

Влияние полиморфных маркеров гена *NAT2* на эффективность и безопасность лечения пациентов с впервые выявленным туберкулёзом лёгких по динамике показателей эритроцитарного звена периферической крови

*Н. М. КРАСНОВА¹, С. Г. ЕФРЕМЕНКО², Н. Е. ЕВДОКИМОВА², О. И. ФИЛИППОВА², Я. В. ЧЕРТОВСКИХ³, Е. А. АЛЕКСЕЕВА³, О. В. ТАТАРИНОВА³, А. И. ГОТОВЦЕВА², Е. С. ПРОКОПЬЕВ², А. Ф. КРАВЧЕНКО², А. И. ВЕНГЕРОВСКИЙ⁴, Д. А. СЫЧЕВ⁵

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

² Научно-практический центр «Фтизиатрия» им. Е. Н. Андреева», Якутск, Российская Федерация

³ Республиканская клиническая больница № 3, Якутск, Российская Федерация

⁴ Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация

⁵ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Российская Федерация

Influence of the *NAT2* Gene Polymorphic Markers on the Effectiveness and Safety of Treatment in Patients With Newly Diagnosed Pulmonary Tuberculosis Based on Peripheral Red Blood Cell Dynamics

*NATALIA M. KRASNOVA¹, SOFIA G. EFREMENKO², NADEZHDA E. EVDOKIMOVA², OLGA I. FILIPPOVA², YANA V. CHERTOVSKIKH³, ELIZAVETA A. ALEKSEEVA³, OLGA V. TATARINOVA³, ANNA I. GOTOVTSOVA², EGOR S. PROKOPEV², ALEXANDER F. KRAVCHENKO², ALEXANDER I. VENGEROVSKIY⁴, DMITRY A. SYCHEV⁵

¹ M. K. Ammosov North-East Federal University, Yakutsk, Russian Federation

² E. N. Andreev Phthisiology Scientific and Practical Center, Yakutsk, Russian Federation

³ Republican Clinical Hospital No. 3, Yakutsk, Russian Federation

⁴ Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

⁵ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

Резюме

Обоснование. Индивидуальная восприимчивость больных туберкулёзом к действию изониазида обусловлена присутствием в геноме аллельных вариантов гена фермента N-ацетилтрансферазы 2 (*NAT2*). Количественные и качественные изменения в периферической крови позволяют диагностировать заболевание, оценить его тяжесть, служат ориентиром эффективности и безопасности противотуберкулёзной терапии. **Цель** — установить взаимосвязь между типом ацетилирования и динамикой показателей эритроцитарного звена периферической крови, определить влияние скорости ацетилирования при участии *NAT2* на эффективность и безопасность лечения пациентов с впервые выявленным туберкулёзом лёгких, проживающих в Республике Саха (Якутия). **Методы** — в исследование включены 146 пациентов с различными формами впервые выявленного туберкулёза лёгких. Пациенты принимали внутрь изониазид, рифампицин, пипразинамид, этамбутол. Генотипирование проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. **Результаты.** У быстрых и промежуточных ацетиляторов после курса химиотерапии повышались концентрация и содержание гемоглобина в эритроцитах ($p < 0,05$). В группе промежуточных ацетиляторов снижалась частота анемий по сравнению с частотой у быстрых и медленных ацетиляторов ($p = 0,013$). Установлена отрицательная корреляция между абсолютным количеством эритроцитов и медленным типом ацетилирования ($p = 0,017$). У пациентов с быстрым типом ацетилирования возрастали индексы RDW-CV и RDW-SD ($p < 0,05$). **Выводы.** При лечении пациентов с промежуточным типом ацетилирования адекватный терапевтический эффект достигался при приёме противотуберкулёзных средств в стандартных дозах. При быстром и медленном типах ацетилирования необходима коррекция дозы противотуберкулёзных средств. Генотипирование по гену фермента *NAT2* пациентов с туберкулёзом лёгких позволяет подобрать оптимальную дозу противотуберкулёзных средств, в частности дозу изониазида.

Ключевые слова: туберкулёз; изониазид; N-ацетилтрансфераза 2 (*NAT2*); тип ацетилирования; эритроциты; эритроцитарные индексы; анемия

© Коллектив авторов, 2021

*Адрес для корреспонденции: ул. Белинского, д. 58, Северо-Восточный федеральный университет им. М. К. Аммосова, г. Якутск, Саха, Российская Федерация, 677000.
E-mail: krasnova14@mail.ru

© Team of Authors, 2021

*Correspondence to: 58 Belinskogo st., M. K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Sakha, 677000 Russian Federation. E-mail: krasnova14@mail.ru

Для цитирования: Краснова Н.М., Ефременко С.Г., Евдокимова Н.Е., Филиппова О.И., Чертовских Я.В., Алексеева Е.А., Татарина О.В., Готовцева А.И., Прокопьев Е.С., Кравченко А.Ф., Венгеровский А.И., Сычев Д.А. Влияние полиморфных маркеров гена NAT2 на эффективность и безопасность лечения пациентов с впервые выявленным туберкулёзом лёгких по динамике показателей эритроцитарного звена периферической крови. *Антибиотики и химиотерапия*. 2021; 66: 9–10: 30–38. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-9-10-30-38.

Abstract

Background. Individual sensitivity to isoniazid in tuberculosis patients is determined by the presence of N-acetyltransferase 2 (NAT2) enzyme gene allelic variants in genome. Evaluation of quantitative and qualitative alterations in peripheral blood can be used for diagnosis, disease severity estimation, or as a clue for estimation of anti-tuberculosis chemotherapy effectiveness and safety. **Aim:** Find associations between acetylation type and peripheral red blood cell (RBC) dynamics; determine the effect of NAT2 acetylation rate on the effectiveness and safety of treatment in patients with newly identified pulmonary tuberculosis (TB) residing in the Sakha Republic (Yakutia). **Methods.** This study included 146 patients with various clinical forms of newly diagnosed pulmonary TB. Oral isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, and ethambutol were administered patients. Genotyping was performed via real time PCR. **Results.** Rapid and intermediate acetylators showed an increase in hemoglobin concentrations and RBC erythrocyte hemoglobin content by the end of chemotherapy ($P<0.05$). Incidence of anemia was lower in intermediate acetylators, compared to rapid or slow acetylators ($P=0.013$). Negative correlation was established between absolute RBC count and slow acetylation type ($P=0.017$). Patients with rapid acetylation type showed increased RBC distribution width indexes RDW-CV and RDW-SD ($P<0.05$). **Conclusions.** An adequate therapeutic effect was achieved with standard doses of anti-TB medications in patients with intermediate acetylation type. Rapid and slow acetylators required anti-TB medication dose correction. Genotyping for NAT2 gene in patients with pulmonary TB enables clinicians to choose the optimal dose of anti-TB medications, specifically, isoniazid dose.

Keywords: tuberculosis; isoniazid; N-acetyltransferase 2 (NAT2); acetylation type; erythrocytes; red blood cell index; anemia.

For citation: Krasnova N. M., Efremenko S. G., Evdokimova N. E., Filippova O. I., Chertovskikh Y. V., Alekseeva E. A., Tatarinova O. V., Gotovtseva A. I., Prokopenko E. S., Kravchenko A. F., Vengerovskiy A. I., Sychev D. A. Influence of the NAT2 gene polymorphic markers on the effectiveness and safety of treatment in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis based on peripheral red blood cell dynamics. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2021; 66: 9–10: 30–38. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-9-10-30-38.

Введение

Диагностика и лечение туберкулёза остаются одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем. Для диагностики туберкулёза, мониторинга эффективности и безопасности его лечения не утратили значения традиционные лабораторные методы исследования, в том числе клинический анализ крови [1]. Количественные и качественные изменения в периферической крови при туберкулёзе позволяют врачу судить об активности патологического процесса, тяжести эндогенной интоксикации, нарушениях нутритивного статуса и наличии сопутствующей патологии [2]. У пациентов с туберкулёзом чаще всего диагностируют лейкоцитоз, лимфоцитопению, повышение количества тромбоцитов [3, 4], уменьшение концентрации гемоглобина и количества эритроцитов [5, 6]. Достижение референсных значений показателей гемограммы служит ориентиром эффективности противотуберкулёзной химиотерапии [7].

В большинстве случаев при впервые выявленном туберкулёзе микобактерия туберкулёза чувствительна к бактерицидному действию рифампицина и изониазида, поэтому для лечения лекарственно-чувствительного туберкулёза применяют стандартные режимы химиотерапии, включающие лекарственные средства первого ряда (изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол) [1]. Все эти противотуберкулёзные средства могут вызывать побочные реакции: оказывать нейротоксическое, кардиотоксическое, нефротокси-

ческое влияние, нарушать функции системы крови. Гематологические нарушения при терапии туберкулёза возникают у 0,06–93,6% пациентов, их тяжесть варьирует от лёгкой, обратимой до крайне тяжёлой, необратимой патологии [8–10].

При химиотерапии туберкулёза изменения в крови развиваются по различным патофизиологическим механизмам и могут охватывать весь спектр показателей гемограммы. Наиболее часто возникают гемолитическая, мегалобластическая, апластическая анемия, нейтропения, лимфоцитопения, эозинофилия, тромбоцитопения [2, 8, 11, 12]. Гематологические побочные реакции противотуберкулёзных средств снижают шансы на прекращение выделения микобактерий, способствуют развитию их приобретённой резистентности, препятствуют закрытию кавернозных полостей, удлиняют сроки интенсивной фазы химиотерапии, повышают летальность [13].

Фармакокинетика противотуберкулёзных средств широко варьирует у пациентов, принимающих их в стандартных дозах. Известно, что 20,0–95,0% вариаций фармакокинетики обусловлены генетическими факторами — полиморфизмом генов, кодирующих ферменты биотрансформации и белки-транспортёры [14]. Полиморфизм гена N-ацетилтрансферазы 2 (NAT2) значительно влияет на концентрацию изониазида в плазме. Активность изофермента NAT2 изменяется в результате однонуклеотидных замен (single nucleotide polymorphism, SNP) в структурной области кодирующего гена. 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 генотипа ацетиляторов изониазида: быстрый, промежуточный и медленный [16, 17].

В настоящее время не изучены показатели эритроцитарного звена периферической крови и не установлено влияние генотипов ацетилирования NAT2 на динамику этих показателей до и после проведения интенсивной фазы химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулёза у пациентов, проживающих в Республике Саха (Якутия).

Цель исследования: определить влияние скорости ацетилирования изониазида при участии изофермента NAT2 на эритроцитарное звено периферической крови как показатель эффективности и безопасности лечения пациентов с впервые выявленным туберкулёзом лёгких.

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) НППЦ «Фтизиатрия»). Протокол исследования рассмотрен и одобрен этическим комитетом при ГБУ РС(Я) НППЦ «Фтизиатрия», протокол № 3 от 26.09.2018 г.

В исследовании участвовали 146 пациентов с впервые выявленным туберкулёзом лёгких, госпитализированных в терапевтическое отделение в период с ноября 2018 г. по декабрь 2019 г. Среди них были 59 (40,4%) женщин и 87 (59,6%) мужчин в возрасте от 18 до 83 лет (средний возраст — $39,3 \pm 14,1$ лет). Масса тела пациентов — $60,6 \pm 12,8$ кг. Якуты составляли 78,8% (115 пациентов), русские — 21,2% (31). Критерии включения: 1) впервые в жизни выявленный туберкулёз лёгких; 2) возраст 18 лет и старше; 3) интенсивная фаза противотуберкулёзной химиотерапии с обязательным включением изониазида; 4) информированное согласие, подписанное пациентом. Критерии невключения: генерализованный туберкулёз, ВИЧ-инфекция, наличие злокачественных новообразований, беременность, длительность интенсивной фазы менее 60 дней, приём других лекарственных средств. В соответствии с клиническими рекомендациями «Туберкулёз органов дыхания у взрослых» (2018), утверждёнными Минздравом России, и инструкцией по применению противотуберкулёзных средств все пациенты в интенсивной фазе лечения туберкулёза получали изониазид в дозе 5–10 мг/кг/сут (не более 600 мг/сут), рифампицин в дозе 10 мг/кг/сут (не более 600 мг/сут), этиambutол в дозе 15–25 мг/кг/сут (не более 2000 мг/сут), пирразинамид в дозе 25–30 мг/кг/сут (более 2500 мг/сут), пиридоксин в дозе 10–30 мг/сут. Длительность стационарного лечения составляла $110,74 \pm 47,09$ койко-дней.

Для клинического анализа крови у всех пациентов до начала противотуберкулёзной терапии и в конце интенсивной фазы лечения утром натощак из локтевой вены в вакуумные пробирки без наполнителя забирали 8–9 мл крови (Zhejiang Gongdong Medical Technology Co., Ltd, Китай). Клинический анализ крови выполняли на автоматическом 5-Diff гематологическом анализаторе BC-5300 Mindray (Mindray Medical International Limited, Китай). Определяли абсолютное количество эритроцитов (RBC, $\times 10^{12}/л$), концентрацию гемоглобина (HGB, г/л), гематокрит (HCT, %), средний объём эритроцитов (MCV, фл), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH, пг), среднюю концентрацию гемоглобина в эритроци-

тах (MCHC, г/л), широту распределения эритроцитов по объёму, стандартное отклонение (RDW-SD, фл) коэффициент вариации (RDW-CV, %). При анализе количества эритроцитов, концентрации гемоглобина и значения гематокрита учитывали гендерные различия. Согласно критериям Всемирной организации здравоохранения, анемию диагностировали, если уровень гемоглобина у мужчин составлял менее 130 г/л, у женщин — менее 120 г/л. При содержании гемоглобина от 90–119 г/л диагностировали анемию лёгкой степени тяжести, при содержании 70–89 г/л — анемию средней степени тяжести, при содержании меньше 70 г/л — тяжёлую анемию [18].

Для генотипирования из цельной крови выделяли ДНК с помощью наборов реагентов ExtractDNA Blood («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» (НОМОТЕК, Россия). Для генетического исследования из локтевой вены забирали 3–4 мл крови в вакуумные пробирки с помощью закрытой вакуумной системы (Zhejiang Gongdong Medical Technology Co., Ltd, Китай). Пробирки имели мелкодисперсное напыление К3 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) [19]. Распределение генотипов полиморфных вариантов гена NAT2 соответствовало закону Харди–Вайнберга ($p > 0,005$).

Статистический анализ результатов проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics v.23. Исходную информацию накапливали и корректировали в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Количественные показатели оценивали по критериям Шапиро–Уилка или Колмогорова–Смирнова на соответствие нормальному распределению. При нормальном распределении рассчитывали среднее арифметическое значение величин (M) и стандартное отклонение (SD), вычисляли t -критерий Стьюдента, при $p < 0,05$ различия показателей считали статистически значимыми. Для номинальных данных указывали абсолютные значения и доли в процентах. Для проверки различий между двумя сравниваемыми парными выборками применяли W -критерий Уилкоксона, для каждого пациента вычисляли величину изменений признака. При сравнении нескольких выборок количественных данных с распределением, отличным от нормального, использовали критерий Краскела–Уоллиса. Корреляцию анализировали с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Сравнение номинальных данных проводили при помощи критерия χ^2 Пирсона. В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырёхпольной таблицы было менее 5, для оценки уровня значимости различий использовали точный критерий Фишера, где $p < 0,05$ свидетельствует о наличии статистически значимых различий.

Результаты и обсуждение

У пациентов с впервые выявленным туберкулёзом лёгких, включённых в исследование, преобладал инфильтративный туберкулёз (75/146, 51,40%), реже диагностировали диссеминированное (35/146, 24,0%) и очаговое поражение (36/146, 24,60%). При рентгенологическом исследовании у 53/146 (36,3%) пациентов выявляли двустороннее поражение лёгочной ткани, у 93/146 (67,30%) — одностороннее. При одностороннем поражении у 61/93 (65,60%) пациента патологи-

Таблица 1. Динамика показателей эритроцитарного звена периферической крови у пациентов до и после лечения туберкулёза**Table 1.** Erythrocyte indicator dynamics in peripheral blood of patients before and after tuberculosis treatment

Параметр	Референсный интервал	Значения до лечения (M±SD)	Значения после лечения (M±SD)	p*
Эритроциты, ×10 ¹² /л (RBC)	3,90–5,00	4,50±0,57	4,49±0,47	0,819
Гемоглобин, г/л (HGB)	120,00–160,00	129,42±18,67	132,26±17,19	0,026*
Гематокрит, % (HCT)	36,00–42,00	42,37±5,94	42,79±4,98	0,321
Объём эритроцитов, фл (MCV)	80,00–100,00	94,34±8,08	95,17±7,25	0,075
Содержание гемоглобина в эритроците, пг (MCH)	27,00–34,00	28,79±2,90	29,48±2,79	0,000*
Концентрация гемоглобина в эритроцитах, г/л (MCHC)	320,00–360,00	305,01±13,58	308,94±13,25	0,003*
Широта распределения эритроцитов по объёму, % (RDW-CV)	11,00–16,00	14,15±1,79	14,37±1,83	0,116
Широта распределения эритроцитов по объёму, фл (RDW-SD)	35,00–56,00	55,27±6,71	56,85±6,99	0,022*

Примечание. M — среднее значение; SD — стандартное отклонение; * — статистически значимые различия; p* — t-критерий Стьюдента для сравнения двух зависимых (парных) выборок; p<0,05.

Note. M — average value; SD — standard deviation; * — statistically significant differences; p* — Student's t-test for comparing two dependent (paired) samples; P<0.05.

ческий процесс распространялся на 1–2 сегмента лёгких. У 43/146 (29,50%) пациентов диагностировали фазу распада. Выделение микобактерий туберкулёза установлено у 93/146 (63,70%) пациентов. В интенсивной фазе химиотерапии туберкулёза лёгких пациенты принимали изониазид в дозе 519,37±86,61 мг/сут; рифампицин в дозе 520,14±80,18 мг/сут; пиперазид в дозе 1485,73±338,20 мг/сут; этамбутол в дозе 1209,25±303,77 мг/сут. Длительность терапии составляла 95,39±29,69 доз.

На старте лечения туберкулёза среднее абсолютное количество эритроцитов (RBC), гематокрит (HCT), концентрация гемоглобина в крови (HGB), объём эритроцитов (MCV), содержание гемоглобина в эритроците (MCH), широта распределения эритроцитов по объёму (RDW) находились в диапазоне референсных значений, концентрация гемоглобина в эритроцитах (MCHC) была уменьшена (табл. 1).

После завершения лечения туберкулёза количество эритроцитов и гематокрит значимо не изменялись, концентрация гемоглобина повышалась на 0,34–5,33 г/л (t=-2,25, p=0,026). У этих пациентов индекс MCH увеличивался на 0,31–1,08 пг и определялся в пределах референсного интервала (t=-3,57, p=0,000). Индекс MCHC возрастал на 1,34–6,51 г/л (t=-3,00, p=0,003), но оставался ниже показателей референсного интервала. Индекс RDW-SD возрастал в среднем на 0,23–2,93 фл (t=-2,30, p=0,000) и превышал референсный интервал. Число пациентов с индексом PDW-SD выше референсного диапазона увеличивалось на 11,73% (p=0,022). Значения эритроцитарных индексов MCV и RDW-CV значимо не изменялись (табл. 1).

При поступлении в стационар анемию диагностировали у 51/146 (34,93%) пациента: у 24/146 (16,43%) женщин и у 27/146 (18,49%) мужчин. У

48/146 (32,87%) пациентов выявлена анемия лёгкой степени, у 3/146 (2,05%) — средней степени тяжести, тяжёлая анемия не регистрировалась. К концу интенсивной фазы лечения туберкулёза анемия сохранялась у 26/146 (17,81%) женщин и 16/146 (10,96%) мужчин (42/146, 28,77%). Число пациентов с анемией лёгкой степени тяжести уменьшилось на 4,8% (41/146, 20,08%), с анемией средней степени тяжести на 1,37% (1/146, 0,68%). После приёма противотуберкулёзных средств анемию впервые установили у 10/146 (6,8%) пациентов: у 7/146 женщин (4,79%) и у 3/146 мужчин (2,05%).

На старте лечения туберкулёза клинические проявления анемии (слабость, утомляемость, сонливость, сердцебиение, головокружение, шум в ушах) выявляли у 17/51 (33,33%) пациентов. К концу интенсивной фазы лечения туберкулёза анемия клинически проявлялась у 10/42 (23,81%) пациентов.

После проведения фармакогенетического исследования и определения типа ацетилирования были выделены 3 группы пациентов: 33/146 (22,60%) быстрых ацетиляторов, 64/146 (43,84%) промежуточных ацетиляторов, 49/146 (33,56%) медленных ацетиляторов. В начале лечения статистически значимых различий показателей эритроцитарного звена периферической крови между всеми группами не обнаружено (p>0,05) (табл. 2). До лечения туберкулёза абсолютное количество эритроцитов у пациентов исследуемых групп находилось в диапазоне референсных значений и после химиотерапии не изменялось, но статистически значимо различалось между группами быстрых и медленных ацетиляторов (p=0,024) (см. табл. 2).

При поступлении в стационар гематокрит у всех пациентов превышал референсный интервал. Перед выпиской из стационара гематокрит у пациентов с быстрым и промежуточным типом

Таблица 2. Динамика показателей эритроцитарного звена периферической крови у быстрых, промежуточных и медленных ацетиляторов до и после лечения туберкулёза лёгких

Table 2. Erythrocyte indicator dynamics in peripheral blood in rapid, intermediate, and slow acetylators before and after pulmonary tuberculosis treatment

Тип ацетилирования	Референсный интервал		Быстрые метаболизаторы, n=33		Промежуточные метаболизаторы, n=64		Медленные метаболизаторы, n=49			
	значения до лечения (M±SD)	значения после лечения (M±SD)	значения до лечения (M±SD)	значения после лечения (M±SD)	значения до лечения (M±SD)	значения после лечения (M±SD)	значения до лечения (M±SD)	значения после лечения (M±SD)		
Эритроциты, ×10 ¹² /л (RBC)	3,90–5,00	4,58±0,59	4,63±0,35	0,653	4,45±0,54	4,50±0,48	0,400	4,52±0,60	4,38±0,51	0,051
Гемоглобин, г/л (HGB)	120,00–160,00	128,61±14,38	133,94±16,22	0,048*	128,80±18,17	132,81±17,34	0,035*	130,78±21,87	130,41±17,79	0,870
Гематокрит, % (HCT)	36,00–42,00	42,20±4,88	43,41±4,44	0,141	42,01±5,66	43,14±5,07	0,093	42,94±6,93	41,93±5,17	0,184
Объём эритроцитов, фл (MCV)	80,00–100,00	92,60±8,16	93,80±6,47	0,254	94,83±6,85	95,55±6,58	0,212	94,88±9,41	95,61±8,50	0,447
Содержание гемоглобина в эритроците, пг (MCH)	27,00–34,00	28,25±2,71	28,93±2,55	0,103	28,98±2,71	29,53±2,23	0,043*	28,90±3,26	29,80±3,52	0,022*
Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах, г/л (MCHC)	320,00–360,00	305,03±11,24	308,06±11,04	0,170	305,38±15,50	307,58±13,39	0,318	304,51±12,57	311,26±14,31	0,003*
Ширина распределения эритроцитов по объёму, % (RDW-CV)	11,00–16,00	14,06±1,50	14,64±1,82	0,037*	14,20±1,84	14,34±1,93	0,512	14,13±1,92	14,21±1,71	0,754
Ширина распределения эритроцитов по объёму, фл (RDW-SD)	35,00–56,00	54,08±5,50	57,45±5,76	0,009*	55,56±7,21	56,99±8,65	0,248	55,69±6,81	56,25±5,19	0,557

Примечание. M — среднее значение; SD — стандартное отклонение; * — статистически значимые различия, $p < 0,05$.
Note. M — average value; SD — standard deviation; * — statistically significant differences, $P < 0,05$.

ацетилирования повышался выше референсного диапазона. У медленных ацетиляторов гематокрит снижался в пределах референсных значений. При сравнительном анализе не выявлено значимых различий гематокрита у пациентов исследуемых групп (см. табл. 2).

На старте лечения туберкулёза концентрация гемоглобина в крови пациентов всех групп определялась в диапазоне референсных значений. Перед выпиской из стационара концентрация гемоглобина у пациентов с быстрым типом ацетилирования повышалась в среднем на 0,06–10,61 г/л ($t = -2,06$, $p = 0,048$), при промежуточном типе — на 0,28–7,75 г/л ($t = -2,15$, $p = 0,035$), соответственно (см. табл. 2). После химиотерапии концентрация гемоглобина у медленных ацетиляторов значимо не изменялась и оставалась в пределах референсных значений. Значимых различий динамики концентрации гемоглобина между исследуемыми группами не установлено (см. табл. 2).

До лечения индексы MCV, MCH, RDW-CV и RDW-SD в крови пациентов с быстрым, промежуточным и медленным типом ацетилирования находились в пределах референсного диапазона, индекс MCHC определялся ниже этого диапазона. Перед выпиской из стационара у всех пациентов индекс MCV значимо не изменялся и оставался в пределах референсных значений. Различий показателя MCV между пациентами исследуемых групп не установлено. Индекс MCH у промежуточных ацетиляторов увеличился на 0,01–1,08 пг ($t = -2,06$, $p = 0,043$), у медленных — на 0,13–1,66 пг ($t = -2,36$, $p = 0,022$) и определялся в пределах референсного интервала. Значения MCH на зависели от типа ацетилирования (см. табл. 2).

При химиотерапии туберкулёза у медленных ацетиляторов индекс MCHC увеличивался на 2,33–11,18 г/л ($t = -3,07$, $p = 0,003$), у пациентов с быстрым и промежуточным типом ацетилирования — значимо не изменялся. Индекс MCHC после лечения туберкулёза у пациентов трёх групп оставался ниже референсного диапазона и не зависел от типа ацетилирования (см. табл. 2).

У быстрых ацетиляторов после окончания интенсивной фазы лечения туберкулёза индекс RDW-CV повышался на 0,04–1,13% ($t = -2,17$, $p = 0,037$) и определялся в диапазоне референсных значений. Индекс RDW-SD возрастал на 0,89–5,85 фл ($t = -2,77$, $p = 0,009$) и превышал референсный интервал. Индексы RDW-CV и RDW-SD у пациентов с промежуточным и медленным типом ацетилирования значимо не изменялись (см. табл. 2). Индексы RDW-CV и RDW-SD в группах ацетиляторов мало различались.

При поступлении в стационар у 11/33 (33,33%) быстрых ацетиляторов диагностировали анемию лёгкой степени тяжести. У пациентов с промежуточным типом ацетилирования анемия регистри-

ровалась у 26/64 (40,62%) пациентов, анемию легкой степени выявляли у 25/64 (39,06%) пациентов, средней — 1/64 (1,56%) пациента. В группе медленных ацетиляторов анемию диагностировали у 14/49 (28,57%) пациентов, лёгкая степень анемии была установлена у 12/49 (24,49%) пациентов, средняя степень — у 2/49 (4,08%) пациентов.

К концу интенсивной фазы лечения туберкулёза анемию диагностировали у 30,30% быстрых ацетиляторов (10/33) и у 30,61% (15/49) медленных, при этом анемию впервые выявляли у 3/33 (9,09%) быстрых ацетиляторов и у 5/49 (10,20%) медленных. При промежуточном типе ацетилирования анемия уменьшилась на 14,06% и была диагностирована у 17/64 (26,56%) пациентов, только у 2/64 (3,13%) выявлена впервые.

При поступлении в стационар клинические проявления анемии отмечали у 2/33 (6,06%) пациентов с быстрым типом ацетилирования, у 10/64 (15,62%) — с промежуточным типом, у 5/49 (10,20%) — с медленным типом. Перед выпиской из стационара анемия клинически проявлялась у 2/33 (6,06%) быстрых ацетиляторов, у 5/64 (7,81%) промежуточных и у 3/49 (6,12%) медленных.

В выполненном нами исследовании у пациентов с впервые выявленным туберкулёзом лёгких диагностированы изменения эритроцитарного звена периферической крови. На старте химиотерапии туберкулёза эритроцитопения регистрировалась у 11,64% пациентов, эритроцитоз в сочетании с повышенным гематокритом — у 15,07%. Отметим, что у 56,16% пациентов, включённых в исследование, до начала интенсивной фазы химиотерапии туберкулёза гематокрит определялся выше референсных значений, что свидетельствует о гемоконцентрации. При туберкулёзе лёгких абсолютный вторичный эритроцитоз обусловлен повышенным образованием эритропоэтина и/или высокой чувствительностью к нему эритроидных клеток вследствие ухудшения регионарного газообмена и гипоксии. Относительный вторичный эритроцитоз возникает из-за снижения объёма циркулирующей крови (гемоконцентрации) [20]. После химиотерапии туберкулёза эритроцитоз в сочетании с повышенным гематокритом у 14,38% пациентов оставался на уровне, как до лечения.

К моменту госпитализации у 34,93% пациентов отмечалось снижение концентрации гемоглобина, у 33,33% диагностирована эритропения. Анемия и тканевая гипоксия часто сопровождают заболевание туберкулёзом, ослабляют защитные и компенсаторные реакции организма, способствуют утяжелению и удлинению специфического воспалительного процесса, замедляют выздоровление [21–23].

Патогенез анемии при туберкулёзе обусловлен продукцией провоспалительных цитокинов — ин-

терлейкинов-1, -6, фактора некроза опухоли- α , интерферона у [23]. Провоспалительные цитокины прямо нарушают пролиферацию и дифференцировку эритроидных клеток-предшественников в костном мозге, тормозят продукцию эритропоэтина, ослабляют ответ эритроидных предшественников на эритропоэтин, сокращают продолжительность жизни эритроцитов [24], снижают концентрацию железа в крови и его биодоступность для красного ростка кроветворения [25].

До начала химиотерапии туберкулёза у 94,12% пациентов преобладала анемия лёгкой степени тяжести, при этом у 47,06% определялся нормоцитоз в сочетании с нормохромией эритроцитов, у 21,56% развивались нормоцитоз и гипохромия, у 17,65% — микроцитоз и гипохромия, у 13,73% — макроцитоз и нормохромия. После лечения туберкулёза у 62,74% пациентов анемия сохранялась. В конце интенсивной фазы химиотерапии туберкулёза у 6,84% пациентов анемию диагностировали впервые, у 30,95% она характеризовалась нормоцитозом с нормохромией эритроцитов, у 35,71% — нормоцитозом с гипохромией.

До лечения эритроцитарный индекс МСНС был снижен, после лечения оставался ниже референсного интервала. Этот индекс не зависит от объёма клетки и поэтому является чувствительным показателем нарушения синтеза гемоглобина [26]. После химиотерапии туберкулёза индекс RDW-SD повышался и становился больше референсного значения. Рост индекса RDW указывает на нарушение продукции эритроцитов в костном мозге, усиленное разрушение эритроцитов, патологию обмена железа [27]. Высокий индекс RDW-SD в сочетании со снижением содержания и концентрации гемоглобина в эритроцитах позволяют диагностировать у пациентов с туберкулёзом железodefицитную анемию. Железо необходимо для роста и размножения микобактерий туберкулёза [28], но при воспалении доступ микобактерий к железу ограничен [29]. Важную роль в снижении доступности железа для микобактерий играет изменение продукции гепсидина [29–31]. Провоспалительные интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли- α стимулируют синтез гепсидина [29]. Этот пептид уменьшает всасывание железа в тонком кишечнике и тормозит высвобождение железа из макрофагов, поглотивших стареющие эритроциты [32]. При дефиците железа размножение микобактерий туберкулёза останавливается.

После химиотерапии туберкулёза установлена различная динамика эритроцитарных показателей периферической крови в зависимости от типов ацетилирования при участии NAT2 (см. табл. 2). У пациентов с быстрым и промежуточными типами ацетилирования повышались содержание и концентрация гемоглобина в эритроцитах. В группе промежуточных ацетиляторов уменьшалась ча-

стота анемий по сравнению с частотой у быстрых и медленных ацетиляторов ($\chi^2=6,192$; $p=0,013$). Полученные результаты свидетельствуют о том, что пациентам с промежуточным типом ацетилирования во время интенсивной фазы лечения туберкулёза противотуберкулёзные средства назначали в адекватных дозах и оптимальном режиме. У этих пациентов увеличивалась продукция эритропоэтина, в костном мозге ускорялось созревание эритроцитов, в этих клетках повышалось содержание гемоглобина.

К концу интенсивной фазы лечения туберкулёза анемия впервые развивалась у 10,20% медленных ацетиляторов, у 9,09% быстрых и только у 3,13% пациентов с промежуточным типом ацетилирования. Выявлена отрицательная корреляция между абсолютным количеством эритроцитов и медленным типом ацетилирования ($p=0,017$). Можно предположить, что снижение абсолютного количества эритроцитов и концентрации гемоглобина в крови пациентов с медленным типом ацетилирования связано с гематотоксическим действием противотуберкулёзных средств [33, 34]. При химиотерапии туберкулёза гематотоксические нежелательные реакции чаще всего обусловлены уменьшением пула клеток красной крови вследствие миелосупрессии или ускоренным разрушением эритроцитов в кровяном русле [2]. Лекарственно-индуцированная анемия является распространённой нежелательной побочной реакцией при лечении туберкулёза [8–10], её в большинстве случаев вызывает изониазид [33].

Обращает на себя внимание значимое увеличение индексов RDW-CV и RDW-SD у пациентов с быстрым типом ацетилирования после лечения туберкулёза. Полученные данные могут свидетельствовать о незавершённости воспалительной реакции и прогрессировании дефицита железа. Возможно, стандартная доза изониазида для пациентов с быстрым типом ацетилирования является недостаточной, и у них развилась лекарственная устойчивость микобактерий туберкулёза [35, 36]. У быстрых ацетиляторов для достижения максимальной концентрации изониазида в плазме требуется назначать его в дозе, в 1,5 раза превышающей рекомендуемую стандартную дозу [37].

Таким образом, исследование показателей эритроцитарного звена периферической крови и правильная интерпретация полученных результатов являются важным инструментом диагностики и контроля за лечением туберкулёза лёгких. Генотипирования по полиморфизмам гена NAT2 может быть полезным врачу-фтизиатру для подбора оптимальной дозы изониазида, улучшения результатов лечения, снижения частоты нежелательных побочных реакций со стороны периферической крови.

Ограничения исследования. В нашем исследовании есть ограничения. Ограничениями исследования являются 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 жителей (со стандартным отклонением 6,36). В исследование было включено 146 пациентов, что составляет 31,4% 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

На сегодняшний день необходимость проведения клинического анализа крови у пациентов с туберкулёзом лёгких не вызывает сомнений. Анализ позволяет уточнить диагноз заболевания, оценить его тяжесть и прогноз, служит ориентиром эффективности и безопасности противотуберкулёзной терапии. В исследовании установлена динамика показателей эритроцитарного звена периферической крови пациентов до и после лечения впервые выявленного лекарственно-чувствительного туберкулёза лёгких. До лечения часто диагностируются анемия со снижением индекса МСНС и повышением гематокрита. Ответной реакцией на лечение туберкулёза становится значимое повышение концентрации гемоглобина, увеличение индексов МСН, МСНС, RDW-SD в периферической крови.

Впервые установлена разнонаправленная динамика показателей эритроцитарного звена крови в зависимости от типов ацетилирования. По нашим результатам, можно предположить, что при лечении противотуберкулёзными средствами в стандартных дозах пациентов с промежуточным типом ацетилирования был достигнут адекватный терапевтический эффект. При быстром типе ацетилирования уменьшается эффективность химиотерапии, при медленном типе — возрастает риск гематотоксических побочных реакций.

Дополнительная информация

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

Участие авторов. Н. М. Краснова — разработка модели, анализ и интерпретация результатов, написание текста; Н. Е. Евдокимова, С. Г. Ефременко, О. И. Филиппова, А. И. Готовцева, Е. С. Прокопьев — участие в наборе участников исследования; Я. В. Чертовских, Е. А. Алексеева, О. В. Татарина — проведение

фармакогенетического исследования; А. И. Венгеровский, А. Ф. Кравченко — проверка и редактирование

Литература/References

1. Туберкулёз у взрослых. Клинические рекомендации. Москва; 2020. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/16_1. Ссылка активна на 24.09.2021. [Tuberculosis in adults. Clinical guidelines. Moscow: 2020. Dostupno po: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/16_1. Ssylka aktivna na 24.09.2021. (in Russian)]
2. Иванова Д.А. Гематологические реакции при лечении больных туберкулёзом. Туберкулёз и социально-значимые заболевания. 2014; 4: 56–65. [Ivanova D.A. Gematologicheskie reaktsii pri lechenii bol'nykh tuberkulezom. Tuberkulez i Sotsial'no-Znachimye Zabolevaniya. 2014; 4: 56–65. (in Russian)]
3. Thatoi P.K., Khadanga S. Pulmonary Tuberculosis and its hematological correlates. *Transworld Med J.* 2013; 1 (1): 11–13.
4. Колобовникова Ю.В., Уразова О.И., Новицкий В.В., Михеева К.О., Гончаров М.Д. Молекулярные механизмы формирования эозинофилии крови при туберкулёзе лёгких. Вестник Российской академии медицинских наук. 2012; 67 (5): 58–62. doi: 10.15690/vramn.v67i5.276. [Kolobovnikova Yu.V., Urazova O.I., Novitskii V.V., Mikhheeva K.O., Goncharov M.D. Molekulyarnye mekhanizmy formirovaniya eozinofilii krovi pri tuberkuleze legkikh. Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk. 2012; 67 (5): 58–62. doi: 10.15690/vramn.v67i5.276. (in Russian)]
5. Shareef H.A. Abnormalities of hematological parameters in newly diagnosed Pulmonary tuberculosis patients in Kirkuk city. *Pakistan Journal of Medical Sciences.* 2012; 20 (5): 1486–1492.
6. Kumar S., Saxena K., Pharcam I.J., Bio S., Singh U.N., Saxena R. Comparative study of acute proteins in case of Anemia of Chronic Disease (ACD) and Iron Deficiency Anemia (IDA) and its relationship with erythropoietin. *International Journal of Pharmacy and Biological Sciences.* 2013; 3 (3): 323–328.
7. Hasan Z., Cliff J.M., Dockrell H.M., Jamil B., Irfan M., Ashraf M., Hussain R. CCL2 responses to Mycobacterium tuberculosis are associated with disease severity in tuberculosis. *PLoS One.* 2009; 4(12):e8459. doi:10.1371/journal.pone.0008459.
8. Muzaifur T.M., Shaifuzain A.R., Imran Y., Haslina M.N. Hematological changes in tuberculous spondylitis patients at the Hospital Universiti Sains Malaysia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2008; 39 (4): 686–689.
9. Yaranal P.J., Umashankar T., Harish S.G. Hematological profile in pulmonary tuberculosis. *Int J Health Rehabil Sci.* 2013; 2 (1): 50–55.
10. Koju D., Rao B., Shrestha B., Shakra R., Makaju R. Occurrence of side effects from anti-tuberculosis drugs in urban Nepalese population under DOTS treatment. *Kathmandu University J. Sci. Eng Technol.* 2005; 1 (1): 1–2.
11. Остроумова О.Д., Шахова Е.Ю., Кочетков А.И. Лекарственно-индуцированная эозинофилия. Безопасность и риск фармакотерапии. 2019; 7 (4): 176–189. doi: 10.30895/2312-7821-2019-7-4-176-189. [Ostroumova O.D., Shahova E.Yu., Kochetkov A.I. Drug-Induced Eosinophilia. Safety and Risk of Pharmacotherapy. 2019; 7 (4): 176–189. doi: 10.30895/2312-7821-2019-7-4-176-189. (in Russian)]
12. Остроумова О.Д., Кравченко Е.В., Кочетков А.И. Лекарственно-индуцированная тромбоцитопения. Клиническая фармакология и терапия. 2019; 28 (4): 56–64. doi: 10.32756/0869-5490-2019-4-56-64. [Ostroumova O.D., Kravchenko E.V., Kochetkov A.I. Drug-induced thrombocytopenia. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. Clin Pharmacol Ther. 2019; 28(4):56-64. doi: 10.32756/0869-5490-2019-4-56-64. (in Russian)]
13. Kwon B.S., Kim Y., Lee S.H., Lim S.Y., Lee Y.J., Park J.S. et al. The high incidence of severe adverse events due to pyrazinamide in elderly patients with tuberculosis. *PLoS One.* 2020; 15 (7): e0236109. doi:10.1371/journal.pone.0236109.
14. Ramachandran G., Swaminathan S. Role of pharmacogenomics in the treatment of tuberculosis: a review. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2012; 5: 89–98. doi:10.2147/PGPM.S15454.
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 diplotyping. *Hum Genome Var.* 2020; 7 (13). doi: 10.1038/s41439-020-0101-7.
18. World Health Organization (WHO). Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity [Internet]. WHO; 2011. Available from: <http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>.
19. 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.
20. Лутвицкий П.Ф. Патология системы эритроцитов. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (4): 450–463. doi: 10.15690/vsp.v14.i4.1384.
- [Litvitsky P.F. Pathology in the System of Red Blood Cells. *Current Pediatrics.* 2015; 14 (4): 450–463. doi: 10.15690/vsp.v14.i4.1384. (in Russian)]
21. Abay F., Yalaw A., Shibabaw A., Enawgaw B. Hematological abnormalities of pulmonary tuberculosis patients with and without HIV at the University of Gondar Hospital, Northwest Ethiopia: a comparative cross-sectional study. *Tuberc Res Treat.* 2018; 30: 2018: 5740951. doi: 10.1155/2018/5740951.
22. Yaranal P.J., Umashankar T., Harish S.G. Hematological Profile in Pulmonary Tuberculosis. *International Journal of Health and Rehabilitation Sciences.* 2013; 2 (1): 50–55.
23. Mohammed Abaker Saeed Mohammed. Some hematological parameters among patients with pulmonary tuberculosis — Khartoum State. *Scholars Journal of Applied Medical Sciences.* 2016; 4 (1B): 99–111.
24. Рукавицын О.А. Анемия хронических заболеваний: отдельные аспекты патогенеза и пути коррекции. Онкогематология. 2016; 11 (1): 37–46. doi: 10.17650/1818-8346-2016-11-1-37-46. [Rukavitsyn O.A. Anemia of chronic diseases: the important aspects of pathogenesis and treatment. *Oncohematology.* 2016; 11 (1): 37–46. doi: 10.17650/1818-8346-2016-11-1-37-46. (in Russian)]
25. Будневский А. В., Овсянников Е. С., Воронина Е. В., Лабжания Н. Б., Жусина Ю. Г. Новые подходы к лечению анемии хронических заболеваний. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2018; 62 (3): 106–112. doi: 10.25557/0031-2991.2018.03.106-112. [Budnevskiy A.V., Ovsyannikov E.S., Voronina E.V., Labzhaniya N.B., Zhuzina Yu.G. New approaches to the treatment of anemia of chronic diseases. *Pathological Physiology and Experimental Therapy.* 2018; 62 (1): 106–112. doi: 10.25557/0031-2991.2018.03.106-112. (in Russian)]
26. Егорова Е.Н., Пустовалова Р.А., Горшкова М.А. Клинико-диагностическое значение эритроцитарных индексов, определяемых автоматическими гематологическими анализаторами. Верхневолжский медицинский журнал. 2014; 12 (3): 34–41. [Egorova E.N., Pustovalova R.A., Gorshkova M.A. Kliniko-diagnosticheskoe znachenie eritrotsitarnykh indeksov, opredelyaemykh avtomaticheskimi gematologicheskimi analizatorami. Verkhnevolzhskii Meditsinskii Zhurnal. 2014; 12 (3): 34–41. (in Russian)]
27. Peng He, Jin-Ping Hu, Huan Li, Xiu-Juan Tian, Li-Jie He, Shi-Ren Sun, Chen Huang. Red blood cell distribution width and peritoneal dialysis-associated peritonitis prognosis. *Ren Fail.* 2020; 42 (1): 613–621. doi: 10.1080/0886022X.2020.1786401.
28. Лямин А.В., Халиулин А.В., Исмагуллин Д.Д., Козлов А.В., Балдина О.А. Железо как эссенциальный фактор роста микобактерий. Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2016; 18 (5–2): 320–327. [Lyamin A.V., Khalilulin A.V., Ismatullin D.D., Kozlov A.V., Baldina O.A. Zhelezo kak essential'nyi faktor rosta mikobakterii. Izvestiya Samarskogo Nauchnogo Tsentra Rossiiskoi Akademii Nauk. 2016; 18 (5–2): 320–327. (in Russian)]
29. Абдуллаев Р.Ю., Комиссарова О.Г., Терентьева О.Р. Особенности обмена железа при туберкулёзе. Туберкулёз и болезни лёгких. 2021; 99 (3): 58–66. doi:10.21292/2075-1230-2021-99-3-58-66. [Abdullaev R.Yu., Komissarova O.G., Terentjeva O.R. Specific parameters of iron metabolism in tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2021; 99 (3): 58–66. doi:10.21292/2075-1230-2021-99-3-58-66. (in Russian)]
30. Орлов Ю.П., Говорова Н.В., Лукач В.Н., Батугаева Г.А., Клементьев А.В., Какуля Е.Н. Метаболизм железа в условиях инфекции. Обзор литературы. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2020; 1: 90–99. doi: 10.21320/1818-474X-2020-1-90-99. [Orlov Yu.P., Govorova N.V., Lukach V.N., Baitugaeva G.A., Klement'ev A.V., Kakulya E.N. Metabolizm zheleza v usloviyakh infektsii. Obzor literatury. Vestnik Intenzivnoi Terapii im. A.I. Saltanova. 2020; 1: 90–99. doi: 10.21320/1818-474X-2020-1-90-99. (in Russian)]
31. Абатуров А.Е., Крючко Т.А. Медикаментозное ограничение доступности ионов железа для патогенных бактерий (часть 1). Здоровье ребёнка. 2018; 13 (4): 416–424. doi: 10.22141/2224-0551.13.4.2018.137030. [Abaturov A.E., Kryuchko T.A. Medikamentoznoe ograniichenie dostupnosti ionov zheleza dlya patogennykh bakterii (chast' 1). Zdorov'e Rebenka. 2018; 13 (4): 416–424. doi: 10.22141/2224-0551.13.4.2018.137030. (in Russian)]
32. Тарасова Н.Е., Теплякова Е.Д. Феррокинетика и механизмы её регуляции в организме человека. Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2012; 1: 10–16. [Tarasova N.E., Teplyakova E.D. Ferrokinetika i mekhanizmy ee regulyatsii v organizme cheloveka. Zhurnal Fundamental'noi Meditsiny i Biologii. 2012; 1: 10–16. (in Russian)]
33. Бородулин Б.Е., Яковлева Е.В., Бородулина Е.А., Комиссарова О.Г. Обмен железа при туберкулёзе и железосодержащие химиотерапевтические препараты в его лечении. Наука и инновации в медицине. 2020; 5 (3): 193–196. doi: 10.35693/2500-1388-2020-5-3-193-196. [Borodulin B.E., Yakovleva E.V., Borodulina E.A., Komissarova O.G. Iron metabolism in tuberculosis and iron-containing chemotherapeutic drugs in its treatment. *Science & Innovations in Medicine.* 2020; 5 (3): 193–196. doi: 10.35693/2500-1388-2020-5-3-193-196. (in Russian)]
34. Maryam-Sadat Mirlohi, Alireza Ekrami, Saeed Shirali, Mehdi Ghobeishavi, Fatemeh Pourmotahtari. Hematological and liver toxicity of anti-tuber-

- culosis drugs. *Electron Physician*. 2016; 8 (9): 3005–3010. doi: 10.19082/3010.
35. *Mithiyane T, Millard J, Adamson J, Balakrishna Y, Connolly C, Owen A.* 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.
36. *Pasipanodya J.G., Srivastava S., Gumbo T.* Meta-analysis of clinical studies supports the pharmacokinetic variability hypothesis for acquired drug resistance and failure of antituberculosis therapy. *Clin Infect Dis*. 2012; 55 (2): 169–77. doi: 10.1093/cid/cis353.
37. *Hemanth Kumar A.K., Ramesh K., Kannan T., Sudha V., Hemalatha Haribabu, Lavanya J. et al.* N-acetyltransferase gene polymorphisms & plasma isoniazid concentrations in patients with tuberculosis. *Indian J Med Res*. 2017; 145 (1): 118–123. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_2013_15.

Информация об авторах

Краснова Наталья Михайловна — к. м. н., доцент, Медицинский институт «Северо-Восточный федеральный университет им. М. К. Аммосова», Якутск, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-4811-7801. SPIN-код: 8703-8169. Scopus Author ID: 57205162915

Ефременко Софья Геннадьевна — Научно-практический центр «Фтизиатрия» им. Е. Н. Андреева», Якутск, Российская Федерация.

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

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

Чертовских Яна Валерьевна — Республиканская клиническая больница № 3, Якутск, Российская Федерация. ORCID: 0000-0003-0941-8633. SPIN-код: 8485-9530

Алексеева Елизавета Александровна — Республиканская клиническая больница № 3, Якутск, Российская Федерация. ORCID: 0000-0001-6116-5720. SPIN-код: 8918-7035

Татаринова Ольга Викторовна — Республиканская клиническая больница № 3, Якутск, Российская Федерация. ORCID: 0000-0001-7717-9174. SPIN-код: 3346-0980

Готовцева Анна Ивановна — Научно-практический центр «Фтизиатрия» им. Е. Н. Андреева», Якутск, Российская Федерация. SPIN-код: 4490-6953

Проккопьев Егор Спиридонович — Научно-практический центр «Фтизиатрия» им. Е. Н. Андреева», Якутск, Российская Федерация. SPIN-код: 8046-5639

Кравченко Александр Фёдорович — Научно-практический центр «Фтизиатрия» им. Е. Н. Андреева», Якутск, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-9210-3407. SPIN-код: 3188-6796. Scopus Author ID: 7202732143

Венгеровский Александр Исаакович — Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация. ORCID: 0000-0001-5094-3742. SPIN-код: 8818-0543. Scopus Author ID: 6602839346

Сычёв Дмитрий Алексеевич — д. м. н., профессор, член-корр. РАН, ректор Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Москва, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-4496-3680. SPIN-код: 4525-7556. Scopus Author ID: 7801389135

About the authors

Natalia M. Krasnova — Ph. D. in medicine, M. K. Ammosov North-East Federal University, Yakutsk, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-4811-7801. SPIN: 8703-8169. Scopus Author ID: 57205162915

Sofia G. Efremenko — phthisiologist, E. N. Andreev Phthisiology Scientific and Practical Center, Yakutsk, Russian Federation

Nadezhda E. Evdokimova — phthisiologist, E. N. Andreev Phthisiology Scientific and Practical Center, Yakutsk, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-0187-280X. SPIN: 1169-5154

Olga I. Filippova — Head of the Department for Patients with Respiratory Tuberculosis, E. N. Andreev Phthisiology Scientific and Practical Center, Yakutsk, Russian Federation. ORCID: 0000-0003-4213-2901. SPIN: 4293-2220

Yana V. Chertovskikh — Head of the Personalized Medicine Center, Republican Clinical Hospital No. 3, Yakutsk, Russian Federation. ORCID: 0000-0003-0941-8633. SPIN code: 8485-9530

Elizaveta A. Alekseeva — biologist, Republican Clinical Hospital No. 3, Yakutsk, Russian Federation. ORCID: 0000-0001-6116-5720. SPIN: 8918-7035

Olga V. Tatarinova — D.Sc. in medicine, Republican Clinical Hospital No. 3, Yakutsk, Russian Federation. ORCID: 0000-0001-7717-9174. SPIN: 3346-0980

Anna I. Gotovtseva — Ph. D. in medicine, E. N. Andreev Phthisiology Scientific and Practical Center, Yakutsk, Russian Federation. SPIN-code: 4490-6953

Egor S. Prokopev — Ph. D. in medicine, E. N. Andreev Phthisiology Scientific and Practical Center, Yakutsk, Russian Federation. SPIN-code: 8046-5639

Alexander F. Kravchenko — D. Sc. in medicine, E. N. Andreev Phthisiology Scientific and Practical Center, Yakutsk, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-9210-3407. SPIN: 3188-6796. Scopus Author ID: 7202732143

Alexander I. Vengerovskiy — D. Sc. in medicine, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation. ORCID: 0000-0001-5094-3742. SPIN code: 8818-0543. Scopus Author ID: 6602839346

Dmitry A. Sychev — D. Sc. in medicine, Professor, Corresponding Member of the RAS, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-4496-3680. SPIN code: 4525-7556. Scopus Author ID: 7801389135