

57. Reed R.M., Iacono A., DeFilippis A., Jones S., Eberlein M., Lechtzin N. et al. Statin therapy is associated with decreased pulmonary vascular pressures in severe COPD. *COPD*. 2011; 8(2): 96—102.
58. Kaczmarek P., Sladek K., Skucha W., Rzeszutko M., Iwaniec T., Dziedzina S. et al. The influence of simvastatin on selected inflammatory markers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2010; 120(1—2): 11—7.
59. Moosavi S.A., Raji H., Faghankhani M., Yazdani R., Esmaeili M. Evaluation of the effects of atorvastatin on the treatment of secondary pulmonary hypertension due to chronic obstructive pulmonary diseases: a randomized controlled trial. *Iran. Red. Crescent. Med. J.* 2013; 15(8): 649—54.
60. Watson G., Oliver E., Zhao L., Wilkins M.R. Pulmonary hypertension: old targets revisited (statins, PPARs, beta-blockers). *Handb. Exp. Pharmacol.* 2013; 218: 531—48.

Поступила 21.09.15
Принята в печать 29.09.15

©КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016
УДК 616.24-002.5-085.28.015.8-078

Попов С.А.¹, Сабгайда Т.П.², Можокина Г.Н.¹

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С ЛЕКАРСТВЕННО УСТОЙЧИВЫМ ВОЗБУДИТЕЛЕМ

¹НИИ фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», 127994, г. Москва;
²ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России, г. Москва, Россия

♦ Представлен анализ данных литературы, посвященной проблеме реализации персонализированного лечения больных туберкулезом, необходимость которого обусловлена быстрым развитием и распространением лекарственной устойчивости *M. tuberculosis*, а также сложностью подбора эффективного режима лечения этих больных. Показаны технические возможности для реализации такого подхода, определены направления дополнения научных исследований в области оценки эффективности действия и фармакокинетических параметров для широкого спектра противотуберкулезных препаратов, лекарственной устойчивости возбудителя к ним, а также генетической обусловленности возникновения побочных негативных реакций на химиотерапию.

Ключевые слова: туберкулез; персонализированный подход к лечению туберкулеза; лекарственная устойчивость *M. tuberculosis*; минимальные ингибирующие концентрации; противотуберкулезные препараты; ферменты биотрансформации ксенобиотиков; типы ацетилирования; фармакокинетика; фармакогенетика.

Для цитирования: Попов С.А., Сабгайда Т.П., Можокина Г.Н. Потенциальные возможности лабораторной диагностики для повышения эффективности лечения больных туберкулезом с лекарственно устойчивым возбудителем. *Российский медицинский журнал*. 2016; 22(1): 42—47. DOI 10.18821/0869-2106-2016-22-1-42-47.

Для корреспонденции: Попов Сергей Александрович, кандидат мед.наук, зав.лабораторией микробиологии отдела лабораторно-диагностических методов исследования. E-mail: tbcripp@rol.ru

Popov S.A.¹, Sabgayda T.P.², Mozhokina G.N.¹

THE IDLE POSSIBILITIES OF LABORATORY DIAGNOSTIC UNDER TREATMENT OF PATIENTS WITH DRUG RESISTANT TUBERCULOSIS

¹The research institute of phthisiopulmonology of the I.M. Sechenov first Moscow state medical university of Minzdrav of Russia, 119992, Moscow, Russia; ²The central research institute for health organization and informatics of Minzdrav of Russia, 127254, Moscow, Russia

♦ The article presents analysis of publications' data related to problem of implementation of personified treatment of patients with tuberculosis. This kind of treatment is conditioned by fast development and propagation of drug resistance of *M. tuberculosis* and by complexity of selecting effective regimen of treatment of these patients. The technical possibilities are demonstrated suitable for implementation of such approach. The directions are determined concerning additional research in area of evaluation of impact effectiveness and pharmacokinetic parameters for large specter of anti-tuberculosis pharmaceuticals, agent drug resistance to them and genetic causation of development of negative side-reactions to chemotherapy.

Key words: tuberculosis; personified approach to tuberculosis treatment; drug resistance of *M. tuberculosis*; minimal inhibiting concentrations; anti-tuberculosis pharmaceuticals; enzymes of bio-transformation of xenobiotics; types of acetylation; pharmacokinetics; pharmacogenetics.

Citation: Popov S.A., Sabgayda T.P., Mozhokina G.N. The idle possibilities of laboratory diagnostic under treatment of patients with drug resistant tuberculosis. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal*. 2016; 22(1): 42—47. (In Russ.) DOI 10.18821/0869-2106-2016-22-1-42-47.

For correspondence: Sergey Popov, MD, PhD. E-mail: tbcripp@rol.ru

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Received 16.04.15
Accepted 29.09.15

Борьба с туберкулезом (ТБ) как социально значимым заболеванием по определению ООН относится к приоритетным задачам человечества [1]. В последнее десятилетие важность решения этой задачи повысилась, что обусловлено высоким распространением возбудителя с множественной лекарственной устойчивостью

(ТБ с МЛУ), появлением туберкулеза, вызванного возбудителем с широкой лекарственной устойчивостью (ТБ с ШЛУ), вспышками ТБ среди растущего числа ВИЧ-инфицированных людей, а также повышением мобильности населения [2]. Несмотря на то что затрачиваются значительные средства и имеются научные достижения

в этой области, эффективность лечения больных ТБ практически не повышается [3].

Одной из причин недостаточно высокой эффективности лечения больных ТБ в настоящий период является распространение инфекции с полирезистентностью к противотуберкулезным препаратам (ППП) на фоне возрастания числа случаев с быстрым прогрессированием процесса [4, 5]. Другой причиной является отсутствие возможности соблюдения оптимальных (стандартных) режимов лечения в силу высокой частоты побочных реакций на ППП [6]. Свой вклад вносит вынужденная длительность приема (до 24 мес) противотуберкулезных препаратов, обладающих токсичностью и истощающих репаративные способности организма больного.

Наиболее частыми и серьезными являются лекарственные поражения печени, при которых фтизиатрам приходится не только менять режим приема препаратов, но и отказываться от применения наиболее эффективных препаратов по отношению к микобактериям ТБ. Проявления гепатотоксичности могут варьировать от бессимптомного повышения активности сывороточных трансаминаз до развития тяжелого гепатита, заканчивающегося смертельным исходом [7]. Лекарственно-индуцированное поражение печени при ТБ развивается у 26,8% больных в течение первых 2—8 нед в интенсивной фазе противотуберкулезной терапии [8], его частота выше у больных с сопутствующими заболеваниями печени [9] и достигает 88,5% при сопутствующем хроническом вирусном гепатите [10]. У больных ТБ с лекарственно-устойчивым возбудителем, как правило, имеется целый ряд сопутствующих хронических заболеваний (гастриты и гастродуодениты, язвенная болезнь, алкоголизм, наркомания, а также ВИЧ-инфекция), что часто сопровождается различными видами патологии печени [11, 12]. Частота распространения ТБ среди больных циррозом печени многократно выше, чем в общей популяции [13]. В настоящее время гепатопротекторы назначаются эмпирически, и в условиях повышенной медикаментозной нагрузки во время химиотерапии они зачастую оказываются недостаточно эффективными [14, 15]. Длительный и неадекватный подбор гепатопротекторов в этих условиях ведет к повышению риска летальности таких больных, особенно на фоне приема высоких доз ППП.

В Российской Федерации ТБ является основной причиной смертности от инфекционных заболеваний (11,3 случая на 100 тыс. населения в 2013 г.) [16]. Несмотря на стабилизацию показателя заболеваемости, сохраняется высокий уровень остро прогрессирующих и распространенных форм ТБ легких, и все большее распространение получает ТБ с МЛУ/ШЛУ. Лечение таких больных длится более 18 мес, проходит особо тяжело, и оно чрезвычайно чувствительно к временному фактору диагностики и ее информативности [17]. На сегодня эффективность лечения таких больных не превышает 35—40%, и они представляют серьезную эпидемиологическую опасность для окружающих в силу массивного и стойкого бактериовыделения, длящегося, как правило, полгода и более [18]. Из-за низкой эффективности схем лечения при ТБ с МЛУ фтизиатры в ряде случаев назначают режимы, включающие повышенные дозы препаратов, что ведет к нежелательным побочным эффектам на фоне длительной терапии и соответственно к многочисленным отказам от лечения. По этой же причине в последнее время клиницистам разрешено использовать дополнительные антибактериальные препараты,

которые обладают противотуберкулезным потенциалом, однако их клиническая эффективность не вполне доказана. Например, карбопенемы в международной практике и в нашей стране в настоящее время рассматриваются как препараты выбора при ТБ с ШЛУ [19, 20]. Сульфаниламида (ко-тримоксазол) активно изучаются как дополнительный ресурс в лечении больных ТБ с МЛУ/ШЛУ и назначаются в высоких дозировках [21]. В определенных случаях применение таких препаратов дает положительный эффект, как например применение ко-тримоксазола или меропенема с клавулановой кислотой при добавлении его в схемы лечения больных ТБ с МЛУ и ВИЧ-инфекцией [22, 23]. Однако их эмпирическое назначение не всегда завершается эффективной терапией [24], что можно объяснить неизвестной исходной чувствительностью к ним возбудителя.

Таким образом, становится понятным, что в случае с лекарственно-устойчивым ТБ режимы лечения, сформированные по аналогии с теми, которые рассчитаны на излечение больных с лекарственно-чувствительными формами возбудителя, не обладают должной эффективностью и стандартизация этих режимов не дает ожидаемого эффекта. Необходимо перейти от эмпирического назначения лечения ТБ с МЛУ/ШЛУ к более обоснованному — персонализированному на основе максимально широкой информации как о возбудителе, так и о пациенте, позволяющему учитывать все возможности для повышения эффективности терапевтических мероприятий.

Решение задачи о персонализации режимов лечения вполне достижимо и может быть получено на основе современных лабораторных методов исследований.

Определение степени лекарственной устойчивости возбудителя на основе минимальных ингибирующих концентраций (МИК). Количественная оценка степени лекарственной устойчивости/чувствительности МБТ позволяет более обоснованно назначать высокие дозы препаратов, а также с большей вероятностью предсказывать результаты влияния перекрестной устойчивости внутри группы препаратов. Например, целесообразность применения высоких доз изониазида [19, 25, 26] вполне оправдана, если обнаружена устойчивость штамма к нему при МИК, равной 2 мкг/мл. В этом случае внутривенное назначение препарата с усилением приема *per os* при общей суточной дозе 900 мг приводит к его системной концентрации более 10 мкг/мл, что при среднем периоде полувыведения 2,5—3 ч поддержит его терапевтическую концентрацию в течение 9 ч. Напротив, при МИК более 10 мкг/мл назначение изониазида в указанном режиме не приведет к терапевтической концентрации препарата и не даст клинического эффекта. Из практики известно, что среди изониазид-устойчивых штаммов МБТ около 30% имеют устойчивость, близкую к критической (МИК в пределах 2—4 мкг/мл). Поэтому при получении из лаборатории положительного ответа о наличии устойчивости использование высоких доз изониазида может приводить к хорошему терапевтическому эффекту в ряде случаев.

Аналогично выглядит ситуация с назначением моксифлоксацина при наличии устойчивости МБТ к офлоксацину. В 70% случаев степень этой устойчивости (МИК 2 мкг/мл) остается в пределах клинической эффективности при рекомендованной суточной дозе офлоксацина. Активность моксифлоксацина в 4—8 раз выше таковой офлоксацина, что позволяет преодолеть критическую

концентрацию, исходно определенную к офлоксацину. Именно такая ситуация привела к формированию режима № 5 по классификации ВОЗ, предназначенного для лечения больных ТБ с ШЛУ [27]. Если устойчивость к офлоксацину превышает 10 мкг/мл, что наблюдается в 20—25% случаев, то добиться преодоления лекарственной устойчивости с помощью моксифлоксацина практически невозможно, что и объясняет случаи неудачи лечения с применением этого препарата больных ТБ с МЛУ/ШЛУ.

Расширение спектра препаратов при исследовании лекарственной чувствительности возбудителя. Определение степени лекарственной чувствительности МБТ следует проводить для большего числа препаратов, включая препараты с потенциальным противотуберкулезным действием. В последнее время в практику фтизиатрии для лечения больных ТБ с ШЛУ рекомендуются сульфаниламиды (ко-тримоксазол), карбапенемы (имипенем, меропенем) в сочетании с ингибиторами дегидропептидаз, азолиты (клотримазол, линезолид), пенициллины последнего поколения с ингибиторами бета-лактамаз (амоксиклав с клавулановой кислотой), макролиды (klarитромицин, азитромицин) [22, 28, 29]. Изучение лекарственной чувствительности и формирование режимов лечения с применением этих препаратов в последнее время активно проводится в международной практике [30—32]. Однако применяемые в настоящее время в Российской Федерации (как и за рубежом) тест-системы определения лекарственной чувствительности не затрагивают изучение приведенных выше классов препаратов для МБТ. Разработка методов количественной оценки чувствительности возбудителя к этим препаратам и накопление опыта их использования в клинической практике создают платформу для перехода на молекулярно-генетические экспресс-методы комплексной оценки лекарственной устойчивости/чувствительности возбудителя.

Получение более детализированной характеристики возбудителя до старта химиотерапии. Молекулярно-генетические методы, основанные на выявлении фрагментов ДНК микобактерий в культуре или диагностическом материале, все шире используются с целью сокращения времени диагностики ТБ с МЛУ/ШЛУ [33]. Однако, как показывает практика, спектр исследуемых генов и характер использования получаемой информации недостаточны для обоснованного назначения эффективных режимов терапии больных ТБ с МЛУ/ШЛУ. Как правило, исследуются мутации, свидетельствующие о наличии устойчивости МБТ лишь к ограниченному числу ПТП. В то же время технические возможности молекулярно-генетических методов позволяют анализировать любые мутации генов. Для многих препаратов, которые используют в режимах лечения больных ТБ с ШЛУ/МЛУ, известны гены, изменения в которых могут сопровождаться возникновением устойчивости к этим препаратам [34, 35]. Для современной клинической и лабораторной практики характерен тот факт, что многие методы не предусматривают получение информации о типе и количестве мутаций, хотя такая информация может дать представление о степени лекарственной устойчивости, ее перекрестной реакции с другими препаратами. Например, двойные мутации в генах *katG* и *inhA* в 90% случаев приводят к устойчивости к изониазиду с МИК более 16 мкг/мл, а одинарные мутации в генах *inhA* или *ahpC* приводят к мутациям, ассоциированным

с устойчивостью к относительно низким концентрациям данного препарата — с МИК 2—4 мкг/мл.

Использование параметров фармакокинетики препаратов. В настоящее время клинические рекомендации, касающиеся доз и периодичности приема ПТП, приводятся на основе усредненных значений параметров фармакокинетики препаратов (максимально достижимая концентрация препарата, период полувыведения и т.д.) [36]. Однако фармакокинетика препарата зависит не только от режима дозирования и способа введения, но и от генотипических и фенотипических особенностей его метаболизма в организме пациента. Активность ферментов метаболизма лекарственных препаратов вследствие полиморфизма кодирующих их генов может различаться в 100 раз и более [37]. Фармакокинетика основного противотуберкулезного препарата — изониазида (и не только его), определяется в первую очередь скоростью его ацетилирования под действием фермента N-ацетилтрансферазы типа 2 (NAT2), различная активность которого кодируется соответствующим геном NAT2 [38, 39]. Аллельные варианты характеризуются различной активностью фермента, а их носителей подразделяют на «быстрых» и «медленных» ацетиляторов [40] в зависимости от сочетания аллелей этого гена [41, 42].

В исследовании, проведенном с участием добровольцев, получавших изониазид в дозе 3,3 мг/кг, медианное время выведения изониазида у медленных и быстрых ацетиляторов составляло соответственно 3,3 и 1,2 ч [43], а в исследовании, проведенном у больных ТБ легких, — 6,4 и 1,8 ч [44]. Высокая и стабильная концентрация в сыворотке крови характерна для медленных ацетиляторов, низкая — для быстрых. У быстрых ацетиляторов при рекомендованной суточной дозе 0,3 г возможна ситуация, когда не достигается та концентрация ПТП, при которой уверенно ингибируется рост МБТ, или продолжительность насыщения крови препаратом недостаточна для обеспечения терапевтического эффекта. С другой стороны, медленным ацетиляторам с нормальной экскретирующей функцией почек нельзя назначать высокие дозы препарата во избежание токсических реакций. Знание типа ацетилирования у больного ТБ с МЛУ/ШЛУ позволяет дифференцированно назначать высокие дозы препарата, прогнозируя эффективность схемы лечения и ее безопасность. В контексте этого в последнее время в современных руководствах индустриально развитых стран рекомендуется определять персональные параметры фармакокинетики назначаемых препаратов [25]. Проводится активный поиск генетических маркеров типа ацетилирования у представителей разных рас [26, 45, 46].

Предупреждение побочных реакций на основе персональных данных о генетическом полиморфизме генов, участвующих в метаболизме противотуберкулезных препаратов. Повысить эффективность фармакотерапии больных ТБ возможно на основе знания генотипических характеристик пациента. Продукция и элиминация токсических метаболитов ПТП зависят от активности нескольких ферментов, таких как NAT2, цитохром P450 оксидаза (CYP2E1) и глутатион S-трансфераза (GSTM1). Вариации генома в соответствующих локусах (NAT2, CYP2E1 и GSTM1) модулируют активность этих ферментов и, таким образом, меняется риск гепатотоксичности [47—49]. Так, у пациентов с гомозиготным диким генотипом CYP2E1 c1/c1 риск развития гепатотоксичности выше, чем у лиц с мутантным аллелем

лем с2 (СУР2Е1 с1/с2 или с2/с2): 0,20 против 0,09 [50]. У носителей аллеля 857А гена NAT2 по сравнению с носителями аллеля 857G риск развития аллергических и токсико-аллергических реакций втрое выше [44].

Существует связь между типом ацетилирования и частотой возникновения побочных реакций. Медленные ацетиляторы, идентифицированные как по генетическому полиморфизму NAT2, так и по фармакокинетическим параметрам, больше предрасположены к появлению гепатотоксических реакций [51, 52], причем с более тяжелым их течением при ежедневном приеме лекарств [53]. Во всех случаях они проявлялись в ранние сроки (в течение первого месяца лечения) повышением активности трансаминаз сыворотки крови и только в 22,2% случаев — клиническими симптомами (диспепсическим, астеновегетативным, гепатомегалией) [54]. Медленные ацетиляторы являются также более проблемными и в плане возникновения нейротоксических реакций [55].

Поражения печени могут протекать как гепатиты и как гепатозы, что обусловлено воздействием различных токсических метаболитов, и требуют назначения гепатопротекторов с различным механизмом действия. Например, в печени у быстрых ацетиляторов прием изониазида сопровождается накоплением токсичного моноацетилгидразина в высокой концентрации, который приводит к развитию жирового гепатоза. На экспериментальных моделях поражения печени показано, что при жировом гепатозе наиболее эффективным гепатопротектором был пирацетам, а при гепатите — рибоксин [56].

Накопленные знания в области генотипирования позволяют формировать группы риска возникновения токсических реакций. Учитывая, что гепатотоксическое действие оказывает не только изониазид, но и другие противотуберкулезные препараты (рифампицин, пиразинамид и др.), знание связи фармакогенетики лекарственного метаболизма других противотуберкулезных препаратов с гепатотоксическими реакциями позволит существенно повысить эффективность коррекции побочного действия противотуберкулезных препаратов. Появится возможность избежать тактики эскалации дозирования назначаемых препаратов второго и третьего ряда, занимающей иногда несколько недель и сопровождающейся ожиданием развития побочных эффектов на протяжении нескольких месяцев.

Сегодня существует реальная платформа для перехода от эмпирического лечения больных ТБ с МЛУ/ШЛУ к персонализированному, позволяющему обеспечить необходимые стартовую, безопасность и длительность терапии, имеющей более высокий потенциал эффективности. Современные возможности лабораторных методов и получаемая с их помощью информация позволяют внести существенные коррективы в подходы к лечению больных ТБ с МЛУ/ШЛУ для повышения его эффективности, используя в том числе и сохраненные репаративные ресурсы организма пациента. Все вышеприведенные принципы достаточно очевидны, однако пока реализуются с трудом, поскольку накопленные знания относятся к разным дисциплинам и не упорядочены. Они также требуют методического и, возможно, биоинформативного сопровождения на пути внедрения в практику.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 3, 5, 13, 21—22, 24—27, 29—32, 35—43, 45—52 см. References)

1. Декларация тысячелетия Организации Объединенных Наций: принята резолюцией 55/2 Генеральной Ассамблеи от 8 сентя-

бря 2000 года. Пункт III.19. A/RES/55/2. Available at: http://www.un.org/ru/documents/decl_conv/declarations/summitdecl.shtml (дата обращения: 12.03.2015).

- План «Остановить ТБ» для 18 наиболее приоритетных стран Европейского региона ВОЗ, 2007—2015 гг. ВОЗ, Копенгаген; 2008. Available at: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0006/68181/E91049R.pdf (дата обращения: 12.03.2015).
- Кибрик Б.С., Мельников В.П., Маковой Ю.В. Особенности диагностики и течения прогрессирующего диссеминированного туберкулеза легких. *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2008; 6: 3—5.
- Мишин В.Ю., Чуканов В.И., Григорьев Ю.Г. Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуализированных режимах химиотерапии. М.: Компьютербург; 2004.
- Полунина Т.Е. Лекарственные поражения печени. *Лечащий врач*. 2005; 3: 8—13.
- Меркулов С.А. *Лекарственно-индуцированные поражения печени у больных туберкулезом легких: оптимизация лечения и профилактики*. Дисс. ... канд. мед. наук. Волгоград; 2014.
- Мордык А.В. Частота и патогенез неблагоприятных побочных реакций на противотуберкулезные препараты. *Вестник современной клинической медицины*. 2010; 1: 16—21.
- Возненко А.А. *Лекарственно-индуцированные поражения печени у больных туберкулезом органов дыхания и пути их преодоления*. Дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2012.
- Колпакова Т.А. *Осложнения антибактериальной терапии у больных туберкулезом легких с сопутствующими заболеваниями*. Дисс. ... докт. мед. наук. Новосибирск; 2002.
- Тен М.Б. *Медико-социальные особенности больных лекарственно-устойчивым туберкулезом*. Дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2005.
- Никитин И.Г. Гепатопротекторы: мифы и реальные возможности. *Фарматека*. 2007; 147(13): 14—8.
- Морозов С.Ю. Гепатопротекторы в практике врача-клинициста. *РМЖ Независимое издание для практикующих врачей. Болезни органов пищеварения*. 2009; 1. Available at: http://www.rmj.ru/articles_6601.htm (дата обращения: 13.03.2015).
- Стерликов С.А., ред. *Отраслевые и экономические показатели работы в 2012 — 2013 г.г.: Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы*. М.: РИО ЦНИИОИЗ; 2014.
- Пузанов В.А., Пунга В.В., Катулана Н.И., Каунетис Н.В., Полоцкий В.И., Капков Л.П. Роль учреждений здравоохранения в верификации диагноза туберкулеза органов дыхания лабораторными методами. *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2009; 5: 15—21.
- Маркелов Ю.М. Особенности туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и приоритетные мероприятия по ограничению его распространения в Карелии. *Вестник современной клинической медицины*. 2011; 4(3): 50—6.
- ВОЗ. Лечение туберкулеза. Рекомендации. 4-е издание. Женева: ВОЗ; 2011. Available at: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789244547830_rus.pdf (дата обращения: 22.03.2015).
- Приказ МЗ РФ №951 от 29.10.2014. Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечению туберкулеза органов дыхания. М.: МЗ РФ; 2014.
- Штейнберг Л.Л. *Клинико-экономическая оценка применения различных карбапенемов в лечении нозокомиальной пневмонии*. Дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2014.
- Васильева И.А., Аксенова В.А., Эргешов А.Э., Марьяндышев А.О., Самойлова А.Г., Багдасарян Т.Р. и др. *Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя*. Выпуск 2. М.-Тверь: ООО «Издательство «Триада»; 2014.
- Попов С.А., Сабгайда Т.П. Основные направления развития лабораторной диагностики туберкулеза (по материалам 42-й международной конференции международного Союза борьбы против туберкулеза и болезней легких, г. Лиль, Франция, 26—30 октября 2011 г.) *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2012; 6: 3—12.
- Лабинская А.С., Костюкова Н.Н., Иванова С.М., ред. *Руководство по медицинской микробиологии. Частная медицинская ми-*

кробиология и этиологическая диагностика инфекций. М.: ООО Текан; 2010.

44. Мутайхан Ж. *Переносимость противотуберкулезных препаратов и индивидуальные характеристики их метаболизма у больных туберкулезом легких с латентно протекающими хроническими вирусными гепатитами и заболеваниями пищеварительного тракта*: Дисс. ... канд. мед. наук. Новосибирск; 2007.
 53. Макарова С.И. *Полиморфизм ариламинов N-ацетилтрансферазы и его связь с некоторыми распространенными заболеваниями*: Дисс. ... канд. биол. наук. Новосибирск; 2001.
 54. Суханов Д.С., Иванов А.К. *Гепатопротекторная терапия лекарственных поражений печени при туберкулезе органов дыхания: Информационно-методическое письмо*. СПб.: Издательство «Тактик-Студио»; 2010.
 55. Соколова Г.Б. *Индивидуализированная химиотерапия туберкулеза легких (экспериментально-клиническое исследование)*: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М.; 2000.
 56. Николаев В.П. *Поражения печени, обусловленные изониазидом, и их профилактика (клинико-экспериментальное исследование)*: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.; 1987.
- REFERENCES
1. Millennium Declaration of the United Nations: it accepted by resolution 55/2 of the General Assembly on September 8, 2000. Item III.19. A/RES /55/2. Available at: http://www.un.org/ru/documents/decl_conv/declarations/summitdecl.shtml (accessed: March 12, 2015). (in Russian)
 2. Stop TB Partnership, The Global Plan to Stop TB in the 18 high-priority countries in the European Region, 2007—2015. WHO, Copenhagen; 2008. Available at: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0006/68181/E91049R.pdf (accessed: March 12, 2015). (in Russian)
 3. Global tuberculosis report 2014. Geneva: WHO; 2014. Available from: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/ (accessed: March 26, 2015).
 4. Kibrik B.S., Mel'nikov V.P., Makovey Yu.V. Diagnosis and treatment of progressive disseminated pulmonary tuberculosis. *Problemy tuberkuleza i bolezney legkikh*. 2008; 6: 3—5. (in Russian)
 5. Stoffels K., Allix-Béguec C., Groenen G., Wanlin M., Berkvens D., Mathys V. From multidrug- to extensively drug-resistant tuberculosis: upward trends as seen from a 15-year nationwide study. *PLoS One*. 2013; 8(5): e63128.
 6. Mishin V.Yu., Chukanov V.I., Grigor'ev Yu.G. *Side Effects of TB Drugs in Standard and Customized Regimens [Pobochnoe deystvie protivotuberkuleznykh preparatov pri standartnykh i individualizirovannykh rezhimakh khimioterapii]*. Moscow; 2006. (in Russian)
 7. Polunina T.E. Drug-induced liver damage. *Lechashchiy vrach*. 2005; 3: 8—13. (in Russian)
 8. Merkulov S.A. *Drug-induced Liver Damage in Patients with Pulmonary Tuberculosis: Optimization of Treatment and Prevention*: Diss. Volgograd; 2014. (in Russian)
 9. Mordyk A.V. Frequency and pathogenesis of adverse reactions to TB drugs. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2010; 1: 16—21. (in Russian)
 10. Voznenko A.A. *Drug-induced Liver Damage in Patients with Pulmonary Tuberculosis and Ways of Overcoming Them*: Diss. Moscow; 2012. (in Russian)
 11. Kolpakova T.A. *Complications of Antibiotic Therapy in Patients with Pulmonary Tuberculosis with Concomitant Diseases*: Diss. Novosibirsk; 2002. (in Russian)
 12. Ten M.B. *Medical and Social Characteristics of Patients with Drug-resistant Tuberculosis*: Diss. Moscow; 2005. (in Russian)
 13. Kumar N., Kedarisetty C.K., Kumar S., Khillan V., Sarin S.K. Antitubercular therapy in patients with cirrhosis: challenges and options. *World J. Gastroenterol*. 2014; 20(19): 5760—72.
 14. Nikitin I.G. Hepatoprotectors: myths and real opportunities. *Farmateka*. 2007; 147(13): 14—8. (in Russian)
 15. Morozov S.Yu. Hepatoprotectors in practice of clinician. *RMZh Nezavisimoe izdanie dlya praktikuyushchikh vrachey. Bolezni organov pishchevareniya*. 2009; 1. Available at: http://www.rmj.ru/articles_6601.htm (accessed: March 13, 2015). (in Russian)
 16. Sterlikov S.A., ed. *Sectoral and Economic Parameters of Work in 2012—2013: Analytical Review of Key Indicators and Statistical Materials [Otraslevye i ekonomicheskie pokazateli raboty v 2012—2013 g.g.: Analiticheskiy obzor osnovnykh pokazateley i statisticheskie materialy]*. Moscow: RIO TsNIOIZ; 2014. (in Russian)
 17. Puzanov V.A., Punga V.V., Katulana N.I., Kaunetis N.V., Polotskiy V.I., Kapkov L.P. Role of health care institutions in the verification of the diagnosis of pulmonary tuberculosis by laboratory methods. *Problemy tuberkuleza i bolezney legkikh*. 2009; 5: 15—21. (in Russian)
 18. Markelov Yu.M. Features MDR TB and priority measures to limit its spread in Karelia. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny* 2011; 4(3): 50— . (in Russian)
 19. WHO. Treatment of tuberculosis. Recommendation. 4-th ed. Geneva, WHO; 2011. Available at: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789244547830_rus.pdf (accessed: March 22, 2015). (in Russian)
 20. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation №951 from 29.19.2014. On approval of recommendations to improve the diagnosis and treatment of pulmonary tuberculosis. Moscow: MZ RF; 2014. (in Russian)
 21. Alsaad N., van Altena R., Pranger A.D., van Soolingen D., de Lange W.C., van der Werf T.S. et al. Evaluation of co-trimoxazole in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Eur. Respir. J*. 2013; 42(2): 504—12.
 22. Alsaad N., van der Laan T., van Altena R., Wilting K.R., van der Werf T.S., Stienstra Y. et al. Trimethoprim/sulfamethoxazole susceptibility of Mycobacterium tuberculosis. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2013; 42(5): 472—4.
 23. Shteynberg L.L. *Clinical and Economic Evaluation of the Application of Different Carbapenems in the Treatment of Nosocomial Pneumonia*: Diss. Moscow; 2014. (in Russian)
 24. De Lorenzo S., Alfenaar J.W., Sotgiu G., Centis R., D'Ambrosio L., Tiberi S. et al. Efficacy and safety of meropenem-clavulanate added to linezolid-containing regimens in the treatment of MDR-XDR-TB. *Eur. Respir. J*. 2013; 41(6): 1386—92.
 25. Ann M. Loeffler, ed. *Drug-Resistant Tuberculosis. A Survival Guide for Clinicians*. 2nd ed. San Francisco, University of California; 2011.
 26. Thee S., Detjen A.A., Wahn U., Magdorf K. Isoniazid pharmacokinetic studies of the 1960s: considering a higher isoniazid dose in childhood tuberculosis. *Scand. J. Infect. Dis*. 2010; 42(4): 294—8.
 27. WHO. *Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis — 2011 update*. Geneva: WHO; 2011.
 28. Vasil'eva I.A., Aksenova V.A., Ergeshov A.E., Mar'yandyshev A.O., Samoylova A.G., Bagdasaryan T.R. et al. *Federal Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Tuberculosis and Multi-drug-resistant Pathogen Wide [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya s mnozhestvennoy i shirokoy lekarstvennoy ustoychivost'yu vozбудitel'ya]*. Issue 2. Moscow- Tver': OOO «Izdatel'stvo «Triada»; 2014. (in Russian)
 29. Synthesis and biological evaluation of new enantiomerically pure azole derivatives as inhibitors of Mycobacterium tuberculosis. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. 2009; 19(8): 2203—5.
 30. Cuenca-Estrella M., Gomez-Lopez A., Alastruey-Izquierdo A., Bernal-Martinez L., Cuesta I., Buitrago M.J. et al. Comparison of the Vitek 2 antifungal susceptibility system with the clinical and laboratory standards institute (CLSI) and European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) Broth Microdilution Reference Methods and with the Sensititre YeastOne and Etest techniques for in vitro detection of antifungal resistance in yeast isolates. *J. Clin. Microbiol*. 2010; 48(5): 1782—6.
 31. van Hal S.J., Chen S.C., Sorrell T.C., Ellis D.H., Slavin M., Marriott D.M. Support for the EUCAST and revised CLSI fluconazole clinical breakpoints by Sensititre® YeastOne® for Candida albicans: a prospective observational cohort. *J. Antimicrob. Chemother*. 2014; 69(8): 2210—4.
 32. Huang T.S., Kunin C.M., Yan B.S., Chen Y.S., Lee S.S., Syu W.Jr. Susceptibility of Mycobacterium tuberculosis to sulfamethoxazole, trimethoprim and their combination over a 12 year period in. *J. Antimicrob. Chemother*. 2012; 67(3): 633—7.
 33. Popov S.A., Sabgayda T.P. The main directions of development of the laboratory diagnosis of tuberculosis (based on the 42-th International Conference of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Lille, France, October 26—30, 2011). *Problemy tuberkuleza i bolezney legkikh*. 2012; 6: 3—12. (in Russian)

34. Labinskaya A.S., Kostyukova N.N., Ivanova S.M., eds. *Manual of Medical Microbiology. Private Medical Microbiology and Etiologic Diagnosis of Infections. [Rukovodstvo po meditsinskoj mikrobiologii. Chastnaya meditsinskaya mikrobiologiya i etiologicheskaya diagnostika infektsiy]*. Moscow: OOO Tekan; 2010. (in Russian)
35. Köser C.U., Veerapen-Pierce R.N., Summers D.K., Archer J.A. Role of mutations in dihydrofolate reductase DfrA (Rv2763c) and thymidylate synthase ThyA (Rv2764c) in Mycobacterium tuberculosis drug resistance. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010; 54(10): 4522—3.
36. *Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2015*. Oslo: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology; 2014.
37. Guengerich F.P. Cytochrome P450: what have we learned and what are the future issues? *Drug. Metab. Rev.* 2004; 36(2): 159—97.
38. Vatsis K.P., Martell K.J., Weber W.W. Diverse point mutations in the human gene for polymorphic N-acetyltransferase. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1991; 88(14): 6333—7.
39. Berode M., Savolainen H. Occupational exposure to isocyanates and individual susceptibility. *Soz. Praventivmed.* 1993; 38 Suppl 2: S125—7.
40. Rao K.V., Mitchison D.A., Nair N.G., Prema K., Tripathy S.P. Sulphadimidine acetylation test for classification of patients as slow or rapid inactivators of isoniazid. *Br. Med. J.* 1970; 3(5721): 495—7.
41. Fretland A.J., Devanaboyina U.S., Doll M.A., Zhao S., Xiao G.H., Hein D.W. Metabolic activation of 2-hydroxyamino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine in Syrian hamsters congenic at the N-acetyltransferase 2 (NAT2) locus. *Toxicol. Sci.* 2003; 74(2): 253—9.
42. Zang Y., Zhao S., Doll M.A., States J.C., Hein D.W. Functional characterization of the A411T (L137F) and G364A (D122N) genetic polymorphisms in human N-acetyltransferase 2. *Pharmacogenet. Genomics.* 2007; 17(1): 37—45.
43. Peloquin C.A., Jaresko G.S., Yong C.L., Keung A.C., Bulpitt A.E., Jelliffe R.W. Population pharmacokinetic modeling of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide. *Antimicrob. Agents Chemotherapy.* 1997; 41(12): 2670—9.
44. Mutaykhan Zh. *Tolerability of TB Drugs and the Individual Characteristics of Their Metabolism in Patients with Pulmonary Tuberculosis and Latent Chronic Viral Hepatitis and Digestive Diseases*: Diss. Novosibirsk; 2007. (in Russian)
45. Johnson J. Pharmacogenetics: Potential for individualized drug therapy through genetics. *Trends Genet.* 2003; 19(11): 660—6.
46. Warren R.M., Streicher E.M., Gey van Pittius N.C., Marais B.J., van der Spuy G.D., Victor T.C. et al. The clinical relevance of Mycobacterial pharmacogenetics. *Tuberculosis (Edinb).* 2009; 89(3): 199—202.
47. Ramamoorthy A., Liu Y., Philips S., Desta Z., Lin H., Goswami C. et al. Regulation of microRNA expression by rifampin in human hepatocytes. *Drug Metab. Dispos.* 2013; 41(10): 1763—8.
48. Kwara A., Cao L., Yang H., Poethke P., Kurpewski J., Tashima K.T. et al. Factors associated with variability in rifampin plasma pharmacokinetics and the relationship between rifampin concentrations and induction of efavirenz. *Pharmacotherapy.* 2014; 34(3): 265—71.
49. Roy P.D., Majumder M., Roy B. Pharmacogenomics of anti-TB drug-related hepatotoxicity. *Pharmacogenomics.* 2008; 9(3): 311—21.
50. Huang Y.S., Chern H.D., Su W.J., Wu J.C., Chang S.C., Chiang C.H. et al. Cytochrome P450 2E1 genotype and the susceptibility to anti-tuberculosis drug-induced hepatitis. *Hepatology.* 2003; 37 (4): 924—30.
51. Ohno M., Yamaguchi I., Yamamoto I., Fukuda T., Yokota S., Maekura R. et al. Slow N-acetyltransferase 2 genotype affects the incidence of isoniazid and rifampicin-induced hepatotoxicity. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2000; 4(3): 256—61.
52. Du H., Chen X., Fang Y., Yan O., Xu H., Li L. et al. Slow N-acetyltransferase 2 genotype contributes to anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity: a meta-analysis. *Mol. Biol. Rep.* 2013; 40(5): 3591—6.
53. Makarova S.I. *Polymorphism of Arylamine N-acetyltransferase and Its Relationship with Some Widespread Diseases*: Diss. Novosibirsk; 2001. (in Russian)
54. Sukhanov D.S., Ivanov A.K. *Hepatoprotective Therapy of Medicinal Liver Lesions in the Tuberculosis of Respiratory System. Information-methodical Letter [Gepatoprotektornaya terapiya lekarstvennykh porazheniy pecheni pri tuberkuleze organov dykhaniya: Informatsionno-metodicheskoe pis'mo]*. St. Petersburg: Izdatel'stvo «Taktik-Studio»; 2010. (in Russian)
55. Sokolova G.B. *Individualized Chemotherapy of Pulmonary Tuberculosis (experimental clinical research)*: Diss. Moscow; 2000. (in Russian)
56. Nikolaev V.P. *Liver Damage Caused by Isoniazid and Their Prevention (clinical-experimental study)*: Diss. Moscow: 1987. (in Russian)

Поступила 16.04.15
Принята в печать 29.09.15

©КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.379-008.64-085.349-036.8

Аметов А.С.¹, Камынина Л.Л.¹, Ахмедова З.Г.²

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНКРЕТИНОВОЙ ТЕРАПИИ (WNT-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПУТЬ И ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА TCF7L2)

¹ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последилового образования», 125993, г.Москва, Россия;

²Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им.А.Алиева, 370012, г.Баку, Азербайджан

♦ В статье рассмотрена генетическая предрасположенность к развитию сахарного диабета 2-го типа, его микрососудистых осложнений и выраженности ответа при проведении инкретиновой терапии в зависимости от носительства полиморфизма гена TCF7L2, вовлеченного в Wnt-сигнальный путь и инкретиновую ось.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа; ген TCF7L2; β-катенин; полиморфный маркер; ингибиторы ДПП-4.

Для цитирования: Аметов А.С., Камынина Л.Л., Ахмедова З.Г. Клинические аспекты эффективности инкретиновой терапии (wnt-патогенетический путь и полиморфизм гена TCF7L2). *Российский медицинский журнал.* 2016; 22(1): 47—51. DOI 10.18821/0869-2106-2016-22-1-47-51.

Для корреспонденции: Камынина Людмила Леонидовна, канд. мед. наук, врач-эндокринолог.
E-mail: petrology@yandex.ru

Ametov A.S.¹, Kamynina L.L.¹, Akhmedova Z.G.²

THE CLINICAL ASPECTS OF EFFECTIVENESS OF INCRETIN THERAPY (WNT-PATHOGENIC PATH AND POLYMORPHISM OF GENE TCF7L2)

¹The Russian medical academy of post-graduate education of Minzdrav of Russia, 123995, Moscow, Russia

²The A. Aliev Azerbaijan state institute of post-graduate training of physicians, 370012, Baku, Republic of Azerbaijan

♦ The article considers genetic susceptibility to development of diabetes mellitus type II, its micro-vascular complications and intensity of response under application of incretin therapy depending on carriage of polymorphism of gene TCF7L2 involved into WNT-path and incretin axis.