

Национальные клинические рекомендации

**ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК
У ВИЧ- ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ
(ПРИЧИНЫ, ДИАГНОСТИКА, ПРИНЦИПЫ ВЕДЕНИЯ)**

Рабочая группа:

Волгина Г.В. – профессор кафедры Нефрология ФДПО ГБОУ
ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава
России, д.м.н., профессор (*Москва*)

Гаджикулиева М.М. - профессор кафедры инфекционных болезней и
эпидемиологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.
Евдокимова Минздрава России, д.м.н. (*Москва*)

2015

Оглавление

Сокращения и условные обозначения	3
Введение	5
Раздел I. Эпидемиология хронической болезни почек при ВИЧ-инфекции	6
Раздел II. Этиология, структура, патогенез хронической болезни почек при ВИЧ-инфекции	7
2.1 Заболевания почек, обусловленные прямым или опосредованным действием ВИЧ	8
2.1.1 ВИЧ-ассоциированная нефропатия	8
2.1.2 Иммунокомплексные гломерулонефриты	9
2.1.3 ВИЧ-ассоциированная тромботическая микроангиопатия	10
2.2 Вторичные поражения почек	11
Раздел III. Скрининг почечного повреждения при ВИЧ-инфекции.	13
Раздел IV. Диагностика характера почечного повреждения	17
Раздел V. Мониторинг хронической болезни почек у ВИЧ-инфицированных пациентов	19
Алгоритм динамического наблюдения ВИЧ-инфицированных пациентов с хронической болезнью почек	20
Раздел VI. Принципы ведения ВИЧ-инфицированных пациентов с хронической болезнью почек	21
6.1 Антиретровирусная терапия у ВИЧ-инфицированных пациентов с хронической болезнью почек	21
6.2 Профилактика прогрессирования хронической болезнью почек при ВИЧ-инфекции	25
6.3 Заместительная почечная терапия при терминальной почечной недостаточности у ВИЧ-инфицированных пациентов	28
Заключение	30
Литература	31

Сокращения и условные обозначения

АГ	- артериальная гипертензия
АД	- артериальное давление
АРВП	- антиретровирусные препараты
АРВТ	- антиретровирусная терапия
ВИЧ	- вирус иммунодефицита человека
ВИЧ-АН	- ВИЧ-ассоциированная нефропатия
ЗПТ	- заместительная почечная терапия
иАПФ	- ингибитор ангиотензин I-превращающего фермента
БРА	- ингибитор блокаторов АТ1-рецепторов ангиотензина II
ИКГН	- иммунокомплексный гломерулонефрит
ИП	- ингибиторы протеазы
ЛП	- лекарственный препарат
MDRD	- Modification of Diet in Renal Disease Study
НИОТ	- нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
ННИОТ	- ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
НПВС	- нестероидные противовоспалительные средства
ОПП	- острое почечное повреждение
рСКФ	- расчетная скорость клубочковой фильтрации
Scr	- сывороточный креатинин
СД	- сахарный диабет
СКВ	- системная красная волчанка
СКД-ЕПИ	- Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
СКФ	- скорость клубочковой фильтрации
СПИД	- синдром приобретенного иммунодефицита
ТМА	- тромботическая микроангиопатия
ТП	- трансплантация почки
ТПН	- терминальная хроническая почечная недостаточность
ХБП	- хроническая болезнь почек
ЦИК	- циркулирующие иммунные комплексы

Введение

Инфицирование вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) с последующим развитием синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД) увеличивается с тревожной скоростью. На сегодняшний день более 33 миллионов человек в мире инфицированы ВИЧ, и ежегодно регистрируются более 2 миллионов смертей, обусловленных СПИДом. Большинство случаев ВИЧ-инфекции наблюдаются в странах Африки, но беспокойство вызывают эпидемии в Китае, Индии, странах Карибского бассейна, Юго-Восточной Азии. В Российской Федерации количество зарегистрированных ВИЧ-инфицированных лиц составляет 933.000 и ежегодно увеличивается на 10%.

Рост популяции ВИЧ-инфицированных лиц является отражением двух процессов: высокой частотой возникновения новых случаев инфицирования ВИЧ и эффективностью антиретровирусной терапии (АРВТ) в подавлении репликации вируса, предотвращении заболеваний, связанных с ВИЧ, улучшении качества и продолжительности жизни.

Однако, по данным ЮНЭЙДС и ВОЗ, ВИЧ-ассоциированные заболевания будут оставаться одной из лидирующих причин смерти в ближайшие десятилетия и, по-прежнему, играть существенную роль в мировых показателях смертности. Это определено как особенностью многолетнего течения ВИЧ-инфекции с более высоким риском развития вторичных и сопутствующих заболеваний, клинически связанных с прогрессирующим снижением иммунитета, поражением различных органов и систем, в том числе и почек, увеличением на всех стадиях ВИЧ-инфекции неинфекционных сопутствующих заболеваний, характерных для общей популяции.

Заболевания почек среди ВИЧ-инфицированных пациентов обусловлены многочисленными причинами с широким спектром клинических проявлений от острого почечного повреждения (ОПП) до хронической болезни почек (ХБП) с развитием конечной стадии заболевания почек - терминальной почечной недостаточности (ТПН), требующей проведения дорогостоящей заместительной почечной терапии (ЗПТ) диализом или трансплантацией почки, повышением риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Это определяет необходимость выявления повреждения почек на ранних стадиях ВИЧ-инфекции, междисциплинарного подхода к динамическому наблюдению и лечению данной категории лиц целью предотвращения неблагоприятных исходов на более поздних.

Несмотря на отсутствие рандомизируемых контролируемых исследований, лечение заболеваний почек при ВИЧ и ведение таких пациентов в настоящее время основывается на общих медицинских рекомендациях. Данные рекомендации предназначены для унификации подходов к выявлению, диагностике, ведению ВИЧ-позитивных пациентов с ХБП и созданию предпосылок решения этих важных задач здравоохранения.

Раздел I. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Рекомендация 1.1

ВИЧ-инфицированные пациенты относятся к группе высокого риска развития заболеваний почек на всех стадиях ВИЧ-инфекции.

Комментарий

Истинную распространенность ХБП и спектр поражений почек у ВИЧ-инфицированных лиц на различных стадиях ВИЧ-инфекции трудно оценить. Частота всех вариантов поражения почек при ВИЧ-инфекции варьирует в диапазоне 8,5-35% в США, 6-48,5% в странах Африки и от 3,5 до 17% в странах Европы. Различия в эпидемиологии заболеваний почек при ВИЧ-инфекции связаны с географическими различиями, социально-экономическим статусом стран, исследуемой популяцией, расовой принадлежностью, генетической предрасположенностью, возрастным и половым составом, наличием коморбидных заболеваний, используемыми критериями диагностики (табл. 1).

Таблица 1

Частота хронической болезни почек у пациентов с ВИЧ-инфекцией по данным международных исследований

Страна	Авторы, год	Число пациентов (n)	Критерий ХБП	Частота, %
США	Kimmel P. et al., 1993	505	Протеинурия	29,8
	Crowwley S. et al., 2001	49	Протеинурия	14
	Szzech L. et al., 2004	2057	Протеинурия	32,6
	Choi A. et al., 2007	12315	СКФ	8,5
	Fernando SK. et al., 2008	474	ХБП 1-5 ст. ХБП \geq 3 ст.	23,7 9,7
Африка	Han T.M., 2006	615	Протеинурия	7,3
	Wools-Kaloustian K., 2007	373	Протеинурия	6,2
Европа	Mocroft A. et al., 2007	4474	СКФ	4,7
Швейцария	Hailer mariam S. et al., 2001	239	Протеинурия	18
Норвегия	Baekken M. et al., 2008	459	Протеинурия	8,7
Испания	Otero A. et al., 2010	2246	СКФ \pm протеинурия	9,16
Италия	Calza L. et al., 2013	894	СКФ \pm протеинурия	21,3
Китай	Cheung C.Y. et al., 2007	322	Протеинурия	13,7
			ХБП 1-5 ст.	16,8
			ХБП \geq 3 ст.	5,6
Индия	Janakiraman H. et al., 2008	104	Протеинурия	27
Япония	Yanagisawa N. et al., 2011	732	Альбуминурия	17,6
			Протеинурия	9,5
			ХБП	15,4
			ХБП \geq 3 ст.	9,7
	Muramatsu T. et al., 2013	1482	Альбуминурия /СКФ	12,9
Гон Конг	Cheung C.M.Y. et al., 2007	322	СКФ \pm протеинурия	16,8

Так, частота ХБП, установленная на основании снижения СКФ <60 мл/мин/1,73 м², в Северной Америке и Европе варьирует от 4,7% до 9,7% и значительно возрастает при определении ХБП на основании двух маркеров повреждения почек (СКФ и альбуминурии/протеинурии). По данным эпидемиологических исследований, включавших 4474 пациентов из 31 европейской страны, Израиля и Аргентины, распространенность ХБП среди ВИЧ-инфицированных лиц зарегистрирована в 3,5% случаев при расчете СКФ по Кокрофту-Голту и в 4,7% по MDRD. В Японии ХБП в популяции ВИЧ-инфицированных лиц выявлена в 15,4% наблюдений, в Китае - в 16,8%, при этом в 5,6% случаев отмечалось снижение СКФ, а в 13,7% - протеинурия.

В сравнении с общей популяцией, альбуминурия ≥ 30 мг/сутки выявляется в 2-5 раз чаще у ВИЧ-инфицированных лиц, а частота нарушения функции почек диагностируется в диапазоне от 3,9 до 11,2 на 1000 человеко-лет.

Принадлежность к негроидной расе является основным фактором риска особой формы заболевания почек - ВИЧ-ассоциированной нефропатии (ВИЧ-АН), которая редко регистрируется у лиц других этносов (2,2%). В США среди афроамериканцев в возрасте от 20 до 64 лет ВИЧ-АН является третьей по значимости причиной ТПН (после гипертензивного нефрангиосклероза и диабетической нефропатии) и ежегодно увеличивается в среднем на 900 новых случаев. Подобная тенденция увеличения среди чернокожего населения частоты ТПН в 3,8 раза в течение 12-летнего периода наблюдения отмечена и в Великобритании. Установлено, что у пациентов африканского происхождения риск прогрессии ХБП в ТПН значительно выше по сравнению с лицами белой расы - 7,3 и 0,9 на 1000 человеко-лет соответственно.

В Российской Федерации при обследовании 805 пациентов с ВИЧ-инфекцией, находящихся на стационарном лечении в инфекционном отделении, вовлечение почек в патологический процесс обнаружено в 1/3 случаев (35,7%) и было обусловлено как транзиторным характером повреждения, так и хроническим процессом. Хроническая болезнь почек диагностирована у 66/805 - 8,2% пациентов в возрасте $32,1 \pm 7,1$ года. При анализе результатов исследования 400 аутопсий поражение почек было установлено в 40,5% случаев, что соответствовало результатам европейского исследования - 43%.

Раздел II. ЭТИЛОГИЯ, СТРУКТУРА, ПАТОГЕНЕЗ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Заболевания почек при ВИЧ-инфекции включают острое почечное повреждение и хроническую патологию почек многофакторной этиологии, с различным патогенезом и клиническими проявлениями, но объединяемые общим признаком – развитием у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

2.1. Заболевания почек, обусловленные прямым или опосредованным действием ВИЧ

Рекомендация 2.1.1

К ВИЧ-ассоциированным заболеваниям почек относятся заболевания, обусловленные прямым или опосредованным действием ВИЧ: ВИЧ-ассоциированная нефропатия, ВИЧ-опосредованный иммуннокомплексный гломерулонефрит и тромботическая микроангиопатия.

Объединение их термином «ВИЧ-ассоциированная нефропатия» некорректно, поскольку это понятие описывает лишь один из возможных вариантов патологии почек при ВИЧ-инфекции.

Комментарий

ВИЧ-ассоциированная нефропатия (ВИЧ-АН)

Патогенез **ВИЧ-АН** интенсивно изучается, но три линии доказательств позволяют окончательно связать заболевание с вирусной инфекцией. Так, было установлено развитие ВИЧ-АН у инфицированных детей ВИЧ-инфицированных матерей; воспроизведено заболевание у ВИЧ-1 трансгенных животных и установлен факт обратного развития гистологических изменений в почках на фоне АРВТ у небольшого количества пациентов с подтвержденной биопсией ВИЧ-АН. В ряде исследований обнаружена репликация ВИЧ-1 непосредственно в подоцитах и канальцевых эпителиоцитах. Накопленные данные позволяют с определенной достоверностью говорить о том, что ВИЧ-АН вызывается непосредственной экспрессией генома ВИЧ в почечной ткани, приводящей к повреждению эпителия клубочков и канальцев. Повреждение подоцитов с нарушением их дифференциации и потерей многих фенотипических маркеров является одним из ключевых этапов формирования ВИЧ-АН.

Ранее предполагалось, что внутривенное употребление психоактивных веществ, особенно героина, зафиксированное у 30-60% ВИЧ-позитивных пациентов, является фактором риска ВИЧ-АН. Однако, вероятнее всего, факт внутривенного применения наркотических средств тесно связан с другими причинами, такими как, например, HCV-инфекция и социоэкономический статус. Кроме того, в группе пациентов с ВИЧ-АН факторами передачи ВИЧ-инфекции были не только внутривенное употребление психотропных препаратов, но и гомосексуальные, бисексуальные и гетеросексуальные контакты. Это свидетельствует о том, инъекционный путь заражения сам по себе не является фактором риска развития ВИЧ-АН.

К факторам риска развития ВИЧ-АН относятся: принадлежность к негроидной расе, стадия СПИДа и высокая концентрация РНК ВИЧ (>100 000 копий/мл), принадлежность к мужскому полу, наличие заболеваний почек у ближайших родственников.

Классический вариант ВИЧ-АН характеризуется нарушением функции почек, быстрым прогрессированием заболевания до ТПНв течение 1–4 месяцев, протеинурией нефротического уровня с отсутствием отеков, несмотря на гипоальбуминемию, изменений в мочевом осадке и АГ. При УЗИ выявляют повышенную эхогенность паренхимы почек. У лиц с более низким иммунным статусом (уровень CD4+ <200 клеток/мм³) заболевание может

манифестировать в более тяжелой форме. ВИЧ-АН обычно осложняет поздние стадии ВИЧ-инфекции, но, тем не менее, в литературе описаны и случаи манифестного проявления заболевания.

Гистологические изменения в биоптате почечной ткани представлены коллапсирующим фокально-сегментарным гломерулосклерозом (ФСГС) с отеком эндотелиальных клеток клубочка и коллапсом его петель, атрофией, уплощением эпителия канальцев с участками микрокистозной дилатации канальцев, диаметр которых превышает нормальный в три и более раз, с высоким содержанием белковоподобного материала, и тубулоинтерстициальным воспалением. При электронной микроскопии выявляют многочисленные эндотелиальные ретикулярные включения без депозитов иммунных комплексов. Коллапсирующий вариант ФСГС развивается в 80% случаев, а в остальных гломерулярные поражения представлены в основном незначительным гломерулосклерозом и мезангиопролиферативным гломерулонефритом.

По результатам одного исследования был сделан вывод о том, что АВТ предупреждает развитие ВИЧ-АН, поскольку на ее фоне наблюдалось снижение заболеваемости ВИЧ-АН на 60%. Однако по результатам другого анализа, включавшего 61 случай ВИЧ-АН, было установлено, что успешное подавление репликации вируса на фоне АВТ способствует увеличению продолжительности жизни, но не влияет на прогрессирование заболевания почек.

Иммунокомплексный гломерулонефрит (ИКГН)

ВИЧ-ассоциированные иммуноопосредованные гломерулонефриты (ГН) являются частой причиной ХБП у ВИЧ-инфицированных пациентов. Полагают, что персистенция вирусной инфекции обеспечивают непрерывную антигенную стимуляцию, образование АТ к белкам ВИЧ с формированием депозитов иммунных комплексов в почках. Иммуноглобулины (IgG, IgM, IgA) могут связывать циркулирующие антигены ВИЧ (p24, gp41 и gp120), в результате чего образуются циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) - IgA-антиген p24, p24-IgG и IgG-gp120. Такие ЦИК способны формироваться на всех стадиях ВИЧ-инфекции. ВИЧ-1 непосредственно инфицирует почечные клетки, и белки ВИЧ стимулируют местный клеточный иммунный ответ. Формирование ИК *in situ* инициировано присутствием генома ВИЧ в почечной ткани, что было подтверждено полимеразной цепной реакцией. Экспрессия вирусных белков или патогенных провоспалительных факторов в тканях вызывает гибель клеток путем некроза, апоптоза или клеточной дисфункции, повышение синтеза матрицы, снижение деградации матрицы, высвобождение цитокинов, хемокинов, молекул адгезии и факторов роста. Кроме того, также постулируются прямые цитопатические эффекты на клубочковые клетки вирусных белков с неопределенными механизмами. Тубулоинтерстициальное повреждение возникает в результате прямого цитопатогенного воздействия и выделения вторичных медиаторов в ответ на воспаление клубочков.

ИКГН характеризуется развитием гетерогенных гистологических вариантов (мембранопротролиферативный, мезангиопротролиферативный (IgA-нефропатия),

диффузный пролиферативный мезангиокапиллярный (волчаночно-подобный) с преимущественно мезангиальными иммунными депозитами, иммунотактоидный). При ВИЧ-инфекции описаны формы МПГН, приобретающего черты быстро прогрессирующего с формированием типичных полулуний.

Клинические проявления и течение ВИЧ-ассоциированных ИКГН, как правило, не отличаются от таковых в общей популяции и характеризуются острым нефритическим и/или нефротическим синдромами в сочетании с дисморфной эритроцитурией, нарушением функции почек, АГ.

IgA-нефропатия при ВИЧ-инфекции, как правило, протекает латентно с минимальными изменениями мочевого осадка в виде микрогематурии. В то же время описаны случаи IgA-нефропатии с массивной протеинурией, быстро прогрессирующим течением и экстракапиллярной пролиферацией. Взаимосвязь Ig-A нефропатии с ВИЧ была подтверждена наличием в крови и почечной ткани пациентов иммунных комплексов с антигенами ВИЧ.

При ВИЧ-инфекции описан вариант диффузного пролиферативного мезангиокапиллярного нефрита с преимущественно мезангиальными иммунными депозитами, морфологически сходного с волчаночным нефритом. В условиях отсутствия серологических маркеров системной красной волчанки (СКВ) свечение при иммунофлюоресцентной микроскопии всех классов иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG) и фрагментов системы комплемента (C3, C1q), так называемое «fullhouse», позволяет диагностировать особый вариант поражения почек при ВИЧ-инфекции - **волчаночно-подобный нефрит**.

Клиническими симптомами волчаночно-подобного нефрита являются нефротический синдром, микроскопическая гематурия и более медленное прогрессирование почечной недостаточности.

Имунотактоидный ГН является гетерогенным в отношении поражения клубочков и патогенетических механизмов, некоторые из которых до сих пор не определены. Истинная роль ВИЧ-инфекции в развитии гломерулопатии данного типа также является неопределенной.

ВИЧ-ассоциированная тромботическая микроангиопатия

Развитие **ВИЧ-ТМА** также может быть опосредовано прямым воздействием вируса, косвенным влиянием секретируемых цитокинов или действием протеинов ВИЧ (Tat, gp120, p24) на эндотелиальные клетки. Роль фактора фон Виллебранда является неопределенной из-за недостатка данных об уровне протеаз при ВИЧ-ТМА, описанных в литературе.

ВИЧ-ТМА может развиваться как на ранних, так и на поздних стадиях заболевания. Отличительными особенностями ВИЧ-ТМА являются различия в частоте тромбоцитопении у серопозитивных лиц (3%-5%) и у пациентов со СПИДом (30%–45%). ВИЧ-ТМА отличает неблагоприятный прогноз, особенно при полиорганном поражении, с развитием необратимой утраты почечной функции и летальным исходом. В то же время возможны ремиссии заболевания – спонтанные или после применения комбинированной терапии.

В развитии ТМА при ВИЧ-инфекции не исключается роль неопластических процессов, возбудителей оппортунистических заболеваний, при которых повреждение эндотелия и/или агрегацию тромбоцитов могут вызывать многочисленные причины. Например, было показано, что цитомегаловирус 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 скорее косвенная, чем непосредственная. Данный факт подтверждается отсутствием ТМА среди 700 ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих валацикловир.

У представителей европеоидной и монголоидной рас среди морфологически подтвержденных заболеваний почек превалируют ИКГН, в частности, IgA нефропатия (от 36% до 65,5%), которая редко встречается у афроамериканцев, как и в общей популяции, и реже диагностируется ФСГС.

В морфологической структуре гломерулярных заболеваний у жителей РФс ВИЧ-инфекцией преобладает ИКГН (диффузный, фокальный, мембрано- и мезангиопролиферативный) - 83,9%. ФСГС выявлен в 13% случаев и был представлен верхушечным, перихилярным и неспецифическим вариантами. ВИЧ-ТМА была диагностирована только в одном наблюдении.

2.2. Вторичные поражения почек

Рекомендация 2.2.1

Частой причиной ХБП у ВИЧ-инфицированных пациентов являются вторичные поражения почек, обусловленные оппортунистическими инфекциями и вторичными заболеваниями в стадии СПИДа, ко-инфекцией вирусами гепатитов В и С, нефротоксическим действием лекарственных и психоактивных препаратов, токсическими и метаболическими последствиями АРВТ, с последующим развитием ГН или тубулоинтерстициального нефрита, гипертензивного нефрангиосклероза, атеросклеротической реноваскулярной болезни, диабетической гломерулопатии, АА-амилоидоза.

Комментарий

Возрастание доли вторичных поражений почек у пациентов с ВИЧ-инфекцией обусловлено многочисленными причинами. Инфекции в сочетании с ВИЧ могут вызвать широкий спектр повреждения клубочков и тубулоинтерстициальной ткани, особенно в контексте иммунодефицита, обусловленного ВИЧ.

Так, распространение среди ВИЧ-инфицированных лиц ко-инфекции вирусами гепатитов В (HBV) и С (HCV) представляет серьезную проблему, в частности, за счет широкого распространения и увеличения риска гломерулярного заболевания почек (мембрано-пролиферативного (криоглобулинемического и некриоглобулинемического, мембранозного, мезангио-пролиферативного ГН). В ассоциации с вирусами гепатитов описаны и другие редкие варианты ГН.

Парвовирус В19 (PVB19) вызывает коллапсирующую гломерулопатию, не связанную с ВИЧ, идиопатический ФСГС и ИКГН.

Полиома ВК вирус и хантавирус наиболее часто сопровождаются тубулоинтерстициальным повреждением, но иногда вирусы одновременно локализуется и в клубочках.

Неоплазии (в том числе саркома Капоши, лимфомы) и оппортунистические инфекции (генерализованный туберкулез, микоз, внелегочный криптококкоз, пневмоцистная инфекция, токсоплазмоз и др.) при ВИЧ-инфекции часто сопровождаются развитием патологических процессов в почках.

Серьезным осложнением длительного внутривенного применения наркотических средств является героиновая нефропатия. Патогенез героиновой нефропатии неизвестен, по всей видимости, обусловлен токсичным действием героина на эпителиальные клетки клубочков. Клиническими проявлениями заболевания являются нефритический синдром, АГ и быстрое прогрессирование заболевания. В отличие от ВИЧ-АН, при УЗИ почки небольших размеров, протеинурия менее выражена, ТПН наступает позже (через 20–40 мес в сравнении с 1–4 мес при ВИЧ-АН) и характеризуется другими патогистологическими изменениями в биоптате почки.

Рекомендация 2.2.2

При лечении оппортунистических инфекций и вторичных заболеваний с применением потенциально нефротоксичных препаратов, одновременной терапии несколькими нефротоксичными препаратами, у ВИЧ-инфицированных пациентов увеличивается риск почечного повреждения.

Комментарий

При лечении оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных пациентов широко используют лекарственные препараты (ЛП), многие из которых по своей природе являются нефротоксичными. К таким препаратам относятся: антибиотики (аминогликозиды, цефалоспорины, тетрациклин), противогрибковые (амфотерицин В), противовирусные препараты для лечения цитомегаловирусной (цидофовир, фоскарнет, ганцикловир) и герпетической (ацикловир) инфекций, пневмоцистной пневмонии (котримоксазол, пентамидин) и химиотерапия при онкологических заболеваниях.

Увеличивают риск нарушения функции почек, тубулоинтерстициального нефрита (ТИН) препараты, назначаемые при лечении сопутствующих заболеваний: ингибиторы АПФ, БРА, вазодилататоры, массивная диуретическая терапия, НПВС (например, фенацетин, ацетаминофен, ибупрофен, напроксен, комбинированные анальгетические препараты, содержащие аспирин).

Повреждения почек лекарственными препаратами обусловлены применением высоких доз ЛП при узком терапевтическом окне, одновременным назначением нескольких препаратов с нефротоксическим потенциалом на фоне сопутствующих заболеваний, что может привести к неконтролируемому взаимодействию и усилению нефротоксичности.

Рекомендация 2.2.3

При назначении антиретровирусной терапии следует контролировать маркеры почечного повреждения в связи с риском почечного повреждения.

Комментарий

АРВ препараты могут оказывать прямое токсическое воздействие на почки, чаще всего вызывая ОПП, канальцевые нарушения, интерстициальный нефрит, кристаллическую нефропатию, нефролитиаз. Непрямое действие АРВТ на почки осуществляется за счёт механизмов лекарственного взаимодействия. Патология почек чаще развивается на фоне одновременной терапии несколькими препаратами и не всегда связана с действием одного и того же лекарственного средства. Риск лекарственно-обусловленной внутрпочечной обструкции канальцев кристаллами и нефролитиаза возрастает при одновременном применении индинавира и таких препаратов, как ацикловир, фамцикловир, сульфонамиды, триамтерен, аскорбиновая кислота, диуретики. По результатам многофакторного анализа к развитию АГ предрасполагали прогрессирующее течение ВИЧ-инфекции и применение в схеме АРВТ комбинации препаратов лопинавир и ритонавир.

Несмотря на положительные эффекты АРВТ, долгосрочное их использование увеличивает риск развития хронических неспецифических метаболических осложнений, таких как инсулинорезистентность и СД, дислипидемия, АГ, которые, в свою очередь, являются фактором риска гипертензивного нефрангиосклероза, атеросклеротической реноваскулярной болезни, диабетической гломерулопатии.

Установлено, что ВИЧ-инфицированные пациенты имеют в 4 раза более высокий риск развития сахарного диабета (СД), в 3 раза АГ по сравнению с серонегативными лицами.

Раздел III. СКРИНИНГ ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Рекомендация 3.1

Внедрение концепции ХБПв практическую работу системы национального здравоохранения следует рассматривать как важный стратегический, междисциплинарный подход, направленный на раннее выявление ХБП, профилактику и замедление прогрессирования заболевания, улучшение общей и почечной выживаемости, уменьшение расходов на госпитальное лечение осложнений и проведение заместительной почечной терапии, в том числе и у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Рекомендация 3.2

Под скринингом ХБП следует понимать раннюю диагностику как самой ХБП, так и факторов риска (ФР) ее развития.

Скрининговое обследование для оценки риска возникновения заболевания почек следует проводить у всех ВИЧ-положительных пациентов.

Рекомендация 3.3

Факторы риска развития ХБП включают как общепопуляционные, так и обусловленные ВИЧ-инфекцией.

Среди ВИЧ-инфицированных лиц особое внимание следует уделять выявлению групп высокого риска ХБП, в которые на основании проведенных исследований, включены:

- *возраст старше 50 лет;*
- *мужской пол;*
- *коинфекция вирусом гепатита С;*
- *неконтролируемая ВИЧ-инфекция (вирусная нагрузка >4000 копий/мл и CD4+лимфоциты <200 клеток/мкл);*
- *прием нефротоксичных и психотропных препаратов;*
- *коморбидные заболевания/состояния (сахарный диабет, артериальная гипертензия, гиперлипидемия);*
- *семейный анамнез заболевания почек.*

Комментарий

Важность скринингового обследования возрастает, если пациент принадлежит к группе риска развития заболевания почек, которые условно можно разделить на две группы – связанные с пациентом и с лекарственными препаратами. Многочисленные факторы риска повреждения почек у ВИЧ-инфицированных пациентов, связанные с пациентом включают: возраст старше 50 лет, мужской пол, этническую принадлежность, ко-инфекцию ВИЧ с HCV, неконтролируемую ВИЧ-инфекцию, коморбидные заболевания/состояния, в том числе обусловленные побочным действием ЛП (сахарный диабет, артериальная гипертензия, гиперлипидемия), прием нефротоксических препаратов (в настоящее время и в прошлом), предшествующие заболевания почек и семейный анамнез заболеваний почек.

Помимо общепризнанных факторов риска повреждения почек, значительную роль играют и дополнительные, которые включают: сепсис, заболевания печени, уменьшение эффективного объема крови, сердечную недостаточность, снижение мышечной массы тела, использование пациентами психоактивных веществ, злоупотребление алкоголем, табакокурение, сифилис.

Рекомендация 3.4

Диагностика ХБП у пациентов с ВИЧ-инфекцией основывается на критериях, разработанных для общей популяции (табл. 2).

Таблица 2

Диагностические критерии ХБП* (KDIGO,2012)

Маркеры почечного повреждения (один или больше)	Альбинурия [скорость экскреции альбумина с мочой ≥ 30 мг/24 час, отношение А/К мочи ≥ 30 мг/г (≥ 3 мг/ммоль)]
	Изменения мочевого осадка Канальцевая дисфункция Гистологические изменения Структурные изменения при визуализирующих методах исследования Трансплантация почки в анамнезе
Снижение СКФ	СКФ < 60 мл/мин/1,73м ² (категории СКФ 3а-5)

Примечание: * - если они сохраняются более 3 месяцев.

Рекомендация 3.5

Для скрининга почечного повреждения рекомендовано проводить оценку функционального состояния почек (СКФ) расчетными методами (pСКФ), анализ мочи (количественное измерение альбуминурии/протеинурии, изменения мочевого осадка) у лиц с впервые выявленным ВИЧ, при стабильном течении ВИЧ-инфекции, и оценивать изменения на протяжении всего периода наблюдения.

Рекомендация 3.6

Для оценки функции почек необходимо избегать только определения значений креатинина сыворотки (Scr).

Мы рекомендуем проводить оценку функционального состояния почек расчетным методом СКД-ЕРІ.

При применении потенциально нефротоксичных лекарств, назначении или изменении АРВТ, коррекции дозировок препаратов при сниженной почечной функции, следует оценивать клиренс креатинина методом Кокрофта-Голта.

ХБП следует классифицировать на стадии в зависимости от степени снижения pСКФ (табл. 3).

Таблица 3

Градации степени снижения скорости клубочковой фильтрации (KDIGO,2012)

Стадия	Уровень СКФ (мл/мин/1,73м ²)	Описание
C1	≥90	Высокая или оптимальная*
C2	60-89	Незначительно снижена*
C3a	45-59	Умеренно снижена
C3б	30-44	Существенно снижена
C4	15-29	Резко снижена
C5	<15	Терминальная почечная недостаточность (Д/Т)**

Примечание: * - в отсутствии признаков повреждения почек категории СКФ C1 или C2 не удовлетворяют критериям ХБП, ** - если пациент получает ЗПТ следует указывать ее вид – диализ (Д) и трансплантация (Т).

Комментарий

В настоящее время для оценки СКФ в общей клинической практике расчетные методы Кокрофта-Голта (Cockcroft-Gault), MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study) и СКД-ЕРІ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), остаются наиболее высоко проверенными для скрининга и постоянной оценки течения ХБП.

Любое из этих уравнений следует за тенденциями изменений Scr: при повышении Scr СКФ будет снижаться, стабильном Scr и СКФ остается стабильной. Следует учитывать, что формулы Кокрофта-Голта и MDRD дают более надежные результаты при СКФ <60 мл/мин/1,73 м², в то же время метод Кокрофта-Голта переоценивает фактическую СКФ, если она составляет ≥60 мл/мин/1,73 м², а уравнение MDRD дает результаты, которые склонны ее недооценивать.

Оригинальные уравнения MDRD были разработаны на основе изучения клиренса йоталамата более чем у 1000 лиц с нарушенной функцией почек, однако пациенты с СД, тяжелой протеинурией, пожилые и ВИЧ-положительные лица были исключены из исследования.

Уравнения MDRD и Кокрофта-Голта не были протестированы у лиц с нормальной функцией почек и не точно оценивают СКФ в обычном диапазоне. Поэтому, когда СКФ превышает 60 мл/мин/1,73 м², возможны значимые расхождения в определении ее фактических значений, которые могут свидетельствовать о начале заболевания почек, и не надежно оцениваются с помощью данных методов.

Кроме того, формулы расчета СКФ, определенные на основе Scr, не учитывают у пациентов с ВИЧ-инфекцией, особенно в стадии СПИДа, изменения метаболизма, аномалии массы тела, применение нескольких лекарственных препаратов и их влияние на канальцевую секрецию креатинина.

Большинство международных экспертов сходятся во мнении, что оценку функции почек методом Кокрофта-Голта, который используется при проведении фармакокинетических исследований, следует рекомендовать при назначении и дозировании ЛП в соответствии с функцией почек.

На сегодняшний день у взрослых, как в общей популяции, так и в популяции ВИЧ-инфицированных, предпочтение отдано формуле СКD-EPI, позволяющей более точно рассчитать СКФ на любой стадии ХБП, по сравнению с уравнением MDRD. Для оценки функции почек у детей используется формула Шварца (Schwartz).

Рекомендация 3.7

Для скрининга альбуминурии/протеинурию ВИЧ-инфицированных лиц рекомендуется использование тест-полосок. Однако результаты, полученные с их помощью, следует рассматривать как ориентировочные.

Подтверждение наличия и мониторинг альбуминурии/протеинурии следует проводить только его количественным измерением в суточной моче, отношение альбумин/креатинин или общий белок/креатинин - в разовой, предпочтительно утренней, порции мочи.

Рекомендация 3.8

Результаты количественного определения отношения альбуминурия/протеинурия или общий белок/креатинин мочи следует индексировать по степени (табл.4).

Таблица 4

Индексация ХБП по уровню альбуминурии (KDIGO, 2012)

Индексация по степени Показатель, метод оценки	Оптимальная или незначительно повышенная (A1)	Высокая (A2)	Очень высокая (A3)
Альбумин в моче			
СЭА (мг/сут)	<30	30-300	>300
А/К мочи (мг/г)	<30	30-300	>300
А/К мочи (мг/ммоль)	<3	3-300	>30
Общий белок в моче			
СЭБ (мг/сут)	<150	150-500	>500
Б/К мочи (мг/г)	<150	150-500	>500
Б/К мочи (мг/ммоль)	<15	15-50	>50

Сокращения: СЭА – суточная экскреция альбумина, А/К – отношение альбумин/креатинин, СЭБ – суточная экскреция белка, Б/К – отношение общий белок/креатинин.

Комментарий

Альбуминурия/протеинурия является одним из первых индикаторов различных типов заболеваний почек, оценки ее течения, прогноза, а также выбора тактики лечения. Кроме того, альбуминурия может свидетельствовать о повышении проницаемости базальной мембраны клубочков, гемодинамической

нагрузки на клубочек, нарушении реабсорбции в проксимальных почечных канальцах, системной и ренальной эндотелиальной дисфункции.

В настоящее время установлено, что отношения альбумин/креатинин (А/К) или общий белок/креатинин (Б/К) в моче дают более точную оценку экскреции альбумина и белков с мочой и устраняют влияние на концентрацию белка в моче уровня гидратации.

Большинство наблюдений, как в общей популяции, так и в когорте ВИЧ-инфицированных лиц, отмечают сильную связь между альбуминурией/протеинурией и отношением Б/К в моче с клиническими исходами (прогрессирование ХБП, сердечно-сосудистые заболевания, смертность). Альбуминурия, которая выявляется у 1/3 ВИЧ-инфицированных пациентов, несмотря на нормальный Scr, связана с быстрой прогрессией заболевания в стадию СПИДа и повышением риска смерти.

Раздел IV. ДИАГНОСТИКА ХАРАКТЕРА ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Рекомендация 4.1

В каждом случае ХБП следует стремиться к идентификации конкретной этиологической причины (или причин) развития повреждения почек – установлению нозологического диагноза.

Рекомендация 4.2

Оценку характера патологии почек, характеризующейся протеинурией, изменениями осадка мочи и/или нарушением функции почек, следует начинать с исключения возможных причин поражения почек, установления нозологического диагноза.

Рекомендация 4.3

Для диагностики поражений почек, обусловленных ВИЧ, не существует каких-либо специфических серологических маркеров.

Всем ВИЧ-инфицированным пациентам с впервые выявленной патологией почек рекомендуется:

- повторно оценить факторы риска повреждения почек;*
- физический статус пациента;*
- общий анализ мочи;*
- количественное определение альбуминурии (отношение альбумин-креатинин в случайной порции мочи или суммарная экскреция альбумина при суточном сборе мочи) с интервалом 2-3 недели;*
- оценить рСКФ;*
- исследовать общий и биохимический анализ крови (общий белок и белковые фракции, креатинин, мочевины, показатели липидного и углеводного обмена (у пациентов с СД), электролиты);*

- уточнить функцию проксимальных канальцев (в том числе, при получении в составе АРВТ тенофовира);
- при подозрении на гломерулярное положение почек определить соответствующие иммунологические показатели;
- УЗИ почек;
- определить маркеры вирусных гепатитов;
- провести анализ назначенных врачом или принимаемых препаратов для выявления лекарственных средств, которые могут вызвать почечное повреждение или требуют модификации дозы при снижении СКФ;
- оценить показания к проведению пункционной биопсии почек.

Комментарий

При развитии почечной патологии требуется совместное ведение ВИЧ-инфицированных пациентов инфекционистом и нефрологом. Основной задачей нефролога являются установление нозологического диагноза, уточнение стадии ХБП, определение показаний для проведения биопсии почек, выявление осложнений ХБП, установление факторов риска и скорости прогрессирования заболевания, оценка общего и почечного прогноза, риска сердечно-сосудистых осложнений.

Так, некоторым пациентам с целью верификации диагноза, оценки прогноза и определения тактики лечения необходимо морфологическое исследование почечного биоптата. Показания для выполнения биопсии почек у ВИЧ инфицированных пациентов трудно обобщать, но они не должны отличаться от показаний у пациентов, не инфицированных ВИЧ. В частности, биопсия имеет наибольшее клиническое значение у больных с острым и быстро прогрессирующим ГН, ОПП без ясной причины, необъяснимой ХБП, особенно при наличии значительной протеинурии, относительно быстрым снижением СКФ, ХБП с необычной прогрессией, клинические признаки ГМА. У пациентов с установленным диагнозом патологии почек нефролог разрабатывает тактику этиотропной, патогенетической и нефро- и кардиопротективной терапии.

Раздел V. МОНИТОРИНГ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

Рекомендация 5.1

На основании определения степени снижения СКФ (градации стадии ХБП) и выраженности альбуминурии/протеинурии следует оценить комбинированный риск прогрессирования ХБП (рис. 1).

Таблица 5

Комбинированный риск прогрессирования ХБП в зависимости от степени снижения СКФ и выраженности альбуминурии (KDIGO, 2012).

				Альбуминурия**		
				A1	A2	A3
				Оптимальная или незначительно повышенная	Высокая	Очень высокая
				< 30 мг/г <3 мг/ммоль	30-300 мг/г 3-30 мг/ммоль	> 300 мг/г мг/ммоль >30 мг/ммоль
Категории СКФ (мл/мин/1,73м ²)	C1	Высокая или оптимальная	≥90	Низкий *	Умеренный	Высокий
	C2	Незначительно снижена	60-89	Низкий*	Умеренный	Высокий
	C3a	Умеренно снижена	45-59	Умеренный	Высокий	Очень высокий
	C3b	Существенно снижена	30-44	Высокий	Очень высокий	Очень высокий
	C4	Резко снижена	15-29	Очень высокий	Очень высокий	Очень высокий
	C5	Почечная недостаточность	<15	Очень высокий	Очень высокий	Очень высокий

Примечание: *-низкий риск, как в общей популяции, в отсутствии признаков повреждения почек категории СКФ C1 или C2 не удовлетворяют критериям ХБП, ** - альбуминурия определяется как отношение альбумин/креатинин в разовой (предпочтительно утренней порции мочи, СКФ рассчитывается по формуле СКD-EPI.

Рекомендация 5.2

Алгоритм наблюдения пациентов с ВИЧ-инфекцией зависит от степени установленного риска прогрессирования ХБП, стадии ВИЧ инфекции и ее контроля(рис. 1).

Рекомендация 5.3

ВИЧ-положительным пациентам при отсутствии маркеров повреждения почекрекомендуется проводить систематическое ежегодное обследование для оценки изменений, которые могут появиться с течением времени.

При наличии дополнительных факторов рискаповрежденияпочекмониторингСКФуравня альбуминурии/протеинурииследуетпроводитьчаще.

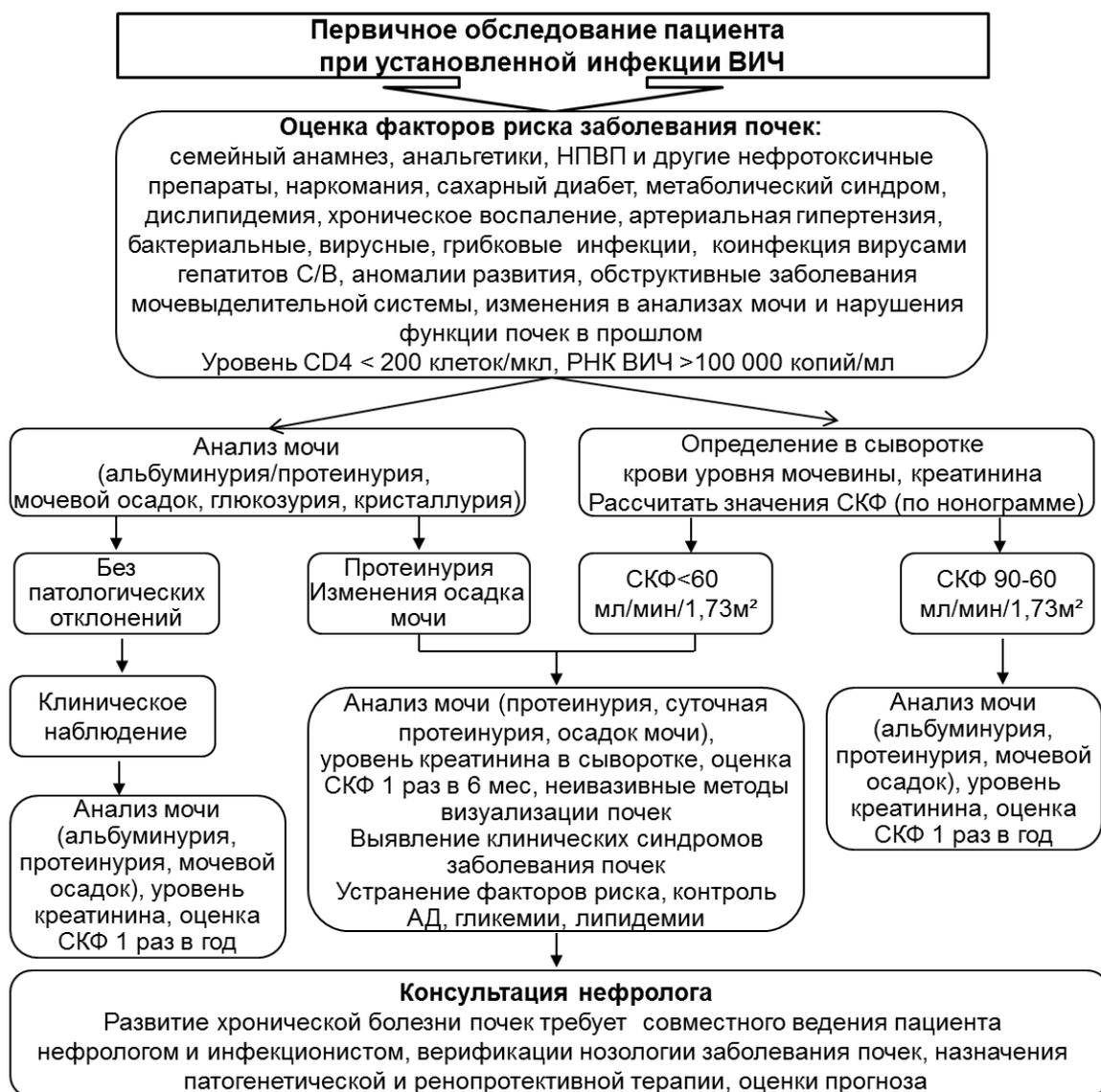


Рис. 1. Алгоритм наблюдения пациентов с ВИЧ-инфекцией с хронической болезнью почек.

Рекомендация 5.4

У пациентов с низким риском прогрессии ХБП, при стабильном течении ВИЧ-инфекции и проведении АРВТ обследование с определением рСКФ и уровня альбуминурии/протеинурии следует проводить ежегодно, а при наличии хотя бы одного из факторов риска ХБП каждые 6 месяцев.

Рекомендация 5.5

Пациенты с умеренным риском прогрессирования ХБП обследуются 2 раза в год дополнительно в тех случаях, когда величины этих показателей следует учитывать при назначении терапии; при применении в составе АРВТ тенофовира или атазанавира – каждые 3–6 месяцев.

Рекомендация 5.6

Больные с С4-С5 стадиями ХБП должны находиться под наблюдением в нефрологическом центре для подготовки к заместительной почечной терапии и

ее планового начала; отменяются тенофовир или атазанавир, исключаются нефротоксичные препараты.

Раздел VI. ПРИНЦИПЫ ВВЕДЕНИЯ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

6.1 Антиретровирусная терапия при ВИЧ-инфекции иХБП

Рекомендация 6.1.1

Учитывая, что повреждение почек при ВИЧ-инфекции обусловлено прямым или опосредованным действием ВИЧ, для лечения таких пациентов вполне обоснован выбор комплексной АРВТ, которую следует начинать немедленно при установлении почечного повреждения вне зависимости от степени нарушения функции почек.

В последнее время формируется мнение о необходимости проведения АРВТ всем пациентам с впервые установленным диагнозом ВИЧ-инфекции.

Рекомендация 6.1.2

ВИЧ-инфицированным пациентам с ХБП или ТПН следует назначать АРВТ и поощрять приверженность к лечению, поскольку проведение противовирусной терапии снижает летальность и в то же время недостаточно используется среди этих пациентов.

Комментарий

Фармакологический контроль ВИЧ-инфекции АРВТ увеличивает продолжительность жизни пациентов, но одновременносопровождается и ростом доли вторичных поражений почек под ее влиянием. Антиретровирусная терапия может оказывать прямое токсическое воздействие на почки, вызывая их острое повреждение, тубулоинтерстициальный нефрит, кристаллическую нефропатию, нефролитиаз и канальцевые нарушения. Непрямое действие АРВТ на почки осуществляется за счёт механизмов лекарственного взаимодействия. Патология почек чаще развивается на фоне одновременной терапии несколькими препаратами и не всегда связана с действием одного и того же лекарственного средства.

К развитию ХБП и, соответственно, к ХПН, предрасполагают метаболические нарушения и АГ, обусловленные применением АРВ препаратов. Следовательно, мониторинг функции почек необходимо проводить у всех пациентов с ВИЧ-инфекцией, получающих АРВ препараты, контролировать уровень АД, глюкозы и липидов.

Особенно следует подчеркнуть, что эффект АРВТ при решении вопроса ее применения перевешивает потенциально возможную угрозу развития побочных нефротоксичных эффектов. Отказ от жизненно необходимой АРВТ никогда не является достаточно весомой причиной.

Рекомендация 6.1.3

При назначении противовирусных препаратов или других лекарственных средств, требующих изменения дозировки при сниженной почечной функции, рекомендовано использование формулы расчета СКФ СКD-EPI либо формулы Кокрофта-Голта.

Рекомендация 6.1.4

Пациенты с протеинурией низкой градации и/или при незначительном снижении СКФ должны получать АРВТ с тщательным контролем функции почек.

Рекомендация 6.1.5

Перед назначением тенофовира следует оценить СКФ, повторить исследование через 1 месяц и контролировать каждые 4 месяца.

У ВИЧ-инфицированных пациентов со СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² следует избегать приема тенофовира и при возможности других потенциально нефротоксичных препаратов.

Рекомендация 6.1.6

У ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих тенофовир, с подтвержденным снижением СКФ более 25 % от исходного уровня или ниже 60 мл/мин/1,73 м², следует избегать приема тенофовира и заменить его альтернативным антиретровирусным препаратом, особенно в случае доказанной дисфункции проксимальных канальцев.

Рекомендация 6.1.7

Режимы дозирования АРВ препаратов у ВИЧ-инфицированных пациентов с ХБП в зависимости от показателей клиренса креатинина и массы тела представлены в табл. 6.

Комментарий

Для большинства АРВ препаратов, которые элиминируются почками, коррективка дозировки требуется при снижении СКФ < 60 мл/мин/1,73 м². При нарушении функции почек обычно применяют комбинированный способ модификации дозировок: увеличение интервала между приемами и уменьшение количества лекарственного средства.

Большинство АРВ препаратов, в том числе нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ) и ингибиторы протеазы (ИП), метаболизируются в печени, выделяются с желчью и частично экскретируются почками (менее 5%), что не требует коррекции дозы у пациентов с нарушенной функцией почек. Учитывая метаболизм ННИОТ или ИП, нет необходимости в модификации дозы и изменении времени приема этих препаратов у пациентов, получающих диализ.

Из группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) только абакавир и в меньшей степени зидовудин метаболизируются в печени до неактивных метаболитов. В результате почечная элиминация для абакавира составляет 1%, для зидовудина - от 15 до 20%. Другие представители

нуклеозидных ингибиторов экскретируются почками в количестве от 30 до 70%. Кроме этого, скорость элиминации лекарственных препаратов зависит от прочности их связи с белками плазмы: чем прочнее связь, тем больше период полувыведения. Для НИОТ выявлена минимальная связь с белками (менее 4%) по сравнению с АРВ препаратами группы ННИОТ (например, для невирапина - 60%, делавирдина и эфавиренца - 98-99%).

Таблица 6

Режимы дозирования антиретровирусных препаратов у ВИЧ-инфицированных пациентов с ХБП в зависимости от показателей клиренса креатинина и показателей массы тела

Название препарата (НИОТ)	Дозирование препаратов в зависимости от показателей клиренса креатинина (по Кокрофту-Голту)		
	30-59 мл/мин	10-29 мл/мин	<10 мл/мин/ гемодиализ
Зидовудин (Ретровир, AZT)	300 мг 2 раза в сутки	300 мг 2 раза в сутки	300 мг 1 раз в сутки*
Диданозин (Видекс, DDI)	200 мг/сут (М>60кг)	125 мг/сут (М>60кг)	125 мг/сут (М>60кг)
	125 мг/сут (М<60кг)	100 мг/сут (М<60кг)	75 мг/сут (М<60кг)
Ставудин (Зерит, D4T)	20 мг 2 р/сут (М>60кг)	20 мг/сут (М>60кг)	20 мг/сут*
	15 мг/сут (М<60кг)	15 мг/сут (М<60кг)	15 мг/сут* (М<60кг)
Ламивудин (Эпивир, 3ТС)	150мг 1 р/сут	150 мг однократно, затем 100 мг/сут	150 мг однократно, затем 25-50 мг/сут*
Эмтрицитабин (Эмтрива, FTC)	200 мг каждые 48 час	200 мг каждые 72 час	200 мг каждые 96 час*
Тенофовир (Виреад, TDF)	300 мг каждые 48 час	300 мг 2 р/в неделю	300 мг 1 р/в неделю*
Абакавир (Зиаген, ABC)	Коррекция стандартной дозы (300 мг 2 р/ в сутки) не требуется		
Тенофовир/ Эмтрицитабин (Трувада)	1 табл. каждые 48 час	Не рекомендуется	Не рекомендуется
Зидовудин/Ламивудин (Комбивир) Зидовудин/Ламивудин/ Абакавир (Тризивир) Тенофовир/ Эмтрицитабин/ Эфавиренз (Атрипла) Ламивудин/Абакавир (Эпзиком)	При почечной недостаточности не рекомендуется применять комбинированные лекарственные формы		
НИОТ – нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы М – масса тела (кг) * В дни диализа препарат принимать следует после диализа.			

Все эти факторы определяют необходимость коррекции дозы НИОТу пациентов с нарушением функции почек, кроме абакавира. В большом когортном рандомизированном исследовании, включавшем 6843 ВИЧ-позитивных пациентов, увеличение воздействия тенофовира, индинавира и атазанавира было связано с более высокой частотой развития ХБП.

Несмотря на то, что тенофовир в целом безопасен при сохранной функции почек, необходим мониторинг почечной функции у пациентов, получающих этот препарат. Особенно это следует принимать во внимание при наличии сопутствующего СД или АГ, одновременном применении других лекарственных препаратов, экскретируемых почками (адефовир, ацикловир, ганцикловир или цидофовир), снижении СКФ при применении схем АРВТ с ингибиторами протеазы, усиленными ритонавиром.

Коррекция дозы тенофовира требуется пациентам со СКФ < 60 мл/мин/1,73 м². При невозможности назначения других АРВ препаратов следует сократить дозу тенофовира и строго мониторировать нефротоксический эффект тенофовира, первым проявлением которого являются персистирующие гипофосфатемия и глюкозурия у пациента без СД.

Тенофовир-ассоциированное заболевание почек (синдром Фанкони) характеризуется генерализованной дисфункцией проксимальных канальцев, развитием проксимального канальцевого ацидоза с бикарбонатурией, почечной глюкозурией, фосфатурией и гипофосфатемией, аминоацидурией, протеинурией тубулярного типа (легкие цепи иммуноглобулинов, низкомолекулярные белки — $\beta 2$ микроглобулин). Кроме того, наблюдаются потеря электролитов сыворотки, повышение клиренса мочевой кислоты со снижением ее содержания в сыворотке. Клинически эти нарушения проявляются мышечной слабостью, болями в костях, полиурией, гипостенурией.

Поскольку у препаратов класса НИОТ небольшой молекулярный вес, прочная связь с белками плазмы, они могут быть легко удалены с помощью диализа. С учетом этого, в дни гемодиализа НИОТ следует принимать после диализной терапии (дополнительные дозирования в дополнение к потенциальной потере во время диализа, как правило, не требуется). В настоящее время нет достаточных данных по коррекции доз большинства АРВ препаратов при применении перитонеального диализа у ВИЧ-инфицированных пациентов. Известно, что при проведении этого метода ЗПТ не рекомендовано назначение тенофовира.

Модификация дозы ингибитора интегразы, ралтегравира и ингибитора слияния – энфувиртида не требуется. С осторожностью следует принимать маравирок (ингибитор слияния) у пациентов со СКФ < 50 мл/мин/1,73 м².

Использование комбинированных АП с фиксированным содержанием активных веществ значительно облегчает соблюдение схемы лечения. Поскольку при ХБП требуется коррекция многих препаратов, фиксированные комбинации доз, в связи с различной скоростью элиминации почками отдельных их компонентов, не должны применяться при ведении пациентов со значительным снижением СКФ.

Комбивир (зидовудин/ламивудин), эпзиком (ламивудин/абакавир), тризивир (зидовудин/ламивудин/абакавир), атриплу (тенофовир/эмтрицитабин/эфавиренз) не следует назначать при клиренсе креатинина < 50 мл/мин/1,73 м², труваду (тенофовир/эмтрицитабин) - при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² и пациентам, получающим диализ.

6.2 Профилактика прогрессирования ХБП при ВИЧ-инфекции

Рекомендация 6.2.1

Назначение АРВТ при ВИЧ-АН необходимо как с лечебной, так и с превентивной целью. Это имеет принципиальное значение, так как при отсутствии лечения функция почек прогрессивно снижается, и в течение нескольких недель или месяцев развивается ТПН. Принимая во внимание результаты многочисленных публикаций и роль вируса в патогенезе заболевания, АРВТ рекомендована в качестве первой линии терапии у пациентов с ВИЧ-АН.

Рекомендация 6.2.2

Отсутствие рандомизированных исследований не позволяет судить об эффективности АРВТ у ВИЧ-инфицированных пациентов с ИКГН, хотя для уменьшения количества вирусных АГ и, соответственно, формирующихся иммунных комплексов, ее применение является оправданным.

Рекомендация 6.2.3

В комбинации с основными методами лечения ВИЧ-ассоциированной ТМА рекомендуют использование АРВТ, эффективность которой может быть обусловлена уменьшением повреждающего действия вируса на эндотелий сосудов.

Рекомендация 6.2.4

Рекомендуется использовать АПФ/БРА у пациентов с предполагаемыми или подтвержденными ВИЧ-АН, ИКГН или при клинически значимой альбуминурии (> 30 мг/сутки у пациентов с СД; > 300 мг/сутки у пациентов без диабета).

Рекомендация 6.2.5

Мы предлагаем рассмотреть возможность назначения кортикостероидов в качестве дополнения к АРВТ и АПФ или БРА у пациентов с подтвержденной биопсией ВИЧ-АН.

Комментарий

До настоящего времени рандомизированные контролируемые исследования по лечению ХБП, обусловленной ВИЧ, не проводились. Эффективность АРВТ, кортикостероидов, ингибиторов РААС многими исследователями оценивалась по результатам ретроспективного анализа. До настоящего времени нет единого мнения о применении гормональной терапии у ВИЧ-инфицированных пациентов с поражением почек.

Было показано, что на фоне АРВТ риск ВИЧ-АН снижается на 60% и, кроме того, нефропатия не формируется у пациентов, получающих АРВТ до развития

стадии СПИДа. При изучении эффекта комбинированной терапии АРВТ с преднизолоном у пациентов с морфологически подтвержденной ВИЧ-АН было установлено, что среднее время до развития ТПН было значительно больше в группе, получавшей комбинированную терапию (13 мес), по сравнению с группой, получавшей монотерапию АРВТ (6 мес). Применение АРВТ не только способствует регрессу почечной недостаточности, но и предупреждает ее при раннем назначении терапии. Увеличение СКФ при подавлении ВИЧ с помощью АРВТ перекрывает негативные эффекты отдельных препаратов.

Перед принятием решения о гормональной терапии следует исключить неконтролируемую ВИЧ-инфекцию (РНК ВИЧ > 4000 копий/мл и CD4+лимфоциты < 200 клеток/мкл) и назначить АРВТ. Существует мнение, что назначение преднизолона, иАПФ, БРА показано только в том случае, если прием АРВТ не приводит к улучшению почечной функции.

Вопрос о применении гормональной терапии при ИКГН остается спорным и обсуждается после морфологического исследования почечного биоптата. При контролируемой АРВТ ВИЧ-инфекции на ранних стадиях заболевания при быстром прогрессировании почечной недостаточности обоснован короткий курс лечения глюкокортикоидами, при котором воздействие на уровень РНК ВИЧ минимальное. У большинства пациентов отмечается улучшение почечной функции и снижение протеинурии, однако в некоторых случаях после их отмены возникает рецидив заболевания, для купирования которого требуется возобновление терапии. Длительное применение глюкокортикоидов не рекомендуется из-за возможных осложнений, в частности, повышения риска инфекций, асептического некроза головки бедренной кости. Кроме того, не исключается комплексное использование иАПФ в сочетании с кортикостероидами и АРВТ при лечении ИКГН у ВИЧ-инфицированных пациентов, однако отсутствие рандомизированных исследований не позволяет судить об ее эффективности.

Биопсия почек при тенофовир-ассоциированном повреждении почек может выявить неспецифические симптомы острого некроза канальцев и в некоторых случаях специфические гигантские митохондрии в эпителиальных клетках проксимальных канальцев. Целесообразность биопсии почки в оценке потенциальной нефротоксичности тенофовира клинически не установлена, но может быть предметом клинических исследований.

Терапия, направленная на замедление темпов прогрессирования ХБП (ренопротекция) и предупреждение развития сердечно-сосудистой патологии (кардиопротекция), изложена в соответствующих национальных рекомендациях. Следует отметить некоторые особенности при ее проведении у ВИЧ-инфицированных пациентов с ХБП.

Рекомендация 6.2.6

У ВИЧ-инфицированных пациентов с ХБП при оптимальной или незначительно повышенной альбуминурии рекомендуемое целевое АД < 140/90 мм рт. ст.; при А 2-3 - < 130/80 мм рт. ст.

Рекомендация 6.2.7

У ВИЧ-инфицированных пациентов с признаками нефропатии уровень АД не должен превышать 125/75 мм рт. ст. С целью замедления прогрессирования патологии почек, независимо от величины АД, используются иАПФ и БРА. Блокаторы кальциевых каналов следует исключить у пациентов, получающих ингибиторы протеаз.

Рекомендация 6.2.8

В группе ВИЧ-инфицированных пациентов с додиализной ХБП (высокого кардиоваскулярного риска - 10-летний риск более 7,5%) рекомендуется контроль уровня гликемии (при инсулинорезистентности и СД), лечение статинами для предотвращения сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений.

Рекомендация 6.2.9

Следует рассмотреть возможность назначения аспирина (75-100 мг/сутки) для предотвращения сердечно-сосудистых осложнений у ВИЧ-инфицированных пациентов с ХБП. Однако важно оценить преимущества назначения аспирина и риск развития кровотечения.

Комментарий

Нарушения липидного баланса у ВИЧ-инфицированных, как получающих, так и не получающих АРВТ, представляют собой важную проблему. В исследованиях, проведенных до появления АРВ препаратов, было показано, что у пациентов с ВИЧ-инфекцией происходит повышение уровня ТГ, снижение уровней холестерина ЛПНП и ЛПВП. Повышение уровня ТГ и снижение уровня холестерина ЛПВП увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Согласно результатам исследований, у ВИЧ-инфицированных риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в 1,5–2 раза выше, чем у не инфицированных ВИЧ. Особенно следует подчеркнуть 6-кратное увеличение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у ВИЧ-инфицированных пациентов с ХБП.

Применение статинов и аспирина снижает риск сердечно-сосудистой смертности у лиц с ХБП. Однако на сегодняшний день нет исследований по оценке эффективности статинов у ВИЧ-инфицированных лиц с ХБП.

При применении гиполипидемических препаратов необходимо учитывать их взаимодействия с АРВТ для предупреждения лекарственного поражения почек. Ингибиторы протеазы инактивируют цитохром-Р450-зависимые оксидазы, отвечающие за метаболизм статинов (ингибиторов редуктазы 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермента А).

Наиболее сильно изменяются уровни ловастатина и симвастатина; аторвастатин метаболизируется этим ферментом лишь частично; флувастатин метаболизируется в основном изоферментом 2С9 системы цитохрома Р450; правастатин и розувастатин не метаболизируются данным путем. Подавление активности изофермента 3А4 системы цитохрома Р450 приводит к существенному повышению риска развития токсических эффектов при одновременном применении с ИП, но не с ННИОТ.

По данным ряда исследований, более безопасно сочетание ИП с аторвастатином, правастатином, розувастатином. Однако было выявлено увеличение концентрации аторвастатина в 5,9 раз на фоне приема лопинавира-ритонавира в 9,4 раз - типранавира-ритонавира. При комбинации дарунавира-ритонавира с правастатином, отмечалось увеличение уровня последнего на 81%, вследствие чего рекомендовано проводить коррекцию доз статинов при сочетании их с ИП, усиленных ритонавиром.

Повышение концентрации статинов увеличивает риск развития рабдомиолиза (при сочетании с ННИОТ и ИП), ОПП (в частности, при использовании ловастатина и симвастатина одновременно с ИП). При наблюдении за пациентами, получающими статины на фоне АРВТ, необходимо обращать внимание на такие клинические симптомы, как боль, слабость в мышцах и контролировать уровень креатинкиназы.

Ингибиторы протеазы могут остро и обратимо подавлять инсулинозависимый транспорт глюкозы, что приводит к инсулинорезистентности и снижает толерантность к глюкозе. Подобные метаболические нарушения, в свою очередь, способствуют развитию ХБП (например, диабетической нефропатии, атеросклеротическому поражению сосудов почек). Резистентность к инсулину выявляют у 30–90% пациентов, принимающих ингибиторы протеазы; в 1–11% случаев развивается явный СД, в среднем примерно у 7% пациентов за 5 лет. Согласно результатам анализа данных, собранных в рамках многоцентрового когортного исследования СПИДа (MACS), заболеваемость СД составила 4,7/100 пациенто-лет для пациентов, принимающих АРВТ, и была в 4,1 раз выше, чем у пациентов контрольной группы, не получающих АРВТ.

6.3 Заместительная почечная терапия при терминальной почечной недостаточности у ВИЧ-инфицированных пациентов

Рекомендация 6.3.1

При необходимости диализа рекомендовано создание постоянного сосудистого доступа, идеально - артериовенозной фистулы или перитонеального катетера, до ожидаемого начала ЗПТ, для того чтобы избежать использования центрального венозного катетера, связанного с большей частотой осложнений.

Рекомендация 6.3.2

При необходимости следует избегать установки центрального венозного катетера как через периферические вены, так и через подключичную вену у пациентов с ВИЧ, которые, как ожидается, будут нуждаться в проведении диализа, так как эти катетеры могут повредить венозную стенку и ограничить варианты формирования постоянного сосудистого доступа для гемодиализа.

Рекомендация 6.3.3

Мы рекомендуем, чтобы специалисты, наблюдающие ВИЧ-инфицированных пациентов, рассмотрели возможность трансплантации почки у пациентов с ВИЧ и ТПН, с учетом анамнеза оппортунистических инфекций, сопутствующих

заболеваний, текущего иммунного статуса, и вирусологического контроля ВИЧ при помощи АРВТ.

Рекомендация 6.3.4

Критерии отбора кандидатов на трансплантацию почки включают вирусную нагрузку <50 копий/мл, количество лимфоцитов CD4 >200 мкл-1 в течение 16 недель перед трансплантацией и постоянный прием одной и той же схемы АРВТ.

Рекомендация 6.3.5

У ВИЧ-инфицированных пациентов после трансплантации почки рекомендуется изменение дозы и мониторинг в крови концентрации иммуносупрессивных препаратов для учета фармакологического взаимодействия с АРВ препаратами. Если это возможно, следует выбирать для АРВТ препараты, которые минимально взаимодействуют с иммуносупрессивными препаратами.

Комментарий

Различий в выживаемости между ВИЧ-отрицательными пациентами и ВИЧ-инфицированными пациентами с ТПН, получающих ЗПТ диализом не отмечено. При выборе вида диализа необходимо учитывать анамнез пациента, сопутствующие заболевания, а также возможность формирования оптимального сосудистого доступа. В частности, у пациентов, употребляющих внутривенно психотропные и наркотические средства, установка центрального венозного катетера и формирование артериовенозной фистулы имеют ограничения из-за развивающейся несостоятельности вен.

В связи с разработкой новых методов иммуносупрессии в ряде стран проводится трансплантация почки (ТП), которая ранее являлась абсолютным противопоказанием при ВИЧ-инфекции. Выживаемость ВИЧ-инфицированных реципиентов с ТП и почечного трансплантата сопоставима с таковой у ВИЧ-отрицательных пациентов.

Несмотря на улучшение выживаемости ВИЧ-инфицированных реципиентов ТП, наблюдается существенно более высокая частота эпизодов острого отторжения трансплантата (31%-48%) по сравнению с ВИЧ-отрицательными реципиентами ТП (12%-24%), несмотря на очень сильную индукционную терапию тимоглобулином. Увеличение частоты острого отторжения трансплантата может быть обусловлено ВИЧ-ассоциированной иммунной активацией, резистентностью ВИЧ-ко-инфекцией HCV, сложным фармакокинетическим взаимодействием между противовирусными и иммуносупрессивными препаратами.

Полагают, что 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. Клинически значимые взаимодействия при проведении иммуносупрессивной терапии наблюдают при

назначении ИП (усиление терапевтического эффекта), эфавиренза из группы ННИОТ(ослабление терапевтического эффекта). Скорость острого отторжения трансплантата у ВИЧ-инфицированных выше, чем у ВИЧ-негативных реципиентов, и эти ранние отказы могут негативно повлиять на долгосрочную функцию трансплантата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основная стратегия профилактики заключается в предупреждении возникновения, распространения ВИЧ-инфекции и проводится в отношении источников вируса, механизмов, путей и факторов передачи, а также восприимчивого населения, включая лиц из уязвимых групп населения (потребители инъекционных наркотиков, лица, оказывающие коммерческие сексуальные услуги, мужчины, имеющие секс с мужчинами) и повышенного риска заражения ВИЧ. Лица, относящиеся к контингентам уязвимого и повышенного риска заражения ВИЧ, должны регулярно проходить освидетельствование на серологические маркеры ВИЧ-инфекции, медицинское консультирование с оказанием специфической специализированной медицинской помощи.

Раннее назначение АРВТ определяет снижение опасности пациента как источника инфекции, улучшение выживаемости и уменьшение риска повреждения почек.

Прогноз при ВИЧ-ассоциированных поражениях почек относительно благоприятен при своевременной диагностике, включая морфологическое исследование почечного биоптата с целью выбора тактики лечения, применении АРВТ, коротких курсов глюкокортикоидов, проведении рено- и кардиопротективной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бартлетт Д., Галлант Д., Фам П. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. - М.: Р. Валент, 2010. - 497 с.
2. Волгина Г.В., Ющук Н.Д., Гаджикулиева М.М., Томилина Н.А. Нефротоксические эффекты высокоактивной антиретро- вирусной терапии// Журн. Нефрология и диализ. – 2010. - Т.12. - №3. - с.154-164.
3. Гаджикулиева М.М. Хроническая болезнь почек у ВИЧ-инфицированных пациентов: распространенность и клинико-морфологическая характеристика//Автореф. дисс. дмн. – М. 2013.- с. 47.
4. Гаджикулиева М., Ющук Н., Волгина Г. и соавт. Распространенность и клинико-морфологическая характеристика поражений почек при ВИЧ-инфекции//Нефрология и диализ. – 2012; 14(1):31-40.
5. Ющук Н., Гаджикулиева М., Мартынов Ю., Волгина Г. Распространенность поражения почек среди ВИЧ-инфицированных пациентов //Информационный бюллетень «Здоровье население и среда обитания». – 2011; 3 (216):12-15.
6. Ющук Н., Волгина Г., Томилина Н., Гаджикулиева М. Поражение почек антиретровирусными препаратами при ВИЧ-инфекции//Терапевт архив. – 2011; 11:66-70.
7. Ющук Н., Гаджикулиева М., Волгина Г., Томилина Н. Гломерулярные заболевания у ВИЧ-инфицированных пациентов: клиническая и морфологическая оценка//Терапевт архив. – 2012; 11:30-33.
8. Yuschuck N., Gadgikuliyeva M., Volgina G., Tomilina N. et al. Types of Glomerular Diseases in HIV-Infected Patients//ExpClinCardiol. – 2014; 20(8):2037-2046.
9. Aberg J.A., Gallant J.E., Ghanem K.G. et al. Infectious Diseases Society of America. Primary care guidelines for the management of persons infected with HIV: 2013 update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America//Clin Infect Dis. - 2014; 58(1):1-10.
10. Alves T.P., Hulgán T., Wu P. et al. Race, kidney disease progression, and mortality risk in HIV-infected persons// Clin J Am SocNephrol. - 2010; 5:2269–2275.
11. Andiman W.A., Chernoff M.C., Mitchell C. et al. Incidence of persistent renal dysfunction in human immunodeficiency virus-infected children: associations with the use of antiretrovirals, and other nephrotoxic medications and risk factors// Pediatr Infect Dis J. - 2009; 28:619–625.
12. Ando M., Tsuchiya K., Nitta K. How to manage HIV-infected patients with chronic kidney disease in the HAART era//ClinExpNephrol. - 2012; 16(3):362–372.
13. Ando M., Yanagisawa N. Epidemiology, clinical characteristics, and management of chronic kidney disease in human immunodeficiency virus-infected patients//World J Nephrol. – 2015; July 6; 4(3): 388-395.
14. Asboe D., Aitken C., Boffito M. et al. British HIV Association guidelines for the routine investigation and monitoring of adult HIV-1-infected individuals 2011//HIV Med. - 2012; 13: 1–44.
15. Astor B.C., Matsushita K., Gansevoort R.T. et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts//Kidney Int. - 2011; 79:1331–1340.
16. Bansi L., Hughes A., Bhagani S. et al. Clinical epidemiology of HIV-associated end-stage renal failure in the UK//AIDS. - 2009; 23: 2517–2521.
17. Bickel M., Anadol E., Vogel M. et al. Daily dosing of tacrolimus in patients treated with HIV-1 therapy containing a ritonavir-boosted protease inhibitor or raltegravir//J AntimicrobChemother.- 2010; 65:999–1004.
18. 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.
19. Bonjoch A., Bayes 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: 347–354.
20. Campbell L., Dew T., Salota R. et al. Total protein, albumin and low-molecular-weight protein excretion in HIV-positive patients//BMC Nephrol. - 2012; 13: 85.
21. Campbell L.J., Desai M., Hegazi A. et al. Renal impairment is associated with coronary heart disease in HIV-positive me//HIV Clin Trials. - 2012; 13:343–349.
22. Choi A., Scherzer R., Bacchetti P. et al. Cystatin C, albuminuria, and 5-year all-cause mortality in HIV-infected persons//Am J Kidney Dis. - 2010; 56:872–882.
23. Choi A.I., Li Y., Deeks S.G. et al. Association between kidney function and albuminuria with cardiovascular events in HIV-infected persons//Circulation.- 2010; 121:651–658.

24. Choi AI, Rodriguez RA, Bacchetti P, et al. Racial differences in end-stage renal disease rates in HIV infection versus diabetes// *J Am Soc Nephrol.*-2007;18:2968-2974.
25. Cohen S.D., Kimmel P.L. Immune complex renal disease and human immunodeficiency virus infection//*SeminNephrol.* - 2008; 28:535–544.
26. Estrella M.M., Parekh R.S., Astor B.C. et al. Chronic kidney disease and estimates of kidney function in HIV infection: a cross-sectional study in the Multicenter AIDS Cohort Study// *J Acquir Immune DeficSyndr.* - 2011; 57: 380–386.
27. Fernando S.K., Finkelstein F.O., Moore B.A. Weissman S. Prevalence of chronic kidney disease in an urban HIV infected population//*Am J Med Sci.* - 2008; 335: 89–94.
28. Flandre P., Pugliese P., Cuzin L. et al. Risk factors of chronic kidney disease in HIV-infected patients//*Clin J Am SocNephrol.* - 2011; 6: 1700–1707.
29. Gathogo E., Jose S., Jones R. et al. End-Stage Kidney Disease and Kidney Transplantation in HIV-Positive Patients An Observational Cohort Study//*J Acquir Immune DeficSyndr.* -2014; 67(2):177-180.
30. GathogoE., Jose S., Jones R. et al. End-Stage Kidney Disease and Kidney Transplantation in HIV-Positive Patients. An Observational Cohort Study//*J Acquir Immune DeficSyndr.* - 2014;67(2):177-180.
31. George E., Lucas G.M., Nadkarni G.N. et al. Kidney function and the risk of cardiovascular events in HIV-1-infected patients//*AIDS.* - 2010; 24: 387–394.
32. Gracey D.M., Fernando M., Ziegler J., White C.P., Post J.J. Importance of screening for renal disease among the human immunodeficiency virus-infected patient population//*Intern Med J.* - 2012; 42(8):954–955.
33. 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.
34. Gupta S.K., Smurzynski M., Franceschini N. et al. The effects of HIV type-1 viral suppression and non-viral factors on quantitative proteinuria in the highly active antiretroviral therapy era//*AntivirTher.* - 2009; 14:543–549.
35. Hadigan C., Edwards E., Rosenberg A. et al. Microalbuminuria in HIV disease//*Am J Nephrol.* - 2013; 37: 443–451.
36. Herlitz L.C., Mohan S., Stokes M.B. et al. Tenofovir nephrotoxicity: acute tubular necrosis with distinctive clinical, pathological, and mitochondrial abnormalities//*Kidney Int.*-2010; 78: 1171–1177.
37. Ibrahim F., Hamzah L., Jones R. et al. Baseline kidney function as predictor of mortality and kidney disease progression in HIV-positive patients//*Am J Kidney Dis.* - 2012; 60: 539–547.
38. Ibrahim F., Hamzah L., Jones R., Nitsch D., Sabin C., Post F.A. Comparison of X_{BII}-EPI and MDRD to estimate baseline renal function in HIV-positive patients//*Nephrol Dial Transplant.* - 2012; 27: 2291–2297.
39. Inker L.A., Wyatt C., Creamer R. et al. Performance of creatinine and cystatin C GFR estimating equations in an HIV-positive population on antiretrovirals//*J Acquir Immune DeficSyndr.*- 2012; 61: 302–309.
40. 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//*Am J Kidney Dis.* - 2012; 59: 628–635.
41. Kalayjian R.C., Lau B., Mechekano R.N. et al. Risk factors for chronic kidney disease in a large cohort of HIV-1 infected individuals initiating antiretroviral therapy in routine care//*AIDS.* - 2012; 26: 1907–1915.
42. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Chronic Kidney Disease Work Group. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease//*Kidney Int Suppl.* - 2013; 3:1–150.
43. 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; Feb;14:32.
44. 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; 1;59(9):e96-138.
45. May M.T., Gompels M., Delpech V. et al. Impact on life expectancy of HIV-1 positive individuals of CD4+ cell count and viral load response to antiretroviral therapy: UK cohort study//*AIDS.* - 2014; 28: 1193–1202.
46. McCulloch M.I., Ray P.E. Kidney disease in HIV-positive children//*SeminNephrol.* - 2008; 28:585–594.
47. Mocroft A., Kirk O., Reiss P. et al. Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients//*AIDS.* - 2010; 24:1667–1678.

48. Mocroft A., Ryom L., Reiss P. et al. A comparison of estimated glomerular filtration rates using Cockcroft-Gault and the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration estimating equations in HIV infection//HIV Med. - 2014; 15: 144–152.
49. Okparavero A.A., Tighiouart H., Krishnasami Z. et al. Use of glomerular filtration rate estimating equations for drug dosing in HIV-positive patients//AntivirTher. - 2013; 18: 793–802.
50. Post F.A., Holt S.G. Recent developments in HIV and the kidney//Curr Opin Infect Dis. - 2009; 22:43–48.
51. Praga M., Gutiérrez Solís E., Morales E. Hepatitis C-induced renal disease in patients with AIDS: an emergent problem//ContribNephrol. - 2012;176:24–34.
52. Rasch M.G., Helleberg M., Feldt-Rasmussen B. et al. Increased risk of dialysis and end-stage renal disease among HIV patients in Denmark compared with the background population//Nephrol Dial Transplant. - 2014; 29:1232–1238.
53. Ryom L., Kirk O., Lundgren J. 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.
54. Ryom L., Mocroft A., Kirk O. et al. Association between antiretroviral exposure and renal impairment among HIV-positive persons with normal baseline renal function: the D:A:D study//J Infect Dis. - 2013; 207: 1359–1369.
55. 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.
56. Ryom L., Mocroft A., Lundgren J. HIV therapies and the kidney: some good, some not so good?//Curr HIV/AIDS Rep. 2012 Jun; 9(2):111–120.
57. Scherzer R., Estrella M., Li Y. et al. Association of tenofovir exposure with kidney disease risk in HIV infection//AIDS. - 2012; 26: 867–875.
58. Trullas J.C., Cofan F., Tuset M. et al. Renal transplantation in HIV-infected patients: 2010 update//Kidney Int. - 2011; 79(8):825–842.
59. Van Sighem A.I., Gras L.A., Reiss P., Brinkman K., de Wolf F. Life expectancy of recently diagnosed asymptomatic HIV-infected patients approaches that of uninfected individuals//AIDS. - 2010; 24: 1527–1535.
60. Vassalotti J.A., Winston J.A. ХБП in HIV-Infected Patients: From the New Plague to Chronic Care Management//Am J Kidney Dis.- 2015; 65(6):823–825.
61. 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.
62. Wyatt C.M., Klotman P.E., D'Agati V.D. HIV-associated nephropathy: clinical presentation, pathology, and epidemiology in the era of antiretroviral therapy//SeminNephrol. - 2008; 28:513–22.
63. 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: 1799–807.
64. 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: 428–434.
65. 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.
66. Yahaya I., Uthman O.A., Uthman M.M. Interventions for HIV-associated nephropathy// Cochrane Database Syst Rev. – 2013; Jan; 1:CD007183.
67. Yombi J.C., Jones R., Pozniak A., Hougardy J-M., Post F.A. Monitoring of Kidney Function in HIV-Positive Patients//HIV Medicine. - 2015; 16 (8):457–467.
68. Yombi J.C., Pozniak A., Boffito M. et al. Antiretrovirals and the kidney in current clinical practice: renal pharmacokinetics, alterations of renal function and renal toxicity//AIDS. - 2014; 28: 621–632.