

**РЕЗОЛЮЦИЯ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ  
«Прогностические факторы назначения АРВ-терапии:  
безопасность пациентов с ВИЧ-инфекцией,  
получающих абакавирсодержащие схемы терапии»  
30 сентября 2014 г., Алматы, Казахстан**

Последние годы в Республике Казахстан ознаменовались введением национальных программ по расширению показаний к началу терапии у лиц, живущих с ВИЧ, и, соответственно, увеличению доступа пациентов к антиретровирусной терапии (АРТ). Эффективность этих программ в большой степени зависит от правильного подбора и комбинации антиретровирусных препаратов для индивидуального лечения. В числе наиболее важных факторов, снижающих эффект антиретровирусной терапии, находится вероятность возникновения побочных эффектов на прием антиретровирусных препаратов.

Одним из препаратов, рекомендуемых в схемах АРТ из группы аналогов нуклеозидов, обладающим высокой антиретровирусной активностью и хорошей переносимостью, является абакавир, который доступен в Казахстане в виде моно- и комбинированных форм. При приеме абакавира реже развивается синдром липодистрофии. Однако, по имеющимся литературным данным у 1-9% пациентов с ВИЧ-инфекцией [1, 2, 3, 4, 5], получающих лечение этим препаратом, возможно развитие реакции гиперчувствительности (РГЧ, аллергическая реакция 4-го типа). В среднем, клинические проявления РГЧ наступают в первые недели начала лечения и проявляются в виде лихорадки, сыпи, изменений со стороны ЖКТ, слабости; в редких случаях может наблюдаться летальный исход [1].

Как продемонстрировали международные клинические исследования, склонность к клинически подтвержденной реакции гиперчувствительности к абакавиру имеет сильно выраженный генетический компонент и ассоциирована с носительством генетического аллеля HLA-B\*5701 [2, 4, 5, 6]. Отсутствие данного аллеля позволяет прогнозировать снижение риска развития этого нежелательного явления.

Во многих странах Европы, Северной Америки и Азии проведены исследования по оценке распространенности данного аллеля, продемонстрировавшие значительные вариации этого показателя от 0% в некоторых регионах Юго-Восточной Азии, до 5% в России и до 8% у населения стран Европы (исследования PREDICT-1 и SHAPE) [7, 8, 9].

На основании полученных результатов, в ряде стран прогностическое генетическое тестирование на наличие HLA-B\*5701 уже введено в практику ведения ВИЧ-инфицированных пациентов в виде национальных служб [10, 11, 12].

К примеру, группы экспертов Министерства здравоохранения и социального обеспечения США (DHHS), Международное общество СПИД (IAS) и Европейское клиническое общество СПИД рекомендуют перед нача-

лом перехода пациентов на абакавирсодержащий режим выполнения скрининга на HLA-B\*5701, чтобы снизить риск РГЧ.

С целью изучения уровня распространенности носительства аллеля HLA-B\*5701 в Казахстане в 2013 году проведены небольшие локальные исследования на базе Карагандинского ОЦ СПИД и ГЦ г. Алматы. Перед началом исследования лабораторный персонал указанных центров был обучен методике проведения данного исследования. Критерием проведения тестирования было то, чтобы пациенты ранее не получали в схемах АРТ абакавир. На базе лаборатории Карагандинского ОЦ СПИД было исследовано 97 образцов крови ВИЧ-инфицированных пациентов разных национальностей из 6 областей Казахстана с разбивкой по полу (мужчин – 54, женщин – 43). Наличие аллеля HLA-B\*5701 подтвердилось у 6 пациентов, что составило 5,7% (предварительные данные) [13]. В г. Алматы данное исследование проводилось у лиц азиатской национальности (n=187), проживающих в г. Алматы, и распространенность аллеля HLA-B\*5701 составила 7,4% (15 пациентов).

С учетом полученных предварительных результатов, которые несколько различаются по регионам, Совет Экспертов считает целесообразным продолжить исследование на носительство аллеля HLA-B\*5701 у пациентов с ВИЧ-инфекцией в республике с целью получения более уточненных данных и для разработки последующих рекомендаций по использованию генетического теста в клинической практике, внести тестирование на носительство аллеля HLA-B\*5701 в клинический протокол по диагностике и лечению ВИЧ-инфекции, а также рассчитать прогнозируемое количество тестов в год.

При этом следует учесть имеющиеся данные исследований в мире, где:

1. По результатам многочисленных клинических исследований, начиная с 2002 года, выявлена прямая связь между носительством аллеля HLA-B\*5701 и реакцией гиперчувствительности к абакавиру и абакавирсодержащим схемам АРВ терапии;

2. Распространенность аллеля HLA-B\*5701 в мире различается и составляет от 0-1% в странах Юго-Восточной Азии до 8% в странах Европе и США в зависимости от этнической принадлежности популяции;

3. Согласно международным рекомендациям по лечению ВИЧ-инфекции рекомендуется проведение скрининга на носительство аллеля HLA-B\*5701 всех пациентов с ВИЧ-инфекцией, как, например, в США и Канаде, либо только тем пациентам, которым показана терапия абакавиром и абакавирсодержащими схемами, как в некоторых странах Европы.

4. Согласно рекомендациям ВОЗ 2012 г., перед назначением абакавира рекомендуется провести генетическое исследование для выявления HLA-B\*5701 и при его обнаружении абакавир не назначают (Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ, обновленная версия 2012 г.);

5. Согласно опубликованным данным проведение тестирования на носительство аллеля HLA-B\*5701 является экономически выгодным, т.к. снижаются расходы на лечение одного случая гиперчувствительности и экономия составляет €223 на 1 пациента [16].

6. Для Казахстана прогнозируемая стоимость 1 теста на 1 пациента составит приблизительно 3 900 тенге. Прогнозируемое количество пациентов для проведения тестирования на носительство аллеля HLA-B\*5701 будет основываться на основании данных Электронной системы слежения за случаями ВИЧ-инфекции РЦ СПИД.

Совет экспертов с учетом анализа данных международных исследований и предварительных результатов пилотных исследований в Республике Казахстан рекомендует:

1. Проводить предварительное тестирование на носительство аллеля HLA-B\*5701 среди пациентов с ВИЧ-инфекцией, планирующих на абакавирсодержащие схемы АРТ;

2. Своевременно информировать пациентов о назначенной схеме АРТ и риске возникновения нежелательных побочных эффектов на АРВ препарат «абакавир», включая реакцию гиперчувствительности (выдача информационного листа), с получением предварительного

информированного согласия пациента на лечение и соблюдением этических норм;

3. Включать результаты теста на носительство или отсутствие аллеля HLA-B\*5701 в медицинскую документацию пациента в учреждении, предоставляющем данное исследование, и в базу электронного слежения за ВИЧ случаями (РЦ СПИД);

4. Продолжить исследования у пациентов с ВИЧ-инфекцией для углубленного анализа распространенности носительства генетического аллеля HLA-B\*5701;

5. Внедрить тестирование на носительство аллеля HLA-B\*5701 пациентов с ВИЧ-инфекцией в клиническую практику, ввиду преимуществ генетического тестирования в виде: улучшения клинического исхода заболевания, высокой прогнозирующей ценности теста и т.д.

6. Включить тестирование на носительство аллеля HLA-B\*5701 пациентов с ВИЧ-инфекцией в клинические протоколы диагностики и лечения ВИЧ-инфекции у взрослых, подростков и детей;

7. Провести прогноз необходимого количества тестов, определить критерии на проведения тестирования, а также решить организационные вопросы по проведению тестирования на носительство аллеля HLA-B\*5701 в республике;

8. Обучить специалистов лабораторной службы и врачей-инфекционистов центров СПИД по диагностике и предупреждению РГЧ в РК;

9. Составить план совместных действий экспертной группы при технической поддержке ГлаксоСмитКляйн по исполнению решений, принятых на Совете экспертов.

Резолюцию приняли:

1	Кипшакбаев Рафаиль Копбосынович, к.м.н., МВА	Заведующий отделом клинического мониторинга, Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД, г. Алматы
2	Нугманова Жамиля Сакеновна, д.м.н., профессор	Руководитель Модуля «ВИЧ-инфекция и инфекционный контроль», Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы
3	Трумова Жанна Зиapedеновна, д.м.н., профессор	Модуль «ВИЧ-инфекция и инфекционный контроль», Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы
4	Доскожаева Сауле Темирбулатовна, д.м.н., профессор	Заведующая кафедрой инфекционных болезней, Казахский медицинский университет непрерывного образования, г. Алматы
5	Петрова Наталья Петровна, к.м.н., профессор	Доцент кафедры инфекционных заболеваний, Казахский медицинский университет непрерывного образования, г. Алматы
6	Ахметова Гульжахан Мажитовна, к.м.н.	Заведующая лечебно-профилактическим отделом, Городской центр по профилактике и борьбе со СПИД, г. Алматы
7	Тюлюппаева Майра Сапаровна, врач-инфекционист высшей категории	Заведующая лечебно-профилактическим отделом по г. Темиртау, Карагандинский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД
8	Ибраимова Гульбара Асановна, врач-инфекционист высшей категории	Заведующая лечебно-профилактическим отделом, Южно-Казахстанский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД, г. Шымкент.
9	Мамырбекова Нэйля Рымбековна, врач-инфекционист высшей категории	Лечебно-профилактический отдел, Семипалатинский городской центр по профилактике и борьбе со СПИД, г. Семей
10	Жангабылов Серик Кенжебаевич, к.м.н.	Главный врач, Алматинский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Hetherington S, McGuirk S, Powell G, et al. Hypersensitivity reactions during therapy with the nucleoside reverse transcriptase inhibitor abacavir // *Clin Ther.* – 2001. – N.23. – P.1603-1614
- 2 Symonds W, Cutrell A, et al. Risk factor analysis of hypersensitivity reactions to abacavir // *Clin Ther.* – 2002. – N.24. – P. 565-573
- 3 Easterbrook PJ, King D, Waters A et al. Epidemiological risk factors and immunological mechanisms of hypersensitivity reactions to abacavir. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 4-8, 2001, Chicago, IL, USA, poster 121
- 4 Faruki H, Heine U, Brown T et al. HLA-B\*5701 clinical testing: early experience in the United States // *Pharmacogenetics and Genomics.* – 2007. – Vol. 17(10). – P. 857-860
- 5 Hughes S, Parry-Billings K, Givens N et al. PREDICT-1: description of a novel randomised prospective study design to determine the clinical utility of prognostic screening for HLA-B\*5701 (Study CNA106030). 8th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, 12–16 November 2006, Glasgow, UK, poster 118
- 6 Mallal S, Phillips E, Carosi G et al. HLA-B\*5701 screening for hypersensitivity to abacavir // *N Engl J Med.* – 2008. – Vol. 358 (6). – P. 568-579
- 7 Rauch A, Nolan D, Martin A et al. Prospective genetic screening decreases the incidence of abacavir hypersensitivity reactions in the Western Australian HIV cohort study // *Clinical Infectious Diseases.* – 2006. – Vol. 43 (1). – P. 99-102
- 8 Saag M, Balu R, Phillips E et al. High sensitivity of human leukocyte antigen-B\*5701 as a marker for immunologically confirmed abacavir hypersensitivity in white and black patients // *Clinical Infectious Diseases.* – 2008. – Vol. 46. – P. 1111–1118
- 9 Young B, Squires K, Patel P et al. First large, multicenter, open-label study utilizing HLA-B\*5701 screening for abacavir hypersensitivity in North America // *AIDS.* – 2008. – Vol. 22. – P. 1673–1681
- 10 Nolan D, Gaudieri S, Mallal S. Pharmacogenetics: a practical role in predicting antiretroviral drug toxicity? // *Journal of HIV therapy.* – 2003. – Vol. 8. – P. 36–41
- 11 Phillips EJ. Genetic screening to prevent a bacavir hypersensitivity reaction: are we there yet? // *Clinical Infectious Diseases.* – 2006. – Vol. 43 (1). – P. 103-105
- 12 Lalond RG et al. Successful implementation of a national HLA-B\*5701 genetic testing service in Canada. *Tissue Antigens* ISSN 0001-2815
- 13 Сагимбаев Б.Ж. и др. Распространенность аллеля HLA-B\*5701 – главного комплекса гистосовместимости среди ВИЧ-инфицированных лиц в Казахстане // *Медицина.* – 2012. – №11. – С. 56-58
- 14 Всемирная организация здравоохранения. Европейское региональное бюро. Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков. Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ (обновленная версия 2012 г.)
- 15 Witter K, Zahn R, McNicholas A et al. A novel HLA-B\*55 allele, HLA-B\*5514, found in a DNA sample derived from a bone marrow donor // *Tissue Antigens.* – 2005. – Vol. 65(5). – P. 500-502
- 16 Martin AM, Nolan D, Mallal S. HLA-B\*5701 typing by sequence-specific amplification: validation and comparison with sequence-based typing // *Tissue Antigens.* – 2005. – Vol. 65. – P. 571–574
- 17 Prospective HLA-B\*5701 screening for abacavir hypersensitivity saves costs // E. Wolf, M. Stoll, et al. XVII International AIDS Conference, Mexico, August 03-08, 2008

---

KZ/HIV/0007/14

Данный материал опубликован при поддержке компании ГлаксоСмитКляйн. Мнение экспертов может не совпадать с мнением компании. ГлаксоСмитКляйн не несет ответственности за возможные нарушения прав третьих сторон.