

Генетически детерминированный тип ацетилирования изониазида и клиническое течение коинфекции ВИЧ/туберкулёз

Мальцева Н. В., Казанцева О. М.

Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новокузнецк, Россия

Ключевые слова: ВИЧ; туберкулёз; изониазид; фенотип ацетилирования

Для цитирования:

Мальцева Н. В., Казанцева О. М. Генетически детерминированный тип ацетилирования изониазида и клиническое течение коинфекции ВИЧ/туберкулёз. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2021;(2):12-13. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2021-2-12-13>

Введение

Эффективная тактика лечения ВИЧ-ассоциированного туберкулёза, являющегося основной причиной смерти среди больных ВИЧ-инфекцией, включает одновременное проведение антиретровирусной и противотуберкулёзной терапии (АРТ и ПТТ). На фармакокинетику препаратов, а значит и на экспозицию лекарства в организме и эффективность лечения влияют различные факторы, в том числе лекарственное взаимодействие. Основные препараты ПТТ первого ряда – рифампицин и изониазид, в линейку противовирусных препаратов включён эфавиренз. Отмечено, что при одновременном назначении изониазида с эфавирензом может наблюдаться снижение экспозиции изониазида на 29 % [1] у пациентов, являющихся быстрыми ацетиляторами изониазида [2].

Как известно, полиморфизм фенотипа ацетилирования обусловлен генетически и зависит от комбинации однонуклеотидных вариантов (гаплотипов) в кодирующей области гена *NAT2*. Гаплотипы медленного ацетилирования включают кластеры *NAT2*5B*, *NAT2*6A*, *NAT2*7B* и *NAT2*14A/*14B*, тогда как *NAT2*12A* и *NAT2*13A* кодируют высокоактивные ферменты, аналогичные ферментам, кодируемым *NAT2*4* [3]. *Rs1799929* (481C>T), *rs1799930* (590G>A) и *rs1208* (803A>G) являются сигнатурными для гаплотипов с *NAT2*11* (аллель быстрого ацетилирования), *NAT2*6* (аллель медленного ацетилирования) и *NAT2*12* (аллель быстрого ацетилирования), соответственно, а гаплотип *NAT2*6E* (*NAT2*6B/NAT2*11A*) детерминирует медленное ацетилирование [4].

Цель

Сравнить частоты сочетаний генотипов *rs1799929* (481C>T), *rs1799930* (590G>A) и *rs1208* (803A>G) у госпитализированных пациентов с ВИЧ/ТБ, получавших АРТ и ПТТ, с различными исходами лечения.

Материалы и методы

В исследование включены 25 пациентов с коинфекцией ВИЧ/ТБ в возрасте от 24 до 54 лет обоего пола, находившиеся на стационарном лечении в ГБУЗ «Новокузнецкий клинический противотуберкулёзный диспансер» города Новокузнецка на протяжении 2018–2021 гг. Критериями включения в исследование были установленный диагноз коинфекции ВИЧ/ТБ, проведение АРТ и ПТТ согласно Федеральным клиническим рекомендациям, согласие пациентов на участие в исследовании. У 13 (52 %) пациентов методом абсолютных концентраций на плотной питательной среде Левенштейна–Йенсена выявлена лекарственная чувствительность *Mycobacterium tuberculosis* (ЛЧ) к основным противотуберкулёзным препаратам (изониазид, рифампицин, этамбутол, стрептомицин), и у 12 (48 %) человек сведений о ЛЧ не было вследствие отсутствия бактериовыделения по посевам. Всем пациентам проводилась терапия основными противотуберкулёзными препаратами (изониазид, рифампицин, этамбутол, пиразинамид), доза изониазида составляла 10 мг/кг в сутки (в среднем 600 мг/сутки). Эфавиренз назначался в стандартной дозе 600 мг/сутки. Смертельные исходы зарегистрированы

на протяжении от 02.02.2018. до 30.05.2020 гг. Число умерших пациентов в данной выборке составило 10 (40 %) человек, живущих – 15 (60 %) человек. По результатам аутопсии причиной смерти было прогрессирование ТБ с полиорганным поражением. Генотипирование пациентов проводили по полиморфным локусам гена *NAT2* – A803G, G590A и C481T с помощью коммерческих комплектов реагентов «SNP – экспресс» (НПФ «Литех», Москва) методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программ Microsoft® Excel®, версия 14.4.6 (141106), SPSS. Относительный риск вычисляли как соотношение шансов (OR = odds ratio). Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты

Сочетания гомозиготного генотипа *NAT 2*4/NAT 2*4*, а также гомо- и гетерозиготных генотипов *NAT 2*4/NAT2*12A*, *NAT2*12A/NAT2*11A*, *NAT 2*4/NAT2*12A*, *NAT2*12A/NAT2*11A*, состоящих только из аллелей быстрого ацетилирования, считали генотипами, определяющими быстрый фенотип (таблица). Сочетания *NAT 2*4/NAT2*6B*, *NAT2*12A/NAT2*6E*, *NAT2*12A/NAT2*6B* интерпретировали как генотипы промежуточного ацетилирования, а присутствие в сочетании гомозиготного генотипа по аллелю *NAT2*6B* является маркером медленного ацетилирования.

Таблица

Частоты сочетаний вариантов локусов A803G×G590A×C481T гена *NAT2* у обследованных пациентов в зависимости от фенотипа ацетилирования при разном исходе коинфекции ВИЧ/ТБ

Сочетания генотипов	Сигнатурные аллели	Фенотип ацетилирования	Частоты сочетаний генотипов	
			Живые	Умершие
A803A×G590G×C481C	NAT 2*4	Быстрый	2 (13 %)	0
A803G×G590G×C481C	NAT2*12A		1 (7 %)	0
A803G×G590G×C481T	NAT2*12A/NAT2*11A		5 (33 %)	2 (20 %)
G803G×G590G×C481C	NAT2*12A		1 (7 %)	0
G803G×G590G×T481T	NAT2*12A/ NAT2*11A		1 (7 %)	1 (10 %)
A803A×G590A×C481C	NAT2*6B	Промежуточный	3 (20 %)	3 (30 %)
A803G×G590A×C481T	NAT2*12A/NAT2*6E		2 (13 %)	1 (10 %)
A803A×A590A×C481C	NAT2 *6B	Медленный	0	2 (20 %)
A803G×A590A×C481T	NAT2 *6B		0	1 (10 %)

Нами не выявлено медленных ацетиляторов среди живущих пациентов в обследованной выборке. Частоты быстрых аллелей *NAT2*12A* и *NAT2*11A* в группах живых и умерших не различались ($p > 0,05$), а частота медленного аллеля *NAT2*6B* в группе умерших (50 %) была выше, чем в группе живущих (17 %), в 2,9 раза ($p = 0,025$), поэтому риск неблагоприятного исхода при медленном типе ацетилирования оказался высоким (OR = 5,0).

Заключение

Полученные результаты указывают на необходимость дальнейших исследований ассоциации между гаплотипами *NAT2* и фенотипом ацетилирования, определение статуса ацетилятора изониазида по всем сигнатурным кластерам, особенно связанным с медленным ацетилированием, у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ТБ, получающих комбинированную терапию антиретровирусными и противотуберкулёзными препаратами с применением изониазида.

Список литературы / References

1. Bhatt NB, Barau C, Amin A, Baudin E, Meggi B, Silva C, Furlan V, Grinsztejn B, Barrail-Tran A, Bonnet M, Taburet AM. Pharmacokinetics of Rifampin and Isoniazid in Tuberculosis-HIV-Coinfected Patients Receiving Nevirapine- or Efavirenz-Based Antiretroviral Treatment. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014 ;58(6):3182–3190. DOI: 10.1128/AAC.02379-13.
2. Chirehwa MT, McIlleron H, Wiesner L, Affolabi Di, Bah-Sow O, Merle C, Denti P. Effect of efavirenz-based antiretroviral therapy and high-dose rifampicin on the pharmacokinetics of isoniazid and acetyl-isoniazid. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74(1):139–148. DOI: 10.1093/jac/dky378.
3. Sabbagh A, Darlu P, Crouau-Roy B, Poloni ES. Arylamine N-acetyltransferase 2 (*NAT2*) genetic diversity and traditional subsistence: a worldwide population survey. *PLoS ONE.* 2011;6(4):e18507. DOI: 10.1371/journal.pone.0018507.
4. Boukouvala S. Human *NAT2* Alleles (Haplotype). 2019. http://nat.mbg.duth.gr/Human%20NAT2%20alleles_2013.htm