

[ДИ 66,1-76,7]; специфичность 97,1% [ДИ 94,4-99,8] (рис. 6).

Выводы. В исследовании установлено, что при деструктивных формах острого холецистита наблюдаются повышение IgG в 1,6 раза в сравнении с группой пациентов с недеструктивным холециститом ($p \leq 0,05$), а также увеличение уровня Ig M в 1,3 раза в сравнении с группой пациентов с недеструктивным холециститом. Изменение показателей IgA у пациентов с деструктивным холециститом в исследовании не отмечалось.

Литература

1. Енцова Л.Л. Значение показателей неспецифической иммунологической реактивности организма в оценке состояния больных холециститом до и после операции: дисс. ... канд. мед. наук: 03.00.07 / Л.Л. Енцова. – М., 1973. – 123 с.
2. Entsova L.L. The value of indicators of non-specific immunological reactivity of the body in assessing the condition of patients with cholecystitis before and after surgery: diss. ... cand. med. sciences: 03.00.07 / L.L. Yentsov. – M., 1973. – 123 p.
3. Ильченко А.А. Состояние местного и общего гуморального иммунитета при холецистолитиазе и билиарном «сладже» / А.А. Ильченко, Т.В. Вихрова, М.М. Зотова // Росс. гастроэнтерол. журн. – 2001. – № 1. – С. 10–14.
4. Ilchenko A.A. The state of local and general humoral immunity in cholecystolithiasis and biliary "sludge" / A.A. Ilchenko, T.V. Vikhrova, M.M. Zotova // Russ. gastroenterol. journal. – 2001. – No. 1. – P. 10-14.
5. Калыгина Т.А. Фагоцитарная активность лейкоцитов и тест восстановления нитросинего тетразолия у больных хроническим колитом и холециститом / Т.А. Калыгина, Н.Д. Болотова // Иммунологические нарушения при заболеваниях органов пищеварения: сб. научн. тр.; под ред. А.М. Ногаллера. – Рязань, 1981. – Т. 74. – С. 59–62.
6. Kalygina T.A. Phagocytic activity of leukocytes and the nitrosine tetrazolium recovery test in patients with chronic colitis and cholecystitis / T.A. Kalygina, N.D. Bolotova // Immunological disorders in diseases of the digestive system: coll. of scientific tr.; edited by A.M. Nogaller. – Ryazan, 1981. – Vol. 74. – P. 59-62.
7. Козлова Н.М. Состояние гуморального иммунитета при заболеваниях желчевыводящих путей / Н.М. Козлова // Бюллетень ВШНЦ СО РАМН. – 2006. – №5(51) – С. 93–96.
8. Kozlova N.M. The state of humoral immunity in diseases of the biliary tract / N.M. Kozlova // Bulletin of the All-Russian Scientific Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences, 2006. – №5 (51). – P. 93-96.
9. Котельникова Л.П. Диагностическая значимость иммуноглобулинов сыворотки крови и печеночной желчи / Л.П. Котельникова, Л.К. Буренкова // Первый Московский международный конгресс хирургов: Материалы конф. – М., 1995. – С. 325–326.
10. Kotelnikova L.P. Diagnostic significance of serum immunoglobulins and hepatic bile / L.P. Kotelnikova, L.K. Burenkova // The first Moscow International. Congress of Surgeons: Materials of conf. – M., 1995. – P. 325-326.
11. Левкоева Л.Г. Изучение циркулирующих иммунных комплексов при хронических заболеваниях пищеварительного тракта / Л.Г. Левкоева, Г.А. Елисеева // Иммунологические нарушения при заболеваниях органов пищева-
12. Levkoeva L.G. The study of circulating immune complexes in chronic diseases of the digestive tract / L.G. Levkoeva, G.A. Eliseeva // Immunological disorders in diseases of the digestive organs: Collection of scientific tr.; Edited by A.M. Nogaller. – Ryazan, 1981. – Vol. 74. – P. 22-24.
13. Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа качественных признаков в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ spss / В.А. Мудров // Забайкальский медицинский вестник - 2020. – №1. – С.151-163. https://doi.org/10.52485/19986173_2020_1_140
14. Mudrov V.A. Algorithms for statistical analysis of qualitative features in biomedical research using the spss software package / V.A. Mudrov // Zabaikalsky meditsinicheskii vestnik - 2020. – No. 1. – P. 151-163. https://doi.org/10.52485/19986173_2020_1_140
15. Пальцев М.А. Патологическая анатомия / М.А. Пальцев, Н.М. Аничков. – М.: Медицина, 2000. – 528 с.
16. Palcev M.A. Pathological anatomy / M.A. Fingers, N.M. Anichkov. – M.: Medicine, 2000. – 528 p.
17. Хирургическая помощь в Российской Федерации в период пандемии – основные итоги 2020 года / А.Ш. Ревишвили, В.Е. Оловянный, В.П. Сажин, М.М. Анищенко // Хирургия. Журнал им Н.И. Пирогова. – 2021. – №12. – С.5-14. <https://doi.org/10.17116/hirurgia20211215>
18. Surgical care in the Russian Federation during the pandemic – the main results of 2020 / A.Sh. Revishvili, V.E. Olovyan, V.P. Sazhin, M.M. Anishchenko // Surgery. N.I. Pirogov journal named after – 2021. – No. 12. – P. 5-14. <https://doi.org/10.17116/hirurgia20211215>
19. Kerr M.A. Function of immunoglobulin A in immunity / M.A. Kerr // Gut. – 2000. – Vol. 47. – P. 751–752.

DOI 10.25789/YMJ.2022.79.06

УДК 616-002.5:615.281

НИКОЛАЕВ Вячеслав Михайлович – к.б.н., с.н.с. Якутского науч. центра комплексных медицинских проблем, Nikolaev1126@mail.ru; **КРАСНОВА Наталия Михайловна** – к.м.н., доцент Медицинского СВФУ им. М.К. Аммосова, г. Якутск, krasnova14@mail.ru; **РУМЯНЦЕВ Егор Константинович** – м.н.с. ЯНЦ КМП, tzeentch1993@mail.ru; **ПРОКОПЬЕВ Егор Спиридонович** – директор НПЦ «Фтизиатрия» им. Е.Н. Андреева, г.Якутск, ftiziatria-2010@mail.ru; **КРАВЧЕНКО Александр Федорович** – д.м.н., зам. директора по МПАУ НПЦ «Фтизиатрия» им. Е.Н. Андреева, kravchenkoaf@tub.ykt.ru; **СОФРОНОВА Саргылана Ивановна** – к.м.н., гл.н.с.-руковод. отдела ЯНЦ КМП, sara2208@mail.ru; **СЫЧЕВ Дмитрий Алексеевич** – д.м.н., акад. РАН, ректор, проф. ФГБОУ ДПО Российская мед. академия непрерывного проф. образования Минздрава России, г. Москва, gmaro@tmaro.ru.

В.М. Николаев, Н.М. Краснова, Е.К. Румянцев, Е.С. Прокопьев, А.Ф. Кравченко, С.И. Софронова, Д.А. Сычев

СВЯЗЬ ДЕЛЕЦИОННЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ *GSTT1* И *GSTM1* С ПОВЫШЕНИЕМ АКТИВНОСТИ ПЕЧЕНОЧНЫХ ТРАНСАМИНАЗ В КРОВИ ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНУЮ ЛЕКАРСТВЕННУЮ ТЕРАПИЮ

Результаты нашего исследования показали, что носительство сочетания делеционных генотипов в генах *GSTM1* и *GSTT1* статистически значимо повышает активность АЛТ и АСТ при противотуберкулезной терапии у пациентов якутской национальности. Увеличение уровней АЛТ и АСТ в крови указывает на вероятность гепатоцеллюлярного повреждения печени при проведении противотуберкулезной терапии у носителей сочетания делеционных генотипов (*GSTM1(del)/GSTT1(del)*) фермента глутатион-S-трансферазы.

Ключевые слова: глутатион-S – трансфераза, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, делеционный полиморфизм, туберкулез, изониазид.

The results of our study showed that the carriage of a combination of deletion genotypes in the *GSTM1* and *GSTT1* genes statistically significantly increases the activity of ALT and

AST during anti-tuberculosis therapy in Yakut patients. An increase in the levels of ALT and AST in the blood indicates the likelihood of hepatocellular liver damage during anti-tuberculosis therapy in carriers of a combination of deletion genotypes (*GSTM1*(del)/*GSTT1*(del)) of the glutathione-S transferase enzyme.

Keywords: glutathione-S transferase, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, deletion polymorphism, tuberculosis, isoniazid.

Введение. Туберкулез является одним из самых распространенных инфекционных заболеваний во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно около 10 млн чел. в мире заболевают туберкулезом, примерно 1,4 млн из них умирает, смертность от этого заболевания составляет около 14% [21]. Несмотря на это, в Российской Федерации отмечается стабилизация и стойкая тенденция к снижению показателей заболеваемости и смертности от туберкулеза. В России в 2020 г. заболеваемость туберкулезом составила 32,4 случая на 100 тыс. населения [10]. Среди пациентов с впервые установленным диагнозом активный туберкулез большую часть составляют больные туберкулезом органов дыхания. По данным И.А. Васильевой и соавт., в 2022 г. пандемия новой коронавирусной инфекции внесла свой негативный вклад в клиническую структуру туберкулеза. Отмечался рост доли впервые выявленных больных туберкулезом с деструкцией легочной ткани, массивным бактериовыделением и фиброзно-кавернозным туберкулезом [2]. Поэтому в настоящее время наряду с противозаразными и профилактическими мероприятиями в борьбе с эпидемией туберкулеза важную роль играет эффективная противотуберкулезная медикаментозная терапия.

Согласно утвержденным клиническим рекомендациям комбинированная противотуберкулезная терапия изониазидом, рифампицином, пиразинамидом и этамбутолом назначается пациентам с впервые выявленным туберкулезом при установленной чувствительности микобактерий туберкулеза к изониазиду и рифампицину, а также пациентам без бактериовыделения и риска развития множественной лекарственной устойчивости возбудителя [6, 8]. Противотуберкулезная терапия данными лекарственными препаратами может вызывать ряд нежелательных побочных реакций, что может ухудшить результаты лечения. По литературным данным, при лечении туберкулеза нежелательные побочные реакции возникают в 7-69% случаев [42], доля серьезных побочных реакций достигает 22,2%, полная отмена лекарственной терапии требуется в

7,4% случаев [16]. Гепатотоксическая реакция (лекарственное поражение печени) является основной побочной реакцией на противотуберкулезную терапию [5] и причиной отмены препаратов [3]. Наиболее часто, в 10–20% случаев, гепатотоксическая реакция проявляется транзиторным повышением активности аминотрансфераз в плазме крови [1, 29]. Существует много факторов, приводящих к развитию и прогрессированию гепатотоксического эффекта противотуберкулезных препаратов: возраст, пол, ранее существовавшие заболевания печени, этническая принадлежность, хронические интоксикации и т.д. [37, 38, 40, 41, 50].

В настоящее время активно изучается роль генов, контролирующих синтез и работу ферментов метаболизма лекарственных средств, в частности изоферментов цитохрома P450 (*CYP2D6*, *CYP2C9*, *CYP2C19*) и ферментов II фазы биотрансформации (N-ацетилтрансферазы (*NAT2*), УДФ-глюкуронилтрансферазы (*UGT*), тиопуринметилтрансферазы (*TPMT*), глутатион S-трансферазы (*GST*) и т.д.). В последние годы изучается влияние на фармакокинетику лекарств полиморфизма генов транспортеров лекарственных средств: транспортеров органических анионов (*SLCO1B1*, *OAT-1*, *OAT-3*), транспортеров органических катионов (*OCT-1*) и гликопротеина-P (*ABCB1*). Именно полиморфизм генов обуславливает индивидуальный фармакологический ответ – резистентность (низкая эффективность или вообще ее отсутствие) или развитие неблагоприятной побочной реакции при применении лекарственных средств, в том числе противотуберкулезных [9].

Изониазид является одним из самых эффективных противотуберкулезных препаратов для лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза, однако он обладает широким спектром нежелательных побочных реакций, среди которых – индуцированное поражение печени. Гепатотоксичность изониазида обусловлена высокой токсичностью препарата, в химической структуре которого содержится гидразидная группа – C(O)-NHNH и его метаболиты – гидразин и ацетилгидразин [11].

В организме изониазид метаболи-

зируется путем ацетилирования с участием фермента *NAT2*. Исследования, оценивающие метаболизм изониазида у пациентов с туберкулезом, показали наличие множества однонуклеотидных замен в структурной области гена *NAT2*, обуславливающих генетические изменения активности фермента [7], приводящие к понижению или, напротив, повышению скорости метаболизма изониазида.

В настоящее время устанавливается влияние полиморфизмов генов ферментов системы биотрансформации *CYP2E1* и *GST* на частоту развития гепатотоксических реакций при применении изониазида [11].

GST – фермент, участвующий в процессе детоксикации. *GST* осуществляет конъюгацию сульфгидрильной группы глутатиона с ксенобиотиками или их метаболитами, образовавшимися в I фазе биотрансформации. Конъюгации с глутатионом подвергаются ксенобиотики с различной химической структурой, в том числе и изониазид. *GST* существуют в нескольких изоформах, различающихся тканеспецифичной экспрессией. *GSTT1* и *GSTM1* – наиболее важные ферменты семейства *GST* [9]. Существует ряд работ, в которых исследовалась и установлена роль делеционных генотипов *GSTM1* и *GSTT1*, как по отдельности, так и в сочетании с увеличением частоты возникновения нежелательных побочных реакций при применении лекарственных средств [4]. Однако полученные данные о влиянии носительства нулевых гомозиготных генотипов *GSTM1* и *GSTT1* на риск развития гепатотоксических реакций, индуцированных противотуберкулезными препаратами [14], неоднозначные и противоречивые.

Цель исследования – изучить влияние полиморфных генов *GSTM1* и *GSTT1* на активность аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы в сыворотке крови у пациентов с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания.

Материал и методы исследования. Ретроспективное сравнительное одноцентровое когортное исследование проведено на базе Государственного бюджетного учреждения Республики Саха (Якутия) «Научно-практи-

ческий центр «Фтизиатрия» им. Е.Н. Андреева. Протокол исследования рассмотрен и одобрен этическим комитетом при ГБУ РС(Я) НПЦ «Фтизиатрия».

В исследовании участвовали 53 пациента (группа 1) якутской национальности с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания, госпитализированных в терапевтическое отделение. Среди них были 23 (44%) женщины и 30 (56%) мужчин в возрасте $41,4 \pm 4,2$ года. Критерии включения: 1) впервые в жизни выявленный туберкулез органов дыхания; 2) возраст 18 лет и старше; 3) интенсивная фаза противотуберкулезной химиотерапии с обязательным включением изониазида; 4) наличие подписанного информированного согласия пациента. Критерии исключения: генерализованный туберкулез, ВИЧ-инфекция, наличие злокачественных новообразований, беременность, длительность интенсивной фазы менее 60 дней. В соответствии с клиническими рекомендациями все пациенты в интенсивной фазе лечения туберкулеза 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); пиразинамид в дозе 25–30 мг/кг/сут (более 2500 мг/сут) [6].

Группу контроля (группа 2) составили 74 условно-здоровых добровольца якутской национальности в возрасте $41,7 \pm 3,2$ года, 41 (55%) мужчина и 33 (45%) женщины, подписавшие информированное согласие.

Для генотипирования из цельной крови выделяли ДНК стандартным двухэтапным методом фенольно-хлороформной экстракции. Образцы ДНК были протипированы по делеционным полиморфизмам генов биотрансформации: *GSTT1* и *GSTM1*, которые кодируют соответственно ферменты

глутатион-S-трансферазы $\theta 1$ и $\mu 1$. Типирование образцов по генам *GSTT1* и *GSTM1* проводили с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) по методике, описанной в работе Zehra и соавт. (2018).

Визуализацию результатов осуществляли электрофоретически в 3%-ном агарозном геле с добавлением бромистого этидия. Результаты ПЦР просматривали в проходящем УФ-свете на трансиллюминаторе. Наличие делеционных полиморфизмов генов *GSTM1* и *GSTT1* определяли по отсутствию соответствующих фрагментов: 219 п.н. – для *GSTM1* и 459 п.н. – для *GSTT1*. Наличие этих фрагментов свидетельствует о присутствии, по крайней мере, одной нормальной (без делеции) копии генов. В качестве внутреннего контроля использовали β -глобулин с фрагментом 268 п.н. Свидетельством проведения успешного ПЦР анализа являлось наличие амплификата размером 268 п.н. гена β -глобулина.

Однократно активность АЛТ, АСТ в сыворотке крови определяли на автоматическом биохимическом анализаторе XL-640 (Erba Lachema, Чехия) с

помощью реагентов XL System Pack® (ERBA Mannheim, Чехия). У всех участников исследования утром натощак из локтевой вены забирали 8–9 мл крови в вакуумные пробирки без наполнителя (Zhejiang Gongdong Medical Technology Co., Ltd, Китай).

Статистическую обработку проводили с помощью пакета программ SPSS 11,5 for Windows и Microsoft Excel. Данные дискриптивного анализа представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее значение, m – стандартная ошибка среднего значения. Значимость различий оценивали с помощью критерия Манна-Уитни. Сравнение частоты генотипов в группах больных и здоровых лиц осуществляли с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Пациенты (группа 1) и условно-здоровые добровольцы (группа 2) были сопоставимы по возрасту ($U=97,0$; $p=0,65$) и полу ($\chi^2=0,45$; $p=0,2$).

Анализ ассоциации делеционных полиморфизмов генов *GSTM1* и *GSTT1* с туберкулезом показал, что между исследуемыми группами паци-

Таблица 1

Частота полиморфных делеционных генотипов *GSTM1* и *GSTT1* у пациентов с туберкулезом органов дыхания и условно-здоровых добровольцев

Полиморфные варианты	Группа 1, (n=53), n (%)	Группа 2, (n=74), n (%)	χ^2	Уровень значимости
<i>GSTM1</i> (del)	22 (41)	29 (39)	0,07	0,79
<i>GSTT1</i> (del)	27 (51)	32 (43)	0,73	0,39
<i>GSTM1</i> (del) / <i>GSTT1</i> (del)	11 (21)	13 (17)	0,20	0,65
<i>GSTM1</i> (+) / <i>GSTT1</i> (+)	15 (28)	26 (35)	0,20	0,65
<i>GSTM1</i> (+) / <i>GSTT1</i> (del)	16 (30)	19 (26)	0,31	0,57
<i>GSTM1</i> (del) / <i>GSTT1</i> (+)	11 (21)	16 (22)	0,01	0,90

Таблица 2

Активность АЛТ и АСТ в сыворотке крови у пациентов, получающих противотуберкулезную терапию, и здоровых добровольцев по делеционным генотипам *GSTM1* и *GSTT1*

Полиморфные варианты	Группа 1 (n=53)		Группа 2 (n=74)		АЛТ	АСТ
	АЛТ, ед/л	АСТ, ед/л	АЛТ, ед/л	АСТ, ед/л	уровень значимости	уровень значимости
<i>GSTM1</i> (del)	$69,22 \pm 33,29$	$38,04 \pm 6,97$	$27,88 \pm 2,79$	$29,69 \pm 4,52$	0,18	0,52
<i>GSTT1</i> (del)	$60,61 \pm 23,87$	$41,74 \pm 10,28$	$31,41 \pm 4,37$	$31,91 \pm 5,09$	0,51	0,51
<i>GSTM1</i> (del)/ <i>GSTT1</i> (del)	$92,45 \pm 52,64^*$	$42,86 \pm 10,35$	$24,83 \pm 4,56$	$23,83 \pm 1,84$	0,04	0,54
<i>GSTM1</i> (+)/ <i>GSTT1</i> (+)	$19,95 \pm 2,52$	$21,66 \pm 2,10$	$29,38 \pm 3,88$	$27,25 \pm 2,09$	0,65	0,13
<i>GSTM1</i> (+)/ <i>GSTT1</i> (del)	$36,12 \pm 11,64$	$40,89 \pm 16,76$	$34,42 \pm 6,50$	$29,28 \pm 3,31$	0,68	0,21
<i>GSTM1</i> (del)/ <i>GSTT1</i> (+)	$30,50 \pm 8,70$	$30,00 \pm 6,89$	$28,65 \pm 3,60$	$26,04 \pm 1,24$	1,00	0,98

* $p < 0,05$.

ентов и здоровых не было обнаружено отличий частоты генотипов *GSTM1* и *GSTT1*, а также между их сочетаниями (табл. 1).

У пациентов, являющихся носителями двойного делеционного генотипа *GSTM1(del)/GSTT1(del)*, уровень АЛТ в сыворотке крови определялся значительно выше, чем у здоровых добровольцев с таким же генотипом. По другим генотипам гена *GST* и его сочетаний значимых различий среди 1-й и 2-й групп не установлено (табл. 2).

При сравнении уровня активности ферментов АЛТ и АСТ среди пациентов нами установлено статистически значимое увеличение активности трансаминаз ($p=0,038$ и $p=0,047$ соответственно) у носителей двойного делеционного генотипа генов *GSTM1* и *GSTT1*, по сравнению с носителями генотипов, не имеющих делеций в этих генах (табл. 2). Сравнение активности АЛТ и АСТ у носителей остальных вариантов делеционных генотипов и их сочетаний в группе больных нами не установлено.

Основные пути метаболизма изониазида включают реакцию ацетилирования ферментом NAT2 с образованием N-ацетилизоназида, а также гидролиз ферментом амидазой с образованием гидразина и сопутствующим образованием изоникотиновой кислоты. N-ацетилизоназид гидролизуется амидазой до токсического метаболита ацетилгидразина и изоникотиновой кислоты. Ацетилгидразин может быть дополнительно гидролизован амидазой до гидразина и ацетилирован NAT2 до диацетилгидразина. Низкая активность фермента NAT2 приводит к накоплению ацетилгидразина, который окисляется при участии изофермента цитохрома P450 CYP2E1 в токсичные реакционноспособные метаболиты [7]. Образующиеся при участии фермента CYP2E1 потенциально опасные электрофильные метаболиты изониазида могут быть обезврежены ферментом GST путем конъюгации сульфгидрильной группы глутатиона с метаболитами [12]. Конъюгация с глутатионом опасных метаболитов облегчает их выведение из организма и, таким образом, снижает вероятность токсичности.

В организме человека различают 7 классов цитозольных ферментов GST (α , μ , π , θ , σ , ω , ζ), в которые входят 17 изоформ фермента, каждый кодируется отдельным геном или группой генов, расположенных на разных хромосомах. Изоферменты GST характеризуются широкой субстратной специфичностью, часто их специфич-

ность перекрывается. Так, например, изоферменты GSTA-класса преимущественно связываются с гидроперекисью кумола, GSTM-класса – эпоксидами, GSTP-класс – этакриновой кислотой [19] и т.д.

Наиболее изученными являются гены *GSTM1* и *GSTT1*, поскольку известны их обширные делеционные полиморфизмы размером 16kb и 54-kb соответственно, которые приводят к полному отсутствию белковых продуктов. Дефицит активности фермента GST из-за гомозиготных нулевых мутаций в локусах *GSTM1* и *GSTT1* модулирует восприимчивость к гепатотоксичности, вызванной лекарствами и ксенобиотиками.

Каждый орган обладает уникальным набором изоферментов GST. Так, ген *GSTM1* экспрессируется в 116 тканях и клетках, а экспрессия гена *GSTT1* обнаружена только в 9 тканях человека, согласно базе данных консорциума UniProt [<https://www.uniprot.org>]. В основном оба гена экспрессируются главным образом в печени, занимая ключевое положение в детоксикации и метаболизме большого числа ксенобиотиков.

Некоторые исследователи представили доказательства того, что гомозиготные делеционные мутации этих генов повышают риск повреждения печени, вызванного такими препаратами, как тропгитазон [22, 48], такрин [39], карбамазепин [46] и т.д. Однако до сих пор неясно, являются ли нулевые генотипы *GSTM1* и *GSTT1* генетическими предикторами повреждения печени при применении противотуберкулезных препаратов.

Имеющиеся исследования по данной проблеме являются весьма противоречивыми. Так, установлено, что гомозиготный нулевой полиморфизм *GSTT1* может быть фактором риска гепатотоксичности, вызванной противотуберкулезными препаратами, у представителей европеоидной расы [25]. При этом наличие, по крайней мере, одного функционального аллеля *GSTM1* значительно чаще встречалось среди групп с более высокой степенью гепатотоксичности противотуберкулезных препаратов у бразильцев [32]. Напротив, *GSTT1* и *GSTM1* не были связаны с повышенным повреждением печени, вызванным противотуберкулезными препаратами, в популяции Индии, Кореи [15, 24] и Китая [44]. Показано, что нулевой генотип гена *GSTT1* повышает риск лекарственного поражения печени, в частности, вследствие применения изониазида [34].

Вероятно, противоречивые данные связаны с высокой степенью неоднородности частот делеционных генотипов генов *GSTM1* и *GSTT1* среди разных этнических популяций в мире [35]. Делеция *GSTT1* обнаружена у 20% европеоидов и 80% азиатов. В то время как нулевой генотип *GSTM1* выявляется у 38-67% представителей европеоидной расы, у 33-63% жителей Восточной Азии и у 22-35% африканцев и афроамериканцев [36].

И наконец, проведенный Li et al. [26] метаанализ показал, что полиморфизм *GSTM1* связан с повышенным риском гепатотоксичности, ассоциированной с приемом противотуберкулезных препаратов во всей популяции, особенно среди выходцев из Восточной Азии. При этом статистически значимой связи между полиморфизмом *GSTT1* и риском гепатотоксичности не наблюдалось. Авторы данной работы высказали предположение, что детоксикация противотуберкулезных препаратов в большей степени проходит при участии фермента *GSTM1*, а фермент *GSTT1* способен только частично компенсировать отсутствие *GSTM1*. Исследователи Tang et al. [43], Yang et al. [49] в своих работах пришли к похожим выводам.

В отличие от предыдущих исследований в нашей работе не установлена четкая зависимость повышения уровня АЛТ и АСТ у носителей делеционного генотипа *GSTM1* и/или *GSTT1*. Однако в группе пациентов с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания носительство двойного делеционного генотипа *GSTM1(del)/GSTT1(del)* приводило к статистически значимому повышению активности АЛТ и АСТ на фоне противотуберкулезной терапии, по сравнению с носителями генотипов, не имеющих делеций.

Вероятно, в популяции якутов гены *GSTM1* и *GSTT1* в равной степени способны участвовать в детоксикации лекарственных препаратов, используемых при лечении туберкулеза, т.е. в случае отсутствия одного фермента другой полностью способен компенсировать его отсутствие. Поскольку наше исследование является предварительным, выполненным на небольшом материале, нуждается в дальнейшем исследовании.

Кроме того, были интересны результаты, полученные в группе здоровых добровольцев. Нами наблюдалась тенденция к повышению уровней трансаминаз в организме носителей делеционного генотипа гена *GSTT1*, а также в сочетании с *GSTM1(+)*/

GSTT1(del). Вероятно, это является свидетельством того, что ген *GSTT1* имеет большее значение в детоксикации эндогенных метаболитов в отличие от гена *GSTM1*.

Таким образом, предварительные результаты нашего исследования показали, что носительство сочетания делеционных генотипов в генах *GSTM1* и *GSTT1* статистически значимо повышает активность АЛТ и АСТ при противотуберкулезной терапии у пациентов якутской национальности. Увеличение уровней АЛТ и АСТ в крови указывает на вероятность гепатоцеллюлярного повреждения печени при проведении противотуберкулезной терапии у носителей сочетания делеционных генотипов (*GSTM1(del)/GSTT1(del)*) фермента глутатион-S-трансферазы.

Литература

1. Бабушкина А.А. Некоторые параметры функционального состояния печени в интенсивной фазе противотуберкулезной химиотерапии у пациентов Тюменского ОПТД / А.А. Бабушкина, И. Н. Охотина, С.П. Черкасова // Медицинская наука и образование Урала. – 2020. – Т. 21. – № 1(101). – С. 107-110.
2. Babushkina, A. A. Some parameters of the functional state of the liver in the intensive phase of anti-tuberculosis chemotherapy in patients of the Tyumen OPTD / A.A. Babushkina, I.N. Okhotina, S.P. Cherkasova // Medical Science and Education of the Urals. – 2020. – Т. 21, № 1 (101). – P. 107-110.
3. Васильева И.А. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в годы пандемии COVID-19 – 2020-2021 гг. / И.А. Васильева, В.В. Тестов, С.А. Стерликов // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т. 100, № 3. – С. 6-12. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-3-6-12>
4. Vasilyeva I.A. Epidemiological situation in tuberculosis during the years of the COVID-19 pandemic - 2020-2021 / I.A. Vasilyeva, V.V. Testov, S.A. Sterlikov // Tuberculosis and lung diseases. – 2022. – Т. 100, No. 3. – P. 6-12. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-3-6-12>
5. Влияние типа ацетилирования на частоту гепатотоксичности изониазида у пациентов с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания / Н.М. Краснова, Н.Е. Евдокимова, А.А. Егорова [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2020. – Т. 65, № 7-8. – С. 31-36.
6. Influence of the type of acetylation on the frequency of isoniazid hepatotoxicity in patients with newly diagnosed respiratory / Krasnova N.M. Evdokimova N.E. Egorova A.A. [et al.] // Antibiotics and chemotherapy. 2020. V. 65. No. 7-8. – P. 31-36
7. Возможности клинической фармакогенетики в персонализированном применении антибактериальных лекарственных средств / Е.И. Кондратьева, О.Г. Новоселова, Н.В. Петрова [и др.] // Медицинская генетика. – 2015. – Т. 14, №12(162). – С. 11-20.
8. Possibilities of clinical pharmacogenetics in the personalized use of antibacterial drugs / E.I. Kondratyeva, O.G. Novoselova, N.V. Petrova et al. // Medical genetics. – 2015. – Т. 14. – No. 12 (162). – P. 11-20
9. Иванова Д.А. Нежелательные побочные реакции при лечении больных туберкулезом / Д.А. Иванова // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 6. – С. 60–9.
10. Ivanova D.A. Undesirable adverse reactions in the treatment of patients with tuberculosis / D.A. Ivanova // Tuberculosis and Lung Diseases 2011. No. 6. – P. 60–9.
11. Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых». 2020.
12. Clinical guidelines Tuberculosis in adults, 2020.
13. Краснова Н.М. Изониазид-индуцированное поражение печени: фармакогенетические аспекты / Н.М. Краснова, В.М. Николаев // Российский журнал персонализированной медицины. – 2022. – Т. 2, №3. – С. 38-46. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-3-38-46
14. Krasnova N.M. Isoniazid-induced liver injury: pharmacogenetic aspects / N.M. Krasnova, V.M. Nikolaev // Russian Journal of Personalized Medicine. 2022;2(3):38-46. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-3-38-46
15. Приказ Минздрава РФ от 05.04.2019 № 199 «Об утверждении ведомственной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми инфекционными заболеваниями»
16. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of April 5, 2019 No. 199 "On approval of the departmental target program "Prevention and control of socially significant infectious diseases"
17. Прикладная фармакогенетика / Д.А. Сычев, Ш.П. Абдуллаев, А.С. Аметов [и др.]; под ред. д.м.н., проф., член-корр. РАН Д.А. Сычева. – М.: Триада, 2021. – 496 с.
18. Applied pharmacogenetics: monograph / Sh.P. Abdullaev, D.A. Sychev A.S. Ametov [et al.]; under the editorship of d.m.s., professor, corresponding member. RAS D.A. Sychev. – M.: Triada, 2021. – 496 p.
19. Российский статистический ежегодник. 2021: Стат.сб. / Росстат. – P76 М., 2021 – 692 с. <https://rosstat.gov.ru/folder/210/document/12994>.
20. [Russian statistical yearbook. 2021: Stat. / Rosstat. – P76 M., 2021 – 692 p. <https://rosstat.gov.ru/folder/210/document/12994>.]
21. Сналина Н.Е. Генетические предикторы гепатотоксичности изониазида / Н.Е. Сналина, Д.А. Сычев // Молекулярная медицина. – 2018. – №2. <https://doi.org/10.29296/24999490-2018-02-04>
22. Snalina N.E., Sychev D.A. Genetic predictors of isoniazid hepatotoxicity // Molecular Medicine. 2018; (2): <https://doi.org/10.29296/24999490-2018-02-04>
23. Степанова Н.А. Синдром интоксикации у больных туберкулезом легких в зависимости от полиморфизма генов системы глутатионтрансфераз / Н.А. Степанова, Х.М. Галимзянов, Б.И. Кантемирова // Журнал инфектологии. – 2017. – Т. 9, №2. – С. 13-16. DOI:10.22625/2072-6732-2017-9-2-13-16.
24. Stepanova N.A., Galimzyanov Kh.M., Kantemirova B.I. Syndrome of intoxication in patients with pulmonary tuberculosis depending on the polymorphism of the genes of the glutathione transferase system // Journal of Infectology. – 2017. – V.9. – No. 2. – P. 13-16. DOI:10.22625/2072-6732-2017-9-2-13-16
25. Antituberculosis Agents. In: LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; September 22, 2017.
26. Chanhom N, Wattanakapayakit S, Satproedprai N, et al. CYP2E1, GSTM1, and GSTT1 genetic polymorphisms and their associations with susceptibility to antituberculosis drug-induced liver injury in Thai tuberculosis patients. *Heliyon*. 2021;7(4):e06852. Published 2021 Apr 20. doi:10.1016/j.heliyon.2021.e06852
27. Chatterjee S, Lyle N, Mandal A, Kundu S. GSTM1 and GSTM1 gene deletions are not associated with hepatotoxicity caused by antitubercular drugs. *J Clin Pharm Ther*. 2010;35(4):465-470. doi:10.1111/j.1365-2710.2009.01101.x
28. Borisov S.E. et al. Effectiveness and safety of the bedaquiline-containing six-month chemotherapy regimens in pulmonary tuberculosis patients. // *Tuberculosis and socio-important diseases*. – 2015. – № 3. – P. 30-49.
29. Ginsberg G, Smolenski S, Hattis D, Guyton KZ, Johns DO, Sonawane B. Genetic Polymorphism in Glutathione Transferases (GST): Population distribution of GSTM1, T1, and P1 conjugating activity. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2009;12(5-6):389-439. doi:10.1080/10937400903158375
30. Hassan HM, Guo HL, Yousef BA, Luyong Z, Zhenzhou J. Hepatotoxicity mechanisms of isoniazid: A mini-review. *J Appl Toxicol*. 2015;35(12):1427-1432. doi:10.1002/jat.3175
31. Hayes JD, McLellan LI. 1999. Glutathione and glutathione-dependent enzymes represent a co-ordinately regulated defence against oxidative stress. *Free Radic. Res*. 31:273–300
32. Huang YS. Genetic polymorphisms of drug-metabolizing enzymes and the susceptibility to antituberculosis drug-induced liver injury. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2007;3(1):1-8. doi:10.1517/17425255.3.1.1
33. <https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/tuberculosis>
34. Ikeda T. Drug-induced idiosyncratic hepatotoxicity: prevention strategy developed after the troglitazone case. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2011;26(1):60-70. doi:10.2133/dmpk.dmpk-10-rv-090
35. Jokhadze T, Buadze T, Gaiozishvili M, Kiria N, Khujadze I, Lezhava T. *Georgian Med News*. 2019;(296):111-116.
36. Kim SH, Yoon HJ, et al. GSTM1 and GSTM1 null mutations and adverse reactions induced by antituberculosis drugs in Koreans. *Tuberculosis (Edinb)*. 2010;90(1):39-43. doi:10.1016/j.tube.2009.12.001
37. Leiro V, Fernández-Villar A, Valverde D, et al. Influence of glutathione S-transferase M1 and T1 homozygous null mutations on the risk of antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in a Caucasian population. *Liver Int*. 2008;28(6):835-839. doi:10.1111/j.1478-3231.2008.01700.x
38. Li C, Long J, Hu X, Zhou Y. GSTM1 and GSTT1 genetic polymorphisms and risk of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity: an updated meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013;32(7):859-868. doi:10.1007/s10096-013-1831-y
39. Liu F, Jiao AX, Wu XR, et al. Impact of glutathione S-transferase M1 and T1 on anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity in Chinese pediatric patients. *PLoS One*. 2014;9(12):e115410. Published 2014 Dec 19. doi:10.1371/journal.pone.0115410
40. Meng X, Maggs JL, Usui T, et al. Auto-oxidation of Isoniazid Leads to Isonicotinic-Lysine Adducts on Human Serum Albumin. *Chem Res Toxicol*. 2015;28(1):51-58. doi:10.1021/tx500285k
41. 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
42. Metushi IG, Cai P, Zhu X, Nakagawa T, Uetrecht JP. A fresh look at the mechanism of isoniazid-induced hepatotoxicity. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;89(6):911-914. doi:10.1038/clpt.2010.355

31. Metushi IG, Hayes MA, Uetrecht J. Treatment of PD-1(-/-) mice with amodiaquine and anti-CTLA4 leads to liver injury similar to idiosyncratic liver injury in patients. *Hepatology*. 2015;61(4):1332-1342. doi:10.1002/hep.27549

32. Monteiro TP, El-Jaick KB, Jeovanio-Silva AL, et al. The roles of GSTM1 and GSTT1 null genotypes and other predictors in anti-tuberculosis drug-induced liver injury. *J Clin Pharm*

Ther. 2012;37(6):712-718. doi:10.1111/j.1365-2710.2012.01368.x

33. O'Connor C, Brady MF. Isoniazid. In: StatPearls. *Treasure Island (FL)*: StatPearls Publishing; April 8, 2022.

34. Perwitasari DA, Atthobari J, Wilffert B. Pharmacogenetics of isoniazid-induced hepatotoxicity. *Drug Metab Rev*. 2015;47(2):222-228. doi:10.3109/03602532.2014.984070

35. Pourkeramati A, Zare Mehrjardi E, Dehghan Tezerjani M, Seifati SM. Association of GSTP1, GSTT1 and GSTM1 Gene Variants with Coronary Artery Disease in Iranian Population: A Case-Control Study. *Int J Gen Med*. 2020;13:249-259. Published 2020 May 28. doi:10.2147/IJGM.S252552

Полный список литературы находится в редакции.

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Е.К. Захарова, И.П. Луцкан, Т.Р. Поскачина

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ЛЕЧЕНИИ НЕОВАСКУЛЯРНОЙ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ. РЕАЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

DOI 10.25789/YMJ.2022.79.07

УДК 617.736 (571.56)

Проведен анализ результатов лечения пациентов с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией современным антиангиогенным препаратом, зарегистрированным в России в ноябре 2020 г. После трех интравитреальных инъекций в рекомендуемом режиме Treat&Extend при обследовании у пациентов отмечалась положительная динамика как по анатомическим, так и функциональным показателям.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, отслойка пигментного эпителия сетчатки, субретиальная жидкость, антиангиогенная терапия, интравитреальная инъекция.

The results of treatment of patients with neovascular age-related macular degeneration with a modern anti-angiogenic drug registered in Russia in November 2020 were analyzed. After three intravitreal injections in the recommended Treat&Extend regimen, the patients showed positive dynamics in both anatomical and functional parameters during the examination.

Keywords: age-related macular degeneration, retinal pigment epithelium detachment, subretinal fluid, anti-angiogenic therapy, intravitreal injection.

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) является одной из лидирующих причин снижения зрения у лиц старше 50 лет в экономически развитых странах мира, характеризуется необратимым прогрессирующим поражением центральной зоны сетчатки. Прогнозируемое число людей с возрастной дегенерацией желтого пятна в мире к 2040 г. увеличится до 288 млн [20].

В России в 25% случаев инвалидность по зрению развивается вследствие заболеваний глазного дна, ВМД среди них является одной из ведущих причин [12].

В Республике Саха (Якутия) (РС(Я)), по данным годовых отчетов Министерства здравоохранения (МЗ) РС(Я), заболеваемость ВМД в 2019 г. составляла 95,9 на 100 тыс. населения, в

2021 г. – увеличилась на 26%, что связано с повышением доступности диагностической опции – оптической когерентной томографии (ОКТ) – в связи с увеличением количества томографов в РС(Я) и специалистов, владеющих данной методикой исследования.

Неоваскулярная форма («влажная») возрастной макулярной дегенерации (нВМД) характеризуется появлением патологической хориоидальной неоваскуляризации, обусловленной прорастанием новообразованных кровеносных сосудов через дефекты мембраны Бруха под пигментный эпителий сетчатки или нейроэпителий. В дальнейшем возможно накопление интратретинальной жидкости (ИРЖ), жидкости под ретинальным пигментным эпителием (РПЭ), субретиальной жидкости (СРЖ) — между нейросенсорной частью сетчатки и РПЭ. Это может приводить к быстропрогрессирующим значительным нарушениям центрального зрения и выраженному снижению качества жизни в целом [5].

Современные успехи в лечении нВМД обусловлены активным использованием препаратов, подавляющих неоваскуляризацию [7, 10, 13, 17]. Анти-

ангиогенная терапия позволяет значительно улучшить анатомические и функциональные показатели пациентов с нВМД. Поскольку данное заболевание является хроническим и требует длительного лечения, что создает нагрузку для пациента и для лечебных учреждений, актуальными остаются подбор оптимального режима дозирования, который позволил бы снизить количество необходимых инъекций без потери терапевтического эффекта [1, 4, 8], а также внедрение новых современных препаратов, обладающих данными функциями [2, 3].

В РС(Я) ингибиторы ангиогенеза для лечения нВМД внедрены с 2012 г. По данным государственного автономного учреждения «Якутская республиканская офтальмологическая клиническая больница» (ЯРОКБ), за 2019-2021 гг. число интравитреальных введений ингибиторов (ИВИ) ангиогенеза увеличилось почти в 2 раза, на 49,3%, с 659 в 2019 г. до 1300 в 2021 г., из них около 50% выполнены пациентам с нВМД.

В 2021 г. в стационаре ЯРОКБ для лечения пациентов с нВМД внедрён бролуцизумаб – новая молекула, зарегистрированная в России в ноябре

ЗАХАРОВА Екатерина Кимовна – к.м.н., зав. отделением ГАУ РС(Я) ЯРОКБ, доцент Медицинского института ФГАОУ ВО СВФУ им. М.К. Аммосова, katty1961@mail.ru; **ЛУЦКАН Иван Петрович** – к.м.н., гл. врач ЯРОКБ, доцент МИ СВФУ; **ПОСКАЧИНА Тамара Романовна** – к.м.н., доцент, зав. кафедрой МИ СВФУ.