

# Тяжёлое повреждение почек, опосредованное тенофовира дизопроксила фумаратом

## Клинический пример

И.Н. Конакова<sup>1</sup>, Н.В. Дунаева<sup>2</sup>, О.А. Воробьева<sup>3</sup>

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

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

<sup>3</sup> 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. Konakova<sup>1</sup>, N.V. Dunaeva<sup>2</sup>, O.A. Vorobyeva<sup>3</sup>

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

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

<sup>3</sup> “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 м<sup>2</sup> (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 м<sup>2</sup> – 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 м<sup>2</sup>), 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 m<sup>2</sup> (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 m<sup>2</sup>), 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 m<sup>2</sup>), 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.<sup>1</sup> 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 м<sup>2</sup>). 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 м<sup>2</sup>), 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  $60 \times 10^9$ /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 м<sup>2</sup>). 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 м<sup>2</sup> (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.

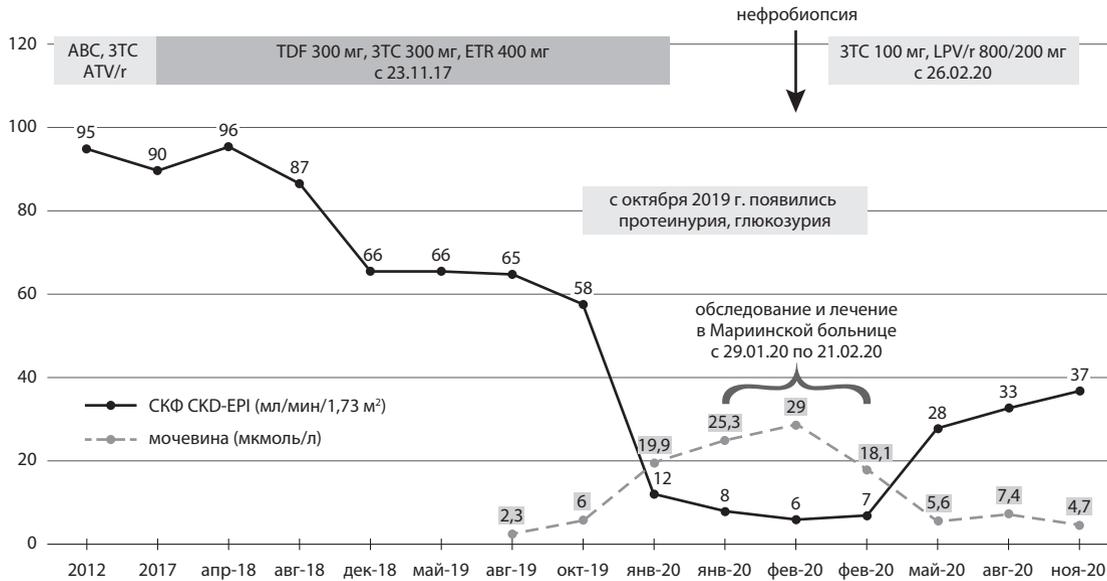


Рис 1. Динамика лабораторных показателей на фоне различных схем антиретровирусной терапии

ABC – абакавир, 3ТС – 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, 3ТС – 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

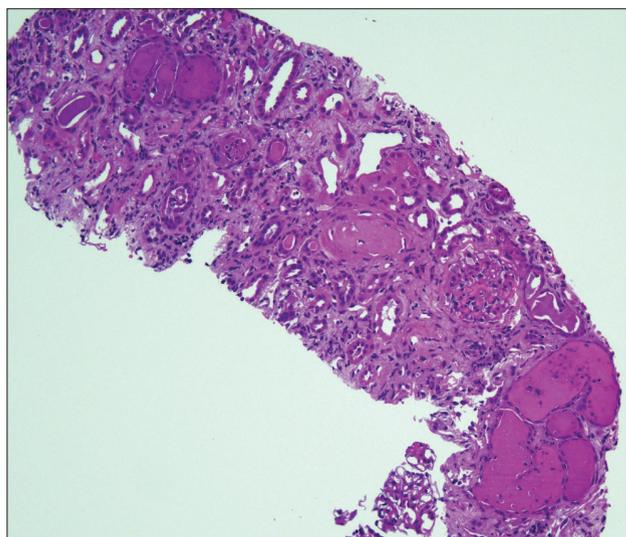
7 мл/мин/1,73 м²), мочевины 29,1 ммоль/л, С-РБ 23,4 мг/л (норма до 5), дисэлектролитемия – натрий 132 ммоль/л (норма 135-150 ммоль/л), фосфор 1,96 ммоль/л (норма 0,74-1,52), мочевая кислота в норме, амилаза 164 ммоль/л (норма 25-110), общий белок 81 г/л, альбумин 41,7 г/л, холестерин 4,78 ммоль/л, триглицериды 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;

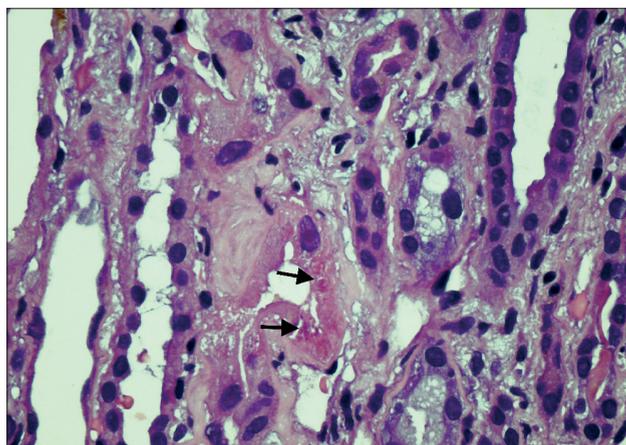


**Рис. 2.** Световая микроскопия: выраженное тубуло-интерстициальное воспаление; тотальный острый канальцевый некроз; массивные плотные цилиндры. Окраска гематоксилином-эозином; увеличение x100.

**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-

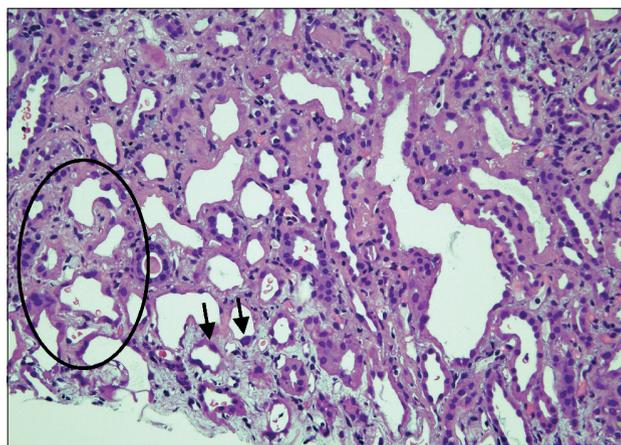


**Рис. 3.** Световая микроскопия: очаговые округло-овальные эозинофильные включения в цитоплазме эпителия канальцев (мегамитохондрии). Окраска гематоксилином-эозином; увеличение x600.

**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.

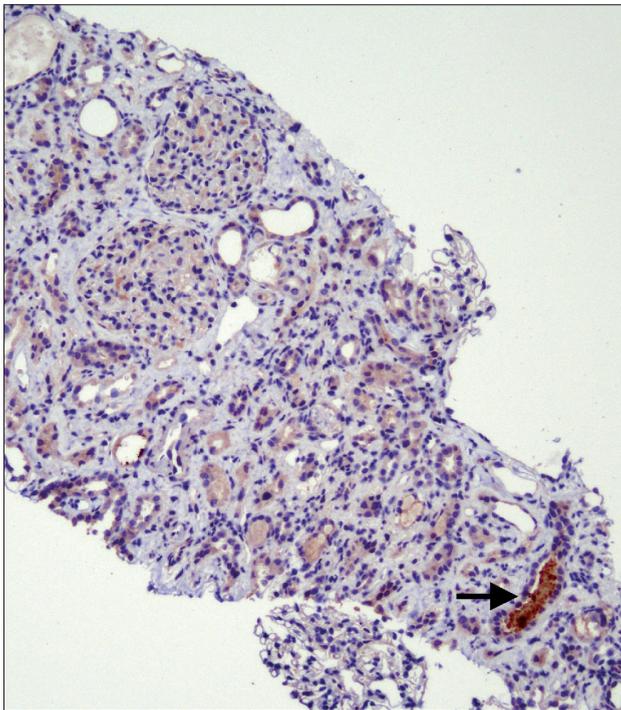


Рис. 5. Иммуногистохимическое исследование: положительная экспрессия миоглобина в отдельных цилиндрах. Иммунопероксидазная реакция; увеличение x100.

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 м<sup>2</sup>), 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 м<sup>2</sup>, 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.
2. VICH-infekciya i SPID: nacional'noe rukovodstvo. Pod red. V.V.Pokrovskogo. – 2-e izd., pererab. i dop. M.: GEOTAR-Media, 2020. 696 s.
3. 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.
4. *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.
5. *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.
6. *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.
7. *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.
8. *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.
9. *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. Rjym 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.cpt.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