

Распространенность и клинико-морфологическая характеристика поражений почек при ВИЧ-инфекции

**М.М. Гаджикулиева¹, Н.Д. Ющук¹, Г.В. Волгина¹, Е.С. Столяревич^{1,2},
Л.Г. Куренкова², Л.С. Бирюкова¹, Н.А. Томилина²**

¹ ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет»
Минздравсоцразвития России

² ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени
акад. В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития России, г. Москва

The prevalence and clinical-morphological characteristics of renal pathology in HIV infection

**M.M. Gadzhikulieva¹, N.D. Yuschuk¹, G.V. Volgina¹, E.S. Stolyarevich^{1,2},
L.G. Kurenkova², L.S. Biryukova¹, N.A. Tomilina²**

¹ Moscow State University of Medicine and Dentistry, Russian Federal Health Agency

² Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, маркеры повреждения почек, скрининг, факторы риска, гломеруло-
нефриты, биопсия почки, лупусподобный нефрит.

Целью настоящего исследования явилось определение частоты, факторов риска повреждения почек и оценка их спектра у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Изучена частота поражения почек среди ВИЧ-инфицированных пациентов в рамках анализа эпидемического процесса ВИЧ-инфекции на территории московского мегаполиса. Скрининговые исследования маркеров повреждения почек проведены среди 610 пациентов с ВИЧ-инфекцией, из них 15 пациентам с нефротическим синдромом выполнена биопсия почки. Принимая во внимание постоянный рост показателя пораженности ВИЧ-инфекцией с учетом полученных результатов в скрининговом проспективном эпидемиологическом исследовании, показано увеличение расчетной величины распространенности поражений почек среди ВИЧ-инфицированных. У 24,9% пациентов с ВИЧ-инфекцией выявлен транзиторный характер протеинурии. Персистирующая протеинурия регистрировалась в 10,8% случаев. Нарушение функции почек установлено у 48% пациентов с протеинурией. Показано, что предрасполагающими факторами развития нефропатии могут быть высокая вирусная нагрузка (РНК ВИЧ более 100 000 копий/мл) и депрессия иммунной системы (CD4⁺-лимфоциты менее 200 клеток/мл). Морфологическая структура хронических гломерулонефритов у больных ВИЧ-инфекцией с нефротическим синдромом представлена фокально-сегментарным гломерулосклерозом и иммунокомплексным поражением почек. Полученные данные позволяют заключить, что ВИЧ-инфицированные пациенты относятся к группе высокого риска поражения почек и нуждаются в динамическом наблюдении с целью раннего выявления почечной патологии.

The purpose of this study was to determine the frequency and the risk factors of renal failure and to assess their range in patients with HIV infection. The frequency of renal failure among HIV-infected patients in Moscow city was studied. The screening studies of markers of renal failure were performed on 610 patients with HIV infection. Renal biopsy was performed in 15 patients with nephrotic syndrome. Taking into account the steady growth of HIV infection, the results obtained in screening prospective epidemiological study showed an increase in the calculated value of the prevalence of renal lesions among HIV-infected patients. In 24,9% patients with HIV infection was revealed the transient character of proteinuria. Persistent proteinuria was recorded in 10,8% of cases. Renal impairment was found in 48% of patients with proteinuria. It is shown that the predisposing factors of nephropathy may be a high viral load (HIV RNA of more than 100 000 copies/ml) and depression of immune system (CD4⁺-lymphocytes less than 200 cells/ml). The morphological structure of chronic glomerulonephritis in HIV-infected patients with nephrotic syndrome is presented with the focal segmental glomerulosclerosis and renal immunocomplex. The data obtained allow us to conclude that HIV-infected patients are at high risk of renal failure and are in need for dynamic monitoring with the purpose of an early detection of renal pathology.

Key words: HIV-infection, markers of kidney damage, screening, risk factors, glomerulonephritis, kidney biopsy, lupus-like glomerulonephritis.

Адрес для переписки: 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. ГОУ «Московский государственный медико-стоматологический университет», кафедра нефрологии ФПДО

Телефон: 8 (499) 196-10-11. Волгина Галина Владимировна

E-mail: volginagv@mail.ru

Введение

Эпидемия ВИЧ-инфекции в мире – одна из серьезных проблем здравоохранения в настоящее время. В результате увеличения популяции ВИЧ-инфицированных за счет новых случаев заболевания все большее количество пациентов подвергается риску развития многих осложнений, связанных с ВИЧ-инфекцией, в том числе и патологии почек. Это обусловлено особенностью течения ВИЧ-инфекции, клинически связанного с прогрессирующим снижением иммунитета [1, 2].

Вовлечение почек при ВИЧ-инфекции не является столь редким. По данным литературы, признаки повреждения почек выявляются в 20–30% случаев. Патологический процесс в почках развивается за счет разных механизмов и приводит к различным почечным заболеваниям. Прямое воздействие вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) вызывает развитие ВИЧ-ассоциированной нефропатии (ВИЧ-АН) и тромботической микроангиопатии (ТМА). Фиксация иммунных депозитов в почках в результате опосредованного воздействия вируса приводит к формированию иммунокомплексных гломерулопатий [9, 17, 27, 39]. Увеличение продолжительности жизни ВИЧ-инфицированных пациентов приводит к возрастанию доли вторичных поражений почек, обусловленных водно-электролитными, гемодинамическими нарушениями, нефротоксическим действием лекарственных препаратов, сахарным диабетом и артериальной гипертензией, а также инфекционными и онкологическими осложнениями в стадии синдрома приобретенного иммунодефицита. Описаны случаи болезни минимальных изменений, интерстициального нефрита, амилоидоза, криоглобулинемического гломерулонефрита [32, 37, 43]. Все это может существенно влиять на исход и прогноз болезни.

Следует принимать во внимание, что поражение почек независимо от стадии ВИЧ-инфекции характеризуется прогрессирующим течением с развитием тяжелых осложнений [29]. Учитывая продолжающийся рост числа ВИЧ-инфицированных в мире, такое положение чревато увеличением среди них числа больных, нуждающихся в заместительной почечной терапии. Это диктует необходимость своевременного обнаружения признаков почечной дисфункции. Согласно рекомендациям Американской ассоциации по инфекционным болезням (Infectious Diseases Society of America – IDSA), ранняя диагностика патологии почек должна проводиться с момента выявления ВИЧ-инфекции и базироваться на скрининговых исследованиях маркеров повреждения почек. Таковыми в соответствии с рекомендациями Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI, 2002) являются протеинурия (ПУ) и снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), используемые для выявления хронической болезни почек (ХБП), к факторам риска которой относят ВИЧ-инфекцию [12, 26].

Анализ эпидемиологических особенностей поражения почек у больных ВИЧ-инфекцией является предметом интенсивного изучения. Кроме того, до настоящего времени нет данных о частоте и спектре поражения почек у пациентов с ВИЧ-инфекцией, проживающих на территории Российской Федерации, что и послужило основанием для проведения данного исследования.

Цель работы – определение распространенности, факторов риска и оценка спектра поражения почек у ВИЧ-инфицированных пациентов на территории московского мегаполиса.

Материалы и методы

Для изучения частоты повреждения почек среди ВИЧ-инфицированных пациентов было проведено скрининговое исследование в рамках эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией.

Обследовано 610 ВИЧ-инфицированных пациентов (72,8% мужчин, 28,2% женщин) в возрасте от 18 до 54 лет (средний возраст $32,2 \pm 7,1$ года). Стадия первичных проявлений ВИЧ-инфекции диагностирована в 26,4% случаев, стадия вторичных, оппортунистических заболеваний – в 73,6%. При анализе путей инфицирования ВИЧ 461 (75,6%) пациент указывал на внутривенное введение психоактивных веществ, 113 (18,7%) – на половой путь заражения, и в 36 (5,9%) случаях путь инфицирования остался неизвестным. Сопутствующими заболеваниями у 496 (81,3%) пациентов были вирусные гепатиты. Всем пациентам проводили иммунологическое и вирусологическое исследования крови (определение антител к ВИЧ методами ИФА и иммунного блоттинга, вирусной нагрузки РНК ВИЧ методом полимеразной цепной реакции, показателей иммунного статуса методом проточной цитофлуориметрии).

Скрининговое исследование на предмет ХБП у ВИЧ-инфицированных пациентов проведено в соответствии с рекомендациями IDSA и Национального почечного фонда (K/DOQI, 2002). При выявлении ПУ были выделены две группы. К первой группе ($n = 37$) отнесены пациенты с уровнем ПУ менее 1,0 г/сут ($ПУ < 1,0$), ко второй ($n = 29$) – с ПУ более 1,0 г/сут ($ПУ > 1,0$), из них у 15 она достигала нефротического уровня (более 3,0 г/сут). Для определения СКФ использовали формулу MDRD, у больных со сниженной массой тела – формулу Кокрофта–Голта. Исследования крови на антинуклеарный фактор, антитела к двуспиральной ДНК выполнены у 9 пациентов, на криоглобулины (КГ) – у 7 пациентов с нефротическим синдромом.

Пункционная биопсия почек выполнена у 15 пациентов. Показанием к биопсии были нефротический синдром (изолированный либо в сочетании с остро-нефритическим) и/или снижение функции почек. Морфологическое исследование биоптатов включало световую микроскопию и иммунофлуоресцентное исследование.

ВИЧ-инфицированные пациенты без протеинурии ($n = 75$) составили группу сравнения, сопоставимую по полу и возрасту с обследованными больными с нефропатией.

Результаты скринингового эпидемиологического исследования использованы для проведения статистических расчетов возможной частоты поражения почек среди ВИЧ-инфицированных пациентов на территории московского мегаполиса с учетом меняющейся распространенности ВИЧ-инфекции по двум контрольным временным точкам (2000 и 2010 гг.).

Статистическая обработка результатов выполнена с использованием программы SPSS 17.0.

Результаты исследования

При скрининговом исследовании 610 ВИЧ-инфицированных пациентов протеинурия выявлена у 35,7% (n = 218), из них у 24,9% (n = 152) она была транзиторной. Персистирующая протеинурия (ППУ) обнаружена у 10,8% (n = 66) пациентов (47 мужчин, 19 женщин).

С учетом полученных результатов расчетная распространенность поражения почек среди ВИЧ-инфицированных пациентов за период с 2000-го по 2010 год составила 107,9 случая на 1000 ВИЧ-инфицированных. Причем если в 2000 г. показатель распространения почечной патологии среди ВИЧ-инфицированных пациентов составлял 0,14 случая на 1000 населения, то в 2010 г. он возрос до 0,35 случая на 1000 населения. Абсолютный прирост показателя распространенности патологии почек среди ВИЧ-инфицированных пациентов составил 0,21 случая на 1000 населения. Абсолютное число ВИЧ-инфицированных с патологией почек увеличилось в 3,2 раза (1183 пациентов в 2000 г. и 3737 – в 2010 г.).

По данным скринингового исследования, большинство пациентов с постоянной ПУ и в группе сравнения без протеинурии (табл.) указывало на парентеральное введение наркотических веществ (74,2 и 68% соответственно, p = 0,198) и страдало хроническим гепатитом

Таблица

Сравнительная характеристика ВИЧ-инфицированных пациентов с персистирующей протеинурией (ППУ) и без ПУ

Характеристика	Пациенты с ППУ (n = 66)	Группа сравнения (n = 75)
Возраст		
18–29 лет	25 (37,9%)	22 (2,3%)
30–39 лет	33 (50%)	47 (62,7%)
40–54 года	8 (12,1%)	6 (8%)
Пол		
Мужской	47 (71,2%)	54 (72%)
Женский	19 (28,8%)	21 (28%)
Путь инфицирования		
Инъекционный	49 (74,2%)	51 (68%)
Половой	14 (21,2%)	14 (18,7%)
Не известен	3 (4,5%)	10 (13,3%)
Клиническая стадия ВИЧ-инфекции		
Стадия первичных проявлений (2А)	15 (22,7%)	19 (25,3%)
Стадия вторичных заболеваний (4А, 4Б, 4В)	51 (77,3%)	56 (74,7%)
Вирусные гепатиты (ВГ)		
ВГС	46 (69,7%)	57 (76%)
ВГВ	2 (3%)	0
ВГВ+ВГС	6 (9,1%)	3 (4%)

вирусной этиологии (81,8 и 80% соответственно, p = 0,267). При этом преимущественно имел место хронический вирусный гепатит С (у 78,8% пациентов с ППУ и у 80% – без ПУ). Как у пациентов с ППУ, так и без протеинурии превалировала стадия вторичных заболеваний ВИЧ-инфекции (77,3 и 74,7% соответственно, p = 0,414).

У 78,8% (n = 52) больных ППУ сочеталась с гематурией (ГУ), причем с наибольшей частотой ГУ определялась у пациентов с протеинурией более 1,0 г/сут (89,7%). Выраженная ГУ (все поля зрения) наблюдалась у пациентов с протеинурией нефротического уровня. С уровнем ПУ (ПУ < 1,0 г/сут против ПУ > 1,0 г/сут) коррелировала частота артериальной гипертензии (АГ) (21,6 и 44,8% соответственно, p = 0,045). У 8 из 15 пациентов с ПУ нефротического уровня выявлена АГ. Нарушение функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м²) установлено у 48,3% пациентов с постоянной ПУ, причем выявлена связь между выраженностью последней и снижением СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² (рис. 1).

Низкий уровень CD4-лимфоцитов наблюдался чаще в группе с ППУ, чем у больных без протеинурии (51,5 и 30,7% соответственно, p = 0,012). Высокая концентрация РНК ВИЧ в крови (>100 000 копий/мл) выявлена у 54,5% пациентов с постоянной ПУ и у 33,3% – без протеинурии (p = 0,021) (рис. 2).

Снижение уровня CD4-лимфоцитов менее 200 клеток/мкл не зависело от уровня ПУ (51,4 и 51,7% соответственно, p = 0,976). С нарастанием протеинурии прослеживалось увеличение числа пациентов с вирусной нагрузкой РНК ВИЧ более 100 000 копий/мл (48,6% в группе с ПУ менее 1,0 г/сут и 62,1% в группе с ПУ более 1,0 г/сут, p = 0,157).

Гистологические варианты патологии почек у исследованных ВИЧ-инфицированных пациентов были представлены ФСГС – неспецифическим (неклассифицированным) вариантом в 1 случае, верхушечным – во втором – и иммунокомплексным гломерулонефритом (ИКГН) в 13 случаях.

Клинически ФСГС характеризовался нефротическим синдромом в сочетании с артериальной гипертензией, гематурией. К моменту появления признаков

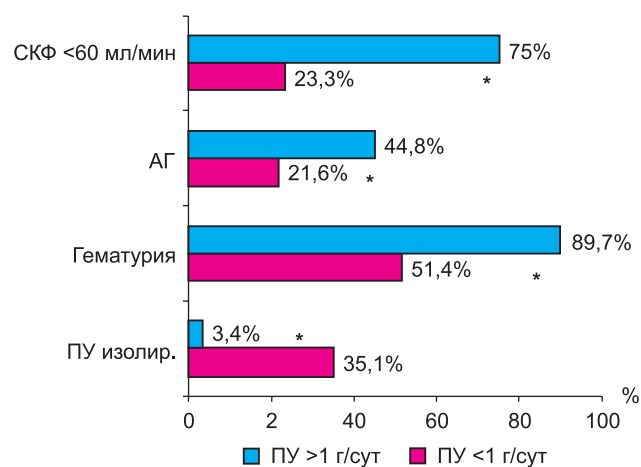


Рис. 1. Связь между уровнем персистирующей протеинурии (ПУ < 1,0 г/сут и ПУ > 1,0 г/сут) и частотой микрогематурии, артериальной гипертензии и снижения функции почек, * – различия достоверны в сравниваемых группах, p < 0,05

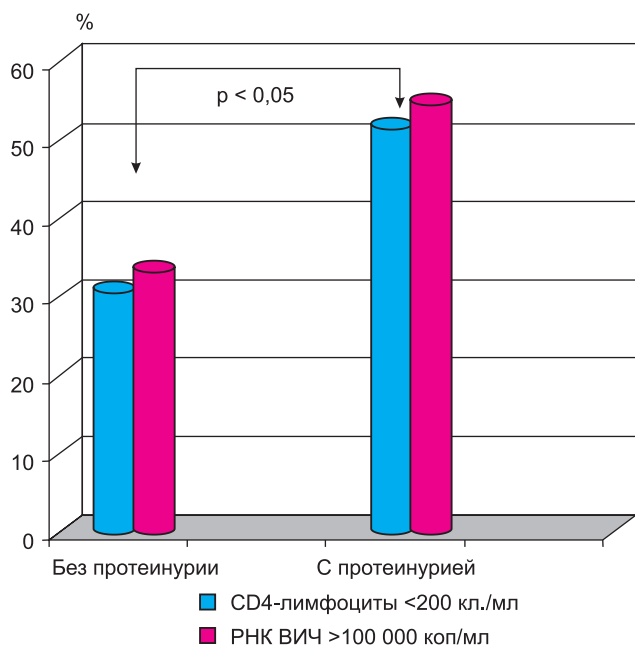


Рис. 2. Частота низкого уровня CD4-лимфоцитов и высокой вирусной нагрузки в группах пациентов с ВИЧ-инфекцией с протеинурией и без протеинурии, различия достоверны в сравниваемых группах – $p < 0,05$

почечной дисфункции у больных ФСГС выявлены низкий уровень CD4-лимфоцитов и высокая вирусная нагрузка.

Морфологическая картина ФСГС характеризовалась участками сегментарного склероза, который при верхушечном варианте локализовался в тубулярном полюсе (рис. 3).

У пациента с неспецифическим вариантом ФСГС (рис. 4) были выявлены также и некоторые характерные морфологические элементы ТМА (тромбоз капиллярных петель, расширение субэндотелиального пространства, набухание клеток эндотелия, ведущее к

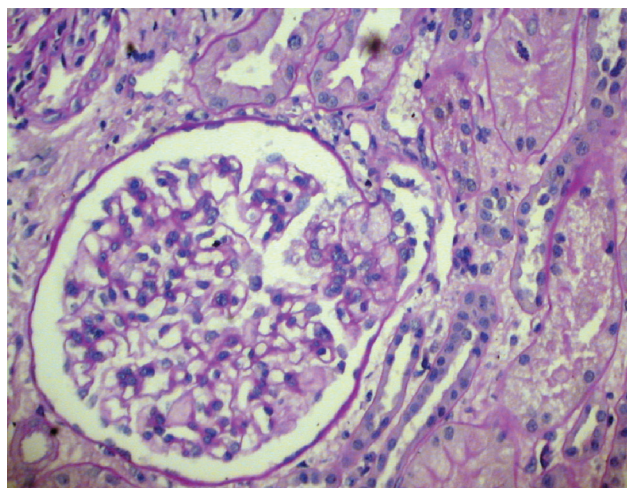


Рис. 3. Фокально-сегментарный гломерулосклероз, верхушечный вариант, с участком склероза капиллярных петель в области тубулярного полюса; окраска PAS-реактивом. $\times 250$

значительному сужению просвета сосудов), хотя клинические признаки ТМА были не столь очевидны (отсутствие острого начала, лихорадки, кожной пурпуры, геморрагического синдрома на фоне анемии, тромбоцитопении). Следует отметить, однако, что у этого больного наблюдалось тяжелое течение заболевания с нарушением азотовыделительной функции почек.

В качестве иллюстрации течения ФСГС у наблюдавшихся нами пациентов предлагаем клиническое наблюдение.

Пациентка Д., 30 лет, состоит на диспансерном учете в городском центре профилактики и борьбы со СПИДом с 2004 г., когда впервые были выявлены антитела к ВИЧ и установлен диагноз «ВИЧ-инфекция, стадия 3 (латентная)». Путь инфицирования неизвестен, отрицает внутривенное введение психоактивных веществ и половой путь заражения. До 2009 г. состояние удовлетвори-

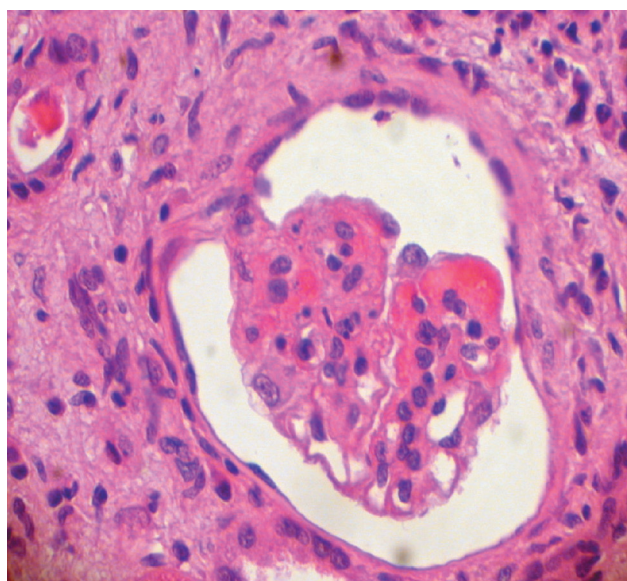
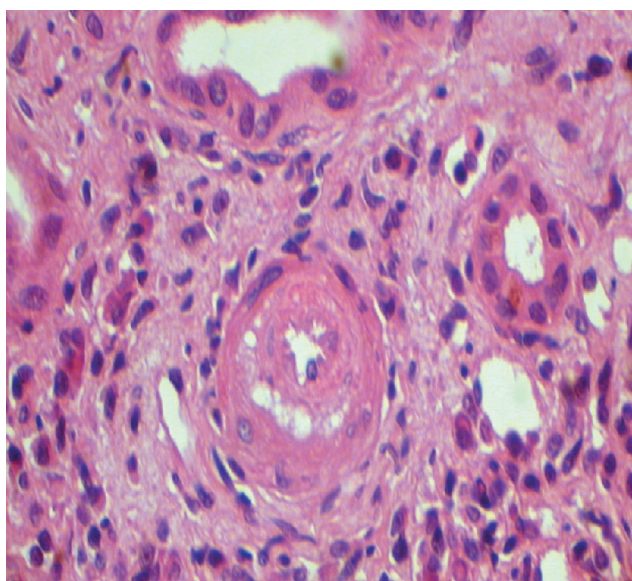


Рис. 4. Элементы ТМА у пациента с фокально-сегментарным гломерулосклерозом (расширение субэндотелиального пространства, набухание клеток эндотелия со значительным сужением просвета сосудов, тромбоз капиллярных петель); окраска PAS-реактивом. $\times 250$

тельное, жалоб не предъявляла. При контрольном обследовании в течение этого периода в клиническом анализе крови, анализах мочи, биохимическом анализе крови отклонения от нормы не выявлены. Выраженного иммунодефицита и высокой вирусемии не наблюдалось (число CD4-лимфоцитов варьировало от 428 до 655 клеток/мкл (норма 600–1900 клеток/мкл), концентрация РНК ВИЧ – от 696 до 1 730 копий в 1 мл). Учитывая отсутствие клинических и лабораторных показаний, пациентка не получала антиретровирусную терапию.

Ухудшение состояния с 18.02.2009 г., когда поднялась температура тела до 38,5 °С. С 22.02.09 г. отметила отеки на лице. 26.02.09 г. появились боль в ухе, заложенность носа, гнойные выделения из носовых ходов, в связи с чем 27.02.09 г. госпитализирована в ЛОР-отделение. Диагностированы гнойный пансинусит, правосторонний катаральный отит, выполнена пункция правой и левой гайморовых пазух, проводилась антибактериальная терапия. При обследовании выявлен нефротический синдром (НС), и 10.03.09 г. больная переведена в нефрологическое отделение.

При осмотре состояние средней тяжести. Отеки лица, нижних конечностей, поясничной области. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритм правильный. ЧСС – 76/мин, АД – 140/90 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Почки не пальпируются. Мочепускание свободное, дизурических явлений нет.

В анализе крови: гемоглобин – 118 г/л, эритроциты – 3,93 × 10¹²/л, лейкоциты 6,8 × 10⁹/л, п/я – 2%, с/я – 48%, эозинофилы – 1%, лимфоциты – 38%, моноциты – 11%, СОЭ – 58 мм/ч. В анализе мочи: белок – 8,45 г/л, лейкоциты – до 40 в п/зрения, эритроциты – 8–10 в п/зрения. Суточная протеинурия – 4 г. В биохимическом анализе крови: общий белок – 43 г/л, альбумины – 17,6 г/л, глобулины: α₁ – 3,2%, α₂ – 25%, β – 14,2%, γ – 16,7%, холестерин – 11,3 ммоль/л, креатинин – 0,09 ммоль/л, мочевины – 6,0 ммоль/л, общий билирубин – 13,0 мкмоль/л, АЛТ – 33,3 МЕ/л, АСТ – 20,0 МЕ/л, глюкоза – 4,0 ммоль/л, калий – 3,63, кальций – 1,8 ммоль/л. СКФ – 72 мл/мин.

Снижение уровня CD4-лимфоцитов до 263 (22%) клеток/мкл (в норме – 600–1900 клеток/мкл, 35–65%), концентрация РНК ВИЧ – 20 095 копий в 1 мл. Антинуклеарный фактор, криоглобулины, р-ANCA, с-ANCA отрицательные. Маркеры вирусных гепатитов (В и С), реакция Вассермана отрицательные.

При УЗИ: почки расположены обычно, контуры четкие, ровные, размерами: левая – 115 × 67 мм, паренхима – 13,4 мм, правая – 123 × 45 мм, паренхима – 11,9 мм. Паренхима повышенной эхогенности. Дифференциация на слои сохранена. ЧЛС не расширена, конкременты не обнаружены. Заключение: диффузные изменения почек. Увеличение размеров правой почки.

Эхо-КГ: ФВЛЖ – 62%; общая сократительная и диастолическая функция не нарушены; пролапс митрального клапана. ЭГДС: хронический гастрит; грыжа пищеводного отверстия диафрагмы; умеренный бульбит.

Пункционная биопсия почки (23.03.09 г.). Световая микроскопия (проводились окраски Г-Э, ШИК-реакция, по Массону): в препарате 5 клубочков. Клубочки увеличены в размере, в 2 из них имеются участки солидификации капиллярных петель с большим количеством «пенистых клеток» и гипертрофией подоцитов в этих зонах и адгезией к капсуле Боумена. В обоих клубочках участки склероза капиллярных петель расположены в месте выхода проксимального канальца. Остальные клубочки выглядят неизмененными.

Интерстиций не изменен. Артерии и артериолы – без особенностей.

Иммунофлюоресценция: IgG – нет, IgA – нет, IgM – нет, C1q – нет, C3 – нет, Карра – нет, Lambda – нет, фибриноген – нет.

Электронная микроскопия не проводилась.

Заключение: фокально-сегментарный гломерулосклероз, верхушечный вариант.

Назначено лечение преднизолоном в дозе 60 мг/сут, введение которого сочеталось с лазиксом, эналаприлом, бисептолом, этальфа, омега-3, в результате которого самочувствие улучшилось, отеки исчезли. АД стабилизировалось на уровне 120/80 мм рт. ст. В анализе мочи белок снизился до 0,3 г/л, лейкоциты 0–1 в п/зрения, эритроциты единичные в п/зрения. ПУ – 0,95 г/сут. При контрольном обследовании через 3 месяца сохранялась частичная ремиссия НС, сменившаяся через 6 месяцев терапии кортикостероидами (КС) полной ремиссией НС (суточная протеинурия 0,075 г, в утренних порциях мочи белка нет). В декабре 2009 г после отмены преднизолона – рецидив НС, вследствие чего препарат был назначен повторно в дозе 60 мг/сут с постепенным снижением. С февраля 2010 г. для предупреждения рецидивов к лечению добавлен сандиммун-неорал (ЦсА) в дозе 3 мг/кг/сут (200 мг/сут). На фоне терапии малыми дозами КС и циклоспорина (200 мг/сут) наблюдается ремиссия заболевания (в июне 2011 г. ПУ – 0,12 г/сут). С июля 2011 г. преднизолон отменен, доза сандиммун-неорала снижена до 175 мг/сут. Рецидива НС не отмечается.

При исследовании иммунологических показателей в течение года отрицательной динамики не наблюдается (число CD4-лимфоцитов 517 клеток/мкл от 14.07.2011 г.), концентрация РНК ВИЧ в крови невысокая (10 671 копий/мл от 14.07.2011 г.), в связи с чем антиретровирусная терапия не проводится.

Таким образом, у больной через 5 лет после инфицирования ВИЧ развился хронический гломерулонефрит с тяжелым нефротическим синдромом при сохранной функции почек. Назначение КС+ЦсА позволило достигнуть устойчивой ремиссии ПУ.

У 13 наблюдаемых нами ВИЧ-инфицированных пациентов имел место ИКГН, причем преобладали случаи диффузного пролиферативного нефрита (у 6 пациентов) с крупными субэндотелиальными депозитами, в том числе по типу «проволочных петель» и «гиалиновых тромбов» (рис. 5, а).

Реже (2 случая) наблюдали мембранопротрофиеративный (рис. 6, а), фокальный пролиферативный (2 случая) и мезангиопротрофиеративный (2 случая) хронический гломерулонефрит (рис. 7, а). У одного пациента гломерулонефрит был выявлен в стадии нефросклероза (диффузный склерозирующий гломерулонефрит). В трех случаях эндотелиальная пролиферация сочеталась с экстракапиллярной и образованием небольших, преимущественно фиброзно-клеточных полулуний (рис. 6, б).

По данным иммунофлюоресценции (ИФ) в 10 из 13 случаев, т. е. во всех случаях диффузного пролиферативного, мембранопротрофиеративного, фокального пролиферативного нефритов отмечалось свечение всех классов иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG) и фрагментов системы комплемента (C3, C1q), так называемое «full house», что позволяет диагностировать лупус-подобный (псевдволчаночный) нефрит. У двух пациентов с мезангиопротрофиеративным гломерулонефритом свечение IgA и C1q отсутствовало. В одном случае исследование на C1q не проводилось. У пациентов с диффузным пролиферативным и мембранопротрофиеративным гломерулонефритом характер свечения соответствовал светооптической картине и

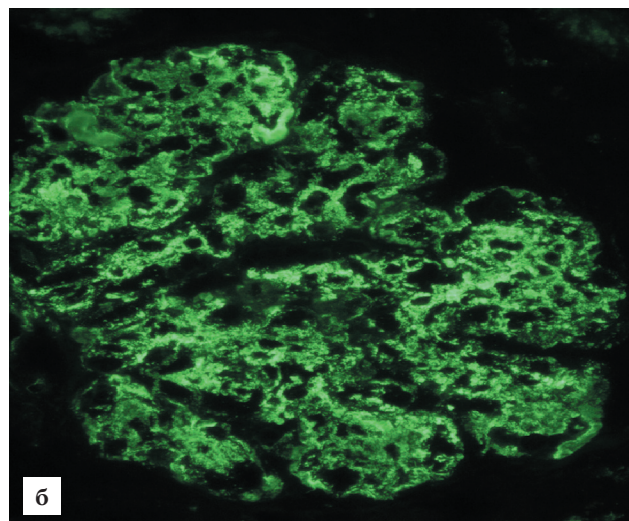
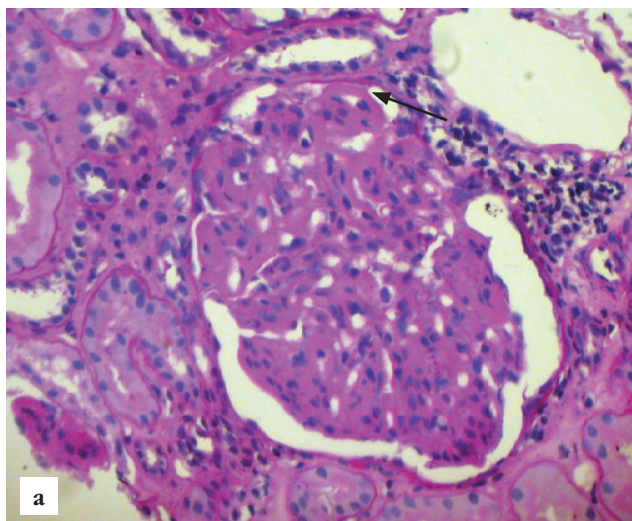


Рис. 5. Диффузный пролиферативный гломерулонефрит: а – эндочапиллярная пролиферация, крупные субэндотелиальные депозиты по типу «проволочных петель» (стрелка); окраска PAS-реактивом; $\times 250$; б – свечение IgG на периферии капиллярных петель и в мезангии

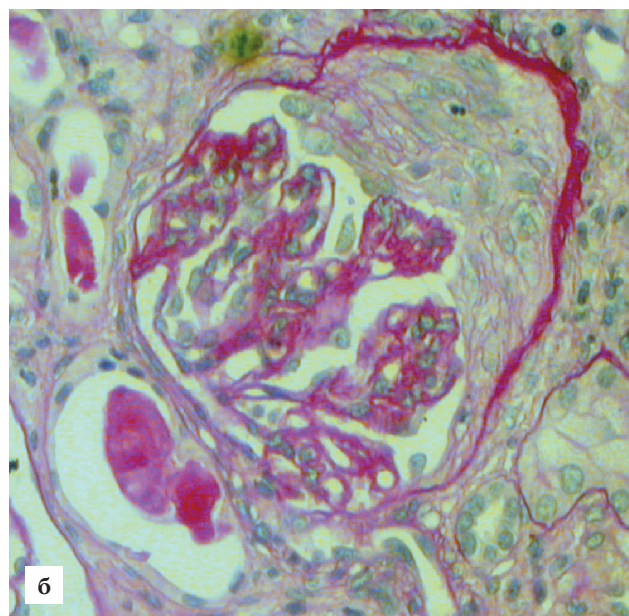
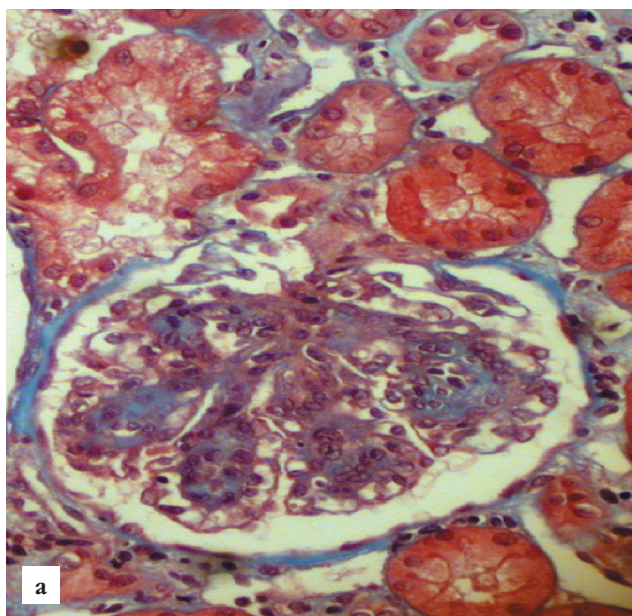


Рис. 6. Мембранопролиферативный гломерулонефрит I типа (мезангиокапиллярный гломерулонефрит): а – дольчатая структура клубочка, мезангиальная и эндочапиллярная пролиферация, двойные контуры стенки капилляров; окраска трихромом по Массону; $\times 250$; б – экстракапиллярная пролиферация с образованием сегментарного клеточного полулуния; окраска PAS-реактивом; $\times 250$

характеризовался отложением крупных гранулярных депозитов на периферии капиллярных петель и в мезангии (рис. 5, б); при мезангиопролиферативном гломерулонефрите наблюдался мезангиальный тип свечения (рис. 7, б).

ИКГН у пациентов с ВИЧ-инфекцией характеризовался острым нефритическим и/или нефротическим синдромом в сочетании с гематурией. Артериальная гипертензия наблюдалась у 7 из 13 (53,8%) больных. Хроническая почечная недостаточность имела место у 2 из 13 (15,4%) пациентов. В 84,6% (11 из 13) случаев обнаружен хронический вирусный гепатит С. В одном наблюдении выявлялась криоглобулинемия. Антинуклеарный фактор не был обнаружен ни в одном из случаев, антитела к нативной ДНК – у двух пациентов.

К моменту появления признаков почечной дисфункции у ВИЧ-инфицированных с ИКГН, как и у пациентов с ФСГС, также выявлены низкие показатели CD4-лимфоцитов и высокая концентрация вируса в крови.

Для иллюстрации особенностей диагностики и течения псевдодолчаночного нефрита при ВИЧ-инфекции приводим следующее наблюдение.

Пациентка А., 29 лет, в течение нескольких лет внутривенно употребляла психотропные препараты. Обследование на ВИЧ-инфекцию не проходила. В 1996 г., в возрасте 14 лет, перенесла инфекцию мочевых путей, по поводу которой получала антибактериальную терапию с положительной динамикой. До 2010 г. считала себя здоровой. В мае 2010 г. после острого респираторного заболевания впервые отметила отеки нижних конечностей,

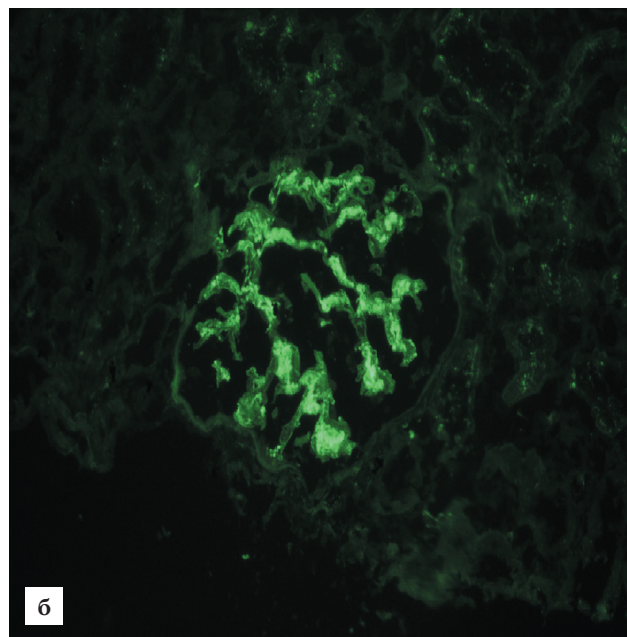
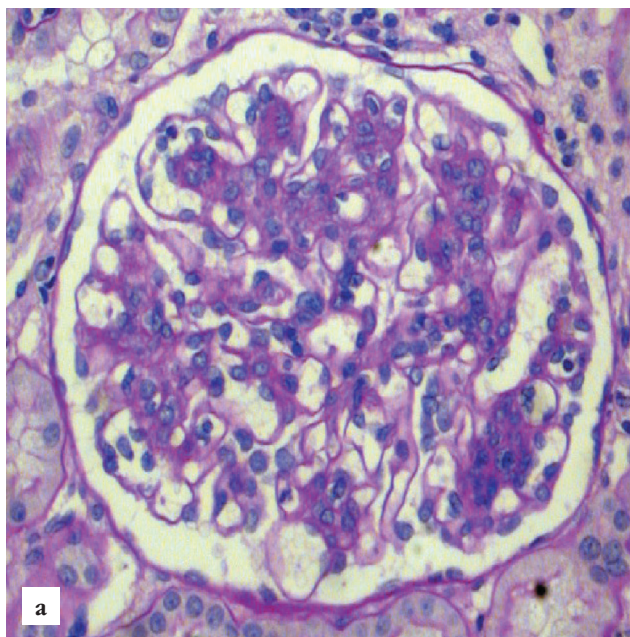


Рис. 7. Мезангиопролиферативный гломерулонефрит: а – мезангиальная пролиферация, одноконтурные стенки капиллярных петель; окраска PAS-реактивом; $\times 250$; б – свечение иммуноглобулинов и фрагментов системы комплемента в мезангии

повышение АД до 140/90 мм рт. ст. За медицинской помощью не обращалась. Отеки самостоятельно регрессировали в течение недели. Настоящее ухудшение состояния в феврале 2011 г., когда после ангины появились выраженные отеки нижних конечностей, АД – 140/90 мм рт. ст. При обследовании в поликлинике по месту жительства в общем анализе мочи белок – 1,03 г/л, лейкоциты – 13–18 в п/зрения, эритроциты – все поля зрения. При УЗИ почек: правая 118 × 60 × 54 мм, левая 135 × 64 × 54 мм, паренхима 21 мм. ЧЛС не расширена. 14.03.11 г. госпитализирована в нефрологическое отделение.

При поступлении жалобы на небольшую слабость, периодически боль тянущего характера в поясничной области, отеки нижних конечностей.

При осмотре состояние средней тяжести. Положение активное. Сознание ясное. Телосложение правильное, нормостенический тип конституции. Кожные покровы физиологической окраски. На коже головы и груди пятнистые элементы бледно-розового цвета с неровными краями. Видимые слизистые влажные, чистые. Отеки голеней и стоп умеренные. Температура тела 37,1 °С. В легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца отчетливые, ритм правильный. ЧСС – 82/мин. АД – 120/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень и селезенка не увеличены. Почки не пальпируются. Мочеиспускание свободное, дизурии нет.

При обследовании в общем анализе крови: гемоглобин – 132 г/л, эритроциты – $4,56 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $6,5 \times 10^9$ /л, тромбоциты – 181×10^9 /л, с/я – 57,7%, лимфоциты – 36,6%, моноциты – 5,7%, СОЭ – 48 мм/ч. В общем анализе мочи: удельный вес – 1015, белок – 3,0 г/л, лейкоциты – 12–16 в п/зрения, эритроциты – 30–40 в п/зрения. Суточная протеинурия – 5,94 г/сут. Посев мочи на флору – отрицательный результат. В биохимическом анализе крови: общий белок – 50,3 г/л, альбумин – 20,7 г/л, глобулины: α_1 – 2%, α_2 – 18%, β – 10,4%, γ – 28,4%, холестерин – 9,6 ммоль/л, креатинин – 0,09 ммоль/л, мочевина – 5,0 ммоль/л, общий билирубин – 16,7 мкмоль/л, АЛТ – 20,4 МЕ/л, АСТ – 28,5 МЕ/л, глюкоза – 4,6 ммоль/л, калий – 4,28 ммоль/л. СКФ – 73 мл/мин.

Маркеры вирусного гепатита В отрицательные. Выявлены антитела к вирусу гепатита С. При обследовании в отделении обнаружены антитела к ВИЧ. Определены высокая концентрация РНК ВИЧ – 31 591 копий в 1 мл и значительное снижение при оценке иммунного статуса числа CD4-лимфоцитов – 198 (10%) клеток/мкл.

При серологическом обследовании данных за СКВ, криоглобулинемический васкулит не получено. IgM – 446 мг/дл (норма 130–170), IgA – 192 мг/дл (норма 210–290) IgG – 1380 мг/дл (норма 1200–1400). Компоненты комплемента C_3 – 79 (норма 90–160), C_4 – 22 (норма 20–40). Антитела к ДНК – 9 ед. (норма менее 100), р-ANCA, с-ANCA отрицательные. Антиядерный фактор, криоглобулины отрицательные.

Выполнены рентгенография органов грудной клетки: легочная ткань прозрачна, корни структурны, синусы свободны, сердце и аорта без особенностей; экскреторная урография: на обзорной рентгенограмме конкрементов не видно, нерезкий правосторонний поясничный сколиоз. На экскреторных урограммах через 3 и 15 мин умеренно контрастированы чашечно-лоханочные системы, мочеточники, мочевого пузыря. В вертикальном положении почки смещены на высоту более 1 позвонка, особенно справа.

Эхо-КГ: ФВЛЖ – 64%; пролапс митрального клапана; митральная регургитация 0–1 ст. Дополнительная трабекула в левом желудочке.

УЗИ. Печень: толщина правой доли до 160 мм, левой доли – до 60 мм, контур ровный, структура паренхимы однородная, эхогенность повышенная. Внутривенные желчные протоки и холедох не расширены. Воротная вена – до 11 мм, селезеночная вена – до 5 мм. Желчный пузырь узкий, стенки тонкие, протоки не расширены. Поджелудочная железа обычных размеров, ткань однородная, головка – 14,4, тело – 7,0, хвост – 17,1. Вирсунгов проток не расширен. Селезенка: 120 × 48 мм, контур ровный, структура однородная. Почки расположены типично, левая 129 × 39 мм, паренхима 15,7 мм, правая 117 × 47 мм, паренхима 17 мм. Контур четкие, ровные, паренхима почек средней эхогенности. Дифференциация на слои сохранена. ЧЛС не расширена, конкременты не обнаружены. Свободной жидкости и увеличенных

лимфатических узлов в брюшной полости не выявлено. Заключение: увеличение размеров правой доли печени. Диффузные изменения печени, почек. Увеличение размеров левой почки. Нефроптоз справа.

29 марта 2011 г. выполнена пункционная биопсия почки.

Световая микроскопия: в препарате 20 клубочков, клубочки выглядят гиперклеточными за счет мезангиальной и сегментарной эндокapиллярной пролиферации. Стенки капиллярных петель резко утолщены, в части клубочков – по типу «проволочных петель», имеются отдельные двойные контуры. В нескольких клубочках определяются синехии с капсулой Боумена. Интерстиций не изменен. Выраженная дистрофия канальцевого эпителия.

Артерии и артериолы – без особенностей.

Иммунофлюоресценция: IgG – периферия капиллярных петель и мезангий крупногранулярно ++, IgA – нет, IgM – то же, что IgG+++, C1q – то же, что IgG+++, C3 – то же, что IgG+++, Карра – то же, что IgG+++, Lambda – то же, что IgG+++

Электронная микроскопия не проводилась.

Заключение: морфологическая картина характерна для lupus-нефрита. Комментарий: учитывая данные анамнеза, можно думать о псевдволчаночном нефрите, ВИЧ-ассоциированном.

7 апреля 2011 г. пациентка консультирована инфекционистом центра СПИД. Диагноз: ВИЧ-инфекция, стадия 4А: себорейный дерматит. Учитывая уровень CD4-лимфоцитов – 198 (10%) клеток/мкл; РНК ВИЧ – 31591 копии/мл, рекомендовано проведение высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) по схеме: ламивудин + зидовудин (комбивир) по 1 таблетке 2 раза в сутки каждые 12 часов и ифавиренц (стокрин) 600 мг 1 раз в сутки на ночь с контролем гемоглобина каждые 10 дней.

ВААРТ (ламивудин+зидовудин, ифавиренц) начата с 15.04.11 г. Одновременно проводилось лечение эналаприлом (10 мг/сут), фуросемидом (40 мг/сут через день, 1 неделю), эгилоком (25 мг/сут). С 22.04.11 г. начат преднизолон в дозе 60 мг в сутки в сочетании с ранитидином (300 мг/сут), этальфа (0,5 мг/сут 3 раза в неделю), бисептолом (480 мг/сут 3 раза в неделю). Самочувствие больной улучшилось, отеки исчезли. АД стабилизировалось на уровне 120/80 мм рт. ст. В анализе мочи белок снизился до 1 г/л, лейкоциты – 10–15 в п/зрения, эритроциты – 8–10 в п/зрения.

Больная выписана с рекомендациями продолжить прием преднизолона в дозе 60 мг/сут до 30.06.11 г. (с последующим медленным переводом на альтернирующий режим) с той же сопутствующей терапией (эналаприл, эгилок, этальфа, ранитидин). Рекомендовано наблюдение нефролога по месту жительства и инфекциониста центра СПИД.

Обсуждение

Полученные нами результаты проспективного скринингового исследования демонстрируют, что у 10,8% пациентов с ВИЧ-инфекцией имеет место ППУ, что согласуется с данными мировой литературы. В исследованиях по распространению ХБП среди ВИЧ-инфицированных пациентов, проведенных в разных странах с учетом расовой принадлежности, коморбидных заболеваний, критерия диагностики, используемого в конкретном исследовании, частота протеинурии у больных ВИЧ-инфекцией варьирует от 6 до 33%, что в несколько раз выше, чем среди совокупного населения – 2% [9, 10, 13, 14, 33].

Ряд исследователей относят к факторам риска развития ППУ у пациентов с ВИЧ-инфекцией наличие вирусного гепатита С и прием наркотических препаратов [13, 34, 41]. В нашей работе не выявлено достоверных различий по этим признакам между ВИЧ-инфициро-

ванными с ПУ и без ПУ, что согласуется с результатами исследования M.G. Atta и соавт. [3].

Анализ иммунологических показателей и выраженности виремии у пациентов с ВИЧ-инфекцией свидетельствует, что снижение показателя CD4-лимфоцитов менее 200 клеток/мкл и уровень РНК ВИЧ более 100 000 копий/мл могут быть предрасполагающими факторами риска развития поражения почек. Однако в литературе существуют различные мнения о связи выраженности этих показателей с риском развития протеинурии. Так, S.T. Crowley и соавт. [8] не выявили ассоциации протеинурии с низким уровнем CD4-лимфоцитов при исследовании 67 ВИЧ-инфицированных и различий в величинах вирусной нагрузки при сравнении групп пациентов с ПУ и без ПУ. Напротив, в исследованиях L.A. Szczech и соавт. [35] было показано, что уровень CD4-лимфоцитов менее 200 клеток/мкл (отношение шансов, ОШ = 1,41) и высокие показатели РНК ВИЧ (ОШ = 1,05) являлись предикторами протеинурии у 671 ВИЧ-инфицированного с нефропатией. C.Y. Cheung и соавт., L.A. Szczech и соавт. [6, 35] также было показано, что низкие величины CD4-лимфоцитов (менее 200 клеток/мкл) могут являться одним из факторов риска развития ХБП у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Согласно опубликованным результатам C.S. Krawczyk и соавт. [19], с риском развития ХБП была связана и высокая концентрация РНК ВИЧ (более 100 000 копий/мл). Однако эта связь была статистически значимой только при однофакторном анализе. Наши данные также выявляют связь между выраженностью вирусной нагрузки, депрессией иммунной системы и ПУ. Снижение уровня CD4-лимфоцитов менее 200 клеток/мкл и высокая виремия наблюдались чаще в группе с ППУ по сравнению с больными ВИЧ-инфекцией без протеинурии.

Интерес к проблеме поражений почек у больных ВИЧ-инфекцией растет во всем мире. Проводятся многочисленные исследования по изучению спектра почечных заболеваний у этой категории пациентов [9, 12, 27, 32, 41, 43]. Впервые о специфическом поражении почек при ВИЧ-инфекции, проявляющемся склерозирующей гломерулопатией с прогрессирующей почечной недостаточностью, было сообщено в 1984 году Т.К. Rao и соавт. [28]. Эту патологию, именуемую сегодня как ВИЧ-ассоциированная нефропатия, вызываемая непосредственной экспрессией генома ВИЧ в почечной ткани, относят к одной из серьезных органических поражений при ВИЧ-инфекции, которое представляет собой особую морфологическую форму фокально-сегментарного гломерулосклероза (ФСГС) – коллапсирующую гломерулопатию (collapsing glomerulopathy), характерную для афроамериканцев [12, 36]. В этой популяции в США ВИЧ-АН является третьей по значимости причиной, приводящей к терминальной хронической почечной недостаточности [38]. Высокую частоту распространения этой патологии связывают с расовой принадлежностью и обнаружением в почечной ткани особого варианта антигена/рецептора к хемокинам типа Duffy, а также с мутацией гена MYH9, экспрессируемого подоцитами [21, 22, 24, 42]. M.G. Atta и соавт. [3] при ретроспективном анализе результатов биопсий почки 55 ВИЧ-инфицированных пациентов с ПУ нефротического уровня выявили ВИЧ-АН в 29 (52,7%) биоптатах, причем все исследуемые пациенты

являлись афроамериканцами. Точно так же Т.Е. Gerntholtz и соавт. [11], оценивая данные нефробиопсий, выполненных у пациентов с ВИЧ-инфекцией в Южной Африке, обнаружили ВИЧ-АН в 27% случаев, а иммунокомплексные гломерулопатии – в 21% случаев.

Вместе с тем по результатам многоцентровых исследований, проведенных во Франции и Италии, где большинство пациентов были представителями европеоидной расы, среди морфологически подтвержденных диагнозов у ВИЧ-инфицированных пациентов с патологией почек преобладали иммунокомплексные поражения (36 и 65,5% случаев соответственно) [40].

Наши данные согласуются с этими наблюдениями. При гистологическом исследовании почечной ткани у пациентов с ВИЧ-инфекцией преимущественно был выявлен ИКГН. Полученные результаты проведенного нами исследования свидетельствуют о том, что ИКГН у пациентов с ВИЧ-инфекцией характеризуется полиморфизмом морфологической картины в почках (диффузный пролиферативный, фокальный пролиферативный, мезангиопротрофирующий, мембранопротрофирующий), но при этом при иммунофлюоресцентной микроскопии мы наблюдали свечение практически всех трех классов иммуноглобулинов и компонентов системы комплемента, что согласуется с данными литературы [15]. Такие гистологические изменения имеют место при волчаночном нефрите, но отсутствие в крови у обследованных нами ВИЧ-инфицированных пациентов с ИКГН антиядерного фактора, антител к нативной ДНК может указывать на признаки люпус-подобного нефрита. Хотя эта гипотеза требует дальнейшего изучения и подтверждения, тем не менее М. Наас и соавт. [15] в 18,2% случаев (14 из 77) в биоптатах почки больных ВИЧ-инфекцией выявили иммунные депозиты, содержащие IgA, IgM, IgG и C3, C1q-компоненты комплемента («full house») при отсутствии серологических маркеров системной красной волчанки (СКВ). Авторы расценили это сочетание признаков проявлением люпус-подобного нефрита. Такого же мнения придерживаются и ряд других авторов [4, 35]. Однако механизм, приводящий к такому осложнению вирусной инфекции, до сих пор остается недостаточно изученным. При ВИЧ-инфекции в результате поликлональной активации В-лимфоцитов возможно развитие гипергаммаглобулинемии. Это мы и наблюдали у наших пациентов. Такая иммунопатологическая реакция определяет повышенную продукцию иммуноглобулинов с образованием иммунных комплексов (ИК) [20]. Кроме того, обсуждается роль пептидов ВИЧ [7, 15, 18, 23]. Формирование аутоиммунных процессов может быть обусловлено способностью антигенной структуры (гликопротеина gp120) ВИЧ к мимикрии под структуру иммуноглобулинов. Ряд исследователей [7, 15, 17] полагают, что фиксированные в почечных клубочках ИК играют патогенную, опосредованную роль в формировании люпус-подобного нефрита и других форм ИКГН, например, IgA-нефропатии, наблюдающиеся при ВИЧ-инфекции.

Касательно IgA-нефропатии, в литературе есть указания на частое выявление ее среди ВИЧ-инфицированных европеоидной расы [9, 40]. В нашем исследовании эта патология не была выявлена ни в одном из случаев ИКГН.

Принимая во внимание тот факт, что у большинства (у 11 из 13) из исследованных нами пациентов с ИКГН обнаружен вирусный гепатит С (ВГС) и в одном случае выявлена криоглобулинемия, можно было бы предположить, что наблюдаемые гистопатологические изменения в почечной ткани являются вторичными по отношению к гепатиту С. Известно, что при ВГС также отмечается иммунокомплексный характер поражения почек, преимущественно мембранопротрофирующий/криоглобулинемический гломерулонефрит [5, 31]. Однако при иммунофлюоресцентной микроскопии при этом чаще преобладает свечение IgM, C3-компонент комплемента, что отличается от данных ИФ, продемонстрированных в нашем исследовании.

ФСГС мы наблюдали только у 2 из 15 ВИЧ-инфицированных пациентов с нефротическим синдромом, причем гистологические изменения в почечном биоптате были представлены верхушечным и неклассифицированным вариантами. Морфологически верхушечный вариант соответствовал классическому описанию этой формы ФСГС у пациентов с хроническим гломерулонефритом, не инфицированных ВИЧ [16, 25]. По данным литературы, этот гистологический тип изменений чаще встречается у белой расы, реже у афроамериканцев [30].

По материалам выполненного нами анализа следует отметить, что повреждение почек у ВИЧ-инфицированных пациентов не является столь редким явлением и может быть выявлено рутинным скринингом протеинурии и снижения скорости клубочковой фильтрации. Принимая во внимание полученные расчетные величины поражения почек среди пациентов с ВИЧ-инфекцией, можно констатировать, что в ближайшее время практика здравоохранения может столкнуться с проблемой роста числа ВИЧ-инфицированных с поражением почек. Из этого следует необходимость усиления мониторинга маркеров почечного повреждения среди этой категории пациентов. Обнаружение патологии почек с ее последующей диагностикой необходимо для улучшения исходов заболевания и своевременного проведения лечебных мероприятий. Это позволит предупредить или уменьшить темпы прогрессирования хронических нефропатий у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Выводы

1. Пациенты с ВИЧ-инфекцией относятся к группе высокого риска поражения почек.
2. Персистирующая протеинурия выявлена в 10,8% случаев, транзиторная – в 24,9%. Прирост показателя распространенности поражения почек среди ВИЧ-инфицированных обуславливает необходимость усиления мониторинга маркеров почечного повреждения у этой категории пациентов.
3. Предрасполагающими факторами развития поражений почек при ВИЧ-инфекции могут быть высокая вирусная нагрузка при низком уровне CD4-лимфоцитов.
4. В морфологической структуре хронических гломерулонефритов в нашем исследовании преобладал иммунокомплексный характер поражения почек.

Литература

1. Бартлетт Д., Галлант Д., Фам П. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. 2009–2010. М.: Р. Валент, 2010. 497 с.
2. Белякова Н.А., Рахманова А.Г. Вирус иммунодефицита человека – медицина. СПб.: Балтийский образовательный центр, 2010. 752 с.
3. Atta M.G., Choi M.J., Haymart J.C. et al. Nephrotic range proteinuria and CD4 count as noninvasive indicators HIV-associated nephropathy // *Am. J. Med.* 2006. Vol. 119 (2). P. 191.
4. Casanova S., Mazzucco G., Barbiano D.J. et al. Pattern of glomerular involvement in human immunodeficiency virus-infected patients: an Italian study // *Am. J. Kidney Dis.* 1995. Vol. 26. P. 446–453.
5. Cheng J.T., Anderson H.L., Markowitz G.S. et al. Hepatitis C virus-associated glomerular disease in patients with human immunodeficiency virus coinfection // *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999. Vol. 10. P. 1566–1574.
6. Cheung C.Y., Wong K.M., Lee M.P. et al. Prevalence of chronic kidney disease in Chinese HIV-infected patients // *Nephrol. Dial. Transpl.* 2007. Vol. 22 (11). P. 3186–3190.
7. Coben S.D., Kimmel P.L. Immune complex renal disease and human immunodeficiency virus infection // *Semin. Nephrol.* 2008. Vol. 28 (6). P. 535–544.
8. Crowley S.T., Cantwell B., Abu-Alfa A. et al. Prevalence of persistent asymptomatic proteinuria in HIV-infected outpatients and lack of correlation with viral load // *Clin. Nephrol.* 2001. Vol. 55. P. 1–6.
9. Fine D., Perazella M., Lucas G. et al. Renal disease in patients with HIV infection: epidemiology, pathogenesis and management // *Drugs.* 2008. Vol. 68 (7). P. 963–980.
10. Gardner L.L., Holmberg S.D., Williamson J.M. et al. Development of proteinuria or elevated serum creatinine and mortality in HIV-infected women // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2003. Vol. 32. P. 203–209.
11. Gerntoltz T.E., Goetsch S.J., Katz I. HIV-related nephropathy: a South African perspective // *Kidney Int.* 2006. Vol. 69 (10). P. 1885–1891.
12. Gupta S.K., Eustace J.A., Winston J.A. et al. Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America // *Clin. Infect. Dis.* 2005. Jun 1. Vol. 40 (11). P. 1559–1585.
13. Gupta S.K., Mamlin B.W., Johnson C.S. et al. Prevalence of proteinuria and the development of chronic kidney disease in HIV-infected patients // *Clin. Nephrol.* 2004. Vol. 61. P. 1–6.
14. Han T.M., Naicker S., Ramdial P.K. et al. A cross-sectional study of HIV-seropositive patients with varying degrees of proteinuria in South Africa // *Kidney Int.* 2006. Vol. 69 (12). P. 2243–2250.
15. 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. Vol. 67 (4). P. 1381–1390.
16. Howie A.J., Berwer D.B. The glomerular tip lesion: a previously undescribed type segmental glomerular abnormality // *J. Pathol.* 1984. Vol. 142. P. 205–220.
17. Kimmel P.L., Barisoni L., Kopp J.B. Pathogenesis and treatment of HIV-associated renal diseases: lessons from clinical and animal studies, molecular pathologic correlations, and genetic investigations // *Ann. Int. Med.* 2003. Vol. 139. P. 214–227.
18. Kimmel P., Phillips T.M., Ferreira-Centeno A. et al. HIV-associated immune-mediated renal disease // *Kidney Int.* 1993. Vol. 44. P. 1327–1340.
19. Krawczyk C.S., Holmberg S.D., Moorman A.C. et al. HIV Outpatient Study Group. Factors associated with chronic renal failure in HIV-infected ambulatory patients // *AIDS.* 2004. Vol. 18. P. 2171–2178.
20. Lane H.C., Masur H., Edgar L.C. et al. Abnormalities of B-cell activation and immunoregulation in patients with the acquired immunodeficiency syndrome // *N. Engl. J. Med.* 1983. Vol. 309. P. 453–458.
21. Laradi A., Mallet A., Beaujils H. et al. HIV-associated nephropathy: outcome and prognosis factors. Groupe d'Etudes Nephrologiques d'Ile de France // *J. Am. Soc. Nephrol.* 1998. Vol. 9 (12). P. 2327–2335.
22. 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. Vol. 55. P. 1491–500.
23. Mcdougal J.S., Hubbard M., Nicholson J. et al. Immune complexes in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): Relationship to disease manifestation, risk group, and immunologic defect // *J. Clin. Immunol.* 1985. Vol. 5. P. 130–138.
24. Monaban M., Tanji N., Klotman P.E. HIV-associated nephropathy: an urban epidemic // *Semin. Nephrol.* 2001. Vol. 21 (4). P. 394–402.
25. Nair R. Focal segmental glomerulosclerosis cellular variant and beyond // *Kidney Int.* 2006. Vol. 70. P. 1676–1678.
26. National Kidney Foundation. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification // *Am. J. Kidney Dis.* 2002. Vol. 39 (suppl. 2). P. 1–266.
27. Post F.A., Holt S.G. Recent developments in HIV and the kidney // *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2009. Vol. 22 (1). P. 43–48.
28. Rao T.K., Filippone E.J., Nicasri A.D. et al. Associated focal and segmental glomerulosclerosis in the acquired immunodeficiency syndrome // *N. Engl. J. Med.* 1984. Vol. 310 (11). P. 669–673.
29. Röling J., Schmid H., Fischeder M. et al. HIV-Associated Renal Diseases and Highly Active Antiretroviral Therapy – Induced Nephropathy // *Clin. Infect. Dis.* 2006. Vol. 42. P. 1488–1495.
30. Stokes M.B., Markowitz G.S., Lin J. et al. Glomerular tip lesion: a distinct entity within the minimal change disease/ focal segmental glomerulosclerosis spectrum // *Kidney Int.* 2004. Vol. 65. P. 1690–1702.
31. Stokes M.B., Chawl A. H., Brody R.I. et al. Immune complex glomerulonephritis in patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus // *Am. J. Kidney Dis.* 1997. Vol. 29. P. 514–525.
32. Szczech L.A., Gupta S.K., Habash R. et al. The clinical epidemiology and course of the spectrum of renal diseases associated with HIV infection // *Kidney Int.* 2004. Vol. 66. P. 1145–1152.
33. Szczech L.A., Grunfeld C., Scherzer R. et al. Microalbuminuria in HIV infection // *AIDS.* 2007. Vol. 21 (8). P. 1003–1009.
34. Szczech L.A., Hoover D.R., Feldman J.G. et al. Association between renal disease and outcomes among HIV-infected women receiving or not receiving antiretroviral therapy // *Clin. Infect. Dis.* 2004. Vol. 39 (8). P. 1199–1206.
35. Szczech L.A., Gange S.J., Van der Horst et al. Predictors of proteinuria and renal failure among women with HIV infection // *Kidney Int.* 2002. Vol. 61 (1). P. 195–202.
36. Ting-chi L., Ross M. HIV-associated nephropathy: a brief review // *Mount Sinai J. Med.* 2005. Vol. 75 (3). P. 193–199.
37. Tourret J., Tostivint I., Deray G. et al. Kidney diseases in HIV-infected patients // *Nephrol. Ther.* 2009. Vol. 5 (6). P. 576–591.
38. United States Renal Data System 2003 annual data report: atlas of end-stage renal disease in the United States. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2003.
39. Weiner N.J., Goodman J.W., Kimmel P.L. et al. The HIV-associated renal diseases: Current insight into pathogenesis and treatment // *Kidney Int.* 2003. Vol. 63. P. 1618–1631.
40. Williams D.J. Presentation, pathology and outcome of HIV associated renal disease in specialist centre for HIV/AIDS // *Sex Transm. Inf.* 1998. Vol. 74. P. 179–184.
41. Winston J., Deray G., Hawkins T. et al. Kidney Disease in Patients with HIV Infection and AIDS // *Clin. Infect. Dis.* 2008. Vol. 47. P. 1449–1457.
42. Woolley I.J., Kalayjian R., Valdez H. et al. HIV nephropathy and the Duffy antigen/receptor for Chemokines in African Americans // *J. Nephrol.* 2001. Vol. 14. P. 384–387.
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. Vol. 75 (4). P. 428–434.

Дата получения статьи: 19.12.11
Дата принятия к печати: 30.01.12