



# Итоговая научно-практическая конференция «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНЫ»



## **Ассоциация генетических полиморфизмов и лабораторных показателей со степенью поражения митохондриального аппарата клетки при проведении антиретровирусной терапии**

**Курбат Михаил Николаевич**

*заведующий научно-исследовательской лабораторией*

*Учреждение образования*

*«Гродненский государственный медицинский университет»,*

**vwmisha@mail.ru**

**28 января 2021 года**



# Антиретровирусная терапия ВИЧ-инфекции

## THE LANCET

Search for

in All Fields

GO

Advanced

[Home](#)

[Journals](#)

[Content Collections](#)

[Multimedia](#)

[Conferences](#)

[Information for](#)

[Subscribers](#)

The Lancet, [Volume 382](#), [Issue 9903](#), Pages 1525 - 1533, 2 November 2013  
doi:10.1016/S0140-6736(13)61809-7 [Cite or Link Using DOI](#)

[< Previous Article](#) | [Next Article >](#)

This article can be found in the following collections: [Infectious Diseases \(HIV/AIDS\)](#)  
Published Online: 21 October 2013

Copyright © 2013 Elsevier Ltd All rights reserved.

## The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease

Prof [Steven G Deeks MD](#) <sup>a</sup>  , Prof [Sharon R Lewin MD](#) <sup>b</sup> <sup>c</sup>, Prof [Diane V Havlir MD](#) <sup>a</sup>

### Summary

The success of antiretroviral therapy has led some people to now ask whether the end of AIDS is possible. For patients who are motivated to take therapy and who have access to lifelong treatment, AIDS-related illnesses are no longer the primary threat, but a new set of HIV-associated complications have emerged, resulting in a novel chronic disease that for many will span several

# Количество пациентов в мире, находящихся на АРТ

## «90-90-90» - ambitious target aimed at ending AIDS

90%

diagnosed

**In 2020  
90% of all people  
living with HIV will  
know their HIV status**

90%

on treatment

**In 2020  
90% of all people  
diagnosed with HIV will  
receive sustained  
antiretroviral therapy**

90%

virally suppressed

**In 2020  
90% of all people receiving  
antiretroviral therapy will be  
virally suppressed**

Zero new HIV infections.  
Zero discrimination.  
Zero AIDS-related deaths.

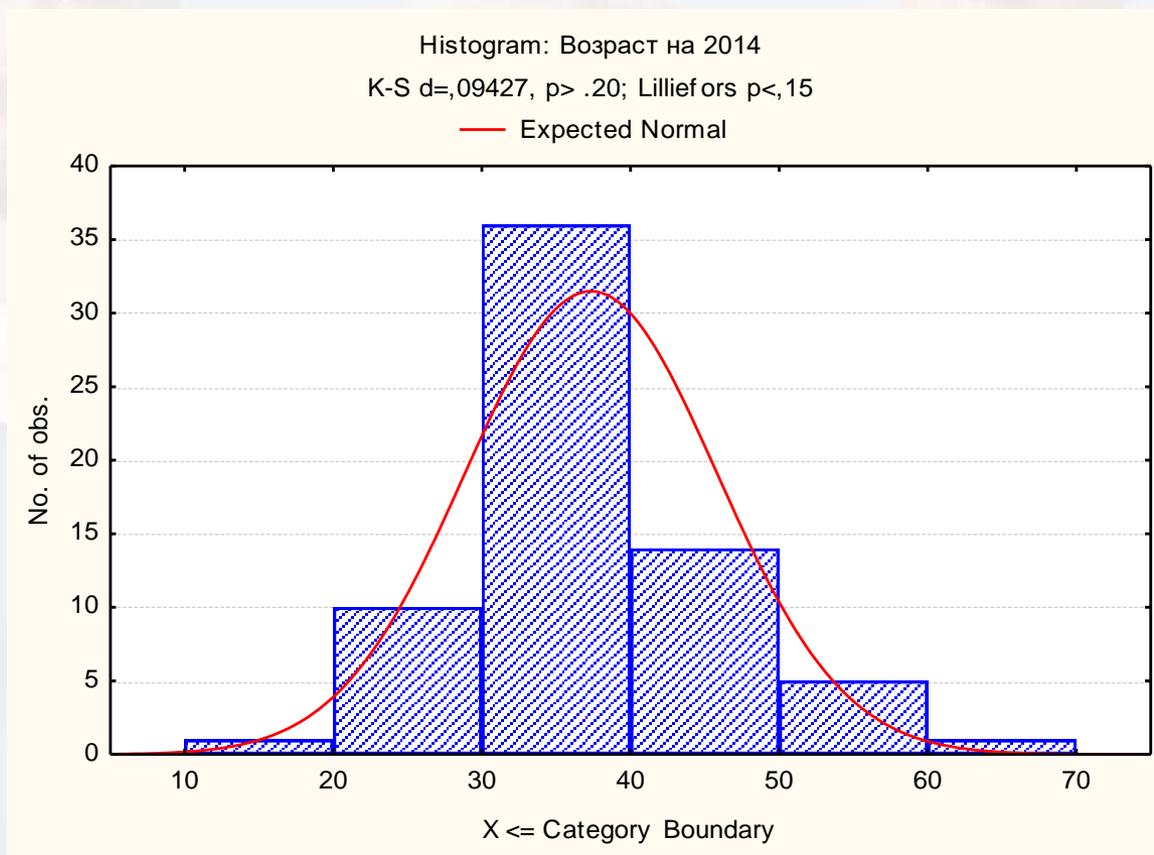
 **UNAIDS**

## ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ

Использование термина «лекарственное поражение печени» в МКБ-10 **не предусмотрено**, поэтому состояния, идентифицированные как «лекарственная идиосинкразическая болезнь печени» и «лекарственная токсическая болезнь печени» кодируются под грифом **K71** — **«ТОКСИЧЕСКИЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ»** и далее с уточнением по клинико-морфологическим формам заболевания.

# Анализ частоты токсического(лекарственного) поражения печени при АРТ у ВИЧ-инфицированных пациентов.

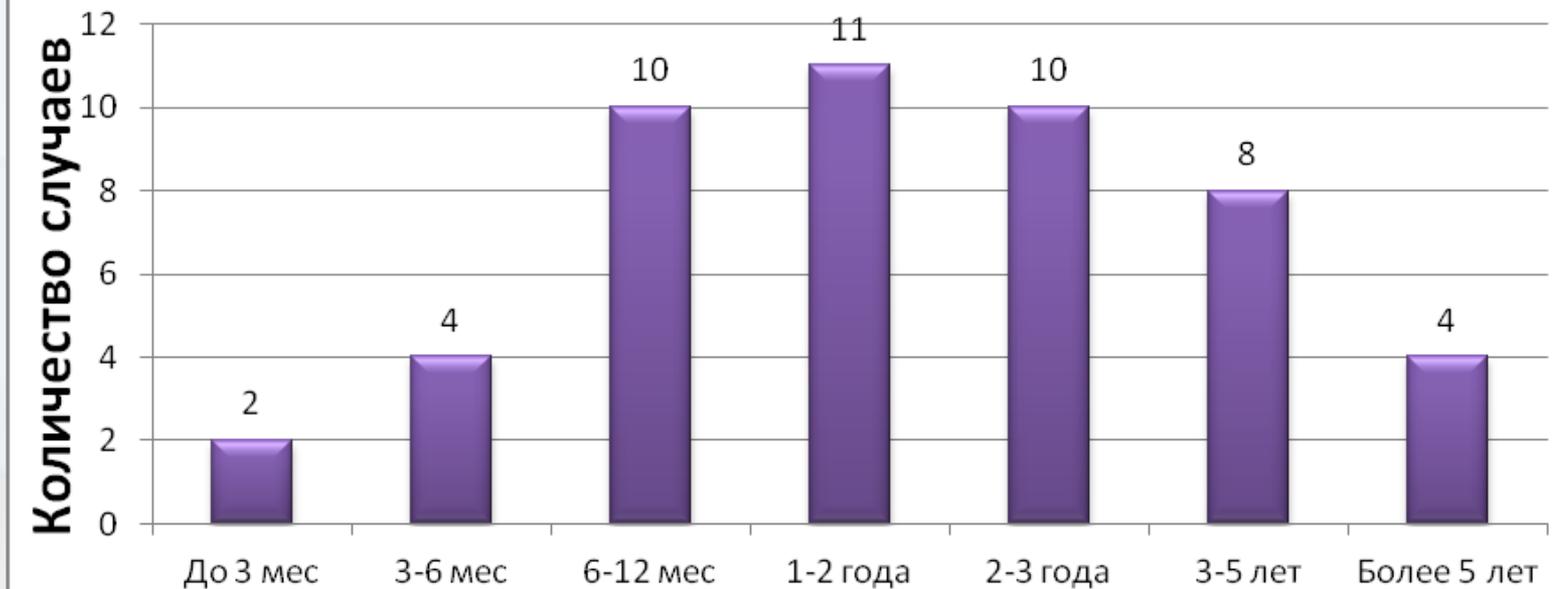
71 пациент среднего возраста  $37,3 \pm 1,04$  лет (min – 19 лет, max – 61 год) с установленным диагнозом ВИЧ-инфекции. У 14 (20%) пациентов диагностирована ко-инфекция HCV.



Стартовая схема лечения ВИЧ-инфекции соответствовала клиническим протоколам «Диагностика и лечение пациентов с ВИЧ-инфекцией», утвержденным Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь №41 от 01.06.2017



## Длительность АРТ

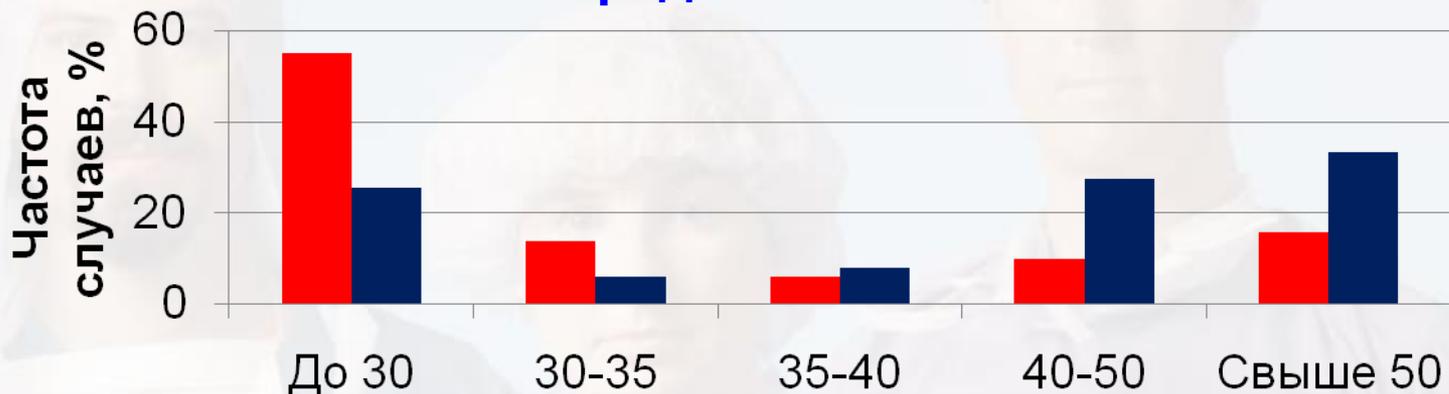


Средняя продолжительность АРТ -  $27,11 \pm 23,095$  мес. (min – 2,3 мес, max – 121,8 мес.)

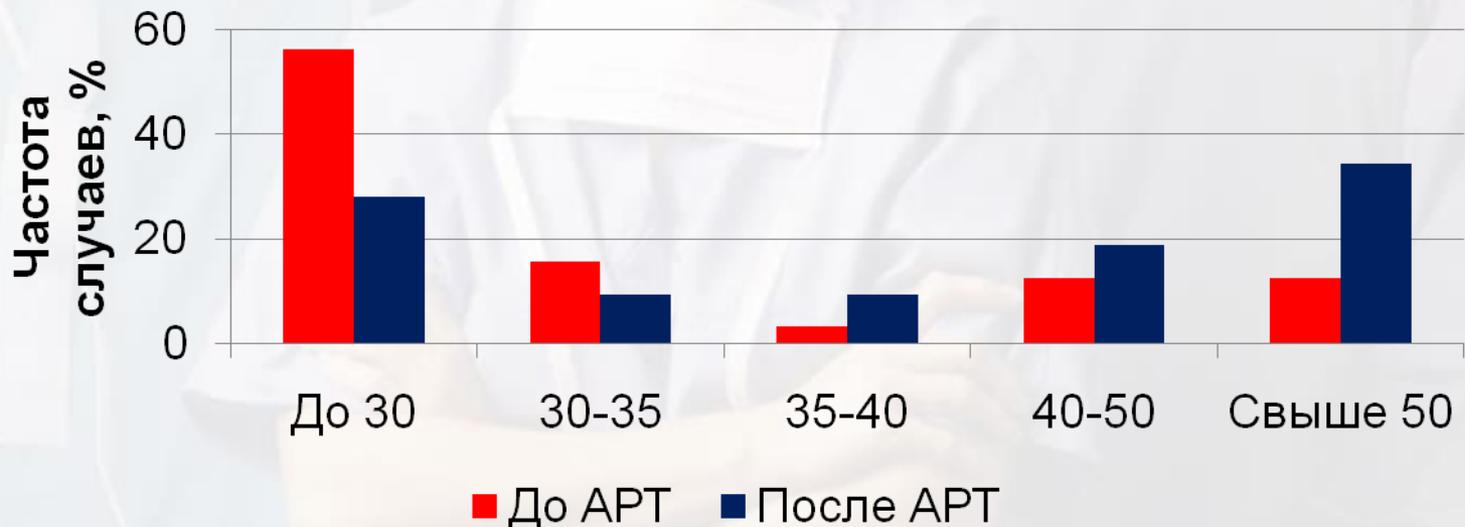


## Частота и пределы (Ед/л) колебаний трансаминаз в крови после назначения АРТ

### Частота и пределы колебаний АлАТ после АРТ



### Частота и пределы колебаний АсАТ после АРТ



## Биохимические показатели гепатотоксичности АРТ

Показатель	n	Без АРТ		На АРТ	
		Нет ЛПП	Есть ЛПП	Нет ЛПП	Есть ЛПП
		Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
Общ.билирубин	178	10,41±0,482	16,11±1,455 <sup>1</sup>	10,78±0,533 <sup>2</sup>	15,44±0,918 <sup>1,3</sup>
АСТ	178	25,02±0,952	50,29±9,084 <sup>1</sup>	24,11±1,011 <sup>2</sup>	42,73±4,998 <sup>1,3</sup>
АЛТ	178	20,14±1,176	61,98±14,847 <sup>1</sup>	20,09±1,388 <sup>2</sup>	51,93±7,479 <sup>1,3</sup>
ГТП	130	20,14±2,487	49,57±10,938 <sup>1</sup>	23,73±2,154 <sup>2</sup>	64,02±10,234 <sup>1,3</sup>
Щелочная фосфатаза	122	94,54±4,293	181,04±21,39 <sup>1</sup>	93,60±6,512 <sup>2</sup>	171,20±11,954 <sup>1,3</sup>

**1,2,3 – p < 0,05 по t критерию Стьюдента в сравнении с группами 1, 2 и 3**

# Критерии гепатотоксичности

(National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program: Common Toxicity Criteria. Veers. 2.0. 1999. <http://ctep.info.nih.gov>)

Показатели	Степень гепатотоксичности			
	I	II	III	IV
Билирубин	1,5 раза выше нормы	> 1,5-3 раза выше нормы	> 3-10 раза выше нормы	> 10 раз выше нормы
ЩФ	< 2,5 раз выше нормы	2,5-5 раз выше нормы	> 5-20 раз выше нормы	> 20 раз выше нормы
ГГТП	< 2,5 раза выше нормы	> 2,5-5 раз выше нормы	> 5-20 раз выше нормы	> 20 раз выше нормы
АсАТ	< 2,5 раза выше нормы	2,5-5 раз выше нормы	> 5-20 раз выше нормы	> 20 раз выше нормы
АлАТ	< 2,5 раза выше нормы	2,5-5 раз выше нормы	> 5-20 раз выше нормы	> 20 раз выше нормы

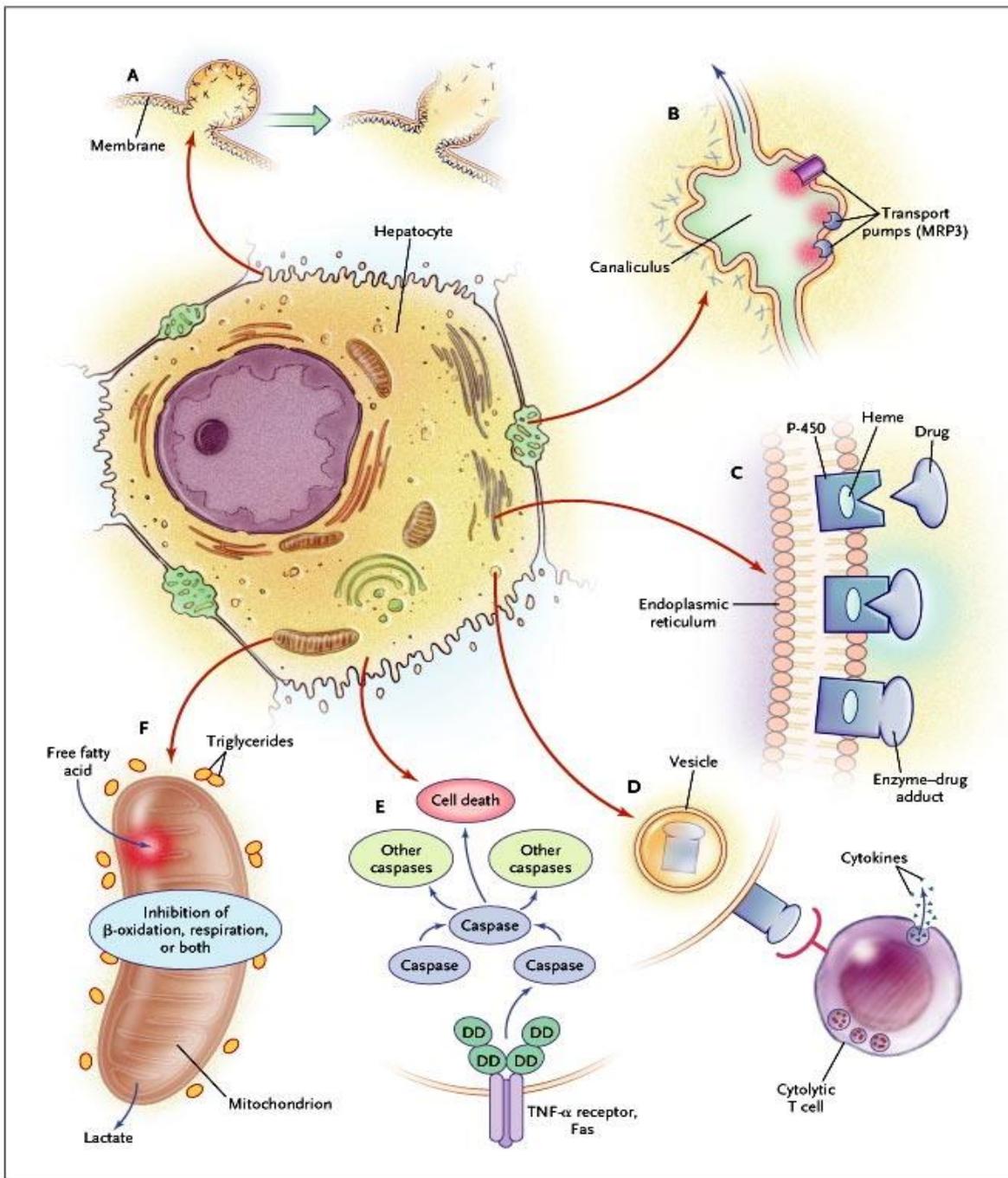
# Причины смены антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Причина смены	Частота, %
Иммунологическая неэффективность	26%
Непереносимость лекарственного средства	23%
Отсутствие препарата	16%
Вирусологическая неэффективность	16%
Анемия	5%
Отказ от терапии	4%
В связи с наступившей беременностью	4%
Развитие аллергических реакций	3%
<b>Развитие гепатотоксичности</b>	Менее 1%
Тромбоцитопения	
Выявление хронического гепатита В	
Другие причины	



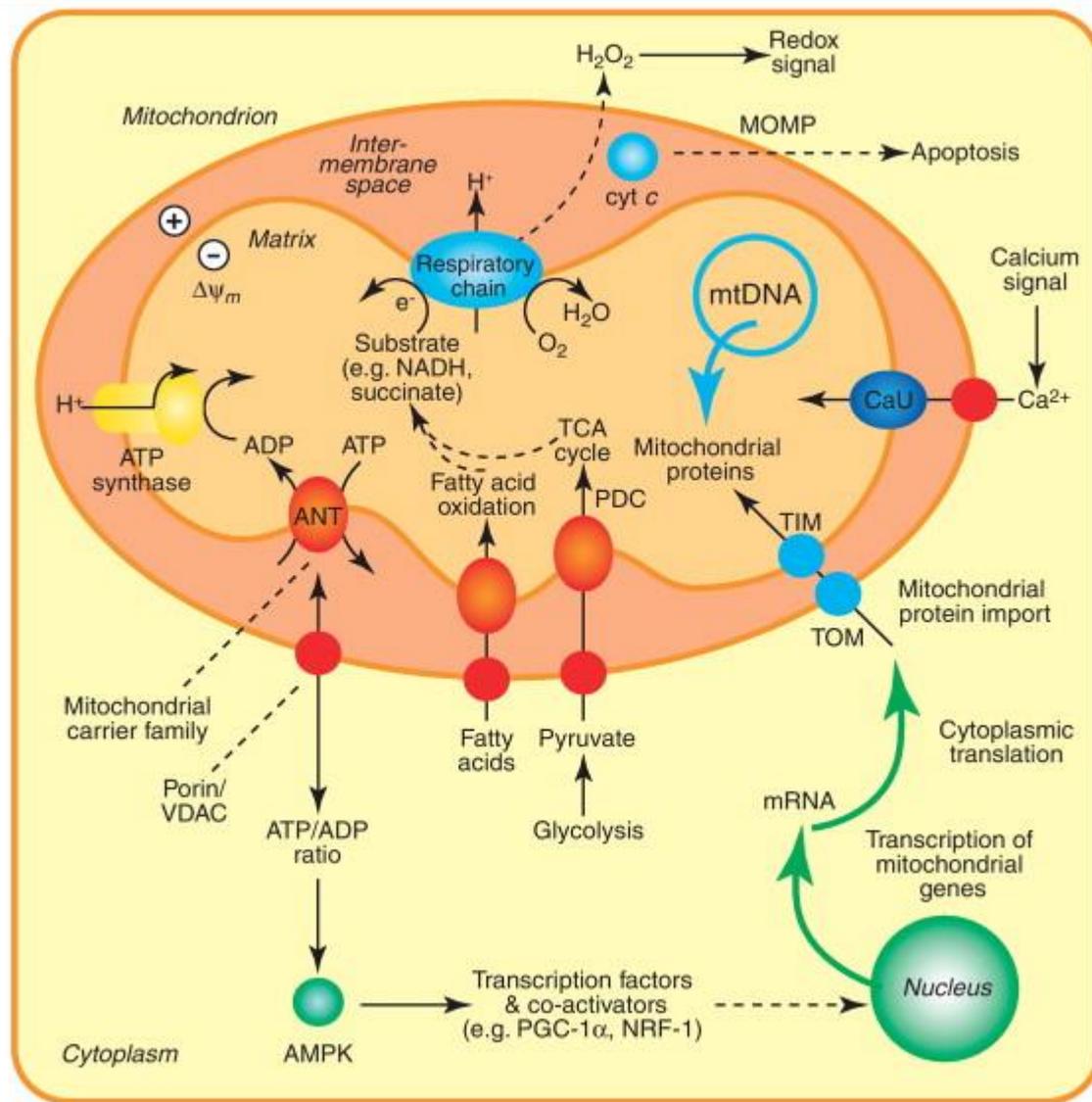
# 6 МЕХАНИЗМОВ ТОКСИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПЕЧЕНИ

«Drug-induced hepatotoxicity».  
Lee WM.  
*N Engl J Med*  
2003; 349:474-485.





# НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ МИТОХОНДРИЙ (МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ)



Lea

R

M

Jod

<sup>1</sup>Dep

<sup>2</sup>Res

<sup>3</sup>Dep

\*Cor

DOI

Mit

inte

apo

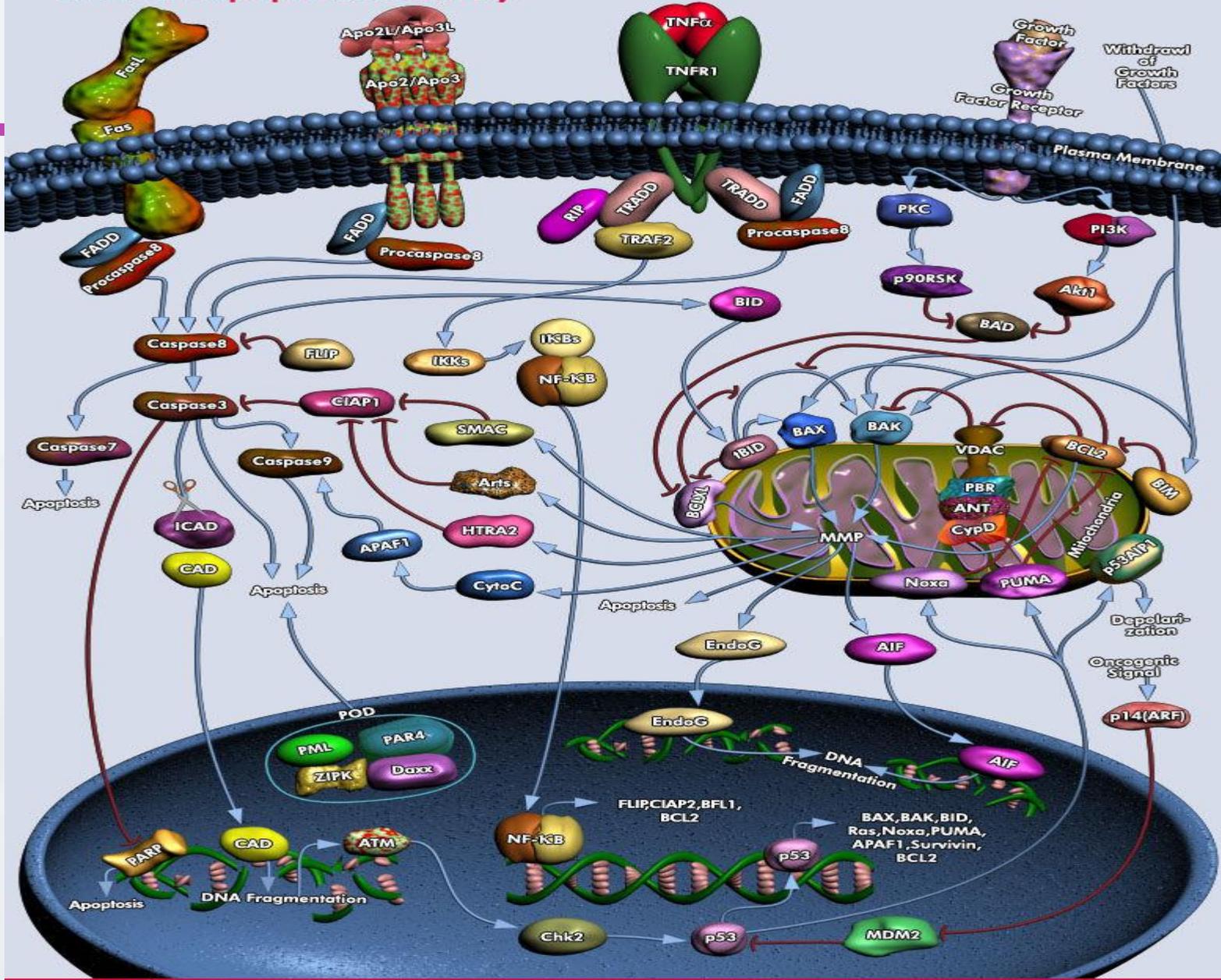
with

arie

and

fac

# Cellular Apoptosis Pathway



# Активность показателей митохондриального пути апоптоза в крови ВИЧ-инфицированных

Показатель	Без АРТ, N=24	АРТ (всего), N=36	АРТ без смены, N=28
Cytochrome-C, ng/ml	410,1±101,26	275,2±31,11	271,8±32,425
Bcl – 2, ng/ml	1,3±0,20	1,6±0,19	1,5±0,198
Коэффициент корреляции Пирсона	<b>0,66*</b>	0,001	-0,05



NIH Public Access  
Author Manuscript

AIDS Rev. Author manuscript; available in PMC 2014 April 28



SOT | Society of  
Toxicology  
www.toxsci.oxfordjournals.org



TOXICOLOGICAL SCIENCES, 162(1), 2018, 15–23

doi: 10.1093/toxsci/kfy008

Advance Access Publication Date: January 11, 2018

Contemporary Review

CONTEMPORARY REVIEW

## Mitochondrial Toxicity

Joel N. Meyer,<sup>1</sup> Jessica H. Hartman, and Danielle F. Mello

Nicholas School of the Environment and Integrated Toxicology and Environmental Health Program, Duke University, Durham, North Carolina 27708-0328

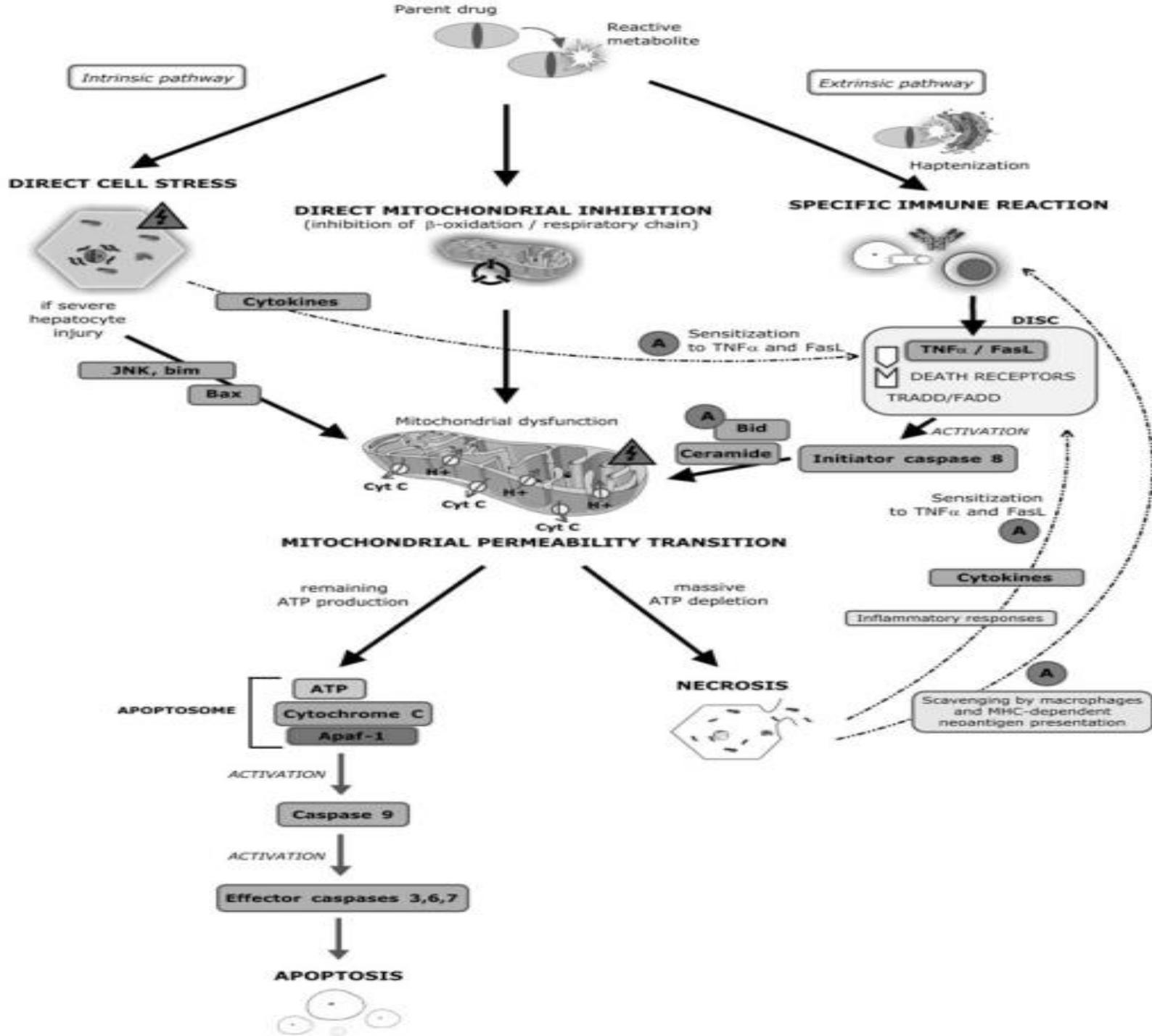
<sup>1</sup>To whom correspondence should be addressed. Fax: 919-668-1799; E-mail: joel.meyer@duke.edu.

### ABSTRACT

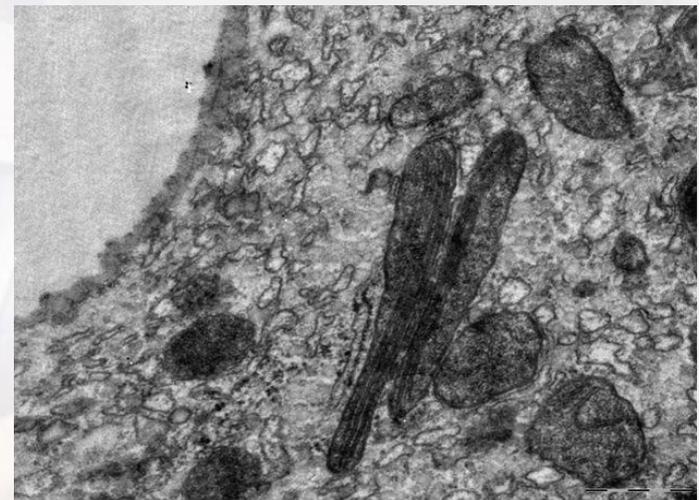
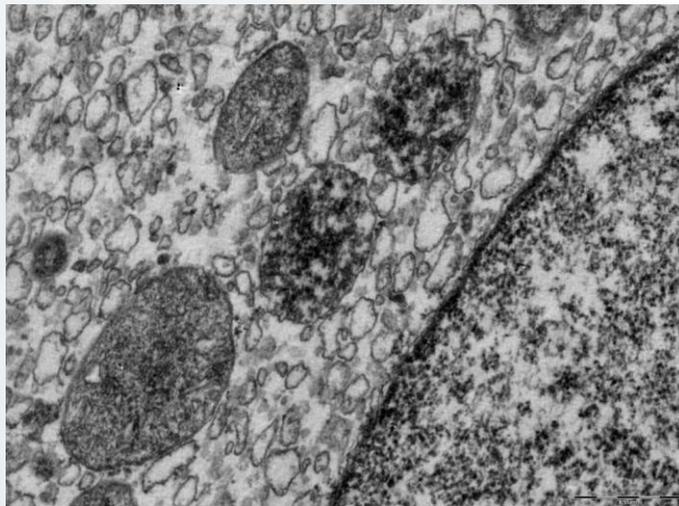
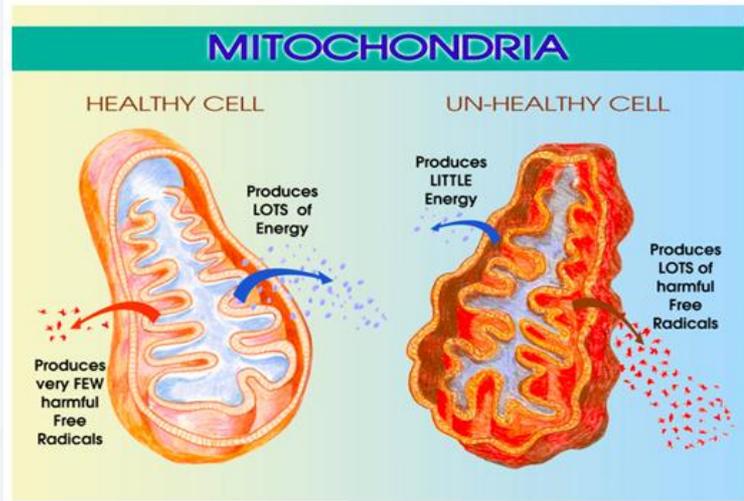
Recent decades have seen a rapid increase in reported toxic effects of drugs and pollutants on mitochondria. Researchers have also documented many genetic differences leading to mitochondrial diseases, currently reported to affect ~1 person



Cu  
doi  
  
C  
  
St  
  
Aut  
  
T  
  
Al  
  
Dr  
an  
lea  
cu  
pa  
im  
me

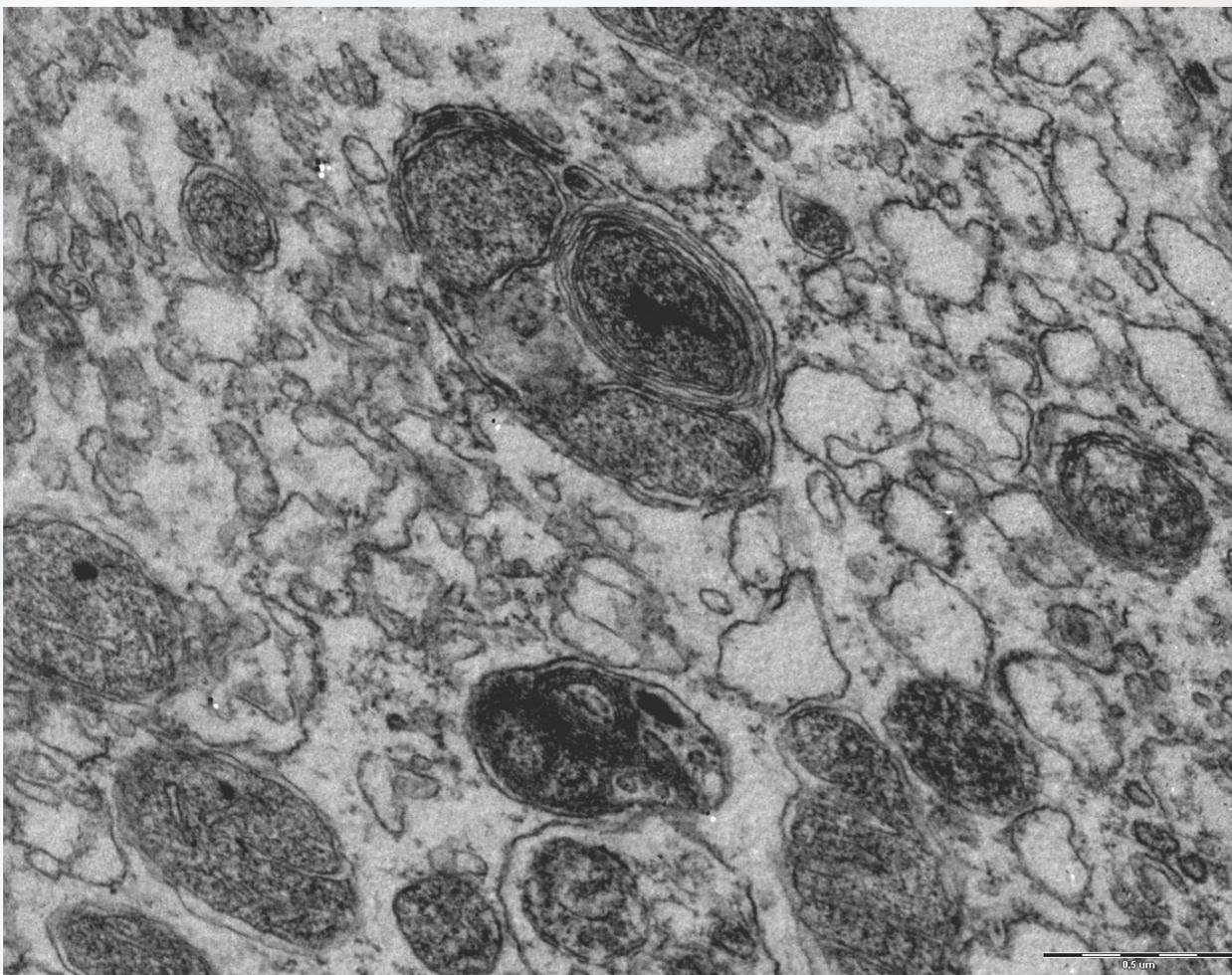


# Митохондриальная цитотоксичность





**Биопсия №7. Пациентка Б. Диагноз: ВИЧ-инфекция 4 клиническая стадия. ХГС умеренной активности. CD4-28%-472 кл/мкл).  
Дата назначения АРТ:01.11.12 (зидовудин/ламивудин, эфавир).**



**Рисунок . Взаимодействие деструктивных митохондрий с лизосомами с формированием аутофагосом.  
Увеличение x40 000.**



**Биопсия №7. Пациентка Б. Диагноз: ВИЧ-инфекция 4 клиническая стадия.  
ХГС. CD4-28%-472кл/мкл.  
Дата назначения АРТ:01.11.12 (зидовудин/ламивудин, эфавир ).**

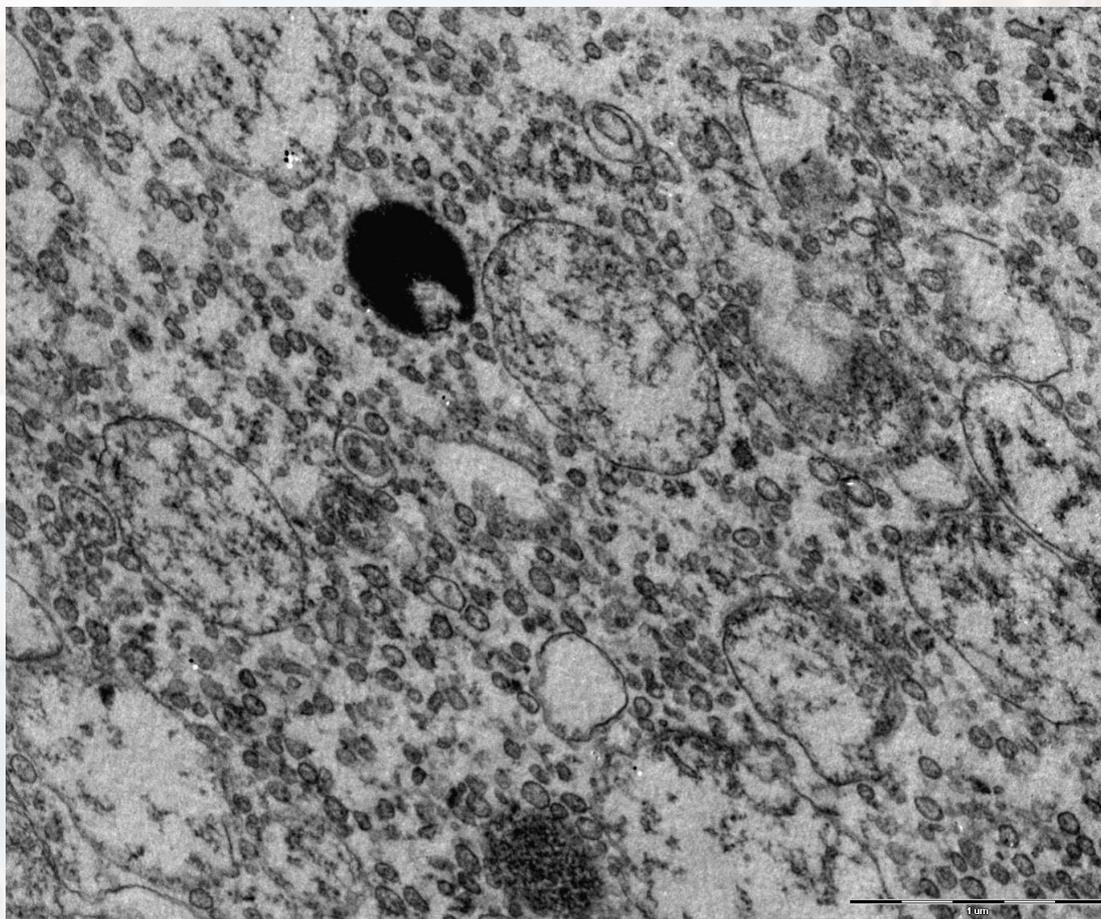
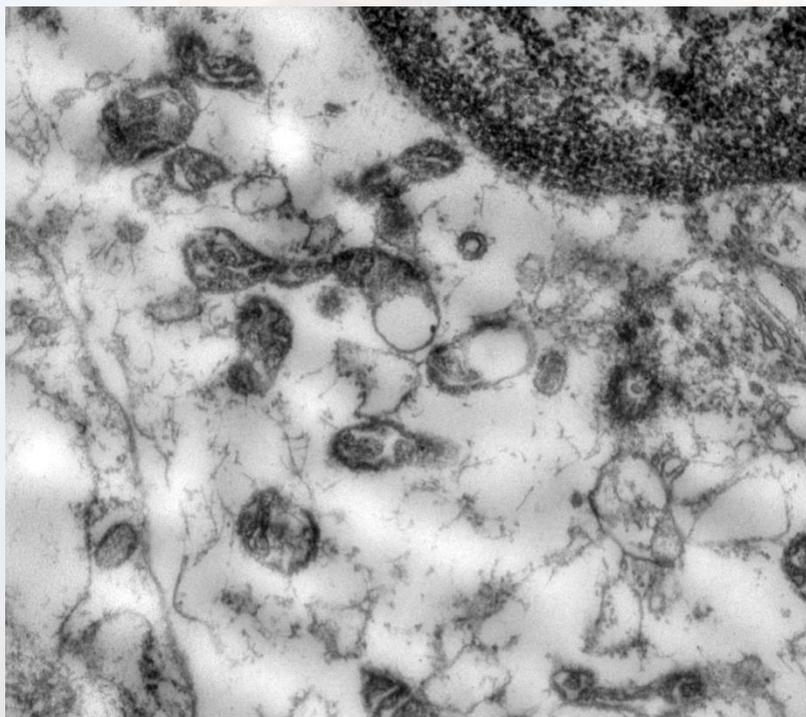


Рисунок – Тотальное просветление матрикса с полной редукцией крист в митохондриях. Увеличение x30 000.

# Пример восстановления митохондрий

**А**

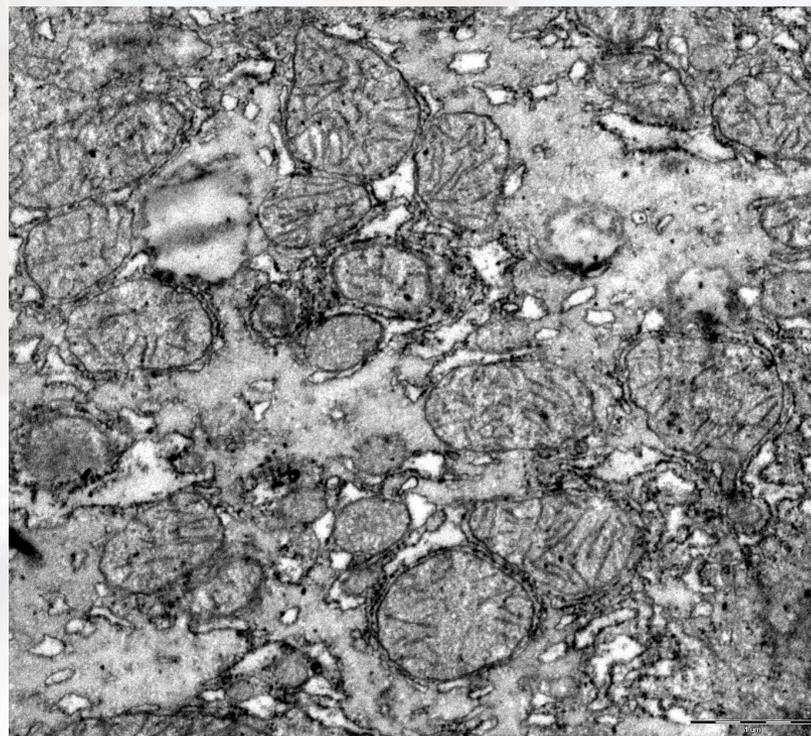
**Апоптоз**



Атипизм форм, редукция крист, конденсированный матрикс, отслоение наружной мембраны, образование пузырей

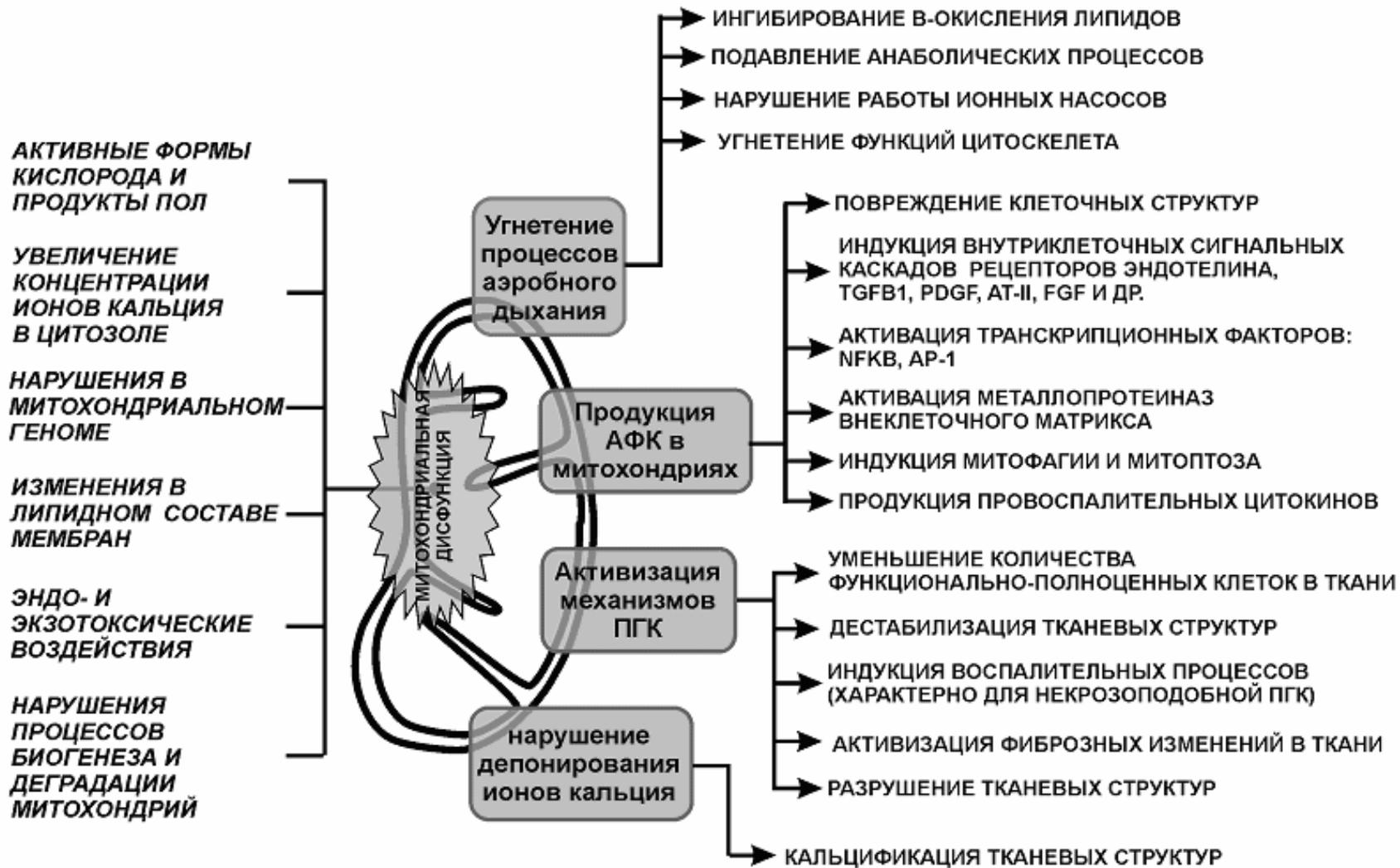
**Б**

**Регенерация**



Многочисленны, гипертрофированы, диффузная локализация, полиморфизм, делящиеся, многочисленные кристы

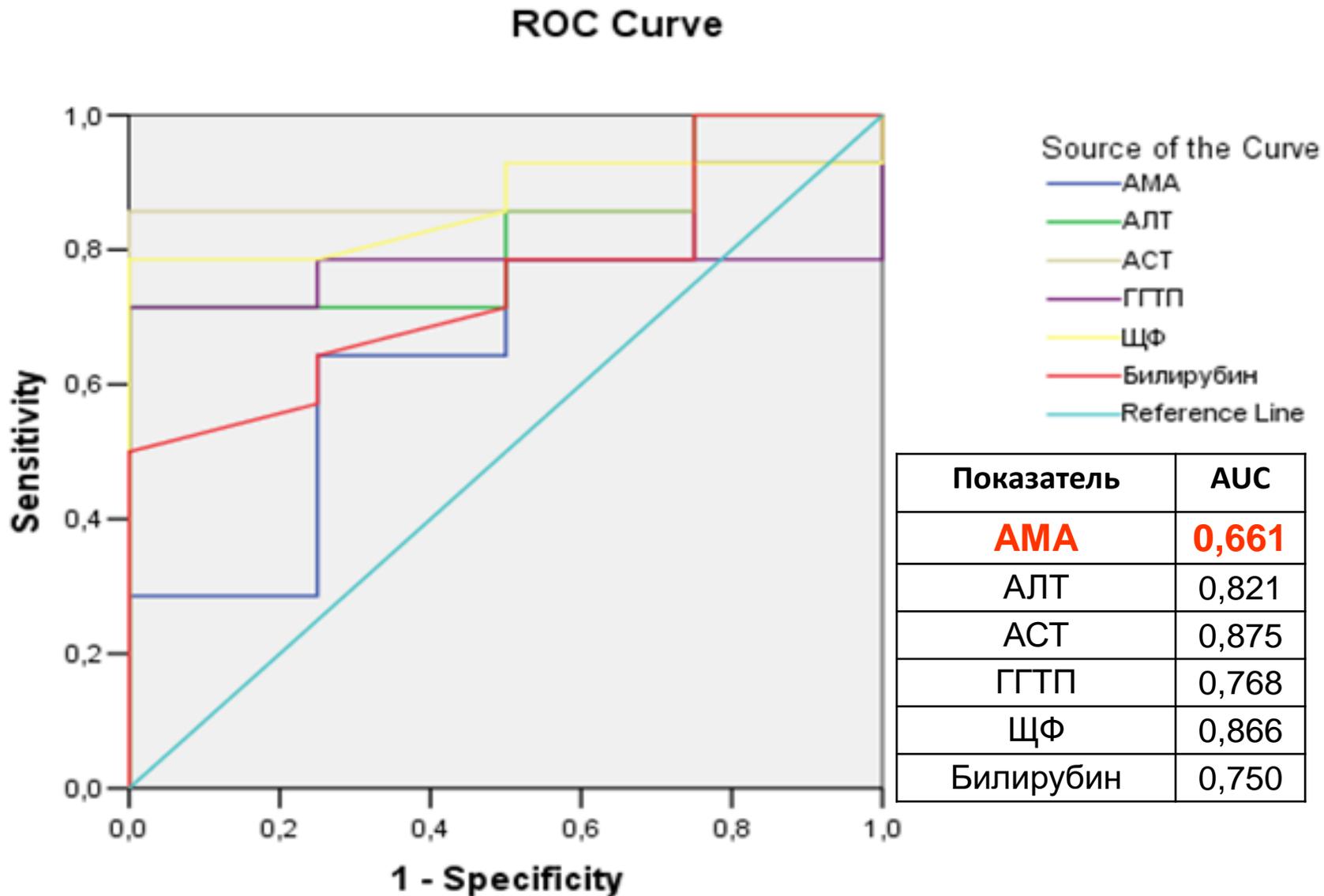
# Факторы развития митохондриальной дисфункции и механизмы ее участия в патологических процессах



# Прогностическая значимость показателей гепатотоксичности при АРТ (ROC-анализ)

<b>Показатель</b>	<b>AUC</b>	<b>95% ДИ</b>
<b>АЛТ</b>	0,57±0,109	0,356-0,782
<b>АСТ</b>	0,60±0,102	0,395-0,796
<b>ГГТШ</b>	0,71±0,094	0,531-0,898
<b>АЛТ/АМА-М2</b>	0,65±0,106	0,452-0,850
<b>АСТ/АМА-М2</b>	0,66±0,167	0,453-0,870
<b>ГГТШ/АМА-М2</b>	0,76±0,088	0,590-0,934

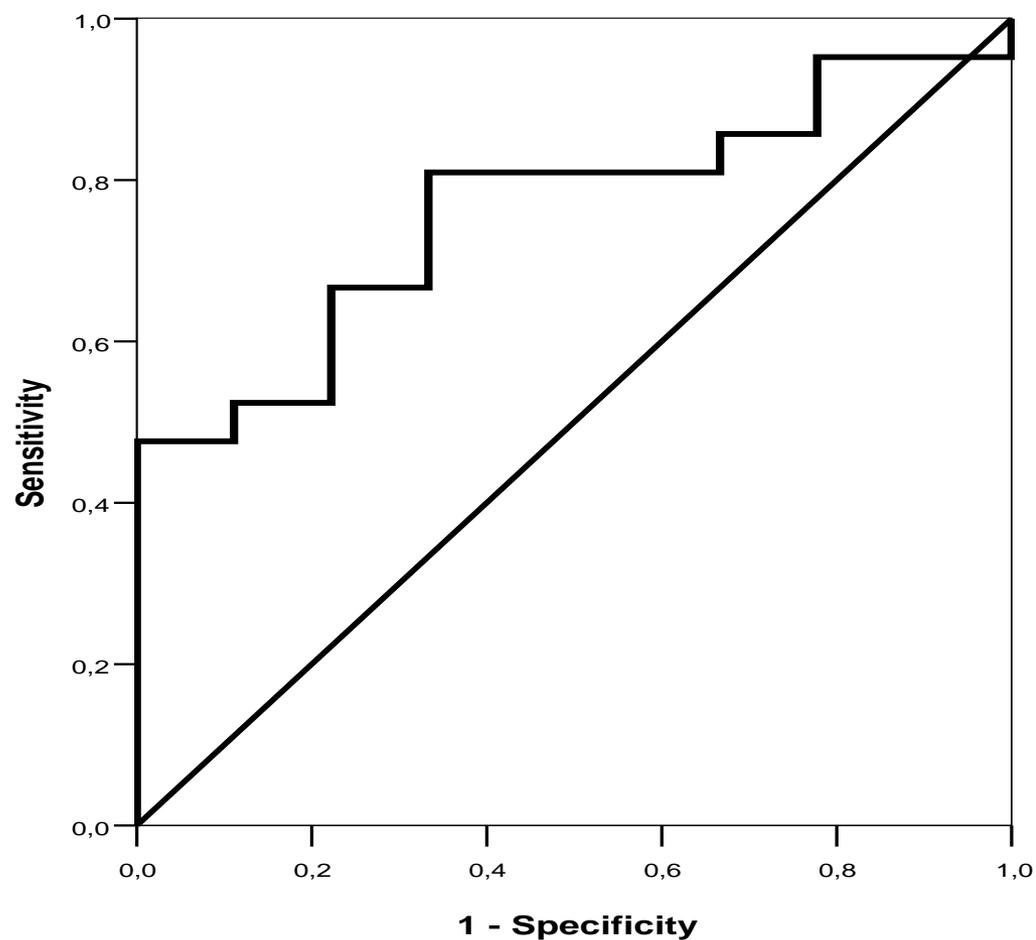
# ROC-анализ лабораторных показателей гепатотоксичности при АРТ



# ROC-кривая для показателя ГГТП/АМА-М2 при ЛПП на фоне АРТ

Точка разделения 28,99

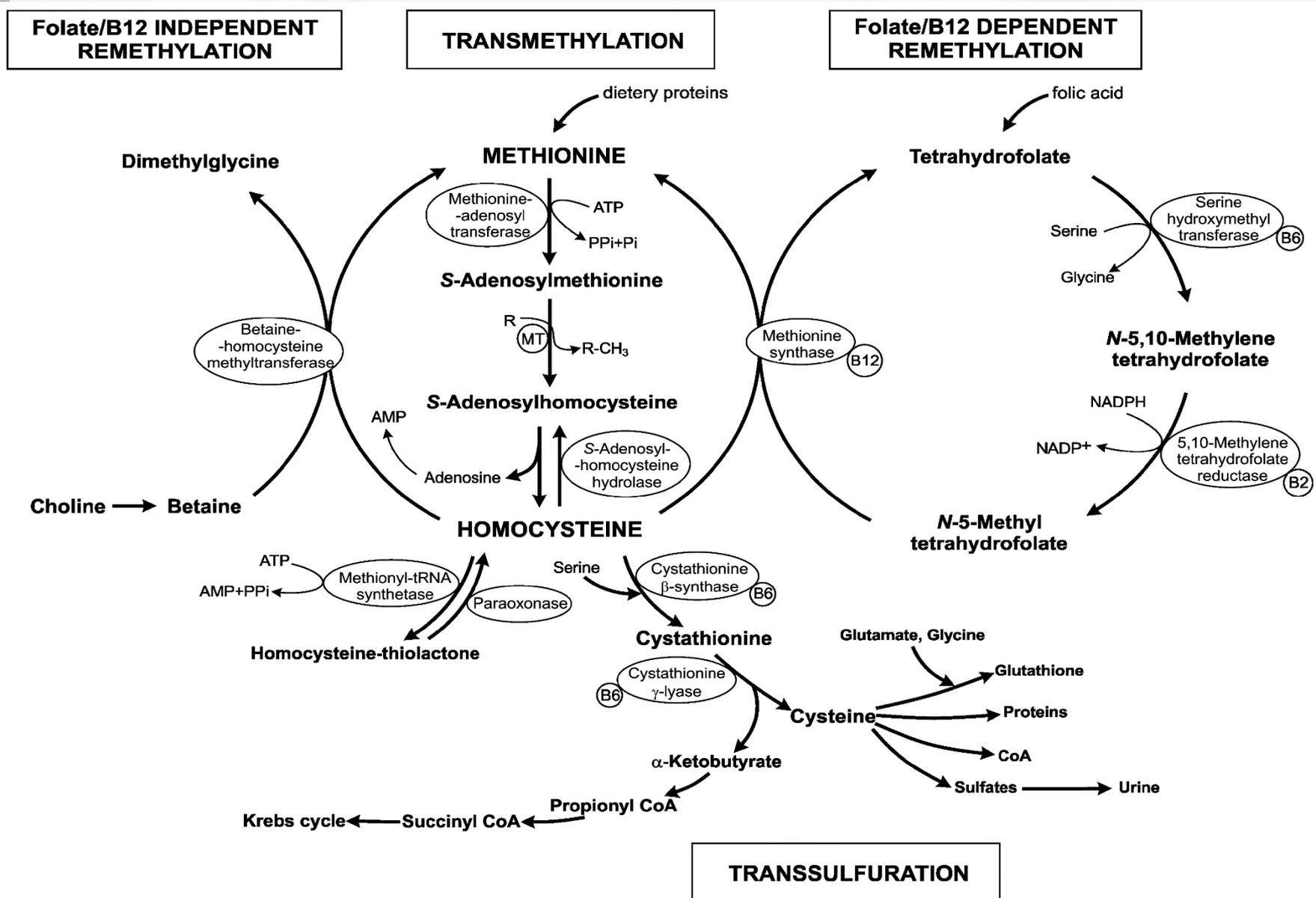
(чувствительность 0,81; специфичность 0,67;  $p=0,025$ )



# The Molecular and Cellular Effect of Homocysteine Metabolism Imbalance on Human Health

Henrieta Škovierová et al.

Int. J. Mol. Sci. 2016, 17(10), 1733; doi:[10.3390/ijms17101733](https://doi.org/10.3390/ijms17101733)



# Содержание гомоцистеина в плазме крови, мкмоль/л (Медиана [LQ; UQ])

\* –  $p < 0,05$  по сравнению с группой доноров по U-критерию Манна-Уитни

Показатель	Доноры (относительно здоровые)	Без АРТ	АРТ	
			Гептато- ТОКСИЧНОСТИ нет	Гептато- ТОКСИЧНОСТЬ есть
Нсу	5,86 [4,20; 7,24]	7,38 [4,52; 10,67]	<b>8,18</b> <b>[6,20; 12,91]*</b>	<b>8,47</b> <b>[6,38; 11,43]*</b>
GSH	6,67 [4,71; 7,95]	5,68 [4,24; 7,74]	5,35 [3,90; 7,51]	<b>4,76</b> <b>[3,55; 7,23]*</b>

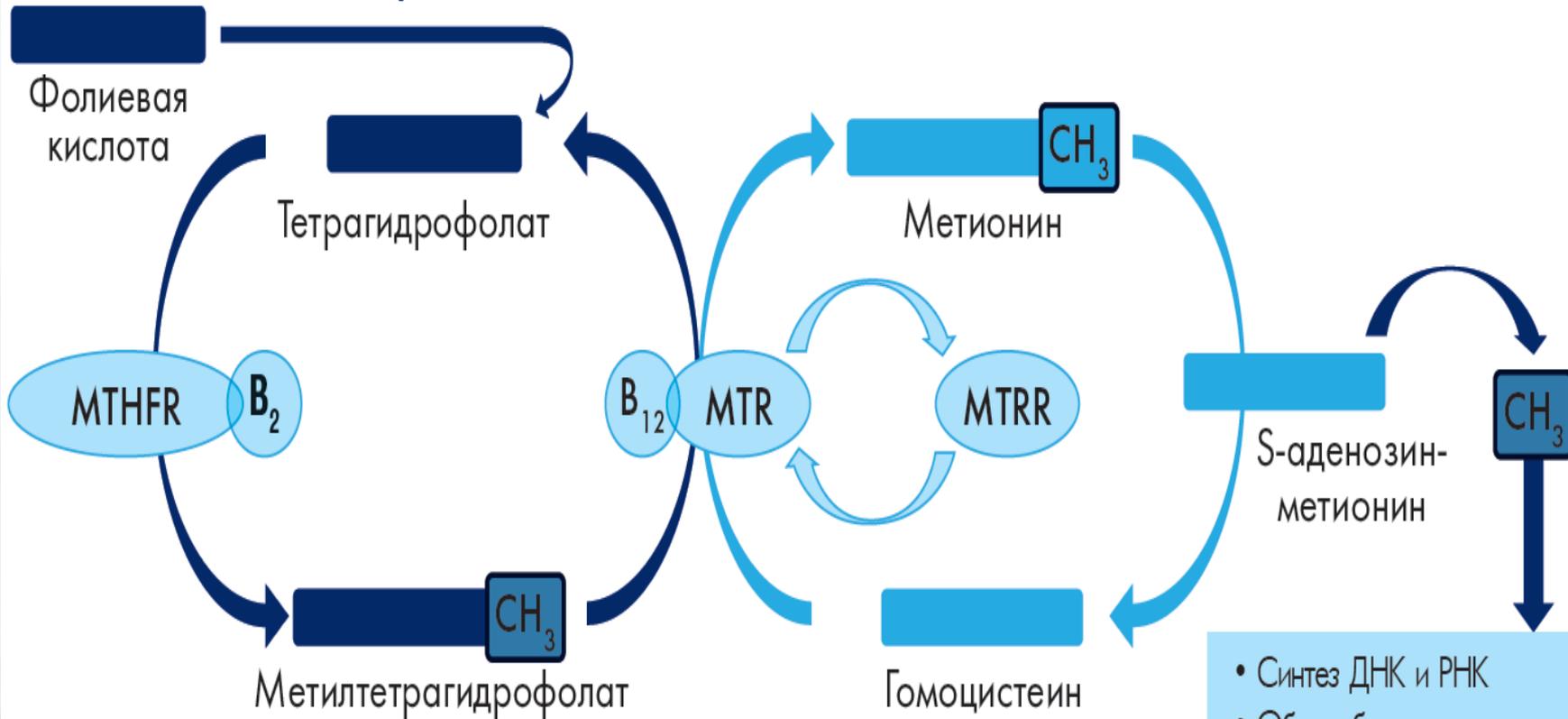
*Курбат М.Н. Гомоцистеин как маркер токсического поражения печени при проведении антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции // VI международная конференция по ВИЧ/СПИДу в Восточной Европе и Центральной Азии (Москва 18-20 апреля 2018) – С. 10–11.*

*Курбат М.Н., Цыркунов В.М., Гуляй И.Э.  
Активация процессов перекисного окисления липидов антиретровирусными препаратами // Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2016. – Т. 26, № 3 – С. 64-69.*



## Цикл фолата

## Цикл SAM



- Синтез ДНК и РНК
- Обмен белков
- Обмен липидов
- Метилирование ДНК



**Наблюдаемые частоты встречаемости возможных генотипов **MTHFR (C677T)** и отношение шансов (OR) развития гепатотоксичности у ВИЧ-инфицированных пациентов, принимающих АРЛС**

<b>MTHFR (C677T)</b>				
<b>Генотип</b>	Гепатотоксичности нет	Гепатотоксичность есть	Досто-верность (df=1)	OR, 95% CI
<b>CC</b>	0,59	0,49	$\chi^2 = 0,732$ $p > 0,05$	OR=0,689 [0,293-1,621]
<b>CT</b>	<b>0,24</b>	<b>0,47</b>	<b><math>\chi^2 = 4,636</math></b> <b><math>p &lt; 0,05</math></b>	<b>OR=2,786</b> <b>[1,074-7,229]</b>
<b>TT</b>	<b>0,17</b>	<b>0,04</b>	<b><math>\chi^{2*} = 4,138</math></b> <b><math>p &lt; 0,05</math></b>	<b>OR=0,180</b> <b>[0,040-0,809]</b>
<b>Аллель С</b>	0,71	0,73	$\chi^2 = 0,099$ $p > 0,05$	OR=1,104 [0,595-2,048]
<b>Аллель Т</b>	0,29	0,27		OR=0,906 [0,488-1,679]

Изучение полиморфных вариантов генов  
MTHFR (C677T) и (A1298C), MTR (A2756G), MTRR (A66G)

- Н  
(C677T) а  
ЛПП при г  
генотипа

- С  
MTHFR (A  
развития Л  
при прове  
инфициро  
полиморф  
метионинс

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ



МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВЕРОЯТНОСТИ РАЗВИТИЯ  
ТОКСИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ  
АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК:

Учреждение образования

«Гродненский государственный медицинский университет»

АВТОРЫ:

к.м.н., доцент М. Н. Курбат, д.м.н., профессор В. М. Цыркунов,

к.м.н., доцент Е. Н. Кроткова

Гродно, 2017

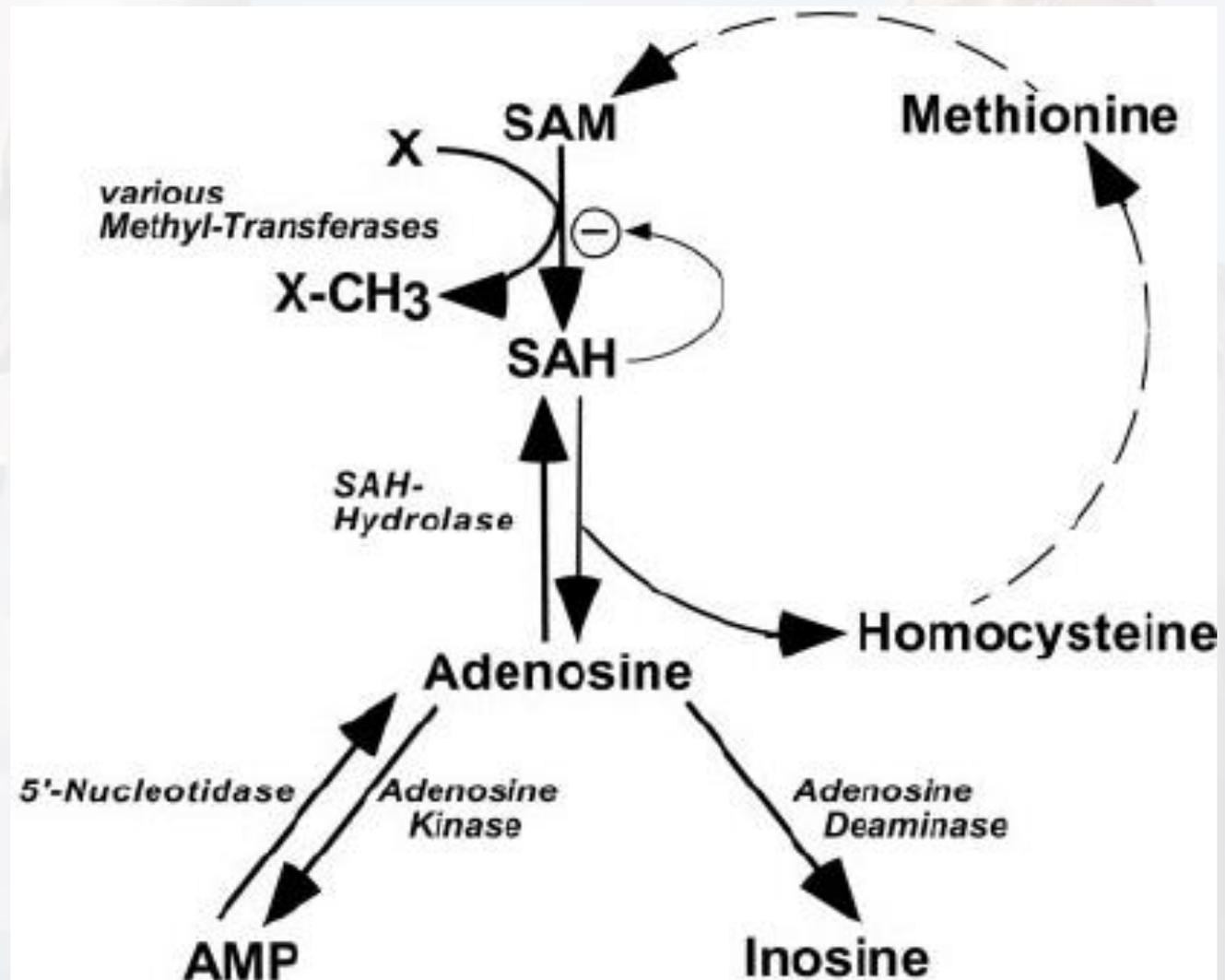
гена MTHFR  
в развитии  
как носительство  
развития ЛПП.

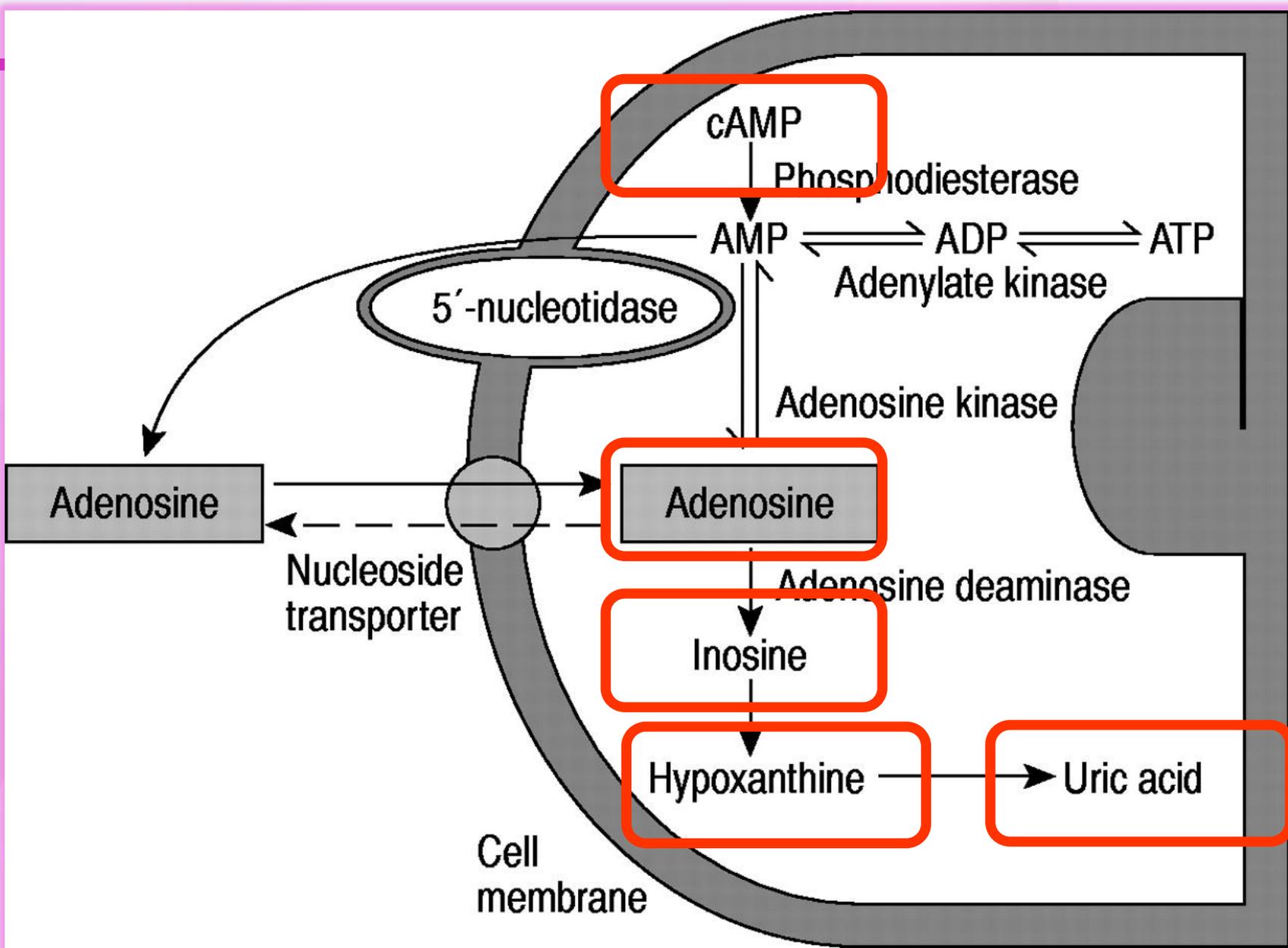
ЭМЫХ генотипов  
(A66G) с риском  
патотоксичности  
терапии у ВИЧ-  
ассоциирован с  
в редуктазы

# Относительный риск возникновения ЛПП при назначении АРТ у пациентов с генотипом GG гена TNF (G-308A)

Абсолютный риск в основной группе (EER)	0.776
Абсолютный риск в контрольной группе (CER)	0.429
Относительный риск (RR)	1.810
Стандартная ошибка относительного риска (S)	0.231
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	1.150
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	2.848
Снижение относительного риска (RRR)	0.810
Разность рисков (RD)	0.347
Число больных, которых необходимо лечить (NNT)	2.882
Чувствительность (Se)	0.760
Специфичность (Sp)	0.593

# Некоторые пути метаболизма аденозина





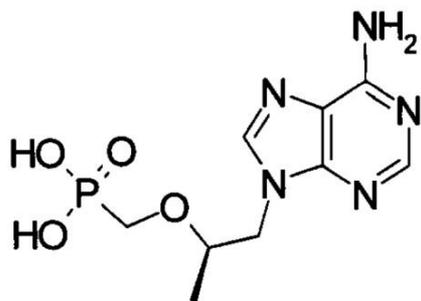
# Содержание пуринов в плазме крови, мкмоль/л (Медиана [LQ; UQ])

\* –  $p < 0,05$  по сравнению с группой доноров по U-критерию Манна-Уитни

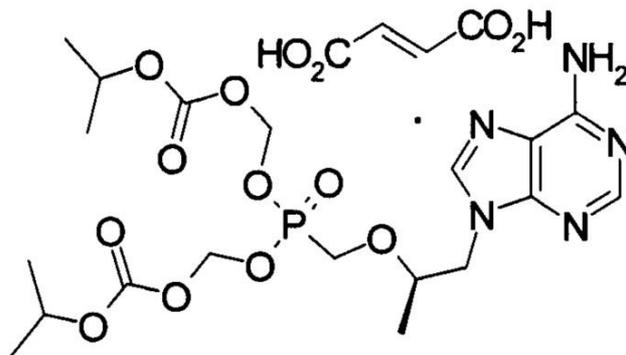
Показатель	Доноры (относительно здоровые)	Без АРТ	АРТ	
			Гептато- токсичности нет	Гепато- токсичность есть
UA	226,8 [189,18; 278,99]	197,6 [150,95;267,83]	187,65 [150,24; 254,30]	207,36 [162,27; 260,70]
Нур	13,8 [9,85; 18,55]	22,0 [9,29;53,92]	16,35 [8,42; 36,85]	13,06 [6,08; 31,09]
Хан	3,9 [2,79; 4,44]	3,7 [2,15;5,52]	2,71 [1,76; 5,88]	3,18 [1,92; 5,86]
Ino	2,6 [1,09; 4,65]	11,1 [2,22;27,66] *	<b>11,12</b> <b>[4,73; 19,15]*</b>	<b>7,87</b> <b>[1,62; 18,05]*</b>
cAMP	0,17 [0,133; 0,206]	0,19 [0,136;0,313]	<b>0,33</b> <b>[0,15; 0,63]*</b>	0,22 [0,14; 0,38]
Ado	0,04 [0,033; 0,053]	0,09 [0,057;0,135] *	<b>0,10</b> <b>[0,05; 0,16]*</b>	<b>0,12</b> <b>[0,07; 0,19]*</b>

## Прогностическая значимость показателей гепатотоксичности при АРТ (ROC-анализ )

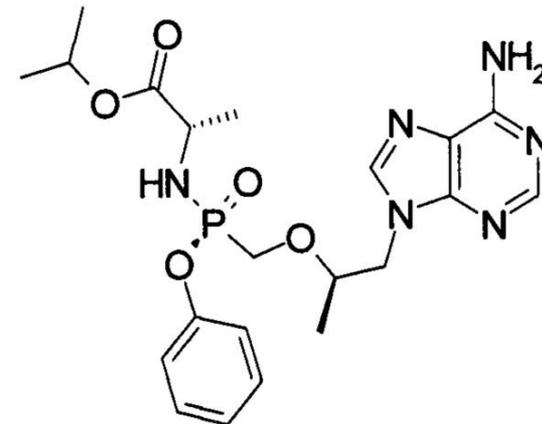
<b>Показатель</b>	<b>AUC</b>	<b>95% ДИ</b>
<b>АЛТ</b>	0,57±0,109	0,356-0,782
<b>АСТ</b>	0,60±0,102	0,395-0,796
<b>ГГТШ</b>	0,71±0,094	0,531-0,898
<b>АЛТ/АМА-M2</b>	0,65±0,106	0,452-0,850
<b>АСТ/АМА-M2</b>	0,66±0,167	0,453-0,870
<b>Ado</b>	0,88±0,032	0,808-0,930



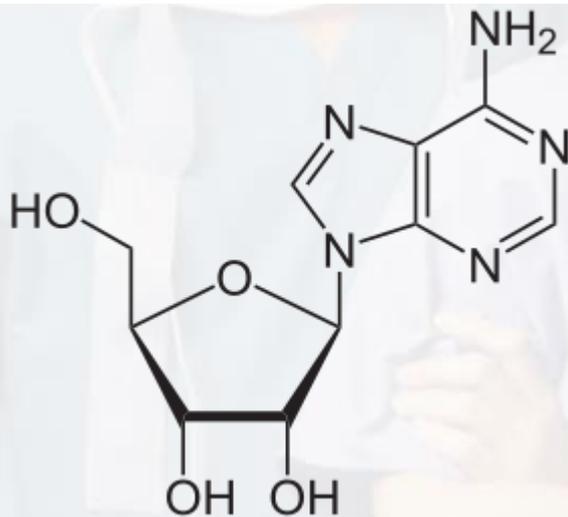
**Тенофовир (TFV)**



**Тенофовир дизопроксил  
фумарат (TDF)**



**Тенофовир алафенамид  
(TAF, GS-7340)**



**Аденозин**



# Схемы антиретровирусной терапии первого ряда для взрослых и детей в возрасте 10 лет и старше

## Предпочтительные

**TDF+FTC+EFV**

**TDF+3TC+EFV**

## Альтернативные

**TDF+FTC+NVP**

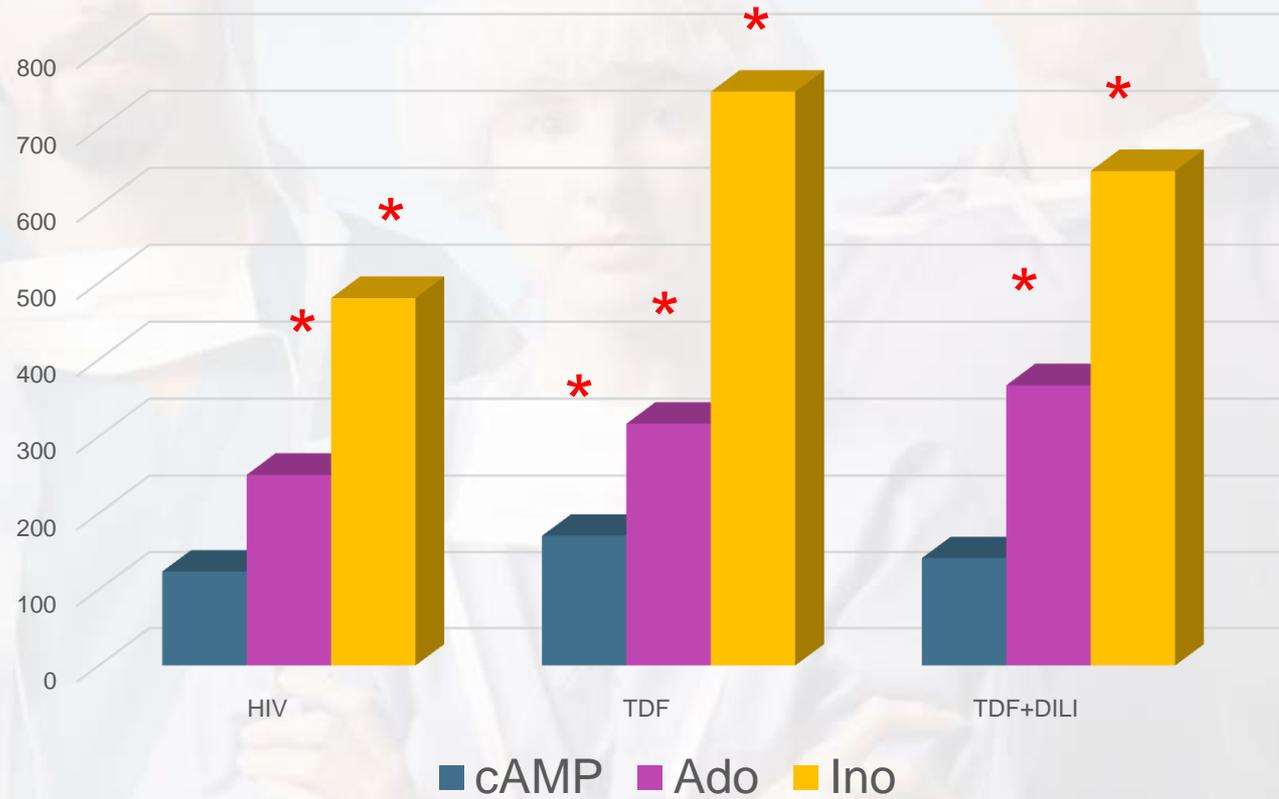
**TDF+3TC +NVP**

**AZT+3TC+NVP**

**AZT+3TC+EFV**

Клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов с ВИЧ-инфекцией», утвержденным Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь №41 от 01.06.2017.

# Содержание пуринов в плазме крови ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих *тенофовир (TDF)*, мкмоль/л (Медиана [LQ; UQ])



\* –  $p < 0,05$  по сравнению с группой доноров по U-критерию Манна-Уитни



РЭСПУБЛІКА БЕЛАРУСЬ



# ПАТЭНТ

НА ВЫНАХОДСТВА

№ 22061

Способ диагностики митохондриальной дисфункции при лекарственном поражении печени при антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции

выдаются  
Национальным центром интеллектуальной собственности  
у одобренных в Законам Республики Беларусь  
«Об патентах на изобретения, полезные модели, промышленные Узоры»

Патентоуполномоченный (патентоуполномоченный):  
Курбат Михаил Николаевич; Цыркунов Владимир Максимович  
(ВУ)

Аўтар (аўтары):  
Курбат Михаил Николаевич; Цыркунов Владимир Максимович  
(ВУ)

Заявка № а 20150562      Дата подачи: 16.11.2015

Зарегистрирована в Едином государственном реестре изобретений: 27.04.2018

Дата вступления в силу: 16.11.2015

Генеральный директор  П.М. Броўкіч



МІНІСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель Министра



Д.Л. Пшенич

2016 г.

Регистрационный № 270-1215

МЕТОД ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ, ОЛУЧАЮЩИХ АНТИРЕТРОВИРУСНУЮ ТЕРАПИЮ

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК:

Учреждение образования

«Гродненский государственный медицинский университет»

АВТОРЫ:

д.м.н., профессор В.М.Цыркунов, к.м.н., доцент М.Н.Курбат

Гродно, 2015

РЭСПУБЛІКА БЕЛАРУСЬ



# ПАТЭНТ

НА ВЫНАХОДСТВА

№ 21745

Способ прогнозирования риска лекарственного поражения печени при антиретровирусной терапии

выдаются  
Национальным центром интеллектуальной собственности  
у одобренных в Законам Республики Беларусь  
«Об патентах на изобретения, полезные модели, промышленные Узоры»

Патентоуполномоченный (патентоуполномоченный):  
Курбат Михаил Николаевич; Цыркунов Владимир Максимович  
(ВУ)

Аўтар (аўтары):  
Курбат Михаил Николаевич; Цыркунов Владимир Максимович  
(ВУ)

Заявка № а 20150472      Дата подачи: 30.09.2015

Зарегистрирована в Едином государственном реестре изобретений: 07.12.2017

Дата вступления в силу: 30.09.2015

Генеральный директор  П.М. Броўкіч



**Курбат**  
**Михаил Николаевич,**  
**vwmisha@mail.ru**