

ВЛИЯНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ, БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

В.Г. Канестри ^{1,2}, В.И. Шахгильдян ^{1,2}, А.В. Кравченко ¹, Д.С. Коннов ^{2,3}, А.А. Попова ¹

¹Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Россия

²Университетская клиника «H-Clinic», Москва, Россия

³Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

The influence of genetic factors on the effectiveness, safety and tolerability of antiretroviral therapy in patients with hiv infection

V.G. Kanestri ^{1,2}, V.I. Shakhgildyan ^{1,2}, A.V. Kravchenko ¹, D.S. Konnov ^{2,3}, A.A. Popova ¹

¹Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

²University Clinic «H-Clinic», Moscow, Russia

³Peoples Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Резюме

В данной статье представлен обзор существующей литературы по фармакогенетическим детерминантам воздействия и токсичности антиретровирусных препаратов, а также по генетическим маркерам, связанным со скоростью прогрессирования заболевания. Кроме того, рассматриваются текущие возможности в клинической сфере, а также вопросы генетики в разработке лекарств против вируса иммунодефицита человека. Ожидается, что широкомасштабные комплексные подходы к геному в будущем существенно изменят ландшафт знаний.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, оппортунистические инфекции, сопутствующие заболевания, генетика.

Abstract

This article provides an overview of the existing literature on the pharmacogenetic determinants of exposure and toxicity of antiretroviral drugs, as well as on genetic markers associated with the rate of disease progression. In addition, this article looks at current clinical opportunities as well as genetics in HIV drug development. Large-scale, integrated approaches to the genome are expected to significantly change the knowledge landscape in the future.

Key words: HIV infection, opportunistic infections, comorbidities, genetic.

В результате исследований последних лет было признано наличие генетической предрасположенности у ряда больных ВИЧ-инфекцией к неадекватному ответу на лечение различными препаратами при отсутствии мутаций резистентности ВИЧ. Еще в начале 2000-х гг. появились первые данные о связи между генетическими вариантами человека, токсичностью лекарственных средств, действующих на ВИЧ, и вероятностью вирусологического ответа. Однако в научной литературе имеются единичные разрозненные и весьма фрагментарные исследования по изучению влияния генетических факторов на неэффективность антиретровирусных препаратов или с их побочными эффектами.

Эффективность и безопасность антиретровирусной терапии (АРТ) во многом зависит от фармакокинетики и фармакодинамики препаратов, а эти процессы, в свою очередь, могут неодинаково протекать у людей с разным набором генов. Если концентрация препаратов становится ниже прогнозируемой, то репликация вируса подавля-

ется не в полной мере. И напротив, при повышении концентрации мы наблюдаем полное подавление размножения ВИЧ, но увеличение частоты побочных эффектов.

Одним из первых препаратов, который был всесторонне изучен со стороны фармакогенетики, стал эфавиренз (EFV). Несмотря на обширный клинический опыт применения эфавиренза, непредсказуемые индивидуальные различия в эффективности и токсичности остаются важными ограничениями, связанными с его применением. Исследования показали, что модификации гена CYP2B6, ассоциированного с множественной лекарственной устойчивостью, значительно влияют на фармакокинетику EFV. Но сложность заключается в том, что ген CYP2B6 является высокополиморфным, с многочисленными однонуклеотидными полиморфизмами (SNP) и ассоциированными гаплотипами. Более высокая частота этих SNP наблюдалась у чернокожего населения (45%), чем у европейцев (22%) и азиатов (17%), среди которых эти гены не изучались так часто. Sánchez A. et al.

пытались определить дополнительные генетические факторы, влияющие на фармакокинетику EFV, и разработать фармакокинетическую/фармакогенетическую модель в европейской популяции ВИЧ-инфицированных пациентов [1]. Авторы исследовали 869 образцов плазмы от 128 ВИЧ-инфицированных пациентов Университетской больницы Саламанки (Испания), получавших EFV. Все пациенты были генотипированы для 90 SNP в генах, которые кодируют белки, участвующие в метаболизме и транспорте EFV. Оценивали влияние этих полиморфизмов на фармакокинетику EFV, а также демографические, клинические, биохимические условия, образ жизни и одновременное применение лекарственных препаратов.

В результате исследования в качестве основных факторов, влияющих на клиренс EFV, были определены аллель CYP2B6*6, белок-транспортёр 4 (MRP4) 1497C→T и гаммаглутамилтранспептидаза (ГГТ).

Детальный генетический анализ, проведенный в этом исследовании, выявил только 2 из 90 SNP, значительно повлиявших на концентрацию эфавиренза, а именно из всех исследованных последовательностей только 516G→T и 785A→G, составляющие аллель CYP2B6*6, смогли объяснить важную часть индивидуальной изменчивости различий в концентрации EFV.

Среди проанализированных однонуклеотидных полиморфизмов белка MRP4 в финальную модель был включен только 1497C→T. Были также изучены варианты SNP гена MDR1, кодирующего продукцию Р-гликопротеина. Р-гликопротеин является белком-транспортёром, который перемещает лекарственные вещества в нужную точку. Очевидно, что от его количества в организме зависит скорость и качество транспортировки. Среди всех SNP гена MDR1, подвергшихся анализу, только 61A G обнаружил тенденцию к увеличению концентрации EFV у носителей аллеля CYP2B6*6 (генотип TT). Авторы отметили, что влияние полиморфизмов в других изоферментах и переносчиках если и было, то также наблюдалось, как правило, у больных, имевших аллель CYP2B6*6.

Логично было и то, что у пациентов с наличием указанных полиморфизмов побочные эффекты EFV (в частности, нейротоксичность) встречались существенно чаще, чем у остальных пациентов [2, 3].

Эти результаты сходны с теми, о которых сообщалось ранее в других работах, описывавших вероятное чрезмерное воздействие EFV у больных ВИЧ-инфекцией, получавших стандартную дозу 600 мг и также имевших генотипы CYP2A6 GT или TT [4]. На сегодняшний день изофермент CYP2A6 мало изучен, хотя его вклад в метаболизм EFV приобретает все большее значение.

По данным Fellay J., вариабельность гена MDR1 влияла на концентрацию не только EFV, но и некоторых ингибиторов протеазы ВИЧ в плазме, а также на скорость восстановления иммунной системы при начале терапии. Исследователи показали, что у пациентов с генотипом MDR1 TT через 6 месяцев после начала лечения число CD4+ -клеток выросло более значительно (257 кл/мкл) по сравнению с пациентами, имевшими генотип CT (165 кл/мкл) и CC (121 кл/мкл) ($p = 0,0048$), а также отмечалось лучшее восстановление наивных CD4+ -лимфоцитов [5].

Данные по влиянию генетики на успех терапии лопинавиром/ритонавиром (LPV/r) неоднозначны. Большинство авторов сходятся во мнении, что полиморфизмы 4 белков-переносчиков могут влиять на фармакокинетику этого препарата: Р-гликопротеина (кодируется MDR1), белка ABCB2, являющегося аналогом Р-гликопротеина (кодируется геном MRP1 и 2), белка OATP1, находящегося на базолатеральной мембране гепатоцитов и обеспечивающего захват печенью препаратов и естественных метаболитов (кодируется геном SLC0), и изоферментов цитохрома P450, вырабатываемых в печени и обеспечивающих метаболизм более половины лекарств (кодируется CYP 3A5, 3A4, 2D6 и др.). Так, Lubomirov R. et al. исследовали 1380 SNP у 638 пациентов европейской расы, получавших LPV/r [6]. На 1-м этапе по базам данных отобрали гены и однонуклеотидные полиморфизмы с доказанной или потенциально важной ролью в фармакокинетике LPV/r, а также выделили образцы с низким (117 пациентов) и высоким (90 пациентов) клиренсом препарата. На втором этапе генотипировали материал от 148 пациентов на наличие отобранных аллелей. Многофакторный анализ учитывал демографические, клинические и экологические факторы. Был подтвержден эффект влияния массы тела и совместного использования ритонавира. Однако генетические варианты объясняли еще 5% вариабельности концентрации LPV. Обнаружено, что полиморфизмы аллелей SLCO1B1*4 (rs11045819), SLCO1B1*5 (rs4149056), ABCB2 (rs717620) и CYP3A (rs6945984) играли существенную роль в метаболизме LPV. Значительная часть расхождений в клиренсе LPV была обусловлена колебаниями уровней ритонавира, но генетические варианты оказали дополнительное влияние на клиренс LPV.

Когортное исследование у 50 детей (4–18 лет) на стабильной антиретровирусной терапии с LPV/r, проведенное Rakhmanina N.Y., напротив, не показало статистически значимого влияния полиморфизмов CYP3A5 (A6986G), ABCB1 (C3435T и G2677T) или SLCO1B1 (A388AG) на фармакокинетику и вирусологический исход LPV/r у ВИЧ-инфицированных детей [7]. Полиморфизм

SLCO1B1 (T521C) достоверно ассоциировался с увеличением концентрации LPV, но не ассоциировался с неопределяемой РНК ВИЧ в течение периода исследования.

Известно, что зидовудин и ламивудин являются субстратами для транспортного белка MRP4, а избыточная его экспрессия связана с нарушением внутриклеточного накопления монофосфатов [8]. Кроме того, зидовудин метаболизируется, главным образом, посредством глюкуронизации в печени с помощью изофермента глюкуронилтрансферазы UGT2B7. Kwarra A. et al. оценили связь между двумя распространенными полиморфизмами UGT2B7 (с.735A>G, маркер для аллеля UGT2B7*1с и с.802C>T, маркер для аллеля UGT2B7*2) и фармакокинетикой зидовудина [9]. Носители гена UGT2B7*1с имели на 57% более низкое среднее значение AUC ($p = 0,029$, непарный t-критерий), на 196% выше среднее значение клиренса ($p = 0,004$, непарный t-критерий) и на 67% меньше период полувыведения ($p = 0,030$, непарный t-критерий) по сравнению с неносителями. Полиморфизм UGT2B7*1с может частично объяснить относительно высокую межиндивидуальную вариабельность клиренса зидовудина. Клиническая значимость связи генетической изменчивости UGT2B7 и метаболизма зидовудина неясна. Зидовудин, как и все НИОТ, требует внутриклеточного фосфорилирования для образования активных трифосфатных фрагментов, которые оказывают клинический эффект. Фармакологическая вариабельность зидовудина влияет на ответ на лечение, однако не было продемонстрировано связи между концентрацией зидовудина в плазме и клиническим эффектом. Вместе с тем, процентное изменение количества CD4⁺-лимфоцитов и скорость снижения РНК ВИЧ в плазме во время зидовудин-содержащей терапии были связаны с внутриклеточными концентрациями зидовудинтрифосфата. Кроме того, более высокая внутриклеточная концентрация фосфорилированных фрагментов зидовудина была связана с повышенной вероятностью снижения уровня гемоглобина [10]. Дальнейшие исследования могли бы помочь расшифровать описанные механизмы, но зидовудин сейчас практически не используется в схемах АРТ, и работа в этом направлении была остановлена.

Поскольку препарат ралтегравир (RAL) метаболизируется также посредством глюкуронизации, в Швейцарии было проведено когортное исследование по зависимости фармакокинетики ралтегравира от генетических особенностей ВИЧ-инфицированных пациентов. UGT1A9*3 был единственным генетическим вариантом, возможно, влияющим на фармакокинетику RAL. Большая часть фармакокинетической изменчивости

RAL пока остается не объясненной генетическими и негенетическими факторами и требует дополнительных исследований [11].

Описаны генетические полиморфизмы, вызывающие нарушения обмена билирубина при использовании атазанавира (ATV), один из которых UGT1A1*28 (rs8175347). Так, в швейцарском когортном исследовании при участии 96 пациентов носители гомозиготного полиморфизма UGT1A1*28, получавшие ATV или индинавир (IDV) и имевшие 2 и более эпизодов гипербилирубинемии в сочетании с желтухой, составили 67%, тогда как гетерозиготные или не имевшие полиморфизма и не получавшие указанные препараты — всего 7% [12].

В 2014 г. в Центральном научно-исследовательском институте (ЦНИИ) эпидемиологии был проведен многофакторный анализ по влиянию генотипа и факторов риска на частоту развития гипербилирубинемии [13]. Было доказано, что, помимо традиционных факторов риска (хронический холецистит, дискинезия желчевыводящих путей и т.д.), генотип UGT1A1*28 напрямую влиял на повышение концентрации билирубина.

Фармакокинетическая токсичность тенофовира (TDF) исследована в работе Rodríguez-Nóvoa S. et al. [14]. Известно, что TDF метаболизируется почками благодаря клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции. Было доказано, что полиморфизмы в генах, кодирующих транспортные белки, участвующие в элиминации TDF (ABCC2 или ABCC4), связаны с повреждением почечных канальцев. Примерами этих полиморфизмов являются гаплотип "CATC" в ABCC2 и генотип CC ABCC2*24. Замедление выведения TDF может быть причиной почечной токсичности, а удлинение времени воздействия TDF может вызвать повреждение клеток почечных канальцев.

Система HLA является одной из наиболее изученных среди всех сложных генетических систем человека. Белки главного комплекса гистосовместимости находятся на поверхности практически всех клеток организма и отвечают за развитие состояний, характеризующихся как гиперчувствительность. Для людей с ВИЧ имеют существенное значение несколько полиморфизмов этих белков.

В ряде работ показана связь между реакцией гиперчувствительности (РГЧ) на невирапин (NVP) и генетическими вариантами HLA [15]. К ним относятся аллель HLA В*3505 и одиночные нуклеотидные полиморфизмы гена CCHCR1. Полиморфизм HLA В*3505 был обнаружен у 18% тайских пациентов с РГЧ после начала приема NVP и лишь у 1% больных без развития РГЧ [16]. Логистический регрессионный анализ подтвердил увеличение вероятности развития сыпи при наличии HLA В*3505 в 49,15 раз (95% ДИ: 6,45 —

374,41, $P=0.00017$). Применение теста на наличие указанных полиморфизмов перед началом приема NVP снижало риск развития РГЧ в целом на 32% [17]. Сообщалось о связях между генотипом MDR1 3435C >T и развитием гепатотоксичности в ответ на ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы [15]. Данные другого исследования в Таиланде показали, что у 20,5% пациентов с невирапин-индуцированной сыпью и только у 7,5% больных без сыпи присутствовал аллель HLA-Cw*04 ($p=0,009$) [18]. Напротив, Martin A.M. et al. не выявили значимых ассоциаций РГЧ при приеме невирапина ни с одним из локусов HLA-A, HLA-B, HLA-C или HLA-DQ, но полиморфизм в гене HLA-DRB1*0101 был связан с развитием сыпи, гепатотоксичности и системных реакций при определенном количестве CD4+ -лимфоцитов. У пациентов с отсутствием HLA-DRB1*0101 частота побочных эффектов невирапина не зависела от иммунного статуса, но наличие гена и доли CD4+ -клеток более 25% увеличивало риск в 17,7 раз ($p=0,0006$) [19]. Этот же аллель был связан с развитием сыпи при приеме EFV [20].

Генетическими маркерами замедления прогрессии ВИЧ-инфекции считаются мутации в генах, кодирующих рецепторы CCR5 и CCR2. Так, S.A. Mulherin et al. показали, что лица, не имеющие мутаций CCR5-Delta32 или CCR2-64I или имеющие только одну или две копии CCR2-64I, обладают на 58% меньшим риском развития СПИДа в течение первых 4 лет после сероконверсии (ОШ 0,42, 95% ДИ: 0,23, 0,76), на 19% — в течение последующих 4 лет (ОШ 0,81, 95% ДИ: 0,59, 1,12) [21]. Механизмы такого воздействия тщательно изучаются. Считается, что основной функционал рецептора CCR2 заключается в специфическом хемотаксисе моноцитов под влиянием цитокина CCL-2 и миграции моноцитов в воспалительный очаг. Гомозиготная мутация CCR-2 64I с заменой валина на изолейцин в положении 64 первого трансмембранного домена CCR-2 приводит к выраженному замедлению прогрессирования ВИЧ-инфекции, особенно на ранних этапах после инфицирования.

Генетические исследования нашли широкое клиническое применение. В реальной практике уже используют тесты на наличие генетического маркера HLA B*5701, обуславливающего высокую вероятность развития РГЧ при приеме абакавира (ABC), и наличие рецептора CCR5 или отсутствие CXCR4, говорящего о чувствительности к препарату маравирик. Так, частота развития РГЧ у пациентов-носителей HLA B*5701 составляет 48–61% по сравнению с пациентами, у которых этот аллель отсутствует (0–4%) [22]. По нашим данным, частота больных ВИЧ-инфекцией с HLA B*5701 составляет 3,7% [13].

Клинический пример

Больной П., 28 лет, находился на амбулаторном учете центре СПИД с 2006 г. с диагнозом: ВИЧ-инфекция, стадия 3, бессимптомная. Антитела к ВИЧ впервые обнаружены 23.06.2004 г. При постановке на учет проводилось стандартное обследование. Показаний к АРТ не было. Пациент исчез из поля зрения и пришел на визит только в 2010 г.

При обследовании состояние удовлетворительное, жалоб не предъявляет. Кожа и видимые слизистые обычной окраски, чистые. Лимфоузлы не увеличены. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритм правильный, шумов нет, ЧСС=PS=72 уд в мин. АД — 115/70 мм рт. ст. Температура тела 36,4°C. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах при пальпации, печень выступает у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Физиологические отправления в норме. Очаговой и менингеальной симптоматики нет. Масса тела 72 кг.

В общем анализе крови: гемоглобин — 134 г/л, эритроциты — $4,15 \times 10^{12}/л$, тромбоциты — $218 \times 10^9/л$, лейкоциты — $5,7 \times 10^9/л$, нейтрофилы — $4,03 \times 10^9/л$. В биохимическом анализе крови: общий — прямой билирубин — 8,1–2,3 мкмоль/л, АЛТ — 26 ед/л, АСТ — 35 ед/л, ГГТ — 33 Ед/л. Показатели иммунитета: CD4+ -лимфоциты — 295 клеток/мкл (15%). РНК ВИЧ — 69 300 копий/мл. HBsAg — отр., а-HCV — отр., RW — отр., тест на HLA B*5701 — недоступен в рутинной практике. Была назначена АРТ (эфавиренз, зидовудин, ламивудин).

Через 6 месяцев АРТ: CD4+ -лимфоциты — 375 кл/мкл, РНК ВИЧ — неопределяемая. В связи со снижением уровня гемоглобина (98 г/л) зидовудин был заменен на абакавир.

Через 3 дня у пациента появились розеолезные высыпания по всей поверхности тела, не зудящие. Температура тела 38°C, боли в мышцах и суставах. Учитывая описанные симптомы и невозможность исключения РГЧ к абакавиру, этот препарат был заменен на фосфазид. Был взят образец крови на наличие HLA B*5701.

Через 14 дней температура повышалась до 37°C, явлений интоксикации не было. Однако высыпания стали несколько интенсивнее (стали сливаться) и приобрели полиморфизм (появились папулезные элементы). При опросе пациент сообщил, что уже 2 недели употребляет грейпфруты (по 2 штуки каждый день) для снижения веса. Назначены антигистаминные препараты, диета.

Через 1 месяц: высыпания распространились на слизистую оболочку рта, язык, имеют пятнисто-папулезный характер, не зудят. На кожных покровах сыпь прежней интенсивности. Пациент жалуется на быструю утомляемость, потерю ап-

петита, снижение массы тела на 3 кг, интенсивное выпадение волос. Грейпфруты не ест. CD4⁺-лимфоциты — 354 клетки/мкл. Получен результат теста на HLA B*5701 — отр. С учетом результата теста, был возобновлен прием абакавира вместо фосфазида. Взят ряд дополнительных анализов для исключения другой патологии.

Через 2 недели после смены АРТ: высыпания в прежнем объеме, потеря веса 4 кг, мелкоочаговое облысение, увеличение подмышечных и паховых лимфатических узлов до 1,5 см.

В общем анализе крови: гемоглобин — 104 г/л, эритроциты — $4,02 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты — 218×10^9 /л, лейкоциты — $5,6 \times 10^9$ /л, нейтрофилы — $3,04 \times 10^9$ /л. В биохимическом анализе крови: общий — прямой билирубин — 6,4–1,6 мкмоль/л, АЛТ — 25 ед/л, АСТ — 30 ед/л. Показатели иммунитета: CD4⁺-лимфоциты — 301 клетка/мкл (17%), РНК ВИЧ — неопределяемая. Рентгенография легких, УЗИ брюшной полости, биопсия лимфатических узлов — без особенностей. Анализ кала на гельминты — отр., ИФА на ЦМВ, иерсиниоз, боррелиоз — отр., ПЦР на герпесвирусы — отр., RW — 4+, РИФ, РИБТ — полож. Последний тест RW проводился 4 года назад (результат отриц.). Поставлен диагноз: вторичный сифилис. Пациент прошел курс специфической терапии, АРТ не прерывал.

В настоящее время состояние удовлетворительное, диагноз сифилиса снят. Пациент продолжает принимать схему АРТ, включающую эфавиренз, абакавир и ламивудин.

Таким образом, генетическое тестирование имеет огромное практическое значение. У описанного пациента отсутствие результата теста на HLA B* 5701 обусловило временную отмену абакавира, которая была полностью обоснована клинической картиной, схожей с реакцией гиперчувствительности. Сейчас этот аллель определяется всем пациентам перед началом АРТ, что позволяет сохранить схему без изменений у ряда больных.

Неблагоприятные метаболические эффекты АРТ стали серьезной проблемой, поскольку повышают риск сердечно-сосудистых заболеваний. Гиперлипидемия и липоатрофия связаны с возрастом, мужским полом, снижением количества CD4⁺-клеток менее 200 в мкл и конкретными антиретровирусными препаратами [23, 24]. Применение ритонавира (RTV) и усиленных им ингибиторов протеазы (ИП) является наиболее значимым предиктором гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии [24], тогда как применение ставудина (d4T), диданозина (ddI) и в некоторых исследованиях ИП связано с липоатрофией [23]. Однако эти осложнения возникают не у всех пациентов, несмотря на одинаковое воздействие АРТ и сопоставимые демографические, иммунологические и

вирусологические характеристики. Причины такого расхождения могут быть связаны с генетическими факторами хозяина.

Доказано, что аполипопротеины (АРО) влияют на липидный обмен. АРО — это белки, образующиеся преимущественно в клетках печени и частично в клетках тонкого кишечника. Главная их функция состоит в том, что они образуют с липидами растворимые комплексы, активируют ферменты липолиза триглицеридов крови и образования эфиров холестерина, обеспечивают захват липопротеинов эндотелиальными клетками сосудов, а также участвуют в дифференцировке адипоцитов [25]. Таким образом, АРО затрудняют или ускоряют выведение печенью различных фракций холестерина. Например, АРОЕ связывается с рецептором ЛПНП и ускоряет его выведение печенью. Подтвердилась гипотеза о том, что полиморфизмы, возникающие при кодировании секрета этого белка, могут в общей популяции влиять на изменение композиции тела и развитие гиперлипидемии и сердечно-сосудистых заболеваний [26]. У больных ВИЧ-инфекцией интерпретация данных ограничена небольшими выборками, противоречивыми данными о связи между генотипом TNF- α , АРОЕ и гиперлипидемией, а также акцентом на лечении мужчин ИП. Например, по данным Maher B. et al., SNP в положении 238 в промоторной области TNF- α был связан с более быстрым началом липоатрофии у пациентов, получавших АРТ, а редкий аллель присутствует чаще у пациентов с ВИЧ, страдающих липоатрофией, чем без нее [27]. Достаточно полный многофакторный анализ влияния указанных полиморфизмов был проведен Tarr P.E. et al. у 329 пациентов, получавших АРТ [28]. Влияние различных аллелей АРОЕ и АРОСЗ на уровни холестерина и триглицеридов в плазме было сопоставимо с теми, о которых сообщалось в общей популяции. Однако лица с неблагоприятными генотипами АРОСЗ и АРОЕ подвергались риску более высокой гипертриглицеридемии при лечении RTV (7,33 ммоль/л по сравнению с 3,08 ммоль/л в отсутствие АРТ). Кроме того, в другой работе говорится о влиянии SNP rs10495712 в гене, кодирующем аполипопротеин В (АРОВ), повышая уровень ЛПНП, и полиморфизмах ABCA1 (rs4149313), LIPC (rs1800588, rs473224, rs261336) и CETP (rs173539, rs3764261), вызывающих снижение уровня ЛПВП при приеме АРВ-препаратов [29].

Заключение

Расширение доступа к современным антиретровирусным препаратам значительно снижает заболеваемость и смертность от ВИЧ/СПИДа, но токсичность лекарств и не всегда 100% их эффективность ограничивают успех лечения у ряда пациентов. Фармакогенетика позволяет определить влияние генетических характеристик человека на

терапевтический ответ при приеме антиретровирусных препаратов, что имеет большую перспективу для разработки новых лекарств. Например, открытие нефункционального варианта гена рецептора ВИЧ CCR5, защищающего от инфицирования ВИЧ, способствовало созданию такого нового класса антиретровирусных препаратов, как антагонисты CCR5 рецепторов. Благодаря постоянным исследованиям фармакогенетика определяет новые терапевтические цели, основанные на индивидуальном назначении препаратов с учетом генетического тестирования человека.

Литература

1. Sánchez A., Cabrera S., Santos D. et al. Population pharmacokinetic/pharmacogenetic model for optimization of efavirenz therapy in Caucasian HIV-infected patients / *Antimicrob Agents Chemother*, 2011.- V.55 (11).- P.5314-5324
2. Rotger M, Colombo S., Furrer H. et al. Influence of CYP2B6 polymorphism on plasma and intracellular concentrations and toxicity of efavirenz and nevirapine in HIV-infected patients / *Pharmacogenet Genomics*, 2005.- V. 15.- P. 1 – 5
3. Haas D.W., Ribaud H.J., Kim R.B., et al. Pharmacogenetics of efavirenz and central nervous system side effects: an Adult AIDS Clinical Trials Group study / *AIDS*, 2004.- V. 18.- P.2391 – 2400
4. Haas D.W., Smeaton L.M., Shafer R.W. et al. Pharmacogenetics of long-term responses to antiretroviral regimens containing efavirenz and/or nevirapine: an Adult AIDS Clinical Trials Group Study / *J Infect Dis*, 2005.- V. 192.- P.1931 – 1942
5. Fellay J., Marzolini C., Meaden E. R. et al Response to antiretroviral treatment in HIV- 1-infected individuals with allelic variants of the multidrug resistance transporter 1: a pharmacogenetics study / *Lancet*, 2002.- V. 359.- P.30 – 36
6. Lubomirov R1, di Iulio J, Fayet A. Et al ADME pharmacogenetics: investigation of the pharmacokinetics of the antiretroviral agent lopinavir coformulated with ritonavir / *Pharmacogenet Genomics*, 2010.- V. 20(4).- P.217-230
7. Rakhmanina N.Y., Neely M.N., Van Schaik R.H. et al. CYP3A5, ABCB1, and SLCO1B1 polymorphisms and pharmacokinetics and virologic outcome of lopinavir/ritonavir in HIV-infected children / *Ther Drug Monit.*, 2011.- V. 33(4).- P.417-424
8. Schuetz J.D., Connelly M.C., Sun D. et al. MRP4: A previously unidentified factor in resistance to nucleoside-based antiviral drugs / *Nat Med.*, 1999.- V. 5.- P. 1048 – 1051
9. Kwara A., Lartey M., Boamah I. et al. Interindividual Variability in Pharmacokinetics of Generic Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors in TB/HIV Co-infected Ghanaian Patients: UGT2B7*1C is Associated with Faster Zidovudine Clearance and Glucuronidation / *J Clin Pharmacol.*, 2009.- V. 49(9).- P.1079-1090. doi: 10.1177/0091270009338482
10. Stretcher BN, Pesce AJ, Frame PT, Greenberg KA, Stein DS. Correlates of zidovudine phosphorylation with markers of HIV disease progression and drug toxicity / *AIDS*, 1994.- V. 8.- P. 763 – 769
11. Arab-Alameddine M., Fayet-Mello A., Lubomirov R. Et al. Population pharmacokinetic analysis and pharmacogenetics of raltegravir in HIV-positive and healthy individuals / *Antimicrob Agents Chemother.*, 2012.- V. 56(6).- P.2959-2966
12. Rotger M., Taffe P., Bleiber G, et al. Gilbert syndrome and the development of antiretroviral therapy-associated hyperbilirubinemia. / *J Infect Dis*, 2005; V.192(8).- P.1381 – 1386
13. Канестри, В.Г. Генетические маркеры клинически выраженных нежелательных явлений у больных ВИЧ-инфекцией, получающих антиретровирусную терапию / В.Г. Канестри [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2014. – Т.6. – №2. – С.49–57
14. Rodríguez-Nóvoa S., Labarga P., D'Avolio A. Impairment in kidney tubular function in patients receiving tenofovir is associated with higher tenofovir plasma concentrations / *AIDS*, 2010.- V. 24(7).- P. 1064-1066
15. Haas D. W., Bartlett J.A., Andersen J. W. et al. Pharmacogenetics of Nevirapine-Associated Hepatotoxicity: An Adult AIDS Clinical Trials Group Collaboration / *Clinical Infectious Diseases*, 2006; V.43.- P.783-786
16. Chantarangs S, Mushiroda T, Mahasirimongkol S. et al. HLA-B*3505 allele is a strong predictor for nevirapine-induced skin adverse drug reactions in HIV-infected Thai patients / *Pharmacogenet Genomics.*, 2009, V.19 (2).- P.139-146.
17. Kiertiburanakul S., Mahasirimongkol S., Rajatanavin N. et al. HLA-B*3505 and CCHCR1 screening reduces nevirapine-associated cutaneous adverse reactions in Thailand: a prospective multicenter randomized controlled trial. / 7th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Kuala Lumpur, 2013, Abstract WELBB04
18. Likansakul S., Rattanatham T., Feangvad S. et al. HLA-Cw*04 allele associated with nevirapine-induced rash in HIV-infected Thai patients / *AIDS Res Ther.*, 2009.- V. 6.- P. 22 – 28
19. Martin A.M., Nolan D., James I. Eeet al. Predisposition to nevirapine hypersensitivity associated with HLA-DRB1*0101 and abrogated by low CD4 T-cell counts / *AIDS*, 2005.- V. 19(1).- P. 97-99.
20. Vitezica Z.G., Milpied B., Lonjou C. et al. HLA-DRB1*01 associated with cutaneous hypersensitivity induced by nevirapine and efavirenz / *AIDS*, 2008.- V.22.- P.540 – 541
21. Mulherin S.A., O'Brien T.R., Ioannidis J.P., Goedert J.J., Buchbinder S.P., Coutinho R.A., Jamieson B.D., Meyer L., Michael N.L., Pantaleo G., Rizzardi G.P., Schuitemaker H., Sheppard H.W., Theodorou I.D., Vlahov D., Rosenberg P. Effects of CCR5-Delta32 and CCR2-64I alleles on HIV-1 disease progression: the protection varies with duration of infection. / *AIDS*, 2003.-V. 17(3).- P. 377-87. doi: 10.1097/01.aids.0000050783.28043.3e.
22. Инструкция по медицинскому применению препарата абакавир <http://www.medicines.org.uk/emc/micine/15707/SPC/Kivexa+film-coated+tablets/>
23. Bernasconi E., Boubaker K., Junghans C., et al. Abnormalities of body fat distribution in HIV-infected persons treated with antiretroviral drugs: the Swiss HIV Cohort Study / *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2002.- V. 31(1).- P. 50-55
24. Fontas E., van Leth F., Sabin C.A. et al. Lipid profiles in HIV-infected patients receiving combination antiretroviral therapy: are different antiretroviral drugs associated with different lipid profiles? / *J Infect Dis.*, 2004.- V. 189(6).- P. 1056-1074
25. Bastard J.P., Caron M., Vidal H, et al. Association between altered expression of adipogenic factor SREBP1 in lipotrophic adipose tissue from HIV-1-infected patients and abnormal adipocyte differentiation and insulin resistance / *Lancet*, 2002.- V. 359(9311).- P. 1026-1031
26. Mahley R.W., Rall S.C. Jr. Apolipoprotein E: far more than a lipid transport protein / *Annu Rev Genomics Hum Genet.*, 2000.- V.1.- P. 507-537
27. Maher B., Alfirevic A., Vilar F.J. et al. TNF-alpha promoter region gene polymorphisms in HIV-positive patients with lipodystrophy / *AIDS*, 2002.- V.16 (15).- P. 2013-2018
28. Tarr P.E., Taffé P., Bleiber G. et al. Modeling the influence of APOC3, APOE, and TNF polymorphisms on the risk of antiretroviral therapy-associated lipid disorders / *J Infect Dis.*, 2005.- V. 191 (9).- P. 1419-1426
29. Egaña-Gorroño L., Martínez E., Cormand B. et al. Impact of genetic factors on dyslipidemia in HIV-infected pa-

tients starting antiretroviral therapy /AIDS, 2013.- V. 27 (4).- P. 529-538

References

1. Sánchez A., Cabrera S., Santos D. et al. Population pharmacokinetic/pharmacogenetic model for optimization of efavirenz therapy in Caucasian HIV-infected patients / Antimicrob Agents Chemother, 2011.- V.55 (11).- P.5314-5324
2. Rotger M, Colombo S., Furrer H. et al. Influence of CYP2B6 polymorphism on plasma and intracellular concentrations and toxicity of efavirenz and nevirapine in HIV-infected patients /Pharmacogenet Genomics, 2005.- V. 15.- P. 1 – 5
3. Haas D.W., Ribaud H.J., Kim R.B., et al. Pharmacogenetics of efavirenz and central nervous system side effects: an Adult AIDS Clinical Trials Group study /AIDS, 2004.- V. 18.- P.2391 – 2400
4. Haas D.W., Smeaton L.M., Shafer R.W. et al. Pharmacogenetics of long-term responses to antiretroviral regimens containing efavirenz and/or nelfinavir: an Adult Aids Clinical Trials Group Study /J Infect Dis, 2005.- V. 192.- P.1931 – 1942
5. Fellay J., Marzolini C., Meaden E. R. et al Response to antiretroviral treatment in HIV- 1-infected individuals with allelic variants of the multidrug resistance transporter 1: a pharmacogenetics study /Lancet, 2002.- V. 359.- P.30 – 36
6. Lubomirov R1, di Iulio J, Fayet A. Et al ADME pharmacogenetics: investigation of the pharmacokinetics of the antiretroviral agent lopinavir coformulated with ritonavir /Pharmacogenet Genomics, 2010.- V. 20(4).- P.217-230
7. Rakhmanina N.Y., Neely M.N., Van Schaik R.H. et al. CYP3A5, ABCB1, and SLCO1B1 polymorphisms and pharmacokinetics and virologic outcome of lopinavir/ritonavir in HIV-infected children /Ther Drug Monit., 2011.- V. 33(4).- P.417-424
8. Schuetz J.D., Connelly M.C., Sun D. et al. MRP4: A previously unidentified factor in resistance to nucleoside-based antiviral drugs /Nat Med., 1999.- V. 5.- P. 1048 – 1051
9. Kwara A., Lartey M., Boamah I. et al. Interindividual Variability in Pharmacokinetics of Generic Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors in TB/HIV Co-infected Ghanaian Patients: UGT2B7*1C is Associated with Faster Zidovudine Clearance and Glucuronidation /J Clin Pharmacol., 2009.- V. 49(9).- P.1079-1090. doi: 10.1177/0091270009338482
10. Stetcher BN, Pesce AJ, Frame PT, Greenberg KA, Stein DS. Correlates of zidovudine phosphorylation with markers of HIV disease progression and drug toxicity / AIDS, 1994.- V. 8.- P. 763 – 769
11. Arab-Alameddine M., Fayet-Mello A., Lubomirov R. Et al. Population pharmacokinetic analysis and pharmacogenetics of raltegravir in HIV-positive and healthy individuals /Antimicrob Agents Chemother., 2012.- V. 56(6).- P.2959-2966
12. Rotger M., Taffe P., Bleiber G. et al. Gilbert syndrome and the development of antiretroviral therapy-associated hyperbilirubinemia. / J Infect Dis, 2005; V.192(8).- P.1381 – 1386
13. Kanestri V.G., Mironov K.O., Kravchenko A.V. i soavt. Geneticheskie markery klinicheski vyrazhennyh nezhelatel'nyh yavlenij u bol'nyh VICH-infekciej, poluchayushchih antiretrovirusnyuyu terapiyu /HIV-infekciya i immunosupressii.- 2014.- T.6.- №2.- S.49-57
14. Rodríguez-Nóvoa S., Labarga P., D'Avolio A. Impairment in kidney tubular function in patients receiving tenofovir is associated with higher tenofovir plasma concentrations / AIDS, 2010.- V. 24(7).- P. 1064-1066
15. Haas D. W., Bartlett J.A., Andersen J. W. et al. Pharmacogenetics of Nevirapine-Associated Hepatotoxicity: An Adult AIDS Clinical Trials Group Collaboration / Clinical Infectious Diseases, 2006; V.43.- P.783-786
16. Chantarangs S, Mushiroda T, Mahasirimongkol S. et al. HLA-B*3505 allele is a strong predictor for nevirapine-induced skin adverse drug reactions in HIV-infected Thai patients / Pharmacogenet Genomics., 2009, V.19 (2).- P.139-146.
17. Kiertiburanakul S., Mahasirimongkol S., Rajatanavin N. et al. HLA-B*3505 and CCHCR1 screening reduces nevirapine-associated cutaneous adverse reactions in Thailand: a prospective multicenter randomized controlled trial. /7th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Kuala Lumpur, 2013, Abstract WELBB04
18. Likansonsakul S., Rattanatham T., Feangvad S. et al. HLA-Cw*04 allele associated with nevirapine-induced rash in HIV-infected Thai patients /AIDS Res Ther., 2009.- V. 6.- P. 22 – 28
19. Martin A.M., Nolan D., James I. E et al. Predisposition to nevirapine hypersensitivity associated with HLA-DRB1*0101 and abrogated by low CD4 T-cell counts /AIDS, 2005.- V. 19(1).- P. 97-99.
20. Vitezica Z.G., Milpied B., Lonjou C. et al. HLA-DRB1*01 associated with cutaneous hypersensitivity induced by nevirapine and efavirenz /AIDS, 2008.- V.22.- P.540 – 541
21. Mulherin S.A., O'Brien T.R., Ioannidis J.P., Goedert J.J., Buchbinder S.P., Coutinho R.A., Jamieson B.D., Meyer L., Michael N.L., Pantaleo G., Rizzardi G.P., Schuitemaker H., Sheppard H.W., Theodorou I.D., Vlahov D., Rosenberg P. Effects of CCR5-Delta32 and CCR2-64I alleles on HIV-1 disease progression: the protection varies with duration of infection. /AIDS, 2003.-V. 17(3).- P. 377-87. doi: 10.1097/01.aids.0000050783.28043.3e.
22. Instrukciya po medicinskomu primeneniyu preparata abakavir <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/15707/SPC/Kivexa+film-coated+tablets/>
23. Bernasconi E., Boubaker K., Junghans C., et al. Abnormalities of body fat distribution in HIV-infected persons treated with antiretroviral drugs: the Swiss HIV Cohort Study /J Acquir Immune Defic Syndr, 2002.- V. 31(1).- P. 50-55
24. Fontas E., van Leth F., Sabin C.A. et al. Lipid profiles in HIV-infected patients receiving combination antiretroviral therapy: are different antiretroviral drugs associated with different lipid profiles? /J Infect Dis., 2004.- V. 189(6).- P. 1056-1074
25. Bastard J.P., Caron M., Vidal H, et al. Association between altered expression of adipogenic factor SREBP1 in lipotrophic adipose tissue from HIV-1-infected patients and abnormal adipocyte differentiation and insulin resistance / Lancet, 2002.- V. 359(9311).- P. 1026-1031
26. Mahley R.W., Rall S.C. Jr. Apolipoprotein E: far more than a lipid transport protein /Annu Rev Genomics Hum Genet., 2000.- V.1.- P. 507-537
27. Maher B., Alfirevic A., Vilar F.J. et al. TNF-alpha promoter region gene polymorphisms in HIV-positive patients with lipodystrophy /AIDS, 2002.- V.16 (15).- P. 2013-2018
28. Tarr P.E., Taffé P., Bleiber G. et al. Modeling the influence of APOC3, APOE, and TNF polymorphisms on the risk of antiretroviral therapy-associated lipid disorders /J Infect Dis., 2005.- V. 191 (9).- P. 1419-1426
29. Egaña-Gorroño L., Martínez E., Cormand B. et al. Impact of genetic factors on dyslipidemia in HIV-infected patients starting antiretroviral therapy /AIDS, 2013.- V. 27 (4).- P. 529-538

Авторский коллектив:

Канестри Вероника Геннадиевна — старший научный сотрудник СНИО ЭП СПИД Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии; врач-инфекционист Университетской клиники «H-Clinic», д.м.н.; тел.: 8(495)366-0518, e-mail: kanestri@yandex.ru

Шахгильдян Василий Иосифович — старший научный сотрудник СНИО ЭП СПИД Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии, врач-инфекционист Университетской клиники «H-Clinic», к.м.н.; e-mail: vishakh@yandex.ru

Кравченко Алексей Викторович — старший научный сотрудник СНИО ЭП СПИД Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии, д.м.н.; e-mail: alexey-kravtchenko@yandex.ru

Коннов Данила Сергеевич — главный врач Университетской клиники «H-Clinic»; ассистент кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии медицинского института Российского университета дружбы народов, к.м.н.; e-mail: kodanila@yandex.ru

Попова Анна Анатольевна — старший научный сотрудник СНИО ЭП СПИД Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии, к.м.н.; e-mail: asya-med@mail.ru