

Хроническая болезнь почек у ВИЧ-инфицированных пациентов

Н.В. Дунаева¹, М.А. Чирская¹, С.В. Лапин², Ю.И. Улитина³, Д.А. Гусев^{1,2}

¹ Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, 190103, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, 179, Российская Федерация

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6/8, Российская Федерация

³ Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева, 197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 15/17, Российская Федерация

The chronic kidney disease in HIV-infected patients

N.V. Dunaeva¹, M.A. Chirskaya¹, S.V. Lapin², Yu.I. Ulitina³, D.A. Gusev^{1,2}

¹ Centers for AIDS and Other Infectious Diseases, 179 Obvodny channel emb., Saint-Petersburg, 190103, Russian Federation

² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6/8 L. Tolstogo str., Saint-Petersburg, 197022, Russian Federation

³ Smorodintsev Research Institute of Influenza, 15/17 prof. Popov str., Saint-Petersburg, 197376, Russian Federation

Ключевые слова: вирус иммунодефицита человека, ВИЧ, вирус гепатита С, хронический гепатит С, хроническая болезнь почек

Резюме

Введение: в настоящее время имеющиеся в литературе сведения о частоте и факторах риска развития патологии почек у ВИЧ-инфицированных пациентов крайне малочисленны.

Цель исследования: определить встречаемость транзиторных признаков патологии почек, а также встречаемость и факторы риска хронической болезни почек (ХБП) у ВИЧ-инфицированных жителей Санкт-Петербурга при постановке их на диспансерный учёт в Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями.

Методы: в исследование было включено 840 пациентов с ВИЧ-инфекцией, обследованных при постановке на учёт и через 3–4 месяца.

Результаты: при первичном скрининговом обследовании пациентов скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ≤ 90 мл/мин/1,73 м² (СКД-ЕРІ 2009) $\pm$ протеинурия более 1,0 грамма/л была зафиксирована у 155 (18,5%) пациентов. Значимое повреждение почек в виде снижения СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² и/или протеинурии в разовом анализе мочи более 1,0 грамма было выявлено у 44 человек (5,2%). При этом транзиторный характер патологии почек зафиксирован лишь у 17 человек из 155 – через 3–4 месяца наблюдения уровень СКФ у них составил > 90 мл/мин/1,73 м² (СКД-ЕРІ 2009).

Хроническая болезнь почек по совокупности полученных на основании анализа анамнестических данных, динамики СКФ, показателей анализа мочи, результатов УЗИ была диагностирована у 162 из 840 обследованных (19,3%). Хроническая болезнь почек С3–5 выявлена у 20 человек (2,4%). Логистическое регрессионное моделирование с обратным условным включением параметров в группе пациентов, включенных в исследование ($n=840$), выявило значимую и независимую связь развития ХБП С3–5 стадий с более продвинутыми стадиями ВИЧ-инфекции, возрастом пациентов, сформирова-

Адрес для переписки: Дунаева Наталья Викторовна
e-mail: nvch@mail.ru

Corresponding author: Dr. Natalia V. Dunaeva
e-mail: nvch@mail.ru

рованной цирротической трансформацией печени, при коррекции модели по полу, наркотизации в анамнезе, наличию HCVAb, уровню CD4+ Т-лимфоцитов <200 кл/мкл при постановке на учёт, выявлению оппортунистических инфекций.

Выводы: базовое скрининговое обследование (СКФ + общий анализ мочи) позволяет выявить высокую (18,5%) вовлечённость почек в патологический процесс. Динамическое наблюдение и дообследование (СКФ в динамике, общий анализ мочи в динамике + УЗИ ± нефробиопсия) показывает, что 19,3% ВИЧ-инфицированных страдают ХБП, 2,4% – ХБП С3-5. Наличие ХБП С3-5 ассоциируется с более продвинутыми стадиями ВИЧ-инфекции, возрастом пациента и наличием цирроза печени.

Abstract

Introduction: frequency of development and risk factors for the formation of kidney pathology in HIV-infected patients need to be clarified.

Aim of the study: the purpose of the study was to determine the occurrence of transient signs of kidney pathology, as well as the occurrence and risk factors of chronic kidney disease (CKD) in HIV-infected residents of St. Petersburg when they admitted the Center for AIDS and Other Infectious Diseases.

Methods: the study included 840 patients with HIV-infection examined upon registration and after 3-4 months.

Results: during the initial screening of patients, glomerular filtration rate (GFR) ≤ 90 ml/min/1.73 m² (CKD-EPI 2009) ± the proteinuria more than 1.0 g/l was found in 155 (18.5%) patients. Significant kidney damage in the form of a decrease in GFR to <60 ml/min/1.73 m² and/or proteinuria in a single urine test of more than 1.0 gram was detected in 44 patients (5.2%). The transitive nature of kidney pathology was recorded in only 17 people out of 155: after 3-4 months, the level of GFR in them was >90 ml/min/1.73 m² (CKD-EPI 2009).

The chronic kidney disease was diagnosed in 162 out of 840 (19.3%) examined patients based on the analysis of anamnestic data, GFR dynamics, urinalysis parameters, and ultrasound examination results. Chronic kidney disease of stages C3-5 was detected in 20 people (2.4%). Logistic regression modeling with reverse conditional inclusion of parameters in the group of patients included in the study ($n=840$) revealed a significant and independent relationship between the development of CKD stages C3-5 and more advanced stages of HIV-infection, patients' age, cirrhotic transformation of the liver, when correcting the model for sex, history of drug use, the presence of HCVAb, the level of CD4+ T-lymphocytes <200 cells/ μ l when registering, and detection of opportunistic infections.

Conclusions: basic screening examination (GRF, urine test) reveals high (18.5%) kidney involvement. As many as 19.3% of HIV-infected people suffer from CKD, 2.4% of them had CKD C3-5. The presence of CKD C3-5 associated with more advanced stages of HIV-infection, the patient's age and the presence of liver cirrhosis.

Key words: human immunodeficiency virus, HIV, hepatitis C virus, HCV, chronic hepatitis C, chronic kidney disease

Введение

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) был выделен в 1983 году у больных с признаками синдрома приобретённого иммунодефицита человека (СПИДа) под руководством L. Montagnier во Франции, в Институте Пастера [1], и под руководством R. Gallo в Национальном институте рака США [2]. В Институте Пастера вирус был назван lymphadenopathy-associated virus (LAV), в национальном институте рака – human T-cell leukemia virus III типа (HTLV-III). Дальнейшие исследования показали, что это изоляты одного и того же вируса. В 1986 году Международный комитет экспертов по таксономии вирусов обозначил новый вирус как human immunodeficiency virus (HIV) – вирус иммунодефицита человека (ВИЧ). В 1986 г. был открыт новый тип ВИЧ, названный ВИЧ-2, значительно отличающийся от ранее выявленного типа [3].

В настоящее время ВИЧ-инфекция представляет актуальнейшую медицинскую и социально-экономическую проблему во всём мире. По данным Всемирной организации здравоохранения с начала эпидемии более 75 млн лиц было инфицировано ВИЧ и около 32 млн умерло; на конец 2018 г. с ВИЧ-инфекцией проживало 37,9 млн [32,7-44,0 млн] лиц, за 2018 г. было выявлено 1,7 [1,4-2,3] млн новых случаев¹. В Российской Федерации зарегистрировано более 1 млн ВИЧ-инфицированных, за 2018 г. зарегистрировано 86519 новых случаев (58,99 на 100 тыс. населения страны)².

Клиническая значимость инфекционного процесса, вызываемого ВИЧ, определяется не только широкой распространённостью инфекции, отсутствием эффективной специфической профилак-

1 <https://www.who.int/gho/hiv/en/> дата обращения: 10.01.20

2 Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь-декабрь 2018 https://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=11277 дата обращения: 10.01.20

тики и неизлечимостью, но и возможностью развития повреждения всех известных органов и систем организма.

Первые описания повреждений почек у ВИЧ-инфицированных пациентов были описаны сразу после открытия вируса [4]. К настоящему моменту выяснено, что заболевания почек обусловлены многочисленными причинами с широким спектром клинических проявлений от острого почечного повреждения до хронической болезни почек (ХБП) с развитием конечной стадии заболевания почек – терминальной почечной недостаточности, требующей проведения диализа или трансплантации почки, повышением риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [5].

Частота развития патологии почек при ВИЧ-инфекции активно изучается и широко варьирует по данным литературных источников: 4,1-11,7% в странах Америки [6-8], 1-46 % в странах Африки [9-11], 7,0-20,4% в странах Азиатско-Тихоокеанского бассейна [12-14], 3-21,3% в странах Европы [15-17]. Неоднородность данных обусловлена использованием различных критериев диагностики (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) с использованием различных формул, прямой клиренсовый метод, протеинурия, альбуминурия, индекс альбумин/креатинин, индекс протеин/креатинин, морфологическое исследование биоптатов и/или аутоптов и так далее, сочетание нескольких методов), неоднородностью исследуемых популяций по расовому составу, возрасту, полу, стадии ВИЧ-инфекции и коморбидным заболеваниям, использованию антиретровирусной терапии (АРВТ) и её составу (а также длительности приёма АРВТ), социально-экономическому статусу и так далее.

Отечественный опыт изучения повреждения почек у больных ВИЧ-инфекцией представлен работами профессоров Г.В. Волгиной, М.М. Гаджикулиевой и соавт., обобщённых в 2015 г. в национальных клинических рекомендациях «Хроническая болезнь почек у ВИЧ-инфицированных пациентов (причины, диагностика, принципы ведения)». Согласно данным Г.В. Волгиной, М.М. Гаджикулиевой в Российской Федерации среди 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 (общее число обследованных – 805 пациентов). Хроническая болезнь почек была 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 [5].

Целью представляемой работы было определение встречаемости транзиторных признаков патологии почек, а также встречаемости и факторов риска

развития хронической болезни почек (ХБП) у ВИЧ-инфицированных жителей Санкт-Петербурга при постановке их на диспансерный учёт в СПб ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями».

Пациенты и методы

В исследование сплошным скрининговым методом было включено 840 пациентов с ВИЧ-инфекцией – жителей Санкт-Петербурга, вставших на амбулаторный диспансерный учёт в СПб ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» в 2016 г., которым при первичном обращении был исследован уровень креатинина и выполнен общий анализ мочи, проведено повторное обследование через 3-4 месяца. В исследование не включались пациенты с первично выявленной в 2016 г. ВИЧ-инфекцией в соматических и инфекционных стационарах города, чья госпитализация завершилась летальным исходом (данная категория больных не успела встать на амбулаторный диспансерный учёт в поликлинике Центра), а также пациенты, вставшие на диспансерный учёт, но умершие/прекратившие посещать поликлинику Центра в течение первых 3-4 месяцев наблюдения (данная категория не была обследована через 3-4 месяца).

Анализировали следующие клинические данные: пол, возраст в момент включения больного в исследование, длительность течения ВИЧ-инфекции (от момента постановки диагноза), наличие/отсутствие инфицирования вирусами гепатита С (ВГС) и/или гепатита В (ВГВ), признаки повреждения почек (оценивали по показателям общего анализа мочи; расчётной скорости клубочковой фильтрации, СКФ; данным ультразвукографического исследования почек, УЗИ; данным нефробиопсии – в случаях её выполнения). При постановке пациента на учёт в Центр для расчёта СКФ использовали формулу СКД-EPI 2009 [18], сокращённую формулу MDRD [19], формулу Кокрофта-Голта [20], сравнив показатели, полученные разными формулами, между собой. В последующем пользовались данными, полученными при использовании формулы СКД-EPI (2009) как в исходной точке (при постановке на учёт), так и в динамике, так как именно её рекомендуют применять в качестве основной международные эксперты (рекомендации EACS 9.0).

Диагноз «хроническая болезнь почек» и стадии ХБП устанавливали в соответствии с национальными [5, 21] и международными [22, 23] клиническими рекомендациями.

Суммарные антитела к вирусу гепатита С (HCVAb), антитела к вирусам гепатитов В, Д (HBsAg, HBsAb, HBcorAb, HDVAb) определяли с использованием серологической методики твёрдофазного иммуноферментного анализа на тест-системах фирмы «Вектор» (г. Новосибирск, Россия). Количественное

определение РНК ВИЧ типа 1 в плазме крови проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией, применяли набор реагентов «АмплиСенс® ВИЧ-Монитор-FRT»

Уровень CD4+T-лимфоцитов в крови определяли методом проточной цитофлуориметрии.

При статистическом анализе использовали лицензионный пакет стандартных статистических программ SPSS 20.0. Характеристики выборок представлены в виде медианы и [25;75] процентилей (%). Для анализа качественных переменных в случае наличия пропусков данных, процентное соотношение рассчитывали к числу фактически имеющихся показателей; использовали χ^2 -критерий Пирсона. Проверка закона распределения при необходимости анализа количественных переменных проводилась при помощи теста Колмогорова-Смирнова, при необходимости с поправкой Лиллесторфа, а также тест Шапиро-Уилка. При анализе зависимых выборок с ненормальным распределением применяли тест Уилкоксона. Для определения силы связи использовали коэффициент φ совместно с критерием χ^2 , точечно-бисериальную корреляцию и тест Кохрана-Армитажа, в зависимости от характера данных. Для выявления факторов, связанных с развитием ХБП, применяли логистический регрессионный анализ с обратным условным включением параметров. Для сравнения формул, разработанных для расчёта СКФ (CKD-EPI 2009, MDRD и формулы Кокрофта-Голта) использовали метод Блэнда-Алмана в соответствии с авторской методикой [24].

Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий и влияний) принимали равным 0,05.

Результаты

Общая характеристика группы и функция почек на момент постановки пациентов на диспансерный учёт

В изученной группе пациентов были представители только европеоидной расы, преобладали лица мужского пола (63,5%), молодого и среднего возраста (медиана [25;75%] – 36 [31;42]), в основном предположительно инфицированные половым путём (67,8%). Пятьдесят восемь процентов встали на диспансерный учёт в год выявления ВИЧ-инфекции, остальные в интервале между 1 и 18 годами. Пациенты имели следующие показатели иммунного статуса по данным уровня CD4+ T-лимфоцитов: <200 кл/мкл – 261 человек (31%), 200-349 кл/мкл – 187 человек (22%), 350-499 кл/мкл – 170 человек (20%), 500 и более кл/мкл – 216 человек (26%). Большая часть пациентов (43%) имела высокую вирусную нагрузку (более 100 тыс. коп/мл). У большинства (70,7%) ВИЧ-инфекция достигла 4 стадии

по классификации В.И. Покровского. Сорок два с половиной процента были ко-инфицированы вирусом гепатита С, 4,4% – вирусом гепатита В (Табл. 1).

Скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле СКД-EPI (2009), на момент взятия на диспансерный учёт у пациентов колебалась в диапазоне от 10 до 201 мл/мин/1,73 м², медиана [25;75%] составили 110 [94;119] мл/мин/1,73 м². Следует отметить, что при использовании формул СКД-EPI (2009) и MDRD были получены данные, сравнение которых методом Блэнда-Алмана показало достоверное различие ($p < 0,001$). Сравнение данных, полученных при использовании формул СКД-EPI (2009) и Кокрофта-Голта ($p < 0,001$), MDRD и Кокрофта-Голта ($p < 0,001$) также имело достоверные различия (Рис. 1 А, Б, В).

В дальнейших расчетах использовали данные о СКФ, полученные при использовании формулы СКД-EPI (2009) как в исходной точке (при постановке на учёт), так и в динамике. Уровень клубочковой фильтрации ≤ 90 мл/мин/1,73 м² был зафиксирован у 155 (18,5%) пациентов, из них СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² – у 28 человек (3,4 %) (Табл. 1).

Протеинурия в разовом анализе мочи $\geq 1,0$ г была выявлена у 22 человек, из них у 16 человек СКФ СКД-EPI (2009) была в диапазоне 60-89 мл/мин/1,73 м², а у 6 человек менее 60 мл/мин/1,73 м².

Значимое повреждение почек в виде снижения СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² и/или протеинурии в разовом анализе мочи более 1,0 грамма при первичном обследовании пациентов, вставших на диспансерный учёт, диагностировано у 44 человек (5,2%).

Один из пациентов, мужчина 29 лет, являлся реципиентом донорской почки с 2009 г. Скорость клубочковой фильтрации СКД-EPI (2009) у него составляла 58 мл/мин/1,73 м², протеинурии не было. Мужчина инфицировался предположительно половым путём в 2014-2015 гг., на момент постановки на учёт имел 34970 копий ВИЧ/мл плазмы, 350 кл/мкл (23%) CD4+T-лимфоцитов и находился в 4А стадии ВИЧ-инфекции.

Хроническая болезнь почек

Динамическое обследование через 3-4 месяца показало, что СКФ СКД-EPI (2009) значительно уменьшилась и стала составлять 109 [93;118] мл/мин/1,73 м², с диапазоном от 17 до 227 мл/мин/1,73 м² (p критерия знаковых рангов Уилкоксона 0,038); 403 (48%) пациента сохранили СКФ в прежнем значении или имели прирост СКФ разной степени выраженности, а 437 (52%) продемонстрировали снижение СКФ разной степени выраженности (от -1 до -103 мл/мин/1,73 м²).

Транзиторный характер патологии почек зафиксирован у 17 человек из 155 (11%) имевших СКФ ≤ 90 мл/мин/1,73 м² на момент включения в ис-

Таблица 1 | Table 1

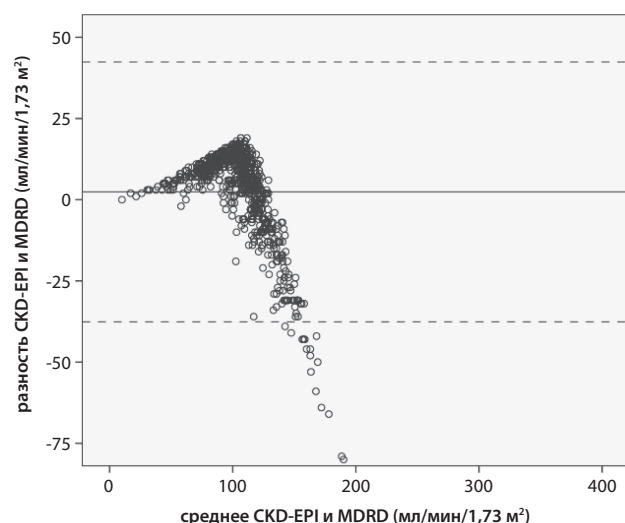
Основные клинические, демографические и лабораторные показатели в группе обследованных (n=840)

Selected clinical, demographic and laboratory indicators in patients under study (n=840)

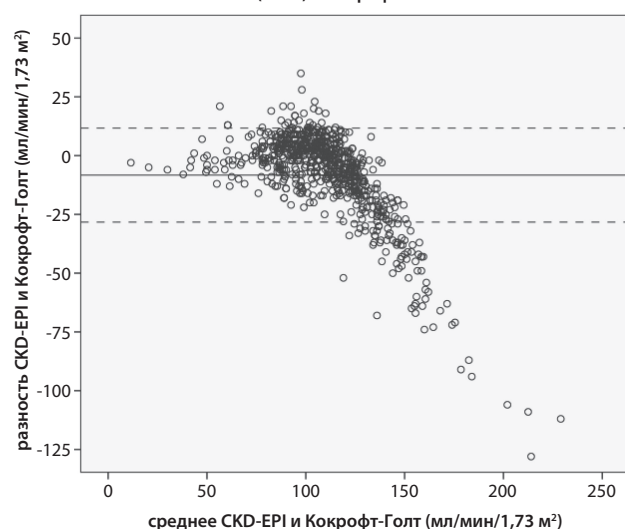
Параметр	Все пациенты, n=840
Пол, абс. знач. (%)	
мужчины	533 (63,5)
женщины	307 (36,5)
Возраст (годы), медиана [25;75%]	36 [31; 42] мин – 18/макс – 87
Срок от момента выявления ВИЧ до начала диспансерного наблюдения (годы) в общей группе, медиана [25;75%]	0 [0; 4] мин – 0/макс – 18
Первый положительный анализ на ВИЧ в 2016 г., абс. знач. (%)	484 (57,6)*
Наличие трудоустройства, абс. знач. (%)	544 (64,8)
Образование, абс. знач. (%)	
высшее	259 (31)
среднее-специальное	330 (40)
среднее	194 (24)
не полное среднее	41 (5)
не известно	30 (2)
Уровень CD4+ Т-лимфоцитов (кл/мкл), медиана [25;75%]	323 [157; 506] мин – 0/макс – 2181
Уровень CD4+ Т-лимфоцитов, кл/мкл, абс. знач. (%)	
<200	261 (31)
200-349	187 (22)
350-499	170 (20)
500 и более	216 (26)
Количество копий ВИЧ в сыворотке крови (копий/мл), медиана [25;75%]	68996 [14704; 291519] мин – 0/макс – 10 млн
Количество копий ВИЧ в сыворотки крови более 100 тыс. коп/мл, абс. знач. (%)	338 (43)
Стадия ВИЧ-инфекции (по В.И. Покровскому), абс. знач. (%)	
2а стадия	10 (1,2)
2б стадия	29 (3,5)
3 стадия	206 (24,6)
4а стадия	363 (43,3)
4б стадия	91 (10,9)
4в стадия	139 (16,5)
Наличие HCVAb в общей группе, абс. знач. (%)	357 (42,5)
Наличие HBsAg в общей группе, абс. знач. (%)	37 (4,4)
Наличие наркотизации в анамнезе, абс. знач. (%)	268 (32,1)
Наличие сформированной цирротической трансформации печени, абс. знач. (%)	34 (4,1)
Путь инфицирования, абс. знач. (%)	
парентеральный	268 (32,1)
половой	566 (67,8)
вертикальный	0 (0)
гемоконтактный немедицинский	1 (0,1)
Креатинин сыворотки (мкмоль/л), медиана [25;75%]	71 [60; 83] мин – 20/макс – 561
СКФ СКD-EPI (мл/мин/1,73 м ²), медиана [25;75%]	110 [94; 119] мин – 10/макс – 201
СКФ СКD-EPI (мл/мин/1,73 м ²), абс. знач. (%)	
≥90	685 (81,5)
60-89	127 (15,1)
30-59	24 (2,9)
15-29	3 (0,4)
<15	1 (0,1)
СКФ MDRD (мл/мин/1,73 м ²), медиана [25;75%]	99 [94; 119] мин – 10/макс – 201
СКФ Кокрофт-Голт (мл/мин/1,73 м ²), медиана [25;75%]	110 [94; 130] мин – 13/макс – 318
Мочевина сыворотки (ммоль/л), медиана [25;75%]	4,1 [3,3; 5,3] мин – 1,4/макс – 26
Протеинурия в разовом анализе мочи ≥1 грамм, абс. знач. (%); Из них у пациентов с СКФ СКD-EPI (2009) ≥60 мл/мин/1,73 м ² , абс. знач.	22 (2,6) 16

* – в остальных случаях ВИЧ был обнаружен до 2016 г., однако пациент на диспансерный учёт встал только в 2016г. ВИЧ – вирус иммунодефицита человека, ВГС – вирус гепатита С, ХГС – хронический гепатит С, РНК – рибонуклеиновая кислота, АЛАТ – аланинаминотрансфераза, АРВТ – антиретровирусная терапия, СКФ СКD-EPI – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле СКD-EPI (2009). Представление данных: медиана [25;75%] – медиана и 25;75 процентиля, мин – минимум, макс – максимум.

1А. Сравнение данных о СКФ, полученной при использовании формул СКД-EPI (2009) и MDRD



1Б. Сравнение данных о СКФ, полученной при использовании формул СКД-EPI (2009) и Кокрофта-Голта



1В. Сравнение данных о СКФ, полученной при использовании формул MDRD и Кокрофта-Голта

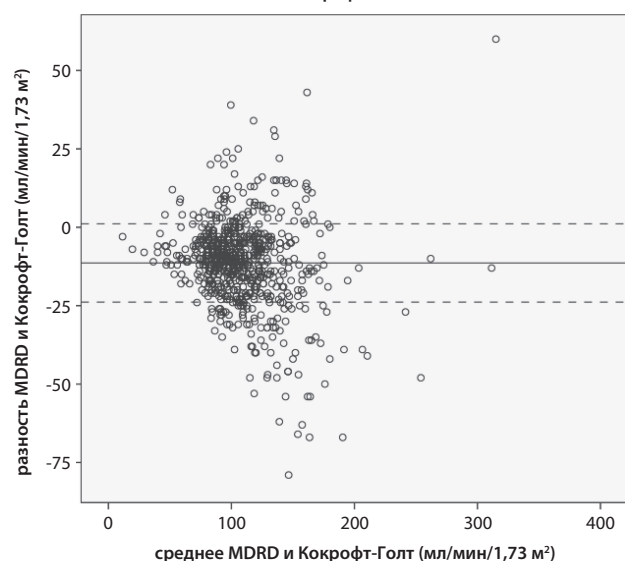


Рис. 1 А,Б,В. Метод Блэнда-Алтмана для сравнения формул СКД-EPI (2009), MDRD, Кокрофта-Голта

Сплошными линиями обозначены медианы, прерывистыми линиями обозначены $\pm 2 \cdot SD$ ($\pm 2 \cdot$ стандартное отклонение).

Fig. 1 A, B and C. Bland-Altman method for comparing CKD-EPI (2009), MDRD, Cockcroft-Gault formulas

Solid lines indicate the medians, intermittent lines indicate $\pm 2 \cdot SD$ ($\pm 2 \cdot$ standard deviation).

следование (СКФ у данных пациентов повысилась и стала составлять более 90 мл/мин/1,73 м²).

Хроническая болезнь почек по совокупности полученных на основании анализа анамнестических данных, динамики СКФ, показателей анализа мочи, результатов УЗИ была диагностирована у 162 человек (19,3%). В это число вошла большая часть из 155 пациентов (138/155 человек), у которых при первичном обследовании уровень СКФ СКД-EPI (2009) составлял ≤ 90 мл/мин/1,73 м² и все 44 человека со снижением СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² и/или наличием протеинурии в разовом анализе мочи более 1,0 грамма, присоединились лица с признаками ХБП, диагностированными по данным УЗИ, нефробиопсии.

Хроническая болезнь почек С3-5 стадий выявлена у 20 человек (2,4%). Среди 20 пациентов с ХБП С3-5:

- 35% (7 человек) страдали гломерулярным повреждением почек (имели нефротический и/или нефритический синдром), которое у 2 человек подтверждено при помощи нефробиопсии (оба не имели ХГС, криоглобулинов, не употребляли в прошлом наркотики). Остальные 5 человек были ко-инфицированы ВГС, имели ВГС-ассоциированную криоглобулинемию;
- 25% (5 человек) с момента поступления на учет в Центр получали агрессивную терапию оппортунистических инфекций: 4 – по поводу микобактериальной инфекции (два из них умерло в последующем в 2017 и 2018 гг.), 1 – по поводу криптококковой инфекции с поражением головного мозга;
- 25% (5 человек) имели признаки тубулоинтерстициального нефрита со склерозированием интерстиция по данным УЗИ;
- 5% (1 человек) имел вторично сморщенные почки на фоне длительно текущей гипертонической болезни;
- 5% (1 человек) имел признаки диабетической нефропатии с умеренной альбинурией;
- 5% (1 человек) страдал семейным поликистозом почек.

Все пациенты с ХБП С3-5 в течение периода наблюдения (3-4 месяца) начали получать АРВТ без использования нефротоксичных препаратов.

Наличие ХБП С3-5 стадии было положительно связано с возрастом пациентов (точно-бисери-

альная корреляция 0,112, $p=0,001$), более продвинутой стадией ВИЧ-инфекции ($p<0,001$ для теста Кохана-Армитажа, повышение стадии ВИЧ ассоциировано с повышением пропорции пациентов с ХБП: стадии 2А и 2Б – 0%, 3 – 1%, 4А – 1,6%, 4Б – 3,3%, 4В – 6,5%), наличием цирротической трансформации печени ($\varphi=0,126$, $p<0,001$ для χ^2), уровнем CD4+ Т-лимфоцитов <200 кл/мкл ($\varphi=0,114$, $p=0,001$ для χ^2), начатой АРВТ ($\varphi=0,080$, $p=0,021$ для χ^2), обратная корреляция с абсолютными значениями уровня CD4+ Т-лимфоцитов (кл/мкл) (точечно-бисериальная корреляция – 0,094, $p=0,007$). Не было выявлено корреляций с наличием наркотизации в настоящее время или в анамнезе, уровнем вирусной нагрузки ВИЧ при взятии на учёт, наличием HCVAb, полом, выявлением оппортунистических инфекций.

Факторы риска развития хронической болезни почек 3-5 стадий

При логистическом регрессионном моделировании с обратным условным включением параметров в группе пациентов, включенных в исследование ($n=840$) с развитием ХБП С3-5 стадий значимо и независимо было связано только более продвинутые стадии ВИЧ-инфекции возраст пациента, сформированная цирротическая трансформация печени, при коррекции модели по полу, наркотизации в анамнезе, наличию HCVAb, уровню CD4+ Т-лимфоцитов <200 кл/мкл при постановке на учёт, выявлению оппортунистических инфекций (туберкулёз, атипичный микобактериоз, ЦМВ с органными поражениями, лимфома). Данная модель объясняет 16,4% дисперсии (R-квадрат Нэйджелкера) и верно классифицирует 97,6% случаев. Данная модель показывает, что шансы развития ХБП достоверно повышаются с возрастом, при наличии сформированной цирротической трансформации печени и с прогрессированием ВИЧ-инфекции (согласно классификации стадий по В.И. Покровскому). Результаты представлены в таблице 2.

Обсуждение

Полученные данные свидетельствуют о достаточно высокой встречаемости признаков патологии почек (определённых на основании расчетной СКФ и общего анализа мочи) среди встающих на диспансерный учёт ВИЧ-инфицированных жителей г. Санкт-Петербурга: 18,5% – снижения СКФ <90 мл/мин/1,73 м², 3,4% – снижение <60 мл/мин/1,73 м², 5,2% – сочетание СКФ <60 мл/мин/1,73 м² и/или протеинурия в разовом анализе мочи $>1,0$ г/л. Следует подчеркнуть, что мы работали со смещённой выборкой, не включавшей больных с вновь выявленной в 2016 г. ВИЧ-инфекцией, погибших в исследуемом году в соматических и инфекционных стационарах города до постановки на учёт в поликлинике Центра, а также погибших в течение первых 3-4 месяцев от постановки на учёт или прекративших посещать Центр по различным причинам (из-за отсутствия необходимых данных в двух точках). Наши показатели вовлечённости почек в патологический процесс несколько ниже, чем полученные ранее (35,7%) Г.В. Волгиной, М.М. Гаджикулиевой [5], что, возможно, обусловлено двумя факторами: более «тяжёлыми» пациентами в выборке Г.В. Волгиной, М.М. Гаджикулиевой (изучались госпитализированные пациенты); различным количеством анализируемых параметров (мы анализировали при постановке на учёт пациентов только СКФ и показатели анализа мочи, поскольку стартовое исследование только этих параметров входит в национальные и международные рекомендации по ведению ВИЧ-инфицированных пациентов), а вышеупомянутые авторы имели возможность также проанализировать сдвиги регулируемых почками параметров гомеостаза, снижение показателей парциальных и/или интегральной функции почек и/или изменения структуры почек, выявляемые визуализирующими либо морфологическими методами.

Результаты изучения СКФ, полученные нами при использовании различных расчетных формул (СКД-

Таблица 2 | Table 2

Результаты применения регрессионной модели
Results of regression model

	Коэфф.	Ст. ошибка	Статистика Вальда χ^2	Значение	ОШ	95% ДИ для ОШ
Возраст	0,065	0,021	9,088	0,003	1,067	1,023-1,112
Пол (мужской)	-0,913	0,512	3,174	0,075	0,401	0,147-1,096
Сформированная цирротическая трансформация печени	1,540	0,628	6,007	0,014	4,664	1,361-15,978
Продвинутые стадии ВИЧ-инфекции	0,544	0,229	5,672	0,017	1,723	1,101-2,697
Наркотизация в анамнезе	0,891	0,549	2,631	0,105	2,438	0,831-7,156
Константа	-8,822	1,503	34,444	<0,001	0,0001	

ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

ЕРІ 2009, MDRD, Кокрофта-Голта) значительно отличались. В последние годы опубликовано большое количество исследований, в которых используется сразу несколько расчетных формул и подчеркивается разница, порой статистически значимая, в частоте выявления поражения почек (ХБП или терминальной почечной недостаточности) при использовании разных формул в одних и тех же выборках [9, 25, 26].

При использовании нескольких методов оценки наличия ХБП (СКФ, общий анализ мочи, УЗИ $\pm$ нефробиопсия) по итогам первых 3-4 месяцев наблюдения ВИЧ-инфицированных пациентов, вставших на диспансерный учет, частота встречаемости ХБП составила 19,3%. Нужно отметить, что в литературных источниках отмечена аналогичная ситуация – более высокая частота диагностики ХБП при применении нескольких методов исследования как в общей популяции [11, 25, 27], так и в субпопуляции ВИЧ-инфицированных [11]. Ситуация стандартная, поскольку явные структурные изменения по данным визуализирующих методов обследования, повышенные уровни протеинурии и т.д. позволяют классифицировать как больных ХБП, пациентов с СКФ >60 мл/мин/1,73 м².

Хроническую болезнь почек С3-5 стадии мы зафиксировали у 2,4%. Полученные данные по встречаемости ХБП С3-5 несколько ниже проведенных ранее отечественных и зарубежных исследований. Так, М.М. Гаджикулиева отмечает ХБП С3-5 у 3,8% пациентов из 805 обследованных [28]. У.Е. Еккіро и соавт [26], проведя метаанализ 61 статьи ($n=209,078$ ВИЧ-инфицированных) из 60 стран, установили, что при использовании формулы СКД-ЕРІ, ХБП С3-5 (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²) независимо от наличия протеинурии может быть диагностирована у 4,8% (95% СІ 2,9-7,1%).

Корреляционный анализ показал положительную корреляцию наличия ХБП С3-5 с возрастом пациентов, более продвинутой стадией ВИЧ-инфекции, наличием цирротической трансформации печени, уровнем CD4+ Т-лимфоцитов <200 кл/мкл, начатой АРВТ, обратную корреляцию с абсолютными значениями уровня CD4+ Т-лимфоцитов (кл/мкл). Однако корреляционные связи были низкими, что, по всей видимости, объясняется многофакторностью причин развития ХБП у ВИЧ-инфицированных.

Предиктором наличия ХБП С3-5 стадий по данным регрессионного анализа у наших пациентов были более продвинутые стадии ВИЧ, возраст, наличие цирротической трансформации печени. Литературные данные по вопросу выявления предикторов наличия/прогрессии ХБП противоречивы, поскольку многие авторы не проводят регрессионный анализ (ограничиваясь корреляционным анализом, сопоставлением групп критерием χ^2), включают в анализ клинико-лабораторные показатели в различном сочетании, в состав исследуемой

группы включают больных исходно разнородных по клиническим проявлениям (а также по количеству ВИЧ/ВГС инфицированных, получению терапии от ВИЧ и ХГС до включения в исследование). Переход ВИЧ-инфекции в стадию СПИДа [7, 22] и более старший возраст [7, 22, 29] являются известными факторами риска развития патологии почек у ВИЧ-инфицированных. Также многие исследователи отмечают связь наличия/прогрессии ХБП у ВИЧ-инфицированных с ко-инфицированием ВГС [7, 13, 29-32], которое само по себе не выступило фактором риска ХБП С3-5 у наших пациентов. Однако формирование цирротической трансформации печени (выявленное только у пациентов с ХГС), явилось фактором риска и у наших пациентов. Следует отметить, что, возможно, у наших больных, фактором риска послужил даже не сам цирроз печени, а имевший место у всех попавших в выборку пациентов с ХБП С3-5 и циррозом, ассоциированный с длительным течением ХГС криоглобулинемический васкулит. Проследить роль криоглобулинемии для развития ХБП во всей выборке не представилось возможным из-за малого количества обследованных на наличие криоглобулинемии. Однако в предыдущем нашем исследовании была показана роль криоглобулинемии в развитии патологии почек у ВИЧ-инфицированных [33].

Заключение

Таким образом:

- Базовое скрининговое обследование (расчетный уровень СКФ ≤ 90 мл/мин/1,73 м² (СКД-ЕРІ 2009), протеинурия в разовом анализе мочи $\geq 1,0$ г) позволяет выявить высокую вовлеченность почек в патологический процесс (18,5% – 155 из 840 больных) среди пациентов, вставших на диспансерный учет по ВИЧ-инфекции; при этом транзиторный характер патологии почек зафиксирован лишь у 17 человек из 155 (11%) имевших СКФ ≤ 90 мл/мин/1,73 м² на момент включения в исследование (СКФ через 3-4 месяца у данных пациентов повысилась и стала составлять более 90 мл/мин/1,73 м²).
- Динамическое наблюдение (СКФ и общий анализ мочи) и дообследование (УЗИ $\pm$ нефробиопсия) показывают, что 19,3% ВИЧ-инфицированных пациентов страдают ХБП, среди которых ХБП С3-5 стадии – 2,4%;
- Наличие ХБП С3-5 ассоциируется с более продвинутыми стадиями ВИЧ-инфекции, возрастом пациента и наличием цирроза печени;

В связи с этим при первичном обращении после проведения стандартного скрининга на наличие патологии почек необходимо дообследовать пациентов с СКФ ≤ 90 мл/мин/1,73 м², особое внимание обращая на пациентов с СКФ <60 мл/мин/1,73 м² и/или протеинурией $\geq 1,0$ г и осуществлять лечебно-

профилактическую поддержку данной группы пациентов с участием инфекционистов, нефрологов, при необходимости также иных специалистов (психиатров-наркологов, фтизиатров и т.д.).

Никто из авторов не имеет конфликтов интересов

None of authors have no conflicts of interests

Список литературы

1. Barre-Sinoussi F., Chermann J.C., Rey F. *et al.* Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*. 1983; 220(4599): 868-871. DOI: 10.1126/science.6189183
2. Gallo R.C., Sarin P.S., Gelmann E.P. *et al.* Isolation of Human T-cell Leukemia Virus in Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS). *Science*. 1983; 220(4599): 865-867. DOI: 10.1126/science.6601823
3. Clavel F., Guetard D., Brun-Vezinet F. *et al.* Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *Science*. 1986; 233(4761): 343-346. DOI: 10.1126/science.2425430
4. Rao T.K., Filippone E.J., Nicastri A.D. *et al.* Associated focal and segmental glomerulosclerosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*. 1984; 310(11): 669-673. DOI: 10.1056/NEJM198403153101101
5. Волгина Г.В., Гаджиккулиева М.М. Национальные клинические рекомендации «Хроническая болезнь почек у ВИЧ-инфицированных пациентов (причины, диагностика, принципы ведения)». *Нефрология и диализ*. 2016; 18(3): 251-272.
6. Volgina G.V., Gadzhikuliya M.M. Chronic kidney disease in HIV-infected patients (causes, diagnosis, principles of management). *Nephrology and dialysis*. 2016; 18(3): 251-272.
7. Brito R.M., Nguyen D.T., Johnson J.R. *et al.* Chronic kidney disease in patients infected with human immunodeficiency virus (HIV) in an urban cohort. *PLoS One*. 2019; 14(4): e0215575. DOI: 10.1371/journal.pone.0215575
8. 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 Defic Syndr*. 2011; 57(5): 380-386. DOI: 10.1097/QAI.0b013e318222f461
9. Lopez E.D., Córdova-Cázares C., Valdez-Ortiz R. *et al.* Epidemiological, clinical, and laboratory factors associated with chronic kidney disease in Mexican HIV-infected patients. *J Bras Nefrol*. 2019; 41(1): 48-54. DOI: 10.1590/2175-8239-jbn-2018-0024
10. Kaze F.F., Halle M.P., Mopa H.T. *et al.* Prevalence and risk factors of chronic kidney disease in urban adult Cameroonians according to three common estimators of the glomerular filtration rate: a cross-sectional study. *BMC Nephrol*. 2015; 16: 96-103. DOI: 10.1186/s12882-015-0102-9
11. Marie Patrice H., Moussa O., Francois K. *et al.* Prevalence and associated factors of chronic kidney disease among patients infected with human immunodeficiency virus in Cameroon. *Iran J Kidney Dis*. 2018; 12(5): 268-274.
12. Abd ElHafeez S., Bolognani D., D'Arrigo G. *et al.* Prevalence and burden of chronic kidney disease among the general population and high-risk groups in Africa: a systematic review. *BMJ Open*. 2018; 8(1): e015069. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-015069
13. Cao Y., Gong M., Han Y. *et al.* Prevalence and risk factors for chronic kidney disease among HIV-infected antiretroviral therapy-naïve patients in mainland China: a multicenter cross-sectional study. *Nephrology (Carlton)*. 2013; 18(4): 307-312. DOI: 10.1111/nep.12031
14. Hsieh M.H., Lu P.L., Kuo M.C. *et al.* Prevalence of and associated factors with chronic kidney disease in human immunodeficiency virus-infected patients in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect*. 2015; 48(3): 256-262. DOI: 10.1016/j.jmii.2013.08.013
15. Yanagisawa N., Muramatsu T., Koibuchi T. *et al.* Prevalence of chronic kidney disease and poor diagnostic accuracy of dipstick proteinuria in human immunodeficiency virus-infected individuals: a multicenter study in Japan. *Open Forum Infect Dis*. 2018; 5(10): ofy216. DOI: 10.1093/ofid/ofy216
16. Colson A.W., Florence E., Augustijn H. *et al.* Prevalence of chronic renal failure stage 3 or more in HIV-infected patients in Antwerp: an observational study. *Acta Clin Belg*. 2010; 65(6): 392-398. DOI: 10.1179/acb.2010.65.6.004
17. Calza L., Vanino E., Magistrelli E. *et al.* Prevalence of renal disease within an urban HIV-infected cohort in northern Italy. *Clin Exp Nephrol*. 2014; 18(1): 104-112. DOI: 10.1007/s10157-013-0817-5
18. Juega-Mariño J., Bonjoch A., Pérez-Alvarez N. *et al.* Prevalence, evolution, and related risk factors of kidney disease among Spanish HIV-infected individuals. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(37): e7421. DOI: 10.1097/MD.00000000000007421
19. Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H. *et al.* CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009; 150(9): 604-612. Erratum in: *Ann Intern Med*. 2011; 155(6): 408. DOI: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006
20. Levey A.S., Bosch J.P., Lewis J.B. *et al.* A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann. of Internal Medicine*. 1999; 130(6): 471-482. DOI: 10.7326/0003-4819-130-6-199903160-00002
21. Cockcroft D.W., Gault M.H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976; 16 (1): 31-41. DOI: 10.1159/000180580
22. Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А. и соавт. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. *Нефрология*. 2012; 16(1): 89-115.
23. Smirnov A.V., Shilov E.M., Dobronravov V.A. *et al.* National recommendations. Chronic kidney disease: basic principles of screening, diagnosis, prevention and approaches to treatment. *Nephrology*. 2012; 16(1): 89-115.
24. Swanepoel C.R., Atta M.G., D'Agati V.D. *et al.* Conference Participants. Kidney disease in the setting of HIV infection: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2018; 93(3): 545-559. DOI: 10.1016/j.kint.2017.11.007
25. 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 Medi-

cine Association of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2014; 59(9): e96-138. DOI: 10.1093/cid/ciu617

24. Bland J.M., Altman D.G. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. Lancet. 1986; 327 (8476): 307-310. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(86\)90837-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(86)90837-8)

25. Ji E., Kim Y.S. Prevalence of chronic kidney disease defined by using CKD-EPI equation and albumin-to-creatinine ratio in the Korean adult population. Korean J Intern Med. 2016; 31(6): 1120-1130. DOI: 10.3904/kjim.2015.193

26. Ekeiripo U.E., Kengne A.P., Bello A.K. et al. Chronic kidney disease in the global adult HIV-infected population: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2018;13(4): e0195443. DOI: 10.1371/journal.pone.0195443

27. Koeda Y., Tanaka F., Segawa T., et al. Comparison between urine albumin-to-creatinine ratio and urine protein dipstick testing for prevalence and ability to predict the risk for chronic kidney disease in the general population (Iwate-KENCO study): a prospective community-based cohort study. BMC Nephrol. 2016; 17(1): 46. DOI: 10.1186/s12882-016-0261-3

28. Гаджикулиева М.М. Хроническая болезнь почек у ВИЧ-инфицированных пациентов: распространенность и клинико-морфологическая характеристика. Автореф. дисс. на соискание уч. степени д.м.н. 2013. М. 47 с.

Gadzhiikulieva M.M. Chronic kidney disease in HIV-infected patients: spread and clinical-morphological characteristic. Autoreferat thesis for academic degree. 2013. M. 47 p.

29. Mocroft A., Neuhaus J., Peters L. et al. INSIGHT SMART Study Group; ESPRIT Study Group. Hepatitis B and C co-infection are independent predictors of progressive kidney disease in HIV-positive, antiretroviral-treated adults. PLoS One. 2012; 7(7): e40245. DOI: 10.1371/journal.pone.0040245

30. Peters L., Grint D., Lundgren J.D. et al. EuroSIDA in EuroCoord. Hepatitis C virus viremia increases the incidence of chronic kidney disease in HIV-infected patients. AIDS. 2012; 26(15): 1917-1926. DOI: 10.1097/QAD.0b013e3283574e71

31. 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(3): 127-135. DOI: 10.1111/j.1468-1293.2012.01045.x

32. Fabrizi F., Dixit V., Martin P. Messa P. Hepatitis C virus increases the risk of kidney disease among HIV-positive patients: Systematic review and meta-analysis. J Med Virol. 2016; 88(3): 487-97. DOI: 10.1002/jmv.24353

33. Дунаева Н.В., Гезей М.А., Мазинг А.В. и соавт. Смешанная криоглобулинемия у пациентов с ВИЧ или ВИЧ/ВГС и признаками хронической болезни почек. Нефрология и диализ. 2019; 21(1): 49-57. DOI: 10.28996/2618-9801-2019-1-49-57

Dunaeva N.V., Gezey M.A., Mazing A.V. et al. Mixed cryoglobulinemia in patients with HIV or HIV/HCV and chronic kidney disease. Nephrology and dialysis. 2019; 21(1): 49-57. DOI: 10.28996/2618-9801-2019-1-49-57

Дата получения статьи: 13.01.2020

Дата принятия к печати: 09.05.2020

Submitted: 13.01.2020

Accepted: 09.05.2020