

Современная концепция хронической болезни почек при ВИЧ-инфекции

Г.В. Волгина, Н.А. Томилина, М.М. Гаджикулиева

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

Modern concept of chronic kidney disease in HIV patients

Galina V. Volgina, Natalia A. Tomilina, Madina M. Gadzhikulieva

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

Ключевые слова: вирус иммунодефицита человека, хроническая болезнь почек, эпидемиология, факторы риска, антиретровирусная терапия

Резюме

Распространенность инфицирования вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) приняла характер пандемии. Антиретровирусная терапия (АРТ) заметно снизила смертность от синдрома приобретенного иммунодефицита и оппортунистических инфекционных заболеваний, что привело к увеличению продолжительности жизни людей, инфицированных ВИЧ, но при этом увеличилась частота хронической болезни почек (ХБП), осложняющей ВИЧ-инфекцию. ХБП является сопутствующей патологией, имеющей большое клиническое значение среди людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), и связана со значительной заболеваемостью и смертностью. Этиология заболеваний почек среди ЛЖВ включает заболевания, связанные с ВИЧ, такие как классическая нефропатия, ассоциированная с ВИЧ, или иммунокомплексные заболевания, ХБП, связанную с неинфекционной сопутствующей патологией (НСП) и антиретровирусной токсичностью. Хотя уже давно признано, что ВИЧ-инфекция является фактором риска ХБП, важно отметить, что характер заболевания почек у ЛЖВ изменился. Вместо ранее наблюдавшихся ВИЧ-ассоциированных заболеваний почек или острого повреждения почек, связанных с такими заболеваниями как оппортунистические инфекции, в настоящее время ХБП часто связана с НСП. Факторы риска развития ХБП у ВИЧ-инфицированных лиц включают старение, артериальную гипертензию, сахарный диабет, ко-инфекцию вирусом гепатита С, низкое количество клеток CD4, высокую вирусную нагрузку и ряд других. Все большее значение в мониторинге ЛЖВ приобретает кумулятивный токсический эффект АРТ, действие которой может привести к повреждению нескольких органов, в том числе и почек, следствием чего может быть значительное снижение качества жизни инфицированных лиц. ХБП также связана с увеличением госпитализации, особенно у пожилых пациентов и пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией. ХБП, однажды установленная, часто неуклонно прогрессирует и может привести к терминальной стадии почечной недостаточности, вероятность развития которой в 2-20 раз выше, чем у населения в целом. Выявление пациентов с факторами риска ХБП и соответствующий скрининг для раннего выявления ХБП имеют жизненно важное значение для улучшения результатов лечения пациентов. ВИЧ-инфекция и ХБП являются двумя эпидемическими заболеваниями с важными социальными, клиническими и экономическими последствиями. Взаимодействие между этими двумя болезнями представляет собой пересечение между инфекционными и неинфекционными заболеваниями. Этот обзор литературы предназначен для оценки современной проблемы, связанной с ХБП у лиц, живущих с вирусной инфекцией.

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

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

Abstract

The HIV-infection is a pandemic. Antiretroviral therapy (ART) markedly reduced mortality from acquired immunodeficiency syndrome and opportunistic infectious diseases. This led to an increase in the life expectancy of people infected with HIV. Nevertheless, the incidence of chronic kidney disease (CKD) that complicates HIV-infection increased. CKD is a comorbidity of major clinical significance amongst people living with HIV (PLWHIV) and is associated with significant morbidity and mortality. The etiology of kidney disease amongst PLWHIV includes HIV-related diseases, such as classic HIV-associated nephropathy or immune complex disease, CKD related to non-infectious comorbidities (NICMs), and antiretroviral toxicity. While it has long been recognised that HIV-infection is a risk factor for CKD, it is important to note that the pattern of kidney disease affecting PLWHIV has changed. Rather than the previously seen HIV-associated renal conditions, or acute kidney injury related to illnesses such as opportunistic infections, CKD now is often related to NICMs. Risk factors associated with CKD in HIV-infected populations include aging, hypertension, diabetes mellitus, and co-infection with hepatitis C virus, a low CD4 cell count, and a high HIV viral load. The cumulative toxic effect of antiretroviral drugs, which can lead to damage to several organs, including the kidneys, can result in a significant decrease in the quality of life of HIV-infected patients. CKD is also associated with increased hospital admissions, especially in elderly patients and patients with comorbid cardiovascular disease. CKD, once established, is often relentlessly progressive and can lead to end-stage renal failure, which is 2-20 times more likely to develop than the general population. Identifying patients with risk factors for CKD, and appropriate screening for the early detection of CKD are vital to improve patient outcomes. HIV-infection and CKD are two epidemic diseases with important social, clinical, and economic implications. The interplay between these two diseases represents an intersection between communicable and non-communicable diseases. This literature review is intended to assess the current problem of CKD in individuals living with the viral infection.

Key words: *human immunodeficiency virus, chronic kidney disease, epidemiology, risk factors, antiretroviral therapy*

Введение

ВИЧ остается одной из основных проблем глобального общественного здравоохранения: с начала пандемии в мире заразилось 77,3 млн человек, и половина (35,4 млн) из них умерли. По оценкам ЮНЭЙДС (2019 г.), на конец 2018 г. в мире насчитывалось примерно 37,9 [32,7-44,0] млн человек (36,2 млн взрослых и 1,7 млн детей в возрасте до 15 лет) с ВИЧ-инфекцией и около 770 000 чел. умерли от сопутствующих СПИДу болезней. Количество новых случаев заражений ВИЧ в мире уменьшилось на 40% по сравнению с 1997 г., когда этот показатель достиг пикового значения. В 2018 году число новых случаев заражения ВИЧ снизилось до 1,7 [1,4-2,3] млн, по сравнению с 2,9 [2,3-3,8] миллионами в 1996 г. [1].

Согласно данным, опубликованным научно-методическим центром по профилактике и борьбе со СПИДом при Центральном НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, общее количество ВИЧ-инфицированных в России на 01 января 2019 г. составляло 1,3 млн (1326239) человек, из которых выявлено 78 933 новых случаев заражения ВИЧ, при этом ежедневно заражаются порядка 250 человек, а около 100 человек в день погибают от осложнений ВИЧ-инфекции. Показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией в России за 2019 г. составил 53,8 случаев на 100 тыс. населения, и в 13 регионах, превышающих среднероссийские показатели заболеваемости, ситуация может характеризоваться как

генерализованная эпидемия. Необходимо подчеркнуть, что по темпам роста инфицирования ВИЧ Россия занимает 4-е место в мире после ЮАР, Нигерии и Мозамбика, а в Европе – 1-е место. Приведенные данные, таким образом, свидетельствуют о том, что РФ входит в число стран с высоким бременем ВИЧ-инфекции [2].

Несмотря на эпидемиологические данные о сокращении числа новых случаев ВИЧ-инфекции, ее распространенность имеет тенденцию к увеличению во всем мире, поскольку эффективная терапия антиретровирусными препаратами (АРВП) трансформировала острую ВИЧ-инфекцию с быстрым развитием СПИД'а в хроническое, контролируемое заболевание в странах, гарантирующих доступ пациентов к лечению. За период с 2000 по 2018 г. число новых случаев заражения ВИЧ-инфекцией уменьшилось на 37%, а смертность от причин, связанных с ВИЧ, снизилась на 45%, при этом благодаря антиретровирусной терапии (АРТ) за тот же период было спасено 13,6 миллионов человеческих жизней [1, 3, 4].

С момента введения АРТ ожидаемая продолжительность жизни ВИЧ-позитивных пациентов в настоящее время приближается к таковой в общей популяции [5-9]. Выживание людей, живущих с ВИЧ, зависит от нескольких факторов: ранней диагностики ВИЧ-инфекции, раннего начала и эффективных режимов АРТ, терапевтических соответствий и, наконец, диагностики, профилактики, лечения сопутствующих заболеваний и осложнений инфекций.

По данным ЮНЭЙДС¹ и ВОЗ [1], ВИЧ-ассоциированные заболевания будут оставаться одной из лидирующих причин смерти в ближайшие десятилетия и по-прежнему играть существенную роль в мировых показателях смертности. Это определяется особенностью многолетнего течения ВИЧ-инфекции с более высоким риском развития вторичных и сопутствующих заболеваний, клинически связанных с прогрессирующим снижением иммунитета, а также с поражением различных органов и систем, в том числе и почек.

При этом наложение патологии почек на такое сложное заболевание, как ВИЧ-инфекция, увеличивает тяжесть течения последней, отражаясь на коморбидности и смертности. Хроническая болезнь почек (ХБП) является всемирной проблемой здравоохранения, и за последние 2 десятилетия ее значимость в структуре глобальных причин смерти увеличивается. По предварительным подсчетам экспоненциальный рост числа пациентов, живущих со СПИДом, приведет к такому же росту количества пациентов с ВИЧ-инфекцией, осложненной ХБП с развитием терминальной почечной недостаточности (ТПН), что теоретически позволяет прогнозировать худший исход в этой группе населения. ВИЧ-инфекция и ХБП являются двумя эпидемическими заболеваниями с важными социальными, клиническими и экономическими последствиями. Взаимосвязь между этими двумя болезнями представляет собой важное пересечение инфекционных и неинфекционных хронических заболеваний [10].

В настоящем обзоре литературы рассматривается современная концепция проблемы, связанная с ХБП у лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией, эпидемиология, структура и факторы риска ХБП.

Критерии диагностики ХБП в эпидемиологических исследованиях при ВИЧ-инфекции

Распространенность ХБП в условиях ВИЧ-инфекции изменилась и продолжает меняться, но до настоящего времени не была должным образом обобщена, что определяется действием ряда факторов, таких как используемые методы оценки почечной функции, критерии диагностики ХБП, особенности изучаемой популяции и ее генетическая гетерогенность, программы профилактики, доступ к системе здравоохранения и время начала АРТ [11-14].

Известно, что определение клиренса ^{99m}Tc ДТРА относится к числу золотых стандартов оценки скорости клубочковой фильтрации (СКФ), но в странах с ограниченными ресурсами этот метод мало доступен. Показателем ранней дисфункции почек

является повышение сывороточного уровня Цистатина С, достоинством которого является отсутствие его зависимости от мышечной массы. Однако, как показано в ряде исследований, повышение этого показателя фактически может быть потенциальным маркером не только нарушения функции почек, но и хронического воспаления, а также прогностическим фактором вероятности развития злокачественных новообразований, сердечно-сосудистых заболеваний, повышения риска смерти у пожилых людей. Более того, на концентрацию цистатина С в сыворотке крови могут оказывать влияние и непочечные факторы, которые включают возраст, пол, расу и другие. Соответственно, уровень цистатина С не может рассматриваться как идеальный маркер почечной функции, и пригодность определения СКФ по цистатину С нуждается в дополнительных исследованиях, тем более что на его показатель, кроме перечисленных выше многочисленных факторов, оказывает влияние и репликация ВИЧ [15-21].

С другой стороны, диагностика ХБП, основанная на расчетных формулах СКД-ЕРІ, MDRD или Cockcroft-Gault, является наиболее практичным и экономичным методом оценки функции почек. Уязвимым местом при этом является тот факт, что показатель сывороточного креатинина при потере мышечной массы тела и недостаточности питания, характерных для пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции и пожилых людей с низкой мышечной массой, функция почек может быть переоценена, что имеет важное значение для дозирования препарата [22, 23]. Следует иметь в виду также, что ряд лекарственных препаратов (например, триметоприм, кобицистат, ингибиторы ВИЧ-интегразы) ингибируют секрецию креатинина в проксимальных канальцах почек, вследствие чего концентрация креатинина в сыворотке может увеличиваться на 15-30% без изменения СКФ [24]. Кроме того, требует уточнения и вопрос о роли возрастного снижения СКФ в этой подгруппе населения [19].

Известным препятствием адекватной оценки СКФ при ВИЧ-инфекции является также тот факт, что ни один из расчетных методов, основанных на данных уровня креатинина сыворотки крови, не был подтвержден в группах лиц с различными стадиями хронической ВИЧ-инфекции. В настоящее время признается, что формула СКД-ЕРІ превосходит другие уравнения оценки СКФ у людей, живущих с ВИЧ-инфекцией [25, 26].

Простым и надежным биомаркером почечного повреждения, как и одним из независимых факторов риска неблагоприятного прогноза среди ВИЧ-инфицированных лиц, является постоянная экскреция с мочой белка или альбумина, которая выявляется у 8,7-17,8% а в некоторых популяциях даже у 24-32% ВИЧ-инфицированных субъектов [27-29].

1 UNAIDS 2019. AIDS epidemic update. <https://www.unaids.org/en>

Эпидемиология ХБП при ВИЧ-инфекции

Истинную частоту и спектр поражений почек на разных стадиях ВИЧ-инфекции трудно оценить. Распространенность поражений почек в условиях ВИЧ-инфекции в мире широко варьирует от 2,4 до 44% в зависимости от географического региона и может различаться в пределах одного и того же континента, этнической принадлежности и доступности АРТ [30-41]. Большинство эпидемиологических исследований, изучающих распространенность ХБП при ВИЧ-инфекции, были основаны на различных диагностических подходах в оценке критериев поражения почек, что и определяет существенные различия в данных по эпидемиологии ХБП в различных регионах и изучаемых группах населения.

Так, систематический обзор и мета-анализ Eklirko U.E. и соавт. [30], включавший данные 209078 ВИЧ-инфицированных пациентов из 60 стран, показал, что при расчете СКФ по формулам MDRD частота ХБП в среднем по миру составила 6,4% (95% КИ 5,2-7,7%, $p=0,004$), СКД-ЕРІ – 4,8% (95% КИ 2,9-7,1%, $p<0,001$), а при использовании формулы Cockcroft-Gault – 12,3% (95% КИ 8,4-16,7%, $p<0,001$). Подгрупповой анализ выявил различия в распространенности ХБП в регионах, при этом в Африке частота ХБП, установленная на основе расчета СКФ по MDRD составляет 7,9% (95% КИ 5,2-11,1%, $p<0,001$), причем в Западной Африке она оказывается самой высокой – 14,6% (95% КИ 9,9-20%, $p<0,001$), а в Южной Африке самой низкой – 3,2% (95% КИ 3,0-3,4%, $p<0,001$). По данным тех же авторов, распространенность ХБП среди ВИЧ-инфицированных лиц, оцененная с использованием уравнения СКД-ЕРІ, колеблется от 2,5% (95% КИ 1,9-3,2, $p<0,001$) в Европе до 7,4% (95% КИ 6,0-9,1, $p<0,001$) в Северной Америке.

Кроме того, на основании проведенного анализа авторы заключают, что наблюдаемая неоднородность может быть объяснена различиями в критериях оценки поражения почек в регионах, разной частотой таких сопутствующих заболеваний как артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет (СД), но не отличиями по полу, заболеваемости гепатитом В или С, количеству CD4-клеток или антиретровирусному статусу [30].

Szczzech L.A. и соавт. [42] в исследовании «Дислипидемии и метаболические нарушения при ВИЧ-инфекции», проведенном в США, определяли частоту микроальбуминурии у 760 больных ВИЧ-инфекцией. Группа сравнения была представлена 227 не инфицированными ВИЧ из другого исследования «Риск развития коронарных заболеваний среди молодых лиц». Альбуминурия, определяемая отношением альбумин/креатинин >30 мг/г, была выявлена у 11% пациентов с ВИЧ-инфекцией и у 2% в контрольной группе. Выраженность альбуминурии

авторы связывали как с поздними стадиями ВИЧ-инфекции, так и с развитием инсулин-резистентности и АГ, характерными для ВИЧ-инфекции.

Cheung C.Y. и соавт. [43] в соответствии с принятыми критериями National Kidney Foundation представили данные о частоте ХБП в Китае, полученные при скрининге 322 ВИЧ-инфицированных пациентов. Хроническая болезнь почек была установлена в 16,8% случаев, при этом в 5,6% выявлено снижение СКФ до ≤ 60 мл/мин/1,73 м², а в 13,7% выявлялась протеинурия. Ando M. и Yanagisawa N. [11] проанализировали по данным предшествующих исследований частоту ХБП в Японии, Китае, Европе и США в зависимости от используемых критериев диагностики ХБП (альбуминурия, протеинурия и стадия ХБП). Авторы выяснили, что при использовании такого критерия как протеинурия частота ХБП при ВИЧ-инфекции находится в диапазоне 7,2% (США) и до 13% и 13,7% в Японии и Китае, а при альбуминурии – от 8,7% (Норвегия) до 11% в США и 17,8% в Японии. Если наряду с протеинурией учитывать и величину СКФ, то ХБП всех пяти стадий наблюдается у 15,4% (Япония) – 23,7% (США), а стадии с третьей до пятой выявляются у 3,5% (Европа) – 9,7% (США) ВИЧ-инфицированных лиц [30, 44-51].

Глобальная популяция лиц с ВИЧ-инфекцией довольно разнородна. В Северной Америке, Европе и Индии преобладают мужчины, в то время как в Африке доминируют женщины, составляя 60-70%. Однако влияние гендерных различий на распространенность ХБП при ВИЧ-инфекции остается неясным. В то же время, популяцию ВИЧ-инфицированных людей в Северной Америке и Европе отличает высокая распространенность традиционных факторов риска ХБП, таких как АГ, СД и вирусный гепатит С [52-56].

В РФ было выполнено проспективное когортное исследование 805 ВИЧ-инфицированных пациентов в возрасте от 18 до 54 лет (в среднем $32,2 \pm 7,1$ г., мужчин 72,3%), находившихся на лечении в Московском городском центре по борьбе со СПИД'ом. При этом маркеры повреждения почек были выявлены у 35,7% ($n=288$) пациентов, из которых в 24,9% ($n=201$) случаях альбуминурия/протеинурия имела транзиторный характер. Хроническая болезнь почек, проявляющаяся персистирующей в течение ≥ 3 мес протеинурией, в том числе в сочетании со снижением СКФ ≤ 60 мл/мин/1,73 м² диагностирована у 66 из 805 (8,2%) пациентов (47 мужчин). Из общего числа пациентов с ХБП первая стадия болезни имела место у 31,8% пациентов, 2 ст. – у 21,2%, 3 ст. – в 33,3% случаях, 4 ст. – у 6,1% и 5 ст. – у 7,6% пациентов. Установлено, что у большинства пациентов с постоянной протеинурией, как и в группе сравнения без протеинурии, превалировала стадия вторичных заболеваний ВИЧ-инфекции (77,3% и 74,7% соответственно, $p=0,414$) и с одинаковой частотой регистрировались парентеральное

введение наркотических веществ (74,2% и 68% соответственно, $p=0,198$), ко-инфекция вирусами хронического гепатита С (78,8% и 80% соответственно, $p=0,267$).

Расчетная распространенность поражений почек при ВИЧ-инфекции за период с 2000 по 2010 г. в московском регионе составила 107,9 случаев на 1000 ВИЧ-инфицированных. Причем, если в 2000 г. показатель распространения почечной патологии среди ВИЧ-инфицированных пациентов составлял 0,14 случаев на 1000 населения, то в 2010 г. он возрос до 0,35 случаев на 1000 населения. Абсолютный прирост показателя распространенности поражения почек среди ВИЧ-инфицированных пациентов составил 0,21 случаев на 1000 населения, а абсолютное число ВИЧ-инфицированных с патологией почек увеличилось в 3,2 раза, что доказывает необходимость регулярного мониторинга пациентов с ВИЧ-инфекцией с целью своевременной диагностики заболеваний почек [57-59].

За последние годы отмечается увеличение возраста ВИЧ-инфицированных лиц. Так в РФ в 2001 г. инфицирование ВИЧ регистрировалась у 87% лиц в возрасте 15-29 лет, а в 2019 г. в 84% случаев ВИЧ-инфекция была впервые выявлена в возрасте старше 30 лет [2]. Однако следует отметить, что наблюдаемая тенденция не столько связана с изменениями возрастного состава вновь инфицируемых, сколько с увеличением продолжительности жизни людей, живущих с ВИЧ-инфекцией. В частности, в условиях АРТ продолжительность жизни пациентов с ВИЧ-инфекцией может быть аналогичной таковой в общей популяции. Как следствие в США на конец 2015 г. среди живущих с диагнозом ВИЧ почти половина (47%) были в возрасте 50 лет и старше, причем 18% составляли лица 50-54 лет. При этом за тот же период времени новые случаи ВИЧ-инфекции диагностированы у 82,3% лиц в возрасте 15-49 лет, и лишь у 17% – старше 50 лет [60-62].

Yanagisawa N. и соавт. [63] оценили риск ХБП в соответствии с рекомендациями KDIGO (2012 г.), то есть используя сочетание показателей рСКФ и протеинурии. В исследование были включены 1447 ВИЧ-инфицированных японцев (1351 мужчин, 96 женщин; средний возраст $44,4 \pm 11,5$ года), которые были разделены на группы в зависимости от уровня рСКФ и уровней определяемой при этом протеинурии. Соответственно степени риска ХБП были выделены зеленая, желтая, оранжевая и красная зоны, частота ХБП в которых составила соответственно 85,9%, 11,0%, 2,1% и 1,0%. Авторы показали, что при таком подходе распространенность ХБП с высоким и очень высоким риском неблагоприятного прогноза оказывается почти вдвое меньше, чем если принимать во внимание только ХБП \geq стадии 3, что предлагается в системе KDOQI (3,1% против 6,6%). Исходя из этих данных, авторы считают, что для диагностики стадии ХБП и оценки ее прогноза

у ВИЧ-позитивных лиц целесообразно использование рекомендаций KDIGO нежелательно KDOQI.

Эволюция заболеваний почек среди людей, живущих с ВИЧ

Хроническая болезнь почек является одним из наиболее важных неинфекционных сопутствующих заболеваний, наблюдаемых у людей, живущих с ВИЧ, как в развитых странах, так и в условиях нехватки ресурсов [6, 30-33]. Она может развиваться как первичное заболевание, включая ВИЧ-ассоциированную нефропатию (ВИЧ-АН), неколлапсирующий фокальный сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) и иммунокомплексные заболевания почек. Вторичные заболевания почек возникают в рамках других патологических процессов, обусловленных коморбидной соматической и инфекционной патологией, а также вследствие длительного воздействия АРТ и/или при лекарственной терапии вторичных заболеваний либо инфекционных осложнений ВИЧ-инфекции, иммунной дисрегуляции и кумулятивных эффектов длительного воспаления, вызванного ответом на хроническую вирусную инфекцию [64-68].

Клинические рекомендации по профилактике и лечению заболеваний почек у ВИЧ-позитивных лиц в значительной степени экстраполированы из исследований в общей популяции и не в полной мере включают существующие знания об уникальных путях, связанных с ВИЧ, и генетических факторах, которые способствуют риску заболеваний почек в этой популяции [64, 68].

В связи с широким использованием высокоактивной АРТ частота оппортунистических инфекций, определяющих синдром приобретенного иммунодефицита, и классической ВИЧ-АН заметно снизилась. И тем не менее, в связи с уже упомянутым выше увеличением продолжительности жизни людей, живущих в условиях ВИЧ-инфекции, одной из причин изменения структуры заболеваний почек является более быстрое старение и развитие возрастной патологии, которая также способствует почечной заболеваемости. Так частота ХБП у пациентов в возрасте младше 40 лет составляет $<1\%$ и увеличивается до $>6\%$ среди ВИЧ-инфицированных пациентов в возрасте старше 60 лет [64, 69].

Хроническая болезнь почек, независимо от стадии ВИЧ-инфекции, характеризуется неуклонным прогрессированием с развитием ТПН, требующей проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ). При этом вероятность развития ТПН у ВИЧ-положительных пациентов с ХБП возрастает в 2-20 раз по сравнению с общей популяцией. Это может быть объяснено преобладанием факторов риска развития заболеваний почек в этой популяции, как связанных с самим ВИЧ, так и неблагоприятных последствий АРТ и коморбидных заболеваний/состо-

яний. ХБП также ассоциируется с увеличением числа госпитализаций, особенно у пожилых пациентов и пациентов с сопутствующими заболеваниями [21, 64-66, 69].

Так в Соединенных Штатах Америки за период с 2000 по 2010 гг. количество ВИЧ-инфицированных пациентов с ТПН удвоилось. Во Франции поражение почек при ВИЧ-инфекции было причиной ТПН у 0,4-0,7% пациентов, в Испании – у 0,5-1,1%, в Камеруне – у 6,6%, в Южной Африке – у 28,5%. Количество ВИЧ-инфицированных пациентов на диализе в Великобритании составляет 0,31%, а в США ежегодно увеличивается в среднем на 900 новых случаев. Прогноз для пациентов с ВИЧ-инфекцией до внедрения АРТ в широкую практику был крайне неблагоприятным, с летальностью, достигавшей при терминальной почечной недостаточности (ТПН) 50% в течение 1 года после начала программного гемодиализа [69-72].

Во всем мире доступ к лечению ТПН вызывает растущую озабоченность, поскольку за последние 20 лет ХБП переместилась с 27-го на 18-е место в списке ведущих причин смерти в мире. Возросшее значение ХБП как глобального убийцы уступает только ВИЧ [30]. Одновременно во всем мире значительно увеличилось количество неинфекционных сопутствующих заболеваний, наблюдаемых как при ХБП, так и при ВИЧ [73].

Большую роль в развитии заболеваний почек, в том числе связанных с ВИЧ, играют генетические факторы риска и этническая принадлежность. Эпидемиологические исследования показали, что у ВИЧ-инфицированных пациентов африканского происхождения риск развития ТПН в 18-50 раз выше по сравнению с таковым в европеоидной расе [74-76]. Более высокая распространенность ХБП среди ВИЧ-инфицированных в Западной Африке указывает на роль генетических факторов (полиморфизмы генов APO1), связанных с агрессивной формой ВИЧ-АН. Наличие риска аллелей APO1, встречающихся у 70-80% лиц африканского происхождения, также предсказывает более быстрое прогрессирование ХБП, независимо от лежащей в основе почечной гистопатологии.

Среди генов-кандидатов формирования предрасположенности к ВИЧ-АН, обсуждается роль полиморфизма активно экспрессируемого подопитамии гена MYN9, кодирующего немышечный миозин. Идентифицирован ряд мутаций в этом гене (в тяжелой цепи MYN 9 локуса на хромосоме 22) как предрасполагающего фактора повышенного риска развития гипертензивного нефрангиосклероза, диабетической нефропатии и ВИЧ-АН с развитием ТХПН у афроамериканцев. В частности, в пользу существования ряда мутаций в этом гене свидетельствует тот факт, что более трети пациентов с ВИЧ-АН имеют близких родственников, у которых по разным причинам развивалась ТХПН [74-78].

Другие генетические предрасположенности также важны, и в последнее время существует оценка генетического риска, основанная на локусах, связанных с риском снижения рСКФ у ВИЧ-позитивных лиц европеоидного происхождения. Эта генетическая предрасположенность включает многочисленные однонуклеотидные полиморфизмы с уже доказанным риском развития ХБП в общей популяции, а неблагоприятный генетический фон в швейцарской популяции ВИЧ-инфицированных лиц был связан с 2-кратным [ОР 2,13 (95% ДИ 1,55-2,97)] более высоким риском развития ХБП, независимо от других клинических факторов. В последнее время генетические полиморфизмы у ВИЧ-негативных людей также были связаны с восприимчивостью к более широкому спектру почечных заболеваний, таких как неколлапсирующий ФСГС и гипертонический нефрангиосклероз [78-80]. Таким образом, в настоящее время доказано, что предпосылками развития ХБП являются не только инфицирование ВИЧ, но и генетическая предрасположенность.

Как отмечено выше, пациенты на АРТ часто имеют продолжительность жизни, аналогичную таковой в общей популяции. Кроме того, комбинированная АРТ улучшает почечную выживаемость [13, 63, 81-83], однако недостаточная доступность АРТ бесспорно отрицательно сказывается на показателях качества жизни и выживаемости и может способствовать увеличению числа ВИЧ-инфицированных пациентов с ТПН. В одном из крупных исследований было показано, что у 3,3% ВИЧ-позитивных пациентов с нормальной исходной СКФ терминальная стадия ХБП развилась за относительно короткий период наблюдения – 3,7 года, что подчеркивает тяжесть поражения почек в таких случаях [84].

Прогрессирование дисфункции почек в течение нескольких месяцев или лет, часто ассоциированное с сопутствующими, влияющими на функцию почек заболеваниями, стало одной из ведущих причин смертности среди ВИЧ-позитивных пациентов [85]. С другой стороны, наблюдательные исследования демонстрируют высокую эффективность ЗПТ при ТПН у ВИЧ-инфицированных пациентов. Как следствие, за последние 20 лет ожидаемая продолжительность жизни пациентов с ТПН заметно возросла, что является одним из факторов увеличения совокупного числа ВИЧ-инфицированных лиц. Как показывает накопленный опыт, результаты лечения как гемодиализом, так и перитонеальным диализом у этой категории пациентов сопоставимы, и выбор модальности диализа, таким образом, зависит от предпочтений пациента и региональных ресурсов. Показано, что выживаемость пациентов с ВИЧ-инфекцией на ЗПТ коррелирует с применением комбинированной АРТ до начала диализа, более ранней стадией инфекции, молодым возрастом и высоким количеством CD4+ лимфоцитов. В целом выживаемость ВИЧ-инфицированных пациентов на диа-

лизе и после трансплантации почки сопоставима с таковой у ВИЧ-отрицательных больных (несмотря на более высокие показатели острого отторжения аллогенной почки в течение первого посттрансплантационного года у ВИЧ-позитивных реципиентов) [86-91].

Таким образом, с появлением мощных антиретровирусных препаратов (АРВП) ожидаемая продолжительность жизни людей, живущих с ВИЧ, значительно возросла, что обусловило новые эпидемиологические условия и привело к эпидемии ВИЧ со стареющим населением и соответствующими изменениями в частоте, структуре и исходах заболеваний почек в условиях ВИЧ-инфекции. Увеличение риска и частоты развития ХБП в настоящее время часто обусловлено неинфекционными сопутствующими заболеваниями, наиболее важными из которых являются сердечно-сосудистые заболевания, СД и АГ, которые могут влиять на качество жизни и выживаемость пациентов [1, 92-97].

Патоморфологическая классификация ХБП в условиях ВИЧ-инфекции

В 2017 г. согласительной конференцией KDIGO предложена классификация заболеваний почек в условиях ВИЧ-инфекции, основанная на доминантных морфологических изменениях в почечных биоптатах [98]. В зависимости от преобладания поражения той или иной структуры почек (тканевого компартмента) и вероятности причинно-следственной связи с ВИЧ выделены четыре основных группы доминантных патоморфологических изменений: гломерулярные, тубулоинтерстициальные, сосудистые и другая патология почек в обстановке ВИЧ-инфекции.

Гломерулярно-доминантные заболевания включают в себя 2 основные подкатегории: подоцитопатии и опосредованные иммунными комплексами.

Гломерулярно-доминантные повреждения почек

Классическая ВИЧ-АН, непосредственно обусловленная прямым повреждением почечных структур ВИЧ, остается важной причиной ХБП среди лиц африканского происхождения с высокой генетической предрасположенностью, но очень редко встречается среди других этнических групп населения. Клинически ВИЧ-АН обычно рассматривается как позднее осложнение хронической ВИЧ-инфекции у пациентов с прогрессирующим иммунокомпрометированием, но может быть и проявлением острой ВИЧ-инфекции [82, 98].

Неколлапсирующий ФСГС в настоящее время встречается чаще у пациентов на АРТ с не обнаруживаемой вирусной нагрузкой, чем классическая ВИЧ-АН. Причинно-следственная связь ФСГС

с ВИЧ предполагается только при отсутствии доказательств вторичной причины ФСГС, поскольку гистологические данные трудно отличимые. Среди морфологически подтвержденных заболеваний почек при ВИЧ-инфекции у представителей европеоидной и монголоидной рас преобладают иммунокомплексные гломерулярные болезни и редко встречается ФСГС [14, 83, 97].

С начала пандемии ВИЧ значительную долю поражений почек составили пролиферативные гломерулонефриты (ГН), развивающиеся на фоне ВИЧ-инфекции [99, 100] и оттеснившие на задний план ВИЧ-АН, частота которой снизилась в условиях АРТ. Так, исследования образцов почечных биоптатов у ВИЧ-позитивных пациентов в США показали увеличение за последние два десятилетия доли клубочковых поражений почек, помимо ВИЧ-АН. Причины, лежащие в основе растущей относительной распространенности ВИЧ-иммуно-опосредованной болезни почек неизвестны, но, по-видимому, могут отражать модуляцию иммунной системы, индуцированную АРТ, с восстановлением иммунитета, гипериммунной реакцией на антигены ВИЧ и образованием иммунных комплексов. Согласно современным представлениям, патогенез иммунной комплексной гломерулярной болезни в условиях ВИЧ включает два механизма: специфические ответы антител на эпитопы ВИЧ и поликлональную ВИЧ-гаммапатию, оба из которых приводят к образованию циркулирующих иммунных комплексов, которые улавливаются капиллярным клубочком или формируются *in situ* с активацией комплемента и повреждением почечной ткани [100-102].

Варианты иммунокомплексной болезни почек при ВИЧ-инфекции характеризуются полиморфизмом морфологической картины (диффузный, фокальный, мембрано- и мезангиопротролиферативный нефриты) и включают различные гистологические варианты, такие как IgA нефропатия, волчаночно-подобный ГН, мембранозная нефропатия, мембранопротролиферативный ГН и другие варианты, которые обычно характеризуются гиперклеточностью клубочков, воспалением, различной степенью фиброза и склероза.

Кроме того, по мере увеличения продолжительности ВИЧ-инфекции растет и число специфических поражений органов и системных синдромов, связанных с длительной, многолетней персистенцией вируса и активацией иммунитета, включая воздействие коинфекции с другими возбудителями, такими как вирусный гепатит С и В, которые могут влиять на патогенез ВИЧ-иммуно-опосредованной болезни почек. Данная ситуация может сопровождаться сложной дифференциальной диагностикой и всегда диктует необходимость поиска вторичных причин гломерулярного заболевания почек при его развитии у лиц, живущих в условиях ВИЧ [99, 103-104].

Сосудисто-доминантные заболевания почек

К сосудисто-доминантным заболеваниям почек с вероятностью причинно-следственной связи с ВИЧ отнесены тромботическая микроангиопатия (ТМА) и атеросклероз. Так, ВИЧ-инфекция может осложниться развитием относительно редкого, но серьезного клинико-морфологического мультисистемного расстройства – ТМА, характеризующейся тромбоцитопенией, микроангиопатическим гемолизом, диффузным коллапсом и распространенным тромбозом микроциркуляторного русла с развитием полиорганной недостаточности. К патофизиологическим нарушениям, проявляющимся в виде ТМА, относят тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП), гемолитико-уремический синдром, диссеминированную внутрисосудистую коагулопатию и злокачественную АГ. ВИЧ увеличивает риск приобретенной ТТП с 15-40-кратной более высокой частотой по сравнению с ВИЧ-неинфицированной популяцией, но патогенез ее слабо изучен [105, 106].

Предполагается, что ТМА при ВИЧ-инфекции может быть обусловлена как прямым воздействием вируса на эндотелий, в клетках которого был идентифицирован р24 антиген ВИЧ-1, так и косвенным цитопатическим эффектом ВИЧ-ассоциированных протенинов (Tat, gp120, p24), которые могут вызывать апоптоз эндотелиальных клеток в почке посредством экспрессии апоптотической молекулы Fas (CD95). Глобальная эндотелиальная дисфункция, характеризующая неконтролируемым высвобождением большого количества факторов тромбоза (тромбомодулин, активатор плазминогена, ингибитор активатора плазминогена, фибронектин, тромбоксан) с последующей активацией тромбоцитов, гиперпродукцией воспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β), которые увеличивают экспрессию молекул адгезии (E-селектин) на поверхности эндотелиальных клеток, и медиаторов гипоксии, обладающих вазоконстрикторным действием (эндотелин-1), определяют распространенное поражение почечного микроциркуляторного русла при ВИЧ-ТМА.

В настоящее время в развитии ТМА важную роль отводят наличию в крови сверхкрупных мультимеров фактора Виллебранда, освобождение которых из эндотелиальных клеток способствует повышенной агрегации тромбоцитов, что ведет к тромбообразованию в микроциркуляторном русле с развитием внутрисосудистого тромбоза и окклюзии сосудов. Опубликованные отчеты о случаях заболевания ТМА свидетельствуют о том, что почти все пациенты с приобретенной ТТП имеют тяжелый (<10%) основной дефицит ADAMTS13, но уровни этой протеазы у ВИЧ-инфицированных пациентов с ТТП изменчивы и могут быть относительно сохранены. Установлена ассоциация ТМА с прогрессирующей ВИЧ-инфекцией, высокой вирусной нагрузкой, низким содержанием CD4+ Т-клеток [107, 108].

Необходимо обозначить, что ТМА – состояние, характерное для целого ряда заболеваний с различными патогенетическими механизмами. В развитии ТМА при ВИЧ-инфекции не исключается этиологическая роль неопластических процессов, возбудителей оппортунистических заболеваний, при которых многочисленные факторы выступают как дополнительный эндотелиотропный триггер и могут вызывать повреждение эндотелия и/или агрегацию тромбоцитов. Например, было показано, что ЦМВ увеличивает прокоагулянтную активность эндотелиальных клеток. В патогенез ТМА могут быть также вовлечены такие лекарственные препараты как валацикловир, флуконазол, клофазамин и наркотические средства. Тем не менее, связь между этими препаратами и ТМА может быть косвенной, так как ни одного случая ТМА не было обнаружено среди 700 ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих валацикловир. При этом, независимо от первичного или вторичного характера ТМА, ключевым звеном патогенеза является повреждение эндотелия микрососудов (артериол и капилляров) в органах-мишенях, преимущественно в почках. Ожидалось, что частота ТТП, связанной с ВИЧ, снизится с широким доступом к АРТ, но результаты исследований свидетельствуют о том, что ВИЧ по-прежнему является важной причиной вторичной ТТП [107, 109, 110].

Тубулоинтерстициально-доминантные заболевания почек в условиях ВИЧ-инфекции

Тубулоинтерстициальное повреждение почек является неизменным компонентом классической ВИЧ-АН с изменениями непропорциональными гломерулярному заболеванию. При УЗИ почки гиперэхогенны и увеличены в размерах. Морфологическая картина представлена кистозными расширениями канальцев (микрокисты), диаметр которых превышает нормальный просвет канальцев в три и более раз, с высоким содержанием в просвете аморфного белковоподобного материала, уплощением и атрофией эпителия канальцев, участками лимфоцитарной инфильтрации макрофагами и Т-лимфоцитами, фиброзом.

С патогенетической точки зрения выделяют два редких варианта тубулоинтерстициального повреждения, связанных с аномальным ответом иммунной системы на ВИЧ. Один из них получил название *синдрома диффузного инфильтративного лимфоцитоза (DILS)*. Он возникает при далеко зашедшем СПИД, развивается как гипериммунная реакция на антигены ВИЧ и характеризуется плотной лимфоцитарной инфильтрацией слюнных желез, легких и почек с доминированием в инфильтрате CD8 Т-клеток.

Другой специфически связанный с ВИЧ-инфекцией вариант тубулоинтерстициального поражения почек именуется *воспалительным синдромом*

восстановления иммунитета (IRIS). Он направлен против инфекционных антигенов, диссеминированных в почечной паренхиме, и возникает после начала АРТ в случаях, протекающих с особенно низким исходным уровнем CD4-клеток и отличающихся стертым или субклиническим течением оппортунистических инфекций. Восстановление иммунитета после начала АРТ в таких случаях приводит к активации последнего с развитием синдрома системного воспалительного ответа, в рамках которого развивается тубулоинтерстициальный нефрит (ТИН), для которого характерна макрофагальная инфильтрация со значительным содержанием CD68-клеток и высокий риск летального исхода (до 20%) [111-114].

Следует также отметить возрастание в частоте тубулоинтерстициальных заболеваний почек в условиях ВИЧ-инфекции доли вторичных поражений, обусловленных водно-электролитными и гемодинамическими нарушениями, нефротоксическим влиянием лекарственных средств, полипрагмазией, а также инфекционными и онкологическими заболеваниями вне связи со СПИДом [98,115-118].

В наших собственных исследованиях мы проанализировали результаты 400 аутопсий ВИЧ-инфицированных пациентов (61,1% мужчин, средний возраст $33,6 \pm 4,3$ года). Стадия первичных проявлений ВИЧ-инфекции диагностирована в 4,9% наблюдений, стадия вторичных заболеваний – в 95,1%. Вовлечение почек в патологический процесс установлено в 162 (40,5%) случаях, из которых в 95 (58,6%) – при вторичных и оппортунистических заболеваниях, что позволяет сделать вывод о высокой частоте повреждения почек в естественной эволюции ВИЧ-инфекции. Ведущая роль в вовлечении почек в патологический процесс принадлежит генерализованному течению вторичных и оппортунистических заболеваний, одновременному наличию нескольких тяжелых инфекционных патологий. Ча-

стота поражения почек при ВИЧ-инфекции по данным аутопсии представлена на рисунке 1.

С учетом этиологии вторичных заболеваний установлено преобладание поражений почек на фоне генерализованного туберкулеза (62,1%, $n=59$) в фазе прогрессирования заболевания с преимущественно милиарной диссеминацией органа, во всех случаях подтвержденной гистобактериоскопическим выявлением микобактерий туберкулеза. Установлено, что поражение почек при милиарном или диссеминированном туберкулезе развивалось на поздних стадиях ВИЧ-инфекции на фоне тяжелой иммунодепрессии (уровень CD4+-лимфоцитов ≤ 200 клеток/мкл). Поражение почек при вторичных и оппортунистических заболеваниях характеризовалось как очаговыми образованиями, так и поражением канальцевого аппарата и интерстициальной ткани почек ($n=44$) с развитием хронического ТИН ($n=15$). Патоморфологические изменения в почках были представлены очаговым ТИН, очаговой интерстициальной лимфоидноклеточной инфильтрацией, выраженными дистрофическими изменениями эпителия канальцев, полнокровием сосудов, кровоизлияниями, расстройством микроциркуляции. У 2 пациентов на фоне оппортунистических заболеваний диагностирован экстракапиллярный ГН, непосредственной причиной смерти которых послужила быстро прогрессирующая почечная недостаточность.

У больных с вирусным гепатитом С наряду с циррозом печени, в 16,1% (26/162) случаев были выявлены морфологические признаки мембранопротрофиеративного, мембранозного гломерулонефрита и хронического тубулоинтерстициального нефрита. В 1/3 наблюдений диагностирован острый криоглобулинемический васкулит с поражением сосудов почек.

Одной из причин повреждения почек у ВИЧ-инфицированных пациентов являются вторичные заболевания, обусловленные неоплазией. Злокачественные новообразования с поражением почек установлены в 6,4% случаев, из них в 4,2% – при неходжкинской В-клеточной лимфоме, в 1,1% – при генерализованной форме саркомы Капоши. Повышение среднего возраста ВИЧ-инфицированных пациентов, длительное воздействие отрицательных факторов окружающей среды, сочетание инфекции с онкогенными вирусами способствуют возникновению и других, так называемых не-СПИД-индикаторных злокачественных новообразований. Так, в 2 случаях диагностирована множественная миелома (генерализованная плазмацитомы). При множественной миеломе поражение почек характеризовалось опухолевидной инфильтрацией миеломными (плазматическими) клетками паренхимы. При не-

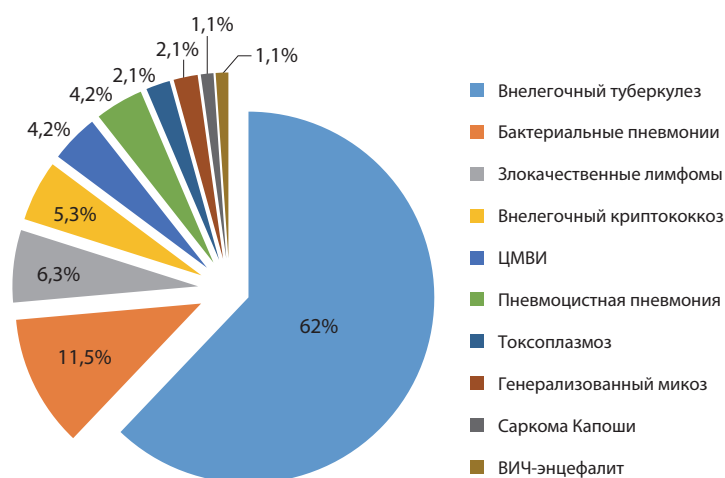


Рис. 1. Частота поражения почек при ВИЧ-инфекции по данным аутопсии

Fig. 1. Prevalence and spectrum of kidney damage in HIV-infection according to autopsy data

ходжкинской В-клеточной лимфоме в почечном интерстиции обнаружены скопления атипичных лимфоидных островков с диффузной пролиферацией крупных опухолевых полиморфных клеток.

В ряде наблюдений отмечено сочетанное поражение почек, характерное для генерализованных форм туберкулеза и ЦМВ инфекции или генерализованной формы саркомы Капоши с поражением почек и туберкулеза множественной локализации либо генерализованного токсоплазмоза с вовлечением почек и ЦМВ инфекции.

Таким образом, по материалам исследования аутопсий поражение почек выявлено в 40,5% случаев, что свидетельствует о высокой частоте повреждения почек в естественной эволюции ВИЧ-инфекции и согласуется с опытом зарубежных клинических центров. Ведущая роль в вовлечении почек в патологический процесс принадлежит генерализованному течению вторичных и оппортунистических заболеваний. При анализе этиологии вторичных заболеваний выявлено преобладание поражений почек на фоне генерализованного туберкулеза (62,1%). При вторичных и оппортунистических заболеваниях поражение почек установлено в 58,6% случаев. При патоморфологическом исследовании отмечена неоднородность гистопатологических изменений почечной ткани с преобладанием очаговых образований, тубулоинтерстициального повреждения почек над повреждением клубочкового аппарата, вероятно связанного как с вторичными и оппортунистическими заболеваниями, так и с возможным применением потенциально нефротоксичных препаратов. Кроме того, следует констатировать, что для пациентов с ВИЧ-инфекцией было характерным наличие одновременно нескольких тяжелых инфекционных патологий [119].

Сосудисто-доминантное заболевание почек в условиях ВИЧ

Несмотря на многочисленные благотворные влияния комбинированной АРТ, направленной на главные ферменты ВИЧ (обратную транскриптазу, протеазу и интегразу), а также препятствующей слиянию вируса с мембраной клетки-хозяина, в лечении ВИЧ-инфекции возникли новые проблемы. В то время как до применения АРТ ВИЧ-АН была основным вариантом поражением почек, в настоящее время картину заболеваний почек при ВИЧ усложняют заболевания и неблагоприятные почечные эффекты различных АРВП [120]. Современные схемы АРТ подавляют репликацию вируса, но длительное лечение может сопровождаться преждевременным и ускоренным старением, хроническим воспалением и нарушением обмена веществ с развитием СД, АГ, гиперлипидемии, метаболического синдрома. Эта патология, в свою очередь, сопряжена с развитием диабетической нефропатии, гипертонического не-

франгиосклероза, атеросклеротической реноваскулярной болезни и не коллапсирующего ФСГС, что увеличивает частоту и расширяет спектр ХБП при хронической ВИЧ-инфекции [13, 14, 120, 121].

С одной стороны, доказано, что АРТ может предотвратить и замедлить прогрессию ВИЧ-АН, а с другой стороны, отмечают отсутствие ренопротективного эффекта у АРВП, рост числа пациентов на диализе и количества трансплантаций почки. При всех достоинствах АРТ следует отметить, что она определяет широкий спектр метаболических нарушений, которые могут способствовать увеличению частоты заболеваний почек. Так все АРВП и ингибиторы протеаз, в частности, связаны с сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые, по крайней мере частично, опосредованы дислипидемией [121-125].

Среди лиц, живущих с ВИЧ, постоянно растет распространенность СД, которая у пациентов на АРТ в четыре раза превышает таковую в общей популяции. Известно, что ингибиторы протеазы и нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы нарушают толерантность к глюкозе и предрасполагают к явному СД. Кроме того, некоторые АРВП влияют на липидный профиль, вызывая гипертриглицеридемию и гиперхолестеринемию, что повышает риск атеросклеротической реноваскулярной болезни [126-129].

Прогрессирующее сосудисто-доминантное заболевание почек может рассматриваться у людей, живущих в условиях ВИЧ, как прямое воздействие ВИЧ на кровеносные сосуды и связано с дислипидемией и хроническим воспалением. Этот атипичный атеросклероз может рассматриваться как результат патологического метаболизма липидов в условиях аномального иммунного ответа [130], что нашло подтверждение у ВИЧ-инфицированных АРТ-наивных детей без дополнительных факторов риска атеросклероза [131].

Одним из серьезных факторов риска ХБП при ВИЧ-инфекции являются побочные действия АРТ. Как отмечалось выше, за последние два десятилетия АРТ резко изменила исходы ВИЧ-инфекции, снизив смертность и риск прогрессирования СПИДа, однако она чревата развитием как прямых, так и косвенных повреждений почек, обусловленных проблемами дозирования лекарственных препаратов, лекарственным взаимодействием, АРТ-индуцированным рабдомиолизом, лактатацидозом и метаболическими осложнениями [129, 130].

Факторы риска повреждения почек и их взаимосвязь с ХБП в условиях ВИЧ-инфекции

Несмотря на рост заболеваний почек, связанных с ВИЧ, лишь немногие исследования позволяют оценить факторы риска развития ХБП у ВИЧ-позитивных лиц. Ранние работы по этой проблеме были ограничены небольшим числом данных или

только наблюдениями лиц африканского происхождения либо лишь результатами гистологического исследования почечного биоптата [64, 131]. Полагают, что повышенная предрасположенность к ХБП у ВИЧ-инфицированных пациентов определяется сочетанием как специфичных для ВИЧ, так и традиционных факторов риска, характерных для общей популяции (Рис. 2).

Известные факторы риска ХБП, которые влияют на развитие и прогрессирование ХБП у пациентов с ВИЧ, можно условно разделить на 5 групп: социодемографические, непосредственно связанные с ВИЧ, обусловленные коморбидной неинфекционной патологией, коинфекциями и побочным действием лекарственных препаратов.

В качестве социодемографических факторов рассматриваются возраст, расовая и этническая принадлежность, генетическая предрасположенность, социально-экономический статус, асоциальный образ жизни, некомплаентность. К факторам, непосредственно связанным с ВИЧ, репликацию ВИЧ, низкий уровень CD4 Т-лимфоцитов, СПИД-статус, время начала и режим АРТ. [51, 132-135].

В нескольких современных когортных исследованиях показано, что естественное течение заболеваний почек, связанных с ВИЧ, значительно отличается от такового, описанного в начале эпидемии ВИЧ. В настоящее время, как уже отмечено выше, ВИЧ-АН, генетически обусловленная и наблюдаемая почти исключительно у лиц африканского происхождения, регистрируется значимо реже. При этом прогрессирование заболевания, как полагают, зависит от контроля вирусной репликации и депрессии иммунной системы [76-79, 131, 135-137].

По данным нашего собственного, упомянутого выше исследования, у ВИЧ-инфицированных пациентов при проведении многофакторного логистического регрессионного анализа установлена связь между высокой вирусной нагрузкой (РНК ВИЧ >100 000 копий/мл) (ОШ=4,35, 95% ДИ 1,22-15,58, $p=0,02$) и снижением абсолютного числа CD4+ лимфоцитов менее 200 клеток/мкл (ОШ=0,41, 95% ДИ 0,19-0,87, $p=0,024$), с одной стороны, и ХБП, с другой стороны. При этом такие показатели, как пол и возраст пациентов, путь инфицирования ВИЧ и длительность течения заболевания не были связаны с риском развития ХБП. В то же время выяснилось, что пациенты без поражения почек достоверно чаще получали АРТ в сравнении с пациентами с персистирующей протеинурией (28% и 9,1% соответственно, $p=0,004$), что косвенно может свидетельствовать о значении АРТ в профилактике поражения почек [57, 138].

Коинфекция вирусами гепатитов является также весьма значимым фактором риска развития ХБП при ВИЧ-инфекции при том, что данные о взаимосвязи между инфекцией HBV и ХБП в общей популяции противоречивы. В мета-анализе 27 опубликованных исследований (1989-2006 гг.) в отношении ВИЧ-позитивных групп населения была подтверждена связь между ко-инфекцией ВИЧ-НСV и повышенным риском ХБП. Показано, что HBV и HCV вовлечены в патогенез специфических иммунокомплексных заболеваний почек как в общей популяции, так и у ВИЧ-инфицированных лиц, и клинически бессимптомное иммунокомплексное заболевание почек наблюдалось у моноинфицированных HBV пациентов с ТПН [139-146].

Факторы риска ХБП при ВИЧ-инфекции

Социодемографические	ВИЧ-ассоциированные	Сопутствующие заболевания	Коинфекции	Лекарственные препараты
<ul style="list-style-type: none"> • Возраст • Этническая принадлежность • Генетическая восприимчивость хозяина • Социально-экономический статус • Курение • Употребление запрещенных препаратов • Асоциальный образ жизни • Отсутствие приверженности лечению 	<ul style="list-style-type: none"> • Репликация вируса ВИЧ • Неконтролируемая ВИЧ-инфекция • Виремия >4000 копий в мл • Низкий уровень CD4+ Т-клеток • Режим и время начала АРТ • Ускорение старения, атеросклероза • Сахарный диабет 	<ul style="list-style-type: none"> • Предшествующее заболевание почек • Острое повреждение почек • ОППв анамнезе • Снижение рСКФ • Протеинурия • Сахарный диабет и ожирение • Артериальная гипертензия • Сердечно-сосудистые заболевания 	<ul style="list-style-type: none"> • HCV/НСВ • Туберкулез • Оппортунистические инфекции • Сифилис 	<ul style="list-style-type: none"> • Антиретровирусные препараты • Антибиотики • Противовирусные • НПВС • Полипрагмазия

Рис. 2. Факторы риска развития и прогрессирования ХБП у людей, живущих с ВИЧ

Fig. 2. Risk factors and progression of CKD in the setting of HIV-infection

Rossi С. и соавт. включили в исследование 2595 ВИЧ-инфицированных пациентов с уровнем СКФ >60 мл/мин/1,73 м² к началу АРТ, из которых 19% были коинфицированы HCV. У 150 пациентов ХБП развилась в течение 10903 пациенто-лет. Уровень заболеваемости ХБП был выше среди коинфицированных, чем ВИЧ-моноинфицированных пациентов (26,0 vs 10,7 на 1000 пациенто-лет). Риск ХБП был более чем в два раза выше у пациентов с коинфекцией HCV по сравнению с пациентами с моноинфекцией ВИЧ. Правда, вопрос о том, является ли этот риск исключительно прямым следствием репликации вируса HCV или частично связан с другими связанными факторами риска, такими как этническая принадлежность и употребление инъекционных наркотиков, еще предстоит определить [145]. Взаимосвязь между вирусемией HCV и ХБП также согласуется с отчетом большой европейской группы по ВИЧ и результатами ряда других исследований [146, 147]. Если данная взаимосвязь между РНК HCV и ХБП подтвердится в будущих исследованиях, она может стать дополнительным стимулом для рассмотрения влияния успешного противовирусного лечения HCV на риск ХБП у коинфицированных лиц.

При анализе данных двух крупных рандомизированных испытаний лечения ВИЧ [148] было установлено, что коинфекция с HCV или HBV независимо связана с прогрессирующей ХБП среди ВИЧ-позитивных взрослых, получающих комбинационную АРТ. После коррекции на другие важные характеристики выяснилось, что взаимосвязь между коинфекцией вирусным гепатитом и ХБП, по-видимому, не опосредована легким фиброзом печени или системным воспалением. Увеличение РНК HCV в плазме, но не ДНК HBV, было независимым предиктором прогрессирующей ХБП. Эти результаты подтверждают текущие рекомендации, согласно которым коинфекция HCV является фактором риска ХБП. Вопрос о риске повреждения почек при коинфекции HCV-ВИЧ на фоне раннего применения АРТ у ВИЧ-инфицированных пациентов требует дополнительного изучения [149]. Развитию ХБП могут способствовать и другие сопутствующие инфекции, такие как туберкулез, парвовирус, сифилис и др. [150-152].

Дополнительными факторами риска токсических почечных эффектов АРТ являются: снижение мышечной массы тела менее 60 кг, изменения рН канальцевой жидкости, активной канальцевой секреции и реабсорбции, объем распределения лекарственных средств и степень связывания их с белками плазмы. Кроме того, факторами риска являются также заболевания печени, использование пациентами психоактивных веществ, злоупотребление алкоголем, склонность к аллергическим реакциям, генетические особенности [155-160]. С превращением ВИЧ-инфекции в хроническое заболевание для большинства пациентов, имеющих доступ к комби-

нированной АРТ, ВИЧ-инфицированные лица сталкиваются с новым набором проблем, многие из которых более типичны для стареющего населения. Существует опасение, что длительное воздействие АРВП может способствовать развитию хронических неспецифических метаболических осложнений, которые, в свою очередь, могут привести к увеличению частоты как ишемической болезни сердца и цереброваскулярных заболеваний, так и сосудистых хронических заболеваний почек [155-157].

С другой стороны, ВИЧ-инфицированные пациенты, наряду с АРТ, получают большое количество медикаментозных средств и их комбинаций для предупреждения и лечения оппортунистических инфекций, сопутствующих заболеваний и, соответственно, находятся в группе риска развития неблагоприятных побочных эффектов лекарственных препаратов и лекарственного поражения почек. Полагают, что одновременное использование комбинаций лекарств в результате сложения эффектов самих препаратов и/или их метаболитов является дополнительным возможным механизмом развития нефротоксичных эффектов. При взаимодействии лекарственных препаратов возможно усиление или подавление активности цитохром-Р450-зависимых оксидаз или транспортных механизмов почечных канальцев. Конкуренция между препаратами за одну и ту же транспортную систему может усугублять проблему накопления и способствовать апоптозу или некрозу клеток [83, 92].

Острое повреждение почек (ОПП) и ХБП с течением времени могут быть тесно переплетены, поскольку ХБП часто предшествует ОПП, но также может развиваться или ухудшаться после ОПП, часто достигая кульминации в ТПН. Относительный риск ОПП у ВИЧ-инфицированных лиц с ХБП колеблется в диапазоне 1,95-40,07 с частотой развития 2,8-5,9/100 человеко-лет. В наблюдательном исследовании, включавшем более 17000 госпитализированных ВИЧ-инфицированных пациентов, отдаленные последствия ОПП характеризовались повышенной частотой развития сердечной недостаточности и других неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, а также ТПН и увеличением смертности. Тяжелое или рецидивирующее ОПП любой этиологии в 3,8-20 раз повышает риск развития ХБП при ВИЧ-инфекции [161-166].

В связи с увеличением продолжительности жизни в условиях ВИЧ-инфекции традиционные факторы риска ХБП, свойственные общей популяции, в частности, пожилой возраст, АГ и СД, приобретают все возрастающее значение, что сопряжено с возрастанием смертности среди ВИЧ-инфицированных пациентов от сердечно-сосудистых заболеваний. В то же время, как описано выше, риск сердечно-сосудистых заболеваний при ВИЧ-инфекции опосредован не только традиционными факторами, но и метаболическими изменениями, связанными

с некоторыми режимами АРТ (резистентность к инсулину и дислипидемия), а также нетрадиционными факторами, обусловленными самим ВИЧ, включая иммунную активацию, воспаление и иммунодепрессию [167-173]. Французские исследователи Flandre P. и соавт. [173] диагностировали АГ у 48% и СД у 9,8% пациентов с ВИЧ. Они также отметили, что АГ была статистически значимо связана с возникновением ХБП ($OR = 2,39; p < 0,0001$). Значительно более высокий риск развития ХБП у ВИЧ-инфицированных пациентов с АГ ($OR = 23,06$, ДИ 4,67-113,87; $p < 0,001$), СД ($OR 9,822$ ДИ 1,886-51,08; $p = 0,007$) и гиперхолестеринемией ($OR = 5,52$ и ДИ 1,23-4,68, $p = 0,025$) отмечен также в исследовании Hsieh M. и соавт. [174].

Риск сердечно-сосудистых заболеваний в условиях ВИЧ-инфекции был продемонстрирован во многих когортных исследованиях. Показано, что у взрослых с ВИЧ он в 1,5-2 раза выше, чем у взрослого населения в целом. Freiberg M.S. и соавт. [175] изучили связь ВИЧ-инфекции с риском инфаркта миокарда после корректировки всех стандартных Фрамингемских факторов риска, сопутствующих заболеваний среди большой когорты ВИЧ-позитивных ($n = 27.376$) и сходных в образе жизни (курение, употребление алкоголя, психоактивных веществ) неинфицированных лиц ($n = 55.083$). В течение медианы наблюдения в 5,9 года было установлено, что ВИЧ-инфицированные лица имели повышенный риск возникновения инфаркта миокарда по сравнению с неинфицированными ($OR 1,48$; 95% ДИ 1,27-1,72). Избыточный риск сохранялся и среди тех, кто достиг уровня РНК ВИЧ-1 менее 500 копий/мл.

Поскольку ВИЧ-инфицированные люди в настоящее время живут дольше, это привело к непредвиденному росту хронических сопутствующих заболеваний, которые обычно связаны с более пожилым возрастом, включая сердечно-сосудистые заболевания, болезни костей, печени и почек, слабоумие и преждевременное старение, не связанные со СПИД злокачественные новообразования, негативно влияющие на качество жизни. У пожилых людей с ВИЧ-инфекцией частота неинфекционных сопутствующих заболеваний выше, чем у сопоставимых по возрасту лиц без ВИЧ-инфекции [61, 177, 178].

Влияние ВИЧ-инфекции на процессы старения не совсем ясно. Согласно существующей и пока не доказанной концепции, ВИЧ вызывает преждевременное и/или усиленное старение [178-180]. В целом ряде исследований было отмечено, что возрастное старение возникает у лиц с ВИЧ-инфекцией в более раннем возрасте и развивается более быстрыми темпами, чем у ВИЧ-негативных лиц. Нормальное старение связано с постепенным снижением физиологического резерва и иммунной функции и, тем не менее, в пожилом возрасте недостаточная иммунная система сосуществует с хроническим воспалением, что указывает на нарушение иммунной регуляции вместо иммунного дефекта. Было отмечено, что

лица с ВИЧ-инфекцией имитируют иммунные профили, которые обнаруживаются у пожилых людей без ВИЧ-инфекции, что послужило основанием для гипотезы, согласно которой иммунная дисфункция и воспаление, связанные с ВИЧ, являются причиной раннего старения иммунной системы (иммуноинтенсивное старение). Эти состояния, не связанные со СПИДом, скорее всего, являются проявлением взаимодействия факторов, включая дисрегулированное системное хроническое воспаление, иммунное старение, микробную транслокацию и изменения в кишечном микробиоме, что может способствовать ускоренному старению. Эти расстройства быстро развиваются у ВИЧ-позитивных лиц несмотря на то, что АРТ обеспечивает вирусологическое подавление, возрастная патология, не связанная со СПИДом, усиливается. Причина более раннего развития последней остается неясной, высказывается мнение, что это связано с иммунной дисфункцией, которая сохраняется независимо от вирусологического контроля ВИЧ-инфекции [180-183].

При усиленном возрастном старении лиц, живущих с вирусной инфекцией, риск многих сопутствующих заболеваний, таких как сердечно-сосудистые, СД, АГ, злокачественные новообразования во всех возрастных группах выше, чем у лиц без ВИЧ-инфекции. Таким образом, возникает парадигма «усиленного старения» [183-188]. Результаты когортного исследования VACS (Veterans Aging Cohort Study) подтвердили, что взрослые ВИЧ-инфицированные пациенты подвержены повышенному риску инфаркта миокарда, ТПН и злокачественных новообразований, не связанных со СПИДом, но эта же патология характерна и для взрослых лиц в общей популяции. В проведенном исследовании показано, что традиционные факторы риска (курение, дислипидемия, онкогенные вирусные инфекции, мужской пол, низкий социально-экономический статус, высокое АД) аналогично влияют на старение и связанную с ним возрастную патологию, которая при ВИЧ-инфекции развивается с такой же или более высокой степенью риска. В то же время следует отметить, что ВИЧ-инфицированным лицам более свойственно курение, использование наркотических средств и инфицирование вирусами гепатитов, которые могут влиять на полученные результаты [184].

Очевидно, что, как и в общей популяции, так и при ВИЧ-инфекции, ХБП сопряжена со снижением качества жизни в связи с нарушением когнитивных функций и минерально-костного метаболизма с увеличением распространенности переломов вследствие снижения массы тела, курения и дефицита витамина D. Кроме того, при ВИЧ-инфекции в нарушении минерально-костного метаболизма могут играть роль и такие факторы как снижение минеральной плотности костей в результате развития проксимальной канальцевой дисфункции при применении тенофовира [189, 190].

Важным фактором риска ХБП у пожилых ВИЧ-инфицированных пациентов является депрессия иммунной системы, показателем которой является снижение уровня CD4-клеток. Значение этого снижения, усугубляющегося ослабленным восстановлением этих клеток в течение первых 2-3 лет АРТ, было продемонстрировано в крупных многоцентровых исследованиях (COHERE, NA-ACCORD, EuroSIDA) [190-193]. Показано также, что среди лиц с впервые диагностированной ВИЧ-инфекцией доля пожилых людей со СПИДом намного выше (37%), чем в молодом возрасте. В то же время следует отметить и более значимое подавление РНК ВИЧ в старшей возрастной группе и имеющиеся данные о существенном снижении смертности у пожилых людей с ВИЧ на АРТ [190, 194]. Данный факт нашел подтверждение в ретроспективном когортном исследовании с участием 5000 пациентов с ВИЧ, начинающих АРТ, в котором выявлены более высокие показатели подавления уровней РНК ВИЧ у лиц старше 50 лет, чем у людей моложе 50 лет, что, по мнению авторов, может объясняться лучшей приверженностью к лечению пожилых пациентов. Кроме того, как следует из результатов исследования SMART (Стратегии управления антиретровирусной терапией), снижение риска смерти, обеспечиваемое АРТ, было в значительной степени обусловлено профилактикой сердечно-сосудистых, почечных, печеночных осложнений (а не только профилактикой СПИД'а) и связанных с ними событий, что особенно важно для пожилых пациентов [193-195].

Jotwani V. и соавт. в первом крупном национальном когортном исследовании идентифицировали традиционные и связанные с ВИЧ факторы риска и определили их относительный вклад в риск развития терминальной стадии ХБП. В исследование были включены 22156 ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих современную АРТ, которые находились под наблюдением 69 мес, в течение которых у 366 человек развилась ТПН, требующая ЗПТ. Общий показатель частоты ТПН составил 3,1 события/1000 человеко-лет. Следует подчеркнуть, что частота ТПН была почти так же высока, как и инфаркта миокарда – 3,5 события/1000 человеко-лет [196].

Пациенты с ТПН были одного возраста и пола по сравнению с пациентами, у которых не развилась ТПН, но в подавляющем большинстве принадлежали к африканской расе и имели в 3 раза более высокий риск развития ТПН по сравнению с белой расой. После многовариантной корректировки на демографические данные, традиционные факторы риска заболевания почек и характеристики, связанные с ВИЧ, развитие ТПН сильно и независимо было связано с АГ, СД и сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также с исходно более низкими значениями рСКФ и выраженной протеинурией. Тяжесть заболевания ВИЧ также влияла на риск развития ТПН. Так снижение количества CD4 лим-

фоцитов <200 клеток/мкл ассоциировалось с 50% увеличением риска развития ТПН. Аналогичным образом, при высокой вирусной нагрузке (РНК ВИЧ ≥ 30000 копий/мл), ко-инфекции вирусом гепатита С и при гипоальбуминемии риск развития ТПН увеличился в два раза. Важным результатом данного исследования является вывод о том, что традиционные факторы риска заболеваний почек и факторы, связанные с ВИЧ, имеют относительно схожие ассоциации с ТПН [196].

Известные факторы риска ХБП, которые влияют на развитие и прогрессирование ХБП у пациентов с ВИЧ, были классифицированы и представлены согласительной конференцией KDIGO [197]. Участниками конференции предложена классификация факторов риска, которые условно разделены на 5 групп: генетически обусловленные, социо-демографические, связанные с коморбидной неинфекционной патологией и ее лечением, непосредственно связанные с ВИЧ и коинфекциями. В качестве социодемографических факторов рассматриваются возраст, расовая и этническая принадлежность, социо-экономический статус, употребление запрещенных препаратов. К факторам, непосредственно связанным с ВИЧ, отнесены: вирусная нагрузка, уровень CD4-клеток, время начала и режим АРТ. В качестве ко-инфекций рассматриваются вирусные гепатиты С и В, туберкулез, парвовирус, сифилис.

В большинстве исследований, посвященных изучению факторов риска ХБП при ВИЧ-инфекции, последние рассматриваются изолированно и их кумулятивное значение обсуждается лишь отдельными авторами, так что комплексная оценка их клинического влияния остается неизвестной. Ряд исследователей предложили клинические модели прогнозирования заболеваемости ХБП. Так, Ando M. и соавт. включили в модель возраст, количество CD4-клеток, СД, протеинурию и снижение рСКФ <90 мл/мин/1,73 м² [198]. Scherzer R. и соавт. [199] разработали балльную оценку определения риска развития ХБП, используя данные 21590 ВИЧ-инфицированных мужчин и на этом основании предложили алгоритм скрининга факторов риска, диагностики, классификации стадии ХБП и практического ведения ВИЧ-инфицированных пациентов.

Mocroft A. и его коллеги в исследовании D:A:D (Data collection on Adverse events of Anti-HIV Drugs), основанном на данных 17954 ВИЧ-позитивных лиц, предложили оценивать 5-летний риск развития ХБП с помощью нового показателя риска, основанного на комбинированной оценке рСКФ, параметров ВИЧ-инфекции, применения АРВП, как численно, так и категориально (низкий, средний или высокий) [193]. Эта работа внесла существенный вклад в разработку модели стратификации риска, так как впервые при анализе были учтены гендерные различия и такие факторы риска как исходная рСКФ, сердечно-сосудистые заболевания, АГ, СД, внутри-

венное употребление психотропных средств, коинфекция вирусом гепатита С. Дополнительным преимуществом указанного исследования является внесение в модель стратификации риска потенциально нефротоксичных АРВП, в частности, таких как тенофовир, Работа Microsoft A. и соавт. представляет собой важный шаг на пути к индивидуализированному подходу, ориентированному на риск выбора терапии при ВИЧ-инфекции с целью максимального усиления вирусного контроля и снижения роста эпидемии ХБП в этой популяции. К сожалению, в исследовании отсутствовали данные об уровне протеинурии и информация о расовой принадлежности 44% участников.

Заключение

Хроническая болезнь почек является общемировой проблемой общественного здравоохранения и за последние 2 десятилетия она переместилась с 27-го на 18-е место по значимости глобальной причины смерти. Эта степень сдвига уступала только ВИЧ/СПИДу, что свидетельствует о значительной взаимосвязи между ВИЧ и ХБП как важным пересечением между хроническими неинфекционными заболеваниями и инфекционными заболеваниями. В современную эпоху в связи с широким применением АРТ быстрое фатальное течение СПИД-а сменилось хроническим течением ВИЧ-инфекции, что определило возрастающую роль ХБП в этой патологии. Хроническая болезнь почек среди ВИЧ-инфицированных лиц развивается в связи с действием совокупности факторов, среди которых генетические, социоэкономические, демографические, а также факторы, непосредственно связанные с ВИЧ (вирусная нагрузка, число CD4-клеток, длительность ВИЧ-инфекции, режим и время начала АРТ), сопутствующие коинфекции, заболевания и перенесенные эпизоды ОПП.

Спектр заболеваний почек при ВИЧ-инфекции разнообразен. Он включает гломерулярную патологию почек, среди которой в настоящее время вместо классической ВИЧ-АН на первое место выходят иммунокомплексные заболевания почек, а также тубулоинтерстициальные и сосудистые поражения.

У людей, живущих с ВИЧ, увеличивается распространенность ХБП, несмотря на широкое использование комбинированной АРТ, которая все в большей степени связана с увеличением сопутствующей неинфекционной патологии и антиретровирусной токсичности. Широкое многолетнее применение АРТ увеличило продолжительность жизни пациентов, однако ВИЧ-ассоциированная хроническая иммунная активация и воспаление могут ускорить иммунное старение, что приводит к раннему ухудшению функционирования иммунной системы и возрастным заболеваниям, которые ассоциируются с развитием возрастного нефранги-

осклероза, диабетической нефропатии, гипертонического нефрангиосклероза, атеросклеротической реноваскулярной болезни и сердечно-сосудистых заболеваний. ХБП у ВИЧ-инфицированных лиц ассоциируется с неблагоприятными клиническими исходами, включая более высокую заболеваемость, частоту госпитализаций, вероятность развития ТПН, в 2-20 раз превышающую таковую в общей популяции, и смертность.

Разработка стратегии профилактики, раннего выявления и лечения ХБП у ВИЧ-инфицированных лиц представляют собой ключевую социальную и медицинскую проблему.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

The authors declare no conflict of interests

Список литературы

1. WHO. Data and Statistics. Available online: <http://www.who.int/hiv/data/en/> (accessed on 9 July 2019).
2. ФНПЦ по профилактике и борьбе со СПИДом при Центральном НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора: <https://vademec.ru/news/2020/02/26/rospotrebнадзор-v-2019-godu-ot-vich-assotsirovannykh-zabolevaniy-umerli-33-6-ty-syachi-rossiyan/>
3. Deeks S.G., Lewin S.R., Havlir D.V. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. *Lancet*. 2013; 382, 1525-1533.
4. Maartens G., Celum C., Lewin S.R. HIV infection: epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. *Lancet*. 2014;384, 258-271.
5. Samji H., Cescon A., Hogg R.S. et al. North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design (NA-ACCORD) of IeDEA. Closing the gap increases in life expectancy among treated HIV-positive individuals in the United States and Canada. *PLoS One*. 2013; 8(12): e813-55. doi: 10.1371/journal.pone.0081355.
6. Hou J., Nast C.C. Changing concepts of HIV infection and renal disease. *Curr Opin Nephrol and Hypertens*. 2018; 27(3):144-152. doi: 10.1097/MNH.0000000000000400
7. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies. *Lancet HIV*. 2017; 4:e349-e356.
8. Lohse N., Obel N. Update of Survival for Persons with HIV Infection in Denmark. *Ann Intern Med*. 2016; 165:749-750.
9. Gueller 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 Lond. Engl*. 2017; 31: 427-436. doi: 10.1097/QAD.0000000000001335.
10. Liyanage T., Ninomiya T., Jha V. et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. *The Lancet*. 2015; 385(9981):1975-82.
11. Ando M., Yanagisawa N. Epidemiology, clinical characteristics, and management of chronic kidney disease in human

- immunodeficiency virus infected patients. *World J Nephrol.* 2015; 4(3): 388-395. DOI: <http://dx.doi.org/10.5527/wjn.v4.i3.388>
12. *Milburn J., Jones R., Levy J.B.* Renal effect of novel antiretroviral drugs. *Nephrol Dial Transplant.* 2017; 32:434-439.
 13. *Achbra A.C., Nugent M., Mocroft A., Ryom L., Wyatt C.M.* Chronic Kidney disease and antiretroviral therapy in HIV-positive individuals: Recent developments. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2016; 13:149-157.
 14. *Rosenberg A.Z., Naicker S., Levey A.S. et al.* HIV-associated nephropathies: epidemiology, pathology, mechanisms and treatment. *Nature Reviews Nephrology.* 2015; 11(3):150-60.
 15. *Szlipak M.G., Wassel Fyr C.L., Chertow G.M. et al.* Cystatin C and mortality risk in the elderly: the health, aging, and body composition study. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17: 254-261.
 16. *Yanagisawa N., Ando M., Tsuchiya K., Nitta K.* HIV-infected men with elevated level of serum cystatin C have a high likelihood of developing cancers. *J Antivir Antiretrovir.* 2012; 4: 38-42.
 17. *Yanagisawa N., Ando M., Tsuchiya K., Nitta K.* Impact of cystatin C elevation and albuminuria on probability of adverse outcomes in HIV-infected men receiving HAART. *Clin Nephrol.* 2013; 79:362-369.
 18. *Köttgen A., Selvin E., Stevens L.A. et al.* Serum cystatin C in the United States: The Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Am J Kidney Dis.* 2008; 51: 385-394.
 19. *Gagneux-Brunon A., Mariat C., Delanaye P.* Cystatin C in HIV-infected patients: Promising but not yet ready for prime time. *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc.-Eur. Ren. Assoc.* 2012; 27: 1305-1313.
 20. *Odden M.C., Scherzger R., Bacchetti P. et al.* Cystatin C level as a marker of kidney function in human immunodeficiency virus infection: the FRAM study. *Arch Intern Med.* 2007; 167: 2213-2219.
 21. *Knight E.L., Verhave J.C., Spiegelman D. et al.* Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int.* 2004; 65: 1416-1421.
 22. *Levey A.S., Stevens L.A.* Estimating GFR Using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) Creatinine Equation: More Accurate GFR Estimates, Lower CKD Prevalence Estimates, and Better Risk Predictions. *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.* 2010; 55:622-627.
 23. *Cockcroft D.W., Gault M.H.* Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976; 16:31-41.
 24. *Diana N.E., Naicker S.* Update on current management of chronic kidney disease in patients with HIV infection. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2016; 9:22334.
 25. *Bonjoch A., Bayés B., Riba J. et al.* Validation of estimated renal function measurements compared with the isotopic glomerular filtration rate in an HIV-infected cohort. *Antiviral Res.* 2010;88(3):347-54.
 26. *Yilma D., Abdissa A., Kästel P. et al.* Serum creatinine and estimated glomerular filtration rates in HIV positive and negative adults in Ethiopia. *PLoS ONE.* 2019; 14: e0211630.
 27. *Wyatt C.M., Hoover D.R., Shi Q. et al.* Microalbuminuria is associated with all-cause and AIDS mortality in women with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010; 55:73-77.
 28. *Choi A.I., Li Y., Deeks S.G., Grunfeld C. et al.* Association between kidney function and albuminuria with cardiovascular events in HIV-infected persons. *Circulation* 2010; 121: 651-658.
 29. *Gravemann S., Brinkkoetter P.T., Vebreschild J.J. et al.* Low-grade proteinuria is highly prevalent in HIV-positive patients on antiretroviral treatment. *AIDS.* 2014; 28: 1783-1789.
 30. *Ekrikpo U.E., Kengne A.P., Bello A.K. et al.* Chronic kidney disease in the global adult HIV-infected population: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018; 13(4):e0195443.
 31. *Calza L., Sachs M., Colangeli V. et al.* Prevalence of chronic kidney disease among HIV-1-infected patients receiving a combination antiretroviral therapy. *Clin Exp Nephrol.* 2019; 23: 1272-1279.
 32. *Verma B., Singh A.* Clinical spectrum of renal disease in hospitalized HIV/AIDS patients: A teaching hospital experience. *J Family Med Prim Care.* 2019; 8:886-891.
 33. *Kooij K.W., Vogt L., Wit F. et al.* Higher prevalence and faster progression of chronic kidney disease in human immunodeficiency virus-infected middle-aged individuals compared with human immunodeficiency virus-uninfected controls. *J Infect Dis.* 2017; 216:622-631.
 34. *Kim E.J., Ahn J.Y., Kim Y.J. et al.* The prevalence and risk factors of renal insufficiency among Korean HIV-infected patients: the Korea HIV/AIDS Cohort Study. *Infect Chemother.* 2017; 49:194-204.
 35. *Hsieh M.H., Lu P.L., Kuo M.C. et al.* Prevalence of and associated factors with chronic kidney disease in human immunodeficiency virus-infected patients in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect.* 2015; 48:256-262.
 36. *Nishijima T., Kawasaki Y., Mutoh Y. et al.* Prevalence and factors associated with chronic kidney disease and end-stage renal disease in HIV-1-infected Asian patients in Tokyo. *Sci Rep.* 2017; 7:145-65.
 37. *Trivedi H., Vanikar A., Patel H. et al.* High prevalence of chronic kidney disease in a semi-urban population of Western India. *Clin Kidney J.* 2016; 9:438-443.
 38. *Santiago P., Grinsztejn B., Friedman R.K. et al.* Screening for decreased glomerular filtration rate and associated risk factors in a cohort of HIV infected patients in a middle-income country. *PLoS One.* 2014; 9:e93748.
 39. *Ayokunle D.S., Olusegun O.T., Ademola A. et al.* Prevalence of chronic kidney disease in newly diagnosed patients with Human immunodeficiency virus in Ilorin, Nigeria. *J Bras Nefrol* 2015; 37:177-184.
 40. *Glaser N., Phiri S., Bruckner T. et al.* The prevalence of renal impairment in individuals seeking HIV testing in Urban Malawi. *BMC Nephrol.* 2016; 17:186.
 41. *Patrice H.M., Moussa O., François K.F. et al.* Prevalence and associated factors of chronic kidney disease among patients infected with human immunodeficiency virus in Cameroon. *Iran J Kidney Dis.* 2018; 12(5):268-274.
 42. *Szyczek L.A., Grunfeld C., Scherzger R. et al.* Microalbuminuria in HIV infection. *AIDS.* -2007; 21(8): 1003-1009.
 43. *Cheung C.Y., Wong K.M., Lee M.P. et al.* Prevalence of chronic kidney disease in Chinese HIV-infected patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22:3186-3190.
 44. *Ryom L., Kirk O., Lundgren J.D. et al.* Advanced chronic kidney disease, end-stage renal disease and renal death among HIV-positive individuals in Europe. *HIV Med.* 2013; 14:503-508.

DOI: 10.1111/hiv.12038

45. Yanagisawa N., Muramatsu T., Koibuchi T. et al. Prevalence of chronic kidney disease and poor diagnostic accuracy of dipstick proteinuria in human immunodeficiency virus infected individuals: a multicenter study in Japan. *Open Forum Infect Dis.* 2018; 5(10):ofy216.

46. Mccroft A., Kirk O., Gatell J. et al. Chronic renal failure among HIV-1-infected patients. *AIDS* 2007; 21: 1119-1127.

47. Fernando SK, Finkelstein FO, Moore BA, Weissman S. Prevalence of chronic kidney disease in an urban HIV infected population. *Am J Med Sci.* 2008; 335: 89-94.

48. Szczech L.A., Gange S.J., van der Horst C. et al. Predictors of proteinuria and renal failure among women with HIV infection. *Kidney Int.* 2002; 61:195-202. DOI:10.1046/j.1523-1755.2002.00094.x

49. Cao Y., Gong M., Han Y. et al. Prevalence and risk factors for chronic kidney disease among HIV-infected antiretroviral therapy-naive patients in mainland China: a multicenter cross-sectional study. *Nephrology (Carlton).* 2013; 18:307-312.

50. Fulop T., Olivier J., Meador R.S. et al. Screening for chronic kidney disease in the ambulatory HIV population. *Clin Nephrol.* 2010; 73: 190-196.

51. Wyatt C.M., Winston J.A., Malvestutto C.D. et al. Chronic kidney disease in HIV infection: an urban epidemic. *AIDS.* 2007; 21:2101-2103. DOI: 10.1097/QAD.0b013e3282ef1bb4

52. Gardner L.I., 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; 32:203-209.

53. Edwards J.K., Bygrave H., Van den Bergh R. et al. HIV with non-communicable diseases in primary care in Kibera, Nairobi, Kenya: characteristics and outcomes 2010-2013. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene.* 2015; 109(7):440-46.

54. Kazancıoğlu R. Risk factors for chronic kidney disease: An update. *Kidney Int. Suppl.* 2013; 3: 368-371.

55. Prakash J., Ganiger V., Prakash S. et al. Kidney disease in human immunodeficiency virus-seropositive patients: Absence of human immunodeficiency virus-associated nephropathy was a characteristic feature. *Indian J Nephrol.* 2017; 27:271-276.

56. Fabrizi F., Dixit V., Martin P., Messa P. Hepatitis C virus increases the risk of kidney disease among HIV-positive patients: Systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2016; 88: 487-497.

57. Гаджикулиева М. М. Хроническая болезнь почек у ВИЧ-инфицированных пациентов: распространенность и клинико-морфологическая характеристика. Дисс. на соискание уч. степени доктора мед. наук. 2013. М. с.283

Gadzhibkulieva M. M. Hronicheskaia bolezni' pochek u VICH-inficirovannykh pacientov: rasprostranennost' i kliniko-morfologicheskaja harakteristika. Diss. na soiskanie uch. stepeni doktora med. nauk. 2013. M. s.283

58. Ющук, Н.Д., Гаджикулиева М.М., Мартынов Ю.В., Волгина Г.В. Распространенность поражения почек среди ВИЧ-инфицированных пациентов. Информационный бюллетень «Здоровье население и среда обитания». – 2011. – №3. – С. 12-15.

Yushchuk, N.D., Gadzhikulieva M.M., Martynov Yu.V.,

Volgina G.V. Rasprostranennost' porazheniya pochek sredi VICH-infitsirovannykh patsientov. *Informatsionnyi byulleten' «Zdorov'e naselenie i sreda obitaniya».* – 2011. – №3. – С. 12-15.

59. Гаджикулиева М.М., Ющук Н.Д., Волгина Г.В. и соавт. Распространенность и клинико-морфологическая характеристика поражений почек при ВИЧ-инфекции. *Нефрология и диализ.* – 2012. – Т. 14. – №1. – С. 31-40.

Gadzhibkulieva M.M., Yushchuk N.D., Volgina G.V. i soavt. Rasprostranennost' i kliniko-morfologicheskaya kharakteristika porazhenii pochek pri VICH-infektsii. *Nefrologiya i dializ.* – 2012. – Т. 14. – №1. – С. 31-40.

60. Centers for Disease Control and Prevention. Diagnoses of HIV infection in the United States and dependent areas, 2016. *HIV Surveillance Report, 2016;* 28:1-125.

61. Prevention CfDCA. HIV Among people aged 50 and over. 2017. Available at: <https://www.cdc.gov/hiv/group/age/olderamericans/index.html>.

62. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. *Kidney Int Suppl.* 2012; 2:341-342. doi:10.1038/kisup.2012.50.

63. Yanagisawa N., Muramatsu T., Yamamoto Y. et al. Classification of human immunodeficiency virus-infected patients with chronic kidney disease using a combination of proteinuria and estimated glomerular filtration rate. *Clin Exp Nephrol.* 2014; 18(4):600-605.

64. Lucas G.M., Ross M.J., Stock P.G. et al. HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease in patients infected with HIV: 2014 update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2014; 59(9):e96-138.

65. Wyatt C.M. Kidney disease and HIV infection. *Top Antivir Med.* 2017; 25(1):13-16.

66. Abraham A.G., Althoff K.N., Guaraldi G. et al. North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design (NA-ACCORD) of the International Epidemiologic Databases to Evaluate AIDS (IeDEA). End-stage renal disease among HIV-infected adults in North America. *Clin Infect Dis.* 2015; 60:941-949.

67. Louis M., Cottene J., Salmon-Rousseau A. et al. Prevalence and incidence of kidney diseases leading to hospital admission in people living with HIV in France: an observational nationwide study. *BMJ Open.* 2019;9(5):e029211.

68. Heron J.E., Bagnis C.I., Gracey D.M. Contemporary issues and new challenges in chronic kidney disease amongst people living with HIV. *AIDS Res Ther.* 2020; 17:11-24. doi: 10.1186/s12981-020-00266-3

69. Collaboration Antiretroviral Therapy Cohort. Survival of HIV positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies. *Lancet HIV.* 2017; 4:e349–e356356.

70. Barril G., Trullas J.C., Gonzalez-Parra E. et al. Prevalence of HIV-1-infection in dialysis units in Spain and potential candidates for renal transplantation: results of a Spanish survey. *Enfermedades infecciosas y microbiologia clinica.* 2005; 23(6):335-339.

71. Trullas J.C., Barril G., Cofan F. et al. Prevalence and clinical characteristics of HIV type 1-infected patients receiving dialysis in Spain: results of a Spanish survey in 2006: GE-

- SIDA 48/05 study. AIDS research and human retroviruses. 2008; 24(10):1229-235.
72. Halle M.P., Takongue C., Kengne A.P. et al. Epidemiological profile of patients with end stage renal disease in a referral hospital in Cameroon. BMC nephrology. 2015; 16:59.
73. Xie Y., Bowe B., Mokdad A.H. et al. Analysis of the Global Burden of Disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney disease epidemiology from 1990 to 2016. Kidney Int. 2018; 94(3):567-581.
74. Dummer P.D., Limou S., Rosenberg A.Z. et al. APOL1 kidney disease risk variants: an evolving landscape. Seminars in nephrology. Amsterdam: Elsevier; 2015.
75. Collins A.J., Foley R.N., Chavers, B. et al. United States Renal Data System 2011 Annual Data Report: Atlas of chronic kidney disease & end-stage renal disease in the United States. Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found. 2012; 59, A7.
76. Rosset S., Tzur S., Bebar D.M. et al. The population genetics of chronic kidney disease: insights from the MYH9-APOL1 locus. Nature reviews. Nephrology. 2011; 7:313-326.
77. Freedman B.I., Limou S., Ma L., Kopp J.B. APOL1-associated nephropathy: a key contributor to racial disparities in CKD. Am J Kidney Dis. 2018; 72(5):S8-S16.
78. Papeta N., Kiryluk K., Patel A. et al. APOL1 Variants Increase Risk for FSGS and HIVAN but Not IgA Nephropathy. JASN. 2011; 22 (11):1991-1996.
79. Ulasi I.I., Tzur S., Wasser W.G. et al. High Population Frequencies of APOL1 Risk Variants Are Associated with Increased Prevalence of Non-Diabetic Chronic Kidney Disease in the Igbo People from South-Eastern Nigeria. Nephron Clinical Practice. 2013; 123(1-2):123-128.
80. Dietrich L.G., Barcelo C., Thorball C.W. et al. Contribution of Genetic Background and Data Collection on Adverse Events of Anti-human Immunodeficiency Virus (HIV) Drugs (D:A:D) Clinical Risk Score to Chronic Kidney Disease in Swiss HIV-infected Persons With Normal Baseline Estimated Glomerular Filtration Rate. Clin Infect Dis. 2020; 70(5):890-897.
81. Ford N., Ball A., Baggaley R. et al. The WHO public health approach to HIV treatment and care: looking back and looking ahead. Lancet Infect Dis. 2017; doi: 10.1016/S1473-3099(17)30482-6.
82. Wearne N., Okpechi I.G. HIV-associated renal disease – an overview. Clin Nephrol. 2016; 86:41-47.
83. Mallipattu S.K., Salem F., Wyatt C.M. The changing epidemiology of HIV-related chronic kidney disease in the era of antiretroviral therapy. Kidney Int. 2014; 86:259-265.
84. Muroff A., Kirk O., Reiss P. et al. Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. AIDS (London, England). 2010; 24(11):1667-78.
85. Cristelli M.P., Cofari F., Rico N. et al. Estimation of renal function by CKD-EPI versus MDRD in a cohort of HIV-infected patients: A cross-sectional analysis. BMC Nephrology. 2017; 18:2-7
86. Bickel M., Marben W., Betz C. et al. End stage renal disease and dialysis in HIV-positive patients: observations from a long-term cohort study with a follow-up of 22 years. HIV Med. 2013; 14:127-135.
87. Abuja T.S., Collinge N., Grady J. et al. Is dialysis modality a factor in survival of patients with ESRD and HIV-associated nephropathy? Am J Kidney Dis. 2003; 41:1060-1064.
88. Soleymanian T., Raman S., Shannaq F. et al. Survival and morbidity of HIV patients on hemodialysis and peritoneal dialysis: one center's experience and review of the literature. Int Urol Nephrol. 2006; 38: 331-38.
89. Centers for Disease Control and Prevention. Preventing infections in dialysis setting guideline. Available at: <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/dialysis/index.html>. Accessed July 19, 2017.
90. Stock P.G., Barin B., Murphy B. et al. Outcomes of kidney transplantation in HIV infected recipients. N Engl J Med. 2010; 363:2004-14.
91. Sawinski D., Bloom R.D. Current status of kidney transplantation in HIV-infected patients. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2014; 23:619-24.
92. AIDSinfo. Guidelines for the use of Antiretroviral Agents in HIV-1 infected Adults and Adolescents 2016 16th November 2016. https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AA_Recommendations.pdf.
93. Gueler A., Moser A., Calmy A. et al. Life expectancy in HIV-positive persons in Switzerland: Matched comparison with general population. AIDS Lond. Engl. 2017; 31:427-436.
94. Coquet I., Pavie J., Palmer P. et al. Survival trends in critically ill HIV-infected patients in the highly active antiretroviral therapy era. Crit Care. 2010; 14, R107.
95. Mallipattu S.K., Salem F., Wyatt C.M. The changing epidemiology of HIV-related chronic kidney disease in the era of antiretroviral therapy. Kidney Int. 2014; 86(2):259-265.
96. Sabin C.A. Do people with HIV infection have a normal life expectancy in the era of combination antiretroviral therapy? BMC Med. 2013; 11:251.
97. Alfano G., Cappelli G., Fontana F. et al. Kidney Disease in HIV Infection. J. Clin. Med. 2019; 8(8):1254 (1-9). doi:10.3390/jcm8081254
98. Swanepoel C.R., Atta M.G., D'Agati V.D. et al. Kidney disease in the setting of HIV infection: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. Kidney International. 2018; 93:545-559. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.11.007>
99. Nobakht E., Cohen S.D., Rosenberg A.Z. et al. HIV-associated immune complex kidney disease. Nat Rev Nephrol. 2016; 12:291-300.
100. Wyatt C.M., Morgello S., Katz-Malamed R. et al. The spectrum of kidney disease in patients with AIDS in the era of antiretroviral therapy. Kidney Int. 2009; 75:428-34.
101. Campos P., Ortiz A., Soto K. HIV and kidney diseases: 35 years of history and consequences. Clin Kidney J. 2016; 9: 772-81.
102. Booth J.W., Hamzah L., Jose S. et al. Clinical characteristics and outcomes of HIV-associated immune complex kidney disease. Nephrol Dial Transplant. 2016; 31:2099-107.
103. Sury K., Perazella M.A. The changing face of human immunodeficiency virus-mediated kidney disease. Adv Chronic Kidney Dis. 2019; 26(3):185-97.
104. Cohen S.D., Kopp J.B., Kimmel P.L. Kidney Diseases Associated with Human Immunodeficiency Virus Infection. N Engl J Med. 2017; 377:2363-74. DOI: 10.1056/NEJMra1508467

105. Bendapudi P.K., Upadhyay V., Sun L. et al. Clinical scoring Systems in Thrombotic Microangiopathies. *Semin Thromb Hemost.* 2017; 43(5):540-8.
106. Joly B.S., Coppo P., Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2017; 129 (21):2836-46.
107. Kappler S., Ronan-Bentle S., Grabam A. Thrombotic Microangiopathies (TTP, HUS, HELLP). *Hematol Oncol Clin North Am.* 2017; 31(6):1081-103.
108. Sadler J.E. What's new in the diagnosis and pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2015; 2015:631-36.
109. Saab K.R., Elbadaoui S., Copertino D., Laurence J. Thrombotic Microangiopathy in the setting of HIV infection: a case report and review of the differential diagnosis and therapy. *AIDS Patient Care STDs.* 2016; 30 (8):359-64.
110. Sayani F.A., Abrams C.S. How I treat refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2015; 125(25):3860-67.
111. Lucas S., Nelson A.M. HIV and the spectrum of human disease. *J Pathol.* 2015; 235, 229-241.
112. Wearne N., Swanepoel C.R., Boule A. et al. The spectrum of renal histologies seen in HIV with outcomes, prognostic indicators and clinical correlations. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27:4109-4118.
113. Lescure F-X., Fellahi S., Pialoux G. et al. Prevalence of tubulopathy and association with renal function loss in HIV-infected patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2020; 35: 607-615.
114. Fox C., Walker-Bone K. Evolving spectrum of HIV-associated rheumatic syndromes. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2015; 29:244-258.
115. Гаджикулиева М.М., Волгина Г.В., Пархоменко Ю.Г., Тишкевич О.А. Поражение почек при ВИЧ-инфекции по данным аутопсии. *Журн. Нефрология и диализ.* 2013; 15(4):309-310.
- Gadzhiikulieva M.M., Volgina G.V., Parkhomenko Yu.G., Tishkevich O.A. Porazhenie почек pri VICH-infektsii po dannym autopsii. *Zhurn. Nefrologiya i dializ.* 2013. – T.15. – №4 – s.309-310.
116. Kumar N., Perazella M.A. Differentiating HIV-associated nephropathy from antiretroviral drug-induced nephropathy: a clinical challenge. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2014; 11:202-211.
117. Rodriguez-Penney A.T., Indicello J.E., Riggs P.K. et al. Co-morbidities in persons infected with HIV: increased burden with older age and negative effects on health-related quality of life. *AIDS Patient Care STDs.* 2013; 27:5-16.
118. Lake J.E., Currier J.S. Metabolic disease in HIV infection. *Lancet Infect Dis.* 2013; 13: 964-975.
119. Calvo M., Martinez E. Update on metabolic issues in HIV patients. *Curr Opin HIV AIDS.* 2014; 9: 332-39.
120. Wu P.-Y., Hung C.-C., Liu W.-C. et al. Metabolic syndrome among HIV-infected Taiwanese patients in the era of highly active antiretroviral therapy: Prevalence and associated factors. *J. Antimicrob. Chemother.* 2012; 67:1001-1009.
121. Barnighausen T. The HIV treatment cascade and antiretroviral impact in different populations. *Curr Opin HIV AIDS.* 2015; 10:391-94.
122. Lundgren J., Mocroft A., Ryom L. Contemporary protease inhibitors and cardiovascular risk. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2018; 31:8-13.
123. Wong C., Gange S.J., Buchacz K. et al. First occurrence of diabetes, chronic kidney disease, and hypertension among North American HIV-infected adults, 2000-2013. *Clin Infect Dis.* 2017; 64: 459-467.
124. Llibre J.M., Hill. A. Abacavir and cardiovascular disease: A critical look at the data. *Antiviral Res.* 2016; 132: 116-121.
125. Ryom L., Lundgren J.D., El-Sadr et al. Cardiovascular disease and use of contemporary protease inhibitors: The D:A:D international prospective multicohort study. *Lancet HIV.* 2018; 5: e291–e300.
126. Gutierrez J., Albuquerque A.L.A., Falzon L. HIV infection as vascular risk: a systematic review of the literature and meta-analysis. *PLoS ONE.* 2017; 12(5):e0176686.
127. Idris N.S., Grobbee D.E., Burgner D. et al. Effects of paediatric HIV infection on childhood vasculature. *Eur Heart J.* 2016; 37(48):3610-3616.
128. 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; 66:1145-1152.
129. Achbra A.C., Mocroft A., Ross M.J. et al. Kidney disease in antiretroviral-naive HIV-positive adults with high CD4 counts: prevalence and predictors of kidney disease at enrolment in the INSIGHT Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (START) trial. *HIV Med.* 2015; 16 (Suppl. 1):55-63.
130. Menezes A.M., Torelly J. Jr., Real L. et al. Prevalence and risk factors associated to chronic kidney disease in HIV-infected patients on HAART and undetectable viral load in Brazil. *PLoS One.* 2011; 6: e26042.
131. World Health Organization (2019) Global Health Sector Strategy on HIV, 2016-2021: Key Facts on HIV/AIDS. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
132. Ryom L., Mocroft A., Kirk O. et al. Predictors of advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease in HIV-positive persons. *AIDS.* 2014; 28:187-199.
133. Lucas G.M., Eustace J.A., Sozio S. et al. Highly active antiretroviral therapy and the incidence of HIV-1-associated nephropathy: a 12-year cohort study. *AIDS.* 2004; 18: 541-546.
134. Ross M.J., Klotman P.E. HIV-associated nephropathy. *AIDS.* 2004; 18: 1089-1099.
135. Ying R., Granich R.M., Gupta S., Williams B.G. CD4 cell count: declining value for antiretroviral therapy eligibility. *Clin Infect Dis.* 2016; 62(8):1022-1028.
136. Гаджикулиева М.М., Ющук Н.Д., Мартынов Ю.В., Волгина Г.В. Частота маркеров и факторы риска повреждения почек при ВИЧ-инфекции. Информационный бюллетень «Здоровье население и среда обитания». 2011. – №6. – С. 33-35.
- Gadzhiikulieva M.M., Yushchuk N.D., Martynov Yu.V., Volgina G.V. Chastota markerov i faktory riska povrezhdeniya почек pri VICH-infektsii. *Informatsionnyi byulleten' «Zdorov'e naselenie i sreda obitaniya».* 2011. – №6. – S. 33-35.
137. Tsui J., Vittinghoff E., Anastos K. et al. Hepatitis C seropositivity and kidney function decline among women with HIV: data from the Women's Interagency HIV Study. *Am J Kidney Dis.* 2009; 54:43-50.
138. Huang J.F., Chuang W.L., Dai C.Y. et al. Viral hepatitis and proteinuria in an area endemic for hepatitis B and C infections: another chain of link? *J Intern Med.* 2006; 260:255-262.
139. Lee J.J., Lin M.Y., Yang Y.H. et al. Association of hepa-

titis C and B virus infection with CKD in an endemic area in Taiwan: a cross-sectional study. *Am J Kidney Dis.* 2010; 56:23-31.

140. *Wyatt C.M., Malvestutto C., Coca S.G. et al.* The impact of hepatitis C virus coinfection on HIV-related kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *AIDS.* 2008; 22:1799-1807.

141. *Kupin W.L.* Viral-associated GN: hepatitis C and HIV. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(8):1337-1342.

142. *George E., Nadkarni G.N., Estrella M.M. et al.* The Impact of Hepatitis C Coinfection on Kidney Disease Related to Human Immunodeficiency Virus (HIV): A Biopsy Study. *Medicine (Baltimore).* 2011; 90:289-295.

143. *Bagheri Amiri F., Mostafavi E., Mirzazadeh A.* HIV, HBV and HCV coinfection prevalence in Iran—a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 2016;11(3):e0151946.

144. *McGuire B.M., Julian B.A., Bynon J.S.J. et al.* Brief communication: Glomerulonephritis in patients with hepatitis C cirrhosis undergoing liver transplantation. *Ann Intern Med.* 2006; 144:735-741.

145. *Rossi C., Raboud J., Walmsley S. et al.* and the Canadian Observational Cohort (CANOC) Collaboration. Hepatitis C coinfection is associated with an increased risk of incident chronic kidney disease in HIV-infected patients initiating combination antiretroviral therapy. *BMC Infectious Diseases.* 2017; 17:246 (1-10). DOI 10.1186/s12879-017-2350-8

146. *Peters L., Grint D., Lundgren J.D. et al.* HCV viremia increases the incidence of chronic kidney disease in HIV-infected patients. *AIDS.* 2012; 26(15):1917-26.

147. *Lucas G.M., Jing Y., Sulkowski M. et al.* Hepatitis C viremia and the risk of chronic kidney disease in HIV-infected individuals. *J Infect Dis.* 2013; 208:1240-1249.

148. *Mocroft A., Neuhaus J., Peters L. et al.* INSIGHT SMART, ESPRIT Study Groups. Hepatitis B and C Co-Infection Are Independent Predictors of Progressive Kidney Disease in HIV-Positive, Antiretroviral-Treated Adults. *PLoS One.* 2012; 7(7): e40245. doi: 10.1371/journal.pone.0040245

149. *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; 40:1559-1585.

150. *Shen T.C., Huang K.Y., Chao C.H. et al.* The risk of chronic kidney disease in tuberculosis: a population-based cohort study. *QJM.* 2015; 108:397-403. [PubMed: 25352683]

151. *Wen Y.K., Chen M.L.* Crescentic glomerulonephritis associated with miliary tuberculosis. *Clin Nephrol.* 2009; 71:310-313.

152. *Jha V., Prasad N.* CKD and infectious diseases in Asia Pacific: challenges and opportunities. *Am J Kidney Dis.* 2016; 68:148-160.

153. *Viglietti D., Verine J., De Castro N. et al.* Chronic interstitial nephritis in an HIV type-1-infected patient receiving ritonavir-boosted atazanavir. *Antivir Ther.* 2011; 16:119-121.

154. *Kanzaki 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: 1543-1548.

155. *Cooper R.D., Wiebe N., Smith N. et al.* Systematic review and meta-analysis: renal safety of tenofovir disoproxil fumarate

in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis.* 2010; 51:496-505

156. *De Wit S., Sabin C.A., Weber R. et al.* Incidence and risk factors for new-onset diabetes in HIV-infected patients: the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) Study. *Diabetes Care.* 2008; 31(6):1224-1229.

157. *Seaberg E.C., Munoz A., Lu M. et al.* Association between highly active antiretroviral therapy and hypertension in a large cohort of men followed from 1984 to 2003. *AIDS.* 2005;19(9):953-960.

158. *Bergersen B.M., Sandvik L., Dunlop O. et al.* Prevalence of hypertension in HIV-positive patients on highly active retroviral therapy (HAART) compared with HAART-naïve and HIV-negative controls: Results from a Norwegian study of 721 patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2003; 22: 731-736.

159. *Crane H.M., Van Rompaey S.E., Kitabata M.M.* Antiretroviral medications associated with elevated blood pressure among patients receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2006; 20:1019-1026.

160. *Chow F.C.* HIV infection, vascular disease, and stroke. *Semin Neurol.* 2014; 34(1):35-46. doi: 10.1055/s-0034-1372341.

161. *Gameiro J., Fonseca J.A., Jorge S., Lopes J.A.* Acute kidney injury in HIV infected patients: a critical review. *HIV Med.* 2019; 20(2):77-87.

162. *Lopes J.A., Melo M.J., Raimundo M., Fragoso A., Antunes F.* Long-term risk of mortality for acute kidney injury in HIV-infected patients: a cohort analysis. *BMC Nephrol.* 2013; 14(1):32. DOI: 10.1186/1471-2369-14-32

163. *Ibrahim F., Naftalin C., Cheserem E. et al.* Immunodeficiency and renal impairment are risk factors for ВИЧ-associated acute renal failure. *AIDS.* 2010; 24: 2239-2244.

164. *Hsu C.Y., Ordonez J.D., Chertow G.M. et al.* The risk of acute renal failure in patients with chronic kidney disease. // *Kidney Int.* 2008; 74(1): 101-107.

165. *Chanla L.S., Eggers P.W., Star R.A., Kimmel P.L.* Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *N Engl J Med* 2014; 371:58-66.

166. *Choi A.I., Li Y., Parikh C. et al.* Long-term clinical consequences of acute kidney injury in the HIV infected. *Kidney Int.* 2010; 78(5):478-485. [PubMed: 20520594]

167. *Abraham A.G., Althoff K.N., Jing Y. et al.* End-stage renal disease among HIV-infected adults in North America. *Clin Infect Dis.* 2015; 60:941-949. [PubMed: 25409471]

168. *Jha V., Garcia-Garcia G., Iseki K. et al.* Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet.* 2013; 382:260-272. [PubMed: 23727169]

169. *Wong C., Gange S.J., Buchacz K. et al.* North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design (NA-ACCORD): First occurrence of diabetes, chronic kidney disease, and hypertension among North American HIV-infected adults, 2000-2013. *Clin Infect Dis.* 2017; 64:459-467. [PubMed: 28172581]

170. *Jotwani V., Li Y., Grunfeld C. et al.* Risk factors for ESRD in HIV-infected individuals: traditional and HIV-related factors. *Am. J. Kidney Dis.* 2012; 59:628-635.

171. *Ryom L., Mocroft A., Kirk O. et al.* Predictors of advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease in HIV-positive persons. *AIDS.* 2014; 28:187-199. [PMID: 24361680 DOI: 10.1097/QAD.0000000000000042]

172. *Feinstein M.J., Hsue P.Y., Benjamin L.A. et al.* Characteristics, Prevention, and Management of Cardiovascular Disease in People Living with HIV: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2019; 140: e98-e124.
173. *Flandre P., Pugliese P., Cuzin L. et al.* Risk Factors of Chronic Kidney Disease in HIV-Infected Patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6: 1700-1707. <https://doi.org/10.2215/CJN.09191010>
174. *Hsieh M.-H., Lu P.L., Kuo M.C. et al.* Prevalence of and Associated Factors with Chronic Kidney Disease in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients in Taiwan. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2015; 48(3):256-262. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2013.08.013>
175. *Freiberg M.S., Chang C.C., Kuller L.H. et al.* HIV infection and the risk of acute myocardial infarction. *JAMA Intern Med*. 2013; 173:614-22.
176. *Grinspoon S.K.* Cardiovascular Disease in HIV: Traditional and Nontraditional Risk Factors. *Top Antivir Med*. 2014; 22:676-679.
177. *Deeks S.G.* HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging. *Annu Rev Med*. 2011; 62:141-55.
178. *Martin J., Volberding P.* HIV and premature aging: A field still in its infancy. *Ann Intern Med*. 2010; 153:477-9.
179. *Angelovich T.A., Hearps A.C., Maisa A. et al.* Viremic and Virologically Suppressed HIV Infection Increases Age-Related Changes to Monocyte Activation Equivalent to 12 and 4 Years of Aging, Respectively. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015; 69:11-17.
180. *Pathai S., Bajjlan H., Landay A.L., High K.P.* Is HIV a model of accelerated or accentuated aging? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014; 69:833-42.
181. *Althoff K.N., McGinnis K.A., Wyatt C.M. et al.* Comparison of risk and age at diagnosis of myocardial infarction, end-stage renal disease, and non-AIDS-defining cancer in HIV-infected versus uninfected adults. *Clin Infect Dis*. 2015; 60:627-38.
182. *Capeau J.* Premature Aging and Premature Age-Related Comorbidities in HIV-Infected Patients: Facts and Hypotheses. *Clin Infect Dis*. 2011; 53:1127-9.
183. *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 Lond. Engl*. 2017; 31: 427-436. doi: 10.1097/QAD.0000000000001335.
184. *Schouten J., Wit F.W., Stolte I.G. et al.* Cross-sectional comparison of the prevalence of age associated comorbidities and their risk factors between HIV-infected and uninfected individuals: the AGEHIV cohort study. *Clin Infect Dis*. 2014; 59:1787-97.
185. *Pathai S., Bajjlan H., Landay A.L., High K.P.* Is HIV a model of accelerated or accentuated aging? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014; 69:833-42.
186. *High K.P., Brennan-Ing M., Clifford D.B. et al.* HIV and aging: state of knowledge and areas of critical need for research. A report to the NIH Office of AIDS Research by the HIV and Aging Working Group. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; 60 (Suppl 1):S1-S18.
187. *Lescure F-X., Fellahi S., Pialoux G. et al.* Prevalence of tubulopathy and association with renal function loss in HIV-infected patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2020; 35: 607-615.
188. *Althoff K.N., Justice A.C., Gange S.J. et al.* Virologic and immunologic response to HAART, by age and regimen class. *AIDS*. 2010; 24:2469-79.
189. *Sabin C.A., Smith C.J., d'Arminio Monforte A. et al.* Response to combination antiretroviral therapy: variation by age. *AIDS*. 2008; 22:1463-73.
190. *Viard J.P., Mocroft A., Chiesi A. et al.* Influence of age on CD4 cell recovery in human immunodeficiency virus-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy: evidence from the EuroSIDA study. *J Infect Dis*. 2001; 183:1290-4.
191. *Silverberg M.J., Leyden W., Horberg M.A. et al.* Older age and the response to and tolerability of antiretroviral therapy. *Arch Intern Med*. 2007; 167:684-91.
192. Centers for Disease Control and Prevention. Monitoring selected national HIV prevention and care objectives by using HIV surveillance data—United States and 6 U.S. dependent areas, 2015. HIV Surveillance Supplemental Report. 2017; 22(2):1-63. Published July 2017.
193. *Mocroft A., Lundgren J.D., Ross M. et al.* D:A:D study group; Royal Free Hospital Clinic Cohort; INSIGHT study group; SMART study group; ESPRIT study group. Development and validation of a risk score for chronic kidney disease in HIV infection using prospective cohort data from the D:A:D study. *PLoS Med*. 2015; 12: e1001809.
194. *El-Sadr W.M., Lundgren J., Neaton J.D. et al.* CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med*. 2006; 355:2283-96.
195. *Deeks S.G., Phillips A.N.* HIV infection, antiretroviral treatment, ageing, and non-AIDS related morbidity. *BMJ*. 2009; 338: a3172.
196. *Jotwani V., Li Y., Grunfeld C., Choi A.I., Shlipak M.G.* Risk Factors for ESRD in HIV-Infected Individuals: Traditional and HIV-Related Factors. *AJKD*. 2012; 59(5):628-635.
197. *Swanepoel C.R., Atta M.G., D'Agati V.D. et al.* and for Conference Participants Kidney disease in the setting of HIV infection: Conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2018; 93(3):545-559. doi:10.1016/j.kint.2017.11.007.
198. *Ando M., Yanagisawa N., Ajisawa A. et al.* A simple model for predicting incidence of chronic kidney disease in HIV infected patients. *Clin Exp Nephrol* 2011; 15: 242-247. DOI: 10.1007/s10157-010-0393-x
199. *Scherzer R., Gandhi M., Estrella M.M. et al.* A chronic kidney disease risk score to determine tenofovir safety in a prospective cohort of HIV-positive male veterans. *AIDS*. 2014; 28: 1289-1295. DOI:10.1097/QAD.0000000000000258

Дата получения статьи: 08.04.2020

Дата принятия к печати: 24.01.2021

Submitted: 08.04.2020

Accepted: 24.01.2021