

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

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ИЗОНИАЗИДА С ПОМОЩЬЮ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ У ПАЦИЕНТОВ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

DOI 10.25789/YMJ.2021.76.12

УДК 615.0744; 616.24-002.5

Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии определена равновесная концентрация изониазида в плазме крови у пациентов с туберкулезом легких, проживающих на территории Республики Саха (Якутия). Подтверждена высокая индивидуальная вариабельность фармакокинетических параметров: максимальная равновесная концентрация препарата, площадь под фармакокинетической кривой, средняя стационарная концентрация препарата, степень колебания концентрации изониазида в плазме крови пациентов с туберкулезом. Индивидуальные различия фармакокинетических параметров изониазида указывают на необходимость проведения терапевтического лекарственного мониторинга при назначении изониазида.

Ключевые слова: туберкулез; фармакокинетика, равновесная концентрация, изониазид, высокоэффективная жидкостная хроматография.

The equilibrium plasma concentration of isoniazid in patients with pulmonary tuberculosis living in the Republic of Sakha (Yakutia) was determined by the method of high performance liquid chromatography. The high individual variability of pharmacokinetic parameters was confirmed: the maximum equilibrium concentration of the drug, the area under the pharmacokinetic curve, the average stationary concentration of the drug, the degree of fluctuation in the concentration of isoniazid in the blood plasma of patients with tuberculosis. Individual differences in the pharmacokinetic parameters of isoniazid indicate the need for therapeutic drug monitoring when prescribing isoniazid.

Keywords: tuberculosis; pharmacokinetics, equilibrium concentration, isoniazid, high performance liquid chromatography.

Введение. Туберкулез распространен во всех странах и возрастных группах. Согласно отчетам, предоставленным Всемирной организацией здравоохранения, в 2019 г. туберкулезом заболели 10 млн чел., умерло 1,4 млн чел.

Для лечения впервые выявленного лекарственно-чувствительного туберкулеза применяется высокоактивный противотуберкулезный препарат – изониазид. Изониазид нарушает синтез миколовых кислот, оказывает селективное бактериостатическое действие и бактерицидное влияние на *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) в стадии размножения.

Фармакокинетика изониазида непредсказуема и широко варьирует у пациентов, принимающих стандартные дозы препарата. Индивидуальные различия фармакокинетики изониазида зависят от множества факторов: возраст, пол, масса тела, расовая и этническая принадлежность, скорость ацетилирования, характер и тяжесть основного и/или сопутствующего заболеваний, нарушение функций элиминирующих систем, межлекарственные взаимодействия, наличие вредных привычек и т.п. [1,5,12,16].

Изониазид – препарат с концентрационно-зависимым антимикобактериальным действием. Уровень его концентрации в плазме коррелирует со скоростью излечения туберкулеза, абациллирования, частотой развития нежелательных лекарственных реакций и лекарственной устойчивостью *M. tuberculosis* [7,11,13,14]. С целью подбора оптимальной дозы изониазида необходимо знать зависимость

«доза – концентрация изониазида или площадь под фармакокинетической кривой». Для этого проводится терапевтический лекарственный мониторинг с определением равновесной концентрации лекарственного препарата в плазме крови. Проведение терапевтического лекарственного мониторинга изониазида позволит рационализировать лечение туберкулеза, повысить эффективность лечения и минимизирует развитие нежелательных лекарственных реакций.

В настоящее время при мониторинге концентрации лекарственного средства в плазме крови пациентов широко используется метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Преимуществом метода ВЭЖХ перед остальными является высокая чувствительность и универсальность, методом ВЭЖХ одновременно определяются концентрации нескольких лекарственных веществ с достаточной селективностью, точностью и воспроизводимостью [8]. Однако в Республике Саха (Якутия) использование метода ВЭЖХ при мониторинге концентрации изониазида для определения равновесной концентрации препарата в плазме крови у пациентов с туберкулезом не применялся.

В связи с этим **целью** нашего исследования являлось определение концентрации изониазида в плазме

НИКОЛАЕВ Вячеслав Михайлович – к.б.н., гл.н.с.-руковод. отдела Якутского научного центра комплексных медицинских проблем, Nikolaev1126@mail.ru; **КРАСНОВА Наталья Михайловна** – к.м.н., доцент Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, krasnova14@mail.ru, SPIN-код: 8703-8169, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4811-7801>; **СОФРОНОВА Саргылана Ивановна** – к.м.н., гл.н.с.-руковод. отдела Якутского научного центра комплексных медицинских проблем, sara2208@mail.ru; **ПРОКОПЬЕВ Егор Спиридонович** – директор НПЦ «Фтизиатрия» им. Е.Н. Андреева, г. Якутск, prcftiz@gov14.ru, SPIN-код: 8046-5639; **КРАВЧЕНКО Александр Федорович** – д.м.н., зам. директора по мед. помощи в амбулаторных условиях НПЦ «Фтизиатрия», kravchenkoaf@tub.ykt.ru, eSPIN-код: 3188-6796, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9210-3407>; **СЫЧЕВ Дмитрий Алексеевич** – д.м.н., проф., член-корр. РАН, проф. РАН, ректор ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», г. Москва, dmitrysychevrmapo@gmail.com, SPIN-код: 4525-7556, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>.

крови методом ВЭЖХ и расчет фармакокинетических параметров изониазида у пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких в Республике Саха (Якутии).

Материал и методы исследования. Протокол исследования рассмотрен и одобрен этическим комитетом при ГБУ РС(Я) НПЦ «Фтизиатрия» (протокол №3 от 26.09.2018г). В исследовании участвовали 35 пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких (табл. 1). Критерии включения: впервые в жизни выявленный туберкулез легких, интенсивная фаза противотуберкулезной химиотерапии, возраст пациентов 18–60 лет, наличие подписанного информированного согласия. Критерии исключения: генерализованный туберкулез, ВИЧ-инфекция, злокачественные новообразования и другие сопутствующие заболевания, прием любого лекарственного средства длительностью более недели на протяжении последнего месяца, употребление алкогольных напитков, беременность.

В течение трех дней пациентам 1 раз в день вливали в вену капельно изониазид в дозе 10 мг/кг (не более 600 мг/сут) (Клинические рекомендации «Туберкулез органов дыхания у взрослых» (утв. Минздравом России 2018 г.). Пробы крови получали на 4-й день: за 15 мин до инъекции изониазида, затем через 30 мин, 1 ч, 2 ч, 3 ч, 4 ч, 5 ч, 6 ч, 8 ч, 10 ч, 12 ч, 16 ч, 24 ч после нее. Кровь центрифугировали при 3000 г в течение 10 мин, плазму подвергали «шоковой заморозке» жидким азотом.

Плазму крови в количестве 200 мкл помещали в пробирку «Эппендорф» на 1,5 мл, добавляли 100 мкл 10%-ной трихлоруксусной кислоты, интенсивно встряхивали на вортаксе в течение 10 мин, центрифугировали 5 мин при 12100 g, отбирали 100 мкл для анализа. Определение концентрации изониазида проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на приборе Милихром а-02 фирмы ООО ИХ «ЭкоНова» (Россия). Хроматографическое исследование осуществляли на колонке ProntoSIL 120-3-C18 AQ. Условия для определения уровня изониазида методом ВЭЖХ были следующие: элюент А – 0,4 % октилсульфонат, 0,1 % трифторуксусная кислота, рН 2,2; элюент Б – ацетонитрил; градиент: регенерация – 700 мкл 1 % Б, 1-я ступень – 1–60 % Б за 2000 мкл, 2-я ступень – 100% Б 2000–2800 мкл; расход элюента 150 мкл; длины волн детектора 266 нм; постоянная времени детектора 0,18 с;

Таблица 1

Демографические и антропометрические показатели пациентов, включенных в исследование

Параметр		n=35
Возраст, лет (M±SD)		33,00±10,87
Рост, см (M±SD)		164,00± 9,58
Вес, кг (M±SD)		55,00± 8,24
Пол	Муж., чел. (%)	22 /35 (62,86)
	Жен., чел. (%)	13/35 (37,14)
Национальность	Якуты, чел. (%)	31/35 (88,57)
	Русские, чел. (%)	4/35 (11,43)
Степень ожирения	Дефицит, чел. (%)	5/35 (14,29)
	Норма, чел. (%)	28/35 (80,0)
	Избыток, чел. (%)	2/35 (5,71)
Диагноз	Инфильтративный туберкулез, чел. (%)	16/35 (45,71)
	Очаговый туберкулез, чел. (%)	10/35 (28,57)
	Диссеминированный туберкулез, чел. (%)	9/35 (25,71)

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; M – среднее значение; SD – стандартное отклонение.

температура 40°C; давление 2,5–5,5 МПа; объем пробы 20 мкл. Хроматограмма рабочего образца плазмы крови пациента с туберкулезом легких при внутривенном введении изониазида, полученная в результате ВЭЖХ анализа, представлена на рис. 1.

На основании полученных значений концентраций изониазида проводился расчет следующих фармакокинетических показателей: $AUC_{t,ss}$ – площадь под фармакокинетической кривой в пределах интервала дозирования в стационарных условиях (ss) при многократном введении лекарственного средства; $C_{max,ss}$ – максимальная равновесная концентрация препарата в плазме крови; $C_{min,ss}$ – минимальная равновесная концентрация препара-

та в плазме крови; T_{max} – время достижения максимальной измеренной концентрации в плазме крови пациента; C_{av} – средняя стационарная концентрация препарата в плазме крови; DF – степень колебания концентрации препарата в плазме крови; $T_{1/2}$ – период полувыведения лекарственного вещества; k_{el} – константа элиминации лекарственного вещества; $T_{aboveCav}$ – период времени, в течение которого концентрация лекарственного вещества превышает C_{av} [2; 3].

Статистическую обработку собственных результатов исследования проводили с применением пакета прикладных программ Microsoft Excel и статистической программы IBM SPSS Statistics 24. Для проверки формы рас-

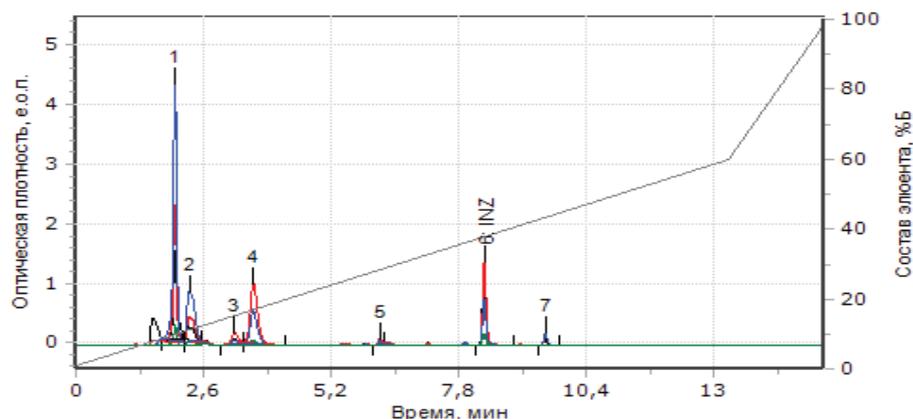


Рис. 1. Хроматограмма плазмы крови пациента с туберкулезом легких при внутривенном введении изониазида (INH)

пределения был использован критерий Колмогорова-Смирнова. Исходные количественные переменные представлены в виде Ме [Q1-Q3] – медиана и межквартильный интервал (значения 25 и 75 процентилей). Для сравнения двух независимых выборок использован U-критерий Манна – Уитни. При сравнении групп различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Пациенты (35), включенные в исследование, не имели статистически значимых демографических и антропометрических различий. На 4-й день у 2/35 (5,71%) пациентов во время парентерального введения изониазида развились нежелательные явления: 1 пациент жаловался на головокружение, у второго - развилась тошнота, рвота, в связи с чем введение препарата было прекращено, пациенты исключены из анализа. Статистический анализ был выполнен по данным 33 пациентов.

В соответствии с поставленной целью и задачами в ходе исследования была определена концентрация изониазида в образцах плазмы крови для построения фармакокинетических кривых. Профиль «концентрация в плазме – время» после внутривенного введения изониазида в плазме крови пациентов, включенных в исследование, представлен на рис. 2.

Рассчитаны средние значения фармакокинетических параметров изониазида у пациентов, включенных в исследование: площадь под фармакокинетической кривой ($AUC_{T_{ss}}$) 37,69 (22,62-58,76) мкг·ч/мл; максимальная равновесная концентрация изониазида ($C_{max,ss}$) 12,76 (10,02-16,29) мкг/мл; время достижения максимальной концентрации в плазме (T_{max}) 0,50 (0,50-0,50) ч; средняя стационарная концентрация (C_{av}) 1,57 (0,94-2,44) мкг/мл; степень колебания концентрации препарата в плазме крови (DF) 753,20 (538,90-1149,00) %; период полужизни ($T_{1/2}$) 2,23 (1,71-3,79) ч; константа элиминации (k_{el}) 0,31 (0,18-0,40) ч⁻¹; время, в течение которого концентрация превышает C_{av} ($T_{aboveCav}$), 5,50 (4,50-5,50) ч.

По данным зависимости концентрации изониазида от времени были рассчитаны фармакокинетические параметры, представленные в табл. 2.

Персонализированный анализ фармакокинетических параметров изониазида показал их значительную индивидуальную вариабельность (табл. 2).

Максимальная концентрация в плазме изониазида (C_{max}) и площадь под фармакокинетической кривой

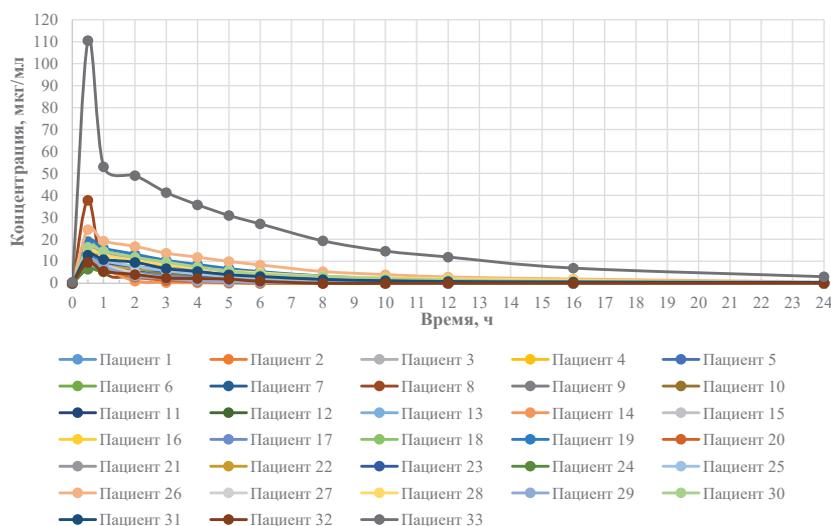


Рис. 2. Фармакокинетические кривые концентрации изониазида в плазме крови после внутривенного введения препарата пациентам, включенным в исследование

Таблица 2

Фармакокинетические параметры изониазида у пациентов с туберкулезом легких

№ пациента	$C_{max,ss}$, мкг/мл	T_{max} , ч	AUC_{τ}	k_{el} , ч ⁻¹	$T_{1/2}$, ч	C_{av} , мкг/мл	DF, %	$T_{aboveCav}$, ч
1	10,72	0,50	29,11	0,40	1,74	1,21	883,91	4,50
2	13,64	0,50	39,17	0,12	6,02	1,63	836,06	4,50
3	18,52	0,50	72,28	0,29	2,44	3,01	614,87	5,50
4	19,22	0,50	54,50	0,37	1,87	2,27	846,50	5,50
5	11,83	0,50	37,69	0,32	2,14	1,57	753,22	5,50
6	6,63	0,50	33,90	0,06	11,33	1,41	469,60	5,50
7	7,85	0,50	24,42	0,42	1,66	1,02	771,31	5,50
8	37,84	0,50	35,12	0,13	5,30	1,46	2586,06	3,50
9	13,98	0,50	74,90	0,18	3,80	3,12	442,69	5,50
10	6,81	0,50	31,17	0,39	1,78	1,30	523,91	7,50
11	10,02	0,50	22,10	0,58	1,20	0,92	1087,82	3,50
12	8,79	0,50	14,30	0,82	0,85	0,60	1475,67	4,50
13	7,65	0,50	15,20	0,76	0,91	0,63	1208,92	4,50
14	8,07	0,50	10,18	0,95	0,73	0,42	1901,66	1,50
15	18,17	0,50	58,76	0,33	2,13	2,45	742,85	5,50
16	16,08	0,50	26,08	0,31	2,24	1,09	1479,47	4,50
17	13,94	0,50	27,29	0,40	1,72	1,14	1225,95	4,50
18	16,29	0,50	78,01	0,19	3,72	3,25	501,23	5,50
19	18,94	0,50	84,35	0,22	3,10	3,52	538,94	5,50
20	10,52	0,50	15,45	0,75	0,92	0,65	1633,89	3,50
21	14,47	0,50	51,64	0,33	2,08	2,15	672,62	4,50
22	10,17	0,50	43,29	0,22	3,21	1,80	563,63	5,50
23	11,17	0,50	49,54	0,19	3,64	2,06	541,29	7,50
24	6,40	0,50	17,88	0,42	1,67	0,75	859,46	4,50
25	13,04	0,50	44,55	0,26	2,64	1,86	702,43	5,50
26	24,48	0,50	131,93	0,14	5,00	5,50	445,30	5,50
27	10,82	0,50	22,62	0,43	1,60	0,94	1147,56	3,50
28	14,67	0,50	75,75	0,09	7,68	3,16	464,88	5,50
29	11,16	0,50	20,12	0,28	2,51	0,84	1331,03	3,50
30	16,46	0,50	79,12	0,17	4,20	3,30	499,12	5,50
31	12,76	0,50	57,24	0,07	9,49	2,39	534,99	5,50
32	9,46	0,50	19,76	0,32	2,14	0,82	1149,03	5,50
33	110,60	0,50	449,44	0,12	5,91	18,73	588,45	7,50

Примечание. Ме [Q1-Q3] — медиана и межквартильный интервал (значения 25 и 75 процентилей).

Таблица 3

Средние значения основных фармакокинетических параметров изониазид для обеих групп пациентов

Параметр	1-я группа, n=23	2-я группа, n=10	p (критерий Краскела-Уоллиса)
$C_{max,ss}$, мкг/мл	12,29 [10,12-16,33]	13,04 [9,46-16,07]	p = 0,98
T_{max} , ч	0,50 [0,50-0,50]	0,50 [0,50-0,50]	—
$AUC_{t,ss}$, мкг×ч/мл	38,43 [26,57-61,00]	26,08 [19,76-58,76]	p = 0,51
k_{cl} , ч ⁻¹	0,30 [0,17-0,40]	0,31 [0,26-0,32]	p = 0,98
$T_{1/2}$, ч	2,28 [1,70-3,89]	2,23 [2,13-2,64]	p = 0,98
C_{av} , мкг/мл	1,60 [1,10-2,54]	1,08 [0,82-2,44]	p = 0,51
DF, %	712,90 [532,20-1102,80]	859,50 [702,40-331,00]	p = 0,25
$T_{aboveCav}$, ч	5,50 [4,50-5,50]	5,50 [4,50-5,50]	p = 0,65

Примечание. Ме [Q1-Q3] – медиана и межквартильный интервал (значения 25 и 75 процентилей); 1-я группа – пациенты с массой тела ≤ 60 кг, 2-я группа – пациенты с массой тела > 60 кг; p (критерий Краскела-Уоллиса) – статистически значимые различия при p < 0,05.

($AUC_{t,ss}$) – важнейшие фармакокинетические параметры изониазида, определяющие его эффективность и переносимость.

Оптимальная максимальная концентрация изониазида в плазме крови находится в диапазоне от 3 до 6 мкг/мл [6,9]. При назначении 10 мг/кг/сут (не более 600 мг/сут) максимальная равновесная концентрация ($C_{max,ss}$) изониазида в плазме крови всех пациентов определялась выше 6 мкг/мл.

Для обеспечения необходимого терапевтического эффекта и снижения риска развития нежелательных лекарственных реакций при лечении туберкулеза средняя стационарная концентрация (C_{av}) изониазида должна находиться в пределах терапевтического диапазона 1-2 мкг/мл [4,10]. Средняя стационарная концентрация (C_{av}) менее 1 мкг/мл определялась у 9/33 (27,27%) пациентов и составила 0,73±0,17 мкг/мл, более 2 мкг/мл – 13/33 (39,39%) пациентов, 4,22±4,45 мкг/мл.

J. Pasipanodya и соавт. установили, что значения площади под фармакокинетической кривой (AUC) изониазида ≤52 мкг×ч/мл являются предикторами приобретенной лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* [15]. Значения $AUC_{t,ss}$ у 22/33 пациентов (66,67%) определялись ниже 52 мкг×ч/мл в течение 24 ч, среднее значение $AUC_{t,ss}$ составило 28,66±11,90 мкг×ч/мл.

Согласно инструкции по медицинскому применению период полуэлиминации ($T_{1/2}$) при повторных назначениях изониазида составляет 2-3 ч. Показатель $T_{1/2}$ значительно варьирует среди пациентов с бы-

стрым и медленным типом ацетилирования, составляет 0,5-1,6 и 2-5 ч соответственно (Государственный реестр лекарственных средств: [сайт]. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=019337ee-bfad-48fe-b9a7-02c7ac9e109c&t=).

Период полуэлиминации ($T_{1/2}$) изониазида у 12/33 пациентов (36,36%) был менее 2 ч, составил 1,39±0,43 ч. Короткий период полуэлиминации может быть обусловлен интенсивной биотрансформацией изониазида и указывать на быстрый тип ацетилирования препарата. У 13/33 (39,39%) пациентов период полуэлиминации составил более 5 ч (5,56±2,21ч), снижение скорости ацетилирования изониазида характерно для пациентов с медленным типом ацетилирования.

При анализе фармакокинетических параметров изониазида у пациентов установлен высокий разброс концентраций (DF, %) который не позволяет поддерживать постоянную концентрацию изониазида в плазме у данных пациентов.

У пациента №33 были обнаружены резко выделяющиеся значения: $AUC_{t,ss}$, $C_{max,ss}$, $T_{1/2}$, C_{av} (табл. 2). Высокие значения площади под фармакокинетической кривой ($AUC_{t,ss}$) и максимальной концентрации в плазме ($C_{max,ss}$) изониазида коррелируют с развитием нежелательных побочных реакций [13].

Согласно дизайну исследования, пациентам изониазид назначался в расчетной дозе 10 мг/кг/сут, но не 600 мг в сут. Нами было проведено сравнение фармакокинетических параметров среди двух групп пациентов: 1-я

группа – пациенты с массой тела ≤ 60 кг; 2-я группа – пациенты с массой тела > 60 кг. Средние значения основных фармакокинетических параметров изониазида для сравниваемых групп пациентов представлены в табл. 3.

По результатам сравнения различий по фармакокинетическим параметрам не установлено.

Выводы

1. Высокие специфичность, точность, чувствительность и скорость анализа позволяют использовать метод ВЭЖХ для определения концентрации изониазида в плазме крови с целью проведения терапевтического лекарственного мониторинга при лечении лекарственно-чувствительного туберкулеза легких.

2. Впервые методом ВЭЖХ изучена равновесная концентрация изониазида в плазме крови у пациентов с туберкулезом легких, проживающих в Республике Саха (Якутия).

3. Установлена высокая индивидуальная вариабельность фармакокинетических параметров изониазида в плазме крови пациентов.

4. Индивидуальные различия фармакокинетических параметров изониазида указывают на необходимость проведения терапевтического лекарственного мониторинга при назначении изониазида.

Литература

1. Морозова Т.Е. Фармакогенетические подходы к прогнозированию эффективности и безопасности фармакотерапии артериальной гипертензии [Электронный ресурс]: Лечащий врач / Т.Е. Морозова, Д.А. Сычев, Н.В. Ших. – М.: ООО «Издательство "Открытые системы"», 2016. №03. URL: <http://www.rfbr.ru/pics/22394ref/file.pdf> (Дата обращения 08.11.2021).

Morozova T.E., Sychev D.A., Shikh N.V. Pharmacogenetic approaches to predicting the efficacy and safety of pharmacotherapy of arterial hypertension [Electronic resource]: Physician // Open Systems Publishing House LLC (Moscow). 2016. No. 03. URL: <http://www.rfbr.ru/pics/22394ref/file.pdf> (Date of treatment 11/08/2021).

2. Сергиенко В. И. Математическая статистика в клинических исследованиях / В.И. Сергиенко, И.Б. Бондарева. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2007.

Sergienko V.I., Bondareva I.B. Mathematical statistics in clinical trials; GEOTAR - MED, Moscow (2007).

3. Сергиенко В. И. Прикладная фармакокинетика: основные положения и клиническое применение / В.И. Сергиенко, Р. Джеллифф, И.Б. Бондарева. – М.: ПАМН, 2003.

Sergienko V.I., Jelliff R., Bondareva I.B., Applied pharmacokinetics: basic provisions and clinical application; RAMS, Moscow (2003).

4. Ait Moussa L, El Bouazzi O, Serragui S, Soussi Tanani D, Soulaymani A, Soulaymani R. Rifampicin and isoniazid plasma concentrations in relation to adverse reactions in

tuberculosis patients: a retrospective analysis. *Ther Adv Drug Saf.* 2016;7(6):239-247. doi:10.1177/2042098616667704

5. Ali MH, Alrasheedy AA, Kibuule D, et al. Isoniazid acetylation phenotypes in the Sudanese population; findings and implications. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis.* 2019;17:100120. Published 2019 Sep 6. doi:10.1016/j.jc-tube.2019.100120

6. Alsultan A, Peloquin CA. Therapeutic drug monitoring in the treatment of tuberculosis: an update [published correction appears in *Drugs*. 2014 Jun;74(9):2061. Dosage error in article text]. *Drugs.* 2014;74(8):839-854. doi:10.1007/s40265-014-0222-8

7. Combrink M, Loots DT, du Preez I. Metabolomics describes previously unknown toxicity mechanisms of isoniazid and rifampicin. *Toxicol Lett.* 2020;322:104-110. doi:10.1016/j.toxlet.2020.01.018

8. Fernandes GFDS, Salgado HRN, Santos JLD. Isoniazid: A Review of Characteristics,

Properties and Analytical Methods. *Crit Rev Anal Chem.* 2017;47(4):298-308. doi:10.1080/10408347.2017.1281098

9. Huerta-García AP, Medellín-Garibay SE, Ortiz-Álvarez A, et al. Population pharmacokinetics of isoniazid and dose recommendations in Mexican patients with tuberculosis. *Int J Clin Pharm.* 2020;42(4):1217-1226. doi:10.1007/s11096-020-01086-1

10. Isoniazid. In: *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; April 5, 2018.*

11. Jung JA, Kim TE, Lee H, et al. A proposal for an individualized pharmacogenetic-guided isoniazid dosage regimen for patients with tuberculosis. *Drug Des Devel Ther.* 2015;9:5433-5438. Published 2015 Sep 30. doi:10.2147/DDDT.S87131

12. Motta I, Calcagno A, Bonora S. Pharmacokinetics and pharmacogenetics of anti-tubercular drugs: a tool for treatment optimization?. *Expert*

Opin Drug Metab Toxicol. 2018;14(1):59-82. doi:10.1080/17425255.2018.1416093

13. O'Connor C, Brady MF. Isoniazid. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; July 18, 2021.*

14. Park JS, Lee JY, Lee YJ, et al. Serum Levels of Antituberculosis Drugs and Their Effect on Tuberculosis Treatment Outcome. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;60(1):92-98. Published 2015 Oct 12. doi:10.1128/AAC.00693-15

15. Pasipanodya JG, McIlleron H, Burger A, Wash PA, Smith P, Gumbo T. Serum drug concentrations predictive of pulmonary tuberculosis outcomes. *J Infect Dis.* 2013;208(9):1464-1473. doi:10.1093/infdis/jit352

16. Ramachandran G, Agibothu Kupparam HK, Vedhachalam C, et al. Factors Influencing Tuberculosis Treatment Outcome in Adult Patients Treated with Thrice-Weekly Regimens in India. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(5):e02464-16. Published 2017 Apr 24. doi:10.1128/AAC.02464-16

ЗДОРОВЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ. ПРОФИЛАКТИКА

В.Н. Неустроева, Г.И. Симонова, О.В. Татарина,
Е.С. Кылбанова

ИЗУЧЕНИЕ МИКРОНУТРИЕНТНОГО СОСТАВА РАЦИОНОВ ФАКТИЧЕСКОГО ПИТАНИЯ В ПОПУЛЯЦИИ ПОЖИЛОГО НАСЕЛЕНИЯ Г. ЯКУТСКА

DOI 10.25789/YMJ.2021.76.13

УДК 613.2

В статье представлены результаты эпидемиологического исследования микронутриентного состава рациона фактического питания населения г. Якутска в возрасте 60 лет и старше. Полученные данные позволили сделать вывод о том, что у обследованных профиль витаминов и минеральных веществ в рационе фактического потребления был дефицитный, особенно отмечалось снижение с возрастом. Выявлены гендерные различия содержания витаминов и минеральных веществ в рационах питания. Значительный дефицит микронутриентов способствует развитию и прогрессированию гериатрических синдромов у пожилых.

Ключевые слова: питание, микронутриенты, витамины, микроэлементы, пожилой, старческий возраст.

The article presents the results of an epidemiological study of the micronutrient composition of the actual diet of the population of Yakutsk aged 60 years and older. The data obtained allowed us to conclude that the profile of vitamins and minerals in the diet of the examined population was deficient, especially there was a decrease with older age. Gender differences in the content of vitamins and minerals in the diet were revealed. Significant micronutrient deficiencies contribute to the development and progression of geriatric syndromes in the elderly.

Keywords: nutrition, micronutrients, vitamins, microelements, elderly, senile age.

Введение. Важнейшей целью реализации национального проекта «Демография» в Российской Федерации является увеличение ожидаемой продолжительности здоровой жизни населения. Несомненно, данная задача неразрывно связана с состоянием

здоровья населения пожилого и старческого возраста. Одним из немаловажных факторов, влияющих как на состояние здоровья, так и на самочувствие указанной категории населения, является сбалансированное питание. Известно, что сбалансированное питание необходимо для восполнения физиологических потребностей организма в пищевых веществах (макро- и микронутриентов) и энергии. Рациональное и сбалансированное питание способствует устойчивости организма к негативным последствиям влияния окружающей среды, снижению риска развития алиментарно-зависимых заболеваний и увеличению продолжительности жизни [4, 8, 12]. Часто население старших возрастных групп

относят к повышенной группе риска по ряду причин, одной из которых является уменьшение потребления пищи, которое может привести к развитию синдрома мальнутриции (недостаточности питания).

Существующие в настоящее время проблемы питания у пожилых являются одной из немаловажных причин формирования многочисленных гериатрических синдромов (саркопения, старческая астения, падения, пролежни, депрессия, снижение когнитивных функций и др.), что ухудшает не только качество жизни, функциональный статус пожилого человека, но и прогноз показателей заболеваемости и смертности [5, 11, 12]. В связи с этим становится актуальным изучение состояния

НЕУСТРОЕВА Варвара Николаевна – к.м.н., доцент Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, neusvn@mail.ru; **СИМОНОВА Галина Ильинична** – д.м.н., проф., г. Новосибирск; **ТАТАРИНОВА Ольга Викторовна** – д.м.н., гл. врач ГАУ РС(Я) «Республиканская клиническая больница №3», с.н.с. ЯНЦ КМП; **КЫЛБАНОВА Елена Семеновна** – д.м.н., зав. кафедрой Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова.