты позволили сделать заключение, что для своевременной диагностики гепатотоксических реакций при приёме изониазида необходимо проводить регулярную оценку клинических данных и контроль лабораторных показателей в сроках, опережающих появление гепатотоксических реакций. При лечении туберкулёза изониазидом рекомендуем 1 раз в 7–10 дней определять в крови активность АЛТ, ЩФ, содержание общего билирубина с целью ранней диагностики поражения печени.

У большинства пациентов функции печени при гепатотоксических реакциях возвращаются к норме, несмотря на продолжающееся лечение изониазидом [27], но всё же продолжающаяся терапия способна многократно усилить выраженность морфологических изменений в печени и клинических проявлений её патологии, в итоге существенно повлиять на исход заболевания [28]. Первой линией лечения гепатотоксических реакций является своевременная коррекция противотуберкулёзной терапии (снижение разовых/суточных доз лекарственных средств до минимально эффективных или отмена препаратов до пол-

ного купирования гепатотоксических реакций). В нашем исследовании медленным ацетиляторам изониазид назначали в меньших дозах, чем быстрым и промежуточным.

Ограничения исследования. В исследовании есть ограничения. Ограничениями исследования является малый размер выборки. Однако размер выборки сопоставим с выборками в других аналогичных исследованиях, результаты которых опубликованы. В среднем за год (по данным 2018–2019 гг.) в Республике Саха (Якутия) впервые туберкулёзом органов дыхания заболевают $465 \pm 6,36$. В исследование было включено 112 пациентов, что составляет 24% от числа всех лиц с впервые выявленным (в течение 12 мес) туберкулёзом органов дыхания. Таким образом, можно предположить, что выборочная совокупность достаточно репрезентативна по отношению к генеральной совокупности пациентов с туберкулёзом органов дыхания.

Заключение

При проведении интенсивной фазы лечения лекарственно-чувствительного туберкулёза органов дыхания гепатотоксические реакции часто развиваются у пациентов с медленным типом ацетилирования. Гепатотоксические реакции у медленных ацетиляторов от начала лечения туберкулёза развиваются рано и чаще проявляются повышением активности АЛТ. На основании проведённого исследования можно сделать заключение, о том, что, медленный тип ацетилирования следует считать основным фактором риска гепатотоксичности при приёме изониазида у пациентов с туберкулёзом органов дыхания. Фармакогенетическое исследование необходимо внедрять в практическую фтизиатрию для повышения безопасности лечения лекарственно-чувствительного туберкулёза органов дыхания путём разработки комплексного подхода к прогнозированию и профилактике гепатотоксических реакций.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Khan S., Mandal R.K., Elashbali A.M., Dar S.A., Jawed A., Wahid M. et al. Pharmacogenetic association between NAT2 gene polymorphisms and isoniazid induced hepatotoxicity: trial sequence meta-analysis as evidence. *Biosci Rep* 2019; 39 (1): BSR20180845. doi: 10.1042/BSR20180845.
2. Rens N.E., Uyl-de Groot C.A., Goldhaber-Fiebert J.D., Croda J., Andrews J.R. Cost-Effectiveness of a Pharmacogenomic Test for Stratified Isoniazid Dosing in Treatment of Active Tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2020; 6: ciz1212. doi: 10.1093/cid/ciz1212.
3. Imam F., Sharma M., Khayyam K.U., Khan M.R., Ali M.D., Qamar W. Determination of isoniazid acetylation patterns in tuberculosis patients receiving DOT therapy under the Revised National tuberculosis Control Program (RNTCP) in India. *Saudi Pharm J* 2020; 28 (6): 641–647. doi: 10.1016/j.sps.2020.04.003.
4. Сналина Н.Е., Сычев Д.А. Генетические предикторы гепатотоксичности изониазида. Молекулярная медицина. — 2018. — Т. 16. — № 2. — С. 31–36. / Snalina N.E., Sychev D.A. Genetic predictors of isoniazid hepatotoxicity. *Molecular Medicine* 2018; 16 (2): 31–36. [in Russian] doi:10.29296/24999490-2018-02-04.
5. Wang P., Pradhan K., Zhong X-bo, Ma X. Isoniazid metabolism and hepatotoxicity. *Acta Pharm* 2016; 6 (5): 384–392. doi: 10.1016/j.apsb.2016.07.014.
6. Mthiyane T., Millard J., Adamson J., Balakrishna Y., Connolly C., Owen A. et al. N-Acetyltransferase 2 Genotypes among Zulu-Speaking South Africans and Isoniazid and N-Acetyl-Isoniazid Pharmacokinetics during Antituberculosis Treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2020; 64 (4): e02376-19. doi: 10.1128/AAC.02376-19.
7. Удут В.В., Венгеровский А.И., Буркова В.Н., Ваизова О.Е., Коришун Д.А. Влияние гепатопротекторов фосфолипидной природы на перекисное окисление липидов печени и содержание цитокинов в крови при экспериментальной патологии, вызванной изониазидом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2012. — № 6. — С. 47–52. / Udut V.V., Vengerovskii A.I., Burkova V.N., Vaizova O.E., Korshunov D.A.

- Vliyaniye gepatoprotektorov fosfolipidnoi prirody na perekisnoe okislenie lipidov pecheni i soderzhanie tsitokinov v krovi pri eksperimental'noi patologii, vyzvannoi izoniazidom. Eksperimental'naia i Klinicheskaia Gastroenterologiya 2012; 6: 47–52. [in Russian]
8. Yew W.W., Chang K.C., Chan D.P. Oxidative Stress and First-Line Antituberculosis Drug-Induced Hepatotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 2018; 62 (8): e02637-17. doi: 10.1128/AAC.02637-17.
 9. Erwin E.R., Addison A.P., John S.F., Olaleye O.A., Rosell R.C. Pharmacokinetics of isoniazid: The good, the bad, and the alternatives. *Tuberculosis (Edinb)* 2019; 116: Suppl: S66–S70. doi: 10.1016/j.tube.2019.04.012
 10. Ивашкин В.Т., Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Пальгова Л.К., Маевская М.В., Кондрашина Е.А., и др. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2019. — Т. 29. — №1. — С.85–115. / Ivashkin V.T., Baranovsky A.Yu., Raikhelson K.L., Palgova L.K., Maevskaya M.V., Kondrashina E.A. et al. Drug-Induced Liver Injuries (Clinical Guidelines for Physicians). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019; 29 (1): 85–115. [in Russian]. doi: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131.
 11. Jarrar Y.B., Balasme A.A., Jarrar W. Sequence analysis of the N-acetyltransferase 2 gene (NAT2) among Jordanian volunteers. *Libyan J Med* 2018; 13 (1): 1408381. doi: 10.1080/19932820.2017.1408381.
 12. Suvichapanich S., Fukunaga K., Zahroh H., Mushiroda T., Mahasirimongkol S., Toyo-Oka L. et al. NAT2 ultralow acetylator and risk of anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a genotype-based meta-analysis. *Pharmacogenet Genomics* 2018; 28 (7): 167–176. doi: 10.1097/FPC.0000000000000339.
 13. Zhang M., Wang S., Wilffert B., Tong R., Soolingen D., Hof Svd., Alffenaar J.W. The association between the NAT2 genetic polymorphisms and risk of DILI during anti-TB treatment: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2018; 84 (12): 2747–2760. doi: 10.1111/bcp.13722.
 14. Garcia-Martin E. Interethnic and intraethnic variability of NAT2 single nucleotide polymorphisms. *Current Drug Metabolism* 2008; 9 (6): 487–497. doi: 10.2174/138920008784892155.
 15. Wei Z., Zhang M., Zhang X., Yi M., Xia X., Fang X. NAT2 gene polymorphisms and endometriosis risk: A PRISMA-compliant meta-analysis. *PLoS One* 2019; 14 (12): e0227043. doi: 10.1371/journal.pone.0227043.
 16. Yadav D., Kumar R., Dixit R.K., Kant S., Verma A., Srivastava K. et al. Association of NAT2 gene polymorphism with antitubercular drug-induced hepatotoxicity in the Eastern Uttar Pradesh population. *Cureus* 2019; 11 (4): e4425. doi: 10.7759/cureus.4425.
 17. Wichukhinda N., Pakdee J., Kunhapan P., Imunchot W., Toyo-oka L., Tokunaga K. et al. Haplotype-specific PCR for NAT2 genotyping. *Hum Genome Var* 2020; 7 (13). doi: 10.1038/s41439-020-0101-7.
 18. Metushi I., Uetrecht J., Phillips E. Mechanism of isoniazid-induced hepatotoxicity: then and now. *Br J Clin Pharmacol* 2016; 81 (6): 1030–1036. doi: 10.1111/bcp.12885.
 19. Wang P.Y., Xie S.Y., Hao Q., Zhang C., Jiang B.F. NAT2 polymorphisms and susceptibility to anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012; 16 (5): 589–595. doi: 10.5588/ijtld.11.0377.
 20. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol* 2019; 70 (6): 1222–1261. doi: 10.1016/j.jhep.2019.02.014.
 21. Kuznetsov I.B., McDuffie M., Moslehi R. A web-server for inferring the human N-acetyltransferase-2 (NAT2) enzymatic phenotype from NAT2 genotype. *Bioinformatics* 2009; 25 (9): 1185–1186. doi: 10.1093/bioinformatics/btp121.
 22. Суханов Д.С., Оковитый С.В., Яблонский П.К., Виноградова Т.И., Павлова М.В. Гепатотропная терапия в лечении поражений печени. Антибиотики и химиотер. — 2012. — Т. 57. — №. 5-6. — С. 41–52. / Sukhanov D.S., Okovityi S.V., Yablonskiy P.K., Vinogradova T.I., Pavlova M.V. Hepatotrophic therapy in treatment of liver injury. *Antibiotiki i Khimioter* 2012; 57 (5–6): 41–52. [in Russian]
 23. Долгушина А.И., Волчегорский И.А., Новоселов П.Н., Ушкарева Э.В., Олевская Е.Р., Кузнецова А.С. Гепатотоксичность противотуберкулезных препаратов. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2018. — Т. 156. № 8. — С. 116–124. / Dolgushina A.I., Volchegorsky I.A., Novoselov P.N., Ushkareva E.V., Olevskaya E.R., Kuznetsova A.S. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Experimental and Clinical Gastroenterology* 2018; 156 (8): 116–124. [in Russian] doi: 10.31146/1682-8658-ecg-156-8-116-124.
 24. Klein D.J., Boukouvala S., McDonagh E.M., Shuldiner S.R., Laurieri N., Thorn C.F. et al. PharmGKB Summary: Isoniazid Pathway, Pharmacokinetics. *Pharmacogenet Genomics* 2016; 26 (9): 436–444. doi: 10.1097/FPC.0000000000000232.
 25. Иванова Д.А., Галкина К.Ю., Борисов С.Е., Сафонова С.Г., Кудлай Д.А. Фармакогенетические методы в оценке риска гепатотоксических реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезом. Туберкулез и социально значимые заболевания. — 2018. — № 3. — С. 43–48. / Ivanova D.A., Galkina K.Yu., Borisov S.E., Safonova S.G., Kudlai D.A. Risk of the hepatotoxicity evaluation by the pharmacogenetic methods In new tuberculosis patients. *Tuberculosis and Socially Significant Diseases* 2018; 3: 43–48. [in Russian]
 26. Можжикова Г.Н., Казаков А.В., Елистратова Н.А., Попов С.А. Ферменты биотрансформации ксенобиотиков и персонализация режимов лечения больных туберкулезом. Туберкулез и болезни лёгких. — 2016. — Т. 94. — №. 4. — С. 6–12. / Mzhikova G.N., Kazakov A.V., Elistratova N.A., Popov S.A. Biotransformation enzymes for xenobiotics and personalization of treatment regimens for tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases* 2016; 94 (4): 6–12. [in Russian] doi: 10.21292/2075-1230-2016-94-4-6-12.
 27. Stepan A.F., Walker D.P., Bauman J., Price D.A., Baillie T.A., Kalgutkar A.S., Aleo M.D. Structural alert/reactive metabolite concept as applied in medicinal chemistry to mitigate the risk of idiosyncratic drug toxicity: a perspective based on the critical examination of trends in the top 200 drugs marketed in the United States. *Chem Res Toxicol* 2011; 24: 1345–1410. doi: 10.1021/tx200168d.
 28. Трухан Д.И., Мазуров А.Л. Лекарственные поражения печени: актуальные вопросы диагностики и лечения. Медицинский совет. — 2016. — № 5. — С. 70–73. / Trukhan D.I., Mazurov A.L. Lekarstvennye porazheniya pecheni: aktual'nye voprosy diagnostiki i lecheniya. *Meditsinskii sovet* 2016; 5: 70–73. [in Russian]. doi: 10.21518/2079-701X-2016-05-70-73.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Краснова Наталья Михайловна — к. м. н., доцент кафедры «Госпитальная терапия, профессиональные болезни и клиническая фармакология», Медицинский институт «Северо-Восточный федеральный университет им. М. К. Аммосова», Якутск. ORCID: 0000-0002-4811-7801

SPIN-код: 8703-8169. Scopus Author ID: 57205162915

Евдокимова Надежда Евстафьевна — врач фтизиатр, Научно-практический центр «Фтизиатрия», Якутск. ORCID: 0000-0002-0187-280X. SPIN-код: 1169-5154

Егорова Александра Алексеевна — врач фтизиатр, Научно-практический центр «Фтизиатрия», Якутск. ORCID: 0000-0002-3027-2731

Филиппова Ольга Ивановна — Научно-практический центр «Фтизиатрия», Якутск. ORCID: 0000-0003-4213-2901. SPIN-код: 4293-2220

Алексеева Елизавета Александровна — биолог, Центр персонализированной медицины, Республиканская клиническая больница № 3, Якутск. ORCID: 0000-0001-6116-5720. SPIN-код: 8918-7035

Рудых Зоя Александровна — врач клинический фармаколог, Республиканская клиническая больница № 3, Якутск. ORCID: 0000-0001-8212-0150. SPIN-код: 4930-4297

Чертовских Яна Валерьевна — врач клинический фармаколог, заведующая Центром персонализированной медицины, Республиканская клиническая больница № 3, Якутск. ORCID: 0000-0003-0941-8633. SPIN-код: 8485-9530

Венгеровский Александр Исаакович — д. м. н., профессор, зав. кафедрой фармакологии, Сибирский государственный медицинский университет, Томск. ORCID: 0000-0001-5094-3742. SPIN-код: 8818-0543. Scopus Author ID: 6602839346

Кравченко Александр Фёдорович — д. м. н., зам. директора по медицинской помощи в амбулаторных условиях, Научно-практический центр «Фтизиатрия», Якутск. ORCID: 0000-0002-9210-3407. SPIN-код: 3188-6796. Scopus Author ID: 7202732143

Сычев Дмитрий Алексеевич — д. м. н., профессор, член-корр. РАН, ректор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва. ORCID: 0000-0002-4496-3680. SPIN-код: 4525-7556. Scopus Author ID: 7801389135