



DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-5-394-400
УДК [616.98:578.828HIV]-06:616.61-002
EDN: KLLPEY



О.Н. Ветчинникова, В.П. Суслов, Я.А. Афанасьева, А.М. Фомин

ГБУЗ «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» Минздрава Московской области, Москва, Россия

ТЯЖЕЛОЕ СОЧЕТАННОЕ ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННОЙ ПАЦИЕНТКИ, ПОЛУЧАВШЕЙ АНТИРЕТРОВИРУСНУЮ ТЕРАПИЮ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

O.N. Vetchinnikova, V.P. Suslov, Ya.A. Afanas'eva, A.M. Fomin

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical and Research Institute, Moscow, Russia

Severe Combined Kidney Injury in an Hiv-Infected Patient Receiving Antiretroviral Therapy (Clinical Observation)

Резюме

Спектр почечной патологии у лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), многообразен. Успешное применение антиретровирусной терапии (АРВТ) сопряжено с нефротоксическим эффектом некоторых препаратов. Представляем клиническое наблюдение тяжелого сочетанного поражения почек — хронической и острой болезни почек (ХБП, ОБП) — у пациентки с ВИЧ-инфекцией стадия 3 (субклиническая), длительно принимавшей трехкомпонентную схему АРВТ (комбинированный препарат с фиксированной дозой рилпивирина гидрохлорид, тенофовира диспроксил фумарат, эмтрицитабина (эвиплер)) и имевшей на момент начала лечения нормальную почечную функцию (расчетная скорость клубочковой фильтрации 69 мл/мин/1,73м²). У пациентки регистрировалось постепенное нарастание креатинина крови, она не наблюдалась нефрологом, ей не проводилась коррекция АРВТ. Через два года зарегистрированы артериальная гипертензия и гиперазотемия (креатинин крови 718 мкмоль/л). С учетом постепенного нарастания креатинина крови и длительного проведения АРВТ диагностирован хронический тубулоинтерстициальный нефрит, ХБП 5 ст., начата заместительная почечная терапия перитонеальным диализом. Через 9 мес. отмечено стойкое снижение и стабилизация креатинина крови в диапазоне 210-190 мкмоль/л, что свидетельствовало о перенесенной ОБП. Представленное наблюдение демонстрирует возможность развития тяжелого сочетанного поражения почек — ХБП и ОБП при проведении АРВТ у ВИЧ-инфицированной пациентки. Регулярный мониторинг функции почек и динамическое наблюдение нефрологом необходимы для предотвращения и своевременного выявления повреждения почек у ВИЧ-инфицированных пациентов и коррекции АРВТ.

Ключевые слова: вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), антиретровирусная терапия, хроническая болезнь почек, острое повреждение почек/острая болезнь почек

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Соответствие принципам этики

Пациент дал согласие на опубликование данных лабораторных и инструментальных исследований в статье «Тяжелое сочетанное поражение почек у ВИЧ-инфицированной пациентки, получавшей антиретровирусную терапию» для журнала «Архив внутренней медицины», подписав информированное согласие

Статья получена 21.04.2024 г.

Одобрена рецензентом 10.07.2024 г.

Принята к публикации 27.08.2024 г.

Для цитирования: Ветчинникова О.Н., Суслов В.П., Афанасьева Я.А. и др. ТЯЖЕЛОЕ СОЧЕТАННОЕ ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННОЙ ПАЦИЕНТКИ, ПОЛУЧАВШЕЙ АНТИРЕТРОВИРУСНУЮ ТЕРАПИЮ (клиническое наблюдение). Архив внутренней медицины. 2024; 14(5): 394-400. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-5-394-400. EDN: KLLPEY

Abstract

Kidney injury in patients infected with the human immunodeficiency virus (HIV) has a diverse spectrum. Some antiretroviral therapy (ART) drugs have nephrotoxic effects. We present a clinical case of severe combined kidney injury — chronic kidney disease (CKD) and acute kidney disease (AKD) — in a patient with HIV infection. She was on long-term treatment with a fixed-dose combination of rilpivirine, tenofovir, and emtricitabine and had normal pre-treatment renal function (estimated glomerular filtration rate 69 mL/min/1.73m²). There was gradual increase in blood creatinine, but the patient did not visit a nephrologist and the ART was not changed. The patient was admitted to the nephrology department two years later because she had arterial hypertension and hyperazotemia (blood creatinine 718 µmol/L). Diagnosis: chronic tubulointerstitial nephritis, CKD G5 taking into account the gradual increase in blood creatinine during long-term ART. The patient was treated with peritoneal dialysis. There was persistent decrease and stabilization of blood creatinine (210-190 µmol/L) which indicated in AKD. The presented observation demonstrates that ART in an HIV-infected patient can lead to the development of severe combined chronic and acute kidney injury. HIV-infected patients receiving ART require regular monitoring of renal function and follow-up by a nephrologist

Key words: Human immunodeficiency virus (HIV), antiretroviral therapy, chronic kidney disease, acute kidney injury/acute kidney disease

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Conformity with the principles of ethics

The patient consented to the publication of laboratory and instrumental research data in the article « Severe Combined Kidney Injury in an Hiv-Infected Patient Receiving Antiretroviral Therapy» for the journal «The Russian Archives of Internal Medicine» by signing an informed consent

Article received on 21.04.2024

Reviewer approved 10.07.2024

Accepted for publication on 27.08.2024

For citation: Vetchinnikova O.N., Suslov V.P., Afanas'eva Ya.A. et al. Severe Combined Kidney Injury in an Hiv-Infected Patient Receiving Antiretroviral Therapy (Clinical Observation). The Russian Archives of Internal Medicine. 2024; 14(5): 394-400. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-5-394-400. EDN: KLLPEY

АД — артериальное давление; АРВТ — антиретровирусная терапия; ВИЧ — вирус иммунодефицита человека; ОКН — острый канальцевый некроз; ОПП — острое повреждение почек; ОБП — острая болезнь почек; ПД — перитонеальный диализ; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; ХБП — хроническая болезнь почек; CKD-EPI — Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

Введение

Распространенность поражений почек у лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), в зависимости от географического региона варьирует в широком диапазоне, а спектр заболеваний почек — многообразен. Он включает гломерулярную патологию почек, среди которой реже встречается классическая ВИЧ-ассоциированная нефропатия, а чаще — иммунокомплексная патология почек, характеризующаяся полиморфизмом морфологических изменений почечной ткани, а также тубулоинтерстициальные и сосудистые поражения почек. Почечная патология может иметь первичное происхождение, обусловленное прямым цитопатическим воздействием ВИЧ на почечную ткань, или опосредованное — вследствие непрерывной антигенной стимуляции, образования антител к белкам ВИЧ и формирование депозитов иммунных комплексов в почках; вторичное происхождение почечной патологии связано с наличием коморбидной патологии, присоединением инфекционных и неинфекционных заболеваний, проведением антиретровирусной терапии (АРВТ), приемом нефротоксических лекарственных средств других классов. Клинические проявления первичной и вторичной почечной патологии при ВИЧ-инфекции сходны и представлены острым нефритическим и/или нефротическим синдромом, снижением почечной функции, артериальной гипертензией [1, 2].

К настоящему времени широкое внедрение АРВТ привело к достижению значительных успехов в лечении ВИЧ-инфекции. Появлению целого ряда антиретрови-

русных препаратов существенно изменили и характер течение ВИЧ-инфекции, переведя её в хроническую форму, и прогноз заболевания. Вместе с тем успешное применение АРВТ у ВИЧ-инфицированных пациентов принесло с собой новые «нефрологические» проблемы, прежде всего, связанные с нефротоксическим эффектом отдельных антиретровирусных препаратов, а также увеличением сопутствующей неинфекционной патологии, ассоциированной с развитием хронической болезни почек (ХБП): артериальной гипертензии, сахарного диабета, других сердечно-сосудистых заболеваний. Проведение АРВТ может вызвать самые разнообразные поражения почек: острое повреждение почек (ОПП), острый и хронический тубулоинтерстициальный нефрит, кристалл-индуцированную внутриспечечную обструкцию, тубулопатии, реже — синдром Фанкони, почечный несахарный диабет, нефролитиаз [3-6].

Серьезной почечной патологией, участвовавшей у ВИЧ-инфицированных пациентов на фоне активного проведения АРВТ, является ОПП. По данным недавно опубликованных метаанализов и систематических обзоров, частота ОПП среди ВИЧ-позитивных пациентов в Китае составила 12,5%, в Африке почти вдвое выше — 23,35%, [7, 8]. В ряде случаев наблюдается длительная персистенция признаков ОПП, указывающая на развитие острой болезни почек (ОБП). ОПП, ОБП и ХБП зачастую тесно переплетены: ХБП может предшествовать острой патологии почек, или развивается и прогрессирует после перенесенного ОПП/ОБП. Относительный риск развития ОПП/ОБП при наличии

ХБП у ВИЧ-инфицированных лиц высок. ОПП/ОБП в условиях ВИЧ-инфекции сопряжено с опасными для жизни пациентов осложнениями и является важнейшей причиной их госпитализации и смертности. Пути остро возникшей почечной патологии изучены недостаточно, но исследования в этой области показывают, что к предрасполагающим факторам относят сам ВИЧ, плохой контроль за ВИЧ-инфекцией, пожилой возраст, низкий уровень гемоглобина, побочные эффекты АРВТ, наличие или присоединение сопутствующей патологии.

Один из вариантов ОПП/ОБП у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих лечение АРВТ, представлен острым тубулоинтерстициальным нефритом. Его развитие обусловлено иммунно-опосредованной реакцией на антивирусный препарат. Диагностическим критерием острого тубулоинтерстициального нефрита служит повышение уровня креатинина в крови, определяемое изолированно или в сочетании с клинической симптоматикой — лихорадкой, болями в животе или поясничной области, эозинофилией и эозинофиурией, иногда стойкой асептической лейкоцитурией. В отдельных случаях острый тубулоинтерстициальный нефрит может осложниться присоединением острого канальцевого некроза (ОКН). При морфологическом исследовании почечных биоптатов выявляются признаки интерстициального воспаления и тубулита [9, 10]. Как правило, после отмены препарата симптомы поражения почек регрессируют, и уровень креатинина в сыворотке крови через несколько недель возвращается к норме. Однако у некоторых пациентов были отмечены и необратимые изменения — постепенная утрата функции почек, возможно, вследствие трансформации острого тубулоинтерстициального нефрита в хронический тубулоинтерстициальный нефрит.

Тесная связь ВИЧ-инфекции и АРВТ с почечной патологией свидетельствует о необходимости проведения строгого нефрологического контроля и регулярного мониторинга почечной функции у ВИЧ-позитивных пациентов. Однако, как показывает реальная клиническая практика, не все ВИЧ-инфицированные пациенты, в том числе, получающие АРВТ, направляются на консультацию к нефрологу или находятся на диспансерном нефрологическом контроле. Представленное ниже клиническое наблюдение за ВИЧ-инфицированной пациенткой, получающей комбинированную АРВТ, приведшей к сочетанному поражению почек — ХБП и ОПП/ОБП — подтверждает сказанное.

Клиническое наблюдение

Пациентка С. 1963 г.р. Наследственность по заболеваниям почек неотягощена. Перенесенные заболевания: тонзиллэктомия, острый инфекционный гепатит, удаление липомы в левой подмышечной области, установка зубных имплантов. Беременности — 2 (роды — 1, аборт — 1). Вредные привычки: курит эпизодически (1-2 сигареты в день). Аллергические реакции отрицает. Вакцинирована от COVID-19.

Пациентка длительно страдает умеренно выраженной артериальной гипертензией с повышением артери-

ального давления (АД) до 140-150/90-100 мм рт. ст., по поводу которой эпизодически принимает антигипертензивные препараты (лозартан, нифедипин). Наблюдается у эндокринолога по поводу диагностированного несколько лет назад гипотиреоза, принимает левотироксин натрия 75 мкг/сут.

Со слов пациентки, в возрасте 56 лет случайно при обследовании для выполнения хирургической манипуляции (удаления липомы) диагностирована ВИЧ-инфекция стадия 3 (субклиническая). Назначена трехкомпонентная схема АРВТ, включающая два препарата из группы нуклеозидных/нуклеотидных ингибиторов фермента обратной транскриптазы (эмтрицитабин 200 мг, тенофовир дизопроксил фумарат 300 мг) в сочетании с ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы (рилпивирин гидрохлорид 27,5 мг) (комбинированный препарат «Эвиплера» 1 табл/сут). Через две недели от начала АРВТ появились отеки и боли в суставах верхних и нижних конечностей. Находилась на стационарном лечении по месту жительства с диагнозом «Первичный генерализованный остеоартроз». Общий анализ крови: гемоглобин 151 г/л, лейкоциты $5,5 \times 10^9$ /л, СОЭ 25 мм/час. Общий анализ мочи без патологии. Биохимический анализ крови: креатинин 82 мкмоль/л, расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) 69 мл/мин/1,73 м², мочевины 5,0 ммоль/л, мочевая кислота 435 мкмоль/л, общий белок 81 г/л, холестерин 4,7 ммоль/л, сахар 4,9 ммоль/л, билирубин 10 мкмоль/л, аспаратаминотрансфераза 28 Ед/л, аланинаминотрансфераза 43 Ед/л, С-реактивный белок 196 мг/л. Ультразвуковое исследование (УЗИ) печени, почек: гепатомегалия, жировой гепатоз, диффузные изменения поджелудочной железы, почек. Рентгенография кистей: признаки артроза мелких суставов. Проводилось лечение дексаметазоном (1 мг/сут, парентерально), преднизолоном (25 мг/сут с последующим снижением до полной отмены), нестероидными противовоспалительными препаратами с улучшением: исчезли отеки, артралгии.

Пациентка наблюдается в «Центре по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями». Продолжена АРВТ комбинированным препаратом «Эвиплера», проводилось плановое лабораторное обследование: количество CD4+ Т-лимфоцитов стабильно более 200 клеток/мкл, РНК ВИЧ менее 4000 копий/мл. Пациентка отмечала, что регистрировалось постепенное увеличение креатинина до 90-150-200 мкмоль/л (pСКФ 61-33-24 мл/мин/1,73 м²); смена схемы АРВТ не произведена; пациентка нефролога не посетила.

Значительное ухудшение состояния отмечено через 2 года от начала АРВТ: нарастающая слабость, боли в эпи- и мезогастррии, тошнота, эпизоды повторной рвоты, устойчивое повышение АД до 170/100 мм рт.ст. Осмотрена терапевтом, диагностировано обострение хронического панкреатита, активность альфа-амилазы крови повышена незначительно — 127 ед/л (норма 28-100 ед/л). Пациентка консультирована инфекционистом, выполнено лабораторное обследование. Общий анализ крови: гемоглобин 132 г/л; лейкоциты $6,7 \times 10^9$ /л; тромбоциты 235×10^9 /л; биохимический анализ крови: креатинин

718 мкмоль/л, мочеви́на 18 ммоль/л. Произведена замена комбинированного препарата «Эвиплера» на долу-тегравир 50 мг/сут и доравирин 100 мг/сут. Пациентка консультирована нефрологом и направлена на госпита-лизацию в отделение диализа.

На момент госпитализации состояние средней тяже-сти. Рост 167 см, вес 70 кг (индекс массы тела 27,3 кг/м²). АД — 150/90 мм рт. ст. Тоны сердца ясные, ритм пра-вильный, частота сердечных сокращений 76 в мин. Диурез 1,5 л/сут. Общий анализ крови: умеренная ане-мия, нормальная лейкоцитарная формула; общий ана-лиз мочи: относительная плотность 1008, белок 0,5 г/л, лейкоциты, эритроциты 1 в п/зр. При биохимическом исследовании крови подтверждена гиперазотемия, выявлен метаболический ацидоз: рН 7,23, бикарбонат 17,6 ммоль/л, лактат 0,7 ммоль/л. УЗИ почек: положе-ние, форма обычные, размеры в пределах нормы (дли-на 198 мм, ширина 51 мм), контуры ровные, четкие, паренхима средней эхогенности, толщиной до 16 мм, дифференциация на слои сохранена, сосудистый ри-сунк умеренно обеднен, прослеживается до капсулы, чашечно-лоханочная система не расширена, конкре-ментов достоверно не выявлено. УЗ-доплерография почечных сосудов: данных за стеноз нет.

Учитывая постепенное нарастание сывороточно-го креатинина на фоне длительной АРВТ, включающей препараты с нефротоксическим эффектом, причиной ухудшения состояние пациентки определен хрониче-ский тубулоинтерстициальный нефрит, ХБП 5 ст. Им-плантирован перитонеальный катетер, пациентка введе-на в программу автоматизированного перитонеального диализа (ПД) в ежесуточном режиме 20 л низкоосмо-лярным и среднеосмолярным раствором. В тесте пери-тонеального равновесия по соотношению концентраций креатинин в диализате и плазме (креатинин диализа-та/креатинин плазмы=0,53) установлены средненизкие транспортные свойства брюшины. Программа ПД была стабильно адекватной по выведению азотистых метабо-литов и жидкости: общий клиренс мочевины 2,3-2,5/нед., общий клиренс креатинина 63-83 мл/нед., ультрафиль-трация 0,5-0,7 л/сут, остаточный диурез 1,0-1,2 л/сут. Динамика лабораторных показателей пациентки С. за период наблюдения представлена в таблице.

Состояние пациентки на лечении ПД оставалось удовлетворительным. Вес 70 кг, стабилен. АД 130-135/80-85 мм рт.ст. на фоне комбинированной антигипер-тензивной терапии (лозартан 50 мг/сут, амлодипин 5 мг/сут, бисопролол 5 мг/сут). Через три месяца после

Таблица. Динамика результатов лабораторного обследования пациентки С.
Table. Dynamics of laboratory examination results of patient S.

Содержание в крови/ Blood parameter	Перед началом ПД/ Before starting peritoneal dialysis	Лечение ПД, мес./ Peritoneal dialysis treatment, months				После отмены ПД, мес./ After peritoneal dialysis treatment, months				
		1	3	6	9	1	3	6	12	18
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	114	95	105	121	125	123	141	146	145	136
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л Leucocytes, ×109/L	5,9	6,6	7,6	9,2	8,7	8,1	8,7	7,8	8,8	7,2
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л Platelets, ×109/L	347	355	336	459	278	394	327	326	304	300
Калий, ммоль/л Potassium, mmol/L	4,0	3,8	4,0	4,5	4,4	4,4	4,5	4,7	4,4	5,1
Общий белок, г/л Total protein, g/L	77	70	76	81	73	73	77	84	76	82
Альбумин, г/л Albumin, g/L	39	38	41	41	40	39	47	49	45	47
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, μmol/L	570	481	455	359	233	186	180	186	167	201
Мочевина, ммоль/л Urea, mmol/L	18,8	18,4	19,1	8,9	8,1	5,0	6,0	6,3	7,2	9,3
Мочевая кислота, мкмоль/л Uric acid, μmol/L	284	389	300	323	334	335	376	409	347	354
Аланинаминотрансфераза, ед/л Alanineaminotransferase, U/L	19	10	15	11	13	17	15	14	15	31
Аспартатаминотрансфераза, ед/л Aspartateaminotransferase, U/L	8	6	9	7	8	10	9	11	9	20
Холестерин общ., ммоль/л Cholesterol, mmol/L	5,2	5,8	8,1	8,3	8,7	7,6	6,0	4,9	4,6	4,8
Кальций общий, ммоль/л Calcium total, mmol/L	2,45	2,2	2,62	2,61	2,51	2,46	2,47	2,59	2,57	2,35
Фосфор, ммоль/л Phosphorus, mmol/L	1,38	1,65	1,53	1,62	1,23	1,27	1,19	1,27	1,15	1,32
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/L	5,3	4,4	5,3	6,0	6,1	5,8	5,2	6,1	5,4	5,1

Примечание. ПД — перитонеальный диализ

начала ПД зарегистрировано увеличение сывороточной концентрации холестерина до 8,1 ммоль/л, холестерина липопротеидов низкой плотности 4,6 ммоль/л, триглицеридов 5,0 ммоль/л, снижение холестерина липопротеидов высокой плотности 0,83 ммоль/л. Назначен розувастатин 5 мг/сут (безопасность розувастатина была изучена в исследовании AURORA у пациентов на гемодиализе [11] и в исследовании фармакокинетического профиля у пациентов на ПД [12]). АРВТ продолжалась в прежнем объеме, согласно рекомендации инфекциониста. Через 9 мес. лечения ПД отмечено стойкое снижение креатинина и мочевины крови, регрессия анемии, нормализация сывороточного фосфора, холестерин липопротеидов низкой плотности снизился до 3,5 ммоль/л, триглицериды — до 4,1 ммоль/л; холестерин липопротеидов высокой плотности повысился до 1,1 ммоль/л. Отмечалась гипостенурия, протеинурия 320 мг/сут, мочевого осадок в норме. Пациентке прекращена программа ПД. Пациентка выписана из отделения диализа с диагнозом: Основное заболевание. Хронический тубулоинтерстициальный нефрит лекарственного генеза. Хроническая болезнь почек С4, А3. Гипертоническая болезнь 3 стадии, неконтролируемая артериальная гипертензия. Дислипидемия. Протеинурия. Риск сердечно-сосудистых осложнений 4 (очень высокий). Целевое АД менее 130/80 мм рт. ст. Сопутствующие заболевания: ВИЧ-инфекция стадия 3 (субклиническая). Состояние после острой болезни почек и проведения перитонеального диализа. Первичный гипотиреоз, медикаментозная компенсация.

Пациентке даны рекомендации по проведению нефропротективной терапии, направленной на устранение/снижение действия основных модифицируемых факторов риска, ассоциированных с прогрессированием дисфункции почек:

- Ограничение потребления белка до 0,5–0,6 г/кг/сут с заменой доли животного белка растительным, хлорида натрия до 5 г/сут., калия до 2–3 г/сут, фосфора до 800–1000 мг/сут за счет потребления животного белка с фосфорно-белковым коэффициентом, не превышающем 12–14 мг/кг и отказа от продуктов с фосфат-содержащими добавками, а также продуктов, богатых пуринами;
- Строгий контроль АД с поддержание целевого уровня до 125/75 мм рт. ст. — прием антигипертензивных препаратов лозартана 50–100 мг/сут, бисопролола 5 мг/сут.
- Коррекция дислипидемии — прием аторвастатина 20 мг/сут (динамика состояния липидного спектра, активности аланин- и аспартатаминотрансфераз, креатинфосфокиназы)

Рекомендовано также диспансерное наблюдение у нефролога и в центре диализа с ежеквартальным исследованием общего и биохимического анализа крови (гемоглобин, креатинин, мочевина, мочевая кислота, электролиты крови, альбумин, ферритин/насыщение трансферрина, паратиреоидный гормон).

На протяжении первого года после прекращения ПД отмечалась стабилизация креатинина крови, который,

тем не менее, оставался стойко повышенным — 186–167 мкмоль/л (рСКФ 24–28 мл/мин/1,73 м²), нормализация остальных биохимических параметров крови; диурез 3,1 л/сут., общий анализ мочи: отн. плотность 1006, белок 0,1 г/л, эритроциты, лейкоциты < 1 в п/зр. Через полтора года (май 2024 г.) после прекращения ПД зарегистрировано дальнейшее снижение почечной функции (креатинин 201 мкмоль/л, рСКФ 23 мл/мин/1,73 м²); наличие дислипидемии: холестерин липопротеидов низкой плотности 2,4 ммоль/л, холестерин липопротеидов высокой плотности 1,05 ммоль/л, триглицериды 3,3 ммоль/л. Продолжена нефропротективная терапия и динамическое наблюдение нефрологом.

Пациентка остается под наблюдением инфекциониста. Результат последнего обследования (май 2024 г.): CD4+ Т-лимфоциты 1116 клеток/мкл (42 %), вирусная нагрузка менее 40 копий/мл; схема АРВТ продолжена без модификации: доравирин 100 мг/сут и долутегра-вир 50 мг/сут.

Обсуждение

В настоящее время ХБП стала одной из наиболее частых неинфекционных сопутствующих заболеваний у длительно болеющих ВИЧ-инфекцией и получающих комбинированную АРВТ. Такая ситуация свидетельствует о необходимости регулярного наблюдения и обследования ВИЧ-позитивных пациентов у нефролога, однако наша пациентка попала в поле зрения специалиста через два года от начала АРВТ в состоянии тяжелой гиперазотемии. Страдала ли пациентка ХБП вследствие существования у неё артериальной гипертензии на момент диагностики ВИЧ-инфекции? Скорее всего, нет, поскольку через две недели от начала АРВТ в условиях стационарного обследования она имела нормальный общий анализ мочи и рСКФ >60 мл/мин/1,73 м², хотя исследование альбуминурии ей не проводилось.

Развитие и прогрессирование ХБП у ВИЧ-инфицированных лиц сопряжено с действием совокупности факторов, среди которых: (1) социодемографические, (2) непосредственно связанные с ВИЧ, (3) коморбидная неинфекционная патология, (4) коинфекции и (5) побочное действие лекарственных препаратов [13]. Наблюдение за пациенткой, свидетельствует, что главная роль в развитие почечной недостаточности принадлежит АРВТ. Склонность к почечному повреждению на фоне АРВТ возрастает при (1) определенном соматическом статусе — в данном случае женский пол, наличие артериальной гипертензии и, позже, перенесенная ОБП, (2) клинических особенностях ВИЧ-инфекции — прогрессирующее течение со снижением CD4+ Т-лимфоцитов и нарастанием вирусной нагрузки, что отсутствовало у нашей пациентки и (3) использовании некоторых лекарственных схем — одновременное применение нескольких лекарственных препаратов с нефротоксическим эффектом в течение длительного времени. Именно последний фактор — применение комбинированного препарата, содержащего тенофовир дизопроксил фумарат с сильнодействующим нефротоксическим эффектом вследствие

почечной элиминации и очень малой связи с белками плазмы, и рилпивирин, вызывающий канальцевые дисфункции — привело к развитию почечной недостаточности у наблюдаемой пациентки [4, 14].

Исследования демонстрируют, что включение тенофовира дизопроксил фумарата в схемы АРВТ может привести к развитию серьезных побочных нефротоксических эффектов: хронического тубулоинтерстициального нефрита со снижением рСКФ, токсического поражения проксимальных канальцев и ОКН, синдрома Фанкони, нефрогенного несахарного диабета. Вероятность почечной дисфункции у леченных тенофовиром увеличивается в старшем возрасте при наличии анемии, более низком базовом уровне рСКФ и более высокой вирусной нагрузке [6, 10, 15, 16]. Хотя пациентка не имела перечисленных факторов риска за исключением возраста более 50 лет, у нее развилось сочетанное поражение почек. Постепенное нарастание креатинина и высокий уровень азотемии при госпитализации в большей степени свидетельствовали в пользу формирования хронического тубулоинтерстициального нефрита и ХБП. Динамическое наблюдение за пациенткой и частичное восстановление почечной функции при длительном проведении перитонеального диализа дают основание предположить присоединение тяжелого ОКН и развитие ОБП. Очень вероятно, что проведение биопсии почки позволило бы диагностировать сочетание ХБП и ОБП, но, в силу тяжести состояния пациентки, необходимости срочного начала диализной терапии и клинически не установленной целесообразности её выполнения при тенофовир-ассоциированном повреждении почек, биопсия не была выполнена [17]. Таким образом, длительная АРВТ препаратами с нефротоксическим эффектом у ВИЧ-инфицированной пациентки привела к формированию ХБП, на фоне которой развилась ОБП. Наличие ХБП подтверждается стойким сохранением утраты функции почек после разрешения ОБП. Очень вероятно, что раннее выявление увеличения креатинина крови и изменение схемы АРВТ привели бы к полному регрессу почечного поражения или предотвратили бы развитие ОБП и дальнейшее прогрессирование ХБП.

Накопленный за многие годы опыт реальной клинической практики и результаты научных исследований убедительны: ВИЧ-инфекция, АРВТ и почечная патология тесно связаны [1, 2, 5, 13, 17]. В случае первичной диагностики ВИЧ-инфекции и планирования АРВТ у пациентов оцениваются маркеры почечного повреждения (мочевой осадок, альбуминурия/протеинурия), исходная функция почек (рСКФ) и факторы риска развития почечного заболевания. При нормальном функционировании почек и отсутствии факторов риска нефрологическое обследование выполняется ежегодно, при сниженной функции почек, наличии факторов риска, а также включении в схему АРВТ тенофовира или атазанавира чаще — дважды-четырежды в год. Наряду с исследованием функционального состояния почек, маркеров почечного повреждения, проводится мониторинг АД, параметров углеводного и липидного обмена [13, 17].

ВИЧ-инфицированные пациенты с диагностированной ХБП нуждаются в совместном диспансерном наблюдении инфекционистом и нефрологом. «Инфекционная» составляющая совместного ведения таких пациентов включает коррекцию и правильный выбор схемы АРВТ с учетом функции почек. Пациентам со значительным снижением рСКФ назначение комбинированных противовирусных средств с фиксированным содержанием активных веществ, обладающих нефротоксическим эффектом, нецелесообразно. «Нефрологическая» тактика определяется причиной, приведшей к возникновению ХБП, степенью и скоростью снижения почечной функции, а также характером присоединившихся осложнений, свойственных ХБП. Важное место занимает нефропротективная терапия, направленная на замедление прогрессирования ХБП и предупреждение развития сердечно-сосудистой патологии и других осложнений. Наряду с общепринятыми рекомендациями (диетические ограничения), нефропротективная терапия у ВИЧ-инфицированных пациентов имеет некоторые особенности. Указывается на необходимость поддержания целевого АД на уровне 125/75 мм рт. ст., назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов к рецептору ангиотензина II, независимо от величины АД, а также статинов при высоком сердечно-сосудистом риске [17-19].

Заключение

ВИЧ-инфицированные пациенты, получающие АРВТ препаратами с нефротоксическим эффектом, подвержены высокому риску развития поражения почек — ХБП и ОПП/ОБП. Регулярный лабораторный мониторинг и динамическое наблюдение нефрологом будут способствовать раннему выявлению почечной дисфункции и своевременному проведению коррекции схемы АРВТ, что обеспечит восстановление почечной функции, предотвратит развитие ОПП/ОБП, формирование и прогрессирование до поздних стадий и осложнений ХБП.

Вклад авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Ветчинникова О.Н.: разработка дизайна, научная консультация, написание и редактирование текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, взаимодействие с редакцией в процессе подготовки публикации к печати

Сулов В.П.: обзор публикаций по теме статьи, написание клинического случая

Афанасьева Я.А.: ведение пациентки, предоставление клинического материала

Фомин А.М.: обзор публикаций по теме статьи, написание и редактирование текста рукописи

Author Contribution

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Vetchinnikova O.N.: design development, scientific consultation, writing and editing the text of the manuscript, review of publications on the topic of the article, interaction with the editors in the process of preparing the publication for publication

Suslov V.P.: review of publications on the topic of the article, writing a clinical case

Afanasyeva Ya.A.: patient management, provision of clinical material

Fomin A.M.: review of publications on the topic of the article, writing and proofreading the text of the manuscript

Список литературы / References:

- 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. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_98_19.
- Diana N.E., Naicker S. The changing landscape of HIV-associated kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2024 May; 20(5):330-346. doi: 10.1038/s41581-023-00801-1. Epub 2024 Jan 25.
- Gao H., Zhang J., Yang X. et al. The incidence and dynamic risk factors of chronic kidney disease among people with HIV. *AIDS*. 2023; 37(12): 1783-1790. doi: 10.1097/QAD.0000000000003662.
- Penner J., Ombajo L.A., Otieno D. et al. High rates of kidney impairment among older people (≥ 60 years) living with HIV on first-line antiretroviral therapy at screening for a clinical trial in Kenya. *PLoS One*. 2023; 18(6): e0285787. doi: 10.1371/journal.pone.0285787.
- McLaughlin M.M., Guerrero A.J., Merker A. Renal effects of non-tenofovir antiretroviral therapy in patients living with HIV. *Drugs Context*. 2018; 7: 212519. doi: 10.7573/dic.212519.
- Zilwa N., Mpejane O., Mehboob G. et al. Fanconi syndrome, diabetes insipidus, and acute kidney injury due to tenofovir disoproxil fumarate: A case report. *Antivir Ther*. 2023; 28(3): 13596535231186727. doi: 10.1177/13596535231186727.
- Shi R., Chen X., Lin H. et al. Incidence of impaired kidney function among people with HIV: a systematic review and meta-analysis. *BMC nephrology*. 2022; 23(1): 107. doi: 10.1186/s12882-022-02721-x
- Azagew A.W., Abate H.K., Ferede Y.M. et al. Acute kidney injury and its predictors among HIV-positive patients in Africa: Systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2024; 19(2): e0298302. doi: 10.1371/journal.pone.0298302
- Gameiro J., Fonseca J.A., Jorge S. et al. Acute kidney injury in HIV infected patients: a critical review. *HIV Med*. 2019; 20(2): 77-87. doi: 10.1111/hiv.12685.
- Конакова И.Н., Дунаева Н.В., Воробьева О.А. Тяжелое повреждение почек, опосредованное тенофовира дизопроксила фумаратом. Клинический пример. *Нефрология и диализ*. 2021; 23(1): 99-105. doi: 10.28996/2618-9801-2021-1suppl-99-105
- Konakova I.N., Dunaeva N.V., Vorobyeva O.A. Tenofovir disoproxil fumarate induced severe kidney injury. Case report. *Nephrology and Dialysis*. 2021; 23(1): 99-105. doi: 10.28996/2618-9801-2021-1suppl-99-105 [In Russian].
- Fellström B.C., Jardine A.G., Schmieder R.E. et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *New Engl J Med*. 2009; 360(14): 1395-1407. doi: 10.1056/NEJMoa0810177
- Bologa R., Levine D., Parker T. et al. Pharmacokinetics of rosuvastatin in patients with end-stage kidney disease undergoing peritoneal dialysis. *Clin Nephrol*. 2009; 72(6):437-441. doi: 10.5414/cnp72437.
- 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. doi: 10.1016/j.kint.2017.11.007
- Doshi S., Ucanda M., Hart R. et al. Incidence and risk factors for renal disease in an outpatient cohort of HIV-infected patients on antiretroviral therapy. *Kidney Int Rep*. 2019; 4: 1075-1084. doi: 10.1016/j.ekir.2019.04.024.
- Suzuki S., Nishijima T., Kawasaki Y. et al. Effect of Tenofovir disoproxil fumarate on incidence of chronic kidney disease and rate of estimated glomerular filtration rate decrement in HIV-1-infected treatment-naïve Asian patients: Results from 12-year observational cohort. *AIDS Patient Care STDS*. 2017; 31(3): 105-112. doi: 10.1089/apc.2016.0286.
- Liu F., Wang Y., Liu H. et al. Determinants and incidence of chronic kidney disease with Tenofovir-based antiretroviral therapy regimens: A cohort study in HIV-infected adults in South China. *Curr HIV Res*. 2022; 20(3): 242-250. doi: 10.2174/1570162X20666220428105300.
- Волгина Г.В., Гаджикулиева М.М. Национальные клинические рекомендации «Хроническая болезнь почек у ВИЧ-инфицированных пациентов (причины, диагностика, принципы ведения)». *Нефрология и диализ*. 2016; 18(3): 251-272.
- Volgina G.V., Gadzhikulieva M.M. Chronic kidney disease in HIV-infected patients (causes, diagnosis, principles of management). *Nephrology and dialysis*. 2016; 18(3): 251-272. [In Russian].
- Смирнов А.В., Ватазин А.В., Добронравов В.А. и соавт. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). *Нефрология*. 2021; 25(5): 10-84. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-5-10-84
- Smirnov A.V., Vatazin A.V., Dobronravov V.A. et al. Clinical recommendations. Chronic kidney disease (CKD). *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2021; 25(5): 10-84. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-5-10-84. [In Russian].
- Бойцов С.А., Погосова Н.В., Аншелес А.А. и соавт. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2023; 28(5): 5452. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5452. EDN EUDWYG
- Boytsov S.A., Pogosova N.V., Ansheles A.A. et al. Cardiovascular prevention 2022. Russian national guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2023; 28(5): 5452. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5452. EDN EUDWYG. [In Russian].

Информация об авторах

Ветчинникова Ольга Николаевна — доктор медицинских наук, Старший научный сотрудник отделения трансплантации почки ГБУЗ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, e-mail: olg-vetchinnikova@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1888-8090>

Суслов Владимир Прокопьевич — к.м.н., Заведующий отделением диализа ГБУЗ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, e-mail: vpsuslov@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0002-8347-6022>

Афанасьева Яна Александровна — Врач отделения диализа ГБУЗ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, e-mail: rikara_@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0004-8176-3030>

Фомин Александр Михайлович — д.м.н., Ведущий научный сотрудник отделения хирургической гемокоррекции и детоксикации ГБУЗ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, e-mail: amf05@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6010-9583>

Information about the authors

Olga N. Vetchinnikova — Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher, Department of Kidney Transplantation, State Budgetary Healthcare Institution MONIKI named after M.F. Vladimirovsky, Moscow, e-mail: olg-vetchinnikova@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1888-8090>

Vladimir P. Suslov — Candidate of Medical Sciences, Head of the Dialysis Department of the State Budgetary Healthcare Institution MONIKI named after M.F. Vladimirovsky, Moscow, e-mail: vpsuslov@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0002-8347-6022>

Yana A. Afanasyeva — Doctor of the dialysis department of the State Budgetary Healthcare Institution MONIKI named after M.F. Vladimirovsky, Moscow, e-mail: rikara_@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0004-8176-3030>

Alexander M. Fomin — MD, PhD, Leading researcher, Department of surgical hemocorrection and detoxification, State Budgetary Healthcare Institution MONIKI named after M.F. Vladimirovsky, Moscow, e-mail: amf05@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6010-9583>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author