

## АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ANALYTICAL REVIEW

УДК 616.6:616.98

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2022-14-1-25-36>

### ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ, КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ И РОЛЬ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

© <sup>1,2</sup>И. Т. Муркамилов\*, <sup>3</sup>К. А. Айтбаев, <sup>4</sup>В. В. Фомин, <sup>2</sup>Ж. А. Муркамилова, <sup>5</sup>Ф. А. Юсупов, <sup>6</sup>А. И. Счастливенко<sup>1</sup>Кыргызская государственная медицинская академия имени И. К. Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызстан<sup>2</sup>Кыргызско-Российский Славянский университет, г. Бишкек, Кыргызстан<sup>3</sup>Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и медицины, г. Бишкек, Кыргызстан<sup>4</sup>Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, Москва, Россия<sup>5</sup>Ошский государственный университет, г. Ош, Кыргызстан<sup>6</sup>Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Беларусь

В обзоре анализируются распространенность и патогенетические аспекты ВИЧ-инфекции. Изложены основные клинико-морфологические варианты поражения почек при ВИЧ-инфекции. Распространенность поражения почек при ВИЧ-инфекции составляет 20–30%, которые представлены такими клинико-морфологическими вариантами как ВИЧ-ассоциированная нефропатия (ВАН), иммунокомплексная ВИЧ-ассоциированная болезнь почек, а также тромботическая микроангиопатия. У лиц с ВИЧ-инфекцией, не находящихся на антиретровирусной терапии (АРТ), наиболее распространенным типом почечных заболеваний является ВАН. Снижение количества CD4+ клеток, высокая вирусная нагрузка, пожилой возраст и наличие патологии почек у ближайших родственников являются факторами риска развития ВАН. Специфическими факторами риска поражения почек при ВИЧ-инфекции считаются прием антиретровирусных препаратов (тенофовир), бесконтрольное применение которого сопровождается канальцевой дисфункцией. При ВИЧ-инфекции степень иммунодефицита коррелирует с тяжестью поражения почек. Наиболее частыми гистопатологическими проявлениями поражения почек у лиц с ВИЧ-инфекцией являются фокально-сегментарный гломерулосклероз, мембранопрролиферативный гломерулонефрит, иммуноглобулин А-нефропатия и мезангиопрролиферативный гломерулонефрит. Артериальная гипертензия, нефротический синдром и сниженное число CD4+ клеток служат предвестниками почечной недостаточности при ВИЧ-инфекции. У лиц с ВИЧ-инфекцией, находящихся на АРТ, появление гипокалиемии, ноктурии, полиурии, микрогематурии и/или субнефротической протеинурии свидетельствуют о тубулоинтерстициальном поражении. Для оценки суммарной фильтрационной функции почек у лиц с ВИЧ-инфекцией наиболее приемлемой является формула СКД-ЕРІ.

**Ключевые слова:** ВИЧ, вирионы, CD4-лимфоциты, иммунная система, ВИЧ-инфекция, распространенность, антиретровирусная терапия, поражение почек, ВИЧ-ассоциированная нефропатия, тромботическая микроангиопатия

\*Контакт: Муркамилов Илхом Торобекович, [murkamilov.i@mail.ru](mailto:murkamilov.i@mail.ru)

### KIDNEY DAMAGE IN HIV INFECTION: PATHOGENETIC ASPECTS, CLINICAL AND MORPHOLOGICAL VARIANTS AND THE ROLE OF ANTIRETROVIRAL THERAPY

© <sup>1,2</sup>I. T. Murkamilov\*, <sup>3</sup>K. A. Aitbaev, <sup>4</sup>V. V. Fomin, <sup>2</sup>G. A. Murkamilova, <sup>5</sup>F. A. Yusupov, <sup>6</sup>A. I. Schastlivenko<sup>1</sup>Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyzstan<sup>2</sup>Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyzstan<sup>3</sup>Scientific Research Institute of Molecular Biology and Medicine, Bishkek, Kyrgyzstan<sup>4</sup>Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia<sup>5</sup>Osh State University, Osh, Kyrgyzstan<sup>6</sup>Vitebsk State Order of Peoples Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus

The review analyzes the prevalence and pathogenetic aspects of HIV infection. The main clinical and morphological variants of kidney damage in HIV infection are outlined. The prevalence of kidney damage in HIV infection is 20–30%, which are represented by such clinical and morphological variants as HIV-associated nephropathy (VAN), immunocomplex HIV-associated kidney disease, and thrombotic microangiopathy. In patients with HIV infection who are not treated with antiretroviral therapy (ART) the most common type of kidney disease is HIVAT. A decrease in the number of CD4+ cells, high viral load, advanced age, and the presence of kidney pathology in the next of kin are risk factors for the development of HIVAT. Specific risk factors for kidney damage in HIV infection are the use of antiretroviral drugs (tenofovir), the uncontrolled use of which is accompanied by tubular dysfunction. In HIV infection, the degree of immunodeficiency correlates with the severity of kidney damage. The most common histopathological manifestations of kidney damage in individuals with HIV infection are focal segmental glomerulosclerosis, membranoproliferative glomerulonephritis, immunoglobulin A nephropathy, and mesangioproliferative glomerulonephritis. Hypertension, nephrotic syndrome, and reduced CD4+ cells are predictive of renal failure in HIV infection. In patients with HIV infection who are treated with ART the appearance of hypokalemia, nocturia, polyuria, microhematuria, and/or subnephrotic proteinuria is indicative of tubulointerstitial disease. To assess the total filtration function of the kidneys in people with HIV infection, the most acceptable formula is CKD-EPI.

**Key words:** HIV, virions, CD4-lymphocytes, immune system, HIV infection, prevalence, antiretroviral therapy, kidney damage, HIV-associated nephropathy, thrombotic microangiopathy

\*Contact: *Murkamilov Ilkhom Torobekovich, murkamilov.i@mail.ru*

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Муркамилев И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В., Муркамилева Ж.А., Юсупов Ф.А., Счастливец А.И. Поражение почек при ВИЧ-инфекции: патогенетические аспекты, клинко-морфологические варианты и роль антиретровирусной терапии // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2022. Т. 14, № 1. С. 25–36, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2022-14-1-25-36>.

**Conflict of interest:** the authors stated that there is no potential conflict of interest.

**For citation:** Murkamilov I.T., Aitbayev K.A., Fomin V.V., Murkamilova Zh.A., Yusupov F.A., Shlyavenko A.I. Kidney damage in HIV infection: pathogenetic aspects, clinical and morphological variants and the role of antiretroviral therapy // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2022. Vol. 14, No. 1. P. 25–36, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2022-14-1-25-36>.

**Введение.** Среди инфекционных заболеваний человека, сопровождающихся прогрессирующим изменением иммунной системы, ВИЧ-инфекция остается одной из основных актуальных проблем современной медицины. Распространенность ВИЧ-инфекции, затрагивающей все слои населения мира, оценивается в весьма широком диапазоне. Так, в Российской Федерации число лиц с ВИЧ-инфекцией составляет 1,3 млн человек [1]. Только в 2017 г. в Российской Федерации умерли по разным причинам свыше 250 тыс. ВИЧ-инфицированных, что составило около четверти всех выявленных пациентов [2]. В 2018 г. в Кыргызской Республике (КР) было зарегистрировано 820 новых случаев ВИЧ-инфицирования, что составляет 13,0 на 100 тыс. населения (2017 г. — 796; 12,8 на 100 тыс. населения; +1,6%). По данным республиканского центра СПИД, на 1 ноября 2019 г. официальное число ВИЧ-инфицированных в КР достигло 9 тыс. 516 человек, из них 2013 уже умерли [3]. По неофициальным данным, ВИЧ-инфицированных может быть в разы больше [3]. Эпидемиологическая ситуация в КР на 01.12.2020 выглядит следующим обра-

зом: ВИЧ-позитивные пациенты — 9680, всего умерло 2049 человек, страдающих ВИЧ-инфекцией, из них на стадии синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД) — 652. Более чем 6000 ВИЧ-инфицированных назначена антиретровирусная терапия (АРТ), свыше 4000 человек уже находится на АРТ. Как во взрослой, так и в детской когорте пациентов с ВИЧ-инфекцией преобладают лица мужского пола [3]. По состоянию на 1 октября 2019 г. в Республике Беларусь зарегистрировано 28 570 случаев ВИЧ-инфекции [4]. В публикации E. L. Reghine и соавт. (2020) отмечено, что в Бразилии в 2017 г. было диагностировано более 42 тыс. новых случаев ВИЧ-инфекции [5]. По сведениям ВОЗ на конец 2018 г. в мире насчитывалось примерно 37,9 млн человек с ВИЧ-инфекцией и на сегодняшний день этот вирус унес более 32 млн человеческих жизней [6]. В Африканском регионе живут 25,7 млн человек с ВИЧ-инфекцией, что составляет, по мнению ВОЗ, более двух третей от общего числа ВИЧ-инфицированных в мире [6]. В настоящее время ежегодно выявляются более 2 млн новых случаев ВИЧ-инфекции [7].

**Цель обзора:** анализ и обобщение обновленной информации, касающейся патогенетических аспектов ренальной патологии при ВИЧ-инфекции с акцентированием внимания на основных клинико-морфологических вариантах поражения почек и эффективности проводимой антиретровирусной терапии.

**Механизмы реализации ВИЧ-инфекции.** ВИЧ поражает клетки иммунной системы, имеющие на своей поверхности рецепторы CD4: Т-хелперы, моноциты, макрофаги, дендритные клетки и клетки микроглии. Есть сведения о тропности вируса к эпителию прямой кишки, островкам Лангерганса, клеткам тимуса, лимфатическим узлам и селезенке [8]. По современным данным, ВИЧ циркулирует во внутренних жидкостях организма инфицированного человека в виде вирусной частицы — вириона, содержащего рибонуклеиновые кислоты (РНК) вируса [9]. Вирионы ВИЧ до контакта с клеткой не проявляют никаких признаков биологической активности, а после контакта образуют комплекс «вирус–клетка», способный жить и «производить» новые вирионы [10, 11]. После присоединения вириона ВИЧ к рецепторам CD4-лимфоцитов, а также экспрессирующим CD4-подобным молекулам: моноцитам, макрофагам, клеткам нейроглии — РНК ВИЧ проникает в клетку и под влиянием обратной транскриптазы происходит образование дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) ВИЧ, которая внедряется в геном клетки [10–12]. Клетка начинает продуцировать новые вирусные частицы, содержащие РНК ВИЧ [12].

В дальнейшем образовавшиеся вирусные частицы внедряются в новые клетки, вызывая их гибель и нарушая взаимодействие с другими клетками, что, в свою очередь, приводит к снижению числа CD4-лимфоцитов [13]. Важной новой чертой особенности патогенеза ВИЧ-инфекции является связь между прогрессированием заболевания и снижением числа CD4-лимфоцитов, а также нарушением их функциональной активности [13]. Как отмечено, к нарушениям в иммунной системе при ВИЧ-инфекции также относятся активация и увеличение количества CD8-лимфоцитов, повышенная продукция иммуноглобулинов, гиперпродукция аутоантител к мембранам лимфоцитов. Увеличение количества CD8-клеток при ВИЧ-инфекции имеет особое клиническое значение. В частности, прогрессирующее снижение иммунорегуляторного индекса (соотношение между CD4+ и CD8+ субпопуляциями Т-лимфоцитов, CD4/CD8) у ВИЧ-

инфицированных лиц может свидетельствовать о переходе болезни в стадию СПИД. Следует подчеркнуть, что в норме отношение CD4+/CD8+ составляет 1,5–1,7. Если иммунорегуляторный индекс (отношение CD4+/CD8+) составляет менее 0,5–1, то это свидетельствует о развитии иммунодефицита [8]. На фоне прогрессирующего снижения CD4-лимфоцитов развиваются оппортунистические инфекции, выраженность которых нарастает по мере снижения CD4-клеток в периферической крови [13, 14]. При значительном снижении количества этих клеток развивающиеся оппортунистические заболевания (ОЗ) и новообразования приобретают угрожающий характер и при отсутствии адекватного лечения приводят к летальному исходу [12, 14]. Причиной развития ОЗ при ВИЧ-инфекции могут быть вирусы, бактерии или простейшие [12]. Особо серьезную опасность для лиц с ВИЧ-инфекцией представляет грибковая инфекция — кандидоз и аспергиллез [14]. Кроме того, ОЗ при ВИЧ-инфекции включают в себя вирусы герпеса и папилломы человека, криптококкоз, изопсориаз, малярию, криптоспоридиоз, лимфому, саркому Капоши, пневмоцистную пневмонию, токсоплазмоз, цитомегаловирус и туберкулез [14]. В настоящее время серотип ВИЧ-1 превалирует в пандемии ВИЧ-инфекции [15, 16]. В крупных регистрах показано, что среди лиц с ВИЧ-инфекцией достоверно превалируют афроамериканцы. В частности, в ретроспективном исследовании S. Doshi и соавт. (2019) показано, что среди 6068 взрослых 77% были чернокожими, а средний возраст их составлял 48 лет [17]. Однако стоит отметить, что сегодня во всем мире ВИЧ-инфекция все чаще начинает выявляться и у представителей белой расы [18].

**Почки при ВИЧ-инфекции.** Согласно исследованиям, почки относятся к органам, которые подвержены различным инфекционным и неинфекционным влияниям [19]. Многочисленные клинические исследования показали, что почки при ВИЧ-инфекции повреждаются в результате прямого воздействия ВИЧ, а в дальнейшем, в процессе прогрессирования почечных заболеваний, могут вносить вклад и другие, вторичные поражения [20–22]. Таковыми являются употребление наркотических веществ (инъекционные наркотики), наличие ОЗ и коинфекций (вирусы гепатита С и В), применение нефротоксичных лекарственных препаратов для лечения ОЗ и сопутствующих состояний, сосудистая патология, артериальная

гипертензия (АГ) и сахарный диабет (СД). Что касается вирусов гепатита, то у лиц с ВИЧ распространенность HCV-инфекции высока, а у наркозависимых больных превышает 70% [23].

По данным исследователей, патология почек при ВИЧ-инфекции выявляется в 20–30% случаев [24]. В одномоментном исследовании А. П. Реброва и соавт. (2015) из 65 лиц с ВИЧ-инфекцией признаки поражения почек отмечались в 51% (33) случаев [25]. При этом у больных нефрологического отделения ведущими проявлениями почечных заболеваний были протеинурия различной выраженности (вплоть до нефротического синдрома), макрогематурия, азотемия [25]. Поражение почек при ВИЧ-инфекции клинически может начаться с проявлений острой или хронической нефропатии [19]. Одной из причин развития острого повреждения почек (ОПП) при ВИЧ-инфекции являются миопатии, которые встречается в 30% случаев и сопровождаются повышением уровня креатинфосфокиназы преимущественно КК-ММ фракции. До внедрения высокоактивной АРТ при ВИЧ-инфекции наиболее часто выявлялись острый тубулярный некроз, гемолитико-уремический синдром и другие [14, 19]. Причинами ОПП у лиц с ВИЧ-инфекцией служат антиретровирусные препараты, такие как индинавир и тенофовир [26]. Патогенез ОПП при ВИЧ-инфекции сложен и включает передозировку наркотических веществ, сопутствующие СД, АГ, ОЗ, наличие сепсиса, прием лекарственных средств с целью устранения вторичной инфекции, кристаллурия и другие [27]. В настоящее время к поражениям почек, обусловленных прямым воздействием ВИЧ, относятся: ВИЧ-ассоциированная нефропатия (ВАН), иммунокомплексная ВИЧ-ассоциированная болезнь почек (ВИЧ-АБП) и тромботическая микроангиопатия [14, 28–30].

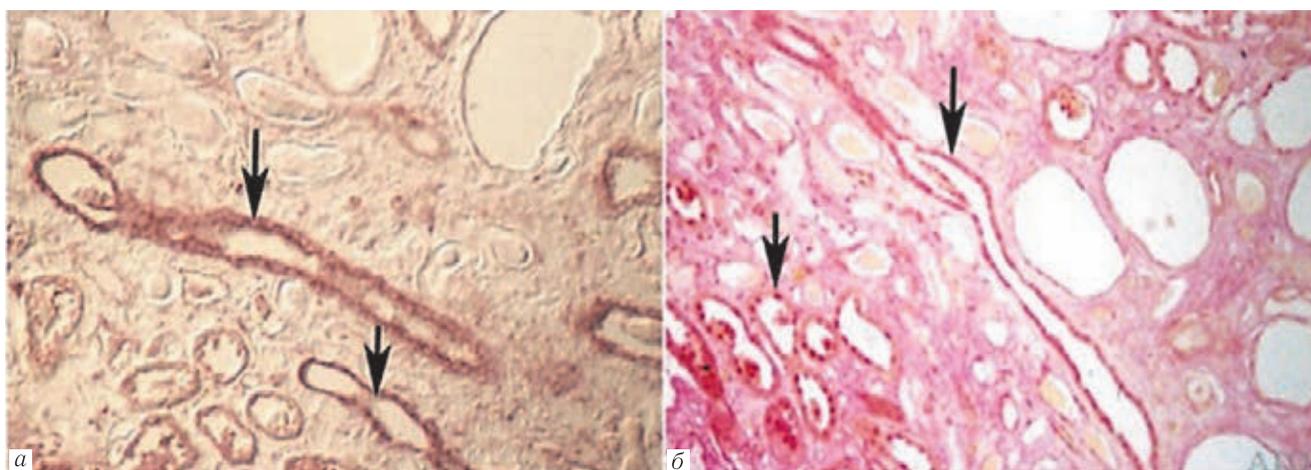
**ВИЧ-ассоциированная нефропатия.** У лиц с ВИЧ-инфекцией, не находящихся на АРТ, наиболее распространенным типом почечных заболеваний является ВАН [30, 31]. В США среди популяции диализных пациентов ВАН занимает третье место [32], причем среди этих больных 89% составляют афроамериканцы [33]. Стоит отметить, что ВАН чаще встречается либо у лиц, недавно диагностированных, либо в поздней стадии ВИЧ-инфекции [14]. Факторами риска развития ВАН являются снижение количества CD4+ <200 кл/мкл, высокая вирусная нагрузка (РНК ВИЧ >100 тыс. копий/мл), пожилой возраст, стадия СПИДа и наличие патологии почек у ближайших родственников [28–30].

В настоящее время выдвигается гипотеза о том, что имеется генетическая предрасположенность к заболеванию почек, связанному с ВИЧ-инфекцией [34]. Хромосома 22 содержит ген, кодирующий APO1 (Apolipoprotein L1). Считается, что существует тесная связь между поражением почек и двумя аллелями (G1 и G2) гена APO1, названными вариантами риска по сравнению с неопасным аллелем G0 [35]. Показано, что принадлежность к афроамериканской расе сопряжена с увеличением риска развития ВАН в несколько раз [32]. Как полагают исследователи, межрасовые различия ВАН при ВИЧ-инфекции связаны с полиморфизмами в гене APO1 [36]. В последние годы активно обсуждается роль полиморфизма APO1 в прогрессировании почечных заболеваний при ВИЧ-инфекции [37, 38]. Полагают, что полиморфизмы APO1 и MYH9 участвуют в обеспечении увеличения риска почечных заболеваний у африканцев [39], хотя в ранних исследованиях полиморфизм APO1 связывали с восприимчивостью к трипаносомозу [36]. ВАН является результатом прямого поражения почек ВИЧ, при этом вирус проникает в эпителиальные клетки канальцев и клубочков (рисунок) [14, 30].

При ВАН подоциты не атрофируются и не умирают, но гипертрофируются, нарушается их дифференцировка [14, 28, 30]. Вместе с тем при ВАН развиваются тубулоинтерстициальные нарушения в виде расширения сегментов канальцев, появления белковых преципитатов. Кроме того, при ВИЧ-инфекции возникновению почечных заболеваний способствует иммунная дисфункция. Е. Т. Overton и соавт. (2009) описали инфильтрацию эндотелия клубочков иммунными клетками, а также развитие интерстициального фиброза и отека [31]. В результате репликации ВИЧ в тканях почек, подоциты теряют синаптоподин и подоцин, что приводит к повышению проницаемости почечного фильтра [30]. Имеются данные о появлении «полулуний» в результате скопления эпителиальных клеток [29, 30]. Пораженные участки клубочка экспрессируют иммуноглобулин (Ig) М и С3. В работе А. А. Kapasi и соавт. (2006) отмечено, что ВИЧ индуцирует апоптоз тубулярных эпителиоцитов путем усиления продукции трансформирующего фактора роста- $\beta$  и генов smad [40]. Полученные данные были дополнены в исследованиях I. Hatsukari и соавт. (2007), где эпителиальные клетки почечных канальцев рассматриваются в качестве одного из резервуаров ВИЧ [41]. ВАН, как тип почечных заболеваний при

ВИЧ-инфекции, представлен коллапсирующим вариантом фокально-сегментарного гломерулосклероза (ФСГС) и характеризуется изменением эндотелиальных клеток клубочка с последующим коллапсом части или большинства капиллярных петель, вовлечением мезангиальных клеток в процесс повреждения, изменениями в подоцитах, которые заканчиваются сегментарным и/или глобальным гломерулосклерозом [22, 30]. Течение ВАН характеризуется резистентностью к терапии глюкокортикоидами и положительной динамикой в ответ на назначение антиретровирусных препаратов (АРП).

гиопрролиферативный, тогда как ФСГС выявлен в 13% случаев и был представлен верхушечным, перихиллярным и неспецифическим гистологическими вариантами [20]. По данным Г. В. Волгиной и соавт. (2015) классический вариант ВАН характеризуется нарушением функции почек, быстрым прогрессированием заболевания до терминальной почечной недостаточности в течение 1–4 мес, протеинурией нефротического уровня с отсутствием отеков, несмотря на гипоальбуминемию, изменения в мочевом осадке и АГ [20]. Важно отметить, что тяжесть ВАН также зависит от исходного уровня CD4+ лимфоцитов [42]. Исследователи S. Kudose



**Рисунок.** ВИЧ-1 инфекция и почечный эпителий (по данным К. Hughes и соавт., 2021)  
**Figure.** HIV-1 infection and renal epithelium (according to K. Hughes et al., 2021)

Первые сведения о ФСГС у афроамериканцев и выходцев с острова Гаити с поздними стадиями ВИЧ-инфекции появились еще в 1980-х гг. Чуть позже в исследовании Т. К. Рао и соавт. (1984) среди 92 лиц с диагнозом СПИД при нефробиопсии, установлены очаговый и сегментарный гломерулосклероз с отложением IgM и C3 компонента и увеличением мезангиального матрикса [22]. Схожие гистологические изменения были отмечены в недавних наблюдениях [18]. В частности, морфологические изменения, свидетельствующие в пользу ФСГС, получены в наблюдении С. Д. Билык и соавт. (2015), где у больного с впервые возникшим нефротическим синдромом и азотемией при нефробиопсии выявлен гломерулосклероз с выраженным тубуло-интерстициальным компонентом, Т-лимфоцитарным преобладанием в клеточных инфильтратах, макрофагальной реакцией в клубочках и строме [18]. В морфологической структуре гломерулопатии у жителей России с ВИЧ-инфекцией преобладает иммунокомплексный гломерулонефрит (83,9% случаев): диффузный, фокальный, мембрано- и мезан-

и соавт. (2020) на базе Колумбийского университета проводили ретроспективный клинико-патологический анализ результатов нефробиопсии всех ВИЧ-позитивных лиц (n=437) за 2010 по 2018 г. с использованием классификации KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes). В этом исследовании преобладали пациенты среднего возраста (53 лет), преимущественно мужского пола (66%). Примечательно, что большинство пациентов (80%) уже получали АРТ. Авторы исследования показали, что среди морфологических изменений в нефробиоптате преобладали иммунный комплексный гломерулонефрит, диабетическая нефропатия, а также ВАН [43]. Здесь нужно заметить, что ВАН была наиболее частым морфологическим проявлением патологии почек среди лиц ВИЧ-инфекцией, не получающих АРТ, причем эти люди были чернокожими. По всей видимости, отсутствие АРТ является фактором, способствующим ВАН [43].

Результаты систематического мета-анализа, охватившего статьи, опубликованные в период с января 1982 по май 2016 г. показали, что

в популяции людей с ВИЧ-инфекцией распространенность почечных нарушений довольно высокая [44]. В данном исследовании в качестве критерия ХБП было принято значение расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ)  $< 60$  мл/мин. Авторами проанализирована частота встречаемости ХБП среди 209 078 лиц с ВИЧ-инфекцией, которые были отобраны из 60 стран мира [44]. Интересно отметить, что у лиц с ВИЧ-инфекцией из африканского региона распространенность ХБП (СКФ вычислялась с использованием уравнения MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) составила 7,9%, тогда как этот показатель оказался намного ниже в европейском регионе и составил 3,7% [44]. По мнению исследователей, в Африке, возможно, имеются такие факторы окружающей среды, которые могут способствовать увеличению риска ХБП среди пациентов с ВИЧ-инфекцией [44]. Однако в настоящее время высокая распространенность ХБП у лиц с ВИЧ-инфекцией у африканцев признается не всеми исследователями [45]. В проспективном когортном исследовании с участием 34 тыс. 753 человека с ВИЧ-инфекцией, показана низкая распространенность сниженной функции почек [45]. Так, оптимальная функция почек выявлялась у 81,4%, незначительное снижение расчетной СКФ — у 16,2% и наличие почечной недостаточности — лишь у 2,4% лиц с ВИЧ-инфекцией [45]. В данной работе расчетная СКФ была основана на уравнении MDRD [45]. М.Р. Halle и соавт. (2019) проанализировали клинико-лабораторные данные 156 (80 мужчин и 76 женщин) пациентов с ВИЧ-инфекцией [46]. У обследованных лиц в 36,5% случаев отмечалась АГ, 17,9% — СД и у 7,7% выявлялся гепатит С. Вместе с тем у 27,6% обследованных лиц отмечалась ВАН [46]. В целом распространенность сниженной функции почек оказалась следующей: С3а (8,3%), С3б (12,8%), С4 (20,5%) и С5 (58,3%). Оценка почечной функции проводилась по формуле СКД-ЕРІ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Таким образом, результаты этого исследования свидетельствуют, что основными факторами почечных заболеваний у лиц с ВИЧ-инфекцией являются ВАН и поздняя диагностика ХБП [46]. По данным L. Palau и соавт. (2018), ВАН необходимо дифференцировать с диабетической нефропатией, мембранозным гломерулонефритом (ассоциированный с гепатитом С), иммуноглобулин А-нефропатией, ТМА, амилоидозом почек, постинфекционным гломерулонефритом,

болезнью минимальных изменений и классическим вариантом ФСГС [47]. Клинические исследования показали, что при оценке функции почек у ВИЧ-позитивных пациентов с помощью СКД-ЕРІ и MDRD, отмечается высокая корреляционная связь между этими формулами расчета СКФ [48]. При этом формула СКД-ЕРІ в большей степени ассоциировалась с летальностью при снижении СКФ ниже 60 мл/мин, чем формула MDRD [48].

**ВИЧ-ассоциированная болезнь почек.** По современным данным [29, 30], персистенция ВИЧ вызывает антигенную стимуляцию, образование антител к вирусу с формированием депозитов иммунных комплексов в почках. IgM и IgG могут связывать циркулирующие антигены ВИЧ, в результате чего образуются циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК). На всех этапах развития ВИЧ-инфекции формируются ЦИК, которые, в свою очередь, экспрессируют провоспалительные факторы в тканях почек, вызывают гибель клеток путем некроза, апоптоза или клеточной дисфункции, повышение синтеза матрицы, снижение деградации матрицы, высвобождение цитокинов, хемокинов, молекул адгезии и факторов роста [14, 18]. Гистологическим субстратом этого заболевания является мембранозный, диффузный или мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит [19]. Клинические проявления и течение ВИЧ-АБП не отличаются от таковых в общей популяции и характеризуются острым нефритическим и/или нефротическим синдромами в сочетании с дисморфной эритроцитурией, нарушением функции почек, АГ [18, 28]. По данным ряда исследователей, иммуноглобулин А-нефропатия при ВИЧ-инфекции протекает латентно с минимальными изменениями мочевого осадка [18]. Взаимосвязь иммуноглобулин А-нефропатии с ВИЧ была подтверждена наличием в крови и почечной ткани больных иммунных комплексов с антигенами ВИЧ [49, 50]. Имеются сведения, что своевременная диагностика и адекватная АРТ значительно снижают риски прогрессирования ВИЧ-АБП [51]. В ретроспективном исследовании О. Muñoz-Velandia и соавт. (2020) анализировалось иммуноопосредованное заболевание почек, связанное с ВИЧ-инфекцией. Согласно результатам исследования, среди 1509 ВИЧ-позитивных лиц ВИЧ-АБП была выявлена у 22. Как указывают исследователи, кумулятивная заболеваемость составила 1,45%. На момент постановки диагноза ВИЧ-АБП суммарная функция почек, т.е. СКФ была выше 30 мл/мин у 90,8% пациентов,

а у 77,2% наблюдалась субнефротическая протеинурия [51]. В рамках указанного исследования было продемонстрировано, что число CD4-клеток и соотношение CD4/CD8 являются факторами, оказывающими влияние на азотовыделительную функцию ВИЧ-АБП [51]. В кросс-секционной работе A. Aliyannissa и соавт. (2020) исследованы корреляции между числом CD4-клеток и расчетной СКФ, а также соотношение белок/креатинин в моче среди ВИЧ-позитивных детей. В момент исследования все участники получали АРТ [52]. Установлено, что количество CD4-клеток положительно коррелировало с величиной расчетной СКФ ( $r=0,473$ ;  $p=0,001$ ) и отрицательно — с соотношением белок/креатинин в моче ( $r=-0,284$ ,  $p=0,034$ ). Весьма ценным является тот факт, что в этом исследовании лица с ВИЧ-инфекцией имели оптимальную функцию почек (СКФ 90 мл/мин на  $1,73 \text{ м}^2$ ). Протеинурия была обнаружена у 12 пациентов (28,6%) и не была достоверно связана с клиническими стадиями ВИЧ-инфекции. Эти данные свидетельствуют, что при ВИЧ-инфекции степень иммунодефицита коррелирует с тяжестью поражения почек. В связи с чем, важно мониторировать не только уровень иммунорегулирующих клеток, но и функцию почек у лиц с ВИЧ-инфекцией вне зависимости от стадии заболевания. T. Fiseha и A. Gebreweld оценивали распространенность и факторы, влияющие на величину СКФ среди эфиопских ВИЧ-позитивных пациентов на исходном уровне до начала АРТ и во время последующего наблюдения [53]. Исследователи оценивали функцию почек с помощью СКФ, рассчитанной по методике MDRD. Так, среди 353 пациентов у 70 (19,8%) уже отмечались признаки почечной недостаточности (СКФ  $<60 \text{ мл/мин}$  на  $1,73 \text{ м}^2$ ). Факторами, связанными со снижением функции почек, были женский пол (отношение шансов (ОШ) 3,52, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,75–7,09), число CD4  $<200 \text{ кл/мм}^3$  (ОШ 2,75, 95% ДИ 1,40–5,42), индекс массы тела  $<25 \text{ кг/м}^2$  (ОШ 3,04, 95% ДИ 1,15–8,92), концентрация гемоглобина (ОШ 2,19, 95% ДИ 1,16–4,09) и уровень общего холестерина (ОШ 3,15; 95% ДИ 1,68–5,92). Отдельно следует отметить, что в указанном исследовании распространенность почечной недостаточности увеличилась с 19,8% (исходно) до 22,1% в течение периода наблюдения. В течение всего периода наблюдения факторами, способствующими развитию почечной недостаточности, оказались пожилой возраст (ОШ 3,85, 95% ДИ 2,03–7,31), женский пол (ОШ 4,18,

95% ДИ 2,08–8,40), низкий исходный уровень CD4-клеток (ОШ 2,41, 95% ДИ 1,24–4,69), низкое текущее количество CD4 (ОШ 2,32, 95% ДИ 1,15–4,68), высокий ИМТ (ОШ 2,91, 95% ДИ 1,49–5,71) и низкий гемоглобин (ОШ 3,38, 95% ДИ 2,00–7,46) [53].

**ВИЧ-инфекция и тромботическая микроангиопатия.** ВИЧ-ассоциированная ТМА — это синдром, в рамках которого отмечается нарушение почечной функции [54]. Развитие почечных заболеваний может быть опосредовано прямым воздействием вируса, косвенным влиянием на эндотелиальные клетки секретируемых цитокинов или действием белков ВИЧ. Как правило, присутствие ТМА при ВИЧ-инфекции делает прогноз весьма серьезным, а на стадии СПИДа частота встречаемости ТМА доходит до 45% [18]. Важным в патогенезе ТМА у лиц с ВИЧ-инфекцией является изменение прокоагулянтной активности эндотелиальных клеток [54]. Механизмы, лежащие в основе развития ТМА при ВИЧ-инфекции, изучаются до настоящего времени и окончательно не ясны. Повреждение эндотелиальных клеток и агрегацию тромбоцитов могут провоцировать ОЗ (цитомегаловирусы, простейшие), лекарственные средства (флуконазол, клофазамин). Общей чертой ТМА являются повреждения и окклюзии просвета сосудов, приводящие к развитию ишемии органов и тканей [18, 54]. Морфологически ТМА проявляется отеком эндотелиальных клеток, их отслойкой от базальной мембраны, расширением субэндотелиального пространства и образованием тромбов, содержащих тромбоциты и фибрин [55]. Как правило, при ВИЧ-инфекции ТМА носит вторичный характер и протекает с тромбоцитопенией, вследствие «потребления» тромбоцитов в процессе распространенного тромбообразования [18, 54, 55]. Лабораторным признаком ТМА является развитие тромбоцитопении, т.е. число тромбоцитов  $<150\,000/\text{мм}^3$  или снижение тромбоцитов более чем на 25% от исходного уровня [55].

**Антиретровирусные препараты и почки.** У ряда пациентов с ВИЧ-инфекцией отмечают нефротоксические побочные эффекты от приема АРП. При дальнейшем поиске специфических факторов, влияющих на тяжесть почечных заболеваний у лиц с ВИЧ-инфекцией показано, что применение АРТ замедляет прогрессирование ВАН, и напротив, попытки прерывания терапии сопровождались рецидивами заболевания [56]. В связи с этим в последние годы активно обсуждается персонализированный

подход к лечению пациента с ВИЧ-инфекцией [57]. В настоящее время проблемы, связанные с АРТ и их влиянием на ОЗ обобщены в систематическом обзоре М. С. Masters и соавт. [58]. В большинстве аналитических исследований, посвященных проблемам ВИЧ-инфекции и риску почечных заболеваний отмечается, что своевременно проведенная АРТ позитивно сказывается на прогнозе [57, 59, 60]. В частности, шансы восстановления иммунитета у лиц с ВИЧ-инфекцией в 9,64 раза выше, чем при показателях ниже 100 кл/мкл, если АРТ начинается у пациента с уровнем CD4-лимфоцитов от 350 до 500 кл/мкл [57]. Причем, вероятность восстановления уровня CD4-лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных лиц в возрасте 15–29 лет в 1,49 раза выше, по сравнению с лицами старше 60 лет [59]. Безусловно, с внедрением АРТ значительно снизилась смертность пациентов с ВИЧ-инфекцией. Тем не менее ряд АРП по данным исследования R. D. Cooreg и соавт. (2010), обладает нефротоксичными свойствами [61]. Это исследование также подтверждает негативное влияние тенофовира на функцию почек, особенно у лиц старше 40 лет [61]. По результатам других работ, отсутствие АРТ при ВИЧ-инфекции ускоряет прогрессирование почечной недостаточности [20]. Данные о негативном влиянии АРП (тенфовир и дизопроксил фумарат) были обобщены в анализе S. Doshi и соавт. (2019), где в подгруппе лиц ( $n=5039$ ) с ВИЧ-инфекцией, получавших указанные АРП, случаи ухудшения почечной функции выявлялись достоверно чаще [17]. Кроме того, у лиц с ВИЧ-инфекцией частота встречаемости факторов риска почечных заболеваний, таких как АГ, СД, вирусы гепатита В и С оказалась существенно выше в подгруппе АРП по сравнению с контрольной подгруппой, где схема АРТ (тенфовир и дизопроксил фумарат) не была использована [17]. В качестве ВИЧ-ассоциированного фактора риска почечных заболеваний рассматривается применение индинавира, а также невирапина у лиц с ВИЧ-инфекцией [19, 62]. И наконец, вкладом в возникновение повреждения почек при ВИЧ-инфекции является длительность приема АРТ, в частности, лопинавира, ритонавира и атазанавири [19]. Как отмечено в ряде исследований, в развитии изменений тубулоинтерстициальной ткани почек у лиц с ВИЧ-инфекцией, находящихся на АРТ, одну из важных ролей играет феномен гипокалиемии [63, 64]. При тяжелой гипокалиемии, сохраняющейся в течение нескольких недель, у лиц с ВИЧ-инфекцией наблюдаются ноктурия, полиурия и полидипсия.

Ухудшение концентрационной функции почек считается самым распространенным функциональным нарушением при ВИЧ-инфекции [65]. Сверхэкспрессия G1 или G2 без сигнального пептида ингибирует жизнеспособность клеток путем фосфорилирования стресс-индуцированных киназ, увеличивает фосфорилирование АМФ-активированной протеинкиназы, снижает уровень внутриклеточного калия и вызывает развитие митохондриальной дисфункции [66, 67]. Гистологические изменения, провоцируемые гипокалиемией, включают многочисленные вакуоли в клетках почечного эпителия, главным образом, в проксимальных и дистальных извитых канальцах [19]. Опубликованные исследования в 2006 г. продемонстрировали увеличение частоты встречаемости гипокалиемии у лиц с ВИЧ-инфекцией, получавших тенофовир [63]. Имеются сведения о восстановлении баланса калия в организме при ВИЧ-инфекции после прекращения терапии тенофовиром [63, 64]. Нужно отметить, что АРП тенофовир элиминируется из организма человека путем канальцевой секреции, вызывая нарушение функции канальцев и развитие синдрома Фанкони в сочетании с несхарным диабетом, что впоследствии приводит к развитию почечной недостаточности [68]. Именно поэтому у лиц с ВИЧ-инфекцией, получающих тенофовир, важно мониторить показатели, характеризующие фильтрационную функцию почек, целенаправленно повторно искать признаки синдрома Фанкони, особенно при совместном применении данного препарата с ритонавиром, замедляющим его метаболизм и экскрецию [68]. По данным Г. В. Волгиной и соавт., среди лиц с ВИЧ-инфекцией особое внимание следует уделять выявлению групп высокого риска и прогрессирования почечных заболеваний [20, 28]. К ним относятся возраст старше 50 лет, мужской пол, коинфекция вирусом гепатита С, лабораторные показатели неконтролируемой ВИЧ-инфекции, прием нефротоксичных и психотропных препаратов, коморбидные состояния, семейный анамнез патологии почек [20, 69]. Обобщая представленные данные, можно отметить, что в основе предупреждения прогрессирования почечных заболеваний у лиц с ВИЧ-инфекцией лежат правильный выбор, адекватная доза и комбинация АРП, а также дополнительный прием лекарственных средств и мониторинг лекарственной токсичности.

**Заключение.** Анализ приведенных литературных данных позволяет заключить, что на сегодня известны различные механизмы развития почечных заболеваний у лиц с ВИЧ-инфекцией. Увеличение численности больных, страдающих одновременно

ВИЧ-инфекцией и хронической болезнью почек, имеет большое эпидемиологическое и клиническое значение. Несмотря на применение высокоактивной антиретровирусной и сопутствующей терапии ВИЧ-инфекции, поражения почек при этом забо-

левании остаются ведущими и определяют прогноз, что диктует необходимость выявления повреждения почек на ранних стадиях ВИЧ-инфекции с целью предотвращения неблагоприятных исходов на более поздних.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Тибеккина Л.М., Малько В.А., Флуд В.В., Лепилина А.В. Церебральные инсульты у больных с ВИЧ-инфекцией // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2019. Т. 11, № 4. С. 51–60. [Tibekina L.M., Malko V.A., Flud V.V., Lepilina A.V. Cerebral strokes in patients with HIV infection. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2019, Vol. 11, No. 4, pp. 51–60 (In Russ.)]. doi: 10.22328/2077-9828-2019-11-4-51-60.
2. Матиевская Н.В., Кашевник Т.И., Копыцкий А.В., Сказка А.Э. Клинические, возрастные и гендерные факторы и причины смертности ВИЧ-инфицированных пациентов // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2020. Т. 12, № 4. С. 51–59. [Matievskaya N.V., Kashevnik T.I., Kopytsky A.V., Skazka A.E. Clinical, age and gender factors and causes of death in HIV-infected patients. *HIV infection and immunosuppression*, 2020, Vol. 12, No. 4, pp. 51–59 (In Russ.)]. <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-4-51-59>.
3. *Здоровье населения и деятельность организаций здравоохранения КР за 2018 год*. Республиканский медико-информационный центр МЗ КР. Бишкек, 2018. [*Health of the population and the activities of healthcare organizations of the Kyrgyz Republic in 2018*. Republican Medical Information Center of the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic. Bishkek, 2018 (In Russ.)].
4. <https://www.belaidis.net/epidsituaciya-po-vichspid-v-belarusi/>
5. Reghine É.L., Foresto R.D., Kirsztajn G.M. HIV-related nephropathy: new aspects of an old paradigm // *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2020. Vol. 66. P. s75–s81. <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.66.s1.75>.
6. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>.
7. Swanepoel C.R., Atta M.G., D'Agati V.D., Estrella M.M., Fogo A.B., Naicker S., Zeier M. Kidney disease in the setting of HIV infection: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference // *Kidney international*. 2018. Vol. 93, No. 3. P. 545–559. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.11.007>.
8. Каневская М.З. Ревматологические синдромы при ВИЧ-инфекции // *Клиническая медицина*. 2014. Т. 92, № 12. С. 12–19. [Kanevskaya M.Z. Rheumatological syndromes in HIV-infection. *Clinical Medicine*, 2014, Vol. 12, No. 92, pp. 12–19 (In Russ.)].
9. Dudekonda S., Narayanswami G. Acquired Immune Deficiency Syndrome // *Mount Sinai Expert Guides: Critical Care*. 2021. С. 480–490. <https://doi.org/10.1002/9781119293255.ch48>.
10. Carravilla P., Chojnacki J., Rujas E., Insausti S., Largo E., Waithe D., Nieva J.L. Molecular recognition of the native HIV-1 MPER revealed by STED microscopy of single virions // *Nature communications*. 2019. Т. 10, No. 1. P. 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07962-9>.
11. Carravilla P., Darré L., Oar-Arteta I.R., Vesga A.G., Rujas E., de Las Heras-Martínez G., Requejo-Isidro J. The Bilayer Collective Properties Govern the Interaction of an HIV-1 Antibody with the Viral Membrane // *Biophysical Journal*. 2020. Vol. 118, No. 1. P. 44–56. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2019.11.005>.
12. Бойко А.Н., Мазус А.И., Цыганова Е.В., Овчаров В.В., Бойко О.В., Серков С.В., Гусев Е.И. Неврологические проявления ВИЧ-инфекции (обзор литературы) // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. Спец выпуск. 2012. Т. 112, № 9. С. 23–28. [Boiko A.N., Mazus A.I., Tsyganova E.V., Ovcharov V.V., Boiko O.V., Serkov S.V., Gusev E.I. Neurological manifestations of HIV-infection (review). *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*, 2012, Vol. 112, No. 9, pp. 23–28 (In Russ.)].
13. Richman D.D., Huang K., Lada S.M., Sun X., Jain S., Massanella M., Menke B. Replication competence of virions induced from CD4+ lymphocytes latently infected with HIV // *Retrovirology*. 2019. Vol. 16, No. 1. P. 1–6. <https://doi.org/10.1186/s12977-019-0466-1>.
14. Беляков Н.А., Рахманова А.Г. Вирус иммунодефицита человека. Медицина: руководство для врачей. СПб.: БМОЦ, 2010. 749 с. [Belyakov N.A., Rahmanova A.G. *The human immunodeficiency viruses*. Medicina: Rukovodstvo dlya vrachej. Saint Petersburg: Publishing house ВМОС, 2010. 749 p. (In Russ.)].
15. Abdool Karim S.S. HIV-1 Epidemic Control-Insights from Test-and-Treat Trials // *N. Engl. J. Med.* 2019. Vol. 381. P. 286–288. <https://doi.org/10.1056/NEJMe1907279>
16. Lai A., Bergna A., Simonetti F.R., Franzetti M., Bozzi G., Micheli V., Balotta C. Contribution of transgender sex workers to the complexity of the HIV-1 epidemic in the metropolitan area of Milan // *Sexually Transmitted Infections*. 2020. Vol. 96, No. 6. P. 451–456. <http://dx.doi.org/10.1136/sextrans-2019-054103>.
17. Doshi S., Ucanda M., Hart R., Hou Q., Terzian A.S., Subramanian T., Hardy D. Incidence and Risk Factors for Renal Disease in an Outpatient Cohort of HIV-Infected Patients on Antiretroviral Therapy // *Kidney international reports*. 2019. Vol. 4, No. 8. P. 1075–1084. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2019.04.024>.

18. Билык С.Д., Дядык Е.А., Иванов Д.Д., Калантаренко Ю.В., Кучма И.Л., Репинская Г.Г., Томин К.В. ВИЧ-ассоциированная нефропатия: клинико-морфологические особенности (собственные наблюдения) // *Почки*. 2015. Т. 3, № 13. С. 90–95. [Bilyk S.D., Diadyk E. A., Ivanov D.D. et al. HIV-Associated Nephropathy: Clinical and Morphological Features (Own Observations). *Kidneys*, 2015, Vol. 3, No. 13, pp. 90–95 (In Russ.)].
19. Рассохин В.В., Бобровицкая Т.М. Поражения почек при вич-инфекции. эпидемиология, подходы к классификации, основные клинические формы проявления. Часть 1 // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2018. Т. 10, № 1. С. 25–36. [Rassokhin V.V., Bobrovitskaya T.M. Kidney lesions in hiv patients: epidemiology, approaches to classification, and principal clinical manifestations. Part 1. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2018, Vol. 10, No 1, pp. 25–36 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2018-10-1-25-36>.
20. Волгина Г.В., Гаджикулиева М.М. *Национальные клинические рекомендации «Хроническая болезнь почек у ВИЧ-инфицированных пациентов (причины, диагностика, принципы ведения)»*. М., 2015. [Volgina G.V., Gadzhikulieva M.M. *National clinical guidelines «Chronic kidney disease in HIV-infected patients (causes, diagnosis, principles of management)»* Moscow, 2015. (In Russ.)].
21. Winston J., Deray G., Hawkins T., Szczech L., Wyatt C., Young B., Mayer K.H. Kidney disease in patients with HIV infection and AIDS // *Clinical Infectious Diseases*. 2008. Vol. 47, No. 11. P. 1449–1457. <https://doi.org/10.1086/593099>.
22. Rao T.K., Filippone E.J., Nicastrì A.D., Landesman H., Frank E., Chen K., Friedman E.A. Associated focal and segmental glomerulosclerosis in the acquired immunodeficiency syndrome // *N. Engl. J. Med.* 1984. Vol. 310, No. 11. P. 669–673. <https://doi.org/10.1056/NEJM198403153101101>.
23. West S.G. *Rheumatology Secrets*. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Hanley & Belfus, Inc., 2002.
24. Bellasi A., Di Lullo L., Di Iorio B. *Chronic Kidney Disease: The Silent Epidemiy*. 2019. <https://doi.org/10.3390/jcm8111795>.
25. Рощина А.А., Пономарева Е.Ю., Ребров А.П. «Маски» ВИЧ/СПИД в практике терапевта // *Терапевтический архив (архив до 2018 г.)*. 2015. Т. 87, № 4. С. 41–46. [Roshchina A.A., Ponomareva E.Yu., Rebrov A.P. HIV/AIDS masks in a therapist's practice. *Therapeutic archive=Terapevticheskiy arkhiv (archive until 2018)*. 2015. Vol. 87, No. 4, pp. 41–46 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/terarkh201587441-46>.
26. Lingan K. A Review on Various Aspects of HIV Infection // *HIV Curr Res*. 2018. Vol. 3, No. 128. P. 6. <https://doi.org/10.4172/2572-0805.1000128>.
27. Бартлетт Дж., Галлант Дж., Фам П. *Клинические аспекты ВИЧ-инфекции*. М.: Р. Валент, 2010. 490 с. [Bartlett J., Gallant J., Pham P. *Clinical aspects of HIV infection*. Moscow: Publishing house R. Valent, 2010, 490 p. (In Russ.)].
28. Волгина Г.В., Гаджикулиева М.М. Хроническая болезнь почек у ВИЧинфицированных пациентов (причины, диагностика, принципы ведения) // *Нефрология и диализ*. 2016. Т. 18, № 3. С. 251–272. [Volgina G.V., Gadzhikulieva M.M. Chronic kidney disease in hiv-infected patients (causes, diagnosis, principles of management). *Nephrology and dialysis*, 2016, Vol. 18, No. 3, pp. 251–272 (In Russ.)].
29. Klotman M. HIV and the Kidney: From HIV-Associated Nephropathy to Reservoir // *The American Journal of the Medical Sciences*. 2019. Vol. 358, No. 6. P. 381–383. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2019.10.009>.
30. Cohen S.D., Kopp J.B., Cathro H., Kimmel P.L. Human immunodeficiency virus infection and chronic kidney disease. *Chronic renal disease // Academic Press*. 2020. P. 849–861. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815876-0.00052-8>.
31. Overton E.T., Nurutdinova D., Freeman J., Seyfried W., Mondy K.E. Factors associated with renal dysfunction within an urban HIV-infected cohort in the era of highly active antiretroviral therapy // *HIV medicine*. 2009. Vol. 10, No. 6. P. 343–350. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1293.2009.00693.x>
32. Winston J., Deray G., Hawkins T., Szczech L., Wyatt C., Young B., Mayer K. H. Kidney disease in patients with HIV infection and AIDS // *Clinical Infectious Diseases*. 2008. Vol. 47, No. 11. P. 1449–1457. <https://doi.org/10.1086/593099>.
33. Razzak Chaudhary S., Workeneh B.T., Montez-Rath M.E., Zolopa A.R., Klotman P.E., Winkelmayer W.C. Trends in the outcomes of end-stage renal disease secondary to human immunodeficiency virus-associated nephropathy // *Nephrol. Dial. Transplant*. 2015. Vol. 30, No. 10. P. 1734–1740. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv207>.
34. Hughes K., Chang J., Stadler H., Wyatt C., Klotman M., Blasi M. HIV-1 infection of the kidney: mechanisms and implications // *AIDS*. 2021. Vol. 35, No. 3. P. 359–367. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000002753>.
35. Granado D., Muller D., Krausel V., Kruzel-Davila E., Schubert C., Eschborn M., Wedlich-Söldner R., Skorecki K., Pavenstädt H., Michgehl U., Weide T. Intracellular APOL1 risk variants cause cytotoxicity accompanied by energy depletion // *J. Am. Soc. Nephrol*. 2017. Vol. 28, No. 11. P. 3227–3238. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016111220>.
36. Bruggeman L.A., Bark C., Kalayjian R.C. HIV and the Kidney // *Curr. Infect. Dis. Rep*. 2009. Vol. 11, No. 6. P. 479–485. <https://doi.org/10.1007/s11908-009-0069-4>.
37. Kumar V., Singhal P.C. APOL1 and kidney cell function. *American Journal of Physiology // Renal Physiology*. 2019. Vol. 317, No. 2. P. F463–F477. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00233.2019>.
38. An P., Kirk G.D., Limou S., Binns-Roemer E., Kopp J.B., Winkler C. A. Impact of APOL1 genetic variants on HIV-1 infection and disease progression // *Frontiers in immunology*. 2019. Vol. 10, No. 53. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00053>.

39. Ulasi I.I., Tzur S., Wasser W.G., Shemer R., Kruzel E., Feigin E., Skorecki K. High population frequencies of APOL1 risk variants are associated with increased prevalence of non-diabetic chronic kidney disease in the Igbo people from south-eastern Nigeria // *Nephron Clin Pract.* 2013. Vol. 123, No. 1–2. P. 123–128. <https://doi.org/10.1159/000353223>.
40. Kapasi A.A., Fan S., Singhal P.C. p300 modulates HIV-1 gp120-induced apoptosis in human proximal tubular cells: associated with alteration of TGFbeta and Smad signaling // *Nephron Exp. Nephrol.* 2006. Vol. 102, No. 1. P. e30–e38. <https://doi.org/10.1159/000088404>.
41. Hatsukari I., Singh P., Hitosugi N., Messmer D., Valderrama E., Teichberg S., Singhal P.C. DEC-205-Mediated internalization of HIV-1 results in the establishment of silent infection in renal tubular cells // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007. Vol. 18, No. 3. P. 780–787. <https://doi.org/10.1681/ASN.2006121307>.
42. Bock P., Nel K., Fatti G., Sloot R., Ford N., Voget J. Renal dysfunction by baseline CD4 cell count in a cohort of adults starting antiretroviral treatment regardless of CD4 count in the HIV Prevention Trials Network 071 [HPTN 071; Population Effect of Antiretroviral Therapy to Reduce HIV Transmission (PopART)] study in South Africa // *HIV Med.* 2019. Vol. 20, No. 6. P. 392–403. <https://doi.org/10.1111/hiv.12729>.
43. Kudose S., Santoriello D., Bomback A.S., Stokes M.B., Batal I., Markowitz G.S., D'Agati V. D. The spectrum of kidney biopsy findings in HIV-infected patients in the modern era // *Kidney international.* 2020. Vol. 97, No. 5. P. 1006–1016. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.01.018>.
44. Ekrikpo U.E., Kengne A.P., Bello A.K., Efi E.E., Noubiap J.J., Salako B.L., Okpechi I. G. Chronic kidney disease in the global adult HIV-infected population: A systematic review and meta-analysis // *PLoS One.* 2018. Vol. 13, No. 4. P. e0195443. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195443>.
45. Kaboré N.F., Poda A., Zougrana J., Da O., Ciaffi L., Semdé A., Courmil A. Chronic kidney disease and HIV in the era of antiretroviral treatment: findings from a 10-year cohort study in a west African setting // *BMC Nephrology.* 2019. Vol. 20, No. 1. P. 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1335-9>.
46. Halle M.P., Essomba N., Djantio H., Tsele G., Fouda H., Luma N.H., Kaze F.F. Clinical characteristics and outcome of HIV infected patients with chronic kidney disease in Sub Saharan Africa: an example from Cameroon // *BMC Nephrol.* 2019. Vol. 20, No. 1. P. 1–11. <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1446-3>.
47. Palau L., Menez S., Rodríguez-Sánchez J., Novick T., Delsante M., McMahon B.A., Atta M. G. HIV-associated nephropathy: links, risks and management // *HIV/AIDS (Auckland, NZ).* 2018. Vol. 10. P. 73. <https://doi.org/10.2147/HIV.S141978>.
48. Ibrahim F., Hamzah L., Jones R., Nitsch D., Sabin C., Post F.A. Comparison of CKD-EPI and MDRD to estimate baseline renal function in HIV-positive patients // *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2012. Vol. 27, No. 6. P. 2291–2297. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr657>.
49. Kawakita C., Kinomura M., Otaka N., Kitagawa M., Sugiyama H., Kusano N., Wada J. A Case of HIV-associated Immune Complex Kidney Disease with C3-dominant Deposition Induced by HIV Infection after Treatment of IgA Nephropathy // *Internal Medicine.* 2020. P. 2439–2418. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.2439-18>.
50. Alfano G., Cappelli G., Fontana F., Di Lullo L., Di Iorio B., Bellasi A., Guaraldi G. Kidney Disease in HIV Infection // *Journal of clinical medicine.* 2019. Vol. 8, No. 8. P. 1254. <https://doi.org/10.3390/jcm8081254>.
51. Muñoz-Velandia O., García-Peña A., Garzón-Herazo J., Contreras-Villamizar K., Rodríguez-Sánchez M., Garcia-Consuegra E., Toro-Trujillo E. Glomerular diseases related to HIV in Colombian population: Better outcomes with highly active antiretroviral therapy? // *The Journal of Infection in Developing Countries.* 2020. Vol. 14, No. 09. P. <https://doi.org/10.3855/jidc.12030>.
52. Aliyannisa A., Kuswiyanto R.B., Setiabudi D., Nataprawira H.M., Alam A., Sekarwana N. Correlation between CD4 count and glomerular filtration rate or urine protein: creatinine ratio in human immunodeficiency virus-infected children // *Kidney research and clinical practice.* 2020. Vol. 39, No. 1. P. 40. <https://doi.org/10.23876/j.krcp.19.093>.
53. Fiseha T., Gebreweld A. Renal function in a cohort of HIV-infected patients initiating antiretroviral therapy in an outpatient setting in Ethiopia // *PLoS One.* 2021. Vol. 16, № 1. P. e0245500. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245500>.
54. Shatzel J.J., Taylor J.A. Syndromes of thrombotic microangiopathy // *Medical Clinics.* 2017. Vol. 101, No. 2. P. 395–415. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2016.09.010>.
55. Пономарева Е.Ю., Волошинова Е.В., Махина В.И., Голубинов Ф.Д. Тромботическая микроангиопатия, ассоциированная с ВИЧ-инфекцией // *Клиническая нефрология.* 2019, № 3. С. 42–46. <https://doi.org/10.18565/nephrology.2019.3.42-46>.
56. Laurinavicius A., Rennke H.G. Collapsing glomerulopathy — a new pattern of renal injury // *Seminars in diagnostic pathology.* 2002. Vol. 19, No. 3. P. 106–115. PMID: 12180632.
57. Беляков Н.А., Рассохин В.В., Степанова Е.В. и др. Персонализированный подход к лечению пациента с ВИЧ-инфекцией // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* 2020. Т. 12, № 3. С. 7–34. [Belyakov N.A., Rassokhin V.V., Stepanova E.V., Sizova N.V., Samarina A.V., Yastrebova E.B., Boeva E.V., Khalezova N.B., Gutova L.V., Ogurtsova S.V., Kovelonov A.Yu., Pantelev A.M., Leonova O.N., Azovtseva O.V., Melnikova T.N., Kurganova T.Yu., Buzunova S.A., DiKlimenta R. Personalized treatment of patients with HIV-infection. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2020, Vol. 12, No. 3, pp. 7–34 (In Russ.).] <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-3-7-34>.
58. Masters M.C., Krueger K.M., Williams J.L., Morrison L., Cohn S. E. Beyond one pill, once daily: current challenges of antiretroviral therapy management in the United States // *Expert review of clinical pharmacology.* 2019. Vol. 12, No. 12. P. 1129–1143. <https://doi.org/10.1080/17512433.2019.1698946>.

59. Рассохин В.В., Бузунова С.А., Врацких Т.В., Пантелеева О.В., Торопов С.Э., Тотрова З.М., Голубкин А.А., Орлов Г.М. Проблема старения и инвалидизации ВИЧ инфицированных пациентов // *ВИЧ инфекция и иммуносупрессии*. 2015. Т. 7, № 1. С. 7–15. [Rassokhin V.V., Buzunova S.A., Vratskikh T.V., Panteleeva O.V., Toropov S.E., Totrova Z.M., Golubkin A.A., Orlov G.M. The problem of aging and disability of HIV infected patients. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2015, Vol. 7, No. 1, pp. 7–15 (In Russ.).]
60. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В., Муркамилова Ж.А., Юсупов Ф.А., Счастливленко А.И., Райимжанов З.Р. ВИЧ-инфекция у лиц пожилого и старческого возраста: клинико-патогенетические аспекты // *Терапия*. 2020. № 7. С. 90–101. [Murkamilov I.T., Aytbaev K.A., Fomin V.V., Murkamilova Zh.A., Yusupov F.A., Schastlivenko A.I., Rayimzhanov Zh.R. HIV infection in the elderly and senile: clinical and pathogenetic aspects. *Therapy*, 2020, No. 7, pp. 90–101 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.7.90-101>.
61. Cooper R.D., Wiebe N., Smith N., Naicker S., Tonelli M. Systematic review and meta-analysis: renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients // *Clinical Infectious Diseases*. 2010. Vol. 51, No. 5. P. 496–505. <https://doi.org/10.1086/655681>.
62. Rosenberg A.Z., Naicker S., Winkler C.A., Kopp J.B. HIV-associated nephropathies: epidemiology, pathology, mechanisms and treatment // *Nature Reviews Nephrology*. 2015. Vol. 11, No. 3. P. 150–160. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2015.9>.
63. Cirino C.M., Кап V.L. Hypokalemia in HIV patients on tenofovir // *Aids*. 2006. Vol. 20, No. 12. P. 671–1673. <https://doi.org/10.1097/01.aids.0000238416.05819.09>.
64. Zimmerman A.E., Pizzoferrato T., Bedford J., Morris A., Hoffman R., Braden G. Tenofovir-associated acute and chronic kidney disease: a case of multiple drug interactions // *Clin. Infect. Dis.* 2006. Vol. 42, No. 2. P. 283–290. <https://doi.org/10.1086/499048>.
65. Мухин Н.А., Фомин В.В. ВИЧ-ассоциированная нефропатия: стратегия диагностики и лечения // *Клиническая нефрология*. 2010. № 4. С. 69–75. [Moukhin N.A., Fomin V.V. HIV-associated nephropathy: diagnostic and treatment strategy. *Clinical Nephrology*, 2010, No. 4, pp. 69–75 (In Russ.)].
66. Kim J., Yang G., Kim Y., Kim J., Ha J. AMPK activators: mechanisms of action and physiological activities // *Experimental & molecular medicine*. 2016. Vol. 48, No. 4. e224–e224. <https://doi.org/10.1038/emm.2016.16>.
67. Williams D., Scott J., Richardson D., Kingdon E. Management of Renal Disease: utility of a joint HIV-renal clinic // *HIV medicine*. 2019. Vol. 20, No. 2. e5–e5. <https://doi.org/10.1111/hiv.12684>.
68. Мухин Н.А., Фомин В.В. Лекарственное поражение почек у больных ВИЧ-инфекцией: клинические варианты, возможности предупреждения // *Клиническая нефрология*. 2011, № 3. С. 31–35. [Moukhin N.A., Fomin V.V. Drug-induced kidney disease in HIV-infected patients: clinical variants, approaches to prevention. *Clinical Nephrology*, 2011, No. 3, pp. 31–35 (In Russ.)].
69. Hou J., Nast C.C. Changing concepts of HIV infection and renal disease // *Current opinion in nephrology and hypertension*. 2018. Vol. 27, No. 3. P. 144–152. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000400>.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 19.03.2020 г.

#### Авторство:

Сбор и анализ первичных клинических данных — Ж. А. Муркамилова, Ф. А. Юсупов, А. И. Счастливленко. Разработка концепции и дизайна — В. В. Фомин. Редактирование рукописи — К. А. Айтбаев. Интерпретация и критический анализ результатов, формулировка выводов — И. Т. Муркамилов.

#### Сведения об авторах:

Муркамилов Илхом Торобекович — к.м.н., и. о. доцента кафедры факультетской терапии Кыргызской государственной медицинской академии имени И. К. Ахунбаева, старший преподаватель ГОУ ВПО «Кыргызско-Российский славянский университет»; нефролог, председатель правления Общества специалистов по хронической болезни почек Кыргызстана; 720020, Кыргызстан, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, д. 92; e-mail: murkamilov.i@mail.ru; ORCID 0000–0001–8513–9279; Айтбаев Кубаныч Авеннович — д.м.н., профессор, зав. лаборатории патологической физиологии Научно-исследовательского центра молекулярной биологии и медицины, член правления общества специалистов по хронической болезни почек Кыргызстана; 720040, г. Бишкек, ул. Т. Молдо, д. 3; e-mail: kaitbaev@yahoo.com; ORCID 0000–0003–4973–039X;

Фомин Виктор Викторович — д.м.н., профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой факультетской терапии № 1 Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского, проректор по клинической работе и дополнительному профессиональному образованию ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Университет); 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2; e-mail: fomin\_vic@mail.ru; ORCID 0000–0002–2682–4417;

Муркамилова Жамила Абдилалимовна — заочный аспирант ГОУ ВПО «Кыргызско-Российский славянский университет»; 720040, г. Бишкек, ул. Т. Молдо, д. 3; e-mail: murkamilovazh.t@mail.ru; ORCID 0000–0002–7653–0433;

Юсупов Фуркат Абдулахатович — профессор, заведующий кафедрой неврологии, психиатрии и медицинской генетики медицинского факультета Ошского государственного университета, член правления общества специалистов по хронической болезни почек Кыргызстана, главный невролог Южного региона Кыргызстана; 714000, г. Ош, ул. Ленина, д. 331; e-mail: furcat\_y@mail.ru; ORCID 0000–0003–0632–6653;

Счастливленко Андрей Иванович — к.м.н., доцент кафедры врача общей практики с курсом поликлинической терапии Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинский университет; e-mail: andrei.schastlivenko@mail.ru; ORCID 0000–0002–0779–0776.