

Тяжёлое повреждение почек, опосредованное тенофовира дизопроксила фумаратом

Клинический пример

И.Н. Конакова¹, Н.В. Дунаева², О.А. Воробьева³

¹ СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница» – Городской нефрологический центр, 191104, Санкт-Петербург, Литейный пр., 56, Российская Федерация

² Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, 190103, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, 179, Российская Федерация

³ ООО «Национальный центр клинической морфологической диагностики», 192283, Санкт-Петербург, улица Олеко Дундича, дом 8, корпус 2, Российская Федерация

Tenofovir disoproxil fumarate induced severe kidney injury

Case report

I.N. Konakova¹, N.V. Dunaeva², O.A. Vorobyeva³

¹ City Mariinsky hospital – City nephrology center, 56 Liteiny av., St.-Petersburg, 191104, Russian Federation

² Centers for AIDS and Other Infectious Diseases, 179 Naberezhnaya Obvodny channel, St.-Petersburg, 190103, Russian Federation

³ “National Center of Clinical Morphological Diagnostics”, 8 Oleko Dundich Street, Building 2, St.-Petersburg, 192283, Russian Federation

Ключевые слова: вирус иммунодефицита человека, ВИЧ, тенофовир, тубуло-интерстициальный нефрит

Резюме

В статье представлено описание клинического случая развития тяжёлого повреждения почек у ВИЧ-инфицированного мужчины 66 лет, получавшего тенофовира дезопроксила фумарат (ТДФ), ламивудин и этравирин. Мужчина был инфицирован ВИЧ в 2008 г. гетеросексуальным путём, получал антиретровирусную терапию (АРВТ) со сменами препаратов из-за различных нежелательных явлений (эфавиренз – нейротоксичность, зидовудин – анемия, абакавир – дислипидемия, атазанавир – холестаза, микролитиаз): зидовудин + ламивудин + эфавиренз + ритонавир → зидовудин + ламивудин + атазанавир + ритонавир → абакавир + ламивудин + атазанавир + ритонавир. В 2017 г. назначена схема: ТДФ, ламивудин, этравирин. Функция почек на момент начала терапии в норме. В октябре 2019 г. СКФ СКД-ЕРІ снижается до 58 мл/мин/1,73 м² (креатинин сыворотки 113,35 мкмоль/л), появляется протеинурия, глюкозурия. Пациенту рекомендована консультация нефролога, смена схемы АРВТ не произведена. Пациент нефролога не посетил. В феврале 2020 года пациент был госпитализирован в нефрологическое отделение в связи с олигурией (суточный диурез 600 мл), выраженными нарушениями функции почек (СКФ СКД-ЕРІ 7 мл/мин/1,73 м² – креатинин сыворотки 640 мкмоль/л – мочевины 29,1 ммоль/л, дисэлектролитемия, суточная потеря белка 0,6 г/сутки, характерными для повреждения канальцев почек изменениями в разовой порции мочи). Выполнена биопсия почки, которая показала массивное воспаление, тотальный острый канальцевый некроз, очаговую кариомегалию, мультифокальное формирование мегамитохондрий, многочисленные массивные белковые цилиндры, единичные миоглобиновые цилиндры (рабдомиолиз); развитие полного склероза 14% гломерул. Наличие и степень выраженности тубуло-интерстициального фиброза оценке не подлежало из-за тяжести воспаления. Выставлен диагноз: хронический тубуло-интерстициальный нефрит (ТИН) лекарственного генеза. ХБП С5А2 (СКФ 7 мл/мин), азотемия,

Адрес для переписки: Конакова Ирина Николаевна
e-mail: inkonakova@yandex.ru

Corresponding author: Konakova Irina N.
e-mail: inkonakova@yandex.ru

дисэлектролитемия. Инфузионная терапия и замена антиретровирусной терапии (АРВТ) на раствор ламивудина 100 мг в сутки и лопинавир/ритонавир 800/200 мг в сутки привели к постепенному частичному улучшению нефрологических параметров: нормализовалась азотовыделительная функция почек, электролитный обмен (в ноябре 2020 г. – СКФ СКД-ЕПІ 37 мл/мин/1,73 м²), улучшились показатели общего анализа мочи.

Abstract

The article describes a clinical case of severe kidney injury in a 66-year-old HIV-infected man who received Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), lamivudine and etravirine. The man was infected with HIV in 2008 during heterosexual transmission, received antiretroviral therapy (ART) with a change of medications due to adverse events (efavirenz-neurotoxicity, zidovudine – anemia, abacavir – dyslipidemia, atazanavir – cholestasis, microlithiasis): zidovudine + lamivudine + efavirenz + ritonavir → zidovudine + lamivudine + atazanavir + ritonavir → abacavir + lamivudine + atazanavir + ritonavir. In 2017, the following treatment regimens were prescribed: TDF, lamivudine, etravirine. Renal function at the time of therapy initiation was normal. In October 2019 the GFR (CKD-EPI) decreased to 58 ml/min/1.73 m² (serum creatinine concentration 113 mmol/l), proteinuria, glucosuria appeared. The patient was referred to nephrologist, the ART was not changed. The patient did not visit a nephrologist. In February 2020, the patient was admitted to the nephrology department because of oliguria (diuresis 600 ml/24-h), severe renal injury – serum creatinine was 640 mmol/l (GFR 7 ml/min/1.73 m²), urea 29 mmol/L, dyselectrolytemia, daily protein excretion 0.6 g. A kidney biopsy was performed, which showed massive inflammation, total acute tubular necrosis, focal karyomegaly, multifocal formation of megamitochondria, numerous massive protein cylinders, single myoglobin cylinders (rhabdomyolysis); the development of complete sclerosis of 14% of the glomeruli. The presence and severity of tubulo-interstitial fibrosis were not evaluated due to the severity of inflammation. Diagnosis: chronic tubulointerstitial nephritis of iatrogenic (drug) origin with acute kidney injury. Infusion therapy and changeover of antiretroviral therapy (ART) for a solution of lamivudine 100 mg per day and lopinavir/ritonavir 800/200 mg per day led to a gradual partial improvement in nephrological parameters: renal function, electrolyte metabolism (in November 2020 – GFR 37 ml/min/1.73 m²), spot urine sample also improved.

Key words: human immunodeficiency virus, HIV, tenofovir, tubulo-interstitial nephritis

Введение

Инфекция, вызываемая вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекция), в настоящее время является повсеместно распространенным (убиквитарным) заболеванием [1]. Естественное течение ВИЧ-инфекции в первые десятилетия после открытия вируса завершалось смертью пациентов через 7,9-12,5 лет (медиана 11,2 года) от момента сероконверсии [2]. Появление высокоактивной антиретровирусной терапии (АРВТ) коренным образом поменяло ситуацию. В настоящее время продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных достаточно велика и постоянно увеличивается благодаря успехам лечения. Последние популяционные исследования показывают, что при своевременно начатой высокоактивной АРВТ ожидаемая продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных лиц вплотную приблизилась к продолжительности жизни их неинфицированных сверстников [3, 4]. К сожалению, антиретровирусные препараты имеют побочные эффекты. Некоторые из них обладают нефротоксичностью [5, 6]. Так, ингибиторы протеазы (преимущественно индинавир и атазанавир) способствуют нефролитиазу за счёт отложения кристаллов препарата в почках [7-12]; ставудин и ламивудин

за счёт митохондриальной токсичности и развития лактатацидоза в редких случаях приводят острому повреждению почек [13]; тенофовир и атазанавир могут вызвать острое повреждение канальцев и тубуло-интерстициальный нефрит [14].

Патогенез и клинические проявления поражений почек, опосредованных тенофовиром

Тенофовир для перорального применения выпускается в виде соли дизопроксила фумарата (ТДФ) или соединения с алафенамидом (ТАФ). Нефротоксичность наблюдается при использовании ТДФ [15-19] и может нивелироваться при переводе на ТАФ [20].

Тенофовира дизопроксила фумарат (Tenofovir disoproxil fumarate) был одобрен FDA для лечения ВИЧ-инфекции 26.10.2001 г.¹ В РФ и за рубежом ввиду эффективного подавления ВИЧ и хорошего в целом профиля безопасности применяется для лечения ВИЧ-инфицированных в качестве предпочтительного препарата первого ряда [1, 21, 22], большая часть пациентов в составе АРВТ получают тенофовир как нуклеозидную основу.

1 <https://www.fda.gov/media/123560/download>). Дата обращения 14.12.20 г.

Тенофовира дизопроксила фумарат после всасывания быстро преобразуется в активное вещество – тенофовир, который превращается в активный метаболит тенофовира дифосфат [23]. Выводится путем гломерулярной фильтрации и активной тубулярной секреции. Препарат из сосудов поступает в тубулярную клетку с базолатеральной стороны через транспортеры органических анионов (OAT-1 и OAT-3) и покидает клетку через или гликопротеид Р, или MRP2 и/или MRP4 транспортёры на противоположной стороне клетки. Торможение MRP4 ингибиторами протеазы (особенно бустированными ритонавиром), при совместном применении приводит к увеличению внутриклеточного содержания тенофовира, в результате может увеличиться его нефротоксичность [24]. Приблизительно 70% описанных в литературе случаев ТДФ-ассоциированных нефротоксических эффектов наблюдали у пациентов с сопутствующим использованием низкой дозы ритонавира [24]. Экспериментально было показано, что, например, бустированный ритонавир лопинавир замедляет выведение ТДФ на 17,5% [25].

Когортные исследования демонстрируют снижение СКФ в динамике у пациентов, применяющих в схеме терапии тенофовир [17, 19].

Клинические проявления повреждения почек могут носить субклинический характер и выявляться лишь при использовании специфических маркеров повреждения почек [26]. В ряде случаев развиваются проявления синдрома Фанкони [15; 16], нефрогенного диабета [16] или тяжелого некроза канальцев с клиникой острого почечного повреждения [16].

Мы представляем клиническое наблюдение пациента, у которого на фоне приема ТДФ развился тяжёлый хронический тубуло-интерстициальный нефрит с элементами острого некроза канальцев, проявлениями митохондриальной токсичности и рабдомиолиза.

Клинический пример

Мужчина, 1953 г/р, в 2008 г. был госпитализирован в городскую инфекционную больницу № 30 города Санкт-Петербург с клиникой острого ретровирусного синдрома, сомнительным иммуноблотом. Маркеров вирусных гепатитов В или С не было, путь передачи установлен как гетеросексуальный половой, в анамнезе употребление алкоголя с 18 лет. Больной начал АРВТ в режиме зидовудин 600 мг, ламивудин 300 мг, эфавиренз 600 мг, ритонавир 100 мг, продолжал терапию 2 года, прервал самостоятельно.

В 2011 г. пациент вновь обратился в Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, был обследован: установлена 4А стадия ВИЧ-инфекции (орофарингеальный кандидоз, себорейный дерматит). Количество CD4+ Т-лимфоцитов – 98 кл/мкл (7%), количество ВИЧ в мл плазмы крови (вирусная на-

грузка) – 237963 коп/мл, УЗИ почек без особенностей, креатинин 75 мкмоль/л (СКФ СКД-ЕРІ 95 мл/мин/1,73 м²). Антиретровирусная терапия возобновлена с 15.12.11 г. в режиме зидовудин 600 мг, ламивудин 300 мг, атазанавир 300 мг, ритонавир 100 мг.

В 2012 г. связи с развитием зидовудин-ассоциированной анемии произведена замена зидовудина на абакавир 600 мг.

В 2017 г. заменены абакавир (в связи с прогрессирующей дислипидемией, развитием атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий (утолщение комплекса интима/медиа, атеросклеротическая бляшка с перекрытием просвета на 40%) и атазанавир с ритонавиром (в связи с наличием холестаза, начальными проявлениями желчно-каменной болезни, нарушением минерального обмена почек (микролиты 2 мм) при сохранной СКФ и азотовыделительной функции почек (креатинин сыворотки 79 мкмоль/л (СКФ СКД-ЕРІ 90 мл/мин/1,73 м²), мочевины 2,9 ммоль/л)), терапия продолжена в режиме тенофовир 300 мг, ламивудин 300 мг, этравирин 400 мг (с 23.11.2017 г.). С января по апрель 2018 г. терапию не принимал (алкогольный срыв).

В апреле 2018 г. обратился в Центр, обследован: количество CD4+ Т-лимфоцитов 112 кл/мкл (10%), вирусная нагрузка 501544 коп/мл, кандидозный стоматит, вторичная ВИЧ-ассоциированная тромбоцитопения до 60×10⁹/л, алкогольный гепатит (АЛАТ 226 МЕ/л, АСАТ 599 МЕ/л, общий билирубин 45,7 мкмоль/л), маркеров вирусных гепатитов В и С нет, креатинин сыворотки 68 мкмоль/л (СКФ – 96 мл/мин/1,73 м²). Возобновлена АРВТ в прежнем режиме.

Дальнейшие плановые обследования указывают на развитие и прогрессирование повреждения почек (Рис. 1).

В октябре 2019 г. СКФ СКД-ЕРІ снижается до 58 мл/мин/1,73 м² (креатинин сыворотки 113,35 мкмоль/л), появляется протеинурия, глюкозурия:

- 10.10.19 плотность мочи 1015, рН 5,5, белок 1,56 г/л, глюкоза 28 ммоль/л, лейкоциты 36,2/мкл (норма до 9,2), эритроциты 3,1/мкл (норма), бактерии 18,1/мкл (норма до 11), клетки плоского эпителия 71,3/мкл (норма до 5,7), переходного и почечного эпителия не обнаружено, цилиндры 28,96/мкл (норма до 2,25),
- 18.10.19 плотность мочи 1022, рН 6,0, белок 1,73 г/л, глюкоза 56 ммоль/л, лейкоциты 110/мкл, эр 2,7/мкл, бактерии 139/мкл, клетки плоского эпителия 36,2/мкл, переходного и почечного нет, кристаллы мочевой кислоты, цилиндры 9,21/мкл.

Пациенту рекомендована консультация нефролога, смена схемы АРВТ не произведена. Больной продолжил употреблять алкоголь до 350 мл 3 раза в неделю, нефролога не посетил, АРВТ принимал.

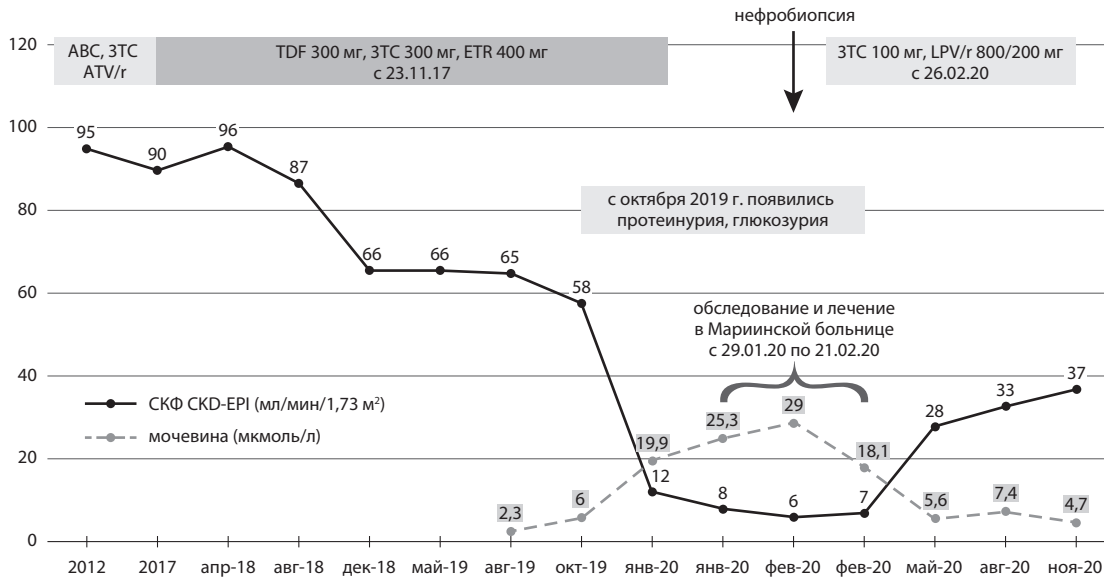


Рис 1. Динамика лабораторных показателей на фоне различных схем антиретровирусной терапии

ABC – абакавир, 3TC – ламивудин, ATV/r – бустированный ритонавиром атазанавир, ETR – этравирин, LPV/r – бустированный ритонавиром лопинавир, СКФ СКД-ЕПИ – рассчитанная по формуле СКД-ЕПИ скорость клубочковой фильтрации

Fig. 1. Dynamics of laboratory indicators against the background of various antiretroviral therapy regimens

ABC – abacavir, 3TC – lamivudine, ATV/r – ritonavir-boosted atazanavir, ETR – etravirin, LPV/r – ritonavir-boosted lopinavir, GFR – glomerular filtration rate calculated by CKD-EPI formula

В январе 2020 г. (15.01.20) с жалобами на изжогу, боли в верхних отделах живота и подозрением на острый панкреатит был направлен в НИИ СК им. И.И. Джанелидзе. Обследован: хронический панкреатит вне значимого обострения – амилаза 118 ед/л (норма 28-100), креатинин сыворотки 422 мкмоль/л (СКФ – 12 мл/мин/1,73 м²), мочевины 19,9 ммоль/л. В анализе мочи плотность 1013, белок 0,75, глюкоза >17 мкмоль/л, pH 5, лейкоцитов нет, эритроциты 50/мкл. УЗИ почек – хр.пиелонефрит, МКБ – до 0,6 мм, диффузные изменения паренхимы почек. Пациент отказался от госпитализации (!), в выписном эпикризе рекомендовано незамедлительное обращение в городской нефрологический центр.

- 24.01.20 креатинин сыворотки 566 мкмоль/л (СКФ СКД-ЕПИ 8 мл/мин/1,73 м²), мочевины 25,3 ммоль/л

С 29.01.20 по 21.02.20 больной обследован и получал лечение в Мариинской больнице.

Пациент поступил в стационар в ясном сознании. Кожные покровы бледные, влажные, высыпаний нет. Лицо пастозно. Нижние конечности умеренно отечны. Периферические лимфоузлы не увеличены. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. Частота сердечных сокращений соответствует пульсу – 80 в минуту. Артериальное давление 110/80 мм рт.ст. В легких – дыхание проводится во все отделы, хрипов нет. Частота дыхания 18 в минуту. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Диурез до 1,5 л/сутки.

Лабораторные показатели при поступлении: креатинин сыворотки 640 мкмоль/л (СКФ

7 мл/мин/1,73 м²), мочевины 29,1 ммоль/л, С-РБ 23,4 мг/л (норма до 5), дисэлектролитемия – натрий 132 ммоль/л (норма 135-150 ммоль/л), фосфор 1,96 ммоль/л (норма 0,74-1,52), мочевая кислота в норме, амилаза 164 ммоль/л (норма 25-110), общий белок 81 г/л, альбумин 41,7 г/л, холестерин 4,78 ммоль/л, триглицериды 2,02 ммоль/л (норма <1,69). Билирубин, АЛТ, АСТ в норме. В анализе мочи: плотность 1009, pH 7,0, белок 0,9 г/л, глюкоза 11 ммоль/л, осадок без изменений.

В течение первых суток пребывания суточный диурез 600 мл, рассчитана суточная потеря белка – 0,6 г/сут.

Выполнена нефробиопсия.

Гистологическое исследование материала нефробиопсии выполнено следующими методами:

- 1) светооптическое исследование, выполненное с использованием окрасок гематоксилином-эозином, трихромом по Массону, PAS-реакции и импрегнации солями серебра по Джонсу;
- 2) Иммунофлюоресцентное исследование, выполненное прямым методом на свежемороженых срезах и продублированное на предварительно обработанных парафиновых срезах, с использованием FITC-конъюгированных антител к иммуноглобулинам IgA, IgG, IgM, компонентам комплемента C3 и C1q, фибриногену, легким цепям kappa и lambda;

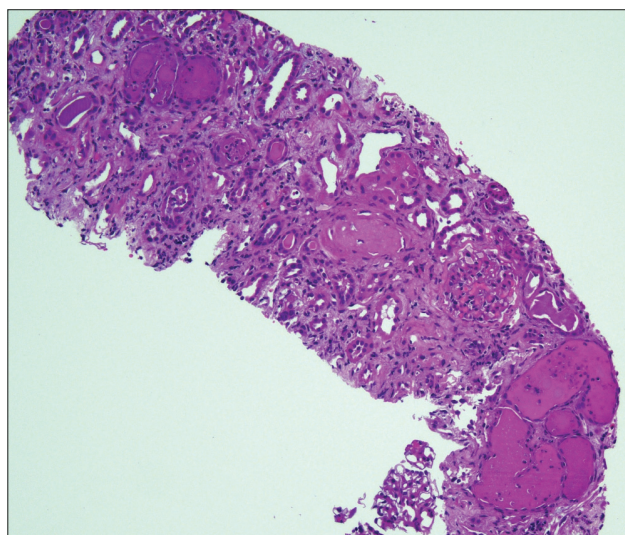


Рис. 2. Световая микроскопия: выраженное тубуло-интерстициальное воспаление; тотальный острый канальцевый некроз; массивные плотные цилиндры. Окраска гематоксилином-эозином; увеличение x100.

Fig. 2. Light Microscopy: severe tubulointerstitial inflammation; total acute tubular necrosis; massive dense casts. Hematoxylin & Eosin Staining; magnification x100.

3) Иммуногистохимическое исследование, выполненное иммунопероксидазным методом, с использованием антител к миоглобину.

Светооптическое исследование выявило тяжелое тубуло-интерстициальное воспаление с резким интерстициальным отеком, с интерстициальной инфильтрацией, представленной плазматическими клетками, лимфоцитами, нейтрофильными и эозинофильными лейкоцитами, с диффузным тяжелым тубулитом в виде многочисленных межэпителиальных лимфоцитов, нейтрофильных и эозинофиль-

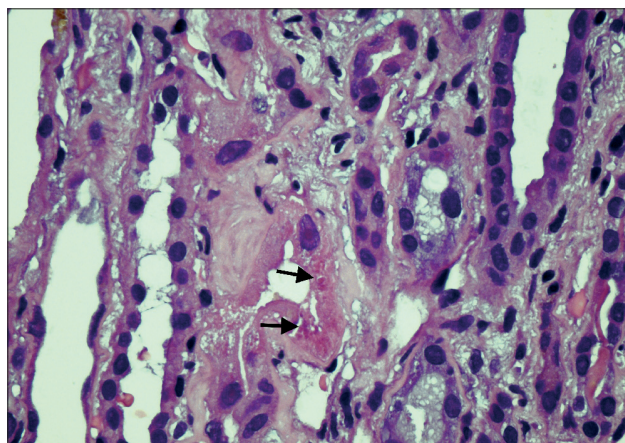


Рис. 3. Световая микроскопия: очаговые округло-овальные эозинофильные включения в цитоплазме эпителия канальцев (мегамитохондрии). Окраска гематоксилином-эозином; увеличение x600.

Fig. 3. Light Microscopy: focal rounded-oval eosinophilic cytoplasmic inclusions in the tubular epithelium (megamitochondria). Hematoxylin & Eosin Staining; magnification x600.

ных лейкоцитов, с тотальным острым канальцевым некрозом (Рис. 2). В цитоплазме эпителия канальцев определяются крупные цитоплазматические эозинофильные, фуксинофильные округлые включения – мегамитохондрии (Рис. 3). Ядра эпителия канальцев демонстрируют мультифокальные выраженные цитопатические изменения в виде резкого увеличения размеров, гиперхромии и неправильной формы (Рис. 4). В просветах канальцев определяются многочисленные крупные цилиндры различного состава: цилиндры, представленные нейтрофильными лейкоцитами с кариорексисом и массами клеточного детрита; крупные плотные цилиндры, представленные патологическим белком, с линиями разломов и формированием геометрических фрагментов. Наряду с этим, имеются немногочисленные глыбчато-зернистые буроватые цилиндры. Наличие и степень выраженности тубуло-интерстициального фиброза оценке не подлежат из-за крайней степени тяжести воспаления. Гломерулярный аппарат ткани почки, стенки артериол и артерий мелкого и среднего калибров без патологических изменений. Полный гломерулосклероз 14%. Оба иммунофлюоресцентных исследования, и на свежемороженном, и на парафиновых срезах не выявили позитивной специфической экспрессии. Иммуногистохимическое исследование показало выраженную экспрессию миоглобина в отдельных глыбчато-зернистых цилиндрах (Рис. 5).

По результатам светооптического, иммунофлюоресцентного и иммуногистохимического исследований сформулирован следующий гистологический диагноз: медикаментозный НААРТ-индуцированный тубуло-интерстициальный нефрит крайней степени тяжести: массивное воспаление; тотальный острый канальцевый некроз; очаговая

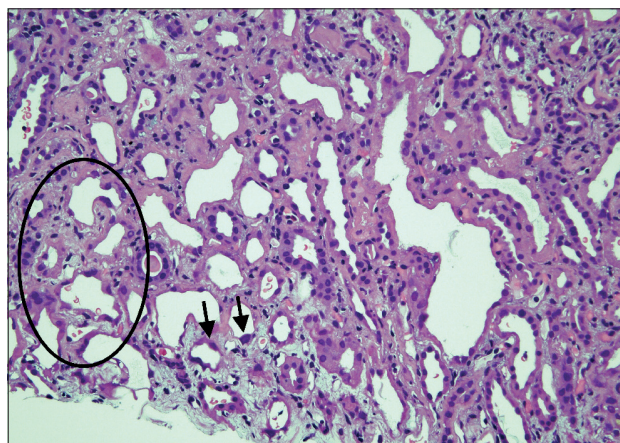


Рис. 4. Световая микроскопия: очаговая гипертрофия, гиперхромия и неправильная форма ядер эпителия канальцев (цитопатия, кариомегалия). Окраска гематоксилином-эозином; увеличение x200.

Fig. 4. Light Microscopy: focal hypertrophy, hyperchromia and irregular shape of the tubular epithelial nuclei (cytopathy, karyomegaly). Hematoxylin & Eosin Staining; magnification x200.

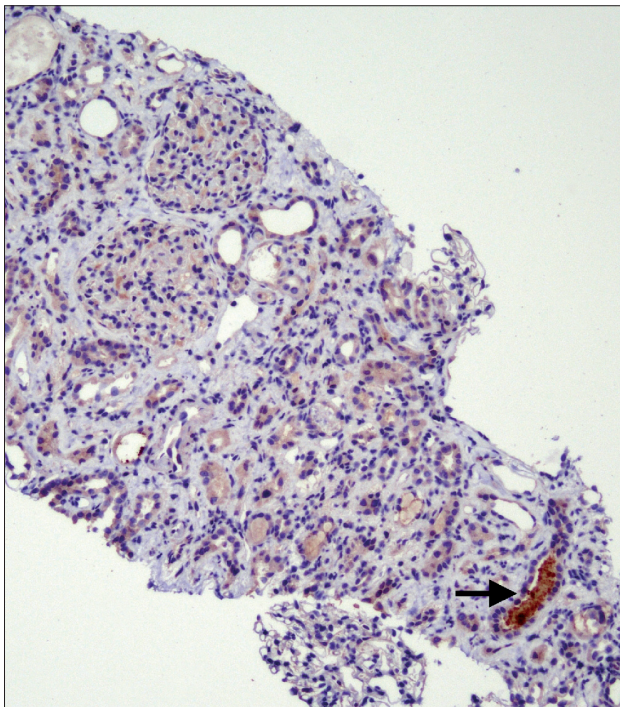


Рис. 5. Иммуногистохимическое исследование: положительная экспрессия миоглобина в отдельных цилиндрах. Иммунопероксидазная реакция; увеличение x100.

Fig. 5. Immunohistochemistry: focal positive myoglobin expression in the cast. Immunoperoxidase Staining; magnification x100.

кариомегалия; мультифокальное формирование мегамитохондрий; многочисленные массивные белковые цилиндры; единичные миоглобиновые цилиндры (рабдомиолиз); полный гломерулосклероз (14%); без артериоло-артериосклероза. Наличие и степень выраженности тубуло-интерстициального фиброза оценке не подлежат из-за тяжести воспаления и отека.

Получал инфузионную терапию, коррекцию электролитных нарушений.

В период госпитализации уровень креатинина колебался: 640-697-685 мкмоль/л (СКФ СКД-ЕРІ 7-6-7 мл/мин/1,73 м²), мочевины 29,1-18,1 ммоль/л, С-РБ 23,4-24,5 мг/л. Объем диуреза восстановился.

Выписан с основным диагнозом:

Хронический тубулоинтерстициальный нефрит (ТИН) лекарственного генеза. Острое почечное повреждение. Азотемия. Дисэлектролитемия.

Сопутствующие диагнозы: дистальный неэрозивный рефлюкс-эзофагит. Недостаточность кардии. Эритематозный антральный гастрит. Очаговый бульбит. Хронический дуоденит. Хронический панкреатит вне обострения. ЖКБ, хронический калькулёзный холецистит вне обострения.

Больному после выписки из Мариинской больницы (с 27.02.20 г.) модифицирована АРВТ: жидкая форма ламивудина из расчета 100 мг в сутки, лопинавир/ритонавир 800 мг/200 мг в сутки.

В динамике у пациента нормализовалась азото-выделительная функция почек – на ноябрь 2020 г. – СКФ 37 мл/мин/1,73 м², от 02.11.20 в анализе мочи плотность 1018, рН 6, белок 1,97 г/л, глюкозы нет, в осадке мочи эритроциты и лейкоциты в норме, клетки плоского, почечного и переходного эпителия в небольшом количестве, в минимальном количестве патологические цилиндры – 1,28/мкл (норма до 0,52).

Заключение

Представленное наблюдение демонстрирует возможность развития тяжелого, вероятно, полностью необратимого случая развития повреждения почек на фоне приема ТДФ.

Никто из авторов не имеет конфликта интересов

Authors declare no conflicts of interests

Список литературы

1. ВИЧ-инфекция и СПИД: национальное руководство. Под ред. В.В.Покровского. – 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 696 с.
VICH-infekciya i SPID: nacional'noe rukovodstvo. Pod red. V.V.Pokrovskogo. – 2-e izd., pererab. i dop. M.: GEOTAR-Media, 2020. 696 s.
2. Time from HIV-1 seroconversion to AIDS and death before widespread use of highly-active antiretroviral therapy: a collaborative re-analysis. Collaborative Group on AIDS Incubation and HIV Survival including the CASCADE EU Concerted Action. Concerted Action on SeroConversion to AIDS and Death in Europe. *Lancet*. 2000; 355(9210): 1131-1137. PMID: 10791375.
3. Marcus J.L., Leyden W.A., Alexeeff S.E. et al. Comparison of Overall and Comorbidity-Free Life Expectancy Between Insured Adults With and Without HIV Infection, 2000-2016. *JAMA Netw Open*. 2020; 3(6): e207954. DOI: 10.1001/jama-networkopen.2020.7954.
4. Gueler A., Moser A., Calmy A. et al. Swiss HIV Cohort Study, Swiss National Cohort. Life expectancy in HIV-positive persons in Switzerland: matched comparison with general population. *AIDS*. 2017; 31(3): 427-436. DOI: 10.1097/QAD.0000000000001335.
5. Post F. Adverse events: ART and the kidney: alterations in renal function and renal toxicity. *J Int AIDS Soc* 2014; 17: 19513. DOI: 10.7448/IAS.17.4.19513.
6. McLaughlin M.M., Guerrero A.J., Merker A. Renal effects of non-tenofovir antiretroviral therapy in patients living with HIV. *Drugs Context*. 2018; 7: 212519. DOI: 10.7573/dic.212519.
7. Martinez F., Mommeja-Marin H., Estepa-Maurice L. et al. Indinavir crystal deposits associated with tubulointerstitial nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 1998; 13(3): 750-753. doi: 10.1093/ndt/13.3.750.
8. Chan-Tack K.M., Truffa M.M., Struble K.A., Birnkrant D.B. Atazanavir-associated nephrolithiasis: cases from the US Food and Drug Administration's Adverse Event

Reporting System. AIDS. 2007; 21(9): 1215-1218. DOI: 10.1097/QAD.0b013e32813ae35.

9. Wang L.C., Osterberg E.C., David S.G., Rosoff J.S. Recurrent nephrolithiasis associated with atazanavir use. BMJ Case Rep. 2014; 2014:bcr2013201565. DOI: 10.1136/bcr-2013-201565.

10. Rockwood N., Mandalia S., Bower M. et al. Ritonavir-boosted atazanavir exposure is associated with an increased rate of renal stones compared with efavirenz, ritonavir-boosted lopinavir and ritonavir-boosted darunavir. AIDS. 2011; 25(13): 1671-1673. DOI: 10.1097/QAD.0b013e32834a1cd6.

11. Hamada Y., Nishijima T., Watanabe K. et al. High incidence of renal stones among HIV-infected patients on ritonavir-boosted atazanavir than in those receiving other protease inhibitor-containing antiretroviral therapy. Clin Infect Dis. 2012; 55(9): 1262-1269. DOI: 10.1093/cid/cis621.

12. Kanazaki G., Tsuboi N., Miyazaki Y. et al. Diffuse tubulointerstitial nephritis accompanied by renal crystal formation in an HIV-infected patient undergoing highly active antiretroviral therapy. Intern Med. 2012; 51(12): 1543-1548. DOI: 10.2169/internalmedicine.51.7093.

13. Mokrzycki M.H., Harris C., May H. et al. Lactic acidosis associated with stavudine administration: a report of five cases. Clin Infect Dis. 2000; 30(1): 198-200. DOI: 10.1086/313594.

14. Varghese V., Rodriguez R., Self S., Velez J.C.Q. Atazanavir Crystal-Induced Chronic Granulomatous Interstitial Nephritis. Kidney Int Rep. 2020; 5(7): 1106-1110. DOI: 10.1016/j.ekir.2020.04.007.

15. Verhelst D., Monge M., Meynard J.L. et al. Fanconi syndrome and renal failure induced by tenofovir: a first case report. Am J Kidney Dis. 2002; 40(6): 1331-1333. DOI: 10.1053/ajkd.2002.36924.

16. Karras A., Lafaurie M., Furco A. et al. Tenofovir-related nephrotoxicity in human immunodeficiency virus-infected patients: three cases of renal failure, Fanconi syndrome, and nephrogenic diabetes insipidus. Clin Infect Dis. 2003; 36(8): 1070-1073. DOI: 10.1086/368314.

17. Kob HM, Suresh K. Tenofovir-induced nephrotoxicity: A retrospective cohort study. Med J Malaysia. 2016; 71(6): 308-312. PMID: 28087953.

18. Aloy B., Tazji I., Bagnis C.I. et al. Is Tenofovir Alafenamide Safer than Tenofovir Disoproxil Fumarate for the Kidneys? AIDS Rev. 2016; 18(4): 184-192. PMID: 27438578.

19. Suzuki S., Nishijima T., Kawasaki Y. et al. Effect of Tenofovir Disoproxil Fumarate on Incidence of Chronic Kidney Disease and Rate of Estimated Glomerular Filtration Rate Decrement in HIV-1-Infected Treatment-Naïve Asian Patients: Results from 12-Year Observational Cohort. AIDS Patient Care STDS. 2017; 31(3): 105-112. DOI: 10.1089/apc.2016.0286.

20. Seo J.W., Kim K., Jun K.I. et al. Recovery of Tenofovir-induced Nephrotoxicity following Switch from Tenofovir Disoproxil Fumarate to Tenofovir Alafenamide in Human Immunodeficiency Virus-Positive Patients. Infect Chemother. 2020; 52(3): 381-388. DOI: 10.3947/ic.2020.52.3.381.

21. Rjom L., Boesecke C., Bracchi M. et al. EACS Governing Board. Highlights of the 2017 European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines for the treatment of adult HIV-positive persons version 9.0. HIV Med. 2018; 19(5): 309-315. DOI: 10.1111/hiv.12600.

22. Приказ Минздрава России от 20.11.2018 N 797н "Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи взрослым при болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) (предпочтительная антиретровирусная терапия первого ряда)" (Зарегистрировано в Минюсте России 13.12.2018 N 53008)

Приказ Минздрава России от 20.11.2018 N 797н "Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи взрослым при болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) (предпочтительная антиретровирусная терапия первого ряда)" (Зарегистрировано в Минюсте России 13.12.2018 N 53008)

23. Kearney B.P., Flaberty J.F., Shah J. Tenofovir disoproxil fumarate: clinical pharmacology and pharmacokinetics. Clin Pharmacokinet. 2004; 43(9): 595-612. DOI: 10.2165/00003088-200443090-00003.

24. Kahesubula R., Perazella M.A. Nephrotoxicity of HAART. AIDS Res Treat. 2011;2011:562790. DOI: 10.1155/2011/562790.

25. Kiser J.J., Carten M.L., Aquilante C.L. et al. The effect of lopinavir/ritonavir on the renal clearance of tenofovir in HIV-infected patients. Clin Pharmacol Ther. 2008; 83(2): 265-272. DOI: 10.1038/sj.clpt.6100269.

26. Hall A.M., Edwards S.G., Lapsley M. et al. Subclinical tubular injury in HIV-infected individuals on antiretroviral therapy: a cross-sectional analysis. Am J Kidney Dis. 2009; 54(6): 1034-1042. DOI: 10.1053/j.ajkd.2009.07.012.

Дата получения статьи: 21.01.2021

Дата принятия к печати: 11.02.2021

Submitted: 21.01.2021

Accepted: 11.02.2021