

ГЕПАТОТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ И МЕТАБОЛИЗМ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ

© Дмитрий Сергеевич Суханов¹, Юлия Сергеевна Алексеева²,
Евгений Владимирович Тимофеев¹

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

² Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14, лит. А

Контактная информация: Дмитрий Сергеевич Суханов — д.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней. E-mail: dargieux@mail.ru ORCID ID: 0000-0001-9607-4028

Для цитирования: Суханов Д.С., Алексеева Ю.С., Тимофеев Е.В. Гепатотоксическое действие и метаболизм противотуберкулезных препаратов // Медицина: теория и практика. 2023. Т. 8. № 2. С. 48–62. DOI: <https://doi.org/10.56871/MTP.2023.90.21.007>

Поступила: 19.11.2022

Одобрена: 10.03.2023

Принята к печати: 04.05.2023

РЕЗЮМЕ. В обзорной статье рассмотрены современные аспекты печеночного метаболизма применяемых в настоящее время противотуберкулезных препаратов первого, второго и третьего ряда. Показаны возможные варианты генетического полиморфизма ферментов I и II фаз биотрансформации лекарственных препаратов и его влияние на частоту возникновения лекарственно-индуцированных поражений печени. Рассмотрена частота гепатотоксических реакций на фоне терапии лекарственными средствами в составе режимов химиотерапии, применяемых для лечения туберкулеза. Проанализированы данные о тяжести поражений печени и характере преобладающего биохимического синдрома (цитолитический, холестатический и смешанный варианты) в зависимости от используемого препарата. Особый акцент сделан на влиянии на печень новых противотуберкулезных лекарственных средств — бедаквилина, линезолида и деламанида. Выявлены препараты, имеющие максимальный риск лекарственной гепатотоксичности (изониазид, рифампицин, пипразинамид, ПАСК, амоксициллин/клавуланат), а также противотуберкулезные лекарственные средства с недоказанным негативным влиянием на печень (линезолид и деламанид). Сделан вывод о необходимости дальнейшего изучения метаболизма противотуберкулезных препаратов и его влияния на частоту лекарственных поражений печени с целью своевременного мониторинга побочных эффектов лекарственной терапии и их профилактики.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: печень; лекарственно-индуцированные поражения печени; противотуберкулезная терапия; гепатотоксичность; метаболизм лекарственных препаратов; генетический полиморфизм.

HEPATOTOXIC EFFECT AND METABOLISM OF ANTI-TUBERCULOSIS DRUGS

© Dmitry S. Sukhanov¹, Yulia S. Alekseeva², Evgeny V. Timofeev¹

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

² Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University. Professor Popov st., 14, lit. A, Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

Contact information: Dmitry S. Sukhanov — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases. E-mail: darriex@mail.ru ORCID ID: 0000-0001-9607-4028

For citation: Sukhanov DS, Alekseeva YuS, Timofeev EV. Hepatotoxic effect and metabolism of anti-tuberculosis drugs. *Medicine: theory and practice* (St. Petersburg). 2023;8(2):48-62. DOI: <https://doi.org/10.56871/MTP.2023.90.21.007>

Received: 19.11.2022

Revised: 10.03.2023

Accepted: 04.05.2023

ABSTRACT. The review article discusses modern aspects of hepatic metabolism of currently used anti-tuberculosis drugs of the first, second and third series. Possible variants of genetic polymorphism of enzymes of phases I and II of biotransformation of drugs and its effect on the incidence of drug-induced liver lesions are shown. The frequency of hepatotoxic reactions against the background of drug therapy as part of chemotherapy regimens used to treat tuberculosis is considered. The data on the severity of liver lesions and the nature of the predominant biochemical syndrome (cytolytic, cholestatic and mixed variants), depending on the drug used, were analyzed. Special emphasis is placed on the effect on the liver of new anti-tuberculosis drugs — bedaquiline, linezolid and delamanid. Drugs with the highest risk of drug hepatotoxicity (isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, PASC, amoxicillin/clavulanate), as well as anti-tuberculosis drugs with an unproven negative effect on the liver were identified (linezolid and delamanid). It is concluded that it is necessary to further study the metabolism of anti-tuberculosis drugs and its effect on the frequency of medicinal liver lesions in order to timely monitor the side effects of drug therapy and their prevention.

KEY WORDS: liver; drug-induced liver injury; anti-tuberculosis therapy; hepatotoxicity; drug metabolism; genetic polymorphism.

Поражение печени у больных туберкулезом, индуцированное воздействием этиотропных препаратов, занимает в общей структуре патологии печени и структуре неблагоприятных побочных реакций химиотерапии туберкулезной инфекции одну из лидирующих позиций [1, 12, 14, 15, 19]. Эпидемиологические показатели, указывающие на большое количество пациентов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, как среди впервые выявленных пациентов, так и в случае рецидива заболевания, диктуют необходимость использования в схемах химиотерапии более агрессивных противотуберкулезных препаратов (ПТП) второй линии, что, в свою очередь, влечет за собой увеличение частоты поражений печени [30, 34, 41, 44, 74]. При этом важнейшим фактором, способствующим развитию осложнений химиотерапии, является многокомпонентность схем применения противотуберкулезных препаратов, необходимость длительного их приема, несмотря на развитие неблагоприятных побочных реакций, если последние не являются серьезными, а состояние пациента требует продолжения терапии [8, 9].

Развитие побочных эффектов химиотерапии диктует необходимость отмены одного и более ПТП, снижает мотивацию больных к лечению и показатели качества жизни из-за плохой переносимости, изменяет фармакокинетику и уменьшает антимикробный потенциал этиотропных препаратов, негативно сказываясь на

эффективности химиотерапии по основным показателям — прекращению бактериовыделения и закрытию полостей распада [12, 15, 28, 79]. В условиях утяжеления течения туберкулеза и роста числа пациентов с деструкцией легочной ткани и массивным бактериовыделением, связанным с пандемией новой коронавирусной инфекции и более поздним выявлением заболевания, вынужденная отмена противотуберкулезных препаратов может служить дополнительным фактором неблагоприятного исхода течения специфического процесса [9, 24].

Частота лекарственных поражений печени (ЛПП) при туберкулезной инфекции варьирует от 1 до 86,9%, что объясняется различными подходами к оценке и классификации побочных эффектов лекарственных препаратов, а также особенностями изучаемой популяции населения; при этом практически каждый противотуберкулезный препарат потенциально способен вызвать повреждение печени [1, 2, 15, 28]. Так, по данным В.А. Еремеевой и соавт. (2019) при мониторинговании всех неблагоприятных побочных реакций противотуберкулезной терапии у впервые выявленных больных они регистрировались в 74,87% случаев, при этом проявления лекарственной гепатотоксичности отмечались у 36,87% пациентов [13].

Развитие гепатотоксических реакций на фоне применения противотуберкулезных препаратов в ряде случаев ассоциируется с их влиянием на процессы печеночной биотранс-

формации, в частности на реакции окисления I фазы. Так, изониазид и рифампицин, являясь индукторами изоформ CYP 2E1 и 3A4 соответственно, могут вызывать токсическое поражение печени [3, 63]. При этом сочетанное введение изониазида с этанолом индуцирует одну и ту же изоформу фермента (2E1), что способствует потенцированию гепатотоксических эффектов этих ксенобиотиков [67].

Генетический полиморфизм ферментных или транспортных белков — участников любой из фаз метаболизма может predispose к развитию ЛПП под влиянием противотуберкулезных препаратов [26, 56]. В частности, наличие ассоциации генотипов ферментов I и II фазы биотрансформации, ответственных за метаболизм изониазида — C1/C1 CYP2E1 (обуславливающего его высокую активность) и slow генотипа NAT2, повышает частоту возникновения гепатотоксических реакций при введении ПТП [12, 17, 21, 66, 68, 82]. При этом изолированная мутация CYP450 (2E1, 3A4, 2C9 и 2C19) указанного эффекта не оказывает [83]. В то же время наличие изолированного slow генотипа NAT2 predispose к развитию ЛПП на фоне введения ПТП, также как и наличие «нулевых» аллелей генов глутатион-S-трансферазы (GSTM1 и GSTP1) и генотипа CYP2E1 RsaI/PstI [17, 18, 47, 83]. Однако в исследованиях, проводимых у лиц бразильской, индийской и китайской популяций, взаимосвязь между наличием нулевых генотипов GSTM1 и GSTP1 и predisposition к развитию гепатотоксичности при приеме ксенобиотиков не установлена [17, 83, 86]. При этом, если R.L. Teixeira и соавт. (2011) и Y. Cai и соавт. (2012) придают большое значение в развитии ЛПП на ПТП сочетанию «predisposing» мутаций ферментов, ответственных за метаболизм ксенобиотиков, то G.N. Costa и соавт. (2012) — сочетанному воздействию генетических и средовых факторов [51, 57, 85]. Повышенная частота гепатотоксичности, обусловленная введением ПТП, отмечена у пациентов с определенными аллелями карбоксилэстеразы-1, осуществляющей гидролиз эфиров органических кислот, и белков-транспортёров лекарственных средств — ABCB1, SLCO1B1, ABCC2 [69].

Исследования генотипической ассоциации выявили специфические аллели HLA как важные факторы predisposition к развитию ЛПП. Однако следует отметить, что у большинства лиц, несущих аллели HLA «высокого риска», при воздействии «препарата-виновника» ЛПП не развивается. В то же время многие пациенты с развившимися ЛПП не имеют соответ-

ствующих аллелей. И, хотя ассоциации HLA и представляют собой убедительные доказательства роли адаптивного лекарственно-специфического иммунного ответа, они не являются безусловными индикаторами риска [22].

Традиционно принято считать, что наиболее выраженной гепатотоксичностью обладают противотуберкулезные средства — ансамицины (рифамицины), изониазид и его производные, ПАСК, пиразинамид, чаще проявления поражений печени развиваются в течение первого месяца специфической терапии, а при назначении только препаратов резервного ряда — через 3 месяца с момента начала лечения туберкулезного процесса [10, 12, 28, 48].

Изониазид вызывает незначительное повышение активности индикаторных ферментов в 10–20% случаев, повышение выше 5 норм регистрируется в 3–5% и протекает, как правило, бессимптомно. Однако изониазид может являться причиной острого повреждения печени у 0,5–1% пациентов и фатальных случаев у 0,05–0,1% пролеченных пациентов [12]. Для данного препарата характерен гепатоцеллюлярный тип лекарственных поражений печени, сопровождающийся минимальным увеличением щелочной фосфатазы. Частота развития лекарственного гепатита, обусловленного приемом изониазида, зависит от возраста пациента (0,5% у пациентов в возрасте 20–35 лет, 1,5% — в возрасте 35–50 лет, 3% — в возрасте старше 50 лет), предшествующих заболеваний печени, алкоголизма, расы, генетических факторов, совместного приема с рифампицином или пиразинамидом [12, 49, 52]. На основании исследований по изучению патогенеза гепатотоксичности изониазида выделяют несколько механизмов ее развития: митохондриальная дисфункция, окислительный стресс и активация иммунной системы [20]. Гепатотоксичность препарата в основном связана с его метаболитом — N-ацетилгидразином, скорость образования которого определяется фенотипом ацетилирования. Литературные данные в основном свидетельствуют о большей частоте гепатотоксичности у «медленных» ацетиляторов [15, 17, 18, 20]. Кроме того, у «медленных» ацетиляторов достоверно чаще встречаются полиневриты, что связано с замедлением перехода пиридоксина в его активную форму ди-пиридоксинфосфат под действием изониазида [28, 38]. Гепатотоксическое действие сочетанного применения изониазида и рифампицина связано также с прегнан-Х-рецепторопосредованным накоплением протопорфирина IX, повреждающего гепатоциты [12, 71].

Рифампицин метаболизируется посредством микросомальной ариладетамиддеацетилазы путем диацетилирования до фармакологически активного метаболита 25-О-деацилрифампицина с его последующей экскрецией в желчь, оказывая холестатическое действие вследствие нарушения экскреции и захвата билирубина гепатоцитами, что изначально рассматривается как процесс «адаптации» печеночной паренхимы к токсическому воздействию [12]. Препарат индуцирует CYP450 по рифампицин-дексаметазоновому типу (включая и самоиндукцию метаболизма через 2 недели применения), образуя комплекс со специфическим рецептором, с последующим влиянием на регуляторную область гена изоферментов I фазы метаболизма лекарственных препаратов, а также на ряд ферментов II фазы — UGT и GST [12, 39, 45]. При этом активность ариладетамиддеацетилазы определяет ферментиндуцирующую способность рифампицина и риск развития ЛПП [76]. Вероятно, индуцирующее действие рифампицина на ферменты метаболизма ксенобиотиков способствует индукции синтеза ферментов желчных протоков (гамма-глутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы) или усиливает их трансмембранный поток из желчевыводящих путей в кровь, объясняя феномен «адаптации» печени. В то же время, по данным R. Gonzalez и соавт. (2011), рифампицин оказывает и позитивное влияние на синдром холестаза, индуцируя активность системы экспорта желчных кислот [61].

Прием рифампицина способен вызывать повышение концентрации общего и непрямого билирубина в сыворотке крови в течение первых нескольких дней терапии и без признаков повреждения печени. Одной из возможных причин принято считать дефект гена *MRP2*, относящегося к суперсемейству протеинов, которые, в частности, осуществляют АТФ-зависимый экспорт анионных субстратов через мембраны гепатоцита. Некоторые мутации гена *MRP2* «отменяют» экспрессию белка *MRP2* на каналикулярной мембране гепатоцитов, приводя к нарушению трансмембранного переноса билирубина [12]. Пациенты с предшествующими заболеваниями печени особенно склонны к развитию желтухи при терапии рифампицином. На фоне применения рифампицина возможно развитие истинного холестатического и цитолитического лекарственного гепатита (вплоть до фульминантной печеночной недостаточности), прежде всего вследствие потенцирования гепатотоксичности изониазида и пиразинамида [12, 65].

Гепатотоксические реакции на фоне применения **пиразинамида** развиваются по тому же типу, что и при использовании изониазида, и обусловлены его метаболитами — 5-гидрокси-пиразиновой кислотой, образующейся как непосредственно из пиразинамида, так и из пиразиновой кислоты [12, 81]. М.А. Arbex и соавт. (2010) относят пиразинамид к наиболее гепатотоксичным препаратам основного ряда, хотя и признают, что при назначении препарата в дозе менее 35 мг/кг в сутки частота побочных реакций невысока [45]. Однако J.G. Pasipanodya и соавт. (2010) отрицают дозозависимую гепатотоксичность пиразинамида, указывая на исключительную роль идиосинкразии в развитии данного осложнения терапии [78]. Пиразинамид способен активировать перекисное окисление липидов (ПОЛ), истощая антиоксидантные резервы, повреждая клеточные структуры, потенцируя гепатотоксическое действие рифампицина [87].

Парааминосалициловая кислота (ПАСК), являясь наиболее токсичным препаратом резервного ряда, часто вызывает поражение печени с изменением активности индикаторных печеночных ферментов, что было особенно показательно в экспериментальных условиях [28, 37]. В то же время, по данным H.S. Shaaf и соавт. (2009), острый лекарственный гепатит развивается только у 0,3% пациентов, принимающих ПАСК, и имеет клиническую картину, напоминающую инфекционный мононуклеоз [80]. Гепатотоксичность препарата существенно возрастает при совместном применении с тиамидами. Препарат метаболизируется в печени путем N-ацетилирования, 50% метаболита выводится затем почками, при этом замедляется метаболизм изониазида [27, 80]. Являясь антагонистом фолиевой кислоты в микобактериальной клетке, препарат блокирует всасывание витамина B_{12} и фолатов в кишечнике, что вносит определенный вклад в развитие его общетоксического действия [89].

Аминогликозиды вызывают субклинические неспецифические реактивные гепатиты с умеренной гиперминотрансфераземией, в единичных случаях возможно развитие острого цитолитического гепатита с гепатоцеллюлярным некрозом как проявление реакции гиперчувствительности организма [29].

Этамбутол относится к наименее гепатотоксичным противотуберкулезным препаратам основного ряда [15, 50]. Однако, по данным С.И. Анисимовой и соавт. (2012), включение этамбутола в состав комплексной терапии препаратами первого ряда повышает активность

п-нитрофенолгидроксилазы в 4,5 раза, а также общее содержание СУР450 на 20% с одновременной активацией липопероксидации в паренхиме печени, что свидетельствует об активации СУР450 2E1-индуцированной гепатотоксичности [3]. В то же время замена этамбутола на стрептомицин снижает активность ферментов I фазы метаболизма и гепатотоксичность терапии.

Сведения о частоте гепатотоксических реакций при использовании **фторхинолонов** крайне противоречивы (1–3%); установлена возможность возникновения цитолитических и холестатических гепатитов вплоть до развития фульминантной печеночной недостаточности [40, 46]. Проявления гепатотоксичности носят идиосинкразический характер, и в целом считается, что риск тяжелых гепатотоксических реакций на фоне применения фторхинолонов крайне низок.

Тиоамиды (протионамид, этионамид) вызывают лекарственные поражения печени менее чем в 5% случаев, обычно после 5 месяцев применения, чаще у пациентов с заболеваниями печени в анамнезе или при злоупотреблении алкоголем [4, 12, 46]. Метаболизм препаратов связан с реакциями сульфоксидации, десульфуривания или дезаминирования после предварительного метилирования с образованием сульфоксидного производного в печени. Вследствие участия изоформ СУР450 в метаболизме препарата тиоамиды могут потенцировать гепатотоксичность других противотуберкулезных препаратов, при этом значительный вклад в развитие поражения печени вносит подавление микросомального п-гидроксилирования с последующим нарушением процессов детоксикации [58]. Гепатотоксичность тиоамидов определяется и генетическим полиморфизмом основного фермента их биотрансформации — флавиноблендинсодержащей монооксигеназы 2 (FMO2) [77].

Метаболизм **циклосерина** остается малоизученным; по данным ряда авторов он подвергается гидролитическому расщеплению, при этом его токсическое действие на печень выражено умеренно и встречается редко [37]. В то же время совместное применение циклосерина с другими препаратами усугубляет общетоксические побочные эффекты [58, 80].

Бедаквалин окисляется в печени с участием изофермента СУР3A4 с образованием основного метаболита N-монодезметила, возможно, обладающего потенциальной гепатотоксичностью [5, 25]. За счет того, что рифампицин является индуктором этого фермента, их совместный прием приводит к снижению

сывороточной концентрации бедаквалина до 50%, однако указанный факт не имеет реального клинического значения ввиду использования данных препаратов в различных режимах химиотерапии туберкулеза. В клинических исследованиях II фазы были зарегистрированы гепатотоксические побочные реакции, заключающиеся в повышении уровня АЛАТ, АсАТ у 8,9% больных против 1,2% больных в группе плацебо ($p < 0,05$). Поражение печени, характеризующееся повышением АЛАТ более чем в 3 раза от верхней границы нормы, а общего билирубина более чем в 2 раза от верхней границы нормы, отмечено только у одного пациента с сопутствующей алкогольной болезнью печени. Прием бедаквалина совместно с ингибиторами СУР3A4 (азолы, макролиды, ингибиторы ВИЧ-протеаз) приводит к повышению риска побочных реакций [5]. Другие клинические исследования продемонстрировали аналогичные результаты в виде повышения уровня трансаминаз, а в ряде случаев и билирубина. В случае наличия сопутствующих алкогольных или вирусных гепатитов тяжесть побочных реакций увеличивалась [6, 23, 29, 32, 36, 39, 55, 60].

Перхлорон (тиоуреидоиминотетрагидропиридин перхлорат) по структуре относится к классу тиосемикарбазонов и представляет собой пролекарство, которое активируется монооксигеназой EthA, ферментом, участвующим в активации других пролекарств, включая этионамид [62, 75]. Пути метаболизма активного вещества не установлены, их изучение продолжается. Исследования для оценки эффективности и безопасности перхлорона в рамках многоцентрового рандомизированного клинического исследования II/III фазы с терапией 3 месяца и общим периодом наблюдения длительностью 6 месяцев продемонстрировали отсутствие достоверных изменений клинических и биохимических показателей крови в динамике на фоне лечения. У 3,1% больных было зарегистрировано повышение уровня АсАТ, равно как и АЛАТ, при этом достоверные признаки поражения печени отсутствовали [43]. В исследованиях М.В. Павловой и соавт. (2015) при проведении сравнения нежелательных реакций на фоне стандартной терапии туберкулеза и при включении препарата перхлорон было зарегистрировано несколько большее количество случаев проявления нежелательных эффектов при проведении стандартной терапии [33].

Главным путем биотрансформации **деламаида** является каталитическое превращение его в метаболит DM-6705 альбумином плазмы крови. Изофермент СУР3A4 отвечает за дальнейший

метаболизм DV-6705. Полный метаболический профиль деламанида у человека пока не установлен. Гепатотоксичность данного препарата в настоящее время не зарегистрирована [35, 70].

Метаболизм **линезолида** происходит в печени без вовлечения цитохрома P450 путем окисления морфолинового кольца с образованием двух практически неактивных в отношении микроорганизмов метаболитов: аминоксиксусной кислоты и гидроксипропилглицина; идентифицированы также и «малые» неактивные метаболиты [11, 42]. В исследованиях линезолида сравнение режимов химиотерапии с включением исследуемого препарата в схему из 7 противотуберкулезных препаратов (пиразинамид, моксифлоксацин/левофлоксацин, капреомидин/канамицин, протионамид, циклосерин, линезолид, изониазид) и без него было установлено, что частота возникновения гепатотоксичности в основной группе составляла 12,5%, в то время как в контрольной — 3,1% ($p < 0,05$) [54]. По данным других источников, в процессе изучения безопасности режимов лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, согласно рекомендациям ВОЗ (2019), в результате сетевого метаанализа были выявлены связанные с линезолидом нежелательные реакции III–IV степени тяжести, повлекшие за собой необходимость отмены препарата в первые месяцы химиотерапии, однако в первую очередь они были связаны с гематологическими реакциями и проявлениями нейропатии. Значимость гепатотоксического побочного действия препарата установлена не была [16, 42, 88].

В процессе метаболизма **меропенема**, как и всех бета-лактамов антибиотиков, происходит гидролиз бета-лактамового кольца, однако гепатотоксическое действие самого препарата и его метаболитов остается малоизученным [72]. В исследовании эффективности лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза легких с использованием препаратов третьего ряда проявления гепатотоксичности в группе меропенема в виде тошноты, повышения уровня трансаминаз и билирубина регистрировались у 18,8% пациентов. Цитолитический тип поражения печени был выявлен у 14,5% больных, холестатический — у 6,3% пациентов, при этом у второй группы были обнаружены диффузные изменения структуры печени, предположительно связанные с наличием сопутствующего хронического вирусного гепатита [31]. Повышение уровня аминотрансфераз в сыворотке было зарегистрировано у 1–6% пациентов, получавших меропенем внутривенно, при

введении на срок до 14 дней. Эти повышения обычно преходящие, легкие и бессимптомные, не требовали коррекции дозы. Меропенем также был связан с редкими эпизодами холестатических проявлений, которые обычно возникали после 1–3 недель терапии. Большинство случаев являются легкими и самокупирующимися, но периодически публикуются данные о единичных случаях тяжелого поражения печени у пациентов пожилого возраста [53, 84].

Амоксициллин, входящий в состав комбинации **амоксициллин+клавулановая кислота**, метаболизируется в основном почками; клавулановая кислота имеет дополнительный внепочечный механизм элиминации. Около 10–25% от начальной дозы амоксициллина экскретируется с мочой в виде неактивной пенициллоевой кислоты, а клавулановая кислота метаболизируется до 2,5-дигидро-4-(2-гидроксиэтил)-5-оксо-1Н-пиррол-3-карбоновой кислоты и 1-амино-4-гидрокси-бутан-2. В исследовании активности цитохрома CYP1A2 была отмечена взаимосвязь между терапией данным комбинированным препаратом и снижением активности изучаемого изофермента [59]. Исследования профиля безопасности амоксициллина-клавуланата с точки зрения гепатотоксичности установили, что применение этого препарата может приводить к развитию иммуноопосредованного поражения печени. Симптомы повреждения печени могут возникать в период от нескольких дней до 8 недель после начала терапии, а также могут возникать после завершения курса приема препарата с задержкой от нескольких дней до 8 недель. Повреждение печени, по-видимому, связано с клавуланатом, а не с амоксициллином, поскольку повторное изолированное применение амоксициллина не было связано с рецидивом гепатотоксичности, тогда как повторное воздействие комбинации сопровождалось поражением печени. Геномные исследования позволили выявить специфические гаплотипы главного комплекса гистосовместимости человека (HLA), ассоциированные с повышенным риском лекарственно-индуцированных поражений печени, в частности HLA-B*5701. Для однонуклеотидного полиморфизма HLA II класса rs9274407 установлена сильная ассоциация с проявлением гепатотоксичности амоксициллина-клавуланата. В 20% случаев применение указанного препарата дает бессимптомное повышение трансаминаз без признаков нарушения функции печени и иных симптомов [7].

Комбинированный препарат **имипенем+циластатин**, в состав которого входят карбапенем и ингибитор дегидропептидазы 1, фермента, разрушающего имипенем в почках,

Таблица 1

Типы лекарственных поражений печени, индуцированных противотуберкулезными препаратами

Цитолитический тип	Холестатический тип	Смешанный тип	Гепатотоксичность не зарегистрирована
<ul style="list-style-type: none"> • Изониазид. • Пиразинамид. • ПАСК. • Аминогликозиды. • Рифампицин. • Фторхинолоны. • Амоксициллин/клавуланат. • Тиамида. • Бедаквилин. • Перхлорон. • Меропенем. • Имипенем + циластатин (?). • Циклосерин (?) 	<ul style="list-style-type: none"> • Рифампицин. • Фторхинолоны. • Меропенем. • Имипенем + циластатин (?). • Этамбутол (?) 	<ul style="list-style-type: none"> • Рифампицин. • Фторхинолоны. • Меропенем (?). • Имипенем + циластатин (?) 	<ul style="list-style-type: none"> • Линезолид. • Деламаид

выводится в неизменном виде за счет клубочковой фильтрации и канальцевой секреции [64]. Данная комбинация в крупных клинических исследованиях продемонстрировала транзитное бессимптомное повышение уровня трансаминаз примерно у 6% пациентов при курсе терапии в течение 5–14 дней. Характер повышения уровня ферментов обычно холестатический; при этом иммуноопосредованное поражение печени встречается редко [73].

Заключение. Таким образом, в основе патогенеза повреждений печени противотуберкулезными препаратами лежат нарушения молекулярных механизмов в процессе I и/или II фаз метаболизма. Однако следует учитывать различную частоту лекарственной гепатотоксичности в зависимости от применяемых препаратов и их сочетания, то есть режима химиотерапии, а также противоречивость данных клинических исследований, не позволяющих сделать однозначный вывод о способности того или иного противотуберкулезного препарата индуцировать лекарственные поражения печени (табл. 1). Дальнейшее изучение побочных эффектов лекарственных препаратов, применяемых для лечения туберкулеза с учетом экспериментальных и клинических данных, включая и лекарственную гепатотоксичность, позволит обосновать необходимые профилактические мероприятия и своевременную диагностику указанных осложнений.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В.А., Рейзис А.Р., Борзакова С.Н. и др. Диагностика и лечение лекарственно-индуцированных поражений печени у детей и взрослых, больных туберкулезом. Методические рекомендации. М.; 2012.
2. Алексеева Е.С., Маркелова Е.Ю., Аблямитов Э.М. Взгляд на лекарственные поражения печени при противотуберкулезной химиотерапии. Клинический случай. Наука и образование: отечественный и зарубежный опыт. 2021; 231–7.
3. Анисимова С.И., Шаяхметова Г.М., Воронина А.К., Коваленко В.Н. Влияние комбинаций противотуберкулезных препаратов I поколения на некоторые показатели монооксигеназной системы и антиоксидантный статус печени крыс. Современные проблемы токсикологии. 2012; (1): 16–9.

4. Баласанянц Г.С., Суханов Д.С. Побочные действия противотуберкулезных препаратов и методы их устранения. Учебное пособие. СПб.: Тактик-Студио; 2015.
5. Борисов С.Е., Иванова Д.А. Новый противотуберкулезный препарат — Бедаквилин. Туберкулез и социально-значимые заболевания. 2014; (1-2): 44–51.
6. Борисов С.Е., Филиппов А.В., Иванова Д.А. и др. Эффективность и безопасность основанных на использовании бедаквилина режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания: непосредственные и окончательные результаты. Туберкулез и болезни легких. 2019; 97(5): 28–42. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-28-40>.
7. Буеверов А.О., Буеверова Е.Л. Эволюция представлений о лекарственных поражениях печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019; 163(3): 89–96.
8. Васильева Е.Б., Клочкова Л.В., Король О.И. и др. Туберкулез у детей и подростков. СПб.: Питер; 2005.
9. Васильева И.А., Тестов В.В., Стерликов С.А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в годы пандемии COVID-19 — 2020–2021 гг. Туберкулез и болезни легких. 2022; 100(3): 6–12. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-3-6-12>.
10. Возненко А.А. Лекарственно-индуцированные поражения печени у больных туберкулезом органов дыхания и пути их преодоления. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Волгоград; 2012.
11. Дехнич А.В., Хачатрян Н.Н. Новые и старые оксалидины. Тедизолид и линезолид — в чем отличия? Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2017; 19(2): 121–9.
12. Долгушина А.И., Волчегорский И.А., Новоселов П.Н. и др. Гепатотоксичность противотуберкулезных препаратов. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018; 156(8): 116–24.
13. Еремеева В.А., Елисеева Е.В., Тыртышникова А.В. и др. Нежелательные побочные реакции на химиотерапию туберкулеза у впервые выявленных больных. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019; 21(S1): 28–28.
14. Зинченко Ю.С., Басанцова Н.Ю., Старшинова А.Я. и др. Туберкулез сегодня: основные направления исследований по профилактике, диагностике и лечению. Russian Biomedical Research. 2018; 3(4): 24–34.
15. Иванова Д.А., Галкина К.Ю., Борисов С.Е. и др. Фармакогенетические методы в оценке риска гепатотоксических реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезом. Туберкулез и социально-значимые заболевания. 2018; 3: 43–8.
16. Иванова Д.А., Борисов С.Е., Родина О.В. и др. Безопасность режимов лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя согласно новым рекомендациям ВОЗ 2019 г. Туберкулез и болезни легких. 2020; 98(1): 5–15. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-1-5-15>.
17. Казаков А.В., Можожкина Г.Н., Аксенова В.А. и др. Влияние генетического полиморфизма генов ферментов, ответственных за биотрансформацию противотуберкулезных препаратов на риск развития гепатотоксических реакций у больных туберкулезом. Антибиотики и химиотерапия. 2018; 63(5-6): 20–5.
18. Качанова А.А., Пименова Ю.А., Шуев Г.Н. и др. Изучение влияния полиморфных маркеров гена NAT2 на риск развития нежелательных реакций у пациентов с легочными формами туберкулеза, получавших изониазид и рифампицин. Безопасность и риск фармакотерапии. 2021; 9(1): 25–33.
19. Королева М.В. Гепатопротекторные свойства и фармакодинамика лекарственных средств, влияющих на метаболические процессы, у больных с экзогенно-токсическими поражениями печени. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Волгоград; 2015.
20. Краснова Н.М., Евдокимова Н.Е., Егорова А.А. и др. Влияние типа ацетилирования на частоту гепатотоксичности изониазида у пациентов с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания. Антибиотики и химиотерапия. 2020; 65 (7-8): 31–6.
21. Краснова Н.М., Николаев В.М. Изониазид-индуцированное поражение печени: фармакогенетические аспекты. Российский журнал персонализированной медицины. 2022; 2(3): 38–46. <https://doi.org/10.18705/2782-3806-2022-2-3-38-46>.
22. Крылова И.Н., Цублова Е.Г. Механизмы гепатотоксического действия лекарственных средств. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2020; 83 (10): 28–32.
23. Кудлай Д.А. Разработка и внедрение в клиническую практику нового фармакологического вещества из класса диарилхинолинов. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2021; 84 (3): 41–7. DOI: 10.30906/0869-2092-2021-84-3-41-47.
24. Лозовская М.Э., Белушков В.В., Гурина О.П. и др. Сравнительная оценка инновационных тестов в диагностике латентной и активной туберкулезной инфекции у детей. Педиатр. 2014; 5(3): 46–50. DOI: 10.17816/PED5346-50.
25. Луговкина Т.К., Скорняков С.Н., Кильдюшева Е.И., Егоров Е.А. Современные подходы к поиску активных препаратов, схем и режимов химиотерапии туберкулеза. Туберкулез и болезни легких. 2020; 98(6): 60–9. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-6-60-69>.
26. Макарова С.И. Роль полиморфизма генов ферментов в предрасположенности к атопическим заболеваниям и гепатотоксичности противотуберкулезной терапии. Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. Уфа; 2011.
27. Мирошниченко И.И. Рациональное дозирование и мониторинг лекарственных средств. Практическое руководство. М.: МИА; 2011: 271–6.
28. Мишин В.Ю. Медикаментозные осложнения комбинированной химиотерапии туберкулеза легких. М.: МИА; 2007.

29. Морозова Т.И., Отпущенникова О.Н., Докторова Н.П., Данилов А.Н. Опыт применения препарата бедаквилин в лечении больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя. Туберкулез и болезни легких. 2016; 94(2): 29–35.
30. Николенко Н.Ю., Кудлай Д.А., Докторова Н.П. Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Фармакоэкономика. 2021; 14(2): 235–48.
31. Павлова М.В., Сапожникова Н.В., Арчакова Л.И. и др. Эффективность лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза легких с использованием препаратов третьего ряда. Медицинский Альянс. 2017; 3: 45–51.
32. Павлова М.В., Ершова Е.С., Чернохаева И.В. и др. Нежелательные реакции при лечении туберкулеза органов дыхания препаратами нового поколения. Медицинский альянс. 2018; 2: 23–8.
33. Павлова М.В., Яковчук А.А., Чернохаева И.В. и др. Сравнительный анализ нежелательных реакций на фоне стандартной терапии туберкулеза органов дыхания при множественной лекарственной устойчивости возбудителя и при включении препарата Перхлорон. Медицинский альянс. 2015; (1): 109–10.
34. Пантелеев А.М., Галкин В.Б., Горбанова Н.В. и др. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в Санкт-Петербурге в 2020 году. Информационный бюллетень. 2021; (3): 20–1.
35. Рузанов Д.Ю., Скрыгина Е.М., Буйневич И.В. и др. Новые схемы и новые препараты в лечении туберкулеза: шагаем в ногу? Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2021; 23(1): 27–42.
36. Скрыгина Е.М., Гуревич Г.Л., Солодовникова В.В. и др. Безопасность режимов противотуберкулезной терапии с включением новых и перепрофилированных лекарственных средств. Рецепт. 2018; (2): 160–78.
37. Суханов Д.С. Фармакотерапия лекарственных поражений печени при туберкулезе (экспериментально-клиническое исследование). Автореф. дис...д-ра мед. наук. СПб.; 2014.
38. Сычев Д.А., Кукус В.Г. Клиническая фармакогенетика. Клиническая фармакология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012: 187–209.
39. Тихонова Л.Ю., Соколова В.В., Тарасюк И.А. и др. Опыт применения препарата бедаквилин у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в амурской области. Туберкулез и болезни легких. 2018; 96(6): 45–50. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-6-45-50>.
40. Ушкалова Е.А., Зырянов С.К. Эффективность и безопасность современных фторхинолонов. М.: МИА; 2017.
41. Хорошина Л.П., Фоминых Ю.А. Прижизненно нераспознанный вторичный туберкулез у гериатрического пациента: клинический случай. Университетский терапевтический вестник. 2021; 3(4): 136–44.
42. Шабанов П.Д. Линеволид в лечении мультирезистентных форм туберкулеза. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2018; 16(3): 36–46.
43. Яблонский П.К., Виноградова Т.И., Левашев Ю.Н. и др. Доклинические и клинические исследования нового противотуберкулезного препарата Перхлорон. Терапевтический архив. 2016; 88(3): 111–15.
44. Abdul-Aziz A.A., Elhassan M.M., Abdulsalam S.A. Multi-drug resistance tuberculosis (MDR-TB) in Kassa-la State, Eastern Sudan. Trop Doct. 2013; 43(2): 66–70. DOI: 10.1177/0049475513490421.
45. Arbex M.A., Varella Mde C., Siqueira H.R., Mello F.A. Antituberculosis drugs: drug interactions, adverse effects, and use in special situations. Part 1: first-line drugs. J Bras Pneumol. 2010; 36(5): 626–40. DOI: 10.1590/s1806-37132010000500016.
46. Arbex M.A., Varella Mde C., Siqueira H.R., Mello F.A. Antituberculosis drugs: drug interactions, adverse effects, and use in special situations. Part 2: second line drugs. J Bras Pneumol. 2010; 36(5): 641–56. DOI: 10.1590/s1806-37132010000500017.
47. Azuma J., Ohno M., Kubota R. et al. Pharmacogenetics-based tuberculosis therapy research group. NAT2 genotype guided regimen reduces isoniazid-induced liver injury and early treatment failure in the 6-month four-drug standard treatment of tuberculosis: a randomized controlled trial for pharmacogenetics-based therapy. Eur J Clin Pharmacol. 2013; 69(5): 1091–101. DOI: 10.1007/s00228-012-1429-9.
48. Babalik A., Arda H., Bakirci N. et al. Management of and risk factors related to hepatotoxicity during tuberculosis treatment. Tuberk Toraks. 2012; 60(2): 136–44.
49. Baskaran U.L., Sabina E. P. Clinical and experimental research in antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: a review. J. Integr. Med. 2017; 15(1): 27–36.
50. Brunton L.L. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics; ed. by L.L. Brunton. 12th ed. N.Y.: McGraw Hill Medical; 2011.
51. Cai Y., Yi J., Zhou C., Shen X. Pharmacogenetic study of drug-metabolising enzyme polymorphisms on the risk of anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a meta-analysis. PLoS One. 2012; 7(10): e47769. DOI: 10.1371/journal.pone.0047769.
52. Chang T.E., Huang Y. S., Chang C. H. et al. The susceptibility of anti-tuberculosis drug-induced liver injury and chronic hepatitis C infection: A systematic review and meta-analysis. J. Chin. Med. Assoc. 2018; 81(2): 111–8.
53. Cheung S., Bulovic J., Pillai A. et al. A case of meropenem-induced liver injury and jaundice. J Community Hosp Intern Med Perspect. 2021; 11(1): 143–4. DOI: 10.1080/20009666.2020.
54. Chobotar O.P. Acceptability of short-term 12-months regime of chemotherapy in treatment of patients with

- pre-extensively drug-resistant tuberculosis. *Modern Science*. 2017; (5-2): 90–5.
55. Conradie F., Diacon A.H., Ngubane N. et al. Nix-TB Trial Team. Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2020; 382(10): 893–902. DOI: 10.1056/NEJMoa1901814.
56. Corsini A., Bortolini M. Drug-induced liver injury: the role of drug metabolism and transport. *J Clin Pharmacol*. 2013; 53(5): 463–74. DOI: 10.1002/jcph.23.
57. Costa G.N., Magno L.A., Santana C.V. et al. Genetic interaction between NAT2, GSTM1, GSTT1, CYP2E1, and environmental factors is associated with adverse reactions to anti-tuberculosis drugs. *Mol Diagn Ther*. 2012; 16(4): 241–50. DOI: 10.1007/BF03262213.
58. Coyne K.M., Pozniak A.L., Lamorde M., Boffito M. Pharmacology of second-line antituberculosis drugs and potential for interactions with antiretroviral agents. *AIDS*. 2009; 23(4): 437–46. DOI: 10.1097/qad.0b013e-328326ca50.
59. Fekete F., Mangó K., Minus A. et al. CYP1A2 mRNA Expression Rather than Genetic Variants Indicate Hepatic CYP1A2 Activity. *Pharmaceutics*. 2022; 14(3): 532. DOI: 10.3390/pharmaceutics14030532.
60. Gaida R., Truter I., Peters C.A. Adverse effects of bedaquiline in patients with extensively drug-resistant tuberculosis. *S Afr J Infect Dis*. 2020; 35(1): 23. DOI: 10.4102/sajid.v35i1.23.
61. González R., Cruz A., Ferrín G. et al. Cytoprotective properties of rifampicin are related to the regulation of detoxification system and bile acid transporter expression during hepatocellular injury induced by hydrophobic bile acids. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2011; 18(5): 740–50. DOI: 10.1007/s00534-011-0396-3.
62. Gopal P., Dick T. The new tuberculosis drug Perchlozone shows cross-resistance with thiacetazone. *Int J Antimicrob Agents*. 2015; 45(4): 430–3. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2014.12.026.
63. Hassan H.M., Yousef B.A., Guo H. et al. Investigating the CYP2E1 Potential Role in the Mechanisms Behind INH/LPS-Induced Hepatotoxicity. *Front Pharmacol*. 2018; 9: 198. DOI: 10.3389/fphar.2018.00198.
64. Heo Y.A. Imipenem / Cilastatin / Relebactam: A Review in Gram-Negative Bacterial Infections. *Drugs*. 2021; 81: 377–88. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01471-8>.
65. Hercus C.G., Khoo J.K., Jones T.E. A case of hyperacute hepatotoxicity in response to tuberculosis therapy. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012; 16(12): 1709–10. DOI: 10.5588/ijtld.12.0489.
66. Jarrar Y.B., Balasmeh A.A., Jarrar W. Sequence analysis of the N-acetyl-transferase 2 gene (NAT2) among Jordanian volunteers. *Libyan J Med*. 2018; 13(1): 1408381. DOI: 10.1080/19932820.2017.1408381.
67. Keshavjee S., Gelmanova Y., Shin S.S. Hepatotoxicity during treatment for multidrug-resistant tuberculosis: occurrence, management and outcome. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012; 16(5): 596–603. DOI: 10.5588/ijtld.11.0591.
68. Khan S., Mandal R.K., Elasbali A.M. et al. Pharmacogenetic association between NAT2 gene polymorphisms and isoniazid induced hepatotoxicity: trial sequence meta-analysis as evidence. *Biosci Rep*. 2019; 39(1): BSR20180845. DOI: 10.1042/BSR20180845.
69. Kim S.H., Kim S.H., Lee J.H. et al. Polymorphisms in drug transporter genes (ABCB1, SLCO1B1 and ABCC2) and hepatitis induced by antituberculosis drugs. *Tuberculosis (Edinb)*. 2012; 92(1): 100–4. DOI: 10.1016/j.tube.2011.09.007.
70. Lewis J.M., Sloan D.J. The role of delamanid in the treatment of drug-resistant tuberculosis. *Ther Clin Risk Manag*. 2015; 11: 779–91. DOI: 10.2147/TCRM.S71076.
71. Li F., Lu J., Cheng J. et al. Human PXR modulates hepatotoxicity associated with rifampicin and isoniazid co-therapy. *Nat Med*. 2013; 19(4): 418–20. DOI: 10.1038/nm.3104.
72. Liebchen U., Rakete S., Vogeser M. et al. The Role of Non-Enzymatic Degradation of Meropenem-Insights from the Bottle to the Body. *Antibiotics (Basel)*. 2021; 10(6): 715. DOI: 10.3390/antibiotics10060715.
73. Liver Tox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012–2017 Jan 15 // <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31643176/>.
74. Minion J., Gallant V., Wolfe J. et al. Multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis in Canada 1997-2008: demographic and disease characteristics. *PLoS One*. 2013; 8(1): e53466. DOI: 10.1371/journal.pone.0053466.
75. Mori G., Chiarelli L.R., Riccardi G., Pasca M.R. New prodrugs against tuberculosis. *Drug Discov Today*. 2017; 22(3): 519–25. DOI: 10.1016/j.drudis.2016.09.006.
76. Nakajima A., Fukami T., Kobayashi Y. et al. Human arylacetamide deacetylase is responsible for deacetylation of rifamycins: rifampicin, rifabutin, and rifapentine. *Biochem Pharmacol*. 2011; 82(11): 1747–56. DOI: 10.1016/j.bcp.2011.08.003.
77. Palmer A.L., Leykam V.L., Larkin A. et al. Metabolism and pharmacokinetics of the anti-tuberculosis drug ethionamide in a flavin-containing monooxygenase null mouse. *Pharmaceutics (Basel)*. 2012; 5(11): 1147–59. DOI: 10.3390/ph5111147.
78. Pasipanodya J.G., Gumbo T. Clinical and toxicodynamic evidence that high-dose pyrazinamide is not more hepatotoxic than the low doses currently used. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010; 54(7): 2847–54. DOI: 10.1128/AAC.01567-09.
79. Senousy B.E., Belal S.I., Draganov P.V. Hepatotoxic effects of therapies for tuberculosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010; 7(10): 543–56. DOI: 10.1038/nrgastro.2010.134.
80. Shaaf H.S., Zumla A.I. *Tuberculosis: A Comprehensive Clinical Reference*. India: Elsevier; 2009.

81. Shih T.Y., Pai C.Y., Yang P. et al. A novel mechanism underlies the hepatotoxicity of pyrazinamide. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013; 57(4): 1685–90. DOI: 10.1128/AAC.01866-12.
82. Suvichapanich S., Fukunaga K., Zahroh H. et al. NAT2 ultra-slow acetylator and risk of anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a genotype-based meta-analysis. *Pharmacogenet Genomics.* 2018; 28(7): 167–76. DOI: 10.1097/FPC.0000000000000339.
83. Tang S.W., Lv X.Z., Chen R. et al. Lack of association between genetic polymorphisms of CYP3A4, CYP2C9 and CYP2C19 and antituberculosis drug-induced liver injury in a community-based Chinese population. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2013; 40(5): 326–32. DOI: 10.1111/1440-1681.12074.
84. Tattersall T., Wright H., Redmond A. Meropenem-induced liver injury and beta-lactam cross-reactivity. *BMJ Case Rep.* 2018; 11(1): e227124. DOI: 10.1136/bcr-2018-227124.
85. Teixeira R.L., Morato R.G., Cabello P.H. et al. Genetic polymorphisms of NAT2, CYP2E1, GST enzymes and the occurrence of antituberculosis drug-induced hepatitis in Brazilian TB patients. *Memo'rias do Instituto Oswaldo Cruz* 2011; 106 (6): 716–24. DOI: 10.1590/s0074-02762011000600011.
86. Yadav D., Kumar R., Dixit R.K. et al. Association of Nat2 Gene Polymorphism with Antitubercular Drug-induced Hepatotoxicity in the Eastern Uttar Pradesh Population. *Cureus.* 2019; 11(4): e4425. DOI: 10.7759/cureus.4425.
87. Yew W.W., Chang K.C., Chan D.P. Oxidative Stress and First-Line Antituberculosis Drug-Induced Hepatotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018; 62(8): e02637–17. DOI: 10.1128/AAC.02637-17.
88. Zhang Z., Cheng Z., Liu Q. et al. Safety of longer linezolid regimen in children with drug-resistant tuberculosis and extensive tuberculosis in Southwest China. *J Glob Antimicrob Resist.* 2020; 21: 375–9. DOI: 10.1016/j.jgar.2019.09.019.
89. Zheng J., Rubin E.J., Bifani P. et al. Para-Aminosalicylic acid is a prodrug targeting dihydrofolate reductase in *Mycobacterium tuberculosis*. *J Biol Chem.* 2013; 288(32): 23447–56. DOI: 10.1074/jbc.M113.475798.
90. skiy sluchay. *Nauka i obrazovaniye: otechestvennyy i zarubezhnyy opyt.* 2021: 231–7. (in Russian).
3. Anisimova S.I., Shayakhmetova G.M., Voronina A.K., Kovalenko V.N. Vliyaniye kombinatsiy protivotuberkuleznykh preparatov I pokoleniya na nekotoryye pokazateli monooksigenaznoy sistemy i antioksidantnyy status pecheni krysa [Influence of combinations of anti-tuberculosis drugs of the 1st generation on some indicators of the monooxygenase system and the antioxidant status of the liver of rats]. *Sovremennyye problemy toksikologii.* 2012; (1): 16–9. (in Russian).
4. Balasanyants G.S., Sukhanov D.S. Pobochnyye deistviya protivotuberkuleznykh preparatov i metody ikh ustraneniya [Side effects of anti-tuberculosis drugs and methods for their elimination]. *Uchebnoye posobiye.* Sankt-Peterburg: Taktik-Studio Publ.; 2015.
5. Borisov S.Ye., Ivanova D.A. Novyy protivotuberkuleznyy preparat — Bedakvilin. Tuberkulez i sotsial'no-znachimyye zabolevaniya [A new anti-tuberculosis drug — Bedaquiline. Tuberculosis and socially significant diseases]. 2014; (1-2): 44–51. (in Russian).
6. Borisov S.Ye., Filippov A.V., Ivanova D.A. i dr. Effektivnost' i bezopasnost' osnovannykh na ispol'zovanii bedakvilina rezhimov khimioterapii u bol'nykh tuberkulezom organov dykhaniya: neposredstvennyye i okonchatel'nyye rezul'taty [Efficacy and safety of bedaquiline-based chemotherapy regimens in patients with respiratory tuberculosis: immediate and final results]. *Tuberkulez i bolezni legkikh.* 2019; 97(5): 28–42. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-28-40>. (in Russian).
7. Buyeverov A.O., Buyeverova Ye.L. Evolyutsiya predstavleniy o lekarstvennykh porazheniyakh pecheni [The evolution of ideas about drug-induced liver damage]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 2019; 163(3): 89–96. (in Russian).
8. Vasil'yeva Ye.B., Klochkova L.V., Korol' O.I. i dr. Tuberkulez u detey i podrostkov [Tuberculosis in children and adolescents]. Sankt-Peterburg: Piter Publ.; 2005. (in Russian).
9. Vasil'yeva I.A., Testov V.V., Sterlikov S.A. Epidemicheskaya situatsiya po tuberkulezu v gody pandemii COVID-19 — 2020–2021 gg. [The epidemiological situation of tuberculosis during the COVID-19 pandemic — 2020-2021] *Tuberkulez i bolezni legkikh.* 2022; 100(3): 6–12. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-3-6-12>. (in Russian).
10. Voznenko A.A. Lekarstvenno-indutsirovannyye porazheniya pecheni u bol'nykh tuberkulezom organov dykhaniya i puti ikh preodoleniya [Drug-induced liver lesions in patients with respiratory tuberculosis and ways to overcome them]. *Avtoref. dis. É kand. med. nauk.* Volgograd; 2012. (in Russian).
11. Dekhnich A.V., Khachatryan N.N. Novyye i staryye oksazolidinony. Tedizolid i linezolid — v chem otlichiya? [New and old oxazolidinones. What is the difference between tedizolid and linezolid?] *Klinicheskaya*

REFERENCES

1. Aksenova V.A., Reyziy A.R., Borzakova S.N. i dr. Diagnostika i lecheniye lekarstvenno-indutsirovannykh porazheniy pecheni u detey i vzroslykh, bol'nykh tuberkulozom [Diagnosis and treatment of drug-induced liver lesions in children and adults with tuberculosis]. *Metodicheskiye rekomendatsii.* Moskva; 2012. (in Russian).
2. Alekseyeva Ye.S., Markelova Ye.Yu., Ablyamitov E.M. Vzglyad na lekarstvennyye porazheniya pecheni pri protivotuberkuleznoy khimioterapii [A look at drug-induced liver injury in antituberculous chemotherapy]. *Kliniches-*

- ya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya. 2017; 19(2): 121–9. (in Russian).
12. Dolgushina A.I., Volchegorskiy I.A., Novoselov P.N. i dr. Gepatotoksichnost' protivotuberkuleznykh preparatov [Hepatotoxicity of anti-tuberculosis drugs]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2018; 156(8): 116–24. (in Russian).
13. Yeremeyeva V.A., Yeliseyeva Ye.V., Tyrtysnikova A.V. i dr. Nezhelatel'nyye pobochnyye reaktsii na khimioterapiyu tuberkuleza u vpervye vyyavlennykh bol'nykh [Adverse reactions to tuberculosis chemotherapy in newly diagnosed patients]. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya. 2019; 21(S1): 28–28. (in Russian).
14. Zinchenko Yu S., Basantsova N.Yu., Starshinova A.Ya. i dr. Tuberkuloz segodnya: osnovnyye napravleniya issledovaniy po profilaktike, diagnostike i lecheniyu [Tuberculosis today: main directions of research on prevention, diagnosis and treatment]. Russian Biomedical Research. 2018; 3(4): 24–34. (in Russian).
15. Ivanova D.A., Galkina K.Yu., Borisov S.Ye. i dr. Farmakogeneticheskiye metody v otsenke riska gepatotoksicheskikh reaktsiy pri lechenii vpervye vyyavlennykh bol'nykh tuberkulozom [Pharmacogenetic methods in assessing the risk of hepatotoxic reactions in the treatment of newly diagnosed patients with tuberculosis]. Tuberkulez i sotsial'no-znachimyye zabolevaniya. 2018; 3: 43–8. (in Russian).
16. Ivanova D.A., Borisov S.Ye., Rodina O.V. i dr. Bezopasnost' rezhimov lecheniya bol'nykh tuberkulozom s mnozhestvennoy lekarstvennoy ustoychivost'yu vzbuditelya soglasno novym rekomendatsiyam VOZ 2019 g. [Safety of treatment regimens in patients with multi-drug-resistant tuberculosis according to the new WHO recommendations 2019] Tuberkulez i bolezni legkikh. 2020; 98(1): 5–15. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-1-5-15>. (in Russian).
17. Kazakov A.V., Mozhokina G.N., Aksenova V.A. i dr. Vliyaniye geneticheskogo polimorfizma genov fermentov, otvetstvennykh za biotransformatsiyu protivotuberkuloznykh preparatov na risk razvitiya gepatotoksicheskikh reaktsiy u bol'nykh tuberkulozom [Influence of genetic polymorphism of genes of enzymes responsible for the biotransformation of anti-tuberculosis drugs on the risk of developing hepatotoxic reactions in patients with tuberculosis]. Antibiotiki i khimioterapiya. 2018; 63(5-6): 20–5. (in Russian).
18. Kachanova A.A., Pimenova Yu.A., Shuyev G.N. i dr. Izucheniye vliyaniya polimorfnykh markerov gena NAT2 na risk razvitiya nezhelatel'nykh reaktsiy u patsiyentov s legochnymi formami tuberkuleza, poluchavshikh izoniazid i rifampitsin [Study of the influence of polymorphic markers of the NAT2 gene on the risk of adverse reactions in patients with pulmonary forms of tuberculosis treated with isoniazid and rifampicin]. Bezopasnost' i risk farmakoterapii. 2021; 9(1): 25–33. (in Russian).
19. Koroleva M.V. Gepatoprotekturnyye svoystva i farmakodinamika lekarstvennykh sredstv, vliyayushchikh na metabolicheskiye protsessy, u bol'nykh s ekzogenno-toksicheskimi porazheniyami pecheni [Hepatoprotective properties and pharmacodynamics of drugs that affect metabolic processes in patients with exogenous toxic liver damage]. Avtoref. disÉd-ra med. nauk. Volgograd; 2015. (in Russian).
20. Krasnova N.M., Yevdokimova N.Ye., Yegorova A.A. i dr. Vliyaniye tipa atsetilirovaniya na chastotu gepatotoksichnosti izoniazida u patsiyentov s vpervye vyyavlenным tuberkulozom organov dykhaniya [Influence of the type of acetylation on the frequency of isoniazid hepatotoxicity in patients with newly diagnosed respiratory tuberculosis]. Antibiotiki i khimioterapiya. 2020; 65 (7-8): 31–6. (in Russian).
21. Krasnova N.M., Nikolayev V.M. Isoniazid-indutsirovannoye porazheniye pecheni: farmakogeneticheskiye aspekty [Isoniazid-induced liver injury: pharmacogenetic aspects]. Rossiyskiy zhurnal personalizirovannoy meditsiny. 2022; 2(3): 38–46. <https://doi.org/10.18705/2782-3806-2022-2-3-38-46>. (in Russian).
22. Krylova I.N., Tsublova Ye.G. Mekhanizmy gepatotoksicheskogo deystviya lekarstvennykh sredstv [Mechanisms of hepatotoxic action of drugs]. Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya. 2020; 83 (10): 28–32. (in Russian).
23. Kudlay D.A. Razrabotka i vnedreniye v klinicheskuyu praktiku novogo farmakologicheskogo veshchestva iz klassa diarilkhinolinov [Development and introduction into clinical practice of a new pharmacological substance from the class of diarylquinolines]. Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya. 2021; 84 (3): 41–7. DOI 10.30906/0869-2092-2021-84-3-41-47. (in Russian).
24. Lozovskaya M.E., Belushkov V.V., Gurina O.P. i dr. Sravnitel'naya otsenka innovatsionnykh testov v diagnostike latentnoy i aktivnoy tuberkuleznoy infektsii u detey [Comparative evaluation of innovative tests in the diagnosis of latent and active tuberculosis infection in children]. Pediatr. 2014; 5(3): 46–50. DOI: 10.17816/PED5346-50. (in Russian).
25. Lugovkina T.K., Skornyakov S.N., Kil'dyusheva Ye.I., Yegorov Ye.A. Sovremennyye podkhody k poisku aktivnykh preparatov, skhem i rezhimov khimioterapii tuberkuleza [Modern approaches to the search for active drugs, schemes and modes of tuberculosis chemotherapy]. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2020; 98(6): 60–9. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-6-60-69>. (in Russian).
26. Makarova S.I. Rol' polimorfizma genov fermentov v predispolozhennosti k atopicheskim zabolevaniyam i gepatotoksichnosti protivotuberkuleznoy terapii [The role of enzyme gene polymorphism in susceptibility to atopic diseases and hepatotoxicity of anti-tuberculosis therapy]. Avtoref. dis. É d-ra biol. nauk. Ufa; 2011. (in Russian).

27. Miroschnichenko I.I. Ratsional'noye dozirovaniye i monitoring lekarstvennykh sredstv [Rational dosing and monitoring of drugs]. prakticheskoye rukovodstvo. Moskva: MIA Publ.; 2011: 271–6. (in Russian).
28. Mishin V.Yu. Medikamentoznyye oslozhneniya kombinirovannoy khimioterapii tuberkuleza legkikh [Drug complications of combined chemotherapy for pulmonary tuberculosis]. Moskva: MIA Publ.; 2007. (in Russian).
29. Morozova T.I., Otpushchennikova O.N., Doktorova N.P., Danilov A.N. Opyt primeneniya preparata bedakvilin v lechenii bol'nykh tuberkulezom legkikh s lekarstvennoy ustoychivost'yu vzbuditelya [Experience in the use of bedaquiline in the treatment of patients with drug-resistant pulmonary tuberculosis]. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2016; 94(2): 29–35. (in Russian).
30. Nikolenko N.Yu., Kudlay D.A., Doktorova N.P. Farmakoepidemiologiya i farmakoeconomika tuberkuleza s mnozhestvennoy i shirokoy lekarstvennoy ustoychivost'yu vzbuditelya [Pharmacoepidemiology and pharmacoeconomics of multidrug and extensively drug resistant tuberculosis]. Farmakoeconomika. 2021; 14 (2): 235–48. (in Russian).
31. Pavlova M.V., Sapozhnikova N.V., Archakova L.I. i dr. Effektivnost' lecheniya lekarstvenno-ustoichivogo tuberkuleza legkikh s ispol'zovaniyem preparatov tret'yego roda [Efficiency of treatment of drug-resistant pulmonary tuberculosis using third-line drugs]. Meditsinskiy al'yans. 2017; 3: 45–51. (in Russian).
32. Pavlova M.V., Yershova Ye.S., Chernokhayeva I.V. i dr. Nezhelatel'nyye reaktsii pri lechenii tuberkuleza organov dykhaniya preparatami novogo pokoleniya [Adverse reactions in the treatment of respiratory tuberculosis with new generation drugs]. Meditsinskiy al'yans. 2018; 2: 23–8. (in Russian).
33. Pavlova M.V., Yakovchuk A.A., Chernokhayeva I.V. i dr. Sravnitel'nyy analiz nezhelatel'nykh reaktsiy na fone standartnoy terapii tuberkuleza organov dykhaniya pri mnozhestvennoy lekarstvennoy ustoychivosti vzbuditelya i pri vklyucheni preparata Perkhlozon [Comparative analysis of adverse reactions against the background of standard therapy for respiratory tuberculosis with multidrug resistance of the pathogen and with the inclusion of the drug Perchlozone]. Meditsinskiy al'yans. 2015; (1): 109–10. (in Russian).
34. Panteleyev A.M., Galkin V.B., Gorbanova N.V. i dr. Epidemiologicheskaya situatsiya po tuberkulezu v Sankt-Peterburge v 2020 godu [Epidemiological situation of tuberculosis in St. Petersburg in 2020]. Informatsionnyy byulleten. 2021; (3): 20–1. (in Russian).
35. Ruzanov D.Yu., Skryagina Ye.M., Buynevich I.V. i dr. Novyye skhemy i novyye preparaty v lechenii tuberkuleza: shagayem v nogu? [New regimens and new drugs in the treatment of tuberculosis: are we keeping pace?] Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya. 2021; 23(1): 27–42. (in Russian).
36. Skryagina Ye.M., Gurevich G.L., Solodovnikova V.V. i dr. Bezopasnost' rezhimov protivotuberkuleznoy terapii s vklyucheniym novykh i pereprofilirovannykh lekarstvennykh sredstv [Safety of anti-tuberculosis therapy regimens with the inclusion of new and repurposed drugs]. Retsept. 2018; (2): 160–78. (in Russian).
37. Sukhanov D.S. Farmakoterapiya lekarstvennykh porazheniy pecheni pri tuberkuleze (eksperimental'no-klinicheskoye issledovaniye) [Pharmacotherapy of drug-induced liver lesions in tuberculosis (experimental clinical study)]. Avtoref. dis. Éd-ra med. nauk. Sankt-Peterburg; 2014. (in Russian).
38. Sychev D.A., Kukes V.G. Klinicheskaya farmakogenetika. Klinicheskaya farmakologiya [Clinical pharmacogenetics. Clinical pharmacology]. Natsional'noye rukovodstvo. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2012: 187–209. (in Russian).
39. Tikhonova L.Yu., Sokolova V.V., Tarasyuk I.A. i dr. Opyt primeneniya preparata bedakvilin u bol'nykh tuberkulezom s mnozhestvennoy lekarstvennoy ustoychivost'yu vzbuditelya v amurskoy oblasti [Experience in the use of bedaquiline in patients with multidrug-resistant tuberculosis in the Amur region]. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2018; 96(6): 45–50. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-6-45-50>. (in Russian).
40. Ushkalova Ye.A., Zyryanov S.K. Effektivnost' i bezopasnost' sovremennykh florkhinolonov [Efficacy and safety of modern fluoroquinolones]. Moskva: MIA Publ.; 2017. (in Russian).
41. Khoroshinina L.P., Fominykh Yu.A. Prizhiznenno nerazpoznanny vtorychnyy tuberkulez u geriatricheskogo patsiyenta: klinicheskyy sluchay [Vital unrecognized secondary tuberculosis in a geriatric patient: a clinical case]. Universitetskiy terapevticheskiy vestnik. 2021; 3(4): 136–44. (in Russian).
42. Shabanov P.D. Linezolid v lechenii mul'tirezistentnykh form tuberkuleza [Linezolid in the treatment of multidrug-resistant forms of tuberculosis]. Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii. 2018; 16(3): 36–46. (in Russian).
43. Yablonskiy P.K., Vinogradova T.I., Levashev Yu.N. i dr. Doklinicheskiye i klinicheskiye issledovaniya novogo protivotuberkuleznogo preparata Perkhlozon [Preclinical and clinical studies of a new anti-tuberculosis drug Perchlozon]. Terapevticheskiy arkhiv. 2016; 88(3): 111–15. (in Russian).
44. Abdul-Aziz A.A., Elhassan M.M., Abdulsalam S.A. Multi-drug resistance tuberculosis (MDR-TB) in Kassa State, Eastern Sudan. Trop Doct. 2013; 43(2): 66–70. DOI: 10.1177/0049475513490421.
45. Arbex M.A., Varella Mde C., Siqueira H.R., Mello F.A. Antituberculosis drugs: drug interactions, adverse effects, and use in special situations. Part 1: first-line drugs. J Bras Pneumol. 2010; 36(5): 626–40. DOI: 10.1590/s1806-37132010000500016.
46. Arbex M.A., Varella Mde C., Siqueira H.R., Mello F.A. Antituberculosis drugs: drug interactions, adverse effects,

- and use in special situations. Part 2: second line drugs. *J Bras Pneumol.* 2010; 36(5): 641–56. DOI: 10.1590/s1806-37132010000500017.
47. Azuma J., Ohno M., Kubota R. et al. Pharmacogenetics-based tuberculosis therapy research group. NAT2 genotype guided regimen reduces isoniazid-induced liver injury and early treatment failure in the 6-month four-drug standard treatment of tuberculosis: a randomized controlled trial for pharmacogenetics-based therapy. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013; 69(5): 1091–101. DOI: 10.1007/s00228-012-1429-9.
 48. Babalik A., Arda H., Bakırcı N. et al. Management of and risk factors related to hepatotoxicity during tuberculosis treatment. *Tuberk Toraks.* 2012; 60(2): 136–44.
 49. Baskaran U.L., Sabina E. P. Clinical and experimental research in antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: a review. *J. Integr. Med.* 2017; 15(1): 27–36.
 50. Brunton L.L. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics ; ed. by L.L. Brunton. 12th ed. N.Y.: McGraw Hill Medical; 2011.
 51. Cai Y., Yi J., Zhou C., Shen X. Pharmacogenetic study of drug-metabolising enzyme polymorphisms on the risk of anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a meta-analysis. *PLoS One.* 2012; 7(10): e47769. DOI: 10.1371/journal.pone.0047769.
 52. Chang T.E., Huang Y. S., Chang C. H. et al. The susceptibility of anti-tuberculosis drug-induced liver injury and chronic hepatitis C infection: A systematic review and meta-analysis. *J. Chin. Med. Assoc.* 2018; 81(2): 111–8.
 53. Cheung S., Bulovic J., Pillai A. et al. A case of meropenem-induced liver injury and jaundice. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2021; 11(1): 143–4. DOI: 10.1080/20009666.2020.
 54. Chobotar O.P. Acceptability of short-term 12-months regime of chemotherapy in treatment of patients with pre-extensively drug-resistant tuberculosis. *Modern Science.* 2017; (5-2): 90–5.
 55. Conradie F., Diacon A.H., Ngubane N. et al. Nix-TB Trial Team. Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. *N Engl J Med.* 2020; 382(10): 893–902. DOI: 10.1056/NEJMoa1901814.
 56. Corsini A., Bortolini M. Drug-induced liver injury: the role of drug metabolism and transport. *J Clin Pharmacol.* 2013; 53(5): 463–74. DOI: 10.1002/jcph.23.
 57. Costa G.N., Magno L.A., Santana C.V. et al. Genetic interaction between NAT2, GSTM1, GSTT1, CYP2E1, and environmental factors is associated with adverse reactions to anti-tuberculosis drugs. *Mol Diagn Ther.* 2012; 16(4): 241–50. DOI: 10.1007/BF03262213.
 58. Coyne K.M., Pozniak A.L., Lamorde M., Boffito M. Pharmacology of second-line antituberculosis drugs and potential for interactions with antiretroviral agents. *AIDS.* 2009; 23(4): 437–46. DOI: 10.1097/qad.0b013e-328326ca50.
 59. Fekete F., Mangó K., Minus A. et al. CYP1A2 mRNA Expression Rather than Genetic Variants Indicate Hepatic CYP1A2 Activity. *Pharmaceutics.* 2022; 14(3): 532. DOI: 10.3390/pharmaceutics14030532.
 60. Gaida R., Truter I., Peters C.A. Adverse effects of bedaquiline in patients with extensively drug-resistant tuberculosis. *S Afr J Infect Dis.* 2020; 35(1): 23. DOI: 10.4102/sajid.v35i1.23.
 61. González R., Cruz A., Ferrín G. et al. Cytoprotective properties of rifampicin are related to the regulation of detoxification system and bile acid transporter expression during hepatocellular injury induced by hydrophobic bile acids. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2011; 18(5): 740–50. DOI: 10.1007/s00534-011-0396-3.
 62. Gopal P., Dick T. The new tuberculosis drug Perchlorone shows cross-resistance with thiacetazone. *Int J Antimicrob Agents.* 2015; 45(4): 430–3. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2014.12.026.
 63. Hassan H.M., Yousef B.A., Guo H. et al. Investigating the CYP2E1 Potential Role in the Mechanisms Behind INH/LPS-Induced Hepatotoxicity. *Front Pharmacol.* 2018; 9: 198. DOI: 10.3389/fphar.2018.00198.
 64. Heo Y.A. Imipenem / Cilastatin / Relebactam: A Review in Gram-Negative Bacterial Infections. *Drugs.* 2021; 81: 377–88. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01471-8>
 65. Hercus C.G., Khoo J.K., Jones T.E. A case of hyperacute hepatotoxicity in response to tuberculosis therapy. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012; 16(12): 1709–10. DOI: 10.5588/ijtld.12.0489.
 66. Jarrar Y.B., Balasmeh A.A., Jarrar W. Sequence analysis of the N-acetyl-transferase 2 gene (NAT2) among Jordanian volunteers. *Libyan J Med.* 2018; 13(1): 1408381. DOI: 10.1080/19932820.2017.1408381.
 67. Keshavjee S, Gelmanova Y., Shin S.S. Hepatotoxicity during treatment for multidrug-resistant tuberculosis: occurrence, management and outcome. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012; 16(5): 596–603. DOI: 10.5588/ijtld.11.0591.
 68. Khan S., Mandal R.K., Elasbali A.M. et al. Pharmacogenetic association between NAT2 gene polymorphisms and isoniazid induced hepatotoxicity: trial sequence meta-analysis as evidence. *Biosci Rep.* 2019; 39(1): BSR20180845. DOI: 10.1042/BSR20180845.
 69. Kim S.H., Kim S.H., Lee J.H. et al. Polymorphisms in drug transporter genes (ABCB1, SLCO1B1 and ABCG2) and hepatitis induced by antituberculosis drugs. *Tuberculosis (Edinb).* 2012; 92(1): 100–4. DOI: 10.1016/j.tube.2011.09.007.
 70. Lewis J.M., Sloan D.J. The role of delamanid in the treatment of drug-resistant tuberculosis. *Ther Clin Risk Manag.* 2015; 11: 779–91. DOI: 10.2147/TCRM.S71076.
 71. Li F., Lu J, Cheng J. et al. Human PXR modulates hepatotoxicity associated with rifampicin and isoniazid co-therapy. *Nat Med.* 2013; 19(4): 418–20. DOI: 10.1038/nm.3104.
 72. Liebchen U., Rakete S., Vogeser M. et al. The Role of Non-Enzymatic Degradation of Meropenem-Insights from the Bottle to the Body. *Antibiotics (Basel).* 2021; 10(6): 715. DOI: 10.3390/antibiotics10060715.

73. Liver Tox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012–2017 Jan 15 // <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31643176/>.
74. Minion J., Gallant V., Wolfe J. et al. Multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis in Canada 1997–2008: demographic and disease characteristics. *PLoS One*. 2013; 8(1): e53466. DOI: 10.1371/journal.pone.0053466.
75. Mori G., Chiarelli L.R., Riccardi G., Pasca M.R. New prodrugs against tuberculosis. *Drug Discov Today*. 2017; 22(3): 519–25. DOI: 10.1016/j.drudis.2016.09.006.
76. Nakajima A., Fukami T., Kobayashi Y. et al. Human arylacetamide deacetylase is responsible for deacetylation of rifamycins: rifampicin, rifabutin, and rifapentine. *Biochem Pharmacol*. 2011; 82(11): 1747–56. DOI: 10.1016/j.bcp.2011.08.003.
77. Palmer A.L., Leykam V.L., Larkin A. et al. Metabolism and pharmacokinetics of the anti-tuberculosis drug ethionamide in a flavin-containing monooxygenase null mouse. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2012; 5(11): 1147–59. DOI: 10.3390/ph5111147.
78. Pasipanodya J.G., Gumbo T. Clinical and toxicodynamic evidence that high-dose pyrazinamide is not more hepatotoxic than the low doses currently used. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010; 54(7): 2847–54. DOI: 10.1128/AAC.01567-09.
79. Senousy B.E., Belal S.I., Draganov P.V. Hepatotoxic effects of therapies for tuberculosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010; 7(10): 543–56. DOI: 10.1038/nrgastro.2010.134.
80. Shaaf H.S., Zumla A.I. *Tuberculosis: A Comprehensive Clinical Reference*. India: Elsevier; 2009.
81. Shih T.Y., Pai C.Y., Yang P. et al. A novel mechanism underlies the hepatotoxicity of pyrazinamide. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013; 57(4): 1685–90. DOI: 10.1128/AAC.01866-12.
82. Suvichapanich S., Fukunaga K., Zahroh H. et al. NAT2 ultra-slow acetylators and risk of anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a genotype-based meta-analysis. *Pharmacogenet Genomics*. 2018; 28(7): 167–76. DOI: 10.1097/FPC.0000000000000339.
83. Tang S.W., Lv X.Z., Chen R. et al. Lack of association between genetic polymorphisms of CYP3A4, CYP2C9 and CYP2C19 and antituberculosis drug-induced liver injury in a community-based Chinese population. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2013; 40(5): 326–32. DOI: 10.1111/1440-1681.12074.
84. Tattersall T., Wright H., Redmond A. Meropenem-induced liver injury and beta-lactam cross-reactivity. *BMJ Case Rep*. 2018; 11(1): e227124. DOI: 10.1136/bcr-2018-227124.
85. Teixeira R.L., Morato R.G., Cabello P.H. et al. Genetic polymorphisms of NAT2, CYP2E1, GST enzymes and the occurrence of antituberculosis drug-induced hepatitis in Brazilian TB patients. *Memo'rias do Instituto Oswaldo Cruz* 2011; 106 (6): 716–24. DOI: 10.1590/s0074-02762011000600011.
86. Yadav D., Kumar R., Dixit R.K. et al. Association of Nat2 Gene Polymorphism with Antitubercular Drug-induced Hepatotoxicity in the Eastern Uttar Pradesh Population. *Cureus*. 2019; 11(4): e4425. DOI: 10.7759/cureus.4425.
87. Yew W.W., Chang K.C., Chan D.P. Oxidative Stress and First-Line Antituberculosis Drug-Induced Hepatotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018; 62(8): e02637–17. DOI: 10.1128/AAC.02637-17.
88. Zhang Z., Cheng Z., Liu Q. et al. Safety of longer linezolid regimen in children with drug-resistant tuberculosis and extensive tuberculosis in Southwest China. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020; 21: 375–9. DOI: 10.1016/j.jgar.2019.09.019.
89. Zheng J., Rubin E.J., Bifani P. et al. Para-Aminosalicylic acid is a prodrug targeting dihydrofolate reductase in *Mycobacterium tuberculosis*. *J Biol Chem*. 2013; 288(32): 23447–56. DOI: 10.1074/jbc.M113.475798.