

Гломерулярные болезни почек при ВИЧ-инфекции: Современные представления об этиологии, классификации, патогенезе

Г.В. Волгина¹, Н.А. Томилина^{1,2}, М.М. Гаджихулиева¹, Н.Ф. Фролова²

¹ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова МЗ РФ», 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, корп. 1, Российская Федерация

² ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения Москвы», 123182, Москва, ул. Пехотная, 3, Российская Федерация

Glomerular kidney diseases in HIV-infection: Modern views on etiology, classification, pathogenesis

G.V. Volgina¹, N.A. Tomilina^{1,2}, M.M. Gadzhikulieva¹, N.F. Frolova²

¹ A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20 Delegatskaya str., build.1, Moscow, 127473, Russian Federation

² Moscow City Clinical Hospital No 52, 3 Pekhotnaya str., Moscow, 123182, Russian Federation

Ключевые слова: вирус иммунодефицита человека, ВИЧ-инфекция, ВИЧ-ассоциированная нефропатия, иммунокомплексный гломерулонефрит

Резюме

В эпоху комбинированной антиретровирусной терапии (кАРТ) ВИЧ-инфекция стала управляемым хроническим заболеванием, а не острой патологией, которая может быстро прогрессировать в синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД). Одновременно с широким применением кАРТ распространенность заболеваний почек у людей, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-1), возросла и, как ожидается, будет расти и дальше в результате старения населения и повышения выживаемости пациентов. Несмотря на успехи в борьбе с ВИЧ-инфекцией, заболевание почек является одной из причин заболеваемости и смертности у людей, инфицированных ВИЧ. Спектр заболеваний почек, описанных в настоящее время у ВИЧ-позитивных пациентов, включает ВИЧ-ассоциированную нефропатию (ВИЧ-АН), иммунокомплексные заболевания почек в условиях ВИЧ (ВИЧ-ИКГН), тромботическую микроангиопатию и различные заболевания, связанные с нарушениями иммунной системы и суперинфекциями. ВИЧ-ассоциированная нефропатия является одной из наиболее важных причин терминальной стадии почечной недостаточности (ТПН) в этой группе населения. Такие факторы, как афроамериканское происхождение, полиморфизм APOE1, сопутствующие заболевания, высокая вирусная нагрузка, низкий уровень CD4, прогрессирующее заболевание почек и протеинурия нефротического уровня, являются факторами риска развития ВИЧ-АН и ее прогрессирования до ТПН. ВИЧ-АН характеризуется гистопатологически коллапсирующей гломерулопатией с гипертрофией и пролиферацией подоцитов, тубулоретикулярными включениями в эндотелиальных клетках, канальцевыми микрокистами и тубулоинтерстициальным инфильтратом, состоящим в основном из CD8+ Т-лимфоцитов. Иммунокомплексные гломерулярные заболевания, описанные у пациентов в условиях ВИЧ-инфекции, представляют собой группу гломерулонефритов, которые включают IgA нефропатию, волчаночно-подобный нефрит с отрицательной серологией и отсутствием других клинических проявлений волчанки, мембранозную нефропатию и мембранопролиферативный гломерулонефрит. В обзоре описаны со-

Адрес для переписки: Проф. Волгина Галина Владимировна
e-mail: volginagv@mail.ru

Corresponding author: Prof. Galina V. Volgina
e-mail: volginagv@mail.ru

временные тенденции развития, патофизиология, классификация и клиническая картина ВИЧ-АН и ВИЧ-ИКГН, представлен анализ литературы по заболеваниям почек, развивающихся в условиях ВИЧ-инфекции.

Abstract

In the era of combined antiretroviral therapy (cART), human immunodeficiency virus (HIV) infection has become a manageable chronic disorder, rather than an acute condition that can rapidly progress to acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Concurrent with the widespread use of cART, the prevalence of kidney disease in people infected with HIV-1 has been increasing and is expected to rise further as a result of population aging and improved patients' survival. Despite such advances in the control of HIV-infection, kidney disease is among the causes of morbidity and mortality in human immunodeficiency virus (HIV)-1 positive individuals. A spectrum of renal diseases currently described in HIV-positive patients includes HIV-associated nephropathy (HIVAN), immunocomplex glomerular diseases in the setting of HIV (HIV-ICGD), thrombotic microangiopathy and a variety of diseases associated with abnormal immune systems and superinfections. HIV-associated nephropathy (HIV-AN) is one of the most important causes of end-stage renal disease (ESRD) in this population. Factors such as African American ancestry, APOL1 polymorphisms, comorbidities, high viral load, low CD4 count, advanced kidney disease, and nephrotic range proteinuria have been associated as risk factors for the development of HIVAN and its progression to ESRD. HIV-AN is histopathologically characterized by collapsing focal segmental glomerulosclerosis with hypertrophy and proliferation of podocytes, tubuloreticular inclusions in endothelial cells, tubular microcysts, and tubulointerstitial infiltrate, consisting mainly of CD8+ T lymphocytes. The immunocomplex glomerular diseases described in patients in the setting of HIV-infections is a group of glomerulonephritis that includes IgA nephropathy, lupuslike nephritis with negative autoimmune serologies, and the absence of other clinical signs of lupus, membranous nephropathy, and membranoproliferative glomerulonephritis. In this review, we describe current trends in the development of HIVAN, and HIV-ICGD, pathophysiology, classification and clinical picture of diseases. An extensive review of the literature of kidney diseases developing in the context of HIV-infection has been conducted.

Key words: Human immunodeficiency virus (HIV), HIV-infection, HIV-associated nephropathy, immune complex glomerulonephritis

Введение

С тех пор, как в 1986 г. Всемирная организация здравоохранения начала реализацию специальной программы по синдрому приобретенного иммунодефицита (СПИД), общественным здравоохранением достигнуты впечатляющие успехи в области глобальной борьбы с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Кроме того, Всемирной ассамблеей здравоохранения одобрена новая Глобальная стратегия сектора здравоохранения по ликвидации ВИЧ на 2016-2021 гг. [1]. Однако из-за высокой распространенности и летальности, тяжелых коморбидных вариантов течения, социальных последствий и рисков, связанных с инфицированием, ВИЧ-инфекция остается одной из важных и серьезных проблем мирового здравоохранения.

В настоящее время известно два типа вируса – ВИЧ-1 и ВИЧ-2, различающиеся по эпидемиологическим, структурным и антигенным характеристикам, но глобальная эпидемия ВИЧ-инфекции главным образом обусловлена распространением ВИЧ-1, который является основным возбудителем заболевания. На современном этапе развития эпидемии широкое внедрение антиретровирусной терапии (АРТ), основанной на комбинировании нескольких противовирусных препаратов с различными механизмами

действия, позволило существенно изменить качество и продолжительность жизни пациентов с ВИЧ-инфекцией [2, 3]. Так, в течение 20 лет количество ВИЧ-инфицированных лиц старше 50 лет удвоилось, и к 2030 г. предполагают увеличение среднего возраста при ВИЧ-инфекции до 57 лет, причем 39% больных достигнут 60-летнего возраста. Как следствие, продолжительность жизни 20-летнего ВИЧ-инфицированного, который заразился в 2016 г., может увеличиться на 40 лет в сравнении с 20-летним пациентом, диагноз которому был поставлен 30 лет назад и который мог умереть в течение десятилетия [4,5].

Тем не менее, в ближайшее время ВИЧ-ассоциированные заболевания будут оставаться одной из значимых причин смерти и по-прежнему играть существенную роль в мировых показателях смертности. Это определяется множеством факторов, в частности, особенностью многолетнего течения ВИЧ-инфекции, включая вызванные ВИЧ долгосрочные эффекты иммунной дисрегуляции и воспаления, поведенческие риски (например, употребление табака, психотропных препаратов и др.), потенциальные долгосрочные эффекты АРТ, более высокий риск развития вторичных и сопутствующих заболеваний. За последние 2 десятилетия в странах, гарантирующих доступ пациентов к лечению, ВИЧ

превратился из неизлечимого иммунодефицита, обычно приводящего к смерти от оппортунистических инфекций и новообразований, в хроническую управляемую инфекцию. Однако высказываются опасения, что увеличение продолжительности жизни на фоне АРТ, длительное течение ВИЧ-инфекции и ее лечение могут увеличить и ускорить возникновение неинфекционных поражений почек [6-11].

Одной из причин высокого риска возникновения вторичных и сопутствующих заболеваний у ВИЧ-инфицированных людей являются более быстрое, чем у ВИЧ-негативных, развитие возрастной патологии, а также кумулятивные эффекты длительного воспаления, вызванного ответом на хроническую вирусную инфекцию, особенно среди тех, кто начал АРТ только при появлении симптомов ВИЧ. Такие пациенты не полностью выздоравливают иммунологически, поскольку иммунный резерв разрушается сразу после возникновения ВИЧ-инфекции. Высказано предположение, что самое раннее значительное клеточное истощение связано с лимфоидной тканью кишечника, что делает человека, инфицированного ВИЧ, менее способным ограничивать циркуляцию желудочно-кишечных бактериальных продуктов, стимулирующих хроническую иммунную активацию [12-15].

Поражение почек при ВИЧ-инфекции охватывает широкий спектр клинических проявлений от острого повреждения почек (ОПП) до острой или хронической болезни почек (ХБП). Оно может развиваться как первичное или как вторичное заболевание, возникающее в рамках других патологических процессов, обусловленных коморбидной патологией, а также вследствие многолетней АРТ и/или лекарственной терапии вторичных заболеваний либо инфекционных осложнений ВИЧ-инфекции и иммунной дисрегуляции [16-22]. Увеличение возраста ВИЧ-инфицированных пациентов также способствует почечной заболеваемости. Так частота ХБП у пациентов в возрасте младше 40 лет составляет <1% и увеличивается до >6% среди ВИЧ-инфицированных пациентов в возрасте старше 60 лет [23-25].

Патогенез поражения почек при ВИЧ-инфекции интенсивно изучается уже более 30 лет и все же остается недостаточно понятным. К настоящему времени появилось более глубокое понимание жизненного цикла ВИЧ, установлены основные этапы развития процесса в клетке после инфицирования ее вирусом, роль генетических факторов, предрасполагающих к развитию заболевания, новые данные о патогенезе и лечении ВИЧ-ассоциированных заболеваний почек, полученные на экспериментальных моделях и на основе методов молекулярной биологии. Полагают, что реакция на ВИЧ-инфекцию может включать постоянную продукцию антител и аномальный клеточный иммунный и противовирусный ответ, ко-

торые могут определить патологические изменения в почках [26-28].

Этиология и варианты поражения почек при ВИЧ-инфекции

Спектр заболеваний почек при ВИЧ-инфекции отличается большим разнообразием с многофакторной этиологией и различным патогенезом, реальное значение которых не всегда удается доказать, а также спектром клинических проявлений. С учетом широкой вариабельности повреждения почек при хронической ВИЧ-инфекции согласительной конференцией KDIGO в 2017 г. предложена классификация заболеваний почек, основанная на данных морфологических исследований почечных биоптатов у ВИЧ-инфицированных пациентов. В зависимости от преобладания поражения той или иной структуры почек выделены четыре основных группы патологии: с доминирующими гломерулярными, тубулоинтерстициальными, сосудистыми заболеваниями и прочими наиболее распространенными нефропатиями, встречающимися в условиях ВИЧ-инфекции (в частности, диабетической нефропатии) [29, 30].

Доминирующие гломерулярные заболевания почек представлены двумя главными категориями: подоцитопатиями и иммунокомплексными гломерулонефритами. Подоцитопатии включают пять основных варианта: классическая ВИЧ-АН, неспецифический фокальный сегментарный гломерулосклероз (ФСГС), болезнь минимальных изменений, диффузная мезангиальная гиперклеточность, а также и другие подоцитопатии, развивающиеся в условиях ВИЧ-инфекции. Все эти варианты поражения почек объединяет диффузное распластывание ножек подоцитов при отсутствии или минимуме отложения иммунных комплексов (ИК).

Классическая ВИЧ-ассоциированная нефропатия

Впервые специфическое поражение почек у ВИЧ-серопозитивных лиц африканского происхождения зарегистрировано в 1984 г. в двух крупных городских медицинских центрах Флориды и Нью-Йорка в группе из десяти пациентов со СПИДом и изначально обозначалось как СПИД-нефропатия [31, 32]. Из-за сходства клинической и гистологической картины описанную патологию почек первоначально сочли вариантом героиновой нефропатии. Однако в последующие годы экспериментально, а также на основании исследований новорожденных с нефропатией, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, была доказана связь поражения почек с непосредственным воздействием самого вируса, а не с образом жизни пациентов. Термин был изменен на ВИЧ-АН, которая представляет собой определенный клинико-патологический син-

дром, характеризующийся морфологически как коллабирующая гломерулопатия, или коллабирующий ФСГС в сочетании с характерным тубулоинтерстициальным повреждением [33, 34].

Со времени введения АРТ и эффективного подавления репликации вируса структура гломерулярных заболеваний почек при ВИЧ-инфекции заметно изменилась. Сообщаемая распространенность ВИЧ-АН составляет примерно 20%, что соответствует третьей основной причине терминальной почечной недостаточности (ТПН) среди афроамериканцев в возрасте от 20 до 64 лет. Особенно часто она встречается в группах населения, не имеющих доступа к АРТ, что наблюдается в некоторых регионах Африки [35-39].

Иммунокомплексные гломерулярные болезни в условиях ВИЧ-инфекции

На фоне снижения частоты ВИЧ-АН регистрируется относительный рост пролиферативных гломерулонефритов (ГН). Об этом, в частности, свидетельствуют данные материалов почечных биопсий, выполненных в США у пациентов с ВИЧ-инфекцией [40-43]. Причины возрастающей распространенности иммунокомплексных ГН при ВИЧ-инфекции (ВИЧ-ИКГН) неизвестны. Полагают, что они могут быть связаны с проводимой комбинированной АРТ, которая может привести к восстановлению иммунитета и отложению иммунных комплексов (ИК). Высказывается также точка зрения, согласно которой на распространенность ВИЧ-ИКГН в условиях ВИЧ-инфекции в мире могут частично влиять экологические и генетические факторы, способствующие развитию различных почечных гистологических фенотипов [34, 44, 45].

В отличие от ВИЧ-АН, которая, как уже отмечено выше, развивается у людей африканского происхождения, среди населения Европы и Азии преобладают различные морфологические варианты ВИЧ-ИКГН: мембранозная и мембранопрлиферативная нефропатия, мезангиальный пролиферативный и волчаночно-подобный ГН, IgA-нефропатия (IgA-НП) и острый постинфекционный ГН. Установлено, что ВИЧ-ИКГН диагностируются после многих лет заболевания ВИЧ у пациентов, получающих АРТ, при более низкой вирусной нагрузке (ВН) и сниженном количестве CD4+ лимфоцитов [38, 46-48, 50].

Вопреки гипотезе, объясняющей высокую распространенность ВИЧ-ИКГН среди Европейского и Азиатского населения отсутствием среди них пациентов афроамериканского происхождения, данные когортного исследования в США показали, что 92,8% пациентов с ВИЧ-ИКГН имели афроамериканское происхождение. Правда полагают, что эти данные могли быть обусловлены смещением отбора пациентов в пользу случаев с необычным проявлением заболевания почек [44].

Gertholtz T.E. и соавт. [49] сообщили о результатах серии биопсий 99 ВИЧ-инфицированных пациентов с почечной недостаточностью, среди которых 21% имели ВИЧ-ИКГН и 27% ВИЧ-АН. В другом исследовании биопсий 221 пациента, проведенном в Южной Африке (Кейптаун), ВИЧ-ИКГН был выявлен в 26% случаев. Клинический профиль пациентов с ВИЧ-ИКГН был подобен таковому при ВИЧ-АН, однако он отличался более низкими значениями протеинурии и лучшими показателями уровней сывороточного креатинина и альбумина, меньшим риском прогрессирования в терминальную почечную недостаточность (ТПН).

Kudose S. и соавт. [51] предприняли ретроспективный клинико-патологический анализ наблюдений 437 ВИЧ-положительных пациентов, у которых было выполнено морфологическое исследование почечных биоптатов в Колумбийском университете в 2010-2018 гг. с интерпретацией данных с использованием классификации KDIGO (2017) [29]. Средний возраст пациентов составлял 53 года, мужчин было 66%, 80% получали АРТ. Из общего числа больных 57% имели артериальную гипертензию (АГ), у 31% был сахарный диабет (СД), у 27% – ко-инфекция вирусом гепатита С (HCV) и у 6% – вирусом гепатита В (HBV). Расовая принадлежность была известна у 308 пациентов, из которых 58% было чернокожих, 25% европейцев и 17% латиноамериканцев. При изучении гистоморфологии почечных биоптатов выявлено преобладание ИКГН, диабетической нефропатии и ФСГС, причем частота каждой из этих патологий превосходила встречаемость ВИЧ-АН, признаваемую наиболее распространенным заболеванием у чернокожих пациентов (94%), не получавших АРТ. Наиболее распространенными вариантами ИКГН были IgA-НП и мембранозная гломерулопатия, которые были диагностированы у пациентов, получавших АРТ (более 90%), несколько реже выявляли пролиферативный ИКГН при HCV. Следует отметить, что у 17% пациентов одновременно диагностировали сочетанные заболевания почек, что подчеркивает сложность поражения почек при ВИЧ-инфекции.

Изложенные данные дают основание считать, что АРТ изменила ландшафт ВИЧ-ассоциированных заболеваний почек в сторону разнообразных морфологических вариантов ИКГН, диабетической нефропатии и неколлабирующего ФСГС, но не искоренила ВИЧ-АН [51, 52].

Патогенез доминирующих гломерулярных заболеваний почек при ВИЧ-инфекции

Патогенез ВИЧ-ассоциированной нефропатии

На сегодняшний день трудно доказать действие ВИЧ-инфекции как этиологического фактора. Пря-

мое повреждение почек ВИЧ доказано только при ВИЧ-АН и подоцитопатии у новорожденных, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, а также в исследованиях на животных. Полагают, что при развитии ВИЧ-АН повреждение почечных паренхиматозных клеток обусловлено цитопатическим действием вируса, интраклеточной экспрессией генов ВИЧ и дисрегуляцией генов, регулирующих дифференцировку и клеточный цикл клеток [19]. Во всех других случаях доказать взаимосвязь поражения почек с воздействием самого вируса можно лишь с разной степенью достоверности [29].

Патогенез ВИЧ-АН определяется, в первую очередь, тем, что ретровирус – ВИЧ, проникнув в организм человека с помощью своего мембранного белка гликопротеида gp120 (ВИЧ-1) или gp105 (ВИЧ-2), фиксируется на мембране клеток, имеющих рецептор – белок CD4. Сродство вирусного мембранного гликопротеида gp120 или gp105 к клеточному рецептору CD4 определяет высокую степень избирательного поражения клеточных структур. Как следствие, в патологический процесс вовлекаются лимфоциты, а также моноциты, макрофаги, дендритные клетки крови, ретикулярные клетки, эпителиальные клетки кишечника, клетки Лангерганса и др. Из перечисленных клеток-мишеней важнейшими в патогенетическом отношении являются Т-лимфоциты (CD4 лимфоциты), выполняющие функцию хелперов/индукторов и эффекторов, преобладающих среди клеток, несущих на мембране рецептор CD4. Степень поражения клеток-мишеней вирусом зависит также и от возможности репликации вируса в том или ином виде клеток. Очевидно, что репликация в основном осуществляется в лимфоцитах с CD4+ фенотипом и моноцитах/макрофагах. Попадание ВИЧ-1 в лимфоциты осуществляется с помощью корецепторов CCR5 и CXCR4, однако эти рецепторы не были обнаружены в эпителиальных клетках почек [46, 53].

Проникновение ВИЧ-1 в CD4+-Т-лимфоциты сопровождается количественными и качественными аномалиями в связи с прямым цитопатическим действием и непрямым повреждающим эффектом вируса, которые нарастают по мере прогрессирования заболевания. После инфицирования клетки вирусом происходит соединение вирусной оболочки с помощью белка gp41 с мембраной клетки. Помимо того, вирусный белок gp41 обеспечивает слияние мембран соседних клеток между собой с образованием одной многоядерной клетки – синцития. При этом слияние может быть, как зараженных клеток между собой, так и зараженных с незараженными. Инфицированные Т-лимфоциты постепенно утрачивают способность продуцировать лимфокины и взаимодействовать с В-лимфоцитами, распознавать антиген.

Моноциты и макрофаги практически не подвержены цитопатическому действию вируса и, таким образом, служат одним из основных резервуаров его

длительного персистирования. Активность инфицированных макрофагов как антиген-представляющих клеток постепенно снижается. Кроме того, клетки моноцитарного ряда, в которых персистирует ВИЧ, находятся в состоянии хронической гиперактивации: продукция ими интерлейкина-1 (ИЛ-1) и экспрессия рецепторов к хемоаттрактантам повышена, что определяет индукцию этими клетками иммунопатологических реакций в тканях.

Модификации экспрессии медиаторов воспаления, вызванные белками вируса, приводят к необратимым изменениям в иммунной системе при ВИЧ-инфекции. При этом важная роль принадлежит провоспалительному цитокину фактору некроза опухоли-альфа (ФНО- α), который усиливает пролиферацию Т-клеток, активирует экспрессию генов ВИЧ и инициирует активацию репликации вируса, находящегося в «дремлющем» состоянии. Кроме того, гиперпродукция ФНО- α вызывает целый ряд нарушений в иммунной системе, способствующих более быстрому прогрессированию болезни с поражением различных органов, в том числе и почек.

Так при анализе динамики иммунологических и вирусологических показателей оказалось, что депрессия иммунной системы и активная репликация ВИЧ у пациентов с почечной патологией сопровождается гиперэкспрессией сывороточных цитокинов, трансформирующего фактора роста β (ТФР- β) и фактора некроза опухоли α (ФНО- α), последнему из которых принадлежит ведущая роль в формировании повреждения почек при ВИЧ-инфекции. Полученные результаты свидетельствуют о том, что у больных ВИЧ-инфекцией с нефропатией определяются высокие концентрации ФНО- α в крови в сочетании с глубокой иммуносупрессией (уровень CD4+-лимфоцитов менее 200 клеток/мкл) и концентрацией РНК ВИЧ в крови более 100.000 копий/мл [27, 54].

Результаты наших собственных исследований согласуются с этими данными и также показывают, что у больных с ВИЧ-инфекцией, осложненной нефропатией, повышена концентрация ФНО- α в крови при глубокой иммуносупрессии (уровень CD4+-лимфоцитов менее 200 клеток/мкл) и концентрации РНК ВИЧ в крови более 100.000 копий/мл [55]. Повышенный синтез ФНО- α , обладающего фиброгенным эффектом и способствующего продукции факторов роста, в том числе и ТФР- β , могут способствовать пролиферации фибробластов посредством стимуляции эпителиально-мезенхимальной трансдифференциации. Все это приводит к нарушению процессов деградации матрикса с последующим исходом в фиброз [56, 57].

Выявленные изменения в системе медиаторов воспаления у ВИЧ-инфицированных пациентов с поражением почек, по-видимому, являются результатом привлечения макрофагов в почечный интерстиций и отражают активность патологического

процесса в почках. Кроме того, ФНО- α , источником которого являются клетки воспалительного инфильтрата, может вызывать не только поражение клубочков, но и участвовать в повреждении канальцевого эпителия, что обуславливает формирование тубулоинтерстициальных изменений, присоединение которых способствует прогрессированию ХБП [58].

Изменения, происходящие в почках при ВИЧ-инфекции, могут быть представлены в виде континуума с точки зрения предикторов повреждения почек (иммунных и вирусологических факторов), экспрессии медиаторов воспаления и маркеров нефропатии, отражающих патофизиологические механизмы прямого и опосредованного повреждения почек ВИЧ [55, 59, 60]. Иммунопатогенетически ВИЧ-инфекция проявляется дефицитом Т- и В-звеньев иммунной системы, дефицитом комплемента, фагоцитов, снижением функции неспецифических факторов защиты. В результате идет формирование анергии с проявлениями аллергического, аутоаллергического и иммунокомплексного патологического процесса. Наличие CD4 рецептора на многих и не только иммунокомпетентных клетках, возможность поражать и клетки, не имеющие этого рецептора, определяют политропность ВИЧ и полиморфизм клинической картины.

Накопленные данные позволяют с определенной достоверностью говорить о том, что ВИЧ-АН вызывается непосредственной экспрессией генома ВИЧ в почечной ткани, приводящей к повреждению эпителия клубочков и эпителиоцитов канальцев. Повреждение подоцитов с нарушением их дифференциации и потерей многих фенотипических маркеров является одним из ключевых этапов формирования ВИЧ-АН. Экспериментальные исследования показали, что у трансгенной мыши, которая выделяет дефектную провирусную структуру с удаленными генами *gag/pol*, не способную к репликации, развивается заболевание очень похожее на ВИЧ-АН с протеинурией и прогрессирующей азотемией. Для наглядной демонстрации роли экспрессии вирусного генома в развитии ВИЧ-АН в одном из исследований выполняли двойную перекрестную трансплантацию почек от обычных мышей зараженным ВИЧ и наоборот. При этом у ВИЧ-инфицированных мышей с пересаженными здоровыми почками патология этих органов не возникала, тогда как у здоровых мышей с пересаженными инфицированными почками развивалась ВИЧ-АН. Таким образом удалось подтвердить значение экспрессии гена ВИЧ как неотъемлемого компонента патогенеза заболевания.

На модели трансгенных мышей M. Husain и соавт. [61] продемонстрировали, что из 9 генов ВИЧ, кодирующих 15 белков, Nef является важным звеном в развитии изменений в подоцитах. В результате экспрессии генома ВИЧ в почках вирус при участии гена Nef может индуцировать пролиферацию подоцитов за счет активации со-

ответствующего маркера – Ki-67 и способствовать потере этими клетками маркеров дифференциации (синаптоподина, подокаликсина и регуляторного белка WT-1). Кроме того, показано, что вирусный ген Nef активирует экспрессию фосфо-Stat3, компонента одного из пролиферативных регуляторных сигнальных путей и, в частности, сигнальный путь митоген-ассоциированной протеинкиназы 1 и 2, что приводит к заметному нарастанию интенсивности пролиферации подоцитов. Экспрессия гена Nef вызывает утрату подоцитами контактных ингибирующих свойств, в результате чего они активнее пролиферируют и образуют колонии. Свойство контактной ингибиции, заключающейся в угнетении пролиферации при контакте с другими клетками, ВИЧ-инфицированными подоцитами утрачивается. В свою очередь, в эксперименте мутантные штаммы ВИЧ-1, лишённые Nef, не индуцируют названных выше изменений фенотипа подоцитов [62-71].

Как и при других вариантах коллабирующего ФГС, при ВИЧ-АН наблюдаются гиперэкспрессия сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и активатора его транскрипции – фактора, индуцируемого гипоксией 2-альфа (HIF-2 α), а также активация синтеза рецептора 2-го типа к VEGF и его корецептора нейтрофилина-1. Активацию экспрессии VEGF и его рецепторов, приводящую к нарастанию интенсивности пролиферации и нарушению дифференцировки подоцитов, удается затормозить с помощью антител, блокирующих рецепторы 2-го типа к VEGF. В связи с этим применение препаратов, блокирующих VEGF или его рецептор, может быть одним из перспективных подходов к торможению прогрессирования ВИЧ-АН, не отменяющих, тем не менее, необходимости применения у этих пациентов АРВП. В литературе обсуждается также роль вирусных генов Nef и Vpr в активации компонентов пролиферативных клеточных сигнальных путей Src-Stat3 и Ras-c-Raf-МАРК, что приводит к нарастанию интенсивности пролиферации эпителиальных клеток с нарушением их функции. Трансформация подоцитов, наряду с их неконтролируемой пролиферацией, приводит к утрате этими клетками барьерной и структурной функций, сопровождающаяся коллапсом капиллярных петель клубочка (феномен так называемой коллапсирующей нефропатии).

Нарушение функции подоцитов при ВИЧ-АН включает несколько составляющих, которые обуславливают вовлечение в патологический процесс других клеток почечной ткани. Так, установлено, что ВИЧ-1 угнетает экспрессию подоцитами аполипопротеина Е, который стимулирует продукцию этими клетками протеогликана, выполняющего роль физиологического ингибитора пролиферации мезангиоцитов. Неконтролируемая пролиферация мезангиоцитов играет важную роль в развитии гломерулосклероза. Показано, что при ВИЧ-АН

пролиферацию мезангиоцитов индуцируют также вирусные гены *gp160* и *gp120* в небольших концентрациях, тогда как в больших они индуцируют апоптоз данных клеток [72-76].

ВИЧ обнаруживается в клетках почечного эпителия в биоптатах ВИЧ-серопозитивных пациентов. Механизм проникновения вируса в эпителий почек остается не вполне ясным, а наличие у этой клетки специфических рецепторов к ВИЧ-1 оспаривается. В эпителиальных клетках методом гибридизации *in situ* была выявлена РНК ВИЧ-1, и наличие вируса было подтверждено обнаружением методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) ДНК. На основании факта определения РНК и ДНК вируса в эпителиальных клетках почек у некоторых пациентов с неопределяемым уровнем вирусной нагрузки в крови было высказано предположение, что клетки почек могут служить резервуаром ВИЧ-1. Продемонстрировано, что прохождение ВИЧ-1 в подоцит осуществляется путем взаимодействия с холестерином клеточной мембраны и, если последнего недостаточно, то темп внутриклеточного проникновения вируса заметно снижается. На экспериментальной модели ВИЧ-АН было показано, что статины, блокируя синтез холестерина, защищают подоциты от повреждения. Это, по-видимому, связано с тем, что препараты тормозят проникновение вируса в клетки [57, 60, 73, 77-79].

ВИЧ-1 проникает также и в канальцевые эпителиоциты, и в качестве рецепторов к вирусу при этом выступают экспрессируемые данными клетками DEC-205 и глоботриазилцерамид. ВИЧ-1 активирует апоптоз тубулярных эпителиоцитов путем индукции экспрессии трансформирующего фактора роста- β и генов *Smad*. Вместе с тем эпителиоциты почечных канальцев рассматривают и в качестве одного из резервуаров ВИЧ-1, в которых он может персистировать даже в периоды авиремии [80].

Так методом гибридизации *in situ* в почечном эпителии была выявлена РНК ВИЧ-1, и наличие вируса было подтверждено обнаружением ДНК методом полимеразной цепной реакции. На основании факта определения РНК и ДНК вируса в эпителиальных клетках почек у некоторых пациентов с неопределяемым уровнем вирусной нагрузки в крови было высказано предположение, что клетки почек могут служить резервуаром ВИЧ-1. Таким образом, развитие патологического процесса в почках скорее обусловлено инфицированием почечных клеток, чем системным воздействием вируса, приводящим к нарушениям в иммунной системе. При попадании ВИЧ в клетку РНК под воздействием фермента ревертазы превращается в ДНК, которая встраивается в генетический аппарат клетки-хозяина, продуцируя новые вирусные частицы – копии РНК вируса, пожизненно оставаясь в клетке в неактивном состоянии в виде провируса. При активизации провируса в зараженной клетке идет интенсивное накопление новых вирусных частиц, что ведет к раз-

рушению клеток и поражению новых. Накопленные к настоящему времени данные позволяют с определенной достоверностью утверждать, что ВИЧ-АН вызывается непосредственной экспрессией генома ВИЧ в почечной ткани, приводящей к повреждению эпителия клубочков и канальцев [81-84].

С точки зрения дальнейшего понимания патогенеза ВИЧ-АН большой интерес представляет изучение генетической предрасположенности к ВИЧ-АН, в частности, роли факторов хозяина, в первую очередь, генетических детерминант, связи с низким количеством клеток CD4+ Т-лимфоцитов (хотя возможны и относительно высокие уровни CD4+) и высокой вирусной нагрузкой [85], а также генетическими вариантами G1 и G2 аполипопротеина 1 (*APOL1*) гена 22 хромосомы среди южноафриканской расы, признанными в 2010 г. [86-95].

Kasembeli A.N. и соавт. [96] выявили, что из 120 пациентов с ВИЧ-АН и ХПН и 108 человек контрольной группы из афроамериканской популяции Южной Африки, у 79% пациентов с ВИЧ-АН и 2% в группе контроля являлись носителями двух аллелей риска (варианты *APOL1* G1 и G2). В этом исследовании у любого человека, являющегося носителем какой-либо комбинации двух аллелей риска *APOL1*, шанс развития ВИЧ-АН инфекции был выше в 89 раз (95% ДИ: 18-912; $P < 0,001$) по сравнению с ВИЧ-положительными контролями. Напротив, у ВИЧ-положительных жителей Эфиопии, у которых отсутствовали варианты риска *APOL1*, развитие ВИЧ-АН не наблюдалось. Варианты кодирования в *APOL1* присутствуют только в гаплотипах африканского происхождения. Считается, что они защищают от африканского трипаносомоза (африканской сонной болезни), смертельного паразитарного заболевания, вызываемого двумя штаммами *Trypanosoma brucei*, один из которых обнаружен в Восточной Африке, а другой распространен в Западной Африке. *APOL1* кодирует аполипопротеин L1, который обуславливает врожденный иммунитет против большинства штаммов *Trypanosoma brucei*; варианты G2 обеспечивают иммунитет к *T.b. rhodesiense*, а G1 ассоциируются с бессимптомным носительством *T.b. gambiense*, которые вызывают острый и хронический африканский трипаносомоз человека, соответственно [97-99].

Как следствие, широкое распространение генетических вариантов *APOL1* по всему миру явилось следствием насильственного переселения жителей Западной Африки в Северную и Южную Америку, а также более поздней миграции Африканского населения в другие регионы (например, частота для вариантов G1 и G2 у афроамериканцев составляет 21% и 13%, соответственно) [29, 100].

Среди генов-кандидатов, привлекающих внимание с точки зрения формирования предрасположенности к ВИЧ-АН, также обсуждается роль полиморфизма активно экспрессируемого подоцитами гена

МУН9, кодирующего так называемый не-мышечный миозин. Идентифицирован ряд мутаций в этом гене (в тяжелой цепи МУН 9 локуса на хромосоме 22) как предрасполагающего фактора повышенного риска развития у афроамериканцев гипертонического нефрангиосклероза, диабетической нефропатии и ВИЧ-АН с исходом в ТПН [101-105]. В частности, в пользу существования ряда мутаций в этом гене свидетельствует тот факт, что более трети пациентов с ВИЧ-АН имеют близких родственников, у которых по разным причинам развивалась ТПН. Более того, носительство одного из гаплотипов (E1), встречающегося у афроамериканцев в 15 раз чаще, чем у белых, по крайней мере, частично может объяснить большую частоту у них ВИЧ-АН. Роль полиморфизма других кандидатных генов, в частности гена, кодирующего хемокиновый антиген/рецептор Duffy, продемонстрирована менее четко. Уточнения требует роль отдельных генов в качестве детерминант скорости прогрессирования ВИЧ-АН, а также их значение у пациентов, не относящихся к афроамериканской расе [106-109].

Однако, по данным ряда авторов, несмотря на полиморфизм в гене МУН9, связанный с ВИЧ-АН, не у всех ВИЧ-инфицированных пациентов с такой генетической предрасположенностью развиваются тяжелые заболевания почек. В этой связи интерес представляют результаты последних экспериментальных работ, указывающие на новые внутриклеточные пути (mTOR) ВИЧ при развитии нефропатии [110-112].

В заключение следует подчеркнуть, что окончательно связать патогенез ВИЧ-АН с вирусной инфекцией позволяют три линии доказательств:

- воспроизведение заболевания на экспериментальных моделях ретровирусной инфекции у ВИЧ-1 трансгенных мышей, крыс и обезьян;
- обнаружение ВИЧ-АН у детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями;
- регрессия подтвержденной биопсией ВИЧ-АН при применении АРТ, продемонстрированная, однако, лишь у небольшого количества пациентов [113-118].

Патогенез иммунокомплексных гломерулонефритов в условиях ВИЧ-инфекции

Другой механизм гломерулярного поражения почек при ВИЧ-инфекции напрямую не связан с патологическим взаимодействием вируса с инфицированными клетками, а зависит от псевдопатологического ответа иммунной системы пациента на ВИЧ-инфекцию, такого как образование в почках депозитов ИК и гипериммунная реакция на антигены ВИЧ. Однако на сегодняшний день в рутинной практике невозможно идентифицировать в паренхиме почек антигены ВИЧ и специфические антитела [27, 37, 40, 120].

Вирусы способны вызывать широкий спектр гломерулярных поражений, которые можно классифицировать по продолжительности активной вирусемии как острые, подострые или хронические. Переменные ответы адаптивной иммунной системы на каждый период времени вирусной инфекции приводят к развитию различных морфологических вариантов повреждения клубочков. Роль, которую ВИЧ-инфекция играет в патогенезе иммунокомплексных гломерулярных заболеваний почек, недостаточно изучена. Считается, что ее развитие у пациентов с различными патогенными инфекциями является результатом сложного взаимодействия нескольких факторов, в том числе между факторами хозяина (особенно генетическими) и характеристиками патогенов (особенно почечной экспрессии вирусного белка, вирусной патогенности), продолжительностью инфекции, иммунным ответом, факторами окружающей среды, поведенческими и социально-экономическими факторами, доступностью медицинской помощи и АРТ с эффективным подавлением вируса [41, 121-123]. Отсутствие возможности изучения на моделях животных ВИЧ-инфекции, ассоциированной с образованием ИК, затрудняет патофизиологическую оценку ВИЧ-ИКГН [60, 116, 124-126].

Специфический иммунный ответ при ВИЧ-инфекции имеет ряд особенностей. Локализуясь в иммунците, вирус проникает в органы и ткани, пребывая вне доступности для иммунной системы, чем определяется персистенция в клетках как вируса, так и его компонентов – белков, нуклеокапсидов, нуклеиновой кислоты. Персистенция вирусной инфекции обеспечивает непрерывную антигенную стимуляцию и образование антител (АТ) к белкам ВИЧ с формированием в почках депозитов ИК. Иммуноглобулины (IgG, IgM, IgA) могут связываться с циркулирующими антигенами ВИЧ (p24, gp41 и gp120), в результате чего образуются циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) – IgA-антиген p24, IgG-p24 и IgG-gp120 [41, 45, 123].

Этот механизм, частности, был продемонстрирован Kimmel H.L. и соавт., которые наблюдали четырех пациентов в возрасте 31-55 лет с пролиферативной формой ГН. При этом во всех четырех случаях были выявлены уникальные ЦИК, содержащие антитела, связанные с антигенами ВИЧ. У двух пациентов были идентифицированы ИК IgG-p24 в крови и в более высоких концентрациях в почечной ткани, а у двух других выявлены ИК как IgA-p24, так и IgG-gp120. Те же самые ИК, которые выявили в крови, были элюированы из почечной ткани у трех из четырех пациентов. Элюированные из почечной ткани антитела реагировали с антигенами p24 и gp120 ВИЧ [127, 128]. Таким образом, полученные данные показали, что у ВИЧ-инфицированных пациентов ГН может ассоциироваться как с циркулирующими, так и присутствующими *in-situ* ВИЧ-антиген-специфическими ИК.

При хронической ВИЧ-инфекции в результате поликлональной активации В-лимфоцитов возможно развитие гипергаммаглобулинемии, которая представляет собой иммунопролиферативное расстройство, характеризующееся повышенным уровнем γ -глобулина. Как отмечено выше, иммуноглобулины (IgG, IgM и IgA) могут связывать антигены ВИЧ p24, gp41, gp120 и формировать ИК, которые затем пассивно откладываются в почках. Циркулирующие в системном кровообращении ИК депонируются в капиллярных петлях и мезангии, что является основанием для развития ВИЧ-ИКГН [129-131].

В физиологических условиях ЦИК откладываются в мезангии почечных клубочков, где фагоцитируются резидентными мезангиальными фагоцитами или моноцитами/макрофагами. При превышении скорости отложения ЦИК над очищающей способностью мезангия наблюдаются их длительное сохранение и агрегация с формированием крупных нерастворимых макромолекулярных соединений. Впоследствии происходит активация медиаторов воспаления, что приводит к вторичному повреждению почек. Такие ЦИК способны формироваться на всех стадиях ВИЧ-инфекции. ВИЧ-1 непосредственно инфицирует почечные клетки, и белки ВИЧ стимулируют местный клеточный иммунный ответ [73, 130, 131]. При использовании методов иммуофлуоресцентного окрашивания у пациентов с ВИЧ-инфекцией было подтверждено наличие депозитов IgM, IgG, IgA и комплемента (включая C3, C4 и C1q) в клубочках. При этом при электронной микроскопии наблюдаются субэндотелиальные, субэпителиальные, внутримембранные и мезангиальные электронно-плотные депозиты [45, 50].

К другим неспецифическим электронно-микроскопическим признакам относятся утолщенные отростки подоцитов и включения тубулоретикулярных телец в эндотелиальных клетках. Тубулоретикулярные включения нередко выявляются при биопсии почек пациентов с ВИЧ-инфекцией, но они могут также наблюдаться, хотя и в меньшей степени, при нефропатиях, ассоциированных с вирусом гепатита С и при волчаночном нефрите, и часто связаны с действием интерферонов [132-135].

Другим механизмом повреждения почек может быть образование *in situ* депозитов антител с ВИЧ-индуцированными антигенами или другими иммунореактивными циркулирующими антителами, вызывающих активацию комплемента и повреждение тканей. Воспалительные клетки могут также привлекаться к месту повреждения и усиливать повреждение тканей посредством клеточно-опосредованных иммунных реакций. Формирование ИК *in situ* инициировано присутствием генома ВИЧ в почечной ткани, что было подтверждено ПЦР [123].

Экспрессия вирусных белков или патогенных провоспалительных факторов в тканях вызывает гибель клеток путем некроза или апоптоза либо

клеточную дисфункцию с повышением синтеза матрикса и снижением его деградации, высвобождением цитокинов, хемокинов, молекул адгезии и факторов роста, которые усиливают повреждение тканей посредством клеточно-опосредованных иммунных реакций. Кроме того, также постулируются прямые цитопатические эффекты вирусных белков на клубочковые клетки. Современные молекулярные технологии позволяют исследователям выявлять локализацию в почечной ткани определенных молекул, таких как вирусные антигены и нуклеиновые кислоты в наномолярных и пикомолярных концентрациях. Необходимость таких конфиденциальных данных для диагностики поражений почек при ВИЧ-инфекции неясна. В отсутствие иммунохимического и молекулярного анализа предполагаемое иммунокомплексное заболевание почек может быть классифицировано только как вероятно ассоциированное или возможно не ассоциированное с конкретной инфекцией [45, 52, 136-139].

Существующие к настоящему времени данные позволяют считать, что все гломерулярные заболевания, относящиеся к категории ВИЧ-ИКГН, либо являются результатом отложения в клубочках депозитов ИК, содержащих антигены ВИЧ, либо развиваются как типичные постинфекционные ИКГН, возникающие в связи с повышенным риском инфекций при ослабленной иммунной системе, характерной для ВИЧ-инфицированных пациентов, не получающих АРТ. Как ВИЧ-АН, так и ВИЧ-ИКГН являются осложнением активной вирусемии у пациентов, не получающих АРТ или резистентных к ней. Остается неясной актуальность иммунокомплексного механизма повреждения почек при ВИЧ-инфекции у пациентов с неопределяемой в плазме РНК ВИЧ [44].

В отличие от ВИЧ-АН, которая может регрессировать при комбинированной АРТ, при ВИЧ-ИКГН эта терапия существенно не влияет ни на предупреждение заболевания, ни на его прогрессирование. Эту особенность связывают с необратимым деструктивным повреждением гломерулярной базальной мембраны депозитами ИК в отличие от обратимых внутриклеточных фенотипических изменений подоцитов, характерных для ВИЧ-АН [44]. Тем не менее, данные многоцентрового исследования [58], в которое было включено 65 пациентов с ВИЧ-ИКГН, 27 – с IgA-нефропатией и 70 – с ВИЧ-АН, свидетельствуют о патогенной роли репликации ВИЧ в развитии ВИЧ-ИКГН и о том, что АРТ может улучшить функцию почек у пациентов, у которых обнаруживается РНК ВИЧ. Соответственно, в ряде публикаций поддерживается идея необходимости назначения АРТ, как и ее эффективности при ВИЧ-ИКГН [141, 142].

Вместе с тем ограниченное количество наблюдений и неоднородный характер опубликованных исследований не позволяют рекомендовать обяза-

тельное применение АРТ при иммунокомплексных заболеваниях почек. В качестве обоснования такого вывода приводятся соображения, согласно которым 50% ВИЧ-ИКГН обусловлены постинфекционным поражением почек. Однако теоретически имеются основания полагать, что при остальных, имеющих другую природу иммунокомплексных гломерулярных заболеваниях в зависимости от степени их хронизации возможен благоприятный эффект АРВП [143].

Клинические и молекулярные методы исследования не позволяют дифференцировать оперативные механизмы патологии у человека. Полагают, что патогенез ВИЧ-ИКГН вряд ли обусловлен одним унифицированным механизмом, и в формировании каждого из отдельных объектов ВИЧ-инфекции могут быть вовлечены различные механизмы. Для разработки гипотез относительно связи между ВИЧ-инфекцией, генотипом хозяина и клиническими характеристиками повреждения почек необходима информация, основанная на анализе данных большой серии почечных биопсий. Причинно-следственные связи с генетической восприимчивостью и клиническими исходами не могут быть установлены в наблюдательных исследованиях.

Таким образом, ВИЧ может поражать почки через иммунные механизмы, включающие образование циркулирующих или *in situ* ИК, как при ГН, развивающихся на фоне вирусных инфекций, так и при нарушении врожденного и клеточного иммунитета, как при постинфекционном ГН [136, 144].

По определению развитие вирус-ассоциированного ГН указывает на прямую патогенную связь между активной репликацией вируса и развитием гломерулярного повреждения почек. Это определение резко контрастирует с семантической точкой зрения и патофизиологической основой постинфекционного ГН, который развивается только в период разрешенной и отсутствующей активной инфекции. Основным примером постинфекционного ГН являются поражения клубочков после фарингеальной или кожной стрептококковой инфекции, которые клинически или иммунологически отличаются от вирус-ассоциированного ГН [143].

Клинико-морфологическая характеристика ВИЧ-АН

ВИЧ-АН является уникальным клиническим вариантом индуцированного ВИЧ поражения почек, для которого характерно быстро прогрессирующее течение с необратимой потерей почечной функции в течение 3-6 мес. Как отмечено выше, ВИЧ-АН поражает до 10-20% и более ВИЧ-инфицированных пациентов африканского происхождения, в основном мужчин (70%), подверженных риску злоупотребления наркотиками [145-147]. Ранее предполагалось, что внутривенное употребление

ВИЧ-инфицированными пациентами психоактивных веществ в 30-60% случаев само по себе является фактором риска развития ВИЧ-АН. Однако при героиновой нефропатии ТПН развивается в более поздние сроки – через 20-40 мес. Вероятнее всего, факт внутривенного применения наркотиков тесно связан с другими причинами, такими как HCV-инфекция и социоэкономический статус. Кроме того, было установлено, что в группе пациентов с ВИЧ-АН факторами риска передачи ВИЧ-инфекции были как внутривенное употребление психотропных препаратов, так и гомосексуальные, бисексуальные и гетеросексуальные контакты. Это свидетельствует о том, что инъекционный путь заражения сам по себе не является фактором риска развития ВИЧ-АН [24, 85, 147-149].

Как правило, развернутая клиническая картина ВИЧ-АН характеризуется протеинурией нефротического уровня – в среднем 4,1 г/сутки, но иногда достигающей 20 г/сутки и более, гипоальбуминемией и гиперлипидемией при отсутствии, как правило, экстраренальной симптоматики (АГ и отеков), с нарушением белкового и липидного обмена и быстрым нарушением функции почек [145, 150, 151]. При ВИЧ-АН не существует каких-либо специфических серологических маркеров или типичных изменений в общем анализе мочи. Гематурия и эритроцитарные цилиндры, как правило, не характерны и обычно выявляются незначительные изменения осадка мочи в виде цилиндров и почечного эпителия. Протеинурия, низкий уровень CD4-лимфоцитов и высокая вирусная нагрузка не могут считаться предикторами развития исключительно ВИЧ-АН. В то же время, у лиц с низким иммунным статусом (уровень CD4+ T-лимфоцитов <200 клеток/мм³), высоким уровнем вирусной нагрузки заболевание манифестирует в более тяжелой форме и, как правило, обычно осложняется поздние стадии ВИЧ-инфекции (при СПИД), хотя описаны клинические наблюдения, когда ВИЧ-АН была манифестным проявлением острого ретровирусного синдрома перед сероконверсией [43, 151-155].

Как показали клинические наблюдения, ранняя стадия ВИЧ-АН, подтвержденная гистологическим исследованием почечного биоптата, может манифестировать незначительным снижением СКФ, альбуминурией или субклинической протеинурией. После начала АРТ функция почек часто стабилизируется на протяжении нескольких лет [43, 46, 156, 157].

Следует отметить, что при ВИЧ-АН возможно выявление неспецифических для этого заболевания различных групп аутоантител, как-то криоглобулинов (в 17-42% случаев), ревматоидного фактора (в 19-60%), антиядерных антител (0-23%), антител к кардиолипину (10-94%), антинейтрофильных цитоплазматических антител (12-23%) [40, 157-162].

К основному морфологическому варианту ВИЧ-АН относят, как было указано выше, коллаби-

рующийся вариант ФСГС, который развивается в 80% наблюдений. В остальных случаях гломерулярная патология представлена в основном незначительным гломерулосклерозом и мезангиопролиферативным гломерулонефритом. При световой микроскопии биоптатов почек пациентов с ВИЧ-АН гломерулярные изменения представляют собой коллапс стенки капилляров различной степени тяжести – коллабирующий ФСГС, который характеризуется гипертрофией, гиперплазией, отеком эндотелиальных клеток клубочка, коллапсом его петель, гипертрофией и пролиферацией подоцитов с расширением пространства Боумена. Как обсуждалось выше, в результате экспрессии генома ВИЧ в почках, вирус при участии гена Nef может индуцировать пролиферацию и вызывать изменения структуры подоцитов, что приводит к утрате этими клетками барьерной и структурной функций и коллапсу капиллярных петель клубочка. Склероз поражает сегменты капиллярного пучка или весь клубочек.

Тубулоинтерстициальные изменения при ВИЧ-АН представлены воспалением, уплощением и атрофией эпителия канальцев, участками кистозного расширения канальцев, диаметр которых превышает их нормальный просвет в три и более раз (микрокистозная дилатация). Канальцевые микрокисты легко отличаются от канальцевой тиреоидизации по их большему диаметру, неправильному размеру и отсутствию тубулярной атрофии или цилиндров коллоидного типа. В просвете канальцев выявляются бледно-окрашенные аморфные стеклообразные белковые цилиндры с участками лимфоцитарной инфильтрации, содержащими макрофаги и Т-лимфоциты [37, 163, 164].

При иммунофлюоресценции изменения носят неспецифический характер – в клубочках в коллабированных сегментах и в мезангии определяются IgM, C3 и реже C1q компоненты комплемента. Электронная микроскопия выявляет многочисленные тубуло-ретикулярные включения (следы вируса) в клетках эндотелия, которые при раннем назначении АРТ выявляются не так часто, но являются высокоспецифичными и классическими характеристиками ВИЧ-АН [50, 165, 166].

При визуализирующих методах исследования (УЗИ, КТ, МРТ) в 20% случаев регистрируют увеличение размеров почек высокой экзогенности (в противоположность небольшим размерам почек при героиновой нефропатии), что, вероятно, является следствием микрокистозной дилатации канальцев. Однако считают, что этот признак недостаточно специфичен и не может быть диагностически значимым при данной патологии почек. Кроме того, отмечают увеличение экзогенности коркового слоя почек, нарушение кортикоструктурной дифференциации, утолщение почечной лоханки и чашечек, потерю жира в почечном синусе. Полагают, что симптом уменьшения жира в почечном синусе

(наблюдается у 49% пациентов) не носит истинный характер, а является результатом отека почек [147, 167]. Описанные отклонения не являются уникальными для ВИЧ-АН и наблюдаются также при идиопатическом ФСГС, героиновой нефропатии и как редкое осложнение терапии бисфосфонатами [166, 168-170].

Обобщая большое количество исследований, следует отметить, что для точной диагностики ВИЧ-АН и определения тактики лечения при подозрении на это заболевание необходима биопсия почек. Морфологическая верификация диагноза в данном случае имеет принципиальное значение, так как она играет определяющую роль в решении вопроса об АРТ, при отсутствии которой функция почек прогрессивно снижается и за недели или месяцы развивается ТПН [34, 148, 171].

Другие варианты фокального сегментарного гломерулосклероза в условиях ВИЧ-инфекции

Неспецифический ФСГС в условиях ВИЧ, представляет собой вирус-опосредованный менее тяжелый клинический вариант. Не ясно, отражает ли он в таких случаях идентичность, отличную от ВИЧ, или находится в том же спектре. У пациентов, получающих АРТ и имеющих неопределяемую вирусную нагрузку, при биопсии почек чаще встречается неколлабирующий ФСГС, при котором тубулоинтерстициальное поражение, как правило, не выражено, и степень подоцитопатии менее тяжелая, чем при ВИЧ-АН. Высказывается предположение, что эти различия отражают ослабление почечного фенотипа в результате АРТ [35, 43, 75, 147].

Неколлабирующий ФСГС чаще встречается у европеоидной расы, чем у афроамериканцев. Тем не менее, чтобы подтвердить предполагаемую причину ФСГС в условиях ВИЧ-инфекции, следует исключить другие возможные причины его развития. При этом дифференциальный диагноз включает первичный (идиопатический) ФСГС, вирус-ассоциированные варианты повреждения почек (например, парвовирусная инфекция B19, цитомегаловирусная и SV40 инфекции), лекарственно-индуцированные формы (например, интерфероновая терапия, токсичность памидроната) и формы, опосредованные адаптивными структурно-функциональными ответами (например, вторичный ФСГС при гипертоническом артерионефросклерозе, сахарном диабете, ожирении). Например, при инфицировании парвовирусом B19 возможно развитие не связанной с ВИЧ коллабирующей гломерулопатии, идиопатического ФСГС и других вариантов ИКГН. Причинно-следственная связь между ВИЧ и патологией почек предполагается, если не может быть идентифицирована другая причина ФСГС [35, 38, 40, 41, 47, 50, 140, 172].

Иммунокомплексные гломерулярные болезни в условиях ВИЧ-инфекции

Гломерулярные заболевания почек, развивающиеся в условиях ВИЧ-инфекции, характеризуются гетерогенными гистопатологическими вариантами и включают в себя не конкретный гломерулярный синдром, такой как описанный выше при ВИЧ-АН, а широкий спектр поражений клубочков таких как IgA-НП, волчаночно-подобный и мембранопротеративный ГН, мембранозная нефропатия, а также другие варианты ГН [29].

Клинические проявления и течение ВИЧ-ассоциированных ИКГН, как правило, не отличаются от таковых в общей популяции и характеризуются нефритическим и/или нефротическим синдромами, АГ, снижением СКФ и гипокомплементарией. Установлено, что пациенты с ВИЧ-ИКГН имеют более высокие значения СКФ, меньшую протеинурию, более высокое число CD4-лимфоцитов и более низкие уровни вирусной нагрузки, чем пациенты с ВИЧ-АН, хотя ни один из перечисленных клинических маркеров не является достаточно специфичным для разделения этих состояний, что означает, что биопсия почки остается необходимой для подтверждения диагноза. Показано, что в период ВИЧ связана с развитием ВИЧ-ИКГН, хотя у многих пациентов (особенно при мембранозной нефропатии) уровни РНК ВИЧ в плазме могут не определяться [41, 44, 45, 140].

Каждый из вариантов ВИЧ-ИКГН имеет свой собственный прогноз. Установлено, что ВИЧ-ИКГН обычно диагностируется спустя годы после положительного результата теста на ВИЧ. В целом ВИЧ-ИКГН прогрессирует в направлении ТПН более медленными темпами, чем нелеченая ВИЧ-АН. Так если при последней 70% пациентов нуждаются в диализе в течение 2 лет после постановки диагноза, то при ВИЧ-ИКГН их доля составляет только 34% [41, 140].

Мезангиальный пролиферативный ГН (МезПГН) характеризуется пролиферацией мезангиальных клеток, увеличением продукции мезангиального матрикса и отложением ИК в мезангии и субэндотелиально. К одному из наиболее ранних изменений в почечной ткани, обнаруживаемых у ВИЧ-инфицированных пациентов (при отсутствии изменений в анализах мочи и сохранной функции почек) относят мезангиальную гиперплазию, однако индуцирующие её факторы не идентифицированы. Инфильтрат в почках при пролиферативных ГН при ВИЧ-инфекции в основном представлен В-лимфоцитами, в отличие от ВИЧ-АН, где в основном выявляются Т-лимфоциты и макрофаги.

У представителей европеоидной и монголоидной рас среди морфологически подтвержденных ВИЧ-ИКГН превалирует, составляя от 36% до 65,5%, МезПГН с преимущественным отложением в клу-

бочках IgA – IgA-НП. Последняя наиболее характерна для мужчин и редко встречается у афроамериканцев [50, 172-174]. Ассоциация между IgA-НП и ВИЧ-инфекцией была описана в множестве серий почечных биопсий [27, 48, 175, 177, 178].

Аргументами в пользу взаимосвязи IgA-НП с ВИЧ являлись колонизация антигенов ВИЧ p24 и gp120 с IgA при активной ВИЧ-инфекции и типичная гистологическая картина IgA-НП в почечных биоптатах в виде МезПГН с депозитами, содержащими IgA, IgM и C3-компонент комплемента [137, 179]. Непосредственное подтверждение патофизиологической связи между ВИЧ-инфекцией и последующим развитием IgA-НП было получено в уже упомянутом выше исследовании Kimmel P.L. и соавт, в котором у пациентов с пролиферативным ГН были выявлены ЦИК, содержащие антигены ВИЧ p24 и gp120 и антитела IgG и IgA к ним, и одновременно идентичные ИК были элюированы из ткани нефробиоптата этих пациентов [176].

IgA-нефропатия при ВИЧ-инфекции, как правило, протекает латентно с минимальным мочевым синдромом в виде небольшой протеинурии и микрогематурии. Гистологическая картина почечного биоптата при этом представлена диффузным или сегментарным расширением мезангиального матрикса с пролиферативными изменениями. При иммунофлуоресценции в основном выявляют депозиты, содержащие IgA, а также комбинации меньших количеств IgM, C3, C1q и реже IgG. При электронной микроскопии обнаруживают утолщение ножек подоцитов, расширение мезангиального матрикса и электронно-плотные депозиты, локализующиеся в мезангии, внутримембранозно и/или субэпителиально [176-180]. Следует отметить, что при ВИЧ-инфекции описан также вариант IgA-НП с чертами быстропрогрессирующего ГН с формированием типичных полулуний [49, 137, 181].

Несмотря на представленные доказательства, некоторые исследователи предлагают исключить IgA-НП из группы ВИЧ-ИКГН полагая, что данное поражение почек преимущественно обусловлено носительством определенных локусов системы HLA, и не может быть связано с ВИЧ. Такого мнения, в частности, придерживаются авторы одного из многоцентровых исследований, посвященного изучению патогенеза и естественного течения ВИЧ-ИКГН, по результатам которого сделан вывод о целесообразности исключения IgA-НП из спектра ВИЧ-ИКГН как заболевания, не отражающего последствия ВИЧ-ассоциированной иммунной дисрегуляции или прямого повреждения, и имеющего уникальный исход [140, 182, 183].

Волчаночно-подобный гломерулонефрит

Haas M. и соавт. [184] в биоптатах почек пациентов с ВИЧ-инфекцией в 18,2% случаев (14/77)

выявили гистологические изменения, сходные с таковыми при волчаночном нефрите. Морфологическая картина характеризовалась иммунными депозитами, содержащими IgA, IgM, IgG, C3 и C1q-компоненты комплемента в мезангии и субэндотелиальном пространстве, изменениями по типу «проволочных петель» и присутствием гиалиновых тромбов. В условиях отсутствия внепочечных признаков системной красной волчанки (СКВ) и ее серологических маркеров (антинуклеарного фактора и антител к нативной ДНК) свечение при иммунофлюоресцентной микроскопии всех классов иммуноглобулинов и фрагментов системы комплемента, так называемое «full house», позволило авторам расценить такое сочетание признаков как проявление особого варианта гломерулярного заболевания почек при ВИЧ-инфекции – псевдо-волчаночного (люпус-подобного) нефрита. При электронной микроскопии вне зависимости от формы волчаночного нефрита одновременно находят субэндотелиальные, субэпителиальные, интрамембранозные и мезангиальные отложения ИК и тубулоретикулярные включения.

Волчаночно-подобный ГН в когорте пациентов с ВИЧ-инфекцией был идентифицирован в США как второй наиболее распространенный гистоморфологический вариант поражения почек (наблюдался у 11 из 83 пациентов) [44]. В более ранних публикациях во Франции в серии биопсий 60 ВИЧ-инфицированных пациентов было зарегистрировано 10 случаев волчаночно-подобного ГН [185] и в пяти случаях из 40 биопсий в Северной Италии [48]. Клиническими симптомами волчаночно-подобного нефрита являются, как правило, нефротический синдром с микрогематурией и повышенный риск прогрессирования почечной недостаточности [186, 187].

Следует отметить, что диагностика СКВ как самостоятельной нозологической формы в условиях ВИЧ-инфекции представляет значительные сложности вследствие сходства клинических проявлений заболеваний, включая скелетно-мышечные симптомы (миалгия, артралгия/артрит), кожные высыпания, лимфаденопатию, поражение почек, сердца, легких и центральной нервной системы, а также ряд лабораторных данных, таких как анемия, лейкопения, лимфопения, тромбоцитопения и гипергаммаглобулинемия [188].

Нах V. и соавт. в проспективном когортном исследовании, включавшем 602 пациента с верифицированной СКВ, у 11 (1,59%) диагностировали СПИД и оценили клинические и лабораторные проявления СКВ при ее сочетании с ВИЧ [189]. Авторы установили, что у пациентов с сочетанием СКВ и ВИЧ чаще выявляются нейropsychиатрические проявления волчанки (36,4% против 10,9%; $p=0,028$), в то время как кожные проявления значительно менее распространены (18,2% vs. 56%; $p=0,015$). Нефрит (40,5% про-

тив 63,6%; $p=0,134$) и гемолитическая анемия (28,6% против 54,5%; $p=0,089$) при сочетании СКВ и ВИЧ имели тенденцию к учащению, но различия по сравнению с их частотой у ВИЧ-негативных пациентов были статистически незначимы.

Развитие мембранопротеративного ГН в условиях ВИЧ-инфекции, подтвержденного морфологическим исследованием почечного биоптата, всегда требует поиска других вторичных причин. Так, сопутствующие ВИЧ-инфекции многочисленные инфекционные заболевания, такие как вирусные гепатиты В, С и Е, оппортунистические инфекции также могут быть фактором, инициирующим ИКГН. В настоящее время в мире около 37 млн человек инфицированы ВИЧ и почти 115 млн – вирусом гепатита С. Около 2,3 млн человек во всем мире ко-инфицированы ВИЧ и HCV, и чаще всего (в 84%) оба вируса обнаруживались у лиц, принимавших инъекционные наркотики. Таким образом, носителями сразу двух вирусов является 2,4% мировой популяции. Носители ВИЧ инфицируются HCV в 6 раз чаще, чем не инфицированные ВИЧ. Наибольшее количество случаев одновременного носительства двух вирусов (более 600 тысяч) было зафиксировано в странах Восточной Европы и Центральной Азии и примерно в 430 тыс. случаев в Африке. Ко-инфекция HBV и HCV у ВИЧ-позитивных пациентов может сопровождаться увеличением риска развития мембранозной нефропатии, мембранопротеративного и криоглобулинемического ГН, а также смешанной криоглобулинемии [190-199].

Гломерулярные поражения у пациентов, развившиеся на фоне сопутствующих инфекций, классифицируются отдельно как вторичные поражения почек при отдельных вирусных инфекциях [143]. Для выяснения роли антигенов ВИЧ в формировании иммунных комплексов и развитии МПГН у пациентов, инфицированных ВИЧ, необходимы дальнейшие исследования.

Мембранозная нефропатия (МН) в условиях ВИЧ-инфекции была зарегистрирована в нескольких сериях почечных биопсий [44, 48, 185, 200]. Диагностически значимые морфологические проявления МН включают утолщение стенок капилляров клубочка без гиперклеточности, наличие депозитов IgG и C3 вдоль капиллярных стенок при иммунофлюоресценции и субэпителиальные депозиты при электронной микроскопии.

Как известно, важными достижениями в дифференциальной диагностике идиопатической и вторичной МН явилось обнаружение у 70-80% пациентов с идиопатической МН циркулирующих антител субкласса IgG4 к конформационно-зависимым эпитопам рецепторов М-типа фосфолипазы A2 [201]. При вторичных формах МН преобладают антитела субклассов IgG1, IgG2 и/или IgG3 и отсутствуют или встречаются крайне редко аутоантитела к ре-

цептотам фосфолипазы A2, что позволяет дифференцировать между первичной (идиопатической) МН и вторичными вариантами этого заболевания. [202, 203].

Наиболее часто у ВИЧ-инфицированных пациентов с МН, диагностируются НВУ и НСВ либо первичная PLA2R-позитивная МН. Выяснение роли ВИЧ-инфекции в патогенезе МН и решения вопроса о том, в какой мере эта нефропатия действительно независима от других вирусных заболеваний, обычно наблюдаемых в условиях ВИЧ-инфекции, необходимы дальнейшие исследования [140, 204-207].

Заключение

Таким образом, гломерулярные заболевания составляют весомую долю в структуре ХБП при ВИЧ-инфекции. Они включают широкий спектр патологии, которая развивается как следствие прямого цитопатического действия ВИЧ на почечную паренхиму или как результат псевдопатологического ответа иммунной системы пациента на ВИЧ-инфекцию. Причины возрастающей относительной распространенности иммунокомплексных гломерулонефритов при ВИЧ-инфекции неизвестны. Полагают, что они могут быть связаны с модуляцией иммунной системы, индуцированной комбинированной антиретровирусной терапией, которая может привести к восстановлению иммунитета и отложению иммунных комплексов. Возможно также, что относительное учащение ВИЧ-ИКГН связано со снижением частоты ВИЧ-АН.

Гломерулярные заболевания при ВИЧ-инфекции представляют собой патофизиологические группы с различными проявлениями и прогнозом, вследствие чего невозможно описать фактическое типичное представление о ВИЧ-ИКГН. Приблизительно 50% гломерулярной морфологии в категории ВИЧ-ИКГН можно охарактеризовать как постинфекционный ГН (при многочисленных сопутствующих инфекционных заболеваниях, таких как вирусные гепатиты В, С и Е, оппортунистические инфекции, постстрептококковый, стафилококк-ассоциированный и другой), а вторую половину как результат отложения депозитов ИК, состоящих из антигенов ВИЧ, в виде мембранозной нефропатии, IgA-НП, мезангиопролиферативного и диффузного пролиферативного "волчаночно-подобного" ГН.

Технически трудно установить четкую причинную связь между ГН и вирусной инфекцией; таким образом, диагноз ВИЧ-ИКГН остается правдоподобным только при исключении других вторичных причин. Хотя были достигнуты успехи в установлении причинно-следственной связи между ВИЧ, воспалением и гломерулярными повреждениями, необходимы дальнейшие исследования для выяснения роли ВИЧ и генетической восприимчивости в патогенезе поражений почек при ВИЧ-инфекции.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

The authors declare no conflict of interests

Список литературы

1. WHO. Global Health Sector Strategy for the Elimination of HIV, 2016-2021. Available online: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255763/WHO-HIV-2016.05>.
2. Hoffman C., Rockstroh J. HIV 2015/2016. Hamburg: Medicin Focus Verlag, 2015. 776 s. URL: www.hivbook.com.
3. Guidelines for the use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. AIDSinfo. Department of Health and Human Services. 2020. Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>.
4. Smit M., Brinkman K., Geerlings S. et al. Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study. *Lancet Infect Dis.* 2015; 15(7):810-818.
5. Marcus J.L., Chao C.R., Leyden W.A. et al. Narrowing the gap in life expectancy for HIV-infected and HIV-uninfected individuals with access to care. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016; 73(1):39-46.
6. Althoff K.N., Gange S.J. A critical epidemiological review of cardiovascular disease risk in HIV-infected adults: the importance of the HIV-uninfected comparison group, confounding, and competing risks. *HIV Med.* 2013; 14(3):191-192.
7. Althoff K.N., McGinnis K.A., Wyatt C.M. et al. Comparison of risk and age at diagnosis of myocardial infarction, end-stage renal disease, and non-AIDS-defining cancer in HIV-infected versus uninfected adults. *Clin Infect Dis.* 2015; 60(4):627-638.
8. Brown T.T., Cole S.R., Li X. et al. Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the multicenter AIDS Cohort Study. *Arch Intern Med.* 2005; 165(10):1179-1184.
9. Schouten J., Wit F.W., Stolte I.G. et al. Cross-sectional comparison of the prevalence of age-associated comorbidities and their risk factors between HIV-infected and uninfected individuals: the AGEh IV Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2014; 59(12):1787-1797.
10. Lundgren J.D., Babiker A.G., Gordin F. et al. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med.* 2015; 337(9):795-807.
11. Shiels M.S., Pfeiffer R.M., Engels E.A. Age at cancer diagnosis among persons with AIDS in the United States. *Ann Intern Med.* 2010; 153(7):452-460.
12. Deeks S.G. HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging. *Annu Rev Med.* 2011; 62:141-155.
13. Brenchley J.M., Price D.A., Schacker T.W. et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med.* 2006; 12(12):1365-1371.
14. Naftalin C., Nathan B., Hamzah L, Post EA. HIV-associated kidney disease in the context of an aging population. *Sex Health.* 2011; 8(4):485-92.
15. Mitsuyasu R.T. Non-AIDS-defining malignancies in HIV. *Top HIV Med.* 2008; 16(4):117-121.
16. Collaboration Antiretroviral Therapy Cohort. Survival

- of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies. *Lancet HIV*. 2017; 4:e349–e356356.
17. *Ekrikpo U., Kengne A., Bello A. et al.* Chronic kidney disease in the global adult HIV-infected population: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018; 13:e0195443.
 18. *Kooij K.W., Vogt L., Wit F.W. et al.* Higher prevalence and faster progression of chronic kidney disease in human immunodeficiency virus-infected middle-aged individuals compared with human immunodeficiency virus-uninfected controls. *J Infect Dis*. 2017; 216:622-31.
 19. *Rasmussen L.D., May M.T., Kronborg G. et al.* Time trends for risk of severe age-related diseases in individuals with and without HIV infection in Denmark: a nationwide population-based cohort study. *Lancet HIV*. 2015; 2:e288–e298298.
 20. *Abraham A.G., Althoff K.N., Jing Y. et al.* End-stage renal disease among HIV-infected adults in North America. *Clin Infect Dis*. 2015; 60(6):941-949.
 21. *Ryom L., Kirk O., Lundgren J.D. et al.* Advanced chronic kidney disease, end-stage renal disease and renal death among HIV-positive individuals in Europe. *HIV Med*. 2013; 14(8):503-508.
 22. *Wyatt C.M.* Kidney disease and HIV infection. *Top Antivir Med*. 2017; 25(1):13-16.
 23. *Lucas G.M., Ross M.J., Stock P.G. et al.* 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; 59:e96–e138.
 24. *Nadkarni G.N., Konstantinidis I., Wyatt C.M.* HIV and the aging kidney. *Curr Opin HIV AIDS*. 2014; 9(4):340-345.
 25. *Goulet J.L., Fultz S.L., Rimland D. et al.* Aging and infectious diseases: do patterns of comorbidity vary by HIV status, age, and HIV severity? *Clin Infect Dis*. 2007; 45(12): 1593-1601.
 26. *Kimmel P.L.* The nephropathies of HIV infection: pathogenesis and treatment. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2000; 9:117-122.
 27. *Weiner N.J., Goodman J.W., Kimmel P.L.* The HIV-associated renal diseases: Current insight into pathogenesis and treatment. *Kidney Int*. 2003; 63:1618-1631.
 28. *Левин А. Э.* ВИЧ и патогенез СПИДа: Пер. с англ. М.: Научный мир, 2010; 736 с.
 29. *Levy D. E.* HIV and the pathogenesis of AIDS: Per. from English M.: Scientific World, 2010; 736 s.
 30. *Swanepoel C.R., Atta M.G., D'Agati V.D. et al.* Kidney disease in the setting of HIV infection: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International*. 2018; 93:545-559. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.11.007>
 31. *Alfano G., Cappelli G., Fontana F. et al.* Kidney Disease in HIV Infection. *J. Clin. Med*. 2019; 8:1254-73. [doi:10.3390/jcm8081254](https://doi.org/10.3390/jcm8081254)
 32. *Rao T.K., Filippone E.J., Nicastrì A.D. et al.* Associated focal and segmental glomerulosclerosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*. 1984; 310:669-673. <https://doi.org/10.1056/NEJM198403153101101>
 33. *Pardo V., Aldana M., Colton R.M. et al.* Glomerular lesions in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med*. 1984; 101:429-434.
 34. *Wyatt C.M., Klotman P.E., D'Agati V.D.* HIV-Associated Nephropathy: Clinical Presentation, Pathology, and Epidemiology in the Era of Antiretroviral Therapy. *Semin Nephrol*. 2008; 28:513-522.
 35. *Rosenberg A.Z., Naicker S., Winkler C.A., Kopp J.B.* HIV-associated nephropathies: epidemiology, pathology, mechanisms and treatment. *Nat Rev Nephrol*. 2015; 11(3):150-160.
 36. *Mallipattu S.K., Wyatt C.M., He J.C.* The new epidemiology of HIV-related kidney disease. *J AIDS Clin Res*. 2012; 4:001.
 37. *Palau L., Menezes S., Rodriguez Sanchez J. et al.* HIV-associated nephropathy: links, risks and management. *HIV AIDS (Auckl)*. 2018; 10:73-81.
 38. *Gameiro J., Jorge S., Lopes J.A.* HIV and renal disease: a contemporary review. *Int J STD AIDS*. 2018; 29(7):714-9.
 39. *Hou J., Nast C.C.* Changing concepts of HIV infection and renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2018; 27(3):14452.
 40. *Wearne N., Okpechi I.G.* HIV-associated renal disease: an overview. *Clin Nephrol*. 2016; 86 (Suppl. 1):417.
 41. *Campos P., Ortiz A., Soto K.* HIV and kidney diseases: 35 years of history and consequences. *Clin Kidney J*. 2016; 9:772-781.
 42. *Nobakht E., Cohen S.D., Rosenberg A.Z., Kimmel P.L.* HIV-associated immune complex kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2016; 12:291-300.
 43. *Wyatt C.M., Morgello S., Katz-Malamed R. et al.* The spectrum of kidney disease in patients with AIDS in the era of antiretroviral therapy. *Kidney Int*. 2009; 75:428-34.
 44. *Lescure F.X., Flateau C., Pacanowski J. et al.* HIV-associated kidney glomerular diseases: changes with time and HAART. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27:2349-55.
 45. *Foy M.C., Estrella M.M., Lucas G.M. et al.* Comparison of risk factors and outcomes in HIV immune complex kidney disease and HIV-associated nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013; 8:1524-1532.
 46. *Rachakonda A. K., Kimmel P. L.* CKD in HIV-infected patients other than HIV-associated nephropathy. *Adv Chron Kidney Dis*. 2010; 17:83-93.
 47. *Diana N.E., Naicker S.* Update on current management of chronic kidney disease in patients with HIV infection. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2016; 9:223-234.
 48. *Ellis C.L.* HIV associated kidney diseases: clarifying concordance between renal failure in HIV infection and histopathologic manifestations at kidney biopsy. *Semin Diagn Pathol*. 2017; 34(4):377-383.
 49. *Nebuloni M., Barbiano di Belgiojoso G., Genderini A. et al.* Glomerular lesions in HIV-positive patients: a 20-year biopsy experience from Northern Italy. *Clin Nephrol*. 2009; 72:38-45.
 50. *Gerntoltz T.E., Goetsch S.J., Katz I.* HIV-related nephropathy: a South African perspective. *Kidney Int*. 2006; 69:1885-1891.
 51. *Wearne N., Swanepoel C.R., Boule A. et al.* The spectrum of renal histologies seen in HIV with outcomes, prognostic indicators and clinical correlations. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27:4109-4118.
 52. *Kudose S., Santoriello D., Bombace A.S. et al.* The spectrum of kidney biopsy findings in HIV-infected patients in the

modern era. *Kidney International*. 2020. (Article in Press). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.01.018>

52. *Ross M.J.* Advances in the pathogenesis of HIV-associated kidney diseases. *Kidney Int*. 2014; 86:266-274.

53. *Eitner F, Cui Y, Hudkins K.L. et al.* Chemokine receptor (CCR5) expression in human kidneys and in the HIV infected macaque. *Kidney Int*. 1998; 54(6):1945-1954.

54. *French M.A., Cozzi-Lepri A., Arduino R.C. et al.* Plasma levels of cytokines and chemokines and the risk of mortality in HIV-infected individuals: a case-control analysis nested in a large clinical trial. *AIDS*. 2015; 29(7):847-851.

55. Ющук Н.А., Гаджикюлиева М.М., Балмасова И.П., Волгина Г.В. и соавт. Особенности цитокинового профиля у ВИЧ-инфицированных пациентов с поражением почек. Научно-практический бюллетень «Здоровье, население и среда обитания». 2015; 7(268):37-40.

Yushuk N.D., Gadzhikuliya M.M., Balmasova I.P., Volgina G.V. et al. Features of cytokine profile in HIV-infected patients with renal impairment. *Scientific and Practical Bulletin "Health, Population and Environment"*. 2015; 7(268):37-40.

56. *Conaldi P.G., Bottelli A., Wade-Evans A. et al.* HIV-persistent infection and cytokine induction in mesangial cells: a potential mechanism for HIV-associated glomerulosclerosis. *AIDS*. 2000; 14(13):2045-2047.

57. *Kaufman L., Collins S.E., Klotman P.E.* The pathogenesis of HIV-associated nephropathy. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2010; 17(1):36-43.

58. *Bruggeman L.A., Ross M.D., Tanji N. et al.* Renal epithelium is a previously unrecognized site of HIV-1 infection. *J Am Soc Nephrol*. 2000; 11(11):2079-87.

59. *Plaisier E., Lescure F.X., Ronco P.* Kidney and HIV infection. *Presse Med*. 2012; 41(3):267-275.

60. *Mikulak J., Singhal P.C.* HIV-1 and kidney cells: better understanding of viral interaction. *Nephron Exp Nephrol*. 2010; 115(2):15-21.

61. *Husain M., D'Agati V.D., He J.C. et al.* HIV-1 Nef induces dedifferentiation of podocytes in vivo: a characteristic feature of HIVAN. *AIDS*. 2005; 19(17):1975-1980.

62. *Sunamoto M., Husain M., He J.C. et al.* Critical role for Nef in HIV-1-induced podocyte dedifferentiation. *Kidney Int*. 2003; 64:1695-701. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00283.x

63. *Klotman P.E.* HIV-associated nephropathy. *Kidney Int*. 1999; 56:1161-1176.

64. *Papeta N., Chan K.T., Prakash S. et al.* Susceptibility loci for murine ВИЧ-associated nephropathy encode trans-regulators of podocyte gene expression. *J Clin Invest*. 2009; 119(5):1178-1188.

65. *Conaldi P.G., Biancone L., Botelli A. et al.* HIV-1 kills renal tubular epithelial cells in vitro by triggering an apoptotic pathway involving caspase activation and Fas upregulation. *J Clin Invest*. 1998; 102:2041-2049.

66. *Kajiyama W., Kopp J.B., Marinos N.J. et al.* Glomerulosclerosis and viral gene expression in ВИЧ-transgenic mice: role of nef. *Kidney Int*. 2000; 58:1148-1159.

67. *Zuo Y., Matsusaka T., Zhong J. et al.* ВИЧ-1 genes vpr and nef synergistically damage podocytes, leading to glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17:832-2843.

68. *Zhong J., Zuo Y., Ma J. et al.* Expression of HIV-1 genes

in podocytes alone can lead to the full spectrum of HIV-1-associated nephropathy. *Kidney Int*. 2005; 68(3):1048-1060.

69. *Lu T.C., He J.C., Klotman P.E.* Podocytes in HIV-associated nephropathy. *Nephron Clin. Pract*. 2007; 106(2):67-71.

70. *He J.C., Husain M., Sunamoto M. et al.* Nef stimulates proliferation of glomerular podocytes through activation of Src-dependent Stat3 and MAPK1,2 pathways. *J Clin Invest*. 2004; 114(5):643-651.

71. *Schwartz E.J., Cara A., Snoeck H. et al.* Human immunodeficiency virus-1 induces loss of contact inhibition in podocytes. *J Am Soc Nephrol*. 2001; 12(8):1677-1684.

72. *Liapis H., Romagnani P., Anders H.J.* New insights into the pathology of podocyte loss: mitotic catastrophe. *Am J Pathol*. 2013; 183:1364-74. doi: 10.1016/j.ajpath.2013.06.033

73. *Ross M.J., Fan C., Ross M.D. et al.* HIV-1 infection initiates an inflammatory cascade in human renal tubular epithelial cells. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006; 42:1-11. doi: 10.1097/01.qai.0000218353.60099.4f

74. *Fine D.M., Wasser W.G., Estrella M.M. et al.* APOL1 risk variants predict histopathology and progression to ESRD in ВИЧ-related kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2012; 23:343-350.

75. *Kopp J.B., Nelson G.W., Sampath K. et al.* APOL1 genetic variants in focal segmental glomerulosclerosis and HIV-associated nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2011; 22:2129-2137. doi: 10.1681/ASN.2011040388

76. *Korgaonkar S.N., Feng X., Ross M.D. et al.* HIV-1 upregulates VEGF in podocytes. *J Am Soc Nephrol*. 2008; 19(5):877-883.

77. *Eitner F, Cui Y, Hudkins K.L. et al.* Chemokine receptor CCR5 and CXCR4 expression in HIV-associated kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2000; 11(5):856-867.

78. *Gummuluru S., Rogel M., Stamatatos L. et al.* Binding of human immunodeficiency virus type 1 to immature dendritic cells can occur independently of DC-SIGN and mannose binding C-type lectin receptors via a cholesterol-dependent pathway. *J. Virol*. 2003; 77:12865-12874.

79. *Sakurai N., Kuroiwa T., Ikeuchi H. et al.* Fluvastatin prevents podocyte injury in a murine model of HIV-associated nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2009; 24(8):2378-2383.

80. *Hatsukari I., Hitosugi S.P., Messmer N. et al.* DEC-205-mediated internalization of HIV-1 results in the establishment of silent infection in renal tubular cells. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18:780-787.

81. *Bruggeman L.A., Nelson P.J.* Controversies in the pathogenesis of ВИЧ associated renal diseases. *Nat Rev Nephrol*. 2009; 5:574-581.

82. *Kimmel P.L., Ferreira-Centeno A., Farkas-Szallasi T. et al.* Viral DNA in microdissected renal biopsy tissue from HIV infected patients with nephrotic syndrome. *Kidney Int*. 1993; 43:1347-1352.

83. *Ross M.J., Klotman P.E.* Recent progress in HIV-associated nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2002; 13: 2997-3004.

84. *Cohen A.H., Sun N.C.J., Shapsak P., Imagawa D.T.* Demonstration of HIV in renal epithelium in HIV-associated nephropathy. *Mod Pathol*. 1989; 2:125-128.

85. *Razak C.S., Workeneh B.T., Montez-Rath M.E. et al.* Trends in the outcomes of end-stage renal disease secondary to human immunodeficiency virus-associated nephropathy. *Nephrol*

Dial Transplantat. 2015; 30(10):1734-1740.

86. *Limou S., Nelson G.W., Kopp J.B., Winkler C.A.* APOL1 kidney risk alleles: population genetics and disease associations. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2014; 21:426-33. doi: 10.1053/j.ackd.2014.06.005

87. *Sampson M.G., Robertson C.C., Martini S. et al.* Integrative Genomics Identifies Novel Associations with APOL1 Risk Genotypes in Black NEPTUNE Subjects. *J Am Soc Nephrol.* 2016; 27(3):814-823.

88. *Atta M.G., Estrella M.M., Skorecki K.L. et al.* Association of APOL1 genotype with renal histology among black HIV-positive patients undergoing kidney biopsy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016; 11:262-70.

89. *Olabisi O.A., Zhang J.Y., VerPlank L. et al.* APOL1 kidney disease risk variants cause cytotoxicity by depleting cellular potassium and inducing stress-activated protein kinases. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2016; 113(4):830-837.

90. *Ma L., Chou J.W., Snipes J.A. et al.* APOL1 renal-risk variants induce mitochondrial dysfunction. *J Am Soc Nephrol.* 2017; 28(4):1093-1105.

91. *Kruzel-Davila E., Shemer R., Ofir A. et al.* APOL1-mediated cell injury involves disruption of conserved trafficking processes. *J Am Soc Nephrol.* 2017; 28(4):1117-1130.

92. *Ko W.-Y., Rajan P., Gomez F. et al.* Identifying darwinian selection acting on different human APOL1 variants among diverse African populations. *Am J Hum Genet.* 2013; 93(1):54-66.

93. *Dummer P.D., Limou S., Rosenberg A.Z. et al.* APOL1 Kidney Disease risk variants: an evolving landscape. *Semin Nephrol.* 2015; 35:222-236.

94. *Kruzel-Davila E., Wasser W.G., Aviram S., Skorecki K.* APOL1 nephropathy: from gene to mechanisms of kidney injury. *Nephrol Dial Transplant.* 2016; 31(3):349-358.

95. *Papeta N., Kiryluk K., Patel A. et al.* APOL1 variants increase risk for FSGS and HIVAN but not IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2011; 22(11):1991-6.

96. *Kasembeli A.N., Duarte R., Ramsay M. et al.* APOL1 Risk Variants Are Strongly Associated with HIV-Associated Nephropathy in Black South Africans. *J Am Soc Nephrol.* 2015; 26(11):2882-90.

97. *Cooper A., Ilboudo H., Alibu V.P. et al.* APOL1 renal risk variants have contrasting resistance and susceptibility associations with African trypanosomiasis. *Elife.* 2017; 24. 6. e25461. doi:10.7554/eLife.25461

98. *Genovese G., Friedman D.J., Ross M.D. et al.* Association of trypanolytic ApoL1 variants with kidney disease in African Americans. *Science.* 2010; 329(5993):841-845.

99. *Madhavan S.M., O'Toole J.F., Konieczkowski M. et al.* APOL1 localization in normal kidney and nondiabetic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2011; 22(11):2119-28.

100. *Pollak M.R., Genovese G., Friedman D.J.* APOL1 and kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2012; 21(2):179-82.

101. *Lipkowitz M.S., Freedman B.I., Langefeld C.D. et al.* Apolipoprotein L1 gene variants associate with hypertension-attributed nephropathy and the rate of kidney function decline in African Americans. *Kidney Int.* 2013; 83(1):114-120.

102. *Ashley-Koch A.E., Okocha E.C., Garrett M.E. et al.* MYH9 and APOL1 are both associated with sickle cell disease nephropathy. *Br J Haematol.* 2011; 155:386-94. doi:10.1111/

j.1365-2141.2011.08832.x

103. *Freedman B.I., Soucie J.M., Stone S.M., Pegram S.* Familial clustering of end-stage renal disease in Blacks with HIV-associated nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 1999; 34:254-258.

104. *Tzur S., Rosset S., Shemer R. et al.* Missense mutations in the APOL1 gene are highly associated with end stage kidney disease risk previously attributed to the MYH9 gene. *Hum Genet.* 2010; 128:345-50.

105. *Winkler C.A., Nelson G., Oleksyk T.K. et al.* Genetics of focal segmental glomerulosclerosis and human immunodeficiency virus-associated collapsing glomerulopathy: the role of MYH9 genetic variation. *Semin Nephrol.* 2010; 30(2):111-25.

106. *Freedman B.I., Limou S., Ma L., Kopp J.B.* APOL1-Associated Nephropathy: A Key Contributor to Racial Disparities in CKD. *Am. J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2018; 72:8-16.

107. *Purswani M.U., Patel K., Winkler C.A. et al.* Brief Report: APOL1 Renal Risk Variants Are Associated With Chronic Kidney Disease in Children and Youth With Perinatal HIV Infection. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2016; 73:63-68.

108. *Liu X.H., Hadley T.J., Xu L. et al.* Up-regulation of Duffy antigen receptor expression in children with renal disease. *Kidney Int.* 1999; 55:1491-1500.

109. *Woolley I.J., Kalayjian R., Valdez H. et al.* HIV nephropathy and the Duffy antigen/receptor for Chemokines in African Americans. *J. Nephrol.* 2001; 14:384-387.

110. *Nunez M., Saran A.M., Freedman B.I.* Gene-gene and gene-environment interactions in HIV-associated nephropathy: A focus on the MYH9 nephropathy susceptibility gene. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2010; 17(1):44-51.

111. *Medapalli R.K., He J.C., Klotman P.E.* HIV-associated nephropathy: pathogenesis. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2011; 20:306-311.

112. *Kumar D., Konkimalla S., Yadav A. et al.* HIV-associated nephropathy: role of mammalian target of rapamycin pathway. *Am J Pathol.* 2010; 177(2):813-821.

113. *Aberg J.A., Gallant J.E., Ghanem K.G. et al.* Infectious Diseases Society of America. Primary care guidelines for the management of persons infected with ВИЧ: 2013 update by the ВИЧ Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2014; 58(1):1-10.

114. *Reid W., Sadowska M., Denaro F. et al.* An HIV-1 transgenic rat that develops HIV-related pathology and immunologic dysfunction. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001; 98:9271-9276.

115. *Alpers C.E., Tsai C.C., Hudkins K.L. et al.* Focal segmental glomerulosclerosis in primates infected with a simian immunodeficiency virus. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 1997; 13:413-424.

116. *Stephens E.B., Tian C., Dalton S.B., Gattone V.H.* 2nd. Simian-human immunodeficiency virus-associated nephropathy in macaques. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2000; 16:1295-1306.

117. *Marras D., Bruggeman L. A., Gao F. et al.* Replication and compartmentalization of ВИЧ-1 in kidney epithelium of patients with ВИЧ-associated nephropathy. *Nat Med.* 2002; 8(5):522-526.

118. *Ross M.J., Klotman P.E.* Recent progress in HIV-associated nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13:2997-3004.

119. *Mcroft A., Lundgren J.D., Ross M. et al.* Cumulative and

- current exposure to potentially nephrotoxic antiretrovirals and development of chronic kidney disease in HIV-positive individuals with a normal baseline estimated glomerular filtration rate: a prospective international cohort study. *The Lancet HIV*. 2016; 3(1):e23-32.
120. Musso C.G., Bellosso W.H., Glasscock R.J. Water, electrolytes, and acid-base alterations in human immunodeficiency virus infected patients. *World J Nephrol*. 2016; 5:33-42.
121. Glasscock R.J. Immune complex-induced glomerular injury in viral diseases: an overview. *Kidney Int*. 1991; 35:5-7.
122. Killen P.D., Melcion C., Bonadio J.F. et al. Glomerular response to immunologic injury, studies on progression. *Springer Semin Immunopathol*. 1982; 5:297-320.
123. Couser W.G., Johnson R.J. The etiology of glomerulonephritis: roles of infection and autoimmunity. *Kidney Int*. 2014; 86:905-914.
124. Bruggeman L.A. Insight versus quagmire with compound HIV transgenics. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 10:2085-2086.
125. Tishon A., Salmi A., Ahmed R., Oldstone M.B. Role of viral strains and host genes in determining levels of immune complexes in a model system: implications for HIV infection. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 1991; 7:963-969.
126. Liu, Z.Q., Mukherjee S., Sabni M. et al. Derivation and biological characterization of a molecular clone of SHIV (KU-2) that causes AIDS, neurological disease, and renal disease in rhesus macaques. *Virology*. 1999; 260:295-307.
127. Cohen S.D., Kimmel P.L. Immune complex renal disease and human immunodeficiency virus infection. *Semin. Nephrol*. 2008; 28:535-544.
128. Kimmel P.L., Phillips T.M., Ferreira-Centeno A. et al. HIV-associated immune-mediated renal disease. *Kidney Int*. 1993; 44:1327-1340.
129. Szczech L.A., Anderson A., Ramers C. et al. The uncertain significance of antiglomerular basement membrane antibody among HIV-infected persons with kidney disease. *Am. J. Kidney Dis*. 2006; 48:55-59.
130. Shen X., Tomaras G.D. Alterations of the B-cell response by HIV-1 replication. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2011; 8:23-30.
131. Nisbanian P., Huskins K.R., Stehn S. et al. A simple method for improved assay demonstrates that HIV p24 antigen is present as immune complexes in most sera from HIV-infected individuals. *J Infect Dis*. 1990; 162:21-28.
132. Lee C.J., Sub K.S., Kim K.H. et al. The clinicopathologic significance of endothelial tubuloreticular inclusions in glomerular diseases. *Ultrastruct Pathol*. 2013; 37:386-394.
133. Markowitz G.S., Nasr S.H., Stokes M.B., D'Agati V.D. Treatment with IFN- α , - β , or - γ is associated with collapsing focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5:607-615.
134. Cohen A.H., Nast C.C. HIV-associated nephropathy. A unique combined glomerular, tubular, and interstitial lesion. *Mod. Pathol*. 1988; 1:87-97.
135. Orenstein J.M., Preble O.T., Kind P., Schulof R. The relationship of serum alpha-interferon and ultrastructural markers in HIV-seropositive individuals. *Ultrastruct Pathol*. 1987; 11:673-679.
136. Couser W.G. Basic and translational concepts of immunemediated glomerular diseases. *J Am Soc Nephrol*. 2012; 23:381-99. doi: 10.1681/ASN.2011030304
137. Kiryuluk K., Novak J. The genetics and immunopathology of IgA nephropathy. *J Clin Invest*. 2014; 124:2325-2332.
138. Wyatt R.J., Julian B.A. IgA nephropathy. *N Engl J Med*. 2013; 368:2402-2414.
139. Fu Y., Zhu J., Richman A. et al. APOL1-G1 Nephrocytes induces hypertrophy and accelerates cell death. *J Am Soc Nephrol*. 2017; 28(4):1106-1116.
140. Booth J., Hamzah L., Jose S. et al. HIV/CKD Study and the UK CHIC Study: Clinical characteristics and outcomes of HIV-associated immune complex kidney disease [published online ahead of print January 18, 2016]. *Nephrol Dial Transplant*. 2016. doi:10.1093/ndt/gfv436
141. Gomides A.P., Appenzeller S., Pileggi G. et al. Differential Diagnosis and Association of Acquired Immunodeficiency Syndrome and Systemic Erythematous Lupus: A Brief Review. *Advances in Infectious Diseases*. <http://www.scirp.org/journal/aid> ISSN Online: 2164-2656 ISSN Print: 2164-2648 DOI: 10.4236/aid.2019.91001
142. Bertoldi A., De Crignis E., Miserocchi A. et al. HIV and kidney: a dangerous liaison. *New Microbiol*. 2017; 40(1):1-10.
143. Kapin W.L., Viral-Associated G.N. Hepatitis C and HIV. *CJASN*. 2017; 12:1337-1342. DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.04320416>
144. Mehta R.L., Cerdá J., Burdmann E.A. et al. International Society of Nephrology's 0by25 initiative for acute kidney injury (zero preventable deaths by 2025): a human rights case for nephrology. *Lancet*. 2015; 385:2616-43. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60126-X
145. Bige N., Lanternier F., Viard J-P. et al. Presentation of HIV-associated nephropathy and outcome in HAART-treated patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 27(3):1114-1121.
146. Atta M.G., Longenecker J.C., Fine D.M. et al. Sonography as a predictor of human immunodeficiency virus-associated nephropathy. *J Ultrasound Med*. 2004; 23(5):603-610.
147. Berliner A.R., Fine D.M., Lucas G.M. et al. Observations on a cohort of HIV-infected patients undergoing native renal biopsy. *Am J Nephrol*. 2008; 28:478-486.
148. Wabed S., Atta M.G. Predictors of HIV-associated nephropathy. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014; 12(5):555-563.
149. Yanagisawa N., Ando M., Ajisawa A. et al. Clinical characteristics of kidney disease in Japanese HIV-infected patients. *Nephron Clin Pract*. 2011; 118(3):285-291.
150. Atta M.G., Choi M.J., Longenecker J.C. et al. Nephrotic range proteinuria and CD4 count as noninvasive indicators of HIV-associated nephropathy. *Am J Med*. 2005; 118(11):1288.
151. Wyatt C.M., Klotman P.E., D'Agati V.D. HIV-Associated Nephropathy: Clinical Presentation, Pathology, and Epidemiology in the Era of Antiretroviral Therapy. *Semin. Nephrol*. 2008; 28:513-522.
152. Post F.A., Campbell L.J., Hamzah L. et al. Predictors of renal outcome in HIV-associated nephropathy. *Clin Infect Dis*. 2008; 46:1282-1289.
153. Ting-chi L., Ross M. HIV-associated nephropathy: a brief review. *Mount Sinai J. Med*. 2005; 75(3):193-199.
154. Hilton R. Human immunodeficiency virus infection and kidney disease. *J R Coll Physicians Edinb*. 2013; 43(3): 236-239.
155. Levin M.L., Palella F., Shah S. et al. HIV-associated ne-

- phropathy occurring before HIV antibody seroconversion. *Am J Kidney Dis.* 2001; 5:e39.1-e39.
156. *Silva D.R., Gluz I.C., Kurz J. et al.* Multiple facets of HIV-associated renal disease. *Braz J Med Biol Res.* 2016; 49(4):e5176.
157. *Winston J.A., Klotman M.E., Klotman P.E.* HIV-associated nephropathy is a late, not early, manifestation of HIV-1 infection. *Kidney Int.* 1999; 55:1036-1040.
158. *Jindal A.K., Tiensob K., Pilania R.K.* A review of renal disease in children with HIV infection. *Infect Dis (Lond).* 2017; 50:1-12.
159. *Abmed S., Siddiqui R.K., Siddiqui A.K. et al.* HIV associated thrombotic microangiopathy. *Postgraduate Med J.* 2002; 78:520-524.
160. *Fine D.M., Fogo A.B., Alpers C.E.* Thrombotic microangiopathy and other glomerular disorders in the HIV-infected patient. *Semin Nephrol.* 2008; 28(6):545-555.
161. *Szczepc L.A., Grunfeld C., Scherzger R. et al.* Microalbuminuria in HIV infection. *AIDS.* 2007; 21(8):1003-1009.
162. *Szczepc L.A., Gange S.J., van der Horst C. et al.* Predictors of proteinuria and renal failure among women with HIV infection. *Kidney Int.* 2002; 61:195-202.
163. *Nadasdy T., Laszik Z., Blicke K.E. et al.* Tubular atrophy in the end-stage kidney: a lectin and immunohistochemical study. *Hum Pathol.* 1994; 25:22-28.
164. *Ross M.J., Bruggeman L.A., Wilson P.D. et al.* Microcyst formation and HIV-1 gene expression occur in multiple nephron segments in HIV-associated nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2001; 12:2645-2651.
165. *D'Agati V., Suh L., Carbone L. et al.* Pathology of HIV-associated nephropathy: a detailed morphologic and comparative study. *Kidney Int.* 1989; 35:1358-1370.
166. *Dijkman H.B., Weening J.J., Smeets B. et al.* Proliferating cells in HIV and pamidronate-associated collapsing focal segmental glomerulosclerosis are parietal epithelial cells. *Kidney Int.* 2006; 70:338-344.
167. *De Silva T.I., Post F.A., Griffin M.D., Dockrell D.H.* HIV-1 infection and the kidney: An evolving challenge in HIV medicine. *Mayo Clin Proc.* 2007; 82:1103-1116.
168. *Bruggeman L.A., Dikman S., Meng C. et al.* Nephropathy in human immunodeficiency virus-1 transgenic mice is due to renal transgene expression. *J Clin Invest.* 1997; 100:84-92.
169. *Banu S.G., Banu S.S., Saleh F.M.* HIV-associated nephropathy (HIVAN): a short review of different authors. *Myensingh Med J.* 2013; 22(3):613-617.
170. *Ronconi E., Sagrinati C., Angelotti M.L. et al.* Regeneration of glomerular podocytes by human renal progenitors. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20:322-332.
171. *Mocroft A., Reiss P., Gasiorowski J. et al.* Serious fatal and nonfatal non-AIDS-defining illnesses in Europe. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010; 55(2):262-270.
172. *Cosgrove C.J., Abu-Alfa A.K., Perazella M.A.* Observations on HIV-associated renal disease in the era of highly active antiretroviral therapy. *Am J Med Sci.* 2002; 323(2):102-106.
172. *Cosgrove C.J., Abu-Alfa A.K., Perazella M.A.* Observations on HIV-associated renal disease in the era of highly active antiretroviral therapy. *Am J Med Sci.* 2002; 323(2):102-106.
173. *Fling J., Fischer J.R., Boswell R.N., Reid M.J.* The relationship of serum IgA concentration to human immunodeficiency virus infection: A cross-sectional study of HIV-positive individuals detected by screening in the United States Air Force. *J Allergy Clin Immunol.* 1988; 82:965-970.
174. *D'Agati V., Appel G.B.* Renal pathology of human immunodeficiency virus infection. *Semin Nephrol.* 1998; 18:406-421.
175. *Katz A., Bargman J.M., Miller D.C. et al.* IgA nephritis in HIV-positive patients: A new HIV-associated nephropathy? *Clin Nephrol.* 1992; 38:61-68
176. *Kimmel P.L., Phillips T.M., Ferreira-Centeno A. et al.* Brief report: Idiopathic IgA nephropathy in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 1992; 327:702-706.
177. *Naicker S., Rabmanian S., Kopp J.B.* HIV and chronic kidney disease. *Clin Nephrol.* 2015; 83:32-38.
178. *Williams D.I., Williams D.J., Williams I.G. et al.* Presentation, pathology, and outcome of HIV associated renal disease in a specialist center for HIV/AIDS. *Sex Transm Infect.* 1998; 74:179-184.
179. *Beaufils H., Jouanneau C., Katlama C. et al.* HIV-associated IgA nephropathy—A post mortem study. *Nephrol Dial Transplant.* 1995; 10:35-38.
180. *Gorritz J.L., Rovira E., Sancho A. et al.* IgA nephropathy associated with human immunodeficiency virus infection: Anti-proteinuric effect of captopril. *Nephrol Dial Transplant.* 1997; 12:2796-2797.
181. *Miyasato Y., Miyoshi T., Fujimoto D. et al.* Successful treatment of rapidly progressive immunoglobulin A nephropathy with human immunodeficiency virus infection by steroid pulse therapy and tonsillectomy. *Nephrology (Carlton).* 2016; 21:159-160.
182. *Wang N.S., Wu Z.L., Zhang Y.E., Liao L.T.* Existence and significance of hepatitis B virus DNA in kidneys of IgA nephropathy. *World J Gastroenterol.* 2005; 11(5):712-6.
183. *Zhou F.D., Zhao M.H., Zou W.Z. et al.* The changing spectrum of primary glomerular diseases within 15 years: a survey of 3331 patients in a single Chinese centre. *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24(3):870-6.
184. *Haas M., Kaul S., Eustace J.A.* HIV-associated immune complex glomerulonephritis with “lupus-like” features: a clinicopathologic study of 14 cases. *Kidney Int.* 2005; 67:1381-1390.
185. *Nochy D., Glotz D., Dosquet P. et al.* Renal disease associated with HIV infection: a multicentric study of 60 patients from Paris hospitals. *Nephrol Dial Transplant.* 1993; 8:11-19.
186. *Tabechian D., Pattanaik D., Suresh U.* Lupus-like nephritis in an HIV-positive patient: report of a case and review of the literature. *Clin Nephrol.* 2003; 60(3):187-194.
187. *Kaul M.S., Eustace J.A.* HIV-associated immune complex glomerulonephritis with “lupus-like” features: a clinicopathologic study of 14 cases. *Kidney International.* 2005; 67:1381-90.
188. *Mody G.M., Patel N., Budhoo A., Dubula T.* Concomitant systemic lupus erythematosus and HIV: case series and literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2014; 44(2):186-94.
189. *Hax V., Didonet A.L., Piovesan R.R. et al.* Human immunodeficiency virus in a cohort of systemic lupus erythematosus patients. *Advances in Rheumatology.* 2018; 58:12-19. <https://doi.org/10.1186/s42358-018-0003-2>

190. *Jaryal A., Kumar V., Sharma V.* Renal disease in patients infected with hepatitis B virus. *Tropical Gastroenterol.* 2016; 36:220-8. doi: 10.7869/tg.295
191. *Gupta A., Quigg R.J.* Glomerular diseases associated with hepatitis B and C. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2015; 22:343-51. doi: 10.1053/j.ackd.2015.06.003
192. *Cattran D.C., Feebally J., Cook H.T. et al.* Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) glomerulonephritis work group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2012; 2:139-274. doi: 10.1038/kisup.2012.9
193. *Shah A.S., Amarapurkar D.N.* Spectrum of hepatitis B and renal involvement. *Liver Int.* 2018; 38:23-32. doi: 10.1111/liv.13498
194. *Prasad N., Patel M.R., Pandey A. et al.* Gupta A Direct-acting antiviral agents in Hepatitis C Virus-infected renal allograft recipients: treatment and outcome experience from single center. *Indian J Nephrol.* 2018; 28:220-5. doi: 10.4103/ijn.IJN_190_17
195. *Jadoul M., Berenguer M.C., Doss W. et al.* Executive summary of the 2018 KDIGO Hepatitis C in CKD Guideline: welcoming advances in evaluation and management. *Kidney Int.* 2018; 94:663-73. doi: 10.1016/j.kint.2018.06.011
196. *Sise M.E., Bloom A.K., Wisocky J. et al.* Treatment of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia with direct-acting antiviral agents. *Hepatology.* 2016; 63:408-17. doi: 10.1002/hep.28297
197. *Bazerbachi F., Haffar S., Garg S.K. Lake J.R.* Extra-hepatic manifestations associated with hepatitis E virus infection: a comprehensive review of the literature. *Gastroenterol Rep.* 2016; 4:1-15. doi: 10.1093/gastro/gov042
198. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on hepatitis E virus infection. *J Hepatol.* 2018; 68:1256-71. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.005
199. *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; 7:e40245.
200. *Kumar N., Perazella M.A.* Differentiating HIV-associated nephropathy from antiretroviral drug-induced nephropathy: a clinical challenge. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2014; 11:202-211.
201. *Beck Jr L.H., Bonegio R.G., Lambeau G. et al.* M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 2009; 361:11-21.
202. *Kuroki A., Shibata T., Honda H. et al.* Glomerular and serum IgG subclasses in diffuse proliferative lupus nephritis, membranous lupus nephritis, and idiopathic membranous nephropathy. *Intern. Med.* 2002; 41:936-942.
203. *Ohtani H., Wakui H., Komatsuda A. et al.* Distribution of glomerular IgG subclass deposits in malignancy-associated membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2004; 19:574-579.
204. *Schechtman, J.M., Kimmel P.L.* Remission of hepatitis-B associated membranous glomerulonephritis in human immunodeficiency virus infection. *Am J Kidney Dis.* 1991; 17:716-718.
205. *George E. Nadkarni G.N., Estrella M.M. et al.* The impact of hepatitis C coinfection on kidney disease related to human immunodeficiency virus (HIV): a biopsy study. *Medicine (Baltimore).* 2011; 90:289-295.
206. *Mizuno M., Suzuki Y., Ito Y.* Complement regulation and kidney diseases: recent knowledge of the double-edged roles of complement activation in nephrology. *Clin Exp Nephrol.* 2018; 22:3-14.
207. *Murakami C.A., Attia D., Carter-Monroe N. et al.* The clinical characteristics and pathological patterns of postinfectious glomerulonephritis in HIV-infected patients. *PLoS One.* 2014; 9:e108398.

Дата получения статьи: 25.05.2020

Дата принятия к печати: 02.11.2020

Submitted: 25.05.2020

Accepted: 02.11.2020