Иммуногенетические особенности коморбидности ВИЧ-инфекции и аллергии

Сергей Андреевич Нора*, Георгий Сергеевич Архипов,
Екатерина Ивановна Архипова, Наталья Николаевна Никитина

Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого,
г. Великий Новгород, Россия

Реферат

На сегодняшний день коморбидность инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), представляет собой важную проблему ввиду сложности подбора оптимальной антиретровирусной терапии и диагностики сочетанных патологических состояний. Изучение коморбидности ВИЧ-инфекции и аллергии — важное направление научных исследований. В настоящей обзорной статье представлены литературные данные о различных вариантах коморбидности. Особое внимание уделено развитию аллергических реакций на препараты антиретровирусной терапии. Наличие у пациента аллергической реакции может стать причиной низкой приверженности к терапии и, как следствие, развития резистентности ВИЧ к проводимому лечению. В обзоре представлена информация о возможных причинах развития аллергических реакций у ВИЧ-инфицированных. Приведены данные о развитии реакций гиперчувствительности в ответ на введение основных групп препаратов антиретровирусной терапии (нуклеозидные и нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, ингибиторы синтеза, ингибиторы протеазы, ингибиторы интегразы, ингибиторы цистеин-цистеин-рецептора хемокина 5). Чаще всего аллергические реакции на эти группы препаратов проявляются в форме зуда и сыпи, а также повышения уровня печёночных аминотрансфераз и кашля. Также рассмотрены существующие научные сведения об аллергических реакциях на препараты, назначаемые при иных коморбидных состояниях (таких, как туберкулёз, грибковые заболевания). Приведены примеры научных исследований, отражающих актуальность использования иммуногенетических и молекулярно-генетических методов при изучении коморбидности ВИЧ-инфекции и аллергии. Выявление иммуногенетических маркёров развития реакции гиперчувствительности в ответ на проводимую терапию позволит оптимизировать диагностические и лечебные алгоритмы, особенно при сложных коморбидных состояниях.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, коморбидность, аллергия, иммуногенетика.

Для цитирования: Нора С.А., Архипов Г.С., Архипова Е.И., Никитина Н.Н. Иммуногенетические особенности коморбидности ВИЧ-инфекции и аллергии. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (6): 887–892. DOI: 10.17816/KMJ2021-887.

Immunogenetic features of HIV-infection and allergy comorbidity

S.A. Nora, G.S. Arkhipov, E.I. Arkhipova, N.N. Nikitina

¹Yaroslav-the-Wise Novgorod State University, Veliky Novgorod, Russia

Abstract

Today, the comorbidity of infection caused by the human immunodeficiency virus (HIV) is an important problem due to the complexity of the selection of the optimal antiretroviral therapy and the diagnosing of associated pathological conditions. The study of the comorbidity of HIV-infection and allergy is an important area of research. This article presents a literature review on different types of comorbidity. Special attention is paid to the development of allergic reactions to antiretroviral drugs. The presence of an allergic reaction in a patient can cause low adherence to therapy and subsequent development of HIV resistance to the treatment. The review provides information on the possible causes of the development of hypersensitivity in HIV-infected patients. The data on the development of hypersensitivity reactions in response to treatment with the main classes of antiretroviral drugs (nucleoside and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, synthesis inhibitors, protease inhibitors, integrase inhibitors, cysteine-cysteine chemokine receptor 5 inhibitors) are presented. The most common allergic

reactions to these drug classes are itching and rash, as well as increasing hepatic transaminase levels and cough. The existing scientific data on allergic reactions to drugs prescribed for other concurrent conditions (tuberculosis, fungal diseases) is also considered. The examples of studies reflecting the relevance of using immunogenetic and molecular genetic approaches in the study of comorbidity of HIV-infection and allergy are given. The identification of immunogenetic markers of the development of the hypersensitivity to therapy will optimize the diagnostic and treatment algorithms, especially in complex comorbid conditions.

Keywords: HIV-infection, comorbidity, hypersensitivity, immunogenetics.

For citation: Nora S.A., Arkhipov G.S., Arkhipova E.I., Nikitina N.N. Immunogenetic features of HIV-infection and allergy comorbidity. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (6): 887–892. DOI: 10.17816/KMJ2021-887.

Введение. Инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), представляет собой острую социально значимую проблему современности. Это хроническая инфекция, вызываемая преимущественно ВИЧ 1-го типа (ВИЧ-1). Гораздо меньшее число случаев приходится на ВИЧ 2-го типа (ВИЧ-2), встречающийся преимущественно в Западной Африке и являющийся менее патогенным по сравнению с ВИЧ-1 [1].

С другой стороны, ВИЧ-инфекция редко ограничивается монозаболеванием. При ВИЧ-инфекции зачастую отмечают полиморбидность, проявляющуюся наличием сопутствующего туберкулёза [2], гепатита С [3, 4], гепатита В [5], сахарного диабета [6, 7], гипертонической болезни [7], аллергии [8–10] и других патологических состояний. Каждая форма полиморбидности имеет ряд особенностей, которые важно учитывать не только при диагностике ВИЧ-инфекции, но и при подборе антиретровирусной терапии и ведении таких пациентов.

Проблема сочетания ВИЧ-инфекции и аллергии недостаточно изучена. Однако понимание механизмов сочетания указанных видов патологии способно улучшить понимание патогенетических особенностей течения ВИЧ-инфекции, а также оптимизировать диагностические и лечебные алгоритмы.

Критический анализ современных взглядов на проблему коморбидности ВИЧ-инфекции и аллергии. Обычно аллергическая реакция протекает по следующему сценарию. При первичном контакте аллергена с макроорганизмом происходит его контакт с антиген-презентирующей клеткой, осуществляющей процессинг и презентацию аллергена Т-хелперам 2-го типа. Активация последних приводит к активному синтезу интерлейкинов-4 и -10, обеспечивающих дифференцировку наивных В-клеток, и выработке ими специфических к презентованному аллергену иммуноглобулинов класса Е. Важно отметить, что синтез интерлейкина-4 ингибирует деятельность Т-хелперов 1-го

типа, что приводит к снижению активности клеточного звена иммунитета и резистентности макроорганизма к внутриклеточным паразитам [10].

Развитие аллергических реакций у ВИЧ-инфицированных пациентов может быть связано с несколькими причинами. Первая причина в том, что ВИЧ-инфекция — хроническое заболевание. Длительное персистирование ВИЧ в организме человека может стать специфическим триггером развития аллергии [8].

Также причиной развития аллергии у ВИЧ-позитивных пациентов может быть генетическая предрасположенность к развитию аллергических реакций. Исследователи обнаружили несколько значимых генетических предикторов развития аллергии [11–13], таких как мутантный аллель R576 (IL-4 α), полиморфизм IL4RA (рецептора IL-4) и гены ADAM33, PHF11, DPP10 и GPRA.

Также есть предположение, что аллергические реакции у ВИЧ-инфицированных бывают следствием глистной инвазии [8, 14, 15]. Подтверждается это проведёнными авторами исследованиями, свидетельствующими о наличии у таких пациентов эозинофилии и симптомов эозинофильного воспаления различной локализации [10].

Изучение сочетания ВИЧ-инфекции и глистной инвазии — предмет отдельной обзорной статьи, однако следует отметить несколько важных аспектов. Высокая гельминтная «нагрузка» коррелирует с высокой вирусной нагрузкой ВИЧ, а успешная дегельминтизация приводит к существенному снижению вирусной нагрузки ВИЧ [16]. В то же время, по мнению исследователей, антигельминтная терапия у ВИЧ-инфицированных не приводит к значимому улучшению показателей иммунного статуса и не является обязательной в эндемичных зонах [17, 18]. Аллергический синдром при глистной инвазии чаще проявляется в форме крапивницы, кожного зуда и сыпи [19].

В контексте коморбидности ВИЧ-инфекции и аллергии важно изучить проявления

Таблица 1. Реакции гиперчувствительности на некоторые препараты антиретровирусной терапии

Группа препаратов	Представители группы	Описанные реакции гиперчувствительности
Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы	Абакавир	Макулопапулёзная и уртикарная сыпь (2,3–9% случаев) [22]
	Тенофовир	Макулопапулёзная и везикулярная сыпь (5–7% случаев) [23], фотодерматиты [24]
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы	Ниверапин	Макулопапулёзная сыпь (15–32% случаев) [25]
	Эфавиренз	Кожная сыпь лёгкой или средней степени тяжести [23]
Ингибиторы протеазы	Атазанапир	Сыпь, гипербилирубинемия (6% случаев) [27]
	Дарунавир	Сыпь, повышение уровня печёночных аминотрансфераз (6,7% случаев) [28]
	Лопинавир	Сыпь, повышение уровня печёночных аминотрансфераз (2–4% случаев) [29]
Ингибиторы слияния	Энфувиртид	Крайне редко (<1% случаев), описаны отдельные случаи [30]
Ингибиторы цистеин-цистеин-рецептора хемокина 5	Маравирик	Крайне редко, возможны сыпь, кашель [31, 32]
Ингибиторы интегразы	Ралтегравир	Повышенное потоотделение (4% случаев), зуд (2,3–6,7% случаев) [22]
	Долутегравир	Крайне редко возможны реакции лекарственной гиперчувствительности (<1% случаев) [33]
	Элвитегравир	Редкие аллергические реакции [34, 35]

лекарственной гиперчувствительности в ответ на антиретровирусную терапию. Так, установлено, что более чем у 50% ВИЧ-инфицированных возникают кожные высыпания различной степени выраженности в ответ на антиретровирусную терапию [20], а также другие формы аллергических реакций на отдельные препараты антиретровирусной терапии [21]. Для лечения ВИЧ-инфекции используют несколько групп антиретровирусных препаратов: нуклеозидные и ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, ингибиторы протеазы, ингибиторы синтеза, ингибиторы интегразы, ингибиторы цистеин-цистеин-рецептора хемокина 5.

Для удобства восприятия изложенного материала сведения по основным реакциям на препараты антиретровирусной терапии представлены в табл. 1.

Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы могут вызывать аллергические реакции, проявляющиеся в форме макулопапулёзной или уртикарной сыпи. Данные явления встречаются чаще при приёме абакавира и тенофовира [22, 23]. На тенофовир описаны случаи развития фотодерматита [24].

Ниверапин может вызывать у пациентов макулопапулёзную сыпь, проявляющуюся в период от 10 дней до 6 нед от начала приёма препарата, которая обычно имеет лёгкое течение и проходит самостоятельно без отмены

препарата [25, 26]. Часто при назначении антиретровирусной терапии используют эфавиренз, способный вызвать кожную сыпь, проявляющуюся на 2-й неделе приёма препарата, с возможным зудом. Выше описаны особенности сыпи лёгкой или средней степени тяжести, не требующие отмены препарата и разрешающиеся через 4 нед на фоне назначения антигистаминных препаратов или глюкокортикоидов [23]. Ниверапин и эфавиренз — наиболее часто используемые представители группы ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы.

Ингибиторы протеазы также используют в схемах антиретровирусной терапии. Атазанапир может вызывать сыпь и гипербилирубинемия [27]. Дарунавир способен вызывать сыпь и повышение уровня печёночных аминотрансфераз [28]. Лопинавир входит в состав комбинированных препаратов для антиретровирусной терапии и может вызывать сыпь и повышение уровня печёночных аминотрансфераз [29].

Ингибиторы слияния редко вызывают аллергические реакции. Описаны случаи гиперчувствительности на введение энфувиртида на фоне имеющегося гепатотоксического синдрома [30]. Ингибиторы цистеин-цистеин-рецептора хемокина 5 (маравирик), как правило, не вызывают аллергических реакций, однако описаны случаи появления сыпи и возникновения кашля при приёме маравирока [31, 32].

При приёме ралтегравира отмечены реакции повышенного потоотделения и зуда в редких случаях [22]. Приём долутегравира не провоцирует развитие аллергических реакций (в проведённых исследованиях отмечено менее 1% случаев лекарственной гиперчувствительности при наличии в схеме лечения долутегравира [33]). Элвитегравир служит компонентом комплексных препаратов для антиретровирусной терапии. При его приёме аллергические реакции развиваются в 2 раза реже по сравнению со схемами, в которых присутствует эфавиренз [34, 35].

Кроме препаратов антиретровирусной терапии, реакции гиперчувствительности могут вызывать и другие лекарственные средства, применяемые при коморбидных состояниях.

При профилактике и лечении туберкулёза используют антибактериальные препараты, способные при отягощённом аллергологическом анамнезе вызвать тяжёлые аллергические реакции у ВИЧ-инфицированных. В прошлом для лечения туберкулёза использовали тиоацетазон, при изучении которого были получены данные по развитию реакций гиперчувствительности у ВИЧ-инфицированных по сравнению с серонегативными испытуемыми (22% случаев против 1% соответственно) [36].

При профилактическом курсе изониазида возможно развитие нежелательных реакций в 0,25% случаев, из которых 4,3–8,3% случаев приходится на зудящие высыпания [37]. Описаны единичные случаи развития лекарственной эритродермии при приёме изониазида [38]. При назначении пиразинамида пациентам с эозинофилией возможно появление аллергической сыпи [39]. Данные нежелательные явления описаны без учёта коморбидности ВИЧ-инфекции.

При назначении ВИЧ-инфицированным пациентам терапии следует помнить о возможности развития аллергических реакций в ответ на приём противогрибковых препаратов. Так, показано, что при назначении флуконазола возможно развитие макулопапулёзной сыпи, диффузной эритемы, ангиодермии, синдрома Стивенса–Джонсона [40], что важно учитывать при назначении терапии ВИЧ-инфицированным.

Изучение коморбидных состояний при ВИЧ-инфекции — важное и перспективное направление научных исследований, которые следует проводить с использованием молекулярно-генетических и иммуногенетических методов. Особенно перспективно изучение коморбидности ВИЧ-инфекции и аллергических

реакций в контексте молекулярной генетики с целью выявления причинно-значимых генетических маркёров.

В одном исследовании [41] показана чёткая связь между развитием реакций гиперчувствительности в ответ на приём абакавира и вариантом rs2395029 (*57:01) в гене HLA-B [41]. Показано, что гиперчувствительность к ниверапину ассоциирована с HLA-Cw8 и HLA-B14 антигенами [42]. При изучении испытуемых, принимавших ниверапин и эфавиренз, была установлена связь между аллелем HLA-DRB101*01 и появлением сыпи при приёме данных препаратов [43].

Заключение. Таким образом, коморбидные состояния при ВИЧ-инфекции остаются актуальной научной проблемой, требующей детального изучения. Причиной коморбидности ВИЧ-инфекции и аллергии могут быть длительное присутствие вируса в организме, генетические предикторы развития аллергии и сопутствующая глистная инвазия. Отдельное внимание следует обратить на феномен лекарственной аллергии, проявляющийся при назначении антиретровирусной терапии, что необходимо учитывать при подборе терапии ВИЧ-инфицированным. Аллергические реакции также возможны при назначении препаратов при иных сочетанных с ВИЧ-инфекцией состояниях.

Научное сообщество проявляет особый интерес к изучению реакций гиперчувствительности при ВИЧ-инфекции, так как решение проблемы коморбидности ВИЧ-инфекции и аллергии позволит оптимизировать процессы диагностики и лечения ВИЧ-инфекции и иных сочетанных патологических состояний.

Следует отметить перспективность использования иммуногенетических и молекулярно-генетических методов в выявлении маркёров развития гиперчувствительности у ВИЧ-инфицированных при различных вариантах коморбидности.

Указанные методы были использованы в некоторых упомянутых в настоящем обзоре статьях.

Участие авторов. С.А.Н. — обобщение, структурирование информации и набор текста; Г.С.А. — руководитель работы; Е.И.А. и Н.Н.Н. — анализ литературных данных и сбор информации.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Marlink R., Kanki P., Thior I., Travers K., Eisen G., Siby T., Traore I., Hsieh C.C., Dia M.C., Gueye E.H., Hellinger J., Guèye-Ndiaye A., Sankalé J.-L., Ndoye I., Mboup S., Essex M. Reduced rate of disease development after HIV-2 infection as compared to HIV-1. *Science*. 1994; 265 (5178): 1587–1590. DOI: 10.1126/science.7915856.
2. Duarte R., Lönnroth K., Carvalho C., Lima F., Carvalho A.C.C., Muñoz-Torrico M., Centis R. Tuberculosis, social determinants and co-morbidities (including HIV). *Pulmonology*. 2018; 24 (2): 115–119. DOI: 10.1016/j.rppnen.2017.11.003.
3. Rockstroh J.K., Spengler U. HIV and hepatitis C virus co-infection. *Lancet Infect. Dis.* 2004; 4 (7): 437–444. DOI: 10.1016/S1473-3099(04)01059-X.
4. Kupin W.L. Viral-associated GN: Hepatitis C and HIV. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2017; 12 (8): 1337–1342. DOI: 10.2215/CJN.04320416.
5. Barreiro P., Martín-Carbonero L., García-Samaniego J. Hepatitis B en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 2008; 26 (Suppl. 7): 71–79. (In Spanish.) DOI: 10.1016/s0213-005x(08)76522-4.
6. Duncan A.D., Goff L.M., Peters B.S. Type 2 diabetes prevalence and its risk factors in HIV: A cross-sectional study. *PLoS One*. 2018; 13 (3): e0194199. DOI: 10.1371/journal.pone.0194199.
7. Getahun Z., Azage M., Abuhay T., Abebe F. Comorbidity of HIV, hypertension, and diabetes and associated factors among people receiving antiretroviral therapy in Bahir Dar city, Ethiopia. *J. Comorb.* 2020; 10: 2235042X19899319. DOI: 10.1177/2235042X19899319.
8. Мокроносова М.А., Мац М.А. Инфекция и аллергия: две стороны одной медали. *Астма и аллергия*. 2015; (4): 9–12. [Mokronosova M.A., Mats A.N. Infection and allergies: two sides of the same coin. *Astma i allergiya*. 2015; (4): 9–12. (In Russ.)]
9. Ахмеджанова З.И. Частота аллергических заболеваний у ВИЧ-инфицированных. *Мед. иммунол.* 2009; 11 (4–5): 380. [Akhmedzhanova Z.I. The incidence of allergic diseases in HIV-infected. *Meditinskaya immunologiya*. 2009; 11 (4–5): 380. (In Russ.)]
10. Нора С.А., Архипов Г.С., Кропачев И.Г., Архипова Е.И. Роль аллергозов в диагностике и лечении ВИЧ-инфекции (по данным метаанализа). *Вестн. Новгородского гос. ун-та*. 2021; (1): 67–70. [Nora S.A., Arkhipov G.S., Kropachev I.G., Arkhipova E.I. Role of allergies in diagnostics and treatment of HIV-infection. *Vestnik Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2021; (1): 67–70. (In Russ.)] DOI: 10.34680/2076-8052.2021.1(122).67-70.
11. Фрейдин М.Б., Пузырёв В.П. Геномные основы подверженности атопическим заболеваниям. *Молекулярн. мед.* 2007; (3): 26–35. [Freidin M.V., Puzyrev V.P. Genomic bases of susceptibility to atopic diseases. *Molekulyarnaya meditsina*. 2007; (3): 26–35. (In Russ.)]
12. Hershey G.K.K., Friedrich M.F., Esswein L.A., Thomas M.L., Chatila T.A. The association of atopy with a gain of function mutation in the α -subunit of the interleukin 4 receptor. *New Eng. J. Med.* 1997; 337: 1720–1725. DOI: 10.1056/NEJM199712113372403.
13. Mitsuyasu H., Yanagihara Y., Mao X.Q., Gao P.S., Arinobu Y., Ihara K., Takabayashi A., Hara T., Enomoto T., Sasaki S., Kawai M., Hamasaki N., Shirakawa T., Hopkin J.M., Izuhara K. Dominant effect of Ile50Val variant of the human IL-4 receptor α -chain in IgE synthesis. *J. Immunol.* 1999; 162: 1227–1231. PMID: 9973373.
14. Симонов Р.О., Валишин Д.А., Яппаров Р.Г. Острые аллергозы у ВИЧ-инфицированных пациентов на фоне глистной инвазии. В сб.: *Диагностика и лечение глазных проявлений инфекционных и системных заболеваний*. 2018; 98–105. [Simonov R.O., Valishin D.A., Yapparov R.G. Acute allergies in HIV-infected patients against the background of helminthic invasion. In: *Diagnostika i lechenie glaznykh proyavleniy infeksionnykh i sistemnykh zabolevaniy*. (Diagnostics and treatment of ocular manifestations of infectious and systemic diseases.) 2018; 98–105. (In Russ.)]
15. Brown M., Mawa P.A., Kaleebu P., Elliott A.M. Helminths and HIV infection: epidemiological observations on immunological hypotheses. *Parasite Immunol.* 2006; 28 (11): 613–623. DOI: 10.1111/j.1365-3024.2006.00904.x.
16. Wolday D., Mayaan S., Mariam Z.G., Berhe N., Seboxa T., Britton S., Galai N., Landay A., Bentwich Z. Treatment of intestinal worms is associated with decreased HIV plasma viral load. *J. Acquir Immune Defic. Syndr.* 2002; 31 (1): 56–62. DOI: 10.1097/00126334-200209010-00008.
17. Means A.R., Burns P., Sinclair D., Watson J.L. Antihelminthics in helminth-endemic areas: effects on HIV disease progression. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; 4 (4): CD006419. DOI: 10.1002/14651858.CD006419.pub4.
18. Walson J., Singa B., Sangaré L., Naulikha J., Piper B., Richardson B., Otieno P.A., Mbogo L.W., Berkeley J.A., John-Stewart G. Empiric deworming to delay HIV disease progression in adults with HIV who are ineligible for initiation of antiretroviral treatment (the HEAT study): a multi-site, randomised trial. *Lancet Infect. Dis.* 2012; 12 (12): 925–932. DOI: 10.1016/S1473-3099(12)70207-4.
19. Черникова Е.А., Дрынов Г.И. Гельминтозы в практике врача-аллерголога. *Астма и аллергия*. 2016; (1): 27–32. [Chernikova E.A., Drynov G.I. Helminthiasis in the practice of an allergist. *Astma i allergiya*. 2016; (1): 27–32. (In Russ.)]
20. Davis C.M., Shearer W.T. Diagnosis and management of HIV drug hypersensitivity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 121 (4): 826–832.e5. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.10.021.
21. Peter J., Choshi P., Lehloeny R.J. Drug hypersensitivity in HIV infection. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2019; 19 (4): 272–282. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000545.
22. Borrás-Blasco J., Navarro-Ruiz A., Borrás C., Casterá E. Adverse cutaneous reactions associated with the newest antiretroviral drugs in patients with human immunodeficiency virus infection. *J. Antimicrob. Chemother.* 2008; 62 (5): 879–888. DOI: 10.1093/jac/dkn292.
23. Yunihastuti E., Widhani A., Karjadi T.H. Drug hypersensitivity in human immunodeficiency virus-infected patient: challenging diagnosis and management. *Asia Pac. Allergy*. 2014; 4 (1): 54–67. DOI: 10.5415/apallergy.2014.4.1.54.
24. Verma R., Vasudevan B., Shankar S., Pragasa V., Suwal B., Venugopal R. First reported case of tenofovir-induced photoallergic reaction. *Indian J. Pharmacol.* 2012; 44 (5): 651–653. DOI: 10.4103/0253-7613.100407.
25. Temesgen Z., Beri G. HIV and drug allergy. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2004; 24 (3): 521–531. DOI: 10.1016/j.iaac.2004.03.006.
26. Montessori V., Press N., Harris M., Akagi L., Montaner J.S. Adverse effects of antiretroviral therapy for HIV infection. *CMAJ*. 2004; 170 (2): 229–238. PMID: 14734438.
27. Squires K., Lazzarin A., Gatell J.M., Powderly W.G., Pokrovskiy V., Delfraissy J.F., Jemsek J., Rivero A., Rozenbaum W., Schrader S., Sension M., Vibhagool A., Thiry A.,

- Giordano M. Comparison of once-daily atazanavir with efavirenz, each in combination with fixed-dose zidovudine and lamivudine, as initial therapy for patients infected with HIV. *J. Acquir Immune Defic. Syndr.* 2004; 36 (5): 1011–1019. DOI: 10.1097/00126334-200408150-00003.
28. Madruga J.V., Berger D., McMurchie M., Suter F., Banhegyi D., Ruxrungtham K., Norris D., Lefebvre E., de Béthune M.P., Tomaka F., De Pauw M., Vangeneugden T., Spinosa-Guzman S.; TITAN study group. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir compared with that of lopinavir-ritonavir at 48 weeks in treatment-experienced, HIV-infected patients in TITAN: a randomised controlled phase III trial. *Lancet.* 2007; 370 (9581): 49–58. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61049-6.
29. Corbett A.H., Lim M.L., Kashuba A.D. Kaletra (lopinavir/ritonavir). *Ann. Pharmacother.* 2002; 36 (7–8): 1193–1203. DOI: 10.1345/aph.1A363.
30. Shahar E., Moar C., Pollack S. Successful desensitization of enfuvirtide-induced skin hyper-sensitivity reaction. *AIDS.* 2005; 19 (4): 451–452. DOI: 10.1097/01.aids.0000161779.23191.e5.
31. Gulick R.M., Lalezari J., Goodrich J., Clumeck N., DeJesus E., Horban A., Nadler J., Clotet B., Karlsson A., Wohlfeiler M., Montana J.B., McHale M., Sullivan J., Ridgway C., Felstead S., Dunne M.W., van der Ryst E., Mayer H.; MOTIVATE Study Teams. Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359 (14): 1429–1441. DOI: 10.1056/NEJMoa0803152.
32. Dubois E.A., Cohen A.F. Maraviroc and raltegravir. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2009; 68 (5): 651–652. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2009.03503.x.
33. Walmsley S.L., Antela A., Clumeck N., Duiculescu D., Eberhard A., Gutiérrez F., Hocqueloux L., Maggiolo F., Sandkovsky U., Granier C., Pappa K., Wynne B., Min S., Nichols G.; SINGLE Investigators. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (19): 1807–1818. DOI: 10.1056/NEJMoa1215541.
34. Lee F.J., Carr A. Tolerability of HIV integrase inhibitors. *Curr. Opin. HIV AIDS.* 2012; 7 (5): 422–428. DOI: 10.1097/COH.0b013e328356682a.
35. Al Soub H., Al-Khal A.L.M., Alsoub D., Awouda W. Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in the treatment of HIV-infected patients: Experience with the first 100 patients from Qatar. *Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol.* 2020; 2020: 1597839. DOI: 10.1155/2020/1597839.
36. Nunn P., Brindle R., Wasunna K., Gilks C., Omwega M., Were J., Med M., Nunn P., Kibuga D., Gathua S., Imalingat A., Nunn P., Wasunna K., Lucas S., McAdam K., Brindle R., Lucas S., Gilks C., Omwega M., Were J. Cutaneous hypersensitivity reactions due to thiacetazone in HIV-1 seropositive patients treated for tuberculosis. *Lancet.* 1991; 337 (8742): 627–630. DOI: 10.1016/0140-6736(91)92447-a.
37. Grant A.D., Mngadi K.T., van Halsema C.L., Lutting M.M., Fielding K.L., Churchyard G.J. Adverse events with isoniazid preventive therapy: experience from a large trial. *AIDS.* 2010; 24 (Suppl. 5): 529–536. DOI: 10.1097/01.aids.0000391019.10661.66.
38. Garg Y., Gore R., Jain S., Kumar A. A rare case of isoniazid-induced erythroderma. *Indian J. Pharmacol.* 2015; 47 (6): 682–684. DOI: 10.4103/0253-7613.169575.
39. Савинцева Е.В., Зеленина А.О., Шадиева С.В. Нежелательные побочные реакции и факторы, способствующие их развитию, при лечении больных с впервые выявленным туберкулёзом лёгких. *Синергия наук.* 2018; (24): 1224–1230. [Savintseva E.V., Zelenina A.O., Shadieva S.V. Unwanted side effects and factors contributing to their development, in the treatment of patients with first-time pulmonary tuberculosis. *Sinergiya nauk.* 2018; (24): 1224–1230. (In Russ.)]
40. Craig T.J., Peralta F., Boggavarapu J. Desensitization for fluconazole hypersensitivity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1996; 98 (4): 845–846. DOI: 10.1016/s0091-6749(96)70136-7.
41. McLaren P.J., Fellay J. HIV-1 and human genetic variation. *Nat. Rev. Genet.* 2021; 22: 645–657. DOI: 10.1038/s41576-021-00378-0.
42. Littera R., Carcassi C., Masala A., Piano P., Serra P., Ortu F., Corso N., Casula B., La Nasa G., Contu L., Manconi P.E. HLA-dependent hypersensitivity to nevirapine in Sardinian HIV patients. *AIDS.* 2006; 20 (12): 1621–1626. DOI: 10.1097/01.aids.0000238408.82947.09.
43. Vitezica Z.G., Milpied B., Lonjou C., Borot N., Ledger T.N., Lefebvre A., Hovnanian A. HLA-DRB1*01 associated with cutaneous hypersensitivity induced by nevirapine and efavirenz. *AIDS.* 2008; 22 (4): 540–541. DOI: 10.1097/QAD.0b013e3282f37812.