

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616-039+616.98

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ КЛИНИЧЕСКИ ВЫРАЖЕННЫХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ, ПОЛУЧАЮЩИХ АНТИРЕТРОВИРУСНУЮ ТЕРАПИЮ

В.Г.Канестри, К.О.Миронов, А.В.Кравченко, А.В.Покровская, Д.Е.Киреев, О.П.Дрибноходова, Е.А.Дунаева, Г.М.Цыганова, М.А.Харбутли, М.Д.Голиусова, В.В.Коннов, Н.В.Козырина, В.И.Шахгильдян, У.А.Куимова, А.А.Попова, О.С.Ефремова, Д.С.Коннов

Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора РФ, Москва, Россия

GENETIC MARKERS OF CLINICALLY MANIFESTED ADVERSE EFFECTS IN HIV PATIENTS RECEIVING ANTIRETROVIRAL THERAPY

V.G.Kanestri, K.O.Mironov, A.V.Kravchenko, A.V.Pokrovskaya, D.Ye.Kireyev, O.P.Dribnokhodova, Ye.A.Dunayeva, G.M.Tsyganova, M.A.Kharbutli, M.D.Goliusova, V.V.Konnov, N.V.Kozyrina, V.I.Shkhgildian, U.A.Kuimova, A.A.Popova, O.S.Yefremova, D.S.Konnov

Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

© Коллектив авторов, 2014 г.

Были протестированы 413 взрослых больных с ВИЧ-инфекцией на наличие аллелей UGT1A1*28 (47 человек) и HLA B*5701 (366 человек). Проанализированы частота и степень выраженности нежелательных явлений при использовании атазанавира или абакавира в схемах АРВТ в период с 2004 по 2013 г. в зависимости от выявленных генетических особенностей. Частота повышения концентрации непрямого билирубина 3–4-й степени при применении ATV составила 36,2%, выраженной желтухи — 10,6%. Наибольшему риску развития выраженной гипербилирубинемии были подвержены пациенты с гомозиготным генотипом UGT1A1*28. Аллель UGT1A1*28 выявили у 57,4% больных, а гомозиготный аллель — у 14,9%. HLA B*5701 был обнаружен у 13 больных (3,7%). При условии проведения тестирования частота отмены ABC была крайне низкой — 4,7%. Специфичность теста составила 100%, а чувствительность и информативность — 99,2%.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, антиретровирусная терапия, гипербилирубинемия, желтуха, реакция гиперчувствительности.

The presence of the alleles UGT1A1*28 and HLA B*5701 was checked up in 47 and 366 adult HIV patients, respectively. The rate and severity of the adverse effects of using Atazanavir or Abacavir in ART during 2003–2013 were compared with the genetic findings. The prevalences of grade 3 or 4 increases in unconjugated bilirubin and of overt jaundice upon ART were 36,2% and 10.6%, respectively. The highest risk of profound hyperbilirubinemia was featured by patients homozygotic for UGT1A1*28. This allele was found in 57,4% of patients, including 14,9% homozygotes. HLA B*5701 was found in 13 patients (3,7%). Taking account of testing results decreased the rate of ART discontinuation to 4,7%. The specificity of the test was 100% and its sensitivity and informativeness was 99,2%.

Key words: HIV infection, antiretroviral therapy, hyperbilirubinemia, jaundice, hypersensitivity reactions.

Введение. В последние годы появляется все больше научных данных о фармакогенетических особенностях и связанной с этим неодинаковой эффективностью, безопасностью и переносимостью лекарственных препаратов, в том числе антиретровирусных.

Известно, что атазанавир (ATV), являющийся препаратом первой линии антиретровирусной терапии (АРВТ), способствует снижению концентрации уридиндифосфат-

глюкуронилтрансферазы (UGT1A1), что может приводить к повышению уровня непрямого билирубина, развитию желтухи и даже к отмене препарата [1, 2]. При этом процесс не является гепатотоксичным, поскольку не затрагивает ткань печени и не способствует повышению трансаминаз. Патофизиологически он аналогичен синдрому Жильбера или желтухе новорожденных. По данным многочисленных исследований (CASTLE,

SIMPATAZ и др.) по сравнению ATV с другими ингибиторами протеазы ВИЧ, частота гипербилирубинемии (ГБ) >3 мг/дл (3-я–4-я степень токсичности) при использовании ATV была равна 34–38,5%, а желтухи — 4%, при этом повышение уровня трансаминаз наблюдали всего в 2% случаев [3, 4].

Описано несколько генетических полиморфизмов, ассоциированных с развитием ГБ, один из которых UGT1A1*28 (rs8175347). Наличие 6 ТА-повторов в промоторной области гена UGT1A1 соответствует нормальной активности работы фермента. Обнаружение семи ТА-повторов в гетеро- или гомозиготном состоянии (генотипы (ТА)6/(ТА)7 и (ТА)7/(ТА)7 соответственно) ассоциировано со сниженной активностью фермента UGT1A1, что может приводить синдрому Жильбера и/или изменению индивидуального фармакологического ответа на лекарственные препараты, метаболизируемые этим ферментом [5].

Распространенность аллеля UGT1A1*28 гораздо ниже в Азии, в том числе среди корейцев (13%), китайцев (16%), и японцев (11%), по сравнению с европейцами (36–39%) и афро-американцами (43%) [6, 7, 8]. Влияние UGT1A1*28 на развитие ГБ при использовании ATV и индинавира (IDV) было показано в 6-летнем швейцарском генетическом когортном исследовании, включавшем 96 больных [5]. Носители полиморфизма UGT1A1*28 в гомозиготном состоянии, получавшие ATV или IDV и имевшие 2 и более эпизодов ГБ в сочетании с желтухой, составили 67%, тогда как гетерозиготные или не имевшие полиморфизма и не получавшие указанные препараты — всего 7%. На основе данных этого исследования была составлена математическая модель, согласно которой можно добиться уменьшения частоты желтухи при приеме ATV или IDV с 21,6% до 5,8% при условии назначения препаратов в соответствии с генотипом больного ($p < 0,001$) [5].

Некоторые другие полиморфизмы могут также влиять на развитие связанной с атазанавиром ГБ. Например, полиморфизм UGT1A1*6 (G211A, G71R), который встречается в азиатских странах в 13–23% и редко у европейцев (0,1%), приводит к снижению на 70% скорости глюкуронизации билирубина *in vitro* независимо от аллеля UGT1A1*28. Но влияния этого маркера на частоту развития атазанавир-ассоциированной ГБ не выявлено [2, 9].

Генетические особенности зависят от принадлежности к той или иной этнической группе. Так, высокая частота атазанавир-ассоциированной ГБ в азиатской популяции и низкая частота выявления полиморфизма UGT1A1*28 позволила предположить влияние других генетических факторов. Уровень билирубина был измерен у 129 больных с ВИЧ-инфекцией в Корее через 3 месяца после назначения ATV. Образцы крови тестиро-

вали на наличие гена 1 множественной лекарственной резистентности (MDR1) C3435T и G2677T/A, а также на наличие генетических вариантов UGT1A1*6 и *28 методом секвенирования [10]. Распространенность аллеля UGT1A1*28 составила 11%, но гомозиготный вариант (ТА)7/(ТА)7 был выявлен только у 0,8% больных, тогда как в европейской популяции его частота примерно 10% [11]. Выраженную ГБ обнаруживали у 27 больных (21%). Методом мультивариантной логистической регрессии была установлена зависимость частоты выраженной ГБ от низкого исходного количества CD4+-клеток (ОШ для снижения на каждые 10 кл/мкл составило 0,97, 95%ДИ: 0,94–0,99), наличия UGT1A1*28 (ОШ 4,15, 95%ДИ: 1,46–11,84) и MDR1 G2677T/A (ОШ 9,65, 95%ДИ: 1,09–85,61). У 19 больных с диким типом указанных аллелей ГБ не развивалась. В противоположность этому исследованию, С. Torti и соавт. показали связь между высоким количеством CD4+-лимфоцитов и развитием тяжелой ГБ [12].

R. Lubomirov и соавт. [13] проанализировали частоту прерывания АРВТ, включавшей ATV, в зависимости от наличия или отсутствия полиморфизма UGT1A1*28. Из 121 пациента, включенного в анализ, 30 больных прервали терапию на первом году лечения (25%). Из них 62,5% больных были гомозиготными по исследуемому аллелю, 23,8% — гетерозиготными и 14,6% не имели указанного гена.

Основным ограничением приема абакавирсодержащих режимов АРВТ является развитие реакции гиперчувствительности (РГЧ). Хотя диагноз РГЧ ставится только клинически, в настоящее время на практике используют тест на полиморфизм HLA В*5701, обуславливающего высокую вероятность развития РГЧ. Согласно утвержденной инструкции по медицинскому применению препарата кивекса, частота развития такой реакции у пациентов носителей аллеля В*5701 составляет 48–61% по сравнению с пациентами, у которых этот аллель отсутствует (0–4%) [14]. Таким образом, отрицательный результат тестирования ассоциирован со снижением риска развития РГЧ на фоне приема абакавира (АВС), и в то же время не дает гарантии того, что у пациента эта реакция не разовьется.

Распространенность аллеля HLA-B*5701, по данным международных исследований, колеблется от 0% в некоторых регионах Юго-Восточной Азии и Африки до 3–8% в странах Европы. По данным А.С. Туманова, в России среди ВИЧ-инфицированных лиц эта цифра составляет 4,1% [15]. Ранее нами уже были опубликованы данные, полученные в Центральном НИИ эпидемиологии, по частоте выявления HLA-B*5701, однако выборка этого исследования была небольшая [16]. Мы расширили группу больных и проанализировали соответствие теста клиническим данным.

Целью исследования было изучение частоты и степени выраженности нежелательных явлений у взрослых больных с ВИЧ-инфекцией, получавших препараты атазанавир и абакавир в схемах антиретровирусной терапии в течение 48 недель, в зависимости от генетических особенностей, а также обоснованность проведения этих тестов.

Материалы и методы исследования. В первой части нашего исследования был проведен анализ изменений функции печени и желчевыводящих путей у 47 взрослых больных с ВИЧ-инфекцией, впервые начавших принимать АРВТ, включавшую ATV, в период с 2004 по 2013 гг. Исследование было нерандомизированным, несравнительным, открытым, одноцентровым, проводимым в условиях реальной клинической практики, продолжительностью 48 недель.

Все пациенты находились на диспансерном наблюдении в Федеральном научно-методическом центре по профилактике и борьбе со СПИД. Из 47 включенных в исследование больных было 34 мужчины (72,3%) и 13 женщин (27,7%). Средний возраст пациентов составил $33,9 \pm 6,7$ лет (медиана 33 года).

У всех пациентов определяли генотип локуса UGT1A1 по наличию тимидин-аденин (ТА) нуклеотидных повторов методом пиросеквенирования с использованием системы генетического анализа «PyroMark Q24» («Qiagen», Германия). Этапы проведения анализа включали амплификацию фрагмента гена UGT1A1, пробоподготовку и секвенирование области полиморфизма rs8175347 [17].

В соответствии с классификацией ВИЧ-инфекции 2006 г., больные распределились следующим образом: стадию 3 (латентную) имели 27 больных (57,4%), стадию 4А — 8 больных (17%), стадию 4Б — 7 больных (14,9%), стадию 4В — 5 больных (10,6%). Синдром приобретенного иммунодефицита был диагностирован у 7 человек (14,9%). Основными вторичными заболеваниями, обусловившими стадии болезни, были грибковые инфекции (орофарингеальный кандидоз), туберкулез, герпесвирусные инфекции и токсоплазмоз в анамнезе. У 10 пациентов имели место хронические заболевания, которые потенциально могли повлиять на обмен билирубина (хронический холецистит, дискинезия желчевыводящих путей, перегиб или полипы желчного пузыря).

До начала лечения всех больных тестировали на наличие вирусных гепатитов В и С, а также определяли количество CD4⁺-лимфоцитов. Хронический гепатит В или С был диагностирован у 17 пациентов (36,2%), включенных в исследование. ХГВ имели 3 пациента (6,4%), ХГС — 16 пациентов (34%). У 2 больных обнаружено сочетание ХГВ+ХГС. Среднее количество CD4⁺-лимфоцитов составило $287,8 \pm 173,8$ клеток/мкл ($18,4 \pm 10\%$), медиана этого показателя — 282 клетки/мкл (19,5%).

Показания к лечению соответствовали действующим российским рекомендациям. В составе схемы АРВТ все пациенты получали (помимо ATV) 2 нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы ВИЧ (НИОТ). У 18 пациентов (38,3%) ATV в схеме АРВТ был усилен ритонавиром (RTV).

Развитие нежелательных явлений со стороны печени и желчевыводящих путей оценивали на основании динамики уровня общего, прямого и непрямого билирубина, а также АЛТ, АСТ, ГГТ, измеренных до начала лечения, через 12, 24 и 48 недель терапии (визит 0, 1, 2, 3). Кроме того, проводили субъективную оценку выраженности желтухи по 5-балльной шкале: 1 — субиктеричность склер, 2 — субиктеричность склер и кожи, 3 — иктеричность склер и субиктеричность кожи, 4 — иктеричность склер и кожи, 5 — выраженная иктеричность склер и кожи.

Степень выраженности отклонений биохимических показателей оценивали по международной шкале нежелательных явлений [18]. ГБ (общий билирубин) 1-й степени — от 23,1 до 31,5 мкмоль/л, 2-й — от 31,6 до 52,5 мкмоль/л, 3-й — от 52,6 до 100 мкмоль/л, а 4-й — более 100 мкмоль/л. ГБ (прямой билирубин) 1-й степени — от 9,46 до 12,9 мкмоль/л, 2-й — от 13 до 21,5 мкмоль/л, 3-й — от 21,6 до 43 мкмоль/л, а 4-й — более 43 мкмоль/л. ГБ (непрямой билирубин) 1-й степени — от 13,6 до 18,6 мкмоль/л, 2-й — от 18,7 до 31 мкмоль/л, 3-й — от 31,1 до 62 мкмоль/л, а 4-й — более 62 мкмоль/л. Повышение АЛТ и АСТ 1-й степени — в 1,25–2,5 раз от верхней границы нормы (ВГН), 2-й — в 2,6–5 раз от ВГН, 3-й — в 5,1–10 раз от ВГН, 4-й — более 10 раз от ВГН.

Во второй части нашего исследования был проведен анализ распространенности аллеля HLA В*5701 у больных с ВИЧ-инфекцией в российской популяции и соответствия результата этого теста частоте развития РГЧ при приеме АВС в условиях реальной клинической практики. В исследование было включено 366 взрослых больных с ВИЧ-инфекцией, которым был проведен тест на наличие HLA В*5701 на базе Центрального НИИ эпидемиологии (набор реагентов «АмплиСенс Геноскрин HLA В*5701-FL», РУ № ФСР 2009/06189 от 3 декабря 2009 года).

Информация о назначении пациентам, наблюдающимся в Федеральном НМЦ ПБ СПИД, АВС в схеме АРВТ и их клиническом состоянии и лабораторных показателях получена из амбулаторных карт. Наблюдение проводили в течение 48 недель после назначения АВС. Принимали во внимание симптомы и их сочетание, которые можно трактовать, как проявления РГЧ (высыпания, отек, зуд кожи, лихорадка, боли в животе, мышцах), время их появления, длительность, возможную связь с приемом АВС или с другими причинами. На основании полученных данных были оценены специфичность, чувствительность и информативность теста.

Среди 366 обследованных пациентов было 218 мужчин (59,6%) и 148 женщин (40,4%), что отражает гендерное распределение в общей популяции больных с ВИЧ-инфекцией в России. Средний возраст больных составил 38,7 лет (медиана $35,6 \pm 14,3$ года).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программ Microsoft Office Excel для Windows XP Professional, версия 2007 года. Определяли среднее значение, стандартное отклонение, медиану. Для оценки различий значений в процессе лечения применяли программу Biostat, использовали критерий Стьюдента и парный критерий Стьюдента с достоверностью 95% ($p < 0,05$). Для малых выборок использовали непараметрические методы (критерий Манна-Уитни и Вилкоксона). Производили расчет отношения шансов с ДИ 95%.

Результаты исследования и обсуждение. Из 47 пациентов генотип (ТА)6/(ТА)6 имели 20 пациентов (42,6%) — 1-я группа, генотип (ТА)6/(ТА)7 — 20 пациентов (42,6%) — 2-я группа, генотип (ТА)7/(ТА)7 — 7 больных (14,9%) — 3-я группа. Общая частота выявления аллеля UGT1A1*28 составила 57,4%, а гомозиготного аллеля — 14,9%.

Соотношение мужчин и женщин во всех группах было примерно одинаковым — мужчины составляли 65–80% от всех пациентов. Пациенты с хроническими гепатитами составляли по 35% в 1-й и 2-й группах и 57,1% в 3-й группе. Сопутствующие заболевания, которые могли бы повлиять на обмен билирубина, были обнаружены у 7 больных 1-й группы, у 3 — 2-й группы (35 и 15%, соответственно) и ни в одном случае в 3-й группе. Таким образом, в трех группах была примерно одинаковая доля пациентов с вирусными гепатитами и указанными выше хроническими заболеваниями — 55%, 45% и 57,1%.

Количество CD4+-лимфоцитов перед началом лечения достоверно не отличалось в трех группах и составило по медиане 243–292 клеток/мкл. В процессе лечения также не было получено достоверной разницы в скорости прироста CD4+-лимфоцитов. К концу исследования во всех группах содержание CD4+-клеток увеличилось на 125–146 клеток/мкл.

До начала лечения средняя концентрация билирубина (общего, прямого и непрямого) не выходила за пределы нормы и составила $11,5 \pm 6,7$; $3,8 \pm 2,1$ и $7,8 \pm 5,9$ мкмоль/л (медиана 10,7; 3,7 и 6,6 мкмоль/л, соответственно). Существенных различий по этим показателям в трех группах не наблюдали. Лишь у одного пациента 2-й группы (2,1% от всех больных в исследовании) до начала лечения было зафиксировано повышение прямого билирубина 1-й степени. Повышение концентрации непрямого билирубина 1-й степени имело место у 3 больных 3-й группы (6,4%), 2-й степени — у 2 больных 1-й и 2-й группы (4,3%).

Изменение уровня общего билирубина претерпели все исследуемые группы, но наиболее выраженными они были в группе пациентов с генотипом (ТА)7/(ТА)7. Медиана этого показателя у пациентов 1-й группы в процессе терапии изменилась незначительно, лишь на 6-м месяце лечения она была выше нормы и составила 27,3 мкмоль/л. У пациентов с генотипом (ТА)6/(ТА)7 содержание общего билирубина плавно нарастало с 27,6 мкмоль/л на 12-й неделе лечения до 31–32,8 мкмоль/л на 24-й и 48-й неделях. В группе больных с генотипом 7/7 уже с 12-й недели фиксировали значения этого показателя существенно выше нормы (78,5 мкмоль/л), что достоверно отличалось от 1-й и 2-й групп ($p < 0,001$). Необходимо отметить, что в 1-й группе была наименьшей не только частота ГБ (30–50% в сравнении с 85,7% в 3-й группе, $p < 0,005$), но и ее выраженность. Так, у пациентов с генотипом (ТА)6/(ТА)6 чаще регистрировали ГБ 1-й–2-й степени (77–86% от всех больных с ГБ этой группы), в то время как у пациентов с генотипом (ТА)7/(ТА)7 подавляющее большинство пациентов имели повышение концентрации общего билирубина 3-й степени (рисунок). У больных 2-й группы были получены промежуточные результаты. Частота и выраженность этого показателя у больных 1-й группы достигала максимума на 24-й неделе лечения, а затем уменьшалась, тогда как у пациентов 3-й группы она не зависела от времени.

Важным показателем лабораторных исследований можно считать повышение концентрации общего билирубина >70 мкмоль/л, поскольку это пороговое значение, как правило, коррелирует с выраженной желтушностью кожных покровов, слизистых оболочек, склер

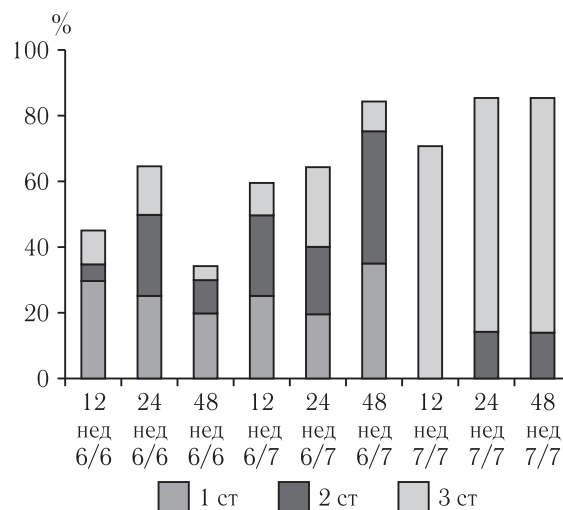


Рисунок. Процент больных с повышением концентрации общего билирубина в процессе терапии атазанавиром в зависимости от генотипа.

и при дальнейшем повышении служит одним из поводов для отмены препарата в связи с выраженной токсично-

стью. В 1-й группе нашего исследования только у 1-й больного (5%) через 24 недели лечения зарегистрировали такое повышение, которое снизилось к 48-й неделе без отмены препарата. Во 2-й группе доля подобных больных составила 15% на 12-й и 24-й неделях и 5% — на 48-й неделе, в 3-й группе — 85,7%, 42,9% и 71,4% на трех визитах, соответственно.

Медиана уровня прямого билирубина в нашем исследовании незначительно превышала верхнюю границу нормы только у больных с генотипом (ТА)7/(ТА)7 и составляла 10,6–12,7 мкмоль/л на всех визитах после начала терапии. На визите 1 повышение прямого билирубина 1-й-2-й степени в 1-й группе наблюдали у 15% больных, во 2-й группе — у 35%, в 3-й — у 71,4%. К 48 неделям лечения этот показатель несколько выровнялся и составил 30%, 40% и 57,1% в трех группах, соответственно. Вероятно, такие показатели были обусловлены сочетанной инфекцией с ХВГ или сопутствующими заболеваниями желчевыводящих путей. Ни у одного пациента не было повышения прямого билирубина 3–4-й степени.

Концентрация непрямого (свободного, несвязанного) билирубина — наиболее часто изменяющийся параметр при использовании ATV, который и обуславливает желтушность кожных покровов и склер. Общая частота повышения этого показателя 3–4-й степени составила 36,2% (17 больных), что соответствует результатам европейских исследований [3, 4]. У пациентов с генотипом (ТА)6/(ТА)6 величина этого биохимического маркера по медиане лишь незначительно превышала верхнюю границу нормы на 24-й неделе лечения (18,3 мкмоль/л). Во 2-й группе медиана концентрации непрямого билирубина на всем протяжении лечения составляла 18,8–23,3 мкмоль/л (2-я степень токсичности), а в 3-й группе — 63,1–64,1 мкмоль/л (4-я степень токсичности). В 1-й группе мы наблюдали повышение содержания свободного билирубина всех степеней на 1, 2 и 3 визитах у 50%, 70% и 40% пациентов, соответственно, во 2-й группе — у 70%, 55% и 95% пациентов и в 3-й группе — у 85,7% пациентов на всех визитах. 3–4-й степени этого нежелательного явления регистрировали у больных с генотипом (ТА)6/(ТА)6 в 10–20% случаев в процессе терапии, с генотипом (ТА)6/(ТА)7 — в 25–40%, а с генотипом (ТА)7/(ТА)7 — в 72–86%. Исходное повышение концентрации непрямого билирубина 1-й степени мы зафиксировали у 42,9% пациентов с генотипом (ТА)7/(ТА)7, что говорит об изначальном влиянии генотипа на метаболизм билирубина, в частности, на концентрацию фермента UGT1A1. Расчет соотношения шансов показал, что риск развития гипербилирубинемии более 40 мкмоль/л у больных с гетерозиготным UGT1A1*28 увеличивается в 3 раза по сравнению с пациентами без указанного аллеля (для генотипа (ТА)6/(ТА)7 ОШ 3,07, 95%ДИ: 1,54–4,6), а с гомозиготным — почти в 34 раза (ОШ 33,9, 95%ДИ: 31,45–36,35).

По субъективным оценкам лечащими врачами пикового значения желтухи по 5-балльной шкале, пациенты 1-й группы не имели симптомов желтухи ни в одном случае. У больных 2-й группы средний балл желтухи составил 0,85, у большинства пациентов желтуха либо отсутствовала, либо выраженность ее соответствовала 1–2 баллам. В то же время, интенсивность желтухи в 3-й группе составила 3,7 балла, более чем у половины пациентов отмечали желтуху 4 и 5 баллов. Выраженную желтуху (4–5 баллов) регистрировали у 5 пациентов (10,6%), 4 из них имели генотип (ТА)7/(ТА)7 (табл. 1).

По данным литературы, ATV не обладает гепатотоксичностью, т.е. не способствует повышению трансаминаз. В нашем исследовании уровень АЛТ по медиане оставался в пределах нормы на всем протяжении исследования во всех трех группах и составлял от 15 до 27 МЕ/л, а АСТ — от 18 до 23,7 МЕ/л. Только у 9 паци-

Таблица 1
Выраженность желтухи у больных с ВИЧ-инфекцией в течение первых 12 месяцев приема атазанавира в зависимости от генотипа

Степень желтухи	Генотип		
	(ТА)6/(ТА)6	(ТА)6/(ТА)7	(ТА)7/(ТА)7
1 балл, %	—	40	—
2 балла, %	—	45	14,3
3 балла, %	—	10	28,6
4 балла, %	—	5	28,6
5 баллов, %	—	—	28,6

ентов, страдавших хроническими вирусными гепатитами, до начала лечения уровень АЛТ был повышен (19,1%). В процессе терапии этот показатель не только не возрос, но и снизился к 48-й неделе (всего у 12,8% пациентов сохранился повышенный уровень АЛТ). Процент больных с повышением трансаминаз не зависел от исследуемых генотипов. Не выявлено достоверной разницы и по уровню ГГТ в трех группах в процессе исследования.

Из литературных источников известно, что добавление к схеме АРВТ, включающую ATV, ритонавира не только повышает эффективность лечения, но и может приводить к увеличению частоты и выраженности нежелательных явлений, в частности, ГБ [19]. Поэтому мы разделили наших пациентов на 2-й группы: получающие и не получающие RTV в схеме АРВТ (4-я и 5-я группы, соответственно).

В 4-ю группу были включены 18 пациентов, среди которых 50% имели генотип (ТА)6/(ТА)6, 38,9% — генотип (ТА)6/(ТА)7, 11,1% — генотип (ТА)7/(ТА)7. Пятая группа включала 29 пациентов (37,9% с генотипом (ТА)6/(ТА)6, 44,8% — с генотипом (ТА)6/(ТА)7 и 17,2% — с генотипом (ТА)7/(ТА)7).

Медиана концентрации общего билирубина повышалась в процессе лечения в обеих группах, но в большей

степени у пациентов группы, получающей RTV. Максимальное повышение этого показателя мы наблюдали на 6-м месяце лечения (36,6 и 29,6 мкмоль/л в 4-й и 5-й группах, соответственно, $p < 0,005$). Если до лечения только 5,6% и 3,4% больных имели ГБ, то к 24-й неделе доля таких пациентов среди получавших и не получавших RTV возросла до 83,3% и 55,2%. К 48-й неделе АРВТ различия между группами уменьшились, но продолжали достоверно отличаться (72,2% и 62,1%). Такую же тенденцию прослеживали по отношению к концентрации непрямого билирубина. На 24-й неделе лечения 83,3% и 69% больных с и без RTV в схеме АРВТ имели повышение этого теста всех степеней. На других визитах различия между двумя группами были недостоверными. Степень повышения концентрации непрямого билирубина также не зависела от добавления RTV.

Таким образом, усиление ATV ритонавиром внесло лишь незначительный вклад в частоту и не повлияло на степень выраженности ГБ в нашем исследовании.

Для оценки влияния факторов риска (заболеваний гепатобилиарного тракта) на частоту повышения билирубина у больных с разными генотипами мы разделили пациентов на 3 группы. Группа 1а включала больных с генотипом (ТА)6/(ТА)6 и (ТА)6/(ТА)7 без факторов риска и с генотипом (ТА)6/(ТА)6, имеющих всего один фа-

Эти различия несколько нивелировались к 24-й неделе (27,7 мкмоль/л, 53,3 мкмоль/л и 58,9 мкмоль/л), но в конце исследования вернулись к показателям 12-й недели (24,1 мкмоль/л, 44,2 мкмоль/л и 78,3 мкмоль/л).

Хотя общая частота ГБ достоверно отличалась только между группой с минимальными рисками (1а) и двумя другими группами (2а и 3а), степень ее выраженности была разной во всех трех группах. Повышения общего билирубина более 70 мкмоль/л в группе 1а не было, тогда как в группе 2а на 12-й, 24-й и 48-й неделе это значение регистрировали у 27,3%, 36,4% и 9,1% больных (табл. 2). Самые высокие показатели были достигнуты у пациентов с генотипом (ТА)7/(ТА)7 (3а группа) — 85,7%, 42,9% и 71,4%. У всех больных с генотипом (ТА)7/(ТА)7, имевших один фактор риска (ХВГ), фиксировали ГБ 4 степени на всех визитах.

Влияние ATV на биохимические показатели крови пациентов, имеющих разное количество факторов риска и разные генотипы, наиболее точно отражает концентрация непрямого билирубина. На первом визите его медиана составила 13,4 мкмоль/л, 33,7 мкмоль/л и 64,1 мкмоль/л (в группах 1а, 2а и 3а, соответственно, $p < 0,001$). В дальнейшем эта тенденция сохранялась до конца исследования. Повышение непрямого билирубина более 40 мкмоль/л регистрировали у 3–7% пациен-

Таблица 2

Частота ГБ у больных с ВИЧ-инфекцией в течение первых 12 месяцев приема атазанавира в зависимости от генотипа и наличия факторов риска

Генотип/факторы риска	Генотип (ТА)6/(ТА)6			Генотип (ТА)6/(ТА)7			Генотип (ТА)7/(ТА)7		
	12-я нед	24-я нед	48-я нед	12-я нед	24-я нед	48-я нед	12-я нед	24-я нед	48-я нед
Общий билирубин >70 мкмоль/л (%)									
Нет факторов риска	0	0	0	0	0	0	85,7	42,9	71,4
1 фактор риска	0	0	0	27,3	36,4	9,1	100	75	100
2 и более факторов риска	27,3	36,4	9,1	85,7	42,9	71,4	100	100	100
Непрямой билирубин >40 мкмоль/л (%)									
Нет факторов риска	6,9	6,9	3,4	6,9	6,9	3,4	85,7	71,4	71,4
1 фактор риска	6,9	6,9	3,4	45,5	63,6	27,3	100	100	100
2 и более факторов риска	45,5	63,6	27,3	85,7	71,4	71,4	100	100	100

ктор риска (29 человек). Группа 2а состояла из 11 человек с генотипом (ТА)6/(ТА)6 и двумя факторами риска, а также генотипом (ТА)6/(ТА)7 с одним фактором риска. В группу 3а вошли пациенты с генотипом (ТА)7/(ТА)7 — 7 человек (среди них 4 пациента имели по одному фактору риска). Больных с генотипом (ТА)6/(ТА)7 и двумя факторами риска в нашем исследовании не было.

Несмотря на небольшое количество больных в группах 2а и 3а, полученные результаты свидетельствуют о вполне четкой тенденции. Так, через 12 недель терапии ATV медиана общего билирубина существенно отличалась в анализируемых группах (20,3 мкмоль/л, 47,5 мкмоль/л и 78,5 мкмоль/л в 1а, 2а и 3а группах, соответственно, $p < 0,001$).

тов 1а группы, у 27–63% — 2а группы и 71–100% — 3а группы. При расчете соотношения шансов риск развития ГБ более 40 мкмоль/л у больных группы 2а увеличивался в 15,5 раз по сравнению с пациентами группы 1а (95%ДИ: 13,82–17,27), а у больных группы 3а — в 52,6 раза (95%ДИ: 50,2–55,06).

После окончания исследования терапия ATV была продолжена большинству пациентов 1а и 2а групп и половине больных группы 3а (86,2%, 72,7% и 57,1%).

Таким образом, многофакторный анализ показал, что минимальный риск развития выраженной ГБ при назначении ATV, ведущей к отмене/замене препарата, имеют пациенты с генотипами (ТА)6/(ТА)6 и (ТА)6/(ТА)7 без

дополнительных факторов риска и больные с генотипом (ТА)6/(ТА)6 в сочетании с 1-м фактором риска, а наибольший риск — пациенты с генотипом (ТА)7/(ТА)7.

Пациенты, имевшие минимальный риск развития выраженной ГБ, составляют 61,7%, умеренный риск — 23,4%, и лишь 14,9% больных подвержены высокому риску этой патологии.

Во второй части нашего исследования проводили тест на наличие HLA В*5701 и оценивали соответствие клинического состояния пациентов результатам теста. Из 366 больных с ВИЧ-инфекцией HLA В*5701 был обнаружен у 13 больных, что составило 3,7% и согласуется с предыдущими данными [15]. 312 пациентов (85,2%) состоят на диспансерном учете в ФНМЦ ПБ СПИД, в том числе все пациенты с положительным результатом теста. Из них 128 больным ранее был назначен АВС (у одного пациента впоследствии был получен положительный результат теста). Среди 127 больных с отрицательным результатом лишь 5 пациентам (3,9%) АВС был отменен в связи с нежелательными явлениями, напоминавшими РГЧ. Однако при ретроспективном анализе анамнестических данных только у 1 больной (0,8%) было сочетание симптомов, позволявших клинически установить этот диагноз (высыпания, зуд, отечность, лихорадка, затруднение дыхания, нараставшие при продолжении приема АВС). У другой пациентки наблюдали развитие РГЧ на 5-й день приема АВС, который был назначен до получения результата теста. Препарат был отменен, а позже обнаружен HLA В*5701.

Проведенная оценка теста на наличие HLA В*5701 показала 100% специфичность, а чувствительность и информативность его составили 99,2%. При условии проведения

тестирования частота отмены АВС была крайне низкой — 4,7%, что говорит об обоснованности его использования в широкой клинической практике при назначении АВС.

Заключение. Частота повышения концентрации общего билирубина 3–4-й степени при использовании ATV в схеме АРВТ составила 29,8%, непрямого билирубина — 36,2%, выраженной желтухи — 10,6%. Усиление ATV ритонавиром внесло лишь незначительный вклад в частоту и не повлияло на степень выраженности гипербилирубинемии. Аллель UGT1A1*28 обнаруживали у 57,4% больных, а гомозиготный аллель — у 14,9%. Минимальный риск развития выраженной гипербилирубинемии при назначении ATV имеют пациенты без UGT1A1*28 не более чем с одним фактором риска и с гетерозиготным UGT1A1*28 без дополнительных факторов риска. Наибольшему риску подвержены пациенты с гомозиготным генотипом UGT1A1*28. Тест может быть рекомендован для прогноза переносимости ATV пациентами перед его назначением.

Всем больным с ВИЧ-инфекцией при постановке на диспансерный учет показано проведение теста на HLA В*5701. Появление нежелательных явлений на фоне АРВТ не всегда связано с приемом АВС. Только при появлении симптомов, которые можно интерпретировать как развитие РГЧ, необходимо немедленно отменить препарат АВС, даже при наличии отрицательного результата исследования на HLA В*5701.

Использование фармакогенетического тестирования полиморфизмов UGT1A1*28 и HLA В*5701 с целью индивидуального подбора схемы терапии позволяет больным длительно оставаться на одной комбинации препаратов без ущерба для качества жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Phillips E.J., Mallal S.A. Pharmacogenetics and the potential for the individualization of antiretroviral therapy // Curr. Opin. Infect. Dis., 2008. — Vol. 21 (1). — P. 16–24.
2. Bosma P.J., Chowdhury J.R., Bakker C., Gantla S., de Boer A., Oostra B.A., Lindhout D., Tytgat G.N., Jansen P.L., Oude Elferink R.P. The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome // N. Engl. J. Med., 1995. — Vol. 333 (18). — P. 1171–1175.
3. Molina J.M., Andrade-Villanueva J., Echevarria J., Chetchotisakd P., Corral J., David N., Moyle G., Mancini M., Percival L., Yang R., Wirtz V., Lataillade M., Absalon J., McGrath D. Once-daily atazanavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the Castle study // Lancet, 2008. — Vol. 372 (9639). — P. 646–655.
4. Rubio R., Serrano O., Carmena J., Asensi V., Echevarria S., Flores J., Ribera E., Zarraga M., Ocampo A., de la Fuente B., Sepulveda M.A., Marino A.I., Minguez C., Vicent R., Carton J.A., Moyano B., Esteban H., Mahillo B., Serrano L., Gonzalez-Garcia J. Effect of simplification from protease inhibitors to boosted atazanavir-based regimens in real-life conditions // HIV Med., 2010. — Vol. 11 (9). — P. 545–553.
5. Rotger M., Taffe P., Bleiber G., Gunthard H.F., Furrer H., Vernazza P., Drechsler H., Bernasconi E., Rickenbach M., Telenti A. Gilbert syndrome and the development of antiretroviral therapy-associated hyperbilirubinemia // J. Infect. Dis., 2005. — Vol. 192 (8). — P. 1381–1386.
6. Beutler E., Gelbart T., Demina A. Racial variability in the UDP-glucuronosyltransferase 1 (UGT1A1) promoter: a balanced polymorphism for regulation of bilirubin metabolism? // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A, 1998; Vol. 95 (14). — P. 8170–8174

7. Ki C.S., Lee K.A., Lee S.Y., Kim H.J., Cho S.S., Park J.H., Cho S., Sohn K.M., Kim J.W. Haplotype structure of the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) gene and its relationship to serum total bilirubin concentration in a male Korean population // Clin. Chem., 2003. — Vol. 49 (12). — P. 2078–2081.
8. Takeuchi K., Kobayashi Y., Tamaki S., Ishihara T., Maruo Y., Araki J., Mifuji R., Itani T., Kuroda M., Sato H., Kaito M., Adachi Y. Genetic polymorphisms of bilirubin uridine diphosphate-glucuronosyltransferase gene in Japanese patients with Crigler-Najjar syndrome or Gilbert's syndrome as well as in healthy Japanese subjects // J. Gastroenterol. Hepatol., 2004. — Vol. 19 (9). — P. 1023–1028.
9. Yamamoto K., Sato H., Fujiyama Y., Doida Y., Bamba T. Contribution of two missense mutations (G71R and Y486D) of the bilirubin UDP glycosyltransferase (UGT1A1) gene to phenotypes of Gilbert's syndrome and Crigler-Najjar syndrome type II // Biochim Biophys Acta, 1998. — Vol. 1406 (3). — P. 267–273.
10. Park W.B., Choe P.G., Song K.H. Genetic factors influencing severe atazanavir-associated hyperbilirubinemia in a population with low UDPglucuronosyltransferase 1A1*28 allele frequency // Clin. Infect. Dis., 2010. — Vol. 51 (1). — P. 101–106.
11. Lankisch T.O., Moebius U., Wehmeier M., Behrens G., Manns M.P., Schmidt R.E. Gilbert's disease and atazanavir: from phenotype to UDP-glucuronosyltransferase haplotype // Hepatology, 2006. — Vol. 44 (5). — P. 1324–1332.
12. Torti C., Lapadula G., Antinori A., Quirino T., Maserati R., Castelnovo F., Maggiolo F., De Luca A., Parainfo G., Antonucci F., Migliorino G., Lazzarin A., Di Perri G., Rizzardini G., Esposito R., Carosi G. Hyperbilirubinemia during atazanavir treatment in 2,404 patients in the Italian atazanavir expanded access program and MASTER Cohorts // Infection, 2009. — Vol. 37 (3). — P. 244–249.
13. Lubomirov R., Colombo S., Di Iulio J., Ledergerber B., Martinez R., Cavassini M., Hirschel B., Bernasconi E., Elzi L., Vernazza P., Furrer H., Günthard H.F., Telenti A. Association of Pharmacogenetic Markers with Premature Discontinuation of First-line Anti-HIV Therapy: An Observational Cohort Study // J. Inf. Dis., 2011. — Vol. 203. — P. 246–257.
14. Инструкция по медицинскому применению препарата кивекса /kivexa / ЗАО ГласскоСмитКляйн Трейдинг. — 21. с. — URL: <http://arvt.ru/sites/default/files/Kivexa.pdf> (дата обращения 01.02.2014 г.).
15. Туманов А.С., Лага В.Ю., Казеннова Е.В., Туманов А.С., Лага В.Ю., Казеннова Е.В., Козырев О.А., Сотников В.П., Кулагин В.В., Тонких О.С., Хафизов К.М., Ульянина Н.И., Рахманова А.Г., Потемина Л.П., Цыбакова О.А., Воронин Е.Е., Вдовина В.Н., Олешанский А.Я., Бобкова М.Р. Оценка распространенности аллеля HLA-B*5701 среди ВИЧ-инфицированных лиц на территории европейской части Российской Федерации // Медицинская генетика, 2010. — № 8. — С. 36–39.
16. Кравченко А.В., Канестри В.Г. Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ — препараты абакавир и ламивудин в схемах антиретровирусной терапии первой линии // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы, 2011. — № 2. — С. 49–55.
17. Миронов К.О., Дунаева Е.А., Дрибноходова О.П., Дедков В.Г., Шипулин Г.А. Детекция генетических полиморфизмов с использованием системы генетического анализа на основе пиросеквенирования PyroMark Q24. Справочник заведующего КДЛ. — М., 2011. — № 4. — С. 39–48.
18. Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events/ Versoin 1.0, December 2004; Clarification August 2009. — http://rsc.tech-res.com/Document/safetyandpharmacovigilance/Table_for_Grading_Severity_of_Adult_Pediatric_Adverse_Events.pdf (дата обращения 05.03.2014).
19. Squires KE, Young B, Dejesus E., Bellos N., Murphy D., Zhao H.H., Patel L.G., Ross L.L., Wannamaker P.G., Shaefer M.S. Similar efficacy and tolerability of atazanavir compared with atazanavir/ritonavir, each with abacavir/lamivudine after initial suppression with abacavir/lamivudine plus ritonavir-boosted atazanavir in HIV-infected patients // AIDS. — 2010. — Vol. 24 (13). — P. 2019–2027.

Статья поступила 14.03.2014 г.

Контактная информация Канестри Вероника Геннадиевна e-mail: kanestri@yandex.ru

Коллектив авторов:

Канестри Вероника Геннадиевна — к.м.н., старший научный сотрудник специализированного научно-исследовательского отдела эпидемиологии и профилактики СПИД Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, 105275, Москва, 8-я ул. Соколиной горы, д. 15, корп. 2; тел. (495) 366-05-18; e-mail: kanestri@yandex.ru

Миронов Константин Олегович — к.м.н., старший научный сотрудник, руководитель научной группы по разработке новых методов выявления генетических полиморфизмов Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, ул. Новогиревская, д. 3А; тел. (495) 305-54-24; e-mail: migonov@rsc.ru

Кравченко Алексей Викторович — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела эпидемиологии и профилактики СПИД Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, 105275, Москва, 8-я ул. Соколиной горы, д. 15, корп. 2; тел. (495) 366-05-18; e-mail: kravtchenko@hivrusia.net

Покровская Анастасия Вадимовна — к.м.н., научный сотрудник научно-исследовательского отдела эпидемиологии и профилактики СПИД Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, 105275, Москва, 8-я ул. Соколиной горы, д. 15, корп. 2; тел. (495) 366-05-18; e-mail: pokrovskaya_av@mail.ru

Киреев Дмитрий Евгеньевич — к.б.н., старший научный сотрудник, руководитель научной группы по разработке новых методов диагностики ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, ул. Новогиревская, д. 3А; тел. (495) 305-54-24; e-mail: dmitry.kireev@rsc.ru

Дрибноходова Ольга Павловна — к.б.н., научный сотрудник ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнад-

зора, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А; тел. (495) 305-54-24; e-mail: Dribnokhodova@pcr.ru

Дунаева Елена Алексеевна — младший научный сотрудник Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А; тел. (495) 305-54-24

Цыганова Галина Михайловна — научный сотрудник специализированного научно-исследовательского отдела эпидемиологии и профилактики СПИД Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, 105275, Москва, 8-я ул. Соколиной горы, д. 15, корп. 2; тел. (495) 366-05-18; e-mail: dialogalaine@mail.ru

Харбутли Марина Александровна — научный сотрудник специализированного научно-исследовательского отдела эпидемиологии и профилактики СПИД Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, 105275, Москва, 8-я ул. Соколиной горы, д. 15, корп. 2; тел. (495) 366-05-18; e-mail: marina-kharbutli@yandex.ru

Голицова Марина Дмитриевна — научный сотрудник специализированного научно-исследовательского отдела эпидемиологии и профилактики СПИД Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, 105275, Москва, 8-я ул. Соколиной горы, д. 15, корп. 2; тел. (495) 366-05-18; e-mail: mad2501@yandex.ru

Коннов Владислав Владиславович — младший научный сотрудник специализированного научно-исследовательского отдела эпидемиологии и профилактики СПИД Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, 105275, Москва, 8-я ул. Соколиной горы, д. 15, корп. 2; тел. (495) 366-05-18; e-mail: vlad_konnov@mail.ru

Козырина Надежда Владимировна — к.м.н., старший научный сотрудник специализированного научно-исследовательского отдела эпидемиологии и профилактики СПИД Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, 105275, Москва, 8-я ул. Соколиной горы, д. 15, корп. 2; тел. (495) 366-05-18; e-mail: nad-kozyrina@yandex.ru

Шахильдян Василий Иосифович — к.м.н., старший научный сотрудник специализированного научно-исследовательского отдела эпидемиологии и профилактики СПИД Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, 105275, Москва, 8-я ул. Соколиной горы, д. 15, корп. 2; тел. (495) 366-05-18; e-mail: vishakh@yandex.ru

Куимова Ульяна Андреевна — младший научный сотрудник специализированного научно-исследовательского отдела эпидемиологии и профилактики СПИД Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, 105275, Москва, 8-я ул. Соколиной горы, д. 15, корп. 2; тел. (495) 366-05-18; e-mail: uyanakuimova@gmail.com

Попова Анна Анатольевна — к.м.н., научный сотрудник специализированного научно-исследовательского отдела эпидемиологии и профилактики СПИД Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, 105275, Москва, 8-я ул. Соколиной горы, д. 15, корп. 2; тел. (495) 366-05-18; e-mail: asya-med@mail.ru

Ефремова Оксана Станиславовна — к.м.н., младший научный сотрудник специализированного научно-исследовательского отдела эпидемиологии и профилактики СПИД Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, 105275, Москва, 8-я ул. Соколиной горы, д. 15, корп. 2; тел. (495) 366-05-18; e-mail: ks517@yandex.ru

Коннов Данила Сергеевич — к.м.н., научный сотрудник специализированного научно-исследовательского отдела эпидемиологии и профилактики СПИД Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, 105275, Москва, 8-я ул. Соколиной горы, д. 15, корп. 2; тел. (495) 366-05-18; e-mail: kodanila@yandex.ru

P. S.

1. Тест на полиморфизм гена UGT1A1*28 зарегистрирован в России и используется уже несколько лет для диагностики синдрома Жильбера, синдрома Криглера-Найяра 2 типа, гипербилирубинемии новорожденных, а также для прогноза токсичности ряда лекарственных препаратов, таких как парацетамол, антагонисты опиоидных рецепторов (налорфин и налтрексон), гемфиброзил (гиполипидемический), дезлоратадин (антигистаминный), иринотекан (противоопухолевый), карведилол (адреноблокатор для лечения сердечно-сосудистой патологии), сертралин (антидепрессант).

2. Фармакоэкономических исследований обоснованности проведения тестирования на UGT1A1*28 в России не проводилось. Подобное исследование было проведено специалистами США. Авторы статьи в заключении указывают, что выполнение генотипирования оправдано, только если тест достаточно дешевый (менее 10 долларов) и альтернативный атазанавиру препарат такой же эффективный доступный по цене (Schacknman B.R., Haas D.W., Becker J.F et al. Cost-effectiveness analysis of UGT1A1 genetic testing to inform antiretroviral prescribing in HIV disease /Antiviral Therapy, 2012).

ПОДПИСНЫЕ ИНДЕКСЫ:

ОБЪЕДИНЕННЫЙ КАТАЛОГ «ПРЕССА РОССИИ» — 42178
КАТАЛОГЕ АГЕНТСТВА «РОСПЕЧАТЬ» — 57990