

Полиморфизм *NAT2*^{Lys268Arg(A803G)} и общий IgE в прогнозе клинического течения коинфекции ВИЧ–туберкулёз

Мальцева Н. В., Казанцева О. М., Викторова И. Б., Архипова С. В., Ханин А. Л.

НГИУВ — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Новокузнецк

Ключевые слова: полиморфизм генов; ВИЧ-инфекция; туберкулез; ген *NAT2*

Для цитирования:

Мальцева Н.В., Казанцева О.М., Викторова И.Б., Архипова С.В., Ханин А.Л. Полиморфизм *NAT2*^{Lys268Arg(A803G)} и общий IgE в прогнозе клинического течения коинфекции ВИЧ–туберкулёз // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2019. – № 2. – С. 23–24. DOI: 10.24411/2588-0527-2019-10052

Введение

Полиморфизм гена *NAT2* может быть вовлечён в патогенез заболеваний, сопровождающихся ростом уровня IgE. Показано, что риск развития IgE-опосредованных atopических заболеваний в 3 раза выше у медленных ацетиляторов, чем у быстрых, причём гомозиготы по дикому аллелю не выявляются в группах с тяжёлыми формами atopии [1]. Развитие ВИЧ-инфекции также сопровождается существенным увеличением содержания общего IgE в сыворотке крови, которое ассоциируется с плохим прогнозом заболевания — переходом в стадию вторичных заболеваний и летальным исходом [2].

Цель

Целью настоящей работы явилось исследование роли полиморфного локуса *NAT2*^{Lys268Arg(A803G)} и общего IgE в прогнозе клинического течения коинфекции ВИЧ–туберкулёз (ВИЧ/ТБ).

Материалы и методы

В исследование включены 110 больных коинфекцией ВИЧ/ТБ — 68 (62 %) мужчин и 42 (38 %) женщины, в возрасте от 24 до 58 ($36,9 \pm 0,6$) лет, находившихся на стационарном лечении в ГКУЗ Кемеровской области «Новокузнецком клиническом противотуберкулёзном диспансере» (Новокузнецк) в период 2017–2019 гг. Критериями включения в исследование были: установленный диагноз коинфекции ВИЧ/ТБ, проведение противотуберкулёзной терапии согласно действующим Федеральным клиническим рекомендациям [3], согласие пациентов на участие в исследовании. Гельминтозы не были диагностированы ни у одного больного по результатам рутинного обследования пациентов в противотуберкулёзном учреждении. Смертельные исходы за период 02.02.2018 – 25.09.2019 гг. зарегистрированы у 33 (29,0 %) больных в возрасте от 27 до 54 лет ($35,9 \pm 1,1$ лет). Из них мужчин — 22 (67 %), женщин — 11 (33 %). По результатам аутопсии причиной смерти было прогрессирование ТБ с полиорганным поражением. Сроки жизни больных с момента утверждения диагноза ТБ и взятия на диспансерный фтизиатрический учёт до летального исхода составили от 10 дней до 1,9 лет. Для выделения образцов геномной ДНК и плазмы крови у каждого больного забирали по 3 мл цельной венозной крови из локтевой вены в стандартные пробирки, содержащие ЭДТА-К3 (IMPROVE, China). В момент забора крови на исследование пациенты находились на интенсивной фазе лечения туберкулёза. Выделение плазмы проводили после осаждения клеток центрифугированием при 3 000 об/мин в течение 5 мин, из клеточного осадка выделяли геномную ДНК с помощью коммерческого реагента «ДНК-экспресс-кровь» (НПФ «Литех», Москва). В образцах плазмы крови определяли концентрацию неспецифического (общего) иммуноглобулина Е (IgE) (ВЕКТОР БЕСТ, Новосибирск) методом твёрдофазного иммуноферментного анализа. Генотипирование проводили по полиморфному локусу *NAT2*^{Lys268Arg(A803G)} *rs1208* гена N-ацетилтрансферазы 2 с помощью коммерческих комплектов реагентов «SNP-экспресс» (НПФ Литех, Москва). Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программ Microsoft Excel, InStatII, SPSS. Обозначения: *r* — коэффициент корреляции Спирмена, *n* — количество обследованных пациентов/генотипов/аллелей, Min–Max — разброс

данных от минимального до максимального значения, Me — медиана, p — критический уровень значимости. Распределение частот генотипов локуса $NAT2^{Lys268Arg(A803G)}$ не отличалось от равновесия Харди–Вайнберга ($\chi^2 = 0,15$, $p = 0,70$).

Результаты

Содержание IgE в плазме крови больных в зависимости от носительства вариантов локуса $NAT2^{Lys268Arg(A803G)}$ и корреляционная связь его уровня с генотипами представлены в таблице. Менее 100 МЕ/мл IgE (нормальное количество, отсутствие атопии) в плазме обнаружено у 14 из 46 (30 %) гомозигот $NAT2^{Lys268Lys(A803A)}$, у 11 из 49 (22 %) гетерозигот $NAT2^{Lys268Arg(A803G)}$ и у 7 из 11 (64 %) мутантных гомозигот $NAT2^{Arg268Arg(G803G)}$. То есть, для мутантных гомозигот $NAT2^{Arg268Arg(G803G)}$ с более чем 4-кратной вероятностью ($p = 0,0167$; OR = 4,9; 1,3–18,2) характерен нормальный уровень общего IgE в крови. Одновременно обнаружена отрицательная корреляционная связь уровня этого иммуноглобулина с носительством мутантного генотипа $NAT2^{Arg268Arg(G803G)}$ и положительная — с носительством гетерозиготного генотипа $NAT2^{Lys268Arg(A803G)}$.

Таблица

Содержание IgE (МЕ/мл) в плазме крови обследованных больных в зависимости от локуса $NAT2^{Lys268Arg}$

Генотипы	IgE (МЕ/мл)	Корреляция
$NAT2^{Lys268Lys(A803A)}$	339,9±50,6 ($n = 46$) Min–Max = 0,5–1135,5	$p > 0,05$
$NAT2^{Lys268Arg(A803G)}$	467,4±55,1 ($n = 49$) Min–Max = 15,9–1228,1	$r = 0,220$, $p = 0,023$, $n = 106$
$NAT2^{Arg268Arg(G803G)}$	207,3±99,8 ($n = 11$) Min–Max = 11,8–1133,7 PLL = 0,0587; PLA = 0,0105	$r = -0,231$, $p = 0,017$, $n = 106$

Уровень IgE положительно коррелировал с летальным исходом ($r = 0,268$; $p = 0,005$; $n = 106$) и отрицательно — с продолжительностью жизни ($r = -0,249$; $p = 0,009$; $n = 110$). У большинства пациентов с ВИЧ/ТБ (у 50 из 77, 65 %, живущих и у 27 из 33, 82 %, умерших) выявлено более 100 МЕ/мл IgE. Тем не менее, в среднем для живущих пациентов в сравнении с умершими было характерно сниженное содержание IgE (соответственно 325,1±40,7 МЕ/мл, Me = 154,1 МЕ/мл, $n = 77$, против 494,1±63,2 МЕ/мл, Me = 437,7 МЕ/мл, $n = 33$, $p = 0,014$). Срок жизни 33 из 34 обследованных умерших пациентов с момента утверждения диагноза ТБ варьировал от 38 до 690 дней (289,6±32,2 дней, $n = 33$). Среди умерших оказался всего лишь один носитель мутантного варианта $NAT2^{Arg268Arg(G803G)}$, который прожил более половины среднего срока жизни — 182 дня. В его крови было определено всего 19,7 МЕ/мл IgE. Таким образом, с одной стороны, для носителей мутантного генотипа $NAT2^{Arg268Arg(G803G)}$ характерно сниженное количество IgE в циркуляции, а с другой — уровень иммуноглобулина отрицательно коррелирует с продолжительностью жизни.

Заключение

Нормальный уровень IgE при носительстве мутантного варианта $NAT2^{Arg268Arg(G803G)}$ может быть благоприятным фактором для прогноза клинического течения коинфекции ВИЧ/ТБ. Для исследования роли полиморфизма гена $NAT2$ в патогенезе коинфекции ВИЧ–туберкулёз необходим анализ ассоциаций его гаплотипических сочетаний, формирующих различные фенотипы ацетилирования, с клиническими параметрами заболевания.

Литература

- Gawronska-Szklarz B, Pawlik A, Czaja-Bulsa G, et al. Genotype of N-acetyltransferase 2 (NAT2) polymorphism in children with immunoglobulin E-mediated food allergy. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2001;69(5):372–378. DOI: 10.1067/mcp.2001.115541
- Israeël-biet D, Labrousse F, Tourani J-M, et al. Elevation of IgE in HIV-infected subjects: a marker of poor prognosis. *Allergy Clin. Immunol.* 1992;89:68–75. DOI: 10.1016/s0091-6749(05)80042-9
- Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией / Васильева И.А., Покровский В.В., Аксенова В.А. и др., 2015 г. [Federal'nye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza u bol'nyh VICH-infekciej. Vasileva IA, Pokrovskii VV, Aksanova VA, et al. 2015. (In Russ).]