

УДК 616.6:616,98

## ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПОДХОДЫ К КЛАССИФИКАЦИИ, ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ПРОЯВЛЕНИЯ. Часть 1

*<sup>1,2,3</sup>В.В.Рассохин, <sup>4</sup>Т.М.Бобровицкая*

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова», Россия

<sup>2</sup>ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», Россия

<sup>3</sup>ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ

© В.В.Рассохин, Т.М.Бобровицкая, 2018 г.

Поражения почек и мочевыводящих путей при ВИЧ-инфекции относятся к категории коморбидных состояний, при которых клиническая картина почечного поражения чаще появляется через некоторое время после заражения ВИЧ, значительно снижая качество жизни и становясь важной причиной плохого прогноза и смерти пациентов. Дан анализ эпидемиологии поражения почек при ВИЧ-инфекции, представление о классификации, патогенезе, клинических симптомах, часто встречающихся или наиболее опасных формах заболевания, подходы к диагностике, профилактике и лечению.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, ВИЧ-ассоциированная нефропатия, ВИЧ-ассоциированная иммунокомплексная болезнь почек, острое поражение почек, хроническая болезнь почек.

## KIDNEY LESIONS IN HIV PATIENTS: EPIDEMIOLOGY, APPROACHES TO CLASSIFICATION, AND PRINCIPAL CLINICAL MANIFESTATIONS. Part 1

*<sup>1,2,3</sup>V.V.Rassokhin, <sup>4</sup>T.M.Bobrovitskaya*

<sup>1</sup>FSBEI HE I.P.Pavlov SPbMU MON Russia, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Institute of Experimental Medicine, Saint-Petersburg, Russia

<sup>3</sup>Saint-Petersburg Pasteur Institute, Russia

<sup>4</sup>FSEI HE «Saint-Petersburg State Pediatric Medical University» MH RF, Russia

Lesions in the kidneys and urinary tracts of HIV patients are comorbid conditions, which are usually manifested clinically after a time since HIV contraction, significantly compromise life quality, and contribute to poor prognosis and death. In the present paper, the epidemiology of kidney lesions in HIV patients is analyzed, and the classification, clinical symptoms, the most prevalent and dangerous forms of the lesions, and approaches to their prevention and treatment are discussed.

**Key words:** HIV infection, HIV-associated nephropathy, HIV-associated immune complex diseases of the kidneys, acute renal affection, chronic renal disease.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2018-10-1-25-36>

**Введение.** В настоящее время существенным образом изменилось отношение к ВИЧ-инфекции, которая рассматривается как хроническое заболевание с полиорганным поражением, вызванным не только самим вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), развивающимся иммунодефицитом, но и комплексом сопутствующих факторов. При этом поражаются головной мозг, сердечно-сосудистая система, органы желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной системы и др. [1, 2].

Почки относятся к органам, которые подвержены различным инфекционным и неинфекционным влияниям и повреждениям, особенно при ВИЧ-инфекции, когда одновременно может существовать большое количество этиологических факторов. Поражение почек у ВИЧ-инфицированных пациентов клинически может начаться с проявления острой (острые повреждения) или хронической нефропатии (хроническая болезнь почек — ХБП) (таблица).

Таблица  
ВИЧ-ассоциированные заболевания почек. Варианты дебюта

Острые повреждения почек	ХБП
Чаще у ВИЧ-инфицированных людей	ВИЧ-ассоциированная нефропатия (ВАН)
Связаны с неблагоприятными исходами	Иммунокомплексные заболевания почек
Этиологические причины: — Сепсис остается фактором риска для тяжелых острых повреждений почек — Факторы, отражающие старение населения, живущего с ВИЧ: сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, гипертоническая нефропатия, заболевания печени и др.	Тромботическая микроангиопатия

Причины поражения почек, как и многих других органов и систем при ВИЧ-инфекции, многообразны; среди поражающих факторов рассматриваются: прямое вирусное воздействие, иммунный ответ на его присутствие в организме, употребление инъекционных психоактивных веществ (ПАВ) и алкоголя, оппортунистические инфекции и сопутствующие заболевания, влияние возраста и ускоренного старения, проводимая антиретровирусная терапия (АРВТ), химиопрофилактика и антибиотикотерапия, химиотерапия при опухолевых заболеваниях и др. [3, 4].

Непосредственное поражение почек ВИЧ очень важно вовремя диагностировать и предотвращать, тем более что не более 35% пациентов в РФ получают антиретровирусную терапию [5]. Исходом поражения почек, как правило, является хроническая болезнь почек [6].

**Подходы к классификации поражения почек при ВИЧ-инфекции.** Существует несколько описанных в литературе вариантов поражения почек: тромботическая микроангиопатия, различные иммунокомплексные гломерулонефриты под общим названием «ВИЧ-ассоциированная иммунокомплексная болезнь почек» (ИКБП), ВИЧ-ассоциированная нефропатия — фокально-сегментарный гломерулосклероз (коллабирующий вариант) [7], а также различные канальцевые дисфункции [8]. Известны случаи, когда у одного пациента одновременно развиваются ВАН и ИКБП [6]. По мнению некоторых авторов, ВАН может включать в себя ИКБП, гломерулонефрит с минимальными изменениями, волчаночно-подобный нефрит и тромботическую микроангиопатию [9].

Современная классификация предполагает два варианта рассмотрения этиологических факторов для поражения почек: прямое воздействие вируса иммунодефицита человека и вторичные поражения. К вторичным поражениям можно отнести изменения, вызванные употреблением наркотических веществ, в первую очередь инъекционных наркотиков, наличием оппортунистических инфекций и коинфекций вирусными гепатитами С и В, применением нефротоксичных лекарственных препаратов для лечения оппортунистических инфекций и сопутствующих заболеваний, а также самими коморбидными заболеваниями, сосудистой патологией и метаболическими расстройствами (сахарный диабет, артериальная гипертензия, атеросклероз и др.).

К заболеваниям почек, обусловленным прямым действием вируса, относятся ВИЧ-ассоциированная нефропатия, иммунокомплексная ВИЧ-ассоциированная болезнь почек и тромботическая микроангиопатия [10]. При обследовании 89 ВИЧ-инфицированных пациентов, перенесших биопсию почки по клиническим показаниям, из шести американских медицинских центров ВАН и ВИЧ-ИКБП составили 48 и 31% почечной патологии соответственно, а также 83 и 1% — у 30 ВИЧ-инфицированных чернокожих южноафриканцев, которым была выполнена биопсия по причине стойкой протеинурии или микроальбуминурии [11].

**ВИЧ-ассоциированная нефропатия.** ВИЧ-ассоциированная нефропатия (ВАН) является одним из наиболее распространенных вариантов заболевания почек у ВИЧ-1-серопозитивных пациентов, не получающих АРВТ [11]. ВАН была первой формой поражения почек, описанной у ВИЧ-инфицированных пациентов, но в настоящее время она редко встречается у людей, имеющих доступ к АРВТ [12].

ВАН чаще встречается у лиц африканского происхождения, на долю которых приходится около 90% случаев ВИЧ-инфекции, связанных с терминальной почечной недостаточностью (ТПН) у афроамериканцев, и в США стоит на 3-м месте в структуре причин развития ТПН в этой популяции людей [11]. Расовые различия при ВАН-ассоциированной ТПН связаны с полиморфизмами в гене APO1 — гене 22-й хромосомы, который кодирует аполипопротеин А-1 (апо А-1) и связан с восприимчивостью к трипаносомозу [13]. Признаки ХБП, свойственные ВАН, встречаются у представителей европеоидного и азиатского происхождения, они обнаруживаются у 16,8% ВИЧ-инфицированных коренных жителей Китая, у 5,6%

которых скорость клубочковой фильтрации (СКФ) составляет ниже 60 мл/мин/м<sup>2</sup> [14].

Считается, что ВАН вызвана сочетанием генетических, экологических и других повреждающих факторов. Корр J.V. et al. в 2008 году был обнаружен МУН9, немышечный миозин, как ассоциированный ген для развития идиопатического и ВИЧ-1-связанного сегментарного гломерулосклероза у людей африканского происхождения, который преимущественно представлен в подоцитах. Отмечено, что у гаплотипа E-1 МУН9 имеется большая разница в частотах встречаемости между afroамериканцами (60%) и европейскими американцами (4%), и они тесно связаны с почечной недостаточностью. Однако механизм, с помощью которого этот полиморфизм повышает восприимчивость к болезням, не ясен [15].

ВАН чаще встречается у лиц, недавно диагностированных, с поздней стадией ВИЧ-инфекции, или у тех, кто прекратил АРВТ, и может клинически проявляться острой почечной недостаточностью (ОПН) или ХБП, ассоциируется с быстрым прогрессированием до ТПН при прогрессировании основного заболевания.

Одним из основных компонентов патогенеза ВАН является прямое поражение ВИЧ почек, при этом вирус заражает эпителиальные клетки и канальцев, и клубочков. Наряду с непосредственным воздействием на почки, развитию ХБП способствуют системные проявления ВИЧ-инфекции и иммунная дисфункция.

ВАН имеет отчетливые гистологические проявления, представляющие собой коллапсирующую форму фокального сегментарного гломерулосклероза и мелкопузырчатой дилатации канальцев почек, при этом морфологическое исследование биопсийного материала почек в 50% случаев показало тесную связь с вирусом ВИЧ-1. В отличие от более типичных форм гломерулосклероза, клубочковые подоциты не атрофируются и не умирают, но пролиферируют, гипертрофируются, нарушается их дифференцировка. В дополнение к изменениям в клубочках при ВАН развиваются значительные тубулоинтерстициальные нарушения (тотальное расширение сегментов канальцев, появление белковых слепков и др.). Описаны различные степени выраженности инфильтрации эндотелия иммунными клетками (CD4+, CD8+ и макрофагами), а также интерстициального фиброза и отека [11].

Выявлено, что у больных с ВАН подоциты и канальцевые эпителиоциты могут поражаться

вирусом, где он может активно реплицироваться, что было подтверждено при биопсии эпителия канальцев. Эпителиальные клетки могут образовывать скопления — полулуния. Подоциты в очагах теряют синаптоподин и подоцин, не экспрессируют WT-1. Коллабированные участки клубочка экспрессируют IgM, С3- и редко С1-фракцию комплемента, IgA и IgG для ВАН не характерны.

Применение АРВТ показало замедление прогрессии ВАН, при этом отмечались рецидивы заболевания при отмене терапии [14]. Показана экспрессия генов ВИЧ-1 в клетках почечных канальцев, несмотря на то, что вирусная нагрузка в циркулирующей крови не определялась [16]. Пролиферацию подоцитов, нарушение их функции и фенотипическую трансформацию, свойственные ВАН, индуцируют гены ВИЧ-1 *Nei* и *Vpr*, непосредственно активирующие ряд клеточных сигнальных путей, в частности *Src-Stat3* и *ras-raf MAPK1*. Экспрессия гена *Nei* вызывает утрату контактных ингибирующих свойств подоцитами, в результате они активно пролиферируют и образуют колонии. Свойство контактной ингибиции, заключающееся в угнетении пролиферации при контакте с другими клетками, ВИЧ-инфицированными подоцитами утрачивается [14]. Несмотря на то, что наличие тубулярных телец — интерфероновых отпечатков, маркеров ВИЧ — у больных ВАН часто встречается в эндоплазматическом ретикулуме эндотелиальных клеток (у получающих АРВТ их несколько меньше, чем у не получающих), роль эндотелиальных клеток в патогенезе ВИЧ-1-инфекции плохо изучена. Культивируемые клетки эндотелия канальцев часто экспрессируют *CXCR4* [17], также они могут сливаться с gp120 ВИЧ-1 с помощью CD4-независимого механизма [14, 18, 19].

При аутопсии пациентов с ВАН почки оказываются увеличенными, бледными, суммарная масса их редко превышает 500 г.

Описана клиническая картина ВАН, которая может проявляться изолированной выраженной протеинурией или полным нефротическим синдромом, быстрым прогрессированием ухудшения функции почек, артериальной гипертензией и имеет плохой прогноз [13].

АРВТ является обязательным компонентом в лечении ВАН, также рекомендуется дополнительное назначение препаратов из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов рецепторов ангиотензина II, кортикостероидов. Существует мнение, что использование корти-

костероидов пациентами с прогрессирующим заболеванием, несмотря на антиретровирусную терапию, может иметь некоторые ограничения [20].

*Иммунокомплексная ВИЧ-ассоциированная болезнь почек (ИКБП)* — другое иммуноопосредованное заболевание почек с преимущественным вовлечением клубочков, которое тесно связано с ВИЧ-1 [6]. Чаще всего этот диагноз встречается у представителей европеоидной и монголоидной рас [7]. ИКБП не была так хорошо изучена, отчасти потому, что этот термин использовался для обозначения широкого спектра гетерогенных заболеваний почечных клубочков. Причинная взаимосвязь между ВИЧ-инфекцией и ИКБП менее очевидна, чем для ВАН, и также неясно, может ли АРВТ предотвращать или замедлять прогрессирование ИКБП.

Гистологическим субстратом этого заболевания является мембранозный, диффузный или мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит. При этом варианте антитела вырабатываются в ответ на специфические антигены вируса и, следовательно, чем выше вирусная нагрузка в крови, тем выше риск возникновения ВИЧ-ИКБП. В отличие от ВАН, ИКБП не проходит бесследно при применении АРВТ, даже если терапию начали относительно рано. Кроме того, ИКБП не зависит от аллелей генов белков апо L и апо А-1, так как иммунные комплексы могут образовываться не только с ВИЧ-антигенами. ИКБП встречается также при инфицировании вирусом гепатита С (ВГС), гепатита В (ВГВ) и коинфекции ВГС/ВИЧ [6, 21].

Клиническая картина ИКБП очень разнообразна и варьируется от изолированной протеинурии до тяжелой ХБП, в 1/3 случаев наблюдается латентное течение заболевания [9, 4].

*ВИЧ-ассоциированная тромботическая микроангиопатия (ТМА)* — это заболевание почек, развитие которого может быть опосредовано прямым воздействием вируса, косвенным влиянием на эндотелиальные клетки секретируемых цитокинов или действием протеинов ВИЧ (Tat, gp120, р24). Описываемая в литературе роль фактора фон Виллебранда является неопределенной из-за недостатка данных об уровне протеаз при ТМА. ТМА может развиваться как на ранних, так и на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Отличительными особенностями ТМА являются различия в частоте тромбоцитопении у серопозитивных лиц (3–5%) и у пациентов со СПИДом (30–45%) [22, 23].

ТМА отличает неблагоприятный прогноз, особенно при полиорганном поражении, с развитием

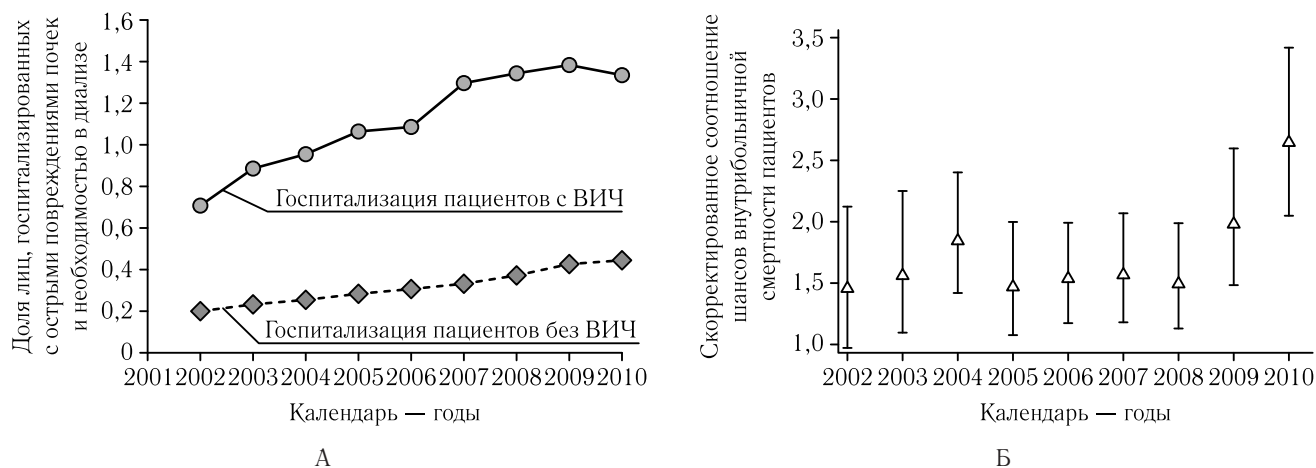
необратимой утраты почечной функции и летальным исходом. В то же время возможны ремиссии заболевания — спонтанные или после применения комбинированной терапии. В развитии ТМА при ВИЧ-инфекции не исключается роль неопластических процессов, возбудителей оппортунистических заболеваний, при которых повреждение эндотелия и/или агрегацию тромбоцитов могут вызывать многочисленные причины. Например, было показано, что цитомегаловирус увеличивает прокоагулянтную активность эндотелиальных клеток. В патогенез ТМА могут быть также вовлечены такие лекарственные препараты, как валацикловир, флуконазол, клофазамин и наркотические средства. Тем не менее связь между этими препаратами и ТМА скорее косвенная, чем непосредственная. Данный факт подтверждается отсутствием ТМА среди 700 ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих валацикловир [22, 23].

*ВИЧ-инфекция и острая почечная недостаточность.* Ряд исследователей указывают на то, что ОПН чаще развивается у ВИЧ-инфицированных лиц, чем среди населения в целом, и тесно связана с повышенным риском неблагоприятных исходов, таких как сердечная недостаточность, сердечно-сосудистые заболевания, терминальная почечная недостаточность и смерть [24]. С момента начала применения современной эффективной антиретровирусной терапии частота возникновения ОПН в целом снизилась, но, тем не менее, остается значительной [25], свидетельством чего в последние годы стало увеличение частоты случаев с быстро прогрессирующими тяжелыми формами ОПН [26].

Данные из национальной выборки США по госпитализациям показали, что среди ВИЧ-инфицированных пациентов увеличивается доля госпитализаций, связанных с диализ-зависимой ОПН (рис. 1) [26].

Конечно, эти данные могут отражать более частое использование диализа, тем не менее связь между тяжелыми формами ОПН и повышенным риском смертности сохраняется в течение всего периода исследования, включая последние годы.

Необходимо отметить, что претерпели изменения традиционные представления об основных причинах развития ОПН. В исследованиях 2005 года наиболее распространенными причинами ОПН считались системные инфекции, в том числе наиболее частые оппортунистические СПИД-индикаторные заболевания [27].



**Рис. 1.** Доля госпитализаций среди ВИЧ-инфицированных лиц: А — осложненных диализ-зависимой острой почечной недостаточностью. Б — скорректированное соотношение шансов внутрибольничной смертности пациентов, которым проводится диализ по поводу острого поражения почек (Nadkarni G.N. et al., 2015)

Результаты последних исследований показывают, что сепсис остается самой распространенной причиной развития тяжелой ОПН, наряду с традиционными факторами риска (сахарный диабет, артериальная гипертензия, ХБП и заболевания печени), у стареющей популяции ВИЧ-инфицированных людей [26].

Иногда острая почечная недостаточность проявляется в составе острого ретровирусного синдрома в течение 3 месяцев после заражения ВИЧ, при этом к типичным симптомам острого ретровирусного синдрома относят: повышенные уровни печеночных ферментов, общее недомогание и утомляемость, фарингит, кожные проявления в виде сыпи, лимфоаденопатию, потерю веса, мышечные и суставные боли, снижение уровня тромбоцитов. Группой швейцарских ученых было проанализировано течение острой фазы ВИЧ-инфекции у 290 пациентов, в исследовании были проанализированы данные 271 мужчины (из них 225 мужчин, практикующих секс с мужчинами) и 19 женщин. В 30% случаев острая фаза ВИЧ-инфекции протекала атипично, с выраженной потерей массы тела, наличием аномалий в картине крови, включая панцитопению; для данной группы был характерен значительно более высокий уровень госпитализаций. Среди нетипичных симптомов было выделено довольно много состояний и заболеваний, но наиболее часто наблюдались различные поражения кишечника и центральной нервной системы. Также наблюдались поражения глаз, легких, почек (острая почечная недостаточность), различные проявления на слизистых половых органов и на коже в целом [28].

По данным HIV and the Kidney Singhal Nephron Exp Nephrol, острое поражение почек (ОПП) составляет 6% от всех случаев экстренной госпитализации ВИЧ-инфицированных пациентов в штате Нью-Йорк, что в три раза чаще, чем у неинфицированных пациентов. Заболеваемость ОПН — 6 случаев на 100 пациенто-лет. Уровень смертности ВИЧ-инфицированных пациентов от ОПН в стационаре составил 27%. Острый тубулярный некроз, преренальная азотемия и обструктивные уropатии составили 43, 39 и 8% причин ОПН соответственно среди пациентов в Университете Северной Каролины. 32% случаев ОПН вызваны такими препаратами, как антибиотики, нестероидные противовоспалительные средства, рентгенологические контрастные вещества и литий [11]. Наиболее частыми причинами ОПН у ВИЧ-инфицированных являются ВАН, криоглобулинемия как осложнение вирусного гепатита С, нефротоксическое действие лекарственных препаратов. Из лекарственных препаратов ОПН у ВИЧ-инфицированных пациентов чаще всего вызывают аминоклиозиды, амфотерицин, цидофовир, фоскарнет, пентамидин, ТМП-СМК и высокие дозы ацикловира. Из антиретровирусных препаратов причиной ОПН могут служить индинавир, вызывающий кристаллуррию, и тенофовир, вызывающий острый некроз почечных канальцев [29].

В ретроспективном когортном исследовании Wyatt S.M. et al. сравнили частоту и предикторы ОПН до 1995 года и после 2003 года и описали влияние ОПН на смертность последней когорты пациентов с ВИЧ-инфекцией, которые были госпитализированы в штате Нью-Йорк. Была установлена связь ВИЧ-инфекции с повышенным риском

ОПП и внутригоспитальной летальности как в период до начала использования АРВТ, так и после широкого внедрения антиретровирусной терапии. Тем не менее оказалось, что ОПП чаще возникало среди пациентов, госпитализированных в 2003 году, чем в 1995-м. Таким образом, результаты исследования подтвердили связь частоты ОПП с более активным применением АРВТ [30, 8].

В Российской Федерации, где среди всех лиц, живущих с ВИЧ, заражение через употребление наркотиков инфицированными иглами и растворами составляет около 40%, госпитализация этих пациентов в реанимационные и токсикологические отделения в состоянии ОПН связана с передозировкой ПАВ [31, 32]. У таких пациентов крайне сложно своевременно выяснить основной этиологический фактор или группу причин, которые привели к поражению почек, и в связи с этим правильно организовать диагностический процесс и назначить эффективное лечение в условиях лечебного учреждения общего профиля либо ориентированного на оказание неотложной помощи, когда времени на принятие решения мало.

*ВИЧ-инфекция и ХБП.* ВИЧ-инфекция является давно доказанным и хорошо известным фактором риска для возникновения ХБП, в том числе с необходимостью проведения диализа, в развитых странах. Доля пациентов с ХБП (установленной при исследовании — СКФ < 60 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup>) в Северной Америке и Европе составляет 4,7–9,7% [33]. ХБП встречается у ВИЧ-инфицированных пациентов довольно часто — заболеваемость составляет 11 случаев на 1000 пациенто-лет [21]. По другим данным, она варьирует между 3,9 и 11,2 случая на 1000 пациенто-лет. У многих пациентов диагноз ХБП был установлен при более низких значениях СКФ и наличии протеинурии. Протеинурия >30 г/день встречается в 2–5 раз чаще, чем у не-ВИЧ-инфицированных пациентов [34].

В ходе исследования EuroSIDA было выявлено, что ХБП появляется у относительно небольшого количества ВИЧ-инфицированных пациентов. EuroSIDA является проспективным когортным исследованием, начатым в 1994 году и в настоящее время включающим 16 599 ВИЧ-инфицированных больных, наблюдающихся в 103 центрах различных стран [35]. С января 2004 года для всех больных рутинно регистрируются данные о креатинине плазмы крови. В данный анализ включались больные, для которых были известны результаты как минимум трех анализов на креатинин плазмы

крови и вес/рост тела. СКФ рассчитывалась по клиренсу креатинина, а диагноз ХБП считался подтвержденным при уровне рассчитанной СКФ 60 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup>, зарегистрированном не менее 2 раз с промежутком  $\geq 3$  месяцев либо при снижении СКФ на  $\geq 25\%$  у больных с исходной СКФ, равной 60 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup>. В анализ были включены 6843 пациента, общая длительность наблюдения за которыми составила 21 482 человеко-лет (медиана наблюдения — 3,7 года). За это время ХБП была диагностирована у 225 (3,3%) больных, и ее прогрессирование проходило постепенно. Исследователи обнаружили сильную связь между риском развития ХБП и длительностью приема тенофовира, индинавира, атазанавира и лопинавира/ритонавира, а также менее сильную, но статистически значимую связь с длительностью приема эфавиренза, абакавира, зидовудина и ставудина. Каждый дополнительный год приема тенофовира увеличивал заболеваемость ХБП на 16%, лопинавира/ритонавира — на 8%, индинавира — на 11% и атазанавира — на 22% ( $p < 0,05$  для всех показателей). Одновременный прием тенофовира и атазанавира в течение года увеличивал заболеваемость ХБП на 41%. Для остальных антиретровирусных препаратов риск увеличения заболеваемости был минимальным: для абакавира — 4%, эфавиренза — 5% и ставудина — 3% ( $p > 0,05$ ).

К другим факторам риска развития ХБП были отнесены: стадия СПИДа, женский пол, более старший возраст, сахарный диабет, артериальная гипертензия и гепатит С. И напротив, риск развития ХБП был тем ниже, чем выше была исходная СКФ. Исследователями было отмечено, что через 24 месяца терапии тенофовиром отмечался лишь небольшой дополнительный рост заболеваемости ХБП у больных, которые продолжали его принимать, в то время как при приеме лопинавира/ритонавира влияние последнего на СКФ отмечалось только у больных, принимавших его  $\geq 36$  месяцев. Исследователи также попытались определить, насколько стойким было влияние различных нефротоксичных антиретровирусных препаратов на функции почек. Они обнаружили, что у пациентов, которые начали прием атазанавира и лопинавира, но не принимали их в текущем времени, не отмечалось повышения заболеваемости ХБП. Влияние тенофовира и индинавира было более стойким. У больных, которые принимали тенофовир в прошлом и прекратили его прием в течение последних 12 месяцев (вероятно, по причине нарушений со стороны

почек), риск развития ХБП был повышен в 4 раза по сравнению с больными, никогда не принимавшими препарат. У больных, которые прекратили прием тенофовира 12 месяцев назад, риск ХБП был повышен только на 12%. Риск развития ХБП при текущем приеме тенофовира был повышен в 2 раза. Через 12 месяцев после постановки диагноза ХБП у 23,3% (95% ДИ: 16,1–30,5) больных функции почек пришли в норму.

Как показало исследование, кроме традиционных факторов риска, вероятность развития ХБП повышает прием таких антиретровирусных препаратов, как тенофовир, индинавир, атазанавир и лопинавир. При отмене нефротоксичных препаратов функции почек у большинства больных восстанавливаются. При этом обратимость поражения почек при приеме тенофовира остается под вопросом. Так как исходное состояние почек оказывает большое влияние на вероятность развития ХБП при приеме нефротоксичных антиретровирусных препаратов, оно должно учитываться при подборе индивидуальных схем АРВТ [36, 37].

С нарушением структуры и функции почек связывают такое осложнение АРВТ, как умеренная или тяжелая гипокалиемия, сохраняющаяся в течение нескольких недель. У пациентов с хроническим истощением запасов калия в организме наблюдаются такие симптомы, как никтурия, полиурия и полидипсия. Утрату способности почки концентрировать мочу рассматривают как самое распространенное функциональное нарушение. Самые ранние морфологические проявления поражения почек, индуцируемого гипокалиемией, — многочисленные вакуоли в клетках почечного эпителия, главным образом в проксимальных и дистальных извитых канальцах. Размер клубочков уменьшается вследствие склеротических процессов. Все еще существуют противоречивые мнения относительно того, действительно ли длительный или рецидивирующий дефицит калия в организме приводит к необратимому тубулоинтерстициальному фиброзу, сморщиванию и атрофии почек. Cirino С.М. и Кап V.L. (2006) описали развитие гипокалиемии, обусловленной приемом тенофовира, у 40 пациентов. Факторами риска гипокалиемии являлись: одновременное применение ритонавира или диданозина, низкая мышечная масса и длительность использования тенофовира. Следует отметить, что гипокалиемия может быть глубокой и опасной для жизни. После прекращения приема тенофовира у большинства пациентов (66%) отмечается вос-

становление или улучшение функции почек, однако были зарегистрированы четыре случая летального исхода [38].

К развитию ХБП и, соответственно, к хронической почечной недостаточности предрасполагают метаболические нарушения и артериальная гипертензия, появление которых часто сопровождается АРВТ. В литературе отмечают, что при приеме ингибиторов протеазы и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы возможно развитие инсулинорезистентности, гиперлипидемии и сахарного диабета. Ингибиторы протеазы могут остро и обратимо подавлять инсулинозависимый транспорт глюкозы, что приводит к инсулинорезистентности и снижает толерантность к глюкозе. Подобные метаболические нарушения способствуют развитию ХБП (например, диабетической нефропатии, атеросклеротическому поражению сосудов почек). Так, Voffa J.J. (2007) описал развитие симптоматического стеноза почечных артерий у молодых пациентов с хорошо контролируемой ВИЧ-инфекцией [39].

Частой причиной ХБП у ВИЧ-инфицированных пациентов являются вторичные поражения почек, обусловленные оппортунистическими инфекциями и вторичными заболеваниями в стадии СПИДа, коинфекцией вирусами гепатитов В и С, нефротоксическим действием лекарственных и психоактивных препаратов, токсическими и метаболическими последствиями АРВТ, с последующим развитием гломеруло-нефрита или тубулоинтерстициального нефрита, гипертензивного нефроангиосклероза, атеросклеротической реноваскулярной болезни, диабетической гломерулопатии, АА-амилоидоза [4, 40–42].

При лечении оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных пациентов широко используют лекарственные препараты, многие из которых по своей природе нефротоксичны. К таким препаратам относятся: антибиотики (аминогликозиды, цефалоспорины, тетрациклин), противогрибковые (амфотерицин В), противовирусные препараты для лечения цитомегаловирусной (цидофовир, фоскарнет, ганцикловир) и герпетической (ацикловир) инфекций, пневмоцистной пневмонии (котримоксазол, пентамидин) и химиотерапия при онкологических заболеваниях.

Также к факторам риска ХБП можно отнести мужской пол, принадлежность к афроамериканцам (риск возникновения ХБП в 3,4–6 раз выше, чем у белой расы), артериальная гипертензия, коинфекция ХГС+ВИЧ, ВИЧ-индикаторные заболевания, применение АРВТ, высокий уровень РНК

ВИЧ и генетическая предрасположенность (гомозиготы по генам белков апо L и апо А-1). По данным, полученным учеными из Северной Америки, за период с 2000 по 2009 год количество случаев возникновения ХБП у 38 354 ВИЧ-инфицированных пациентов в возрасте от 18 до 80 лет снизилось с 532 до 303 на 100 000 пациенто-лет (у пациентов-афроамериканцев) и со 138 до 34 на 100 000 пациенто-лет (у пациентов белой расы) на фоне проводимого лечения (диализ или трансплантация почки). Из 38 354 пациентов, участвовавших в исследовании, у 822 был установлен вероятный диагноз ХБП, 75% из них имели благоприятный прогноз, а 4 пациентам прогноз не был дан из-за потери медицинской документации. Также в ходе исследования было доказано, что риск возникновения ХБП, даже оставаясь очень высоким у ВИЧ-инфицированных пациентов, снижается при применении АРВТ. Неизвестно, сколько случаев ВАН привели к возникновению ХБП [12, 13].

*Коморбидность и хроническая болезнь почек при ВИЧ-инфекции.* На современном этапе эпидемии ВИЧ-инфекции коморбидные хронические заболевания почек являются растущим бременем для популяции ВИЧ-инфицированных людей. В этой популяции широко распространены традиционные факторы риска развития ХБП, включая принадлежность к черной расе, сахарный диабет, артериальную гипертензию и коинфекцию с ВГС, что затрудняет оценить и выделить вклад ВИЧ-инфекции в развитие почечной патологии. В исследовании, проведенном рядом исследовательских групп, показано, что сахарный диабет оказал дополнительное влияние на риск развития и прогрессирования ХБП при ВИЧ-инфекции (рис. 2) [43, 44].

Вирусный гепатит С также связан с повышенным риском заболевания почек у лиц, инфицированных ВИЧ/ВГС [45, 46]. Коинфекция ВИЧ+ВГС у ВИЧ-инфицированных пациентов встречается в среднем у 70,3% [47], но может варьировать от 7% (половой путь передачи) до 80 [48] или 90% при инъекционном пути передачи [49]. Вместе с тем не определены влияния путей инфицирования ВИЧ и вирусным гепатитом С, использования инъекционных наркотиков или других факторов на степень риска заболевания почек. Некоторые исследователи указывают на ассоциацию между повышенным риском заболевания почек и вирусной активностью ВГС; в других исследованиях такая связь не прослеживалась [50, 51]. Показана тесная связь между вирусемией ВГС и повышенным риском разви-

тия ХБП, тогда как, по данным North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design (NA-ACCORD), повышенный риск развития был связан с самой ВГС-инфекцией, независимо от количества РНК вируса гепатита С [52].

Поражение почек при коинфекции вирусом гепатита С патогенетически связано с развивающейся смешанной криоглобулинемией, которая клинически проявляется пальпируемой пурпурой, снижением уровня комплемента и нарушением функции почек с гематурией и протеинурией, при этом может развиваться ОПН и/или нефротический синдром. Также Miyajima I. et al. (2013) было показано, что инфицированность ВГС увеличивает риск атеросклероза и инсулинорезистентности, которые являются факторами риска ХБП [53].

Bartlett et al. рекомендована такая тактика диагностики и ведения пациента с коинфекцией ВГС+ВИЧ: обнаружение вируса гепатита С (положительный результат иммуноферментного анализа + обнаружение РНК ВГС); поражение почек, проявляющееся гематурией и протеинури-

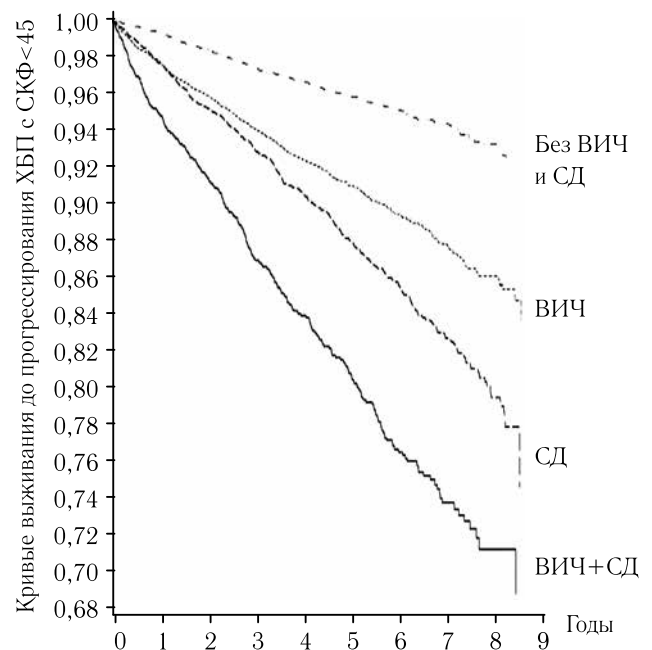


Рис. 2. Синергичное влияние ВИЧ-инфекции и сахарного диабета на прогрессирование ХБП (Medapalli R.K. et al., 2012) [43]

ей, выраженность которых может соответствовать диагностическим критериям нефротического синдрома; снижение уровня комплемента; обнаружение в почечном биоптате иммунных комплексов, содержащих антигены ВГС; циркулирующие криоглобулины в крови ± биопсия элементов кожной сыпи. Метод выбора лечения: комбинация



пегилированного интерферона с рибавирином, но рибавирин не рекомендуется применять при клиренсе креатинина <50 мл/мин, поскольку в этом случае резко повышается риск побочных эффектов (например, развития гемолитической анемии). Некоторые специалисты рекомендуют применять в остром периоде заболевания кортикостероиды и плазмаферез. При прогрессировании почечной недостаточности и/или протеинурии нефротического характера некоторые специалисты рекомендуют терапию циклофосфамидом или ритуксимабом [29].

Несмотря на то, что у некоторых пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС, получавших лечение по поводу вирусного гепатита, отмечалось улучшение течения ХБП, влияние более широкого применения противовирусного лечения ВГС на риск развития заболеваний почек при коинфекции ВИЧ/ВГС остается неясным. Безусловно, в клинической практике необходимо знать и учитывать потенциальные лекарственные взаимодействия между противовирусными препаратами прямого действия и антиретровирусной терапией при лечении таких пациентов.

В дополнение к традиционным факторам риска заболевания почек (пожилой возраст, сахарный диабет, гепатит С и/или заболевания печени) ВИЧ-ассоциированные факторы риска также включают СПИД-индикаторные заболевания, низкий уровень CD4 (<200 клеток/мкл) и высокий уровень мРНК ВИЧ в плазме, а также использование АРВТ (индинавир, тенофовир и невирапин). Установлен риск возникновения ОПН при развитии синдрома восстановления иммунного ответа в сочетании с туберкулезом [11].

Некоторые исследователи описывают поражение почек у ВИЧ-инфицированных пациентов полиомавирусом, семейства *Polyomaviridae*, видов ВК и JC. ВК-вирус встречается в 60–90% случаев. В основном болеют дети. Поражение почек возможно при воздействии полиомавируса ВК. Полиомавирусная инфекция широко распространена (60–100% населения являются серопозитивными); вирус локализуется в В-клетках, в переходном эпителии, а также в тубулярном эпителии почек, инфицирование не сопровождается возникновением воспалительных изменений. Активация вируса ВК наблюдается при подавлении Т-клеточного иммунитета. В связи с этим полиомавирусная инфекция ассоциируется с поражением почечного трансплантата, нефропатией при

ВИЧ-инфекции. Описаны также случаи интерстициального нефрита у лиц с другими причинами иммунодепрессивного синдрома. Однако появились данные об ассоциации гематурии с инфекцией вирусом ВК в отсутствие иммунодефицитного состояния. Известны также случаи активации инфекции у больных, страдающих сахарным диабетом и диабетической нефропатией [54].

ВИЧ-инфекция на стадии вторичных заболеваний резко увеличивает риск развития активного туберкулеза, при этом доля больных, имеющих ВИЧ-инфекцию и туберкулез, по данным отечественных и зарубежных авторов, составляет более половины случаев [55–58]. Активный туберкулез имеет множество клинико-рентгенологических, морфологических особенностей, которые зависят от выраженности иммунодефицита. В связи с этим поражение почек при коинфекции ВИЧ/туберкулез изучалось многими учеными. Так, в Волгограде в 2004–2012 годах было проведено исследование причин смерти и патоморфологических характеристик органов при туберкулезе, ассоциированном с ВИЧ-инфекцией, которое выявило наличие специфических изменений в почках в 42% случаев. Изменения чаще всего обнаруживались под и над капсулой, также встречались туберкулезный папиллит (12%) и кавернозный туберкулез (1%) [59, 60].

**Заключение.** Таким образом, при ВИЧ-инфекции наблюдаются самые разнообразные формы поражения почек, которые имеют большое эпидемиологическое и клиническое значение. Несмотря на применение антиретровирусной и сопутствующей терапии, в структуре причин поражения почек ВИЧ-инфицированных пациентов сохраняется высокая роль ВИЧ, вирусных поражений, вызванных ВГС, полиомавирусом и другими вирусами, микобактериозов, иммунных повреждений. Ключевой тенденцией в клинической картине являются рост заболеваемости ХБП, нередкие случаи ОПН и быстрое развитие хронической почечной недостаточности при отсутствии этиотропной и патогенетической терапии. В последние годы активно изучается роль коморбидной патологии как причины поражения почек при ВИЧ-инфекции: сахарный диабет, артериальная гипертензия, атеросклероз, системное воспаление, возраст. Выраженная иммуносупрессия и выраженная вирусная активность ВИЧ ассоциируются с повышенным риском развития заболеваний почек у ВИЧ-инфицированных пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Беляков Н.А., Рассохин В.В., Трофимова Т.Н., Степанова Е.В., Пантелеев А.М., Леонова О.Н., Бузунова С.А., Коновалова Н.В., Миличкина А.М., Тотолян А.А. Коморбидные и тяжелые формы ВИЧ-инфекции в России // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2016. Т. 8, № 3. С. 9–24. [Belyakov N.A., Rassokhin V.V., Trofimova T.N., Stepanova E.V., Panteleev A.M., Leonova O.N., Buzunova S.A., Konovalova N.V., Milichkina A.M., Totolyan A.A. Comorbid and severe forms of HIV infection in Russia. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2016, Vol. 8, No. 3, pp. 9–24 (In Russ.)].
2. Леонова О.Н., Степанова Е.В., Беляков Н.А. Тяжелые и коморбидные состояния у больных с ВИЧ-инфекцией: анализ неблагоприятных исходов // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2017. Т. 9, № 1. С. 55–64. [Leonova O.N., Stepanova E.V., Belyakov N.A. Severe comorbid conditions in patients with HIV infection: analysis of adverse outcomes. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2017, Vol. 9, No. 1, pp. 55–64 (In Russ.)].
3. Беляков Н.А., Рассохин В.В., Леонова О.Н., Степанова Е.В., Бобрешова А.С. Интегральная оценка тяжести состояния больного на фоне коморбидности при ВИЧ-инфекции // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2017. Т. 9, № 3. С. 47–53. [Belyakov N.A., Rassokhin V.V., Leonova O.N., Stepanova E.V., Bobreshova A.S. Integral estimation of the patient' condition severity against the background of comorbidity in HIV infection. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2017, Vol. 9, No. 3, pp. 47–53 (In Russ.)].
4. Нефрология: национальное руководство / Под ред. Н.А.Мухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 720 с. [Nephrology: national manual. Ed. N.A.Mukhina. Moscow: GEOTAR-Media, 2009, 720 p. (In Russ.)].
5. URL: <https://spid-vich-zppp.ru/statistika/ofitsialnaya-statistika-vich-spид-rf-2016.html>.
6. Infectious Disease and Nephrology Region Medscape. 2015, *NephMadness*.
7. Kimmel P.L., Barisoni L., Kopp J.B. Pathogenesis and treatment of HIV-associated renal diseases: lessons from clinical and animal studies, molecular pathologic correlations, and genetic investigations. *Ann. Intern. Med.*, 2003, No. 139, pp. 214–226 [PubMed].
8. Ющук Н.Д., Волгина Г.В., Томилина Н.А., Гаджихулиева М.М., Кочарян К.А. Нефротоксические эффекты высокоактивной антиретровирусной терапии (Обзор литературы) // Нефрология и диализ. 2010. Т. 12, № 3. С. 154–163. [Yushchuk N.D., Volgina G.V., Tomilina N.A., Gadzhikulieva M.M., Kocharyan K.A. Nephrotoxic effects of highly active antiretroviral therapy (Literature Review). *Nephrology and Dialysis*, 2010, Vol. 12, No. 3, pp. 154–163 (In Russ.)].
9. Agnes B. Fogo, MD, Mark A. Lusco, MD, Behzad Najafian, MD, and Charles E. Alpers, MD. Eds. *AJKD. Atlas of Renal Pathology: HIV-Associated Immune Complex Kidney Disease (HIVICK)*.
10. Национальные клинические рекомендации «Хроническая болезнь почек у ВИЧ-инфицированных пациентов (причины, диагностика, принципы ведения)» / Г.В.Волгина, М.М.Гаджихулиева. М., 2015. [National clinical guidelines «Chronic kidney disease in HIV-infected patients (causes, diagnosis, principles of management)». Eds. G.V.Volgina, M.M.Gadzhikulieva. Moscow, 2015 (In Russ.)].
11. HIV-1 and Kidney Cells: Better Understanding of Viral Interaction. Joanna Mikulak and Pravin C.; Factors associated with renal dysfunction within an urban HIV-infected cohort in the era of highly active antiretroviral therapy. Ed. E.T.Overton et al. *HIV Med.*, 2009, Vol. 10, pp. 343–350.
12. Abraham A.G., Althoff K.N., Jing Y., Estrella M.M., Kitahata M.M., Wester C.W., Bosch R.J., Crane H., Eron J., Gill M.J., Horberg M.A., Justice A.C., Klein M., Mayor A.M., Moore R.D., Palella F.J., Parikh C.R., Silverberg M.J., Golub E.T., Jacobson L.P., Napravnik S., and Lucas G.M. End-Stage Renal Disease Among HIV-Infected Adults in North America. *Clinical Infectious Diseases*, 2015, Vol. 60 (6), pp. 941–949.
13. Bruggeman L.A., Bark C., Kalayjian R.C. HIV and the Kidney. *Curr. Infect. Dis. Rep.*, 2009, Vol. 11 (6), pp. 479–485.
14. Laurinavicius A., Rennke H.G. Collapsing glomerulopathy — a new pattern of renal injury. *Semin. Diagn. Pathol.*, 2002, Vol. 19 (3), pp. 106–115.
15. Kopp J.B., Smith M.W., Nelson G.W., Johnson R.C., Freedman B.I., Bowden D.W., Oleksyk T., McKenzie L.M., Kajiyama H., Ahuja T.S., Berns J.S., Briggs W., Cho M.E., Dart R.A., Kimmel P.L., Korbet S.M., Michel D.M., Mokrzycki M.H., Schelling J.R., Simon E., Trachtman H., Vlahov D., Winkler C.A. MYH9 is a major-effect risk gene for focal segmental glomerulosclerosis. *Nat. Genet.*, 2008, No. 40, pp. 1175–1184.
16. Мухин Н.А., Фомин В.В. ВИЧ-ассоциированная нефропатия: стратегии диагностики и лечения // Клиническая нефрология. 2010. № 4. С. 69–75. [Mukhin N.A., Fomin V.V. HIV-associated nephropathy: strategies for diagnosis and treatment. *Clinical Nephrology*, 2010, No. 4, pp. 69–75 (In Russ.)].
17. Huber T.B., Reinhardt H.C., Exner M., Burger J.A., Kerjaschki D., Saleem M.A., Pavenstädt H. Expression of functional CCR and CXCR chemokine receptors in podocytes. *J. Immunol.*, 2002, No. 168, pp. 6244–6252 [PubMed].
18. Haraouse J.M., Kunsch C., Hartle H.T., Laughlin M.A., Hoxie J.A., Wigdahl B., Gonzalez-Scarano F. CD4-independent infection of human neural cells by immunodeficiency virus, type 1. *J. Virol.*, 1989, No. 63, pp. 2527–2533 [PMC free article] [PubMed].
19. Tokizawa S., Shimizu N., Hui-Yu L., Deyu F., Haraguchi Y., Oite T., Hoshino H. Infection of mesangial cells with HIV and SIV: identification of GPR1 as a coreceptor. *Kidney Int.*, 2000, No. 58, pp. 607–617 [PubMed].
20. Lucas G.M., Ross M.J., Stock P.G. et al. Executive summary: clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease in patients infected with HIV: 2014 update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.*, 2014, No. 59 (9), pp. 1203–1207.

21. Meneses G.C., Cavalcante M.G., Da Silva Junior G., Martins A.M., Neto R.D., Liborio A., Daher E. Endothelial glycocalyx damage and renal dysfunction in HIV patients receiving combined antiretroviral therapy. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, 2017, Mar 6.
22. Stokes M.B., Chawla H., Brody R.I. et al. Immune complex glomerulonephritis in patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Am. J. Kidney Dis.*, 1997, No. 29, pp. 514–525.
23. Roe J., Campbell L.J., Ibrahim F. et al. HIV care and the incidence of acute renal failure. *Clin. Infect. Dis.*, 2008, No. 47, pp. 242–249.
24. Choi A.I., Li Y., Parikh C., Volberding P.A., Shlipak M.G. Long-term clinical consequences of acute kidney injury in the HIV-infected. *Kidney Int.*, 2010, No. 78 (5), pp. 478–485.
25. Li Y., Shlipak M.G., Grunfeld C., Choi A.I. Incidence and risk factors for acute kidney injury in HIV infection. *Am. J. Nephrol.*, 2012, No. 35 (4), pp. 327–334.
26. Nadkarni G.N., Patel A.A., Yacoub R. et al. The burden of dialysis-requiring acute kidney injury among hospitalized adults with HIV infection: a nationwide inpatient sample analysis. *AIDS*, 2015, No. 29 (9), pp. 1061–1066.
27. Franceschini N., Napravnik S., Eron J. Jr., Szczech L.A., Finn W.F. Incidence and etiology of acute renal failure among ambulatory HIV infected patients. *Kidney Int.*, 2005, No. 67 (4), pp. 1526–1531.
28. Braun D.L., Kouyou R.D., Balmer B., Grube C., Weber R., Günthard H.F. Frequency and spectrum of unexpected clinical manifestations of primary HIV-1 infection. *Clin. Infect. Dis.*, 2015, May 19.
29. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции / Дж.Бартлетт, Дж.Галлант, П.Фам. М.: Р.Валент, 2010. 490 с. [Clinical aspects of HIV infection. Eds. J.Bartlett, J.Gallant, P.Pham. Moscow: R.Valent, 2010, 490 p. (In Russ.)].
30. Wyatt C.M. Acute renal failure in hospitalized patients with HIV: risk factors and impact on in-hospital mortality. *AIDS*, 2006, Vol. 20 (4), pp. 561–565.
31. Беляков Н.А., Багненко С.Ф., Дубикайтис П.А., Алимов Р.Р., Виноградова Т.Н. Результаты десятилетнего выявления ВИЧ-инфекции в стационаре скорой медицинской помощи // Медицинский академический журнал. 2014. Т. 14, № 2. С. 48–54. [Belyakov N.A., Bagnenko S.F., Dubikaitis P.A., Alimov R.R., Vinogradova T.N. The results of a decade of HIV-infection in the hospital medical emergency. *Medical Academic Journal*, 2014, Vol. 14, No. 2, pp. 48–54 (In russ.)].
32. Багненко С.Ф., Дубикайтис П.А., Минаева Н.В., Рассохин В.В., Беляков Н.А. Структура обращений ВИЧ-инфицированных больных в стационар скорой помощи // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2011. Т. 3, № 3. С. 81–87. [Bagnenko S.F., Dubikaitis P.A., Minaeva N.V., Rassokhin V.V., Belyakov N.A. The structure of treatment of HIV infected patients in an emergency hospital. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2011, Vol. 3, No. 3, pp. 81–87 (In Russ.)].
33. Daudon M., Estepa L., Viard J.P. et al. Urinary stones in HIV-1-positive patients treated with indinavir. *Lancet*, 1997, Vol. 349, pp. 1294–1295.
34. Colomba C., Siracusa L., Madonia S., Bonura S., Rubino R. Irreversible acute renal failure and cholestatic hepatitis following therapy with indomethacin in a HIV-naive patient with pericarditis: a case report. *Infez. Med.*, 2014, No. 22 (3), pp. 247–249.
35. Lazarus Jeffrey V., Laut K.G., Safreed-Harmon K., Peters L., Johnson M., Fätkenheuer G., Khromova I., Vandekerckhove L., Maciejewska K., Radoi R., Lisa Ridolfo A., Mocroft A. Disparities in HIV clinic care across Europe: Findings from the EuroSIDA clinic survey. *BMC Infectious Diseases*, 2016, No. 16, pp. 335.
36. Karras A., Lafaurie M., Furco A. et al. Tenofovir-related nephrotoxicity in human immunodeficiency virus-infected patients: three cases of renal failure, Fanconi syndrome, and nephrogenic diabetes insipidus. *Clin. Infect. Dis.*, 2003, Vol. 36 (8), pp. 1070–1073.
37. Mocroft Amanda, Kirk Ole, Reiss Peter, De Wit Stephane, Sedlacek Dalibor, Beniowski Marek, Gatell Jose, Phillips Andrew N., Ledergerber Bruno, Lundgren Jens D. Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. *AIDS*, 2010, No. 24, pp. 1667–1678.
38. Cirino C.M., Kan V.L. Hypokalemia in HIV patients on tenofovir. *AIDS*, 2006, No. 20, pp. 1671–1673.
39. Boffa J.J. Stenose atheromateuse de l'artere renale chez le jeune patient VIH. *Nephrol. Ther.*, 2007, Vol. 5, pp. 303.
40. Нефрология. Основы диагностики / Под ред. В.П.Терентьева. Ростов-на-Дону: Феникс, 2003. [Nephrology. Bases of diagnostics. Ed. V.P.Terentyev. Rostov-on-don: Phoenix, 2003 (In Russ.)].
41. Национальные рекомендации по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией (клинический протокол). М., 2015. [National guidelines for dispensary observation and treatment of patients with HIV infection (clinical Protocol). Moscow, 2015 (In Russ.)].
42. Clinical Practice Guideline for the Management of Chronic Kidney Disease in Patients Infected With HIV: 2014 Update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America.
43. Medapalli R.K., Parikh C.R., Gordon K. et al. Comorbid diabetes and the risk of progressive chronic kidney disease in HIV-infected adults: data from the Veterans Aging Cohort Study. *AIDS*, 2012, No. 60 (4), pp. 393–399.
44. Mallipattu S.K., Liu R., Zhong Y. et al. Expression of HIV transgene aggravates kidney injury in diabetic mice. *Kidney Int.*, 2013, No. 83 (4), pp. 626–634.
45. Soriano V., Rodriguez-Rosado R., Garcia-Samaniego J. Management of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS*, 1999, No. 13, pp. 539–546.
46. Wyatt C.M., Malvestutto C., Coca S.G., Klotman P.E., Parikh C.R. The impact of hepatitis C virus coinfection on HIV-related kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *AIDS*, 2008, No. 22 (14), pp. 1799–1807.

47. Гаджикулиева М.М., Ющук Н.Д., Мартынов Ю.В., Волгина Г.В. Частота маркеров и факторы риска повреждения почек при ВИЧ-инфекции // Здоровье населения и среда обитания. 2011. № 6. С. 33–35. [Gadzhikulieva M.M., Yushchuk N.D., Martynov Yu.V., Volgina G.V. Frequency markers and risk factors of renal damage in HIV infection. *Health of the Population and Habitat*, 2011, No. 6, pp. 33–35 (In Russ.)].
48. URL: <http://www.roche.ru/home/zaboljevanija/virusologija/koinfjezija-vitch-vg.html>.
49. Haydon G.H., Flegg P.J., Blair C.S. et al. The impact of chronic hepatitis C virus infection on HIV disease and progression in intravenous drug users. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 1998, No. 10 (6), pp. 485–489.
50. Mocroft A., Neuhaus J., Peters L. et al. Hepatitis B and C co-infection are independent predictors of progressive kidney disease in HIV-positive, antiretroviral-treated adults. *PLoS One*, 2012, No. 7 (7), pp. e40245.
51. Peters L., Grint D., Lundgren J.D. et al. Hepatitis C virus viremia increases the incidence of chronic kidney disease in HIV-infected patients. *AIDS*, 2012, No. 26 (15), pp. 1917–1926.
52. Lucas G., Jing Y., Sulkowski M. et al. Hepatitis C co-infection and the risk of chronic kidney disease in HIV+ individuals: Does hepatitis C Viremia matter? [Abstract 718]. *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. March 3–6, 2013, Atlanta, Georgia*.
53. Miyajima I., Kawaguchi T., Fukami A., Nagao Y., Adachi H., Sasaki S. et al. Chronic HCV infection was associated with severe insulin resistance and mild atherosclerosis: a population-based study in an HCV hyperendemic area. *J. Gastroenterol.*, 2013, No. 48, pp. 93–100. DOI: 10.1007/s00535-012-0610-3.
54. Коротяев А.И. Медицинская микробиология, иммунология и вирусология, СПб.: СпецЛит, 2002. [Korotyayev A.I. Medical Microbiology, immunology and Virology. *Saint-Petersburg: Spetslit*, 2002 (In Russ.)].
55. Манина В.В., Старшинова А.А., Пантелеев А.М. Туберкулез и ВИЧ-инфекция: эпидемическая ситуация в России и в мире за последние десять лет, особенности выявления и диагностики // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2017. Т. 9, № 4. С. 7–16. [Manina V.V., Starshinova A.A., Panteleev A.M. Tuberculosis and HIV infection: epidemiological situation in Russia and in the world over the last ten years, particularly for detection and diagnosis. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2017, Vol. 9, No. 4, pp. 7–16 (In Russ.)].
56. Туберкулез и ВИЧ-инфекция: ведение больных с коинфекцией / Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ (обновленная версия, 2013). Копенгаген, 2013. 52 с. [Tuberculosis HIV: management of patients with coinfection: Clinical Protocol for the Who European region (updated version, 2013). *Copenhagen*, 2013, 52 p.
57. Global tuberculosis report. *Geneva: WHO*, 2017.
58. Зими́на В.Н., Кошечкин В.А., Кравченко А.В. Туберкулез и ВИЧ-инфекция у взрослых: руководство. М: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 222 с. [Zimina V.N., Koshechkin V.A., Kravchenko A.V. Tuberculosis and HIV infection in adults: a guide. *Moscow: GEOTAR-Media*, 2014, 222 p. (In Russ.)].
59. Быхалов Л.С., Седова Н.Н., Деларю В.В., Богомолова Н.В., Голуб Б.В., Губанова Е.И., Гуров Д.Ю., Даниленко В.И., Замараев В.С., Кашина Н.П., Маланин Д.А., Матвеев О.В., Маслова Е.А., Самусев Р.П., Хлопонин П.А. Причины смерти и патоморфологическая характеристика органов при туберкулезе, ассоциированном с ВИЧ-инфекцией // Вестник ВолГМУ. 2013. № 3 (47). С. 64–68. [Bykhalov L.S., Sedova N.N., Delarue V.V., Bogomolova N.V., Golub B.V., Gubanova E.I., Gurov D.Yu., Danilenko V.I., Zamaraev V.S., Kashina N.P., Malanin D.A., Matveev O.V., Maslova E.A., Samusev R.P., Khloponin P.A. Causes of death and pathological characteristics of organs in tuberculosis associated with HIV infection. *Bulletin VolGMU*, 2013, No. 3 (47), pp. 64–68 (In Russ.)].
60. Цинзерлинг В.А. ВИЧ-инфекция и туберкулез. Проблемы клинико-морфологических совпадений // Медицинский академический журнал. 2013. Т. 13, № 4. С. 87–91. [Zinserling V.A. HIV infection and tuberculosis. Problems of clinical and morphological matches. *Medical Academic Journal*, 2013, Vol. 13, № 4, pp. 87–91 (In Russ.)].

Статья поступила 07.03.2018 г.

Контактная информация: Бобровицкая Татьяна Михайловна, e-mail: t-bobrovitskaya@mail.ru.

**Коллектив авторов:**

Рассохин Вадим Владимирович — д.м.н., профессор кафедры социально-значимых инфекций ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» МЗ РФ; в.н.с. ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; зав. лабораторией хронических вирусных инфекций отдела экологической физиологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12, e-mail: gas-doc@mail.ru;  
Бобровицкая Татьяна Михайловна — студентка ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2, e-mail: t-bobrovitskaya@mail.ru.