

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОРАЖЕНИЙ ПОЧЕК ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Н. Ющук, академик РАМН, профессор,
Г. Волгина, доктор медицинских наук, профессор,
М. Гаджикулиева, кандидат медицинских наук, **К. Кочарян**
МГМСУ
E-mail: madina67@mail.ru

С ВИЧ-инфекцией связан риск развития многих осложнений, в том числе и патологии почек, которая может быть установлена на ранних стадиях с помощью рутинного скрининга протеинурии и на основании изменения скорости клубочковой фильтрации.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, скрининг, маркеры повреждения почек, факторы риска, нефропатия, гломерулонефриты, биопсия почки.

Врачам практически всех специальностей приходится встречаться с поражениями различных органов и систем, которые могут развиваться у пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), — органов дыхания, нервной системы, кожного покрова и слизистых оболочек, органов пищеварения, сердечно-сосудистой системы, мочеполовой системы, почек.

Полиорганность поражения обусловлена особенностью течения ВИЧ-инфекции, клинически связанной с прогрессирующим снижением иммунитета и риском развития многих осложнений, в том числе и почечных заболеваний [10]. Повреждение почек при ВИЧ-инфекции выявляют в 20–30% случаев; оно может быть обусловлено как прямым действием ВИЧ, так и водно-электролитными, гемодинамическими нарушениями, нефротоксическим влиянием лекарственных препаратов, инфекционными и онкологическими осложнениями (рис. 1). Непосредственное воздействие ВИЧ вызывает развитие тромботической микроангиопатии и своеобразное поражение почек — ВИЧ-ассоциированную нефропатию (ВИЧ-АН). Фиксация иммунных депозитов в почках в результате опосредованного воздействия вируса приводит к формированию иммунокомплексных гломерулопатий [2, 14]. Это следует принимать во внимание, так как поражение почек независимо от стадии ВИЧ-инфекции характеризуется прогрессирующим течением с развитием тяжелых осложнений. Это определяет необходимость возможно более раннего обнаружения признаков почечной патологии. В связи с этим опубликованы рекомендации Американского общества по инфекционным болезням (IDSA — Infectious Diseases Society of America) по ведению ВИЧ-инфицированных пациентов, в которых ранняя диагностика повреждения почек включает оценку факторов риска и скрининг-маркеров их поражения [3]. Для скрининга авторы руководства рекомендуют диагностику протеинурии (ПУ) и определение скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

Повышенное выделение альбумина/белка с мочой является наиболее чувствительным признаком повреждения почек [7, 12]. Определение суточной экскреции белка с мочой остается золотым стандартом, но, как было показано, отношение уровня общего белка мочи к концентрации креатинина (БМ/К) в утренней или произвольно взятой в течение суток разовой порции мочи достоверно оценивает ПУ. Этот метод исследования признан Национальным почечным фондом (National Kidney Foundation, K/DOQI) одним из предпочтительных для контроля ПУ у пациентов с патологией почек [3, 9].

Функциональное состояние почек оценивают по интегральному показателю — СКФ, характеризующему степень сохранности/утраты массы действующих нефронов. Прежние подходы к оценке функции почек по уровню креатинина в крови, как и общепринятое измерение клиренса эндогенного креатинина по его концентрации в крови и моче (проба Реберга), не дают надежной информации о степени ее сохранности. Критерием нарушения функции почек является снижение СКФ <60 мл/мин на 1,73 м² поверхности тела, даже если при этом отсутствуют любые другие признаки повреждения почек. В настоящее время для оценки СКФ на основе данных об уровне креатинина в сыворотке крови с учетом возраста, пола, расы и размеров тела используют эмпирически подобранные уравнения, каждое из которых показывает более полную оценку функции почек, чем самостоятельное значение сывороточного креатинина [8, 11]. В реальной практике для расчета СКФ у взрослых большее распространение получила формула Кокрофта—Голта:

$$\text{СКФ, мл/мин} = (140 - \text{возраст, годы}) \times \text{масса тела, кг} / 72 \times \\ \times \text{креатинин сыворотки крови, мг/дл} \times 0,85 \text{ (для женщин)}$$

В последние годы широкое распространение получила формула, приведенная в исследовании MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study):

$$\text{СКФ, мл/мин} = 186 \times (\text{креатинин крови, мг/дл})^{-1,154} \times \\ \times (\text{возраст, годы})^{-0,203} \times (0,742 \text{ для женщин}) \times \\ \times (1,212 \text{ для афроамериканцев})$$

Расчеты СКФ можно также выполнить с помощью калькуляторов¹.

Таким образом, проведение скрининговых исследований для выявления ПУ и снижения СКФ как признаков хронической болезни почек (ХБП), к факторам риска которой относят ВИЧ-инфекцию, вполне оправданно.

Целью нашего исследования были определение частоты, факторов риска повреждения почек и оценка их спектра у ВИЧ-инфицированных пациентов.

В проспективное скрининговое исследование были включены 610 пациентов с ВИЧ-инфекцией (72,8% составили мужчины и 28,2% — женщины) в возрасте от 18 до 54 лет (средний возраст — 32,2±7,1 года). Стадия первичных проявлений ВИЧ-инфекции диагностирована в 26,4% случаев, вторичных заболеваний — в 73,6%. При анализе путей инфицирования ВИЧ 461 (75,6%) пациент указал на внутривенное введение психоактивных веществ, 113 (18,7%) — на половой путь заражения, в 36 (5,9%) случаях путь инфицирования не выяснен. В качестве сопутствующих заболеваний у 496 (81,3%) пациентов документирован вирусный гепатит. Всем пациентам проводили иммунологическое и вирусологическое исследования крови. Антитела к ВИЧ

¹Адрес в Интернете: <http://www.cphiv.dk/tools.aspx>; http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/gfr_calculator.cfm

определяли методами иммуноферментного анализа (ИФА) и иммунного блоттинга, вирусной нагрузки (РНК ВИЧ) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и показателей иммунного статуса ($CD4^+$, $CD8^+$) методом проточной цитофлюориметрии.

Скрининговые исследования с целью выявления поражения почек у ВИЧ-инфицированных пациентов проведены в соответствии с руководством IDSA. Для оценки суточной ПУ использовали показатель БМ/К с определением концентрации белка и креатинина в моче спектрофотометрическим методом. В зависимости от уровня ПУ пациенты были разделены на 2 группы. К 1-й группе ($n=37$) отнесли пациентов с уровнем ПУ $<1,0$ г/сут (БМ/К $<1,0$), ко 2-й ($n=29$) – с ПУ $>1,0$ г/сут (БМ/К $>1,0$), из них у 14 ПУ достигала нефротического уровня: $>3,0$ г/сут. Для определения СКФ использовали формулу MDRD, у больных с пониженной массой тела – формулу Кокрофта–Голта. Биопсия почки выполнена 12 пациентам с нефротическим синдромом (НС). ВИЧ-инфицированные пациенты без ПУ ($n=75$) составили группу сравнения, сопоставимую по полу и возрасту с ВИЧ-позитивными пациентами с нефро-патией.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью пакета программ SPSS 17.0 (допустимая ошибка $E=5\%$).

Из 610 ВИЧ-инфицированных пациентов ПУ выявлена у 218 (35,7%), ее транзиторный характер установлен у 152 (24,9%). Персистирующая ПУ (ППУ) обнаружена у 66

(10,8%) пациентов (47 мужчин и 19 женщин), что согласуется с данными, опубликованными в зарубежной литературе. Так, в проведенных в разных странах исследованиях по распространению ХБП среди ВИЧ-инфицированных пациентов в зависимости от расовой принадлежности, коморбидных заболеваний, критерия диагностики, используемого в конкретном исследовании, частота ПУ при ВИЧ-инфекции варьировала от 7 до 33%, что в несколько раз выше, чем среди населения в целом (2%) [2, 4]. На важности выявления белка в моче при наличии ВИЧ-инфекции акцентируют внимание многие зарубежные исследователи. Так, анализ биопсий почки ВИЧ-инфицированных с ПУ различного уровня показал, что преимущественно выявляли ВИЧ-ассоциированное поражение почек [6].

Среди пациентов с постоянной ПУ и в группе сравнения у большинства было указание на парентеральное введение психоактивных веществ (у 74,2 и 68% соответственно; $p=0,198$) и диагностировано хроническое поражение печени вирусной этиологии (у 81,8 и 80% соответственно; $p=0,267$). По клиническому течению ВИЧ-инфекции как у пациентов с ППУ, так и без ПУ (соответственно 77,3 и 74,6%; $p=0,414$) превалировала стадия вторичных заболеваний.

При анализе мочевого синдрома в 52 (78,8%) случаях ППУ выявлено сочетание ПУ с гематурией. С наибольшей частотой гематурия определялась у ВИЧ-инфицированных

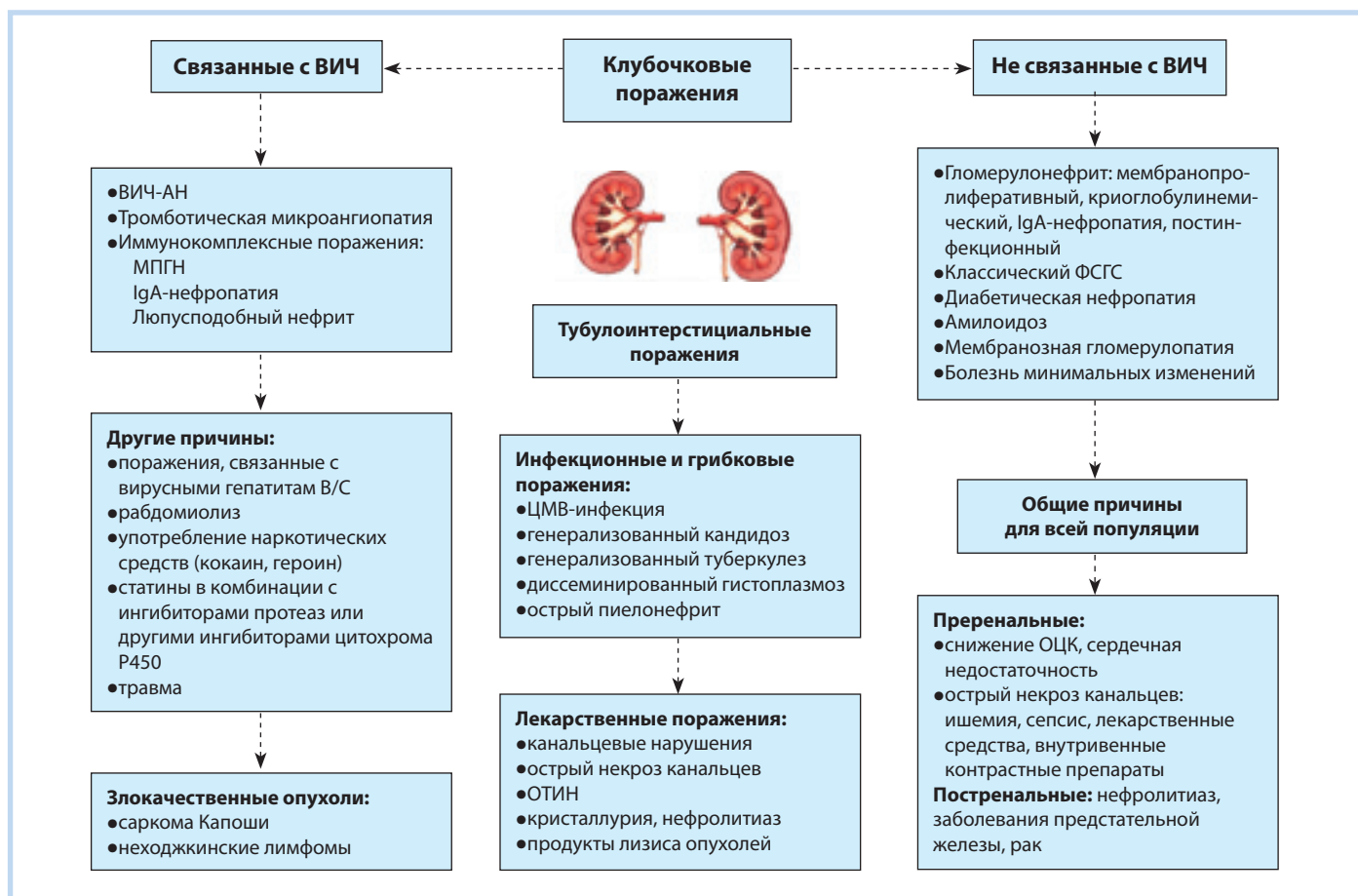


Рис. 1. Варианты поражения почек при ВИЧ-инфекции

Примечание. МПГН – мезангиопролиферативный гломерулонефрит; ЦМВ-инфекция – цитомегаловирусная; ОТИН – острый тубулоинтерстициальный нефрит; ФСГС – фокально-сегментарный гломерулосклероз; ОЦК – объем циркулирующей крови.

пациентов с ПУ >1,0 г/сут (89,7%). Макрогематурия наблюдалась у всех пациентов с ПУ нефротического уровня (15,2%). С нарастанием ПУ (БМ/К <1,0 и БМ/К >1,0) отмечалось увеличение частоты артериальной гипертензии (21,6 и 44,8% соответственно; $p=0,045$). При этом более чем у половины пациентов с ПУ >3,0 г/сут ($n=7$) она сочеталась с НС. Нарушение функции почек (СКФ <60 мл/мин) установлено у 48,3% пациентов с постоянной ПУ. Обнаружена взаимосвязь между выраженностью ПУ (БМ/К <1,0 и БМ/К >1,0) и снижением СКФ <60 мл/мин (соответственно 23,3 и 75%; $p=0$).

При исследовании иммунологических показателей и вирусной нагрузки у пациентов с ВИЧ-инфекцией установлено, что независимо от степени выраженности ПУ (БМ/К <1,0 и БМ/К >1,0) отмечено снижение уровня CD4⁺-лимфоцитов <350 клеток/мкл соответственно у 51,4 и 51,7% больных ($p=0,976$). Наряду с этим в соответствии с нарастанием ПУ увеличилось число пациентов с вирусной нагрузкой РНК ВИЧ >100 тыс. копий/мл (48,6 и 62,1% в группе с ПУ >1,0 г/сут; $p=0,157$). Низкий уровень CD4⁺-

лимфоцитов и высокая вирусная нагрузка наблюдались чаще в группе с ППУ, чем у больных ВИЧ-инфекцией без ПУ (соответственно 51,5 и 30,7%; $p=0,012$ и 54,5 и 33,3%; $p=0,021$; рис. 2). Подобные результаты получены также L. Szczech и соавт. [13]. Уровень CD4⁺-лимфоцитов <200 клеток/мкл (отношение шансов (ОШ) – 1,41) и высокие показатели РНК ВИЧ (ОШ – 1,05) служили предвестниками протеинурии у 671 ВИЧ-инфицированного с нефропатией.

При систематизации обзора литературы по спектру заболеваний почек у больных ВИЧ-инфекцией в исследованиях, проведенных в США, выявлено, что, по данным биопсии почки, у 52,7% пациентов с ПУ нефротического уровня выявлена ВИЧ-ассоциированная нефропатия. Все они были афроамериканцами. Высокую частоту распространения этой патологии связывают с расовой принадлежностью, а также с выявляемым у обследованных в почечной ткани особым вариантом антигена/рецептора к хемокинам типа Duffy [1].

По результатам многоцентровых исследований, проведенных во Франции и Италии, где большинство пациентов были представителями европеоидной расы, среди морфологически подтвержденных диагнозов у ВИЧ-инфицированных пациентов с патологией почек преобладали иммунокомплексные поражения [15].

В нашем исследовании гистологические варианты патологии почек представлены ФСГС, коллабирующим вариантом в 1 случае, верхушечным – в 2 и иммунокомплексным гломерулонефритом (ИКГН) – в 10 случаях.

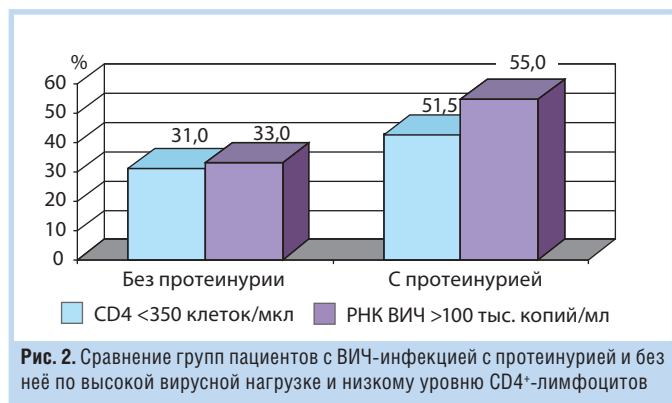
Клинически ФСГС характеризовался НС в сочетании с артериальной гипертензией, гематурией. Более тяжелое течение с нарушением азотовыделительной функции почек наблюдалось у пациента с коллабирующей гломерулопатией. Кроме того, у этих пациентов выявлены низкий уровень CD4⁺-лимфоцитов и высокая вирусная нагрузка к моменту появления признаков почечной дисфункции.

У всех пациентов с ИКГН наблюдался полиморфизм морфологической картины в почках (диффузный пролиферативный, фокальный пролиферативный, мезангиопротрофирующий, мезангиокапиллярный), но при иммунофлюоресцентной микроскопии все указанные варианты характеризовались свечением практически всех 3 классов иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG) и компонентов путей активации комплемента (C3, C1q). Такая морфологическая картина наблюдается при волчаночном нефрите, но отсутствие в крови у обследованных нами ВИЧ-инфицированных пациентов с ИКГН антинуклеарного фактора, антител к нативной ДНК свидетельствует в пользу волчаночноподобного нефрита. По данным M. Naas и соавт. [5], при отсутствии серологических маркеров системной красной волчанки в 18% случаев в биоптатах почки больных ВИЧ-инфекцией были выявлены иммунные депозиты, содержащие IgA, IgM, IgG и C3-, C1q-компонент комплемента. Авторы сочли это также проявлением люпусподобного нефрита.

Клинически ИКГН характеризовался остонефритическим синдромом и НС, во всех случаях сочетавшимися с гематурией (см. таблицу).

К моменту появления признаков почечной дисфункции выявлены также низкие показатели CD4⁺-лимфоцитов и высокая концентрация вируса в крови.

Таким образом, повреждение почек при ВИЧ-инфекции не относится к редким и может быть выявлено рутинным скринингом ПУ и определением изменения СКФ. Это



Характеристика ВИЧ-инфицированных пациентов с ИКГН	
Морфологические варианты ИКГН	Клинические проявления
Диффузный пролиферативный; фокальный пролиферативный; мезангиопротрофирующий; мезангиокапиллярный	Средний возраст – 33,5 года
	Путь инфицирования – инъекционный (80%)
	Стадия ВИЧ-инфекции – 3А, Б (70%)
	Хронический вирусный гепатит С – у 8 (80%) пациентов
	Появление клинико-лабораторных признаков поражения почек после выявления антиВИЧ в среднем через 6,3 года
	Низкий уровень CD4 ⁺ -лимфоцитов и высокая концентрация вируса (РНК ВИЧ) в крови к моменту появления признаков почечной дисфункции
Клинические синдромы: остонефритический и НС; ПУ без НС с сочетанием во всех случаях с гематурией; артериальная гипертензия (60%); хроническая почечная недостаточность (30%)	

в свою очередь будет способствовать своевременному проведению диагностических и лечебных мероприятий, что позволит предупредить или уменьшить темпы прогрессирования хронических нефропатий у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Таким образом, ВИЧ-инфицированные пациенты относятся к группе высокого риска поражения почек и нуждаются в динамическом наблюдении с целью раннего их выявления.

Высокая вирусная нагрузка и депрессия иммунной системы служат предрасполагающими к развитию поражений почек при ВИЧ-инфекции факторами.

В морфологической структуре хронических гломеруло-нефритов в нашем наблюдении преобладал иммунокомплексный характер поражения почек.

Литература

- Atta M., Choi M., Haymart J. et al. Nephrotic range proteinuria and CD4 count as noninvasive indicators HIV-associated nephropathy // *Am. J. Med.* – 2006; 119 (2): 191.
- Fine D., Perazella M., Lucas G. et al. Renal disease in patients with HIV infection: epidemiology, pathogenesis and management / *Drugs.* – 2008; 68 (7): 963-980.
- Gupta S., Eustace J., Winston J. 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 (11): 1559–1585.
- Gupta S., Mamlin B., Johnson C. et al. Prevalence of proteinuria and the development of chronic kidney disease in HIV-infected patients // *Clin. Nephrol.* – 2004; 61: 16.
- Haas M., Kaul S., Eustace J. HIV-associated immune complex glomerulonephritis with «lupus-like» features: a clinicopathologic study of 14 cases // *Kidney Int.* – 2005; 67 (4): 1381–1390.
- Han T., Naicker S., Ramdial P. et al. A cross-sectional study of HIV-seropositive patients with varying degrees of proteinuria in South Africa // *Kidney Int.* – 2006; 69 (12): 2243–2250.
- Hillege H., Fidler V., Diercks G. et al. Urinary albumin of HIV-seropositive patients with excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population // *Circulation.* – 2002; 106 (14): 1777–1782.
- Kidney Disease Outcome Quality Initiative. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification // *Am. J. Kidney Dis.* – 2002; 39 (2): 1–246.
- National Kidney Foundation (NKF). K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. NKF [online]. URL: http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_ckd/toc.htm (Accessed 2007 Sep 1).
- Post F., Holt S. Recent developments in HIV and the kidney // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2009; 22 (1): 43–48.
- Stevens L., Coresh J., Greene T. et al. Assessing kidney function: measured and estimated glomerular filtration rate // *N. Engl. J. Med.* – 2006; 354 (23): 2473–2483.
- Szczech L., Hoover D., Feldman J. et al. Association between renal disease and outcomes among HIV-infected women receiving or not receiving antiretroviral therapy // *Clin. Infect. Dis.* – 2004; 39 (8): 1199–1206.
- Szczech L., Gange S., van der Horst et al. Predictors of proteinuria and renal failure among women with HIV infection // *Kidney Int.* – 2004; 65 (4): 1519.
- Tourret J., Tostivint I., Deray G. et al. Kidney diseases in HIV-infected patients // *Nephrol. Ther.* – 2009; 5 (6): 576–591.
- Williams D. Presentation, pathology and outcome of HIV associated renal disease in specialist centre for HIV/AIDS // *Sex Transm Inf.* – 1998; 74: 179–184.

THE CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF RENAL DAMAGE IN HIV INFECTION

Professor **N. Yushchuk**, *Academician of the Russian Academy of Medical Sciences*; Professor **G. Volgina**, MD; **M. Gadzhikuliyeva**, *Candidate of Medical Sciences*; **K. Kocharyan**

Moscow State University of Medicine and Dentistry

HIV infection is associated with a risk of expansion for many events, including kidney pathology that can be established in its early stages through the routine proteinuria screening and in virtue of the change in the rate of glomerular filtration.

Key words: HIV infection, screening, markers of renal damage, risk factors, nephropathy, glomerular nephritis, kidney biopsy.

НОВЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С УРОГЕНИТАЛЬНОЙ МИКОПЛАЗМЕННОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Н. Евстигнеева¹, доктор медицинских наук,

Ю. Кузнецова¹, кандидат медицинских наук,

М. Рахматулина², доктор медицинских наук, **О. Михайлова**¹

¹Уральский НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии
Минздравсоцразвития, Екатеринбург

²Государственный научный центр дерматовенерологии

Минздравсоцразвития, Москва

E-mail: evstigneeva-np@yandex.ru

Разработана и утверждена Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития (ФС № 2010/007 от 26.01.2010 г.) новая медицинская технология «Показания и тактика терапии пациентов с урогенитальной микоплазменной инфекцией в зависимости от генетической вариабельности генитальных микоплазм», в которой определены показания к обследованию и терапии в зависимости от результатов комплексной оценки клинико-лабораторного обследования пациентов с урогенитальной инфекцией, ассоциированной с микоплазмами.

Ключевые слова: урогенитальные микоплазмы, воспалительные заболевания урогенитального тракта и органов малого таза.

Среди возбудителей инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполовых органов особое место занимают микроорганизмы семейства *Mycoplasmataceae* [6]. *M. genitalium* считают патогенным видом, так как ее редко удается выделить от пациентов с отсутствием признаков воспаления органов мочеполовой системы, в то время как *M. hominis* и *U. urealyticum* являются условно-патогенными возбудителями [8]. Описаны многочисленные наблюдения, при которых микоплазмы изолированно или в сочетании с другими микроорганизмами обнаруживали у мужчин и женщин при негонококковом, нехламидийном уретрите, вагините, цервиците, эндометрите, сальпингоофорите, преждевременных родах, самопроизвольных выкидышах, мертворождениях, хориамнионите [1, 4, 12–14]. Если в случаях подтвержденной инфекции, вызванной *M. genitalium*, рекомендуется назначение антибактериальной терапии, то вопрос о клинической значимости *M. hominis* в развитии воспалительных заболеваний органов мочеполовой системы у женщин и таких серьезных осложнений, как воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), остается предметом дискуссий в научно-медицинской литературе.

Несмотря на неоднозначность мнений исследователей в отношении патогенной роли *Ureaplasma* spp. и *M. hominis*, в этиологической классификации ВОЗ [12] и синдромальной классификации Центров по контролю и профилактике заболеваний США [9] эти микроорганизмы