

Полиморфизм CRP^{C3872T} и IgA при разных исходах лечения коинфекции ВИЧ/туберкулёз у госпитализированных пациентов с множественной лекарственной устойчивостью или лекарственной чувствительностью *Mycobacterium tuberculosis*

Мальцева Н. В., Казанцева О. М., Шрамко С. В.

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

Ключевые слова: полиморфизм генов; коинфекция; ВИЧ; туберкулёз; исходы лечения

Для цитирования:

Мальцева Н. В., Казанцева О. М., Шрамко С. В. Полиморфизм CRP^{C3872T} и IgA при разных исходах лечения коинфекции ВИЧ/туберкулёз у госпитализированных пациентов с множественной лекарственной устойчивостью или лекарственной чувствительностью *Mycobacterium tuberculosis*. Фармакогенетика и фармакогеномика. 2022;(2):21–23. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2022-2-21-23>

Поступила: 09 декабря 2022 г. **Принята:** 10 декабря 2022 г. **Опубликована:** 25 декабря 2022 г.

Введение

До настоящего времени лица, живущие с ВИЧ, госпитализированные с впервые выявленным туберкулёзом (ТБ), подвергаются высокому риску смерти даже после начала антиретровирусной и стандартной противотуберкулёзной терапии (АРТ и ПТТ). Высокая смертность при коинфекции ВИЧ/ТБ частично объясняется развитием у пациентов ТБ с лекарственной устойчивостью *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ): летальность у больных монорезистентным ТБ может составлять 19 %, у больных с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) МБТ — 18 %, у пациентов с пре-ШЛУ или ШЛУ МБТ — 39 %. У пациентов с лекарственной чувствительностью микобактерий (ЛЧ МБТ) смертность связана с недостаточностью либо избыточностью фармакотерапии, колеблясь от 6 до 32 % [1]. Исход лечения зависит не только от чувствительности либо резистентности инфектанта к фармпрепаратам, но и от иммунного статуса больного, который включает эффективность врождённого (NK-клетки), адаптивного, клеточно-опосредованного (CD4- и CD8-клетки) и гуморального (В-клетки и антитела) иммунитета, а также генетические детерминанты [2]. Иммуноглобулины класса А, обеспечивающие локальный иммунитет слизистых оболочек, в лёгких выполняют антибактериальную роль по отношению к микобактериям туберкулёза, осуществляя их клиренс [3]. При ответе на инфекцию сывороточные биомаркеры гуморальной иммунной системы, в том числе IgA, тесно взаимодействуют с биомаркерами воспаления, в том числе С-реактивным белком. Его активность зависит от носительства варианта полиморфного генного локуса $rs1205 CRP^{C>T}$, минорный аллель которого, по некоторым данным [4], ассоциируется с низким уровнем С-реактивного белка в плазме.

Цель

Исследовать связь полиморфизма $rs1205 CRP^{C>T}$ (CRP^{C3872T}) и иммуноглобулинов класса А с исходом лечения госпитализированных пациентов с ВИЧ/ТБ и МЛУ МБТ или ЛЧ МБТ.

Материалы и методы

В исследование включены больные коинфекцией ВИЧ/ТБ в возрасте от 24 до 54 лет, находившиеся на стационарном лечении в ГБУЗ «Новокузнецкий клинический противотуберкулёзный диспансер» г. Новокузнецка. Критериями включения в исследование были установленный диагноз коинфекции ВИЧ/ТБ, проведение АРТ и ПТТ согласно Федеральным клиническим рекомендациям, согласие пациентов на участие

в исследовании. МЛУ МБТ (резистентность одновременно к изониазиду и рифампицину) обнаружена у 47 пациентов (у 12 больных с МЛУ МБТ имелась дополнительная резистентность к фторхинолонам) с помощью метода абсолютных концентраций на плотных питательных средах и/или выявлением мутации в гене *rpoB*, ответственной за резистентность к рифампицину (маркер МЛУ) методом GeneXpert MTB/RIF (США) — **группа 1**. ЛЧ МБТ к препаратам ПТТ первого ряда (изониазид, рифампицин, этамбутол, стрептомицин) и второго ряда (канамицин, офлоксацин, этионамид, протионамид, капреомицин, циклосерин, ПАСК) выявлена стандартным методом абсолютных концентраций на плотной питательной среде Левенштейна–Йенсена у 21 больного — **группа 2**. У части больных применялось молекулярно-генетическое исследование с применением набора реагентов для выявления ДНК *M. tuberculosis complex* из диагностического материала и определения лекарственной чувствительности к рифампицину на основании выявления мутации в гене *rpoB*. В образцах плазмы крови больных определяли концентрацию неспецифических иммуноглобулинов класса А — общего IgA (мг/мл) и секреторного sIgA (мг/л) с использованием стандартных наборов реагентов (ВЕКТОР БЕСТ, Новосибирск) методом твердофазного ИФА. Генотипирование пациентов проводили по генному локусу *rs1205 CRP^{C3872T}* с помощью коммерческих наборов реагентов (НПФ «Литех», Москва) методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции. Смертельные исходы зарегистрированы на протяжении от 02.02.2018 г. до 21.10.2021 г. Количество умерших пациентов в исследуемой выборке за этот период составило 27 (40 %) человек: в **группе 1** умерло 18 (38 %), в **группе 2** — 9 (43 %) человек. По результатам аутопсии причиной смерти было прогрессирование ТБ с полиорганным поражением. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программ Microsoft® Excel® версия 14.4.6 (141106), IBM SPSS Statistics 22. Стандартная обработка включала подсчет выборки (n — количество обследованных лиц), средних арифметических величин (M), ошибки средней (m). Корреляционную связь анализировали с помощью критерия Спирмена (r). Значимость различий показателей оценивали с помощью критерия Манна–Уитни (p). Определяли соответствие распределения частот генотипов равновесию Харди–Вайнберга по величине χ^2 -критерия. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

Результаты

Смертность от ТБ в исследованной выборке была сравнима в **группах 1 и 2** (38 и 43 %, соответственно, $p > 0,05$), т. е. была существенной не только при МЛУ МБТ, но и при ЛЧ МБТ. Частоты генотипов локуса *CRP^{C3872T}* составили: в **группе 1** *CRP^{C3872C}* — у 26 человек (0,55), *CRP^{C3872T}* — у 16 человек (0,34) и *CRP^{T3872T}* — у 5 человек (0,11); в **группе 2** *CRP^{C3872C}* — у 7 человек (0,33), *CRP^{C3872T}* — у 12 человек (0,57) и *CRP^{T3872T}* — у 2 человек (0,10). Частоты минорного аллеля *CRP^{C3872T}* были равны 0,28 ($n = 94$) и 0,38 ($n = 42$) в **группах 1 и 2**, соответственно ($p > 0,05$). Распределение частот генотипов не отклонялось от равновесия Харди–Вайнберга ($\chi^2 = 1,05$ $p = 0,31$ и $\chi^2 = 0,94$ $p = 0,33$, соответственно, в **группах 1 и 2**) и не различалось как между группами, так и между умершими и живущими лицами ($p > 0,05$). Таким образом, варианты генотипов локуса *CRP^{C3872T}* не были связаны с исходом лечения коинфекции независимо от чувствительности или резистентности МБТ к ПТТ. В **группах 1 и 2**, соответственно, концентрация общего IgA составила в среднем $3,31 \pm 0,28$ мг/мл и $4,35 \pm 0,59$ мг/мл ($p > 0,05$), sIgA — $11,36 \pm 1,00$ мг/л и $15,85 \pm 1,72$ мг/л ($p = 0,017$). У умерших и живущих лиц обеих групп содержание общего IgA также не отличалось, составляя в среднем $3,67 \pm 0,24$ мг/мл и $3,03 \pm 0,44$ мг/мл ($p > 0,05$) в **группе 1** и $4,76 \pm 0,78$ мг/л и $2,89 \pm 0,99$ ($p > 0,05$) в **группе 2**, соответственно. В отличие от общего IgA, в обеих группах содержание sIgA у умерших лиц превышало таковое у живущих: в **группе 1**, соответственно, $14,02 \pm 1,52$ мг/л и $9,70 \pm 1,25$ мг/л ($p = 0,019$), в **группе 2** — $20,15 \pm 1,70$ мг/л и $12,61 \pm 2,36$ мг/л ($p = 0,018$). Концентрация sIgA у умерших в **группе 2** в основном превышала таковую в **группе 1** ($p = 0,007$). Выявлена корреляционная связь уровня sIgA с летальным исходом заболевания как в **группе 1** ($r = 0,345$ $p = 0,017$ $n = 47$), так и в **группе 2** ($r = 0,524$ $p = 0,015$ $n = 21$). Следовательно, sIgA, в отличие от общего IgA, может быть прогностическим биомаркером летальности при клиническом течении ВИЧ/ТБ как при МЛУ МБТ, так и при ЛЧ МБТ. Обнаружена связь уровня sIgA с вариантами полиморфизма *CRP^{C3872T}*: носительство генотипа *CRP^{C3872C}* отрицательно коррелировало с содержанием иммуноглобулина в плазме ($r = -0,384$ $p = 0,008$ $n = 47$), у гетерозигот такая связь положительная ($r = 0,301$ $p = 0,040$ $n = 47$), как и у минорного аллеля *CRP^{T3872T}* ($r = 0,391$ $p = 0,007$ $n = 47$). Концентрация sIgA у умерших носителей генотипа *CRP^{T3872T}* в обеих группах суммарно ($n = 3$) колебалась в диапазоне более высоких значений (от 19,92 мг/л до 24,16 мг/л) в сравнении с живущими носителями генотипа *CRP^{T3872T}* ($n = 4$), у которых количество sIgA составляло 4,27 мг/л, 13,36 мг/л, 14,5 мг/л и 29,29 мг/л. К тому же, у умерших носителей генотипа *CRP^{C3872C}* в сравнении с живущими носителями *CRP^{C3872C}* определялось больше sIgA ($15,33 \pm 1,99$ мг/л; $n = 10$ против $9,60 \pm 1,60$ мг/л; $n = 23$; $p = 0,042$) и меньше в сравнении с умершими носителями генотипа *CRP^{T3872T}* ($22,04 \pm 0,49$ мг/л; $n = 3$; $p = 0,049$). Таким образом, уровень sIgA, связанный с генотипами локуса *CRP^{C3872T}*, является биомаркером, участвующим в патогенезе коинфекции ВИЧ/ТБ не только при МЛУ МБТ, но и при ЛЧ МБТ.

Заключение

Повышенный уровень sIgA у носителей минорного аллеля *CRP*^{3872T} при коинфекции ВИЧ/ТБ может быть предиктором летального исхода как при лекарственной резистентности, так и при лекарственной чувствительности инфектанта *Mycobacterium tuberculosis* к фармпрепаратам ПТТ.

Список литературы / References

1. Zürcher K, Reichmuth ML, Ballif M, et al. Mortality from drug-resistant tuberculosis in high-burden countries comparing routine drug susceptibility testing with whole-genome sequencing: a multicentre cohort study. *Lancet Microbe*. 2021 Jul;2(7):e320–e330. DOI: 10.1016/S2666-5247(21)00044-6.
2. Li L, Liu Y, Gorny MK. Association of Diverse Genotypes and Phenotypes of Immune Cells and Immunoglobulins With the Course of HIV-1 Infection. *Front Immunol*. 2018 Nov 26;9:2735. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02735.
3. Tran AC, Diogo GR, Paul MJ, et al. Mucosal Therapy of Multi-Drug Resistant Tuberculosis With IgA and Interferon- γ . *Front Immunol*. 2020 Oct 20;11:582833. DOI: 10.3389/fimmu.2020.582833.
4. Santaolalla A, Sollie S, Rislán A, et al. Association between serum markers of the humoral immune system and inflammation in the Swedish AMORIS study. *BMC Immunol*. 2021;22:61. DOI: 10.1186/s12865-021-00448-2.