

# Полиморфизм гена *NAT2* в риске развития туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью при ВИЧ-инфекции

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

НГИУВ — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Россия, Новокузнецк

**Ключевые слова:** полиморфизм гена *NAT2*; туберкулёз; ВИЧ; противотуберкулёзные препараты; множественная лекарственная устойчивость

**Для цитирования:**

Мальцева Н.В., Викторова И.Б., Казанцева О.М., Ханин А.Л. Полиморфизм гена *NAT2* в риске развития туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью при ВИЧ-инфекции // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2020;(2):12-13. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0527-2020-2-12-13

**Введение.** Высокая частота регистрации множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) при туберкулёзе (ТБ) у больных ВИЧ-инфекцией даёт основания полагать, что ТБ с МЛУ МБТ (МЛУ-ТБ) ассоциирован с положительным ВИЧ-статусом, а ВИЧ-инфекция может рассматриваться в качестве независимого фактора риска формирования МЛУ-ТБ. Среди вероятных причин такой ассоциации рассматриваются высокий риск инфицирования резистентными формами МБТ в условиях социальной дезадаптации больных ВИЧ-инфекцией [1], мальабсорбция рифампицина [2] и особенности фармакокинетики других противотуберкулёзных препаратов [3]. В метаболизме некоторых из них принимают участие ферменты — продукты экспрессии гена N-ацетилтрансферазы2 *NAT2* [4].

**Цель.** Целью настоящей работы явилось исследование распределения частот встречаемости генотипов *NAT2* при МЛУ-ТБ у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

**Материалы и методы.** В исследование включены 70 больных коинфекцией ВИЧ и туберкулёз (ВИЧ/ТБ) в возрасте от 24 до 54 (36,17±0,784) лет: — 43 (61 %) мужчины в возрасте от 27 до 49 (35,79±0,833) лет и 27 (39 %) женщин в возрасте от 24 до 54 (36,78±1,557) лет, находившихся на стационарном лечении в ГКУЗ Кемеровской области «Новокузнецком клиническом противотуберкулёзном диспансере» г. Новокузнецка в период 2017—2019 гг. Из них МЛУ МБТ обнаружена у 47 пациентов в возрасте от 24 до 54 (35,85±0,982) лет, мужчин — 28 (60 %) человек в возрасте от 27 до 48 (35,5±0,985) лет и женщин — 19 (40 %) в возрасте от 24 до 54 (36,37±1,981) лет. Фенотипическое определение лекарственной чувствительности (ЛЧ) МБТ к препаратам основного (изониазид, рифампицин,

этамбутол, стрептомицин) и резервного (канамицин, офлоксацин, этионамид, капреомицин, циклосерин и ПАСК) рядов проводилось методом абсолютных концентраций на плотных питательных средах Левенштейна — Йенсена. Генотипическая экспресс-диагностика МЛУ МБТ проводилась с использованием GeneXpert MTB/RIF выявлением в биологическом материале (мокроте) ДНК МБТ и мутации в гене *rpoB*, ответственной за резистентность к рифампицину (маркер МЛУ). Лекарственная чувствительность к противотуберкулёзным препаратам была установлена у 23 больных ВИЧ/ТБ (ЛЧ-ТБ). МЛУ МБТ (резистентность одновременно к изониазиду и рифампицину) была обнаружена у 47 (67,1 %) пациентов, а в 12 случаях имелась дополнительная резистентность к фторхинолонам. Дополнительными критериями включения в исследование были проведение противотуберкулёзной терапии [5] и согласие пациентов на участие в исследовании. Медиана количества CD4-лимфоцитов составила во всей выборке 177,0 клеток/мкл (диапазон 9,0—1624,0 клеток/мкл), у пациентов с МЛУ-ТБ — 189,0 клеток/мкл (диапазон 50,0—1624,0 клеток/мкл), при ЛЧ-ТБ — 157,0 клеток/мкл (диапазон 9,0—930,0 клеток/мкл).

Для выделения образцов геномной ДНК у каждого больного забирали по 3 мл цельной венозной крови из локтевой вены в стандартные пробирки, содержащие ЭДТА-К3 (IMPROVE, China). ДНК выделяли с помощью коммерческого реагента «ДНК-экспресс-кровь» (НПФ «Литех», Москва). Генотипирование проводили по полиморфным локусам гена N-ацетилтрансферазы2 — *NAT2*<sup>Lys268Arg A803G rs1208</sup>, *NAT2*<sup>Arg197Gln G590A rs1799930</sup> и *NAT2*<sup>Leu161Leu C481T rs1799929</sup> — с помощью коммерческих комплектов реагентов «SNP-экспресс» (НПФ «Литех», Москва).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программ Microsoft® Excel® версия 14.4.6 (141106), Statistica 6.0, InStatII, SPSS.

**Результаты.** Распределение частот генотипов всех тестируемых полиморфных локусов гена *NAT2* соответствовало равновесию Харди—Вайнберга ( $p > 0,05$ ). Отличие от указанного равновесия по локусу *NAT2*<sup>G590A</sup> выявлено при МЛУ-ТБ ( $p < 0,05$ ).

Более половины пациентов с МЛУ-ТБ (66 %) являлись носителями *NAT2*<sup>G590G</sup>. Соответственно, риск развития МЛУ-ТБ в сравнении с ЛЧ-ТБ у обследованных пациентов с генотипом *NAT2*<sup>G590G</sup> оказался высоким ( $OR = 3,63$ ,  $p = 0,02$ ), а риск развития ЛЧ-ТБ — низким ( $OR = 0,27$ ,  $p = 0,02$ ). У гетерозигот *NAT2*<sup>G590A</sup> выявлен сниженный риск развития МЛУ-ТБ ( $OR = 0,28$ ,  $p = 0,03$ ) и существенная предрасположенность к развитию ЛЧ-ТБ ( $OR = 3,57$ ,  $p = 0,03$ ). По двум другим полиморфизмам *NAT2*<sup>A803G</sup> и *NAT2*<sup>C481T</sup> отличий в частотах аллелей и генотипов между когортами с МЛУ-ТБ и ЛЧ-ТБ не обнаружено. Однако сочетание диких генотипов *NAT2*<sup>A803A</sup> × *NAT2*<sup>G590G</sup> встречалось у трети пациентов с МЛУ-ТБ (33 %) и всего лишь

у 1 (4 %) из 23 обследованных больных с лекарственно-чувствительным ТБ. Выявлен 10,65-кратный риск развития МЛУ-ТБ у носителей данного сочетания ( $p = 0,0134$ ) и, соответственно, очень низкая вероятность развития ЛЧ-ТБ ( $OR = 0,09$ ,  $p = 0,0071$ ). Одновременное носительство дикого генотипа по третьему исследованному локусу *NAT2*<sup>C481T</sup> (сочетание генотипов *NAT2*<sup>A803A</sup> × *NAT2*<sup>G590G</sup> × *NAT2*<sup>C481C</sup>) не было обнаружено ни у одного пациента в случаях ЛЧ-ТБ. Поэтому вероятность развития МЛУ-ТБ у носителей повысилась до  $OR = 10,78$  ( $p = 0,04$ ).

**Заключение.** Выявлена ассоциация полиморфных локусов *NAT2*<sup>Lys268Arg A803G</sup> rs1208, *NAT2*<sup>Arg197Gln G590A</sup> rs1799930 и *NAT2*<sup>Leu161Leu C481T</sup> rs1799929 с риском развития МЛУ-ТБ у больных ВИЧ-инфекцией. Селекция в организме резистентных мутантных штаммов *M. tuberculosis* может быть более успешной при генотипе быстрых метаболизаторов. Поэтому данный генотип может быть предрасполагающим к развитию множественной лекарственной устойчивости *M. tuberculosis*, что, несомненно, требует подтверждения в дальнейших исследованиях.

#### Литература / References

1. Conaty SJ, Hayward AC, Story A et al. Explaining risk factors for drug-resistant tuberculosis in England and Wales: contribution of primary and secondary drug resistance. *Epidemiol. Infect.* 2004;132(6):1099-1108. DOI: 10.1017/S0950268804002869.
2. Patel KB, Belmonte R, Crowe HM. Drug malabsorption and resistant tuberculosis in HIV-infected patients. *N Engl J Med.* 1995;332(5):336-7. DOI: 10.1056/NEJM199502023320518.
3. Van Oosterhout JJ, Dzinjalama FK, Dimba A et al. Pharmacokinetics of antituberculosis drugs in HIV-positive and HIV-negative adults in Malawi. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(10):6175-80. DOI: 10.1128/AAC.01193-15.
4. Mthiyane T, Millard J, Adamson J et al. N-Acetyltransferase 2 Genotypes among Zulu-Speaking South Africans and Isoniazid and N-Acetyl-Isoniazid Pharmacokinetics during Antituberculosis Treatment. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(4):e02376-19. DOI: 10.1128/AAC.02376-19.
5. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией, 2015 г. [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis in patients with HIV infection, 2015. (In Russ).]. [http://roftb.ru/netcat\\_files/doks2016/rec2016.pdf](http://roftb.ru/netcat_files/doks2016/rec2016.pdf)