ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ МЕДИЦИНЫ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи



Никитина Александра Дмитриевна

Оценка риска неблагоприятных исходов у больных ВИЧ-инфекцией с поражением почек

3.1.22. Инфекционные болезни

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Гаджикулиева Мадина Маратовна

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 15
1.1. Современные аспекты поражения почек при ВИЧ-инфекции 15
1.2. Патоморфологическая характеристика поражения почек при ВИЧ-инфекции 20
1.3. Предикторы повреждения почек у больных ВИЧ-инфекцией 33
1.4. Диагностическая значимость биомаркеров для оценки риска поражения почек и неблагоприятных исходов 39
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 49
2.1. Дизайн исследования 49
2.2. Характеристика выборки пациентов 51
2.3. Методы исследования 52
2.3.1. Лабораторные методы исследования 53
2.3.2. Методы патоморфологического исследования 56
2.3.3. Статистические методы анализа данных 57
ГЛАВА 3. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ ПО ДАННЫМ СЕКЦИОННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЗА ПЕРИОД С 2021 ПО 2023 гг. 59
3.1. Частота и патоморфологическая характеристика поражения почек на фоне вторичных заболеваний у пациентов с ВИЧ-инфекцией и летальным исходом 59
3.2. Частота и патоморфологическая характеристика поражения почек на фоне осложнений у пациентов с ВИЧ-инфекцией и летальным исходом 64
ГЛАВА 4. ПРЕДИКТОРЫ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ С ОЦЕНКОЙ РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА 67
4.1. Анализ предикторов поражения почек у пациентов с ВИЧ-инфекцией и летальным исходом 67

4.1.1. Сравнительная характеристика немодифицируемых и модифицируемых факторов риска поражения почек у пациентов с ВИЧ-инфекцией на фоне вторичных заболеваний и генерализованных бактериальных осложнений по данным аутопсии 67
4.1.2. Сравнительная характеристика немодифицируемых и модифицируемых факторов риска у пациентов с ВИЧ-инфекцией с поражением и без поражения почек по данным аутопсии 73
4.1.3. Сравнительная характеристика лабораторных предикторов у пациентов с ВИЧ-инфекцией с поражением и без поражения почек по данным аутопсии 80
4.2. Анализ прогностических критериев риска неблагоприятного исхода у пациентов с ВИЧ-инфекцией и поражением почек 87
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 104
ВЫВОДЫ 117
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 119
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ 121
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 123

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

ВИЧ-инфекция – важнейшая медико-социальная проблема для здравоохранения многих стран мира, в том числе и России, принимая во внимание неблагоприятный прогноз заболевания и рост числа смертей ВИЧ-инфицированных лиц [1]. По данным Объединенной программы Организации Объединенных Наций по ВИЧ/СПИД (UNAIDS) в 2024 г. было зарегистрировано около 1,3 миллиона новых случаев инфицирования и 630 тыс. смертей, связанных с ВИЧ-инфекцией [2]. В Российской Федерации в 2025 г. общее число ВИЧ-инфицированных составило 930 921 человек, зарегистрировано с ВИЧ-инфекцией впервые 42 456 [3]. Все это свидетельствует о том, что Россия входит в число стран с высоким бременем ВИЧ-инфекции [4, 5].

Различные поражения органов и систем, наблюдаемые у ВИЧ-инфицированных пациентов, связаны с риском развития осложнений, в том числе и почечных [6]. Широкий спектр клинических проявлений почечной патологии при ВИЧ-инфекции охватывает от острого повреждения почек до хронической болезни почек (ХБП), вероятность развития которой в 2−20 раз выше, чем у населения в целом [6]. Отдаленные последствия поражения почек характеризуются повышенным риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, прогрессированием ХБП вплоть до терминальной стадии и увеличением общей смертности [7, 8]. В связи с увеличением продолжительности жизни в условиях ВИЧ-инфекции традиционные факторы риска ХБП, свойственные общей популяции, в частности, пожилой возраст, артериальная гипертензия и сахарный диабет, приобретают все возрастающее значение, что сопряжено с возрастанием смертности среди ВИЧ-инфицированных пациентов [9, 10].

Патология почек при ВИЧ-инфекции может развиваться в рамках процессов, связанных с прямым действием вируса, иммунной дисрегуляцией, оппортунистическими инфекциями, коморбидной патологией, а также вследствие

долгосрочной антиретровирусной терапии (АРТ) и/или применения лекарственных средств для лечения вторичных заболеваний [11, 12]. При этом, почечное поражение независимо от стадии ВИЧ-инфекции характеризуется прогрессирующим течением с развитием ТПН, требующей методов заместительной почечной терапии диализом или трансплантацией почки [11, 12, 13]. Развитие патологии почек на фоне ВИЧ-инфекции увеличивает тяжесть течения последней, отражаясь на коморбидности и смертности [14, 15]. Это определяет первостепенное значение всесторонней оценки и прогнозирования риска неблагоприятного исхода заболевания при сочетанном поражении, необходимость разработки новых подходов в тактике обследования ВИЧ-инфицированных пациентов.

Тяжелые осложнения и высокая смертность при ВИЧ-инфекции обосновывает необходимость изучения клинико-лабораторных и патоморфологических параллелей с оценкой риска летального исхода у пациентов с ВИЧ-инфекцией и ренальной патологией. Несмотря на широкое применение АРТ, что позволило трансформировать ВИЧ-инфекцию в хроническое контролируемое заболевание, поздняя диагностика, резистентность к терапии и низкая приверженность лечению продолжают обусловливать развитие синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД), при котором оппортунистические инфекции и неоплазии остаются основной причиной летальности [16].

Следует отметить, что в литературе достаточно подробно описана клиническая картина почечной патологии при ВИЧ-инфекции, однако комплексные патоморфологические исследования, описывающие характер поражения почек при оппортунистических заболеваниях, остаются немногочисленными [17]. Также исследования по оценке секционных данных, преимущественно, ограничиваются описанием спектра морфологических форм почечного поражения, не обеспечивая при этом анализа взаимосвязей между немодифицируемыми и модифицируемыми факторами риска [17, 18, 19].

В мировой литературе в качестве предикторов прогрессирования почечного поражения при ВИЧ-инфекции выявлены как немодифицируемые факторы риска

(возраст, пол, этническая принадлежность), так и модифицируемые – например, сердечно-сосудистые заболевания, ожирение, дислипидемия, уровень иммуносупрессии, отсутствие приверженности терапии [16]. Тем не менее, большинство исследований ориентированы на изучение хронической болезни почек у ВИЧ-инфицированных пациентов, тогда как данные о предикторах, определяющие неблагоприятный исход у этой категории больных, по-прежнему остаются недостаточно изученными. Несмотря на накопленные данные о патогенезе и клинических проявлениях поражения почек при ВИЧ-инфекции, вопрос о предикторах развития почечной патологии остается малоизученным, особенно в российской популяции и с позиций патологоанатомических исследований [20]. Все вышеизложенное подчеркивает актуальность проблемы и послужило основанием для планирования проведения данного исследования.

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на актуальные исследования в современной литературе клинических и патогенетических аспектов поражения почек при ВИЧ-инфекции, комплексные патоморфологические исследования, систематизирующие спектр структурных изменений почечной ткани при различных оппортунистических состояниях и выполненные на аутопсийном материале, по-прежнему немногочисленны, что существенно ограничивает понимание морфологической основы нефрологических осложнений на стадии вторичных заболеваний ВИЧ-инфекции. Также такие исследования, преимущественно, ограничиваются описанием спектра морфологических форм почечного поражения, не осуществляя при этом анализа взаимосвязей между немодифицируемыми и модифицируемыми факторами риска.

В мировой литературе недостаточно изучены прогностические критерии риска неблагоприятного исхода в группе ВИЧ-инфицированных пациентов с почечным поражением. Текущие работы, посвященные предикторам неблагоприятного исхода при сердечно-сосудистых и онкологических

заболеваниях, рассматривают в качестве предикторов неблагоприятного исхода индексы системного воспаления. Согласно данным отечественной и зарубежной литературы, факторы риска прогрессирования почечной патологии при ВИЧ-инфекции делятся на немодифицируемые (возраст, половая и этническая принадлежность) и модифицируемые (сердечно-сосудистые заболевания, ожирение, степень иммуносупрессии, низкая приверженность к лечению). При этом большинство научных работ посвящено изучению хронической болезни почек у ВИЧ-инфицированных, в то время как предикторы, определяющие неблагоприятные исходы в данной когорте пациентов, остаются малоизученными. С учетом вышесказанного, важной задачей является разработка моделей прогнозирования для оценки риска неблагоприятного течения заболевания и их внедрения в клиническую практику.

Цель и задачи исследования

Цель исследования: оценка предикторов поражения почек у пациентов с ВИЧ-инфекцией для разработки прогностических критериев риска неблагоприятного исхода.

Для достижения указанной цели были поставлены следующие **задачи:**

1. Провести ретроспективный анализ частоты поражения почек у пациентов с ВИЧ-инфекцией по данным секционных исследований за 2021–2023 гг.

2. Выявить особенности патоморфологических проявлений поражения почек по данным аутопсии при ВИЧ-инфекции.

3. Определить наиболее значимые предикторы развития неблагоприятного исхода у пациентов с ВИЧ-инфекцией и поражением почек по данным аутопсии.

4. Определить прогностическую значимость гематологических индексов системного воспаления при поражении почек у пациентов с ВИЧ-инфекцией и летальным исходом.

5. Разработать прогностическую модель риска неблагоприятного исхода у пациентов с ВИЧ-инфекцией и поражением почек.

Научная новизна

1. Впервые в отечественной практике разработана система стратификации риска летального исхода у пациентов с ВИЧ-инфекцией с поражением почек. Научно обоснованный подход, включающий анализ аутопсийных данных и комплекс предикторов почечного повреждения, позволяет стратифицировать пациентов по группам риска и персонализировать прогноз заболевания.

2. Впервые на репрезентативном аутопсийном материале российской популяции пациентов с ВИЧ-инфекцией проведена систематическая оценка независимых ассоциаций немодифицируемых и модифицируемых факторов риска с морфологическими изменениями почек.

3. Впервые по результатам аутопсийных исследований определены прогностические критерии неблагоприятного исхода у пациентов с ВИЧ-инфекцией и поражением почек. Установлено, что сочетание высокой виремии, тяжелого иммунодефицита и артериальной гипертензии значимо повышает риск летального исхода. Это обосновывает необходимость применения комплексной стратегии при ведении пациентов с ВИЧ-инфекцией и почечным поражением.

4. Впервые осуществлена комплексная оценка гематологических индексов системного воспаления у пациентов с ВИЧ-инфекцией с поражением почек и неблагоприятным исходом. Выявлены наиболее значимые показатели (нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс, индекс системного иммунного воспаления) и установлена их роль как дополнительных критериев стратификации риска летального исхода.

5. Впервые на основе логистической регрессии разработана интегральная прогностическая модель риска развития неблагоприятного исхода у пациентов с ВИЧ-инфекцией и поражением почек. Включение в модель предиктивных факторов позволило создать систему индивидуальной оценки риска летального исхода у пациентов с ВИЧ-инфекцией с почечным поражением для оптимизации лечебно-диагностической тактики.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы заключается в расширении научных представлений о патоморфологической структуре и клинико-лабораторных особенностях поражения почек у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Полученные результаты дополняют понимание взаимосвязи между глубиной иммуносупрессии, уровнем вирусной нагрузки, спектром оппортунистических заболеваний и характером морфологического повреждения почечной ткани.

Практическая значимость работы определяется разработкой и валидацией двух многофакторных прогностических моделей, обладающих высокой дискриминационной способностью. Включенные в модели предикторы относятся к рутинным клиническим и лабораторным показателям, доступным в медицинских учреждениях, оказывающих помощь пациентам с ВИЧ-инфекцией, что обеспечивает практическую применимость полученных результатов. На основании проведенного исследования разработаны практические рекомендации по тактике ведения больных с ВИЧ-инфекцией и установленным поражением почек.

Полученные результаты могут быть использованы в работе инфекционных стационаров, центров по профилактике и борьбе со СПИДом, нефрологических отделений, а также при актуализации клинических рекомендаций по ведению пациентов с ВИЧ-инфекцией и поражением почек.

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование носило ретроспективный обсервационный характер и было основано на анализе аутопсийного материала. Работа выполнена на базе патологоанатомического отделения ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 2 ДЗМ» г. Москвы за период с 2021 по 2023 гг. Материалом исследования послужили протоколы патологоанатомических вскрытий и медицинская документация умерших пациентов с верифицированным диагнозом

ВИЧ-инфекции. Методом сплошной выборки проанализированы результаты 1787 секционных исследований, при которых поражение почек установлено в 520 (29,1%) случаях.

С учетом критериев включения и невключения основную группу составили 359 пациентов с морфологически подтвержденным поражением почек (на фоне вторичных заболеваний – 81, на фоне генерализованных бактериальных осложнений – 278). Группами сравнения служили пациенты с летальным исходом без поражения почек (n=100) и пациенты с поражением почек без летального исхода (n=56), сопоставимые по полу и возрасту. Пациенты с поражением почек без летального исхода были набраны по материалам историй болезни 8 инфекционного отделения МГЦ СПИД ГБУЗ «ИКБ №2 ДЗМ» (заведующая — М.Н. Маринченко).

В работе использованы клинико-анамнестический, лабораторный (клинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи с количественной оценкой протеинурии, иммунологические и вирусологические методы (содержание $CD4^+$-лимфоцитов исследовали методом проточной цитофлуорометрии, качественное и количественное РНК ВИЧ-1 и ДНК ЦМВ осуществляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), антитела к ВИЧ определяли методом ИФА и иммунного блоттинга)), инструментальный и патоморфологический методы (гистологическое исследование секционного материала проводилось с использованием стандартных методов окраски).

На основании коэффициентов многофакторной логистической регрессии разработаны прогностические модели риска поражения почек и летального исхода с последующей валидацией на клинических примерах. Статистическая обработка выполнена в IBM SPSS Statistics v.26.0 и среде Python 3.11 (pandas, numpy, scipy, statsmodels, scikit-learn); критический уровень значимости принят равным 0,05. Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации ВМА (редакция 2013 г.) и Федеральным законом № 152-ФЗ «О персональных данных»; анализировались обезличенные данные.

Положения, выносимые на защиту

1. По данным патологоанатомического исследования, поражение почек установлено у 29,1% пациентов с ВИЧ-инфекцией. Морфологическая картина характеризуется полиморфизмом, представляя собой сочетание универсальных неспецифических ишемически-токсических повреждений и специфических изменений, детерминированных характером оппортунистического заболевания.

2. По данным ретроспективного анализа аутопсий, развитие поражений почек у ВИЧ-инфицированных пациентов с летальным исходом определяется комплексом предикторов: немодифицируемым (мужской пол) и значимыми модифицируемыми факторами риска (высокий уровень виремии РНК ВИЧ, сахарный диабет 2 типа и артериальная гипертензия). Учет этих факторов позволит проводить стратификацию риска нефропатий у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

3. Риск летального исхода у пациентов с ВИЧ-инфекцией и поражением почек (по данным посмертного морфологического исследования) определяется комплексом независимых прогностических критериев, включающим высокую вирусную нагрузку (РНК ВИЧ >100 000 копий/мл), прогрессирующее снижение уровня $CD4^+$-лимфоцитов, артериальную гипертензию и гипоальбуминемию. Дополнительными предикторами для стратификации риска неблагоприятного исхода у данной категории больных служат расчетные гематологические индексы системного воспаления (нейтрофильно-лимфоцитарный, тромбоцитарно-лимфоцитарный и индекс системного иммунного воспаления).

4. Разработанная по результатам ретроспективного аутопсийного исследования многофакторная модель обладает высокой дискриминационной способностью и прогностической ценностью для стратификации риска неблагоприятного исхода у пациентов с ВИЧ-инфекцией и поражением почек.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты настоящего исследования могут быть использованы для подготовки методических пособий и клинических рекомендаций для врачей, при подготовке публикаций научных статей и докладов на научно-практических конференциях, при использовании в качестве базы для будущих научных разработок, для обучения студентов лечебного факультета, врачей на факультете постдипломного образования и в практической работе медицинских учреждений. Основные результаты, положения и выводы диссертации включены в учебные планы циклов для подготовки студентов, ординаторов, аспирантов по направлению 3.1.22. Инфекционные болезни (медицинские науки) на кафедре инфекционных болезней и эпидемиологии лечебного факультета Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России.

Личный вклад автора

Автор лично сформировал рабочую гипотезу, научно обосновал, что оценка риска неблагоприятных исходов при поражении почек позволила выявить прогностические критерии риска развития неблагоприятного исхода у больных ВИЧ-инфекцией с поражением почек, что способствует оптимизации тактики ведения ВИЧ-инфицированных пациентов с почечной патологией. Автор организовал сбор научного материала, проанализировал результаты 1787 секционных исследований, осуществил статистический анализ результатов исследования, написал статьи, диссертацию и автореферат. Основные результаты, положения и выводы диссертации включены в учебные планы циклов для подготовки студентов, ординаторов, аспирантов по направлению 3.1.22. Инфекционные болезни (медицинские науки) на кафедре инфекционных болезней и эпидемиологии лечебного факультета Научно-образовательного института

клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается репрезентативным объемом выборки (основную группу исследования составили 359 пациентов, две группы сравнения составили 100 и 56 пациентов), достаточным объемом полученных клинико-лабораторных исследований и использованием адекватных задачам методов статистического анализа.

Основные положения работы были доложены на 3 научных конференциях и получили отражение в 3 научных публикациях, опубликованных в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на конгрессах и научно-практических конференциях: XXIX Всероссийская ежегодная научно-практическая конференция с международным участием «Особо-опасные инфекции: угрозы их развития и профилактика», 2023 г, Махачкала; Научно-практическая конференция «Реализация мер по противодействию ВИЧ-инфекции в Приволжском федеральном округе». Сессия «Междисциплинарный подход к вопросам ВИЧ-инфекции», 2024 г, Нижний Новгород; Междисциплинарная научно-практическая конференция «Региональное измерение борьбы с ВИЧ/СПИДОМ в России: опыт Северо-Западного Федерального округа» 2025 г.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.22. Инфекционные болезни (медицинские науки). Результаты работы соответствуют области исследования специальности, а именно пункту 2 паспорта научной специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 7 работ, в том числе 2 научные статьи в журналах, включенных в Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 1 статья в издании, индексируемом в международной базе Scopus; 4 публикации в сборниках материалов всероссийских и международных конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 142 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 165 источников (41 отечественный и 124 зарубежных). Работа иллюстрирована 17 рисунками, 19 таблицами и 2 клиническими примерами.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современные аспекты поражения почек при ВИЧ-инфекции

ВИЧ-инфекция является серьезной международной проблемой общественного здравоохранения, затрагивающей население всех стран мира. Согласно последнему докладу UNAIDS (2024), глобальная эпидемия ВИЧ-инфекции характеризуется прогрессом в достижении целевых показателей по снижению заболеваемости и смертности [1]. В 2024 г. было зарегистрировано около 1,3 миллиона новых случаев инфицирования и 630 тыс. смертей, связанных с ВИЧ-инфекцией, что соответствует снижению числа новых инфекций на 40% и смертности на 54% по сравнению с 2010 г. [2]. В Российской Федерации по состоянию на 2025 г. насчитывается примерно 1,25 миллиона человек, живущих с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), что составляет около 0,83% населения [3]. В глобальной борьбе с ВИЧ достигнут существенный прогресс: научные и технологические инновации привели к появлению безопасных и эффективных методов лечения и профилактики [4].

ВИЧ-инфекция в настоящее время рассматривается как хроническое контролируемое заболевание, однако, несмотря на достижения АРТ, она продолжает оставаться одной из ведущих причин преждевременной смертности и утраты трудоспособности во всём мире.

Современные данные свидетельствуют о том, что у пациентов, получающих антиретровирусную терапию, все чаще регистрируются смерти от причин, не обусловленных непосредственно ВИЧ-инфекцией [5]. В мировой практике отмечается рост смертности от коморбидных патологий среди пациентов, получающих АРТ, что связано с увеличением продолжительности жизни ВИЧ-инфицированных и наличием хронических заболеваний [6]. Изучено, что ВИЧ-инфекция примерно в два раза повышает риск сердечно-сосудистых, онкологических и ряда других соматических заболеваний, включая поражения костно-мышечной системы [7].

Увеличение продолжительности жизни пациентов на фоне длительного приёма АРТ сопровождается ростом лекарственной нагрузки и, как следствие, повышением риска побочных эффектов и лекарственной токсичности, в том числе при полипрагмазии (одновременном приеме более пяти препаратов, не относящихся к АРТ) [8]. Длительное применение АРТ, особенно в сочетании с отдельными классами препаратов, ассоциировано с повышенным риском сердечно-сосудистых, метаболических, почечных заболеваний и патологии костной ткани [9]. Изменения в схемах АРТ и рекомендациях по лечению ВИЧ-инфекции с учетом сопутствующей патологии (в частности, обновленная рекомендация от 2024 г. о назначении статинов для профилактики атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний у людей, живущих с ВИЧ, старше 40 лет [10]) также требуют регулярного пересмотра и актуализации клинических подходов.

По данным различных исследований, патология почек при ВИЧ-инфекции выявляется приблизительно в 20–30% случаев [11]. Поражение почек у ВИЧ-инфицированных пациентов обусловлено множеством патогенетических механизмов и характеризуется значительным клиническим и морфологическим разнообразием [12]. Патогенез заболеваний почек на фоне ВИЧ-инфекции включает прямое цитопатическое воздействие вируса, который способен реплицироваться в клетках почек [13].

В ряде работ показано, что механизм проникновения ВИЧ в почечную ткань реализуется посредством рецепторного взаимодействия с хемокиновыми корецепторами CCR5 и CXCR4, экспрессия которых выявлена на подоцитах, клетках проксимальных канальцев и мезангиальных клетках. При тубулоинтерстициальном воспалении дополнительным источником вирусной инвазии служат инфильтрирующие мононуклеарные лейкоциты, несущие CCR5 и CXCR4, что указывает на сочетание прямых рецептор-опосредованных и непрямых клеточно-опосредованных механизмов проникновения вируса в почечную паренхиму [14]. Показана роль трансмембранного фактора некроза опухоли α (ФНО-α) в облегчении проникновения вируса и интеграции ВИЧ в ДНК почечных

эпителиальных клеток [15]. Сверхэкспрессия трансмембранного ФНО-α на фоне ВИЧ-инфекции индуцирует воспаление в эпителиальных клетках почек и подоцитах, «подготавливая» почечную ткань к инфицированию ВИЧ-1. Кроме того, вирус может передаваться напрямую от клетки к клетке за счет туннельных нанотрубок через уже инфицированные мононуклеарные клетки [21].

Риск острых и хронических заболеваний почек у ВИЧ-инфицированных пациентов выше, чем в общей популяции, и нередко ассоциируется с неблагоприятными клиническими исходами [22]. Увеличение продолжительности жизни на фоне эффективной АРТ приводит к росту доли вторичных поражений почек, обусловленных водно-электролитными и гемодинамическими нарушениями, нефротоксическим действием лекарственных препаратов, сахарным диабетом, артериальной гипертензией, а также инфекционными и онкологическими осложнениями [23, 24].

Несмотря на снижение заболеваемости ВИЧ-инфекцией и расширение охвата АРТ, ХБП остается важным бременем у данной когорты пациентов [25]. Согласно актуальным рекомендациям глобальной некоммерческой организации Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) [26], хроническая болезнь почек определяется как нарушение структуры или функции почек, сохраняющееся более 3 месяцев и имеющее клиническое значение. Диагноз ХБП устанавливается при наличии одного или нескольких критериев, сохраняющихся более 3 месяцев:

– Снижение функции почек: СКФ < 60 мл/мин/1,73 м².

– Альбуминурия: соотношение альбумин/креатинин (АКС) ≥30 мг/г (≥3 мг/ммоль).

– Патологические изменения мочевого осадка (эритроцитурия, цилиндрурия).

– Электролитные нарушения вследствие тубулярных расстройств (дисфункция проксимальных канальцев, синдром Фанкони).

– Гистологические изменения при биопсии почки.

– Структурные аномалии при инструментальных методах исследования (уменьшение размеров почек, истончение кортикального слоя, кистозные изменения).

– Наличие в анамнезе трансплантации почек.

Одним из ключевых нововведений KDIGO 2024 [27] стало изменение подходов к расчету СКФ. Рекомендации KDIGO 2024 придают приоритет одновременному использованию сывороточного креатинина и цистатина С (eGFRcr-cys), поскольку данный подход превосходит монобиомаркерный метод (eGFRcr) в точности стратификации по стадиям ХБП. Это особенно актуально для пациентов с ВИЧ-инфекцией, у которых мышечная масса нередко снижена, что может существенно занижать уровень сывороточного креатинина и, соответственно, завышать СКФ по формулам, основанным только на креатинине.

В рекомендациях EACS (European AIDS Clinical Society) до 2021 г. в качестве основной формулы для расчета СКФ у ВИЧ-инфицированных пациентов применялась CKD-EPI 2009; в актуальной версии руководства (2023) она заменена на CKD-EPI 2021, не содержащую расового коэффициента. Наряду с хроническими заболеваниями почек, у данной категории пациентов нередко развивается и острое повреждение почек. ОПП у ВИЧ-инфицированных лиц также регистрируется чаще, чем в общей популяции, и ассоциировано с повышенным риском неблагоприятного прогноза [28].

Систематический обзор и метаанализ, включивший 14 исследований и 30752 пациентов, продемонстрировал независимую взаимосвязь между перенесенным ОПП и повышенной долгосрочной смертностью среди ВИЧ-инфицированных пациентов [29]. В ретроспективном анализе когорты из 433 госпитализированных ВИЧ-инфицированных пациентов ОПП было диагностировано у 64 (14,8%) больных; медиана наблюдения составила 37 месяцев, за период наблюдения умер 81 пациент (18,7%). Кумулятивная вероятность смерти у пациентов с ОПП через 1, 2 и 5 лет составила 21,2%, 25,0% и 31,3% соответственно, тогда как у пациентов без ОПП – 10,0%, 13,3% и 16,5% (p = 0,011). В многофакторной модели ОПП оставалось независимым предиктором смертности (aOR 1,7; 95% CI: 1,1–3,0; p =

0,049) [29]. Эти данные подчеркивают, что развитие ОПП у ВИЧ-инфицированных пациентов является значимым предиктором отдаленной летальности и требует ранней диагностики и активной профилактики.

Поражение почек у пациентов с ВИЧ-инфекцией может быть также обусловлено часто встречающейся коинфекцией вирусными гепатитами В (ВГВ) и С (ВГС) [30]. Ряд исследований продемонстрировал взаимосвязь между уровнем РНК ВГС и повышенным риском развития почечной патологии [31]. Хотя у ряда пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС, получающих противовирусную терапию, отмечается улучшение почечной функции, влияние широкого внедрения лечения ВГС-инфекции на риск развития ХБП у данной группы остается до конца не определенным [32]. Сочетанное течение ВИЧ- и ВГВ-инфекции существенно утяжеляет прогноз, повышая риск формирования терминальной почечной недостаточности и смертности, что обуславливает необходимость более тщательного мониторинга функции почек и, при необходимости, модификации схем АРТ [33]. Терапия хронического гепатита В сама по себе может быть нефротоксичной вследствие применения адефовира, тенофовира и ряда других препаратов [34]. Показано, что уровень тенофовира может увеличиваться при одновременном назначении комбинации ледипасвир/софосбувир, что сопровождается дополнительным риском снижения функции почек у уязвимых категорий пациентов [35].

Указанные данные подчеркивают необходимость индивидуализированного подбора противовирусной терапии у ВИЧ-инфицированных пациентов с высоким риском почечной патологии и тщательного мониторинга показателей функции почек в ходе лечения. Коинфекция ВИЧ с ВГВ и ВГС повышает риск развития иммунокомплексно-ассоциированных нефропатий смешанной этиологии. ВГВ, в частности, ассоциирован с развитием мембранозного гломерулонефрита, мембранопролиферативного гломерулонефрита, IgA-нефропатии и криоглобулинемической нефропатии [36].

Механизм этих поражений связывают с образованием и депонированием иммунных комплексов: обсуждается, формируются ли такие комплексы в

системном кровотоке с последующей фиксацией в клубочках либо преимущественно in situ. Предполагается, что иммунные комплексы могут включать HBeAg и компоненты IgG/C3 [37]. Особое внимание требует оценка нефротоксического потенциала тенофовира при сочетанном применении с противовирусными препаратами прямого действия.

Артериальная гипертензия и сахарный диабет также занимают ведущее место среди причин поражения почек как в общей популяции, так и у пациентов с ВИЧ-инфекцией [38, 39].

Современные исследования демонстрируют возрастание доли вторичных поражений почек у ВИЧ-инфицированных пациентов, обусловленные, в том числе, сахарным диабетом 2 типа (СД) и артериальной гипертензией (АГ) с последующим развитием диабетической гломерулопатии, гипертензивного нефроангиосклероза, острого или хронического тубулоинтерстициального нефрита [38, 39].

Повреждение почечной паренхимы при артериальной гипертензии реализуется преимущественно через механизмы внутриклубочковой гипертензии и ишемической нефропатии; диабетическое поражение почек происходит из-за повреждения структурных компонентов гломерулярного аппарата на фоне гипергликемии [38, 39].

Проведены исследования, продемонстрировавшие, что у ВИЧ-инфицированных пациентов АГ является значимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, причем относительно развития инфаркта миокарда её неблагоприятные эффекты могут быть даже больше именно при наличии ВИЧ-инфекции (OR 1,7; 95% CI: 1,44–2,01 против 1,35; 95% CI: 1,22–1,51; p=0,017) [40, 41].

1.2. Патоморфологическая характеристика поражения почек при ВИЧ-инфекции

На сегодняшний день диагностика почечной патологии представляет собой комплексный процесс, включающий анализ клинико-лабораторных данных, а

также морфологическое исследование – по материалам нефробиопсии или аутопсии – с оценкой результатов световой микроскопии, иммунофлюоресцентного исследования, а в ряде случаев и электронной микроскопии [42].

Патоморфологические критерии повреждения почек

К признакам, свидетельствующим о почечном повреждении и подлежащим отражению в патоморфологическом заключении, относятся [43]:

– Эндокапиллярная гиперклеточность – увеличение числа клеток внутри капиллярных петель за счет пролиферации эндотелиальных и мезангиальных клеток, а также инфильтрации нейтрофилами и моноцитами.

– Мезангиальная гиперклеточность и/или расширение мезангиального матрикса – более 3 клеток в периферических мезангиальных сегментах.

– Утолщение стенок капиллярных петель.

– Сегментарный или глобальный склероз клубочков – облитерация части или всего капиллярного клубочка фиброзной тканью (признак необратимого хронического повреждения).

– Экстракапиллярная пролиферация (полулуния) – пролиферация париетальных эпителиальных клеток в пространстве Боумена.

– Фибриноидный некроз – коагуляционный некроз отдельных капиллярных петель с выпадением гомогенного эозинофильного материала.

– Нодулярный гломерулосклероз – узлы Киммельстил-Уилсона при диабетической нефропатии (гиалиновые узелки, содержащие значительное количество ядер мезангиальных клеток и гиалиновый матрикс).

Степень вовлеченности клубочков оценивается количественно: фокальным считается поражение менее 50% исследованных клубочков, диффузным – 50% и более [44]. В пределах одного клубочка выделяют сегментарные (часть клубочка) и глобальные (весь клубочек) изменения.

Тубулоинтерстициальный компонент поражения верифицируется на основании следующих гистологических признаков [43]:

– Острое тубулярное повреждение – развитие некробиотических изменений эпителиальных клеток канальцев той или иной степени выраженности.

– Диффузные или очаговые скопления лимфоцитов, плазматических клеток, макрофагов и/или нейтрофилов в межканальцевом пространстве.

– Интерстициальный фиброз.

– Специфические цилиндры в просветах канальцев.

– К признакам поражения почечных сосудов относят:

– Интимальный артериит (проникновение воспалительных клеток под интиму сосуда).

– Тромботическую микроангиопатию – тромбы в просвете клубочковых капилляров и/или артериол, внутрисосудистым отеком эндотелия.

– Артериолярный гиалиноз – замещение стенки артериол гомогенным гиалиновыми массами.

– Фибриноидный некроз.

Морфологической основой ОПП в большинстве случаев считается острый тубулярный некроз [45]. При этом в паренхиме почек выявляются очаговый или диффузный некроз клеток эпителия канальцев с различной степенью регенерации, а также отек и воспаление интерстиция. Реже морфологическим субстратом является кортикальный некроз или тубулоинтерстициальный нефрит [46]. Острый канальцевый некроз (ОКН) или острый тубулярный некроз – это заболевание почек, характеризующееся острым поражением и дисфункцией канальциевых клеток [47].

В развивающихся странах частота выявления ОКН в амбулаторных условиях составляет от 5 до 70%, на долю внутрибольничных случаев ОКН приходится от 35 до 50% [48]. Под канальцевым некрозом понимают развитие некробиотических изменений эпителиальных клеток канальцев той или иной степени выраженности. Острый канальцевый некроз (ОКН, некронефроз) – наиболее частая причина острого почечного повреждения в клинической практике, на долю которого

приходится от 70 до 85% всех случаев ренального ОПП [49]. По причине возникновения некронефроз традиционно подразделяют на два патогенетических варианта – ишемический и токсический (нефротоксический) [50]. Ишемическая форма развивается вследствие критического снижения перфузионного давления в почках при любом виде шока – септическом, гиповолемическом, кардиогенном, анафилактическом, – а также при тяжелых нарушениях микроциркуляции на фоне синдрома системного воспалительного ответа.

Токсическая форма возникает при воздействии экзогенных (аминогликозиды, ванкомицин, фоскарнет, цидофовир, амфотерицин В, рентгеноконтрастные вещества) и эндогенных нефротоксинов (свободный гемоглобин при гемолизе, миоглобин при рабдомиолизе, мочевая кислота при синдроме распада опухоли).

Выделяют 3 стадии острого канальцевого некроза: начальная, олигоанурическая, стадия восстановления диуреза [51]. На начальной стадии наблюдаются венозное полнокровие пирамид и ишемия коры (спавшиеся капилляры клубочков, сужен просвет артериол), также определяются отек и лимфостаз интерстиция интермедиарной зоны. В эпителии канальцев – дистрофия (гиалиново-капельная, гидропическая, жировая), их просветы расширены, в них содержатся цилиндры. На олигоанурической стадии наблюдаются некроз эпителиальных клеток и разрывы базальной мембраны (преимущественно дистальных канальцев – тубулорексис); в месте разрушения базальной мембраны возникает обычно выраженный воспалительный процесс – лейкоцитарная инфильтрация, кровоизлияния, отек интерстиция [51]. В просвете дистальных канальцев отмечают цилиндры. Токсический острый канальцевый некроз отличается от ишемического тем, что при нем формируются обширные некрозы канальцевого эпителия [50]. На стадии восстановления диуреза клубочки становятся полнокровными, воспалительная инфильтрация и отек интерстиция уменьшаются. Наблюдается регенерация эпителия канальцев, появляются новые клетки, увеличиваются размеры клеток и их ядер. В участках с сохранившейся

базальной мембраной происходит полная регенерация, при разрушении базальной мембраны образуются очаги склероза.

Термин «канальцевый некроз» не вполне точно отражает морфологическую сущность процесса, поскольку гибель канальцевого эпителия при ОПП реализуется несколькими путями – апоптозом, некрозом и аутофагией – соотношение которых определяется интенсивностью и характером повреждающего воздействия.

В настоящее время установлено, что наряду со случайным (пассивным) некрозом значимую роль играет так называемый регулируемый некроз (некроптоз) – тонко контролируемый молекулярный процесс, опосредованный RIPK1/RIPK3-сигнальным каскадом, что открывает перспективы для таргетного терапевтического вмешательства [52]. У пациентов с ВИЧ-инфекцией ОКН является частой морфологической формой ОПП. Ведущими причинами ОКН при ВИЧ-инфекции служат сепсис и полиорганная недостаточность на фоне тяжелых оппортунистических инфекций, определяющие развитие ишемического варианта некроза канальцев [52]. Токсический вариант ОКН обусловлен преимущественно нефротоксичностью антиретровирусных препаратов [52].

Тубулоинтерстициальный нефрит – это первичное поражение почечных канальцев и интерстиция, приводящее к снижению функции почек [53]. Острая форма наиболее часто вызвана аллергическими реакциями на лекарство или инфекции. Эпидемиологические данные острого ТИН немногочисленны [54]. В клинических рекомендациях Научного общества нефрологов России (НОНР) отмечается, что при проведении нефробиопсии острый ТИН регистрируется в 2,3–9% случаев [55]. В работе С.Н. Стяжкина и соавт. (2019) анализировалась частота случаев острого ТИН у пациентов относительно возраста, пола и места проживания [56]. Острый ТИН чаще диагностируется у молодых женщин в возрасте 21–40 лет [57]. Между тем, по некоторым данным, более чем в 30% случаев ТИН клинически не диагностируется, выявляется только в ходе морфологического исследования биоптатов почки [58]. В настоящее время ведущей причиной возникновения ОТИН признаны лекарственные препараты [53]. Поражение почек может развиваться в результате воздействия широкого спектра медикаментозных средств, особенно тех,

что экскретируются почками. Наиболее часто этиологическими агентами при ОТИН выступают антибиотики – в 30–49% случаев, ингибиторы протонной помпы (ИПП) – 14% и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – 11%.

Развитие ОТИН возможно при применении любого лекарственного препарата, а также при инфекциях, системных заболеваниях соединительной ткани и опухолевых процессах; в части случаев ОТИН имеет идиопатический характер. В последние десятилетия наблюдается увеличение распространенности ОТИН лекарственного генеза в связи с широкомасштабным, необоснованным и часто бесконтрольным использованием антибиотиков, НПВП, ИПП и диуретиков [59].

Основными причинами развития ОТИН при ВИЧ-инфекции являются нефротоксичность, связанная с приемом лекарственных препаратов, инфекции, аутоиммунные заболевания, а также хронические и острые тубулоинтерстициальные нефропатии неустановленного происхождения [59]. Лекарственно-индуцированный ТИН при ВИЧ-инфекции ассоциирован прежде всего с нефротоксичностью антиретровирусных препаратов: атазанавир вызывает кристалл-индуцированный интерстициальный нефрит, тогда как тенофовира дизопроксила фумарат (ТДФ) обусловливает тубулоинтерстициальное воспаление вследствие митохондриальной дисфункции клеток проксимального канальца [59].

Морфологическая картина лекарственного ОТИН является результатом реакции гиперчувствительности замедленного типа, направленной против структур интерстиция и тубулярных клеток за счет прямого цитотоксического действия Т-клеток [60, 61]. Макроскопически почки при лекарственном ОТИН отечны и увеличены [60]. При микроскопическом исследовании выявляются нарушения нормальной почечной архитектоники вследствие лимфогистиоцитарной инфильтрации интерстиция с вовлечением в патологический процесс канальцевого аппарата – тубулита [61]. Он характеризуется повреждением тубулярной базальной мембраны, дистрофическими изменениями и некрозом тубулярных эпителиальных клеток. Тубулиты могут быть фокальными или диффузными. В воспалительных инфильтратах доминируют лимфоциты, включающие $CD4^+$- и $CD8^+$ - лимфоциты,

В-лимфоциты, плазматические клетки, натуральные киллеры и макрофаги. У больных с ОТИН, который развился вследствие применения НПВП или β-лактамных антибиотиков, мононуклеарный клеточный компонент составляет 71,7% Т-лимфоцитов с равным количеством $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-клеток, 15,2% моноцитов и 7,4% В-лимфоцитов [61, 62]. Присутствие в инфильтратах $CD4^+$- и $CD8^+$-лимфоцитов служит подтверждением клеточно-опосредованной реакции гиперчувствительности.

На начальных этапах воспалительного процесса часто присутствуют полиморфноядерные гранулоциты – преимущественно эозинофилы. Как правило, отсутствует (за исключением части случаев НПВП-индуцированного ОТИН) вовлечение в патологический процесс клубочкового аппарата и почечных сосудов. Редко в интерстиции формируются гранулемы с эпителиоидными гигантскими клетками [60, 61, 62]. При иммунофлюоресцентной микроскопии обычно (но не всегда) наблюдается отсутствие комплемента и иммуноглобулинов; редко выявляются иммунные комплексы; в ряде случаев имеет место линейное свечение иммуноглобулина G и комплемента на тубулярную базальную мембрану. Воспалительный процесс при лекарственном ОТИН балансирует между нормализацией морфологической картины и развитием интерстициального фиброза с увеличением экстрацеллюлярного матрикса и инфильтрацией фибробластами, а также некрозом и атрофией канальцев [60, 61, 62, 63].

Апостематозный пиелонефрит – это острое гнойно-воспалительное заболевание, характеризующееся образованием множественных абсцессов в паренхиме (апостем) [64]. Апостематозный нефрит наблюдается в любом возрасте, несколько чаще у женщин. Односторонний процесс встречается у 96,6%, двусторонний – у 3,4% больных [65]. Различают первичный и вторичный острый гнойный пиелонефрит [66]. Первичный острый гнойный пиелонефрит возникает на фоне неизмененной до этого почки, вторичный – на фоне имеющегося заболевания (например, мочекаменной болезни). При обструкции мочевыводящих путей процесс бывает односторонним, при гематогенном происхождении – двусторонним. При апостематозном нефрите почка увеличена, серо-вишневого

цвета. Околопочечная клетчатка отечна. По снятии с почки фиброзной капсулы видны множественные мелкие, размерами от булавочной головки до горошины абсцессы, расположенные одиночно или группами [67]. На разрезе почки находят мелкие абсцессы в мозговом веществе. Микроскопически – множественные очаги гнойного воспаления в интерстициалыюй ткани. В окружности мальпигиевых клубочков – скопления мелкоклеточных инфильтратов с очагами некроза [68]. Мочевые канальцы сдавлены периваскулярными инфильтратами. В последующем гной и бактерии проникают в просвет канальцев. Эмболический гломерулит при апостематозном нефрите – явление вторичное [69]. В фазе выздоровления на местах гнойничков образуется грануляционная ткань, которая затем рубцуется. В отличие от общей популяции, где апостематозный нефрит в большинстве случаев обусловлен восходящей урогенитальной инфекцией, у ВИЧ-инфицированных пациентов значимым механизмом является также гематогенный путь – вследствие бактериемии или септических эмболий при инфекционном эндокардите, сепсисе или диссеминированных оппортунистических инфекциях [69].

Спектр возбудителей апостематозного нефрита при ВИЧ-инфекции значительно шире: наряду с типичными патогенами (Escherichia coli, Klebsiella spp.) существенную роль играют Staphylococcus aureus (в том числе метициллинрезистентные штаммы – MRSA), а также оппортунистические патогены – грибы рода Aspergillus, микобактерии и Candida spp. [69]. Развитие апостематозного нефрита грибковой этиологии, практически не встречающегося у иммунокомпетентных лиц, характерно для глубокого иммунодефицита ($CD4^{+}$<100 клеток/мкл) и ассоциировано с крайне неблагоприятным прогнозом [69].

При гистологическом исследовании почек у пациентов с ВИЧ-инфекцией выделяют несколько основных типов поражения: изменения с преимущественным вовлечением клубочков, канальцев и интерстициальной ткани, а также сосудистые и иные специфические поражения почек на фоне ВИЧ-инфекции [70]. Поражения клубочков при ВИЧ-инфекции в значительной степени связаны с подоцитопатией, характеризующейся сглаживанием и слиянием отростков ножек подоцитов. Классическим вариантом является ВИЧ-ассоциированная нефропатия (ВИЧ-АН),

которая морфологически проявляется сегментарным или глобальным коллапсом клубочков, сочетающимся с гипертрофией и гиперплазией подоцитов. ВИЧ-АН развивается преимущественно у лиц африканского происхождения и ассоциирована с неблагоприятным прогнозом [71]. ВИЧ-АН рассматривается как специфическая форма поражения почек, обусловленная прямым цитопатическим действием вируса иммунодефицита человека на клетки почечной паренхимы [72]. Её морфологическим субстратом является коллапсирующая форма фокально-сегментарного гломерулосклероза (ФСГС), отличающаяся от идиопатического ФСГС рядом характерных признаков: выраженной пролиферацией и гипертрофией подоцитов, расширением просвета канальцев с атрофией и уплощением эпителиальных клеток, а также наличием отека и воспалительной инфильтрации в интерстиции, нередко сочетающихся с выраженным интерстициальным фиброзом [73]. Другим важным патогенетическим механизмом ВИЧ-ассоциированного поражения почек является отложение иммунных комплексов (ИК) в клубочках. Иммунокомплексные гломерулопатии часто выявляются у ВИЧ-инфицированных пациентов вне зависимости от расовой принадлежности и могут определять клиническую картину заболевания [74].

Предполагается, что хроническая персистенция ВИЧ-инфекции приводит к постоянной антигенной стимуляции, выработке антител к вирусным белкам и формированию иммунных комплексов, депонирующихся в различных отделах клубочкового аппарата. Иммуноглобулины (IgG, IgM, IgA) способны связывать циркулирующие антигены ВИЧ (p24, gp41, gp120) с образованием циркулирующих комплексов – IgA–антиген p24, p24–IgG, IgG–gp120 и др. Тубулоинтерстициальное повреждение в этих условиях возникает как вследствие прямого цитопатического воздействия, так и вторично – в ответ на воспалительные изменения в клубочках. Иммунокомплексный гломерулонефрит при ВИЧ-инфекции представлен гетерогенным спектром морфологических вариантов, включая мембранопролиферативный, мезангиопролиферативный (в том числе IgA-нефропатию), диффузный пролиферативный мезангиокапиллярный

(волчаночно-подобный) гломерулонефрит с преимущественно мезангиальными иммунными депозитами, а также иммунотактоидные формы [75].

Для иммунокомплексного поражения характерно отложение в мезангии и эндокапиллярно полного набора иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM) и компонентов комплемента (C3, C4, C1q), что типично для волчаночного нефрита, либо преимущественное отложение IgA, соответствующее картине IgA-нефропатии. При иммунофлуоресцентной микроскопии нередко выявляется так называемый «full house»-паттерн – одновременное свечение IgA, IgM, IgG и компонентов системы комплемента C3 и C1q. Патогенез волчаночноподобного гломерулонефрита при ВИЧ-инфекции до конца не выяснен; в ряде исследований описаны циркулирующие ИК, содержащие антигены ВИЧ (gp41, gp120, p24) и антитела классов IgG и IgA, что отражает поликлональную гипергаммаглобулинемию на фоне хронической персистенции вируса [76]. Тубулоинтерстициальное повреждение при ВИЧ-инфекции проявляется атрофией канальцев, интерстициальным фиброзом, наличием эндотелиальных тубулоретикулярных включений и микрокистозной дилатацией канальцев [77]. Эти изменения могут сочетаться с различными формами гломерулярной патологии и нередко определяют прогрессирование почечной дисфункции. Важное место среди сосудистых поражений занимает тромботическая микроангиопатия (ТМА), являющаяся редким, но хорошо описанным осложнением ВИЧ-инфекции [78].

ТМА представляет собой клинико-морфологический синдром, характеризующийся микроангиопатической гемолитической анемией, тромбоцитопенией, образованием тромбов в сосудах микроциркуляторного русла и мультиорганным поражением [40]. Патоморфологически ТМА проявляется повреждением эндотелия, внутрисосудистым тромбозом и окклюзией артериол и капилляров. Для гистологической картины характерны минимальные признаки воспаления при выраженном апоптозе эндотелиальных клеток мелких сосудов [79]. В развитии ВИЧ-ассоциированной ТМА обсуждается роль как прямого воздействия вируса на эндотелий, так и опосредованного влияния секретируемых цитокинов и вирусных белков (Tat, gp120, p24). Дополнительными триггерами

могут быть неопластические процессы и оппортунистические инфекции, при которых повреждение эндотелия и/или активация тромбоцитов вызываются разнообразными факторами; в частности, цитомегаловирусная инфекция способна усиливать прокоагулянтную активность эндотелиальных клеток [80].

Патоморфология поражения почек у пациентов с ВИЧ-инфекцией при оппортунистических заболеваниях

У пациентов с выраженной иммуносупрессией ($CD4^+$ < 200 клеток/мкл) возможно развитие поражения почек на фоне оппортунистических инфекций, характеризующихся специфическими морфологическими изменениями [81].

Цитомегаловирусная инфекция с поражением почек при ВИЧ-инфекции сопровождается поражением интерстиция, канальцев и клубочков с формированием картины интерстициального нефрита, острого канальцевого некроза и, реже, гломерулопатий, что клинически проявляется прогрессирующей почечной недостаточностью [82, 83]. Патоморфология ЦМВИ характеризуется, прежде всего, образованием в эпителии цитомегалических клеток, размером 28–50 мкм с включениями [84]. Ядерное включение, представляющее собой скопление размножающегося вируса, четко очерчено, вокруг него расположена зона просветления нуклеоплазмы [84]. Ядерная оболочка утолщена, гиперхромная за счет скопления хроматина. Изменение ядра придает клетке сходство с совиным глазом. При электронной микроскопии внутриядерное включение представлено анастомозирующими между собой трабекулами из мелкозернистого хроматиноподобного материала [84, 85].

Цитомегаловирусному метаморфозу могут подвергаться клетки любого гистогенеза. Однако он чаще наблюдается в эпителии желез и их протоков и в клетках паренхиматозных органов [84, 85]. Из внутренних органов по частоте поражения при генерализованных формах на первом месте стоят легкие, затем почки и кишечник, печень, надпочечники, поджелудочная железа, пищевод, двенадцатиперстная кишка. Намного реже поражается головной мозг, органы

лимфоидной системы и др. [86]. Цитомегаловирусная инфекция с поражением почек при ВИЧ-инфекции сопровождается поражением интерстиция, канальцев и клубочков с формированием картины интерстициального нефрита, острого канальцевого некроза и, реже, гломерулопатий, что клинически проявляется прогрессирующей почечной недостаточностью [87]. При световой микроскопии обнаруживаются увеличенные эпителиальные клетки с крупными базофильными внутриядерными включениями типа «совиный глаз», а в интерстиции – воспалительная инфильтрация с очаговыми некрозами [84].

Туберкулезное поражение почек при ВИЧ-инфекции может протекать в форме милиарного туберкулеза с множественными мелкими гранулемами либо в виде очагового процесса с формированием крупных казеозных очагов [88, 89]. Морфологически выявляются эпителиоидноклеточные гранулемы с центральным казеозным некрозом, окруженные лимфоцитами, макрофагами и гигантскими клетками Лангханса; верификация диагноза требует обнаружения кислотоустойчивых микобактерий при окраске по Цилю–Нильсену [89, 90].

К микобактериозам, вызванным нетуберкулезными микобактериями, относится группа инфекционных заболеваний, вызванных низковирулентными патогенными или условно-патогенными микобактериями, не поддающиеся терапии противотуберкулезными препаратами [91]. При ВИЧ-инфекции чаще развивается микобактериоз, вызванный M. avium. intracellulare, которые нередко формируют «комплекс M. avium» (MAC) [91, 92]. Макроскопически поражение почек при MAC характеризуется диффузным утолщением паренхимы, бледно-серой или желтоватой окраской на разрезе, нередко с мелкими беловатыми очагами без признаков казеификации; кавернозная трансформация не характерна [92, 93]. В ряде случаев описываются мелкоточечные кальцификаты – в отличие от туберкулёза, они возникают уже в острую стадию заболевания. Микроскопически картина принципиально отличается от туберкулёза: вместо эпителиоидно-клеточных гранулем с казеозным некрозом формируется картина мультибациллярного гистиоцитоза – скопления крупных пенистых макрофагов (гистиоцитов) с обильной бледно-эозинофильной или «пенистой» цитоплазмой,

буквально нашпигованной кислотоустойчивыми бациллами MAC при окраске по Циль–Нильсену [92, 93]. Гранулемы практически не образуются; реакция окружающих тканей минимальна; классический казеозный некроз отсутствует. При ШИК (PAS)-окраске выявляется зернистость цитоплазмы гистиоцитов. Интерстициальная воспалительная инфильтрация выражена умеренно и представлена преимущественно мононуклеарными клетками; клубочки на ранних стадиях остаются сохранными [92, 93].

Инвазивный микоз почек у ВИЧ-инфицированных развивается, как правило, в рамках диссеминированной инфекции и наиболее часто обусловлен *Candida* spp., *Cryptococcus neoformans, Aspergillus* spp. [94, 95]. Макроскопически при кандидозе почек определяются множественные беловато-жёлтые микроабсцессы диаметром 1–5 мм, рассеянные по всей паренхиме – как в коре, так и в мозговом слое; почки умеренно увеличены, капсула напряжена; при массивном поражении абсцессы сливаются с образованием более крупных очагов деструкции. При аспергиллезе, отличающемся ангиоинвазивным характером, определяются геморрагические инфаркты и очаги некроза неправильной формы, нередко со смешанной геморрагически-гнойной трансформацией [95]. Микроскопически при кандидозе выявляются абсцессы с центральной зоной некроза, содержащей обилие нейтрофилов, почкующиеся дрожжеподобные клетки (бластоконидии диаметром 3–8 мкм) и псевдогифы *Candida*, хорошо визуализируемые при окрасках PAS и Гомори-метенамин-серебро (GMS/GROCOTT) [96]. При криптококкозе в интерстиции почек формируются скопления инкапсулированных дрожжевых клеток *Cryptococcus neoformans* (диаметр 5–10 мкм), окруженных широкой полисахаридной капсулой, придающей им характерный вид при окраске туши и альциановым синим [97]; воспалительная реакция при выраженном иммунодефиците минимальна («желатинозный» криптококкоз). При аспергиллезе в зонах некроза обнаруживаются гифы *Aspergillus* – септированные, ветвящиеся под углом 45°, с картиной ангиоинвазии и тромбоза сосудов мелкого калибра, что обусловливает характерные ишемические инфаркты [98]. Клубочки при всех

формах грибкового поражения, как правило, вторично вовлекаются лишь при распространенном деструктивном процессе.

Таким образом, патоморфологический спектр поражений почек при ВИЧ-инфекции отличается выраженной гетерогенностью и включает специфические формы (ВИЧ-ассоциированная нефропатия, иммунокомплексные гломерулонефриты, тромботическая микроангиопатия), а также поражения, обусловленные оппортунистическими инфекциями и сопутствующими заболеваниями. Это обусловливает необходимость комплексного подхода к диагностике, предполагающего интеграцию клинических данных, результатов лабораторных исследований и морфологической верификации для точной классификации почечной патологии и выбора оптимальной тактики ведения пациентов.

1.3. Предикторы повреждения почек у больных ВИЧ-инфекцией

Развитие почечного повреждения у пациентов с ВИЧ-инфекцией обусловлено совокупным влиянием немодифицируемых и модифицируемых факторов риска, причем их относительный вклад варьирует в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции, наличия сопутствующей патологии и проводимой терапии [99]. Ключевое значение имеет взаимодействие традиционных факторов риска хронической болезни почек с ВИЧ-специфическими механизмами, включая хроническое воспаление, иммунодефицит и лекарственную нагрузку. К немодифицируемым факторам риска развития поражения почек при ВИЧ-инфекции относятся возраст, пол и этническая принадлежность.

Возраст является одним из наиболее значимых предикторов ухудшения функции почек: установлено, что у пациентов старших возрастных групп (≥ 40 лет) риск развития ХБП и снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) существенно выше, чем у лиц молодого возраста, что согласуется с данными общепопуляционных исследований [99, 100]. Увеличение возраста последовательно ассоциируется с ростом распространенности снижения СКФ и

альбуминурии как в общей популяции, так и у людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ); в кросс-секционных и когортных исследованиях риск ХБП у пациентов старше 40–45 лет статистически значимо превышает таковой в более молодых группах [100]. Метаанализ 2024 г., включивший ВИЧ-инфицированных пациентов, показал, что старший возраст является независимым предиктором ХБП вне зависимости от наличия других сопутствующих заболеваний [101].

Роль половой принадлежности в формировании риска ХБП при ВИЧ-инфекции остается предметом дискуссии и может различаться в разных популяциях. В ряде недавних работ, включая систематический обзор и метаанализ Yazie и соавт. (2025), показано, что женский пол ассоциирован с повышенным риском ХБП у ЛЖВ, получающих тенофовир-содержащие схемы АРТ: у женщин чаще регистрировались снижение СКФ и протеинурия при сопоставимом уровне иммуносупрессии [102]. С другой стороны, отдельные исследования указывают на более высокую частоту нефролитиаза и обструктивных осложнений мочевыводящих путей у мужчин трудоспособного возраста, что также может опосредованно способствовать формированию ХБП. В другом мета-анализе, опубликованном в 2024 г., мужской пол был определён как независимый фактор, ассоциированный с риском почечного повреждения у ВИЧ-инфицированных пациентов [103].

Обструкция мочевыводящих путей приводит к нарушению экскреции и резорбции компонентов мочи, кристаллизации солей, формированию конкрементов и создает условия для развития хронического воспаления и последующего формирования ХБП; максимальный риск таких осложнений отмечается у мужчин в возрасте 30–50 лет [104]. Этническая принадлежность, в частности африканское происхождение, также играет важную роль в формировании риска тяжелых форм ВИЧ-ассоциированной почечной патологии, что во многом связано с высокой распространенностью неблагоприятных вариантов гена APOL1 и иных генетических факторов предрасположенности. К немодифицируемым факторам риска относят также врождённые пороки развития и уменьшение нефронной массы, аномалии развития почек и мочевых путей

(нефроптоз, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, уретероцеле, «губчатая» почка, подковообразная почка), а также наследственные нефропатии [99].

У взрослых нередко встречаются моногенно наследуемые формы поражения почек, не зависящие от внешних факторов: наследственный нефрит, врождённые тубулопатии (в том числе синдром Фанкони), аутосомно-доминантный поликистоз почек. Особенности HLA-фенотипа (например, антигены B13 и определённые сочетания A2–A10, AII–A19, B13–B15, A2–B16, A9–B13) рассматриваются как дополнительные факторы, способствующие развитию микробно-воспалительных процессов в мочевой системе [105]. К модифицируемым факторам риска ХБП у ВИЧ-инфицированных относятся сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, ожирение, курение, хронические вирусные гепатиты B и C, а также экспозиция к потенциально нефротоксичным препаратам, включая отдельные схемы АРТ [106].

Многочисленные исследования подтверждают, что сочетание СД 2 типа и АГ у ЛЖВ оказывает аддитивное или синергичное воздействие на риск снижения СКФ и развития альбуминурии, причём диабетическая и гипертоническая нефропатия остаются одними из ведущих морфологических субстратов ХБП в этой когорте [107]. СД является одним из наиболее значимых модифицируемых факторов риска развития почечной патологии и неблагоприятных исходов у ВИЧ-инфицированных пациентов: при сочетании ВИЧ-инфекции и СД 2 типа отмечается более быстрое прогрессирование ХБП и более высокий риск терминальной почечной недостаточности [108, 109]. Диабетическая нефропатия морфологически характеризуется диабетическим гломерулосклерозом, нередко сочетающимся с инфекциями мочевыводящих путей и папиллярным некрозом.

Артериальная гипертензия также занимает центральное место среди модифицируемых факторов риска поражения почек [38]. Длительно существующая гипертензия приводит к формированию гипертензивной нефропатии, включающей гиалиноз мелких артерий и артериол, утолщение их стенок и сужение просвета с последующим развитием ишемии, атрофии канальцев и интерстициального/перигломерулярного фиброза [110]. Степень поражения

клубочковых капилляров варьирует от умеренного гиалиноза до полного склерозирования. К развитию гипертонического нефроангиосклероза часто предрасполагают или сопутствуют обменные нарушения (СД 2 типа, гиперурикемия), а также атеросклеротическое поражение почечных артерий и холестериновая эмболия внутрипочечных сосудов [39]. Показано, что высокая вирусная нагрузка ВИЧ ассоциируется с повышенным риском развития АГ у ВИЧ-инфицированных пациентов (OR 1,2; 95% CI: 1,14–1,26) [39]. В зарубежных исследованиях сочетание ВИЧ-инфекции и СД 2 типа рассматривается как фактор, оказывающий аддитивное влияние на риск поражения почек [111].

Таким образом, оптимальный контроль артериального давления и гликемии должен рассматриваться как приоритетное направление профилактики почечного повреждения при ВИЧ-инфекции. Метаболические нарушения, характерные для ВИЧ-инфекции и ее терапии (инсулинорезистентность, нарушения углеводного и липидного обмена), а также прямое диабетическое повреждение сосудов и клубочков могут существенно ухудшать функцию почек [39, 110, 111].

Патогенетической основой диабетического поражения почек является повреждение клубочкового фильтрационного аппарата вследствие персистирующей гипергликемии, что у пациентов с ВИЧ-инфекцией ассоциируется с более быстрым прогрессированием ХБП и снижением СКФ < 45 мл/мин/1,73 м² по сравнению с лицами без ВИЧ-инфекции [112]. Существенный вклад в риск ХБП вносит и лекарственная нефротоксичность, особенно при длительном приеме тенофовир-содержащих схем и комбинированной противовирусной терапии у пациентов с коинфекцией ВГВ/ВГС [112, 113].

Отдельную группу составляют факторы, непосредственно отражающие тяжесть ВИЧ-инфекции и эффективность АРТ: уровень $CD4^+$-лимфоцитов, вирусная нагрузка (количество РНК ВИЧ в плазме), приверженность АРТ, длительность инфекции вне АРТ, частота и тяжесть оппортунистических инфекций [114]. Высокая виремия на фоне низкого уровня $CD4^+$-лимфоцитов рассматривается как важный предрасполагающий фактор развития поражения почек при ВИЧ-инфекции. Количество $CD4^+$-лимфоцитов и уровень РНК ВИЧ

являются ключевыми независимыми предикторами ВИЧ-ассоциированной почечной патологии: в когортах ЛЖВ снижение числа $CD4^+$-лимфоцитов (как правило, < 200 клеток/мкл) и высокая вирусная нагрузка закономерно ассоциируются с большей распространенностью протеинурии, снижением СКФ и развитием клинически манифестной ВИЧ-ассоциированной нефропатии [114].

Механизм повреждения почек при тяжелом иммунодефиците включает прямое цитопатическое действие ВИЧ на подоциты и клетки интерстиция, увеличение проницаемости клубочкового фильтрационного барьера и активацию провоспалительных цитокинов [111, 114]. Пациенты с числом $CD4^+$-лимфоцитов менее 200 клеток/мкл относятся к группе наивысшего риска и требуют более интенсивного мониторинга функции почек и проведения нефропротективных мероприятий [68, 69]. В целом, сочетание ВИЧ-специфических факторов (низкое число $CD4^+$-лимфоцитов, высокая вирусная нагрузка, длительность инфекции, коинфекции ВГВ/ВГС) с традиционными факторами риска (возраст, СД, АГ, дислипидемия, ожирение, курение) определяет как вероятность первичного развития почечного поражения, так и скорость прогрессирования ХБП у ВИЧ-инфицированных пациентов [111, 114].

Снижение $CD4^+$-лимфоцитов свидетельствует о выраженном снижении иммунитета что, в свою очередь, повышает риск возникновения оппортунистических инфекций. Ряд оппортунистических инфекций – в частности, Mycobacterium tuberculosis, Cryptococcus neoformans, цитомегаловирус и Pneumocystis jirovecii [88, 91, 94, 115] – способны как непосредственно поражать почечную паренхиму, так и усугублять имеющуюся почечную дисфункцию.

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) занимает ведущее место в структуре вторичных заболеваний у больных ВИЧ-инфекцией [115, 116]. Как правило, манифестная ЦМВИ развивается при числе $CD4^+$-лимфоцитов менее 50 клеток/мм³ и нередко носит характер мультиорганного поражения [117]. Почка является одним из органов-мишеней ЦМВ: вирус тропен к эпителию почечных канальцев, где осуществляется его активная репликация [118]. В единственном систематическом аутопсийном исследовании, специально посвященном роли ЦМВ в формировании

почечной патологии при ВИЧ-инфекции [119], ЦМВ верифицирован в 12,8% случаев – исключительно у умерших пациентов на стадии СПИД. В 60% ЦМВ-позитивных почек был верифицирован сопутствующий острый тубулярный некроз, что указывает на прямой цитопатический эффект вируса на тубулярный эпителий [120].

По данным исследований [121], в структуре тубулоинтерстициальной патологии почек у ВИЧ-инфицированных манифестная ЦМВИ выявлялась у 45,9% пациентов – чаще, чем туберкулез (29,7%) и пневмоцистная инфекция (21,6%), – занимая, таким образом, первое место среди оппортунистических инфекций, ассоциированных с тубулоинтерстициальным поражением почек при ВИЧ-инфекции.

Отличительной чертой ЦМВИ у больных ВИЧ-инфекцией является генерализованный характер патологического процесса с одновременным вовлечением нескольких органов и систем [122]. Совокупность представленных данных обосновывает необходимость активного мониторинга уровня ДНК ЦМВ в крови у пациентов с $CD4^{+}<50$ клеток/мм³ и своевременного назначения специфической противовирусной терапии во избежание развития полиорганной ЦМВИ с поражением почек, надпочечников и иных органов-мишеней [122, 123, 124].

Ведущим оппортунистическим поражением также является также туберкулез, который встречается более, чем в 60% случаев и является причиной смерти более 50% больных [88]. При ВИЧ-инфекции также важную клиническую значимость при поражении почек имеют нетуберкулезные микобактерии [91]. Микозы регистрируются у 58 - 81% больных ВИЧ-инфекцией и также играют важную роль в полиорганном поражении [94].

1.4. Диагностическая значимость биомаркеров для оценки риска поражения почек и неблагоприятных исходов

Сывороточный креатинин (СКр) является наиболее широко применяемым в клинической практике биохимическим показателем функционального состояния почек и традиционно служит основой для расчета скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) [125]. Креатинин представляет собой конечный продукт метаболизма фосфокреатина в мышечной ткани; он свободно фильтруется в клубочках, в норме практически не реабсорбируется и в незначительной мере секретируется канальцами, что делает его продукцию относительно постоянной в условиях стабильного мышечного метаболизма [125].

Согласно рекомендациям KDIGO 2024 [126], повышение СКр более чем на 0,3 мг/дл (26,5 мкмоль/л) в течение 48 часов или более чем на 50% от исходного уровня в течение 7 суток служит диагностическим критерием острого почечного повреждения (ОПП) и является основанием для немедленной клинической оценки. Вместе с тем СКр обладает рядом принципиальных ограничений, снижающих его диагностическую ценность, особенно в особых клинических группах. Во-первых, уровень СКр прямо зависит от мышечной массы пациента: у лиц с саркопенией, кахексией, пожилых пациентов и пациентов с ВИЧ-ассоциированной потерей массы тела он может оставаться ложно нормальным даже при выраженном снижении СКФ – этот феномен принято обозначать термином «creatinine-blind range» (СКФ от 60 до 90 мл/мин/1,73 м²) [127, 128].

Во-вторых, при острых состояниях изменение уровня СКр запаздывает по отношению к реальному снижению СКФ на 24–36 часов – почки обладают значительным функциональным резервом и теряют до 50% нефронов прежде, чем СКр начинает нарастать [129].

В-третьих, ряд препаратов, используемых у ВИЧ-инфицированных пациентов, в частности триметоприм и кобицистат, конкурентно ингибируют тубулярную секрецию креатинина и вызывают повышение СКр без реального

ухудшения клубочковой фильтрации, что способно создавать ложное впечатление почечного повреждения [130].

Согласно действующим критериям KDIGO [126], к маркеров почечного повреждения относятся: альбуминурия с соотношением альбумин/креатинин ≥ 30 мг/г (≥ 3 мг/ммоль) в разовой порции мочи; стойкие изменения мочевого осадка (гематурия, цилиндрурия, лейкоцитурия неустановленной этиологии); электролитные нарушения, снижение рСКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м². KDIGO рекомендует ежегодную оценку рСКФ и альбуминурии у всех пациентов с ХБП с увеличением кратности обследований до 2–3 раз в год при высоком риске прогрессирования.

Применительно к ВИЧ-инфицированным пациентам Американское общество инфекционных болезней (IDSA) в соответствии с методологией KDIGO устанавливает показания к нефрологической консультации и биопсии почки при клинически значимом снижении рСКФ (≥ 25% от исходного уровня с достижением значений < 60 мл/мин/1,73 м²), стойкой протеинурии или патологических изменениях мочевого осадка [131]. Особого внимания в контексте ВИЧ-инфекции заслуживает выбор формулы для расчета рСКФ: в условиях сниженной мышечной массы, характерной для поздних стадий ВИЧ, концентрация сывороточного креатинина может не отражать истинную функцию почек, что создает риск недооценки степени почечной недостаточности [132]. KDIGO 2024 рекомендует применение формулы CKD-EPI (The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) для расчета СКФ, обеспечивающее приемлемую точность (P_{30} около 88%) в широком диапазоне клинических ситуаций [132]. Цистатин С – низкомолекулярный ингибитор цистеиновых протеаз, синтезируемый всеми ядросодержащими клетками с постоянной скоростью, не зависящей от мышечной массы, – сохраняет диагностическую значимость именно там, где СКр несостоятелен [133]. Наряду с формулой CKD-EPI в клинической практике широко применяются формула MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) и формула Кокрофта–Голта, однако их использование у пациентов с ВИЧ-инфекцией сопряжено со значительными ограничениями [131]. Формула Кокрофта–Голта

завышает истинные значения клубочковой фильтрации вследствие учёта массы тела и отсутствия поправки на канальцевую секрецию креатинина, тогда как формула MDRD демонстрирует сниженную точность при нормальных и незначительно сниженных значениях СКФ [131].

Протеинурия – наличие патологического количества белка в моче – также является одним из наиболее ранних и прогностически значимых маркеров поражения почечной ткани, обнаруживаемым нередко до развития снижения СКФ [134]. В физиологических условиях почечный барьер, образованный подоцитами, гломерулярной базальной мембраной и эндотелием клубочковых капилляров, препятствует прохождению высокомолекулярных белков в ультрафильтрат; при его структурном или функциональном повреждении белок проникает в мочу в патологических количествах. В клинической практике наиболее информативным методом полуколичественной и количественной оценки протеинурии является определение соотношения альбумин/креатинин мочи (UACR) в разовой (предпочтительно – первой утренней) порции мочи [135]. Согласно KDIGO 2024, значения UACR расцениваются следующим образом: менее 30 мг/г – норма (A1); 30–300 мг/г – умеренно повышенная альбуминурия (A2, ранее – «микроальбуминурия»); более 300 мг/г – выраженная альбуминурия (A3, ранее – «макроальбуминурия»/протеинурия).

Категория A2 и выше является самостоятельным критерием диагноза ХБП вне зависимости от уровня рСКФ. При высоком суточном белке в моче (> 2 г/сут) более информативным признаётся соотношение общий белок/креатинин мочи (UPCR), тогда как UACR обладает преимуществом при мониторинге пациентов на ранних стадиях альбуминурии и при оценке сердечно-сосудистого риска. Прогностическое значение протеинурии как независимого фактора риска подтверждено в многочисленных проспективных когортных исследованиях. Согласно систематическому обзору, объединившему данные 39 000 пациентов из 7 когортных исследований, протеинурия является мощным независимым предиктором прогрессирования ХБП, развития сердечно-сосудистых событий и смертности от всех причин – вне зависимости от исходного уровня рСКФ; при этом

риск нарастает при значениях UACR уже ниже традиционного порога «микроальбуминурии» [136]. Удвоение уровня альбуминурии ассоциировано с увеличением риска терминальной почечной недостаточности на 56% и сердечно-сосудистой смертности на 24% [137]. У ВИЧ-инфицированных пациентов протеинурия встречается в 14–45% случаев, что значительно превышает распространенность в общей популяции; её наличие тесно коррелирует с числом $CD4^+$-лимфоцитов, уровнем вирусной нагрузки, стадией заболевания и применением нефротоксичных антиретровирусных препаратов [138].

В условиях столь выраженной многофакторности особую актуальность приобретает поиск интегральных прогностических маркеров, позволяющих одновременно учитывать вклад воспаления, иммунной дисфункции и органного повреждения. К числу таких маркеров относятся индексы системного воспаления, рассчитываемые на основе показателей общего анализа крови, которые в дальнейшем рассматриваются как перспективный инструмент стратификации риска у больных ВИЧ-инфекцией с поражением почек. Была предложена роль нескольких биомаркеров в раннем прогнозировании или оценке риска ОПП, включая маркеры повреждения почечных канальцев (липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой (NGAL), молекула повреждения почек-1 (KIM-1), белок, связывающий жирные кислоты печёночного типа (L-FABP)), маркеры воспаления (интерлейкин-18 (IL-18)) и маркеры стресса (ингибитор ткани металлопротеиназ-2 и др.) [139, 140, 141].

Эти показатели демонстрируют высокую чувствительность и специфичность в отношении раннего выявления повреждения почек, нередко опережая изменения традиционных маркеров функции почек. Однако их широкое внедрение в клиническую практику ограничено высокой стоимостью, недостаточной стандартизацией методик и ограниченной доступностью в рутинных лабораториях, что усиливает интерес к более простым и доступным прогностическим параметрам.

В условиях ограниченной доступности специализированных биомаркеров особую практическую значимость приобретают интегральные показатели, рассчитываемые на основе рутинных лабораторных данных. Среди них

выделяются гематологические индексы системного воспаления – производные маркеры, получаемые из стандартного общего анализа крови и отражающие баланс между воспалительным ответом и иммунной компетентностью организма. В отличие от традиционных острофазовых реактантов (С-реактивный белок, прокальцитонин), данные индексы интегрируют информацию о нескольких популяциях лейкоцитов, предоставляя более комплексную оценку системного иммуновоспалительного статуса. Доступность необходимых параметров в рамках любого стандартного клинического обследования обусловливает широкие возможности применения этих индексов как в клинической практике, так и в научных исследованиях [142].

К наиболее изученным индексам системного воспаления относят: нейтрофил-лимфоцитарный индекс (НЛИ, neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR), тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс (ТЛИ, platelet-to-lymphocyte ratio, PLR), моноцитарно-лимфоцитарный индекс (МЛИ, monocyte-to-lymphocyte ratio, MLR) и индекс системного иммунного воспаления (СИВ, systemic immune-inflammation index, SII) [142, 143].

НЛИ рассчитывается как отношение абсолютного числа нейтрофилов к числу лимфоцитов; значения < 2,0 расцениваются как нормальные, тогда как НЛИ > 3,0 свидетельствует о повышенном уровне системного воспаления [142, 143]. ТЛИ представляет собой отношение числа тромбоцитов к числу лимфоцитов; референсные значения, как правило, составляют < 150–200; включение тромбоцитов в расчёт патогенетически обосновано их участием в воспалении, ангиогенезе и канцерогенезе [41]. МЛИ определяется как отношение числа моноцитов к числу лимфоцитов; нормативные значения составляют < 0,49; индекс отражает соотношение провоспалительных (активированные моноциты) и регуляторных (лимфоциты) клеточных популяций и в ряде исследований превосходит НЛИ по прогностической ценности для сердечно-сосудистых событий [144, 145].

СИВ рассчитывается по формуле: СИВ = (тромбоциты × нейтрофилы) / лимфоциты; оптимальные значения составляют 200–500, повышенные – 500–900,

значения ≥ 900 ассоциированы с высоким риском хронического воспаления [146]. Принципиальным преимуществом СИВ является объединение трёх клеточных параметров, что позволяет отразить динамический баланс между острым воспалением (нейтрофилы и тромбоциты) и иммунной регуляцией (лимфоциты). В онкологической практике индексы системного воспаления показали значительную прогностическую ценность. В мета-анализе, включившем 10 исследований (1547 пациентов), установлено, что высокие значения СИВ (> 792) ассоциируются с ухудшением общей (ОВ: HR = 1,44; 95% CI: 1,21–1,70) и безрецидивной выживаемости (HR = 1,44; 95% CI: 1,21–1,71) у пациентов с немелкоклеточным раком легкого, получающих иммунотерапию, что позволяет использовать это пороговое значение как точку стратификации риска [147].

В отдельном ретроспективном исследовании у ВИЧ-инфицированных пациентов с колоректальным раком оптимальное пороговое значение НЛИ составило 2,8; низкие значения НЛИ оставались независимым предиктором лучшей общей (HR = 0,094; 95% CI: 0,02–0,45; p = 0,003) и безрецидивной выживаемости (HR = 0,265; 95% CI: 0,088–0,8; p = 0,019), что свидетельствует о прогностическом потенциале данного индекса именно у этой уязвимой категории пациентов [148]. В кардиологии НЛИ и смежные индексы продемонстрировали устойчивую прогностическую ценность при различных сердечно-сосудистых заболеваниях. Показано, что НЛИ > 2,25 увеличивает вероятность развития атеросклероза коронарных артерий (ОШ = 2,30), а НЛИ > 3,95 ассоциирован с более высокой частотой острого инфаркта миокарда. Метаанализ 10 когорт выявил, что повышение НЛИ сопряжено с относительным риском смертности от всех причин 2,33 и риском сердечно-сосудистых событий 1,89 [1449]. При ишемической болезни сердца в критических состояниях НЛИ > 5,54 ассоциирован с 30-дневной (HR 3,99; 95% CI: 3,03–5,24) и 365-дневной (HR 5,72; 95% CI: 3,83–8,54) смертностью; при этом выявлена U-образная зависимость между уровнем НЛИ и исходами с точкой перегиба при значении 1,776. У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом смертность от всех причин

возрастала от 28,7% до 50,9%, а сердечно-сосудистая смертность – с 8,7% до 18,2% соответственно [150].

В популяции пациентов с тяжёлыми инфекционными заболеваниями прогностические возможности индексов системного воспаления также были убедительно продемонстрированы. В исследованиях пациентов с сепсисом значения НЛИ и прокальцитонина были значительно выше у лиц с летальным исходом; динамика НЛИ на 5-е сутки являлась независимым предиктором повышенного риска смерти [151]. У пациентов с COVID-19 значения НЛИ > 5,06 и ТЛИ > 262,2 на 1-е сутки ($p < 0,001$), а также НЛИ > 6,40 и ТЛИ > 217,3 на 4-е сутки ($p = 0,003$) были ассоциированы с необходимостью перевода на искусственную вентиляцию лёгких; при этом оба индекса демонстрировали отрицательную прогностическую ценность > 93%, подтверждая их применимость для исключения неблагоприятных исходов независимо от иммунного статуса пациента [152].

Показано также, что СИВ статистически значимо повышен у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа по сравнению с контрольной группой, положительно коррелируют с уровнем гликемии натощак и HbA1c, а увеличение СИВ на одно стандартное отклонение ассоциировано с 4%-ным приростом шансов развития СД 2 типа и 5%-ным увеличением инсулинорезистентности [153, 154]. В нефрологической практике накоплена доказательная база, свидетельствующая об ассоциации повышенных значений НЛИ, ТЛИ, СИВ с более высокой распространенностью ХБП, ускоренным снижением функции почек и неблагоприятным прогнозом выживаемости.

В ретроспективном исследовании у пациентов с ХБП на программном гемодиализе высокие значения НЛИ были независимо связаны с повышенным риском смертности [155]. В популяционном анализе на основе данных NHANES 2015–2020 гг. продемонстрирована взаимосвязь между значениями СИВ, МЛИ, НЛИ и ТЛИ, с одной стороны, и наличием и тяжестью ХБП – с другой; данные ассоциации сохранялись после учета традиционных факторов риска, включая гиперурикемию [156, 157, 158]. Применительно к ВИЧ-инфекции накоплены данные о прогностической значимости индексов системного воспаления в

отношении ключевых клинических исходов. Систематический обзор и метаанализ, включивший 14 исследований с участием 30 752 пациентов со СПИДом, показал, что высокие значения НЛИ ассоциированы с повышенной общей смертностью (OR: 1,85; 95% CI: 1,43–2,41; p < 0,001) и более низкой выживаемостью (HR: 2,46; 95% CI: 1,32–4,59; p = 0,005); при этом значения НЛИ > 1,1 были связаны с линейным нарастанием риска летального исхода (HR 1,80; 95% CI: 1,29–2,51) [154].

В ретроспективном когортном исследовании MASTER (Италия) повышенные значения НЛИ и ТЛИ до начала АРТ ассоциировались с повышенным риском общей смертности; эти показатели сохраняли независимую прогностическую значимость после учета традиционных факторов риска и числа $CD4^+$-лимфоцитов [159, 160]. В другом наблюдательном исследовании на когорте ЛЖВ повышенный НЛИ являлся независимым предиктором сердечно-сосудистых событий, что объясняется хроническим воспалением, обусловленным как непосредственно ВИЧ-инфекцией, так и длительным применением АРТ [159, 160]. Вместе с тем данные о прогностическом значении индексов системного воспаления именно в контексте ВИЧ-ассоциированных поражений почек остаются ограниченными. Большинство доступных исследований у ЛЖВ оценивают связь НЛИ, ТЛИ и СИВ и аналогичных показателей с общими или сердечно-сосудистыми исходами, тогда как их вклад в риск развития и прогрессирования ХБП, а также летального исхода у пациентов с верифицированным почечным поражением изучен фрагментарно. Это определяет актуальность целенаправленного исследования прогностических возможностей данных индексов у больных ВИЧ-инфекцией с морфологически и клинико-лабораторно подтвержденным поражением почек, а также их роли в многофакторных моделях стратификации риска неблагоприятных исходов.

Таким образом, анализ современной научной литературы свидетельствует о том, что поражение почек при ВИЧ-инфекции представляет собой многоаспектную медицинскую проблему, требующую комплексного подхода к диагностике, стратификации риска и лечению. Несмотря на значительный прогресс антиретровирусной терапии и существенное улучшение выживаемости ВИЧ-

инфицированных пациентов, риск развития острого и хронического повреждения почек у данной категории пациентов остается повышенным по сравнению с общей популяцией, а связанные с ними неблагоприятные исходы – смертность, прогрессирование до терминальной почечной недостаточности – по-прежнему вносят значительный вклад в бремя болезни. Патоморфологический спектр поражений почек при ВИЧ-инфекции отличается выраженной гетерогенностью, включая ВИЧ-ассоциированную нефропатию (коллапсирующая форма ФСГС), иммунокомплексные гломерулонефриты, тромботическую микроангиопатию, тубулоинтерстициальные поражения, а также специфические изменения, обусловленные оппортунистическими инфекциями. Эта гетерогенность обусловливает многообразие клинических проявлений и существенно затрудняет как диагностику, так и оценку прогноза на основании лишь клинико-лабораторных данных. Прижизненная нефробиопсия, позволяющая осуществить морфологическую верификацию диагноза, нередко остается противопоказанной ввиду тяжести состояния пациентов. В результате, значительная доля случаев ВИЧ-ассоциированных поражений почек выявляется посмертно при аутопсийном исследовании. Это обусловливает уникальную научную ценность аутопсийного материала, позволяющего получить репрезентативную картину морфологического спектра поражений почек в реальной клинической практике – в том числе у пациентов с тяжелыми коморбидными состояниями, не включаемых в проспективные когортные исследования.

Спектр клинических и лабораторных предикторов почечного повреждения при ВИЧ-инфекции охватывает как немодифицируемые факторы (возраст, пол, этническая и генетическая предрасположенность), так и модифицируемые (артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия, коинфекции ВГВ/ВГС, лекарственная нефротоксичность), а также ВИЧ-специфические параметры (уровень $CD4^+$-лимфоцитов, вирусная нагрузка, длительность ВИЧ-инфекции вне АРТ, приверженность АРТ). Между тем, разработка интегральных прогностических моделей, учитывающих совокупное влияние этих факторов именно у пациентов с верифицированным почечным поражением, остаётся

актуальной задачей, поскольку большинство имеющихся работ оценивают предикторы ХБП в широких когортах ЛЖВ без стратификации по морфологическому субстрату поражения.

Отдельного внимания заслуживают гематологические индексы системного воспаления (НЛИ, ТЛИ, СИВ, МЛИ), рассчитываемые на основе параметров общего анализа крови. Накопленные данные демонстрируют их прогностическую значимость в онкологии, кардиологии, нефрологии и при тяжёлых инфекционных заболеваниях. Применительно к ВИЧ-инфекции показана связь повышенного НЛИ с общей смертностью и бессимптомной выживаемостью пациентов со СПИДом; вместе с тем данные об ассоциации этих индексов непосредственно с риском развития и тяжестью почечного поражения у ЛЖВ практически отсутствуют. Это определяет важность целенаправленного изучения прогностических возможностей данных показателей в контексте ВИЧ-ассоциированных поражений почек.

Таким образом, анализ литературы выявил ряд ключевых нерешенных вопросов: недостаточную изученность структуры морфологических форм почечной патологии при ВИЧ-инфекции в российской популяции по данным аутопсийных исследований; ограниченность доказательной базы применения индексов системного воспаления для прогнозирования неблагоприятных исходов у ВИЧ-инфицированных пациентов с поражением почек; а также отсутствие валидированных многофакторных прогностических моделей, интегрирующих морфологические, клинические, лабораторные и иммуновоспалительные параметры для данной категории пациентов. Это все обосновывает проведение комплексного исследования и определяет научную значимость настоящей диссертационной работы.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Проведен ретроспективный анализ историй болезней пациентов с ВИЧ-инфекцией с поражением почек за 2021–2023 гг. через систему ЕМИАС на базе ИКБ № 2 г. Москвы (главный врач – к.м.н. Демидов Антон Владимирович). Работа выполнена на кафедре инфекционных болезней и эпидемиологии лечебного факультета Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» МЗ РФ (заведующий кафедрой – академик РАН, д.м.н., профессор Горелов Александр Васильевич). Дизайн исследования включал четыре последовательных этапа (Рисунок 1):

На I-м этапе исследования был проведен ретроспективный анализ медицинской документации больных ВИЧ-инфекцией с поражением почек. Для анализа были использованы протоколы патологоанатомического вскрытия, истории болезни за период с 2021 по 2023 гг.

На II-м этапе было проведено выделение групп пациентов с поражением и без поражения почек. Выполнен анализ эпидемиологических, клинико-лабораторных и патоморфологических данных у пациентов с ВИЧ-инфекцией с поражением почек и летальным исходом.

На III-м этапе проводился сравнительный анализ клинико-лабораторных данных с группами пациентов с ВИЧ-инфекцией без поражения почек с летальным исходом (группа сравнения №1 n=100) и пациентов с ВИЧ-инфекцией с поражением почек без летального исхода (группа сравнения №2 n=56).

На IV-м этапе проводилась оценка прогностических критериев риска неблагоприятного исхода у пациентов с ВИЧ-инфекцией и поражением почек с построением многофакторных прогностических моделей.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

– *Критерии включения* в ретроспективное исследование: возраст более 18 лет; верифицированный диагноз ВИЧ-инфекции; пациенты с ВИЧ-инфекцией и летальным исходом, с поражением и без поражения почек по результатам секционных исследований; пациенты с ВИЧ-инфекцией с поражением почек без летального исхода.

– *Критерии невключения* в исследование: возраст менее 18 лет; больные, умершие от других причин, не связанных с ВИЧ-инфекцией; отсутствие изучаемых лабораторных показателей в материалах медицинской документации; туберкулез,

хроническое заболевание почек в анамнезе. Исключение пациентов с туберкулезом из анализа связано с организацией сбора данных: согласно приказу Департамента здравоохранения города Москвы от 18.04.2023 №377, проведение вскрытий всех тел умерших от туберкулеза осуществляется на базе ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», что исключало возможность сбора и анализа данных патоморфологических исследований на базе ИКБ №2 г. Москвы.

2.2. Характеристика выборки пациентов

Для оценки риска неблагоприятного исхода при поражении почек у пациентов с ВИЧ-инфекцией были проанализированы результаты 1787 секционных исследований, проведенных в патологоанатомическом отделении ИКБ №2 г. Москвы за 2021–2023 гг., при анализе которых вовлечение почек установлено в 520 (29,1%) случаев. У 359 из 520 пациентов вовлечение почек выявлено на фоне вторичных заболеваний (n=81) и генерализованных бактериальных инфекций (n=278). С учетом критериев невключения эта группа (n=359) была основной для изучения морфологических данных и проведения сравнительного анализа по факторам риска. В анализируемой группе мужчины составили 75,2% (n=270/359), женщины – 24,8% (n=89/359), средний возраст пациентов 45,1 ± 9,8 лет. В 87,7% случаев диагностирована стадия вторичных заболеваний, 4В. Длительность от момента установления диагноза до наступления летального исхода от одного месяца до 14 лет. Подавляющее большинство пациентов – 96,7% (n=347/359) – сообщали на момент госпитализации, что длительно не принимали АРТ. Для определения предикторов неблагоприятного исхода в исследование включены 239 из 359 пациентов с ВИЧ-инфекцией и поражением почек, имевших полный комплекс клинико-лабораторных данных при обследовании.

Группа сравнения (n=100), сопоставимая по демографическим показателям, сформирована методом случайной выборки и представлена пациентами без патологии почек по данным аутопсии. В 79% случаев диагностирована стадия вторичных заболеваний, 4В. В группе пациентов с летальным исходом без

поражения почек (n=100) в структуре непосредственных причин смерти преобладала пневмония различной этиологии – 42,0% (n=42), хронические вирусные гепатиты в стадии декомпенсированного цирроза печени составили 31,0% (n=31), поражения центральной нервной системы различного генеза – 19,0% (n=19), онкогематологические заболевания – 8,0% (n=8).

Группа сравнения (n=56), сформированная методом случайной выборки и сопоставимая по демографическим показателям, представлена ВИЧ-инфицированными пациентами с поражением почек (протеинурия) без летального исхода. В 32,1% случаев диагностирована стадия вторичных заболеваний, 4В. По данным медицинской документации 37,5% пациентов указывали на регулярный прием АРТ.

Верификация артериальной гипертензии осуществлялась в соответствии с критериями ESC (2024) и Российскими клиническими рекомендациями (2024): значение САД ≥140 мм рт.ст. и/или значение ДАД ≥90 мм рт.ст. Артериальное давление измерялось ртутным сфигмоманометром с использованием аускультативного метода Короткова. Верификация СД 2 типа осуществлялась в соответствии с диагностическими критериями Российских клинических рекомендаций (2024): уровень глюкозы плазмы натощак ≥7,0 ммоль/л и/или через 2 часа после ПГТТ ≥11,1 ммоль/л, и/или HbA1c ≥6,5%.

2.3. Методы исследования

Всем включенным в исследование пациентам проводилось комплексное клиническое обследование с анализом результатов лабораторных и инструментальных методов, протоколов аутопсий. Из инструментальных методов всем пациентам выполнялись электрокардиография в 12 отведениях и рентгенография органов грудной клетки в прямой проекции, ультразвуковое исследование почек по показаниям. Также проводилось изучение протоколов патологоанатомических вскрытий с последующей оценкой гистологических препаратов.

2.3.1. Лабораторные методы исследования

Лабораторные методы исследования включали клинические, биохимические, иммунологические и вирусологические анализы, выполненные при поступлении пациентов в стационар.

1. **Клиническое исследование периферической крови** проводилось с определением концентрации гемоглобина (г/л), числа эритроцитов ($\times 10^{12}$/л), тромбоцитов ($\times 10^{9}$/л) и лейкоцитов ($\times 10^{9}$/л) с развернутой лейкоцитарной формулой, включавшей абсолютное содержание нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов. Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) определялась методом Вестергрена и выражалась в мм/ч (нормальные значения – 0,0–15,0 мм/ч): нормальные значения концентрации гемоглобина – 126–174 г/л, эритроцитов – 3,80–5,80$\times 10^{12}$/л, тромбоцитов – 150–400$\times 10^{9}$/л, лейкоцитов – 4,0–9,0$\times 10^{9}$/л, абсолютное количество нейтрофилов – 1,6–7,0$\times 10^{9}$/л, абсолютное количество лимфоцитов – 1,2–3,8$\times 10^{9}$/л, абсолютное количество моноцитов – 0,25–0,95$\times 10^{9}$/л. Клиническое исследование периферической крови с подсчетом форменных элементов в единице объема проводилось на автоматическом гематологическом анализаторе, Sysmex XN-1000 (Япония), Nihon Kohden МЕК-9100, МЕК7300К (Япония), UniCel DxH 800 (Beckman Coulter, США).

На основании данных развернутого клинического анализа крови рассчитывались производные индексы системного воспаления по следующим формулам:

– НЛИ (Neutrophils Lymphocytes Ratio – нейтрофильно-лимфоцитарный индекс) = абсолютное количество нейтрофилов (абс.) ÷ абсолютное количество лимфоцитов (абс.);

– ТЛИ (Platelets Lymphocytes Ratio – тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс) = абсолютное количество тромбоцитов (абс.) ÷ абсолютное количество лимфоцитов (абс.);

– МЛИ (Monocytes Lymphocytes Ratio – моноцито-лимфоцитарный индекс) = абсолютное количество моноцитов (абс.) ÷ абсолютное количество лимфоцитов (абс.);

– СИВ (Systemic Immune-Inflammation Index – индекс системного иммунного воспаления) = абсолютное количество нейтрофилов (абс.) × абсолютное количество тромбоцитов (абс.) ÷ абсолютное количество лимфоцитов (абс.).

Оценка клинической значимости производных индексов системного воспаления проводилась с использованием следующих пороговых значений, принятых Согласно данным исследований [144, 145, 146, 147, 148], оценка значимости индексов производилась с использованием следующих значений: НЛИ >3,0; ТЛИ >200; МЛИ >0,5; СИВ >1000.

2. **Биохимические исследования крови** с определением креатинина, мочевины, уровня билирубина, активности аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, уровня общего холестерина, общего белка, глюкозы, С-реактивного белка, электролитов сыворотки крови (нормальные значения креатинина в сыворотке крови – 58,0–110,0 мкмоль/л; мочевины – 2,8–7,2 ммоль/л; общего билирубина – 5,0–21,0 мкмоль/л; активности аспартатаминотрансферазы – 5,0–34,0 Ед/л; активности аланинаминотрансферазы – 0,0–55,0 Ед/л; альбумина – 35–50 г/л; щелочной фосфатазы – 30,0–120,0 Ед/л; гамма-глутамилтранспептидазы – 12,0–64,0 Ед/л; лактатдегидрогеназы – 0,0–248,0 Ед/л; уровня общего холестерина – 0,00–5,20 ммоль/л; общего белка – 66,0–83,0 г/л; глюкозы – 4,10–5,90 ммоль/л; С-реактивного белка – менее 5,0 мг/л; ионов натрия – 135–145 ммоль/л; калия – 3,50–5,10 ммоль/л; ионизированного кальция – 1,13–1,32 ммоль/л). Исследования проводили на автоматическом анализаторе AU 680, AU 480 (Beckman Coulter, США) (зав. клинико-диагностической лабораторией Целпанова Н.И., зав. экспресс-лабораторией ИКБ №2 г. Москвы Коваленко Т.М.).

3. **Функциональное состояние почек** оценивали по интегральному показателю, характеризующему степень сохранности/утраты массы действующих нефронов, – величине СКФ (мл/мин/1,73 м²). Для определения фильтрационной

функции почек использовали формулу CKD-EPI (2021), основанную на уровне креатинина и не включающую коэффициент расовой принадлежности: СКФ = 142 × мин(СКр/к, 1)^α × макс(СКр/к, 1)^(−1,200) × 0,9938^Возраст × 1,012 [для женщин], где СКр – концентрация креатинина в сыворотке крови (мг/дл); к – коэффициент, равный 0,7 для женщин и 0,9 для мужчин; α – коэффициент, равный −0,241 для женщин и −0,302 для мужчин; мин – минимальное из СКр/к или 1; макс – максимальное из СКр/к или 1.

4. **Иммунологические и вирусологические исследования** включали**:**

– определение антител к ВИЧ методом ИФА и иммунного блоттинга (тест-системы: New Lav BLOT 1 – Bio-Rad, Франция, с использованием HIV AG/Ab EVOLIS);

– определение содержания $CD4^+$-лимфоцитов методом проточной цитофлуорометрии на анализаторе Navios (Beckman Coulter, США);

– определение антител к ЦМВ (IgM, IgG) и Toxoplasma gondii (IgM, IgG) методом ИФА на анализаторе Abbott m2000rt с регистрацией результатов в реальном времени, Architect c8000 (Abbott, США);

– выявление серологических маркеров вирусных гепатитов В (HBsAg) и С (анти-HCV) методом ИФА на анализаторе Architect c8000 (Abbott, США);

– качественное и количественное определение РНК ВИЧ-1 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием Abbott m2000rt (США) с регистрацией результатов в реальном времени;

– качественное и количественное определение ДНК ЦМВ методом ПЦР (Abbott Molecular, США) (зав. лабораторией МГЦ СПИД ИКБ № 2 г. Москвы Ольшанский А.Я.).

5. **Общий анализ мочи** с оценкой физико-химических свойств и исследованием мочевого осадка проводили на автоматическом анализаторе мочи Aution Max AX-4030 Arkray Aution (Япония), UriSed 2 (Венгрия), Eleven AE-4020 (Япония). Референтные пределы белка в моче для взрослых 0–0,1 г/л. Протеинурию оценивали по концентрации белка в разовой (утренней) порции мочи; за наличие протеинурии принимали концентрацию белка выше референтных значений (более

0,1 г/л). Степень протеинурии классифицировали как: отсутствие протеинурии – ≤0,1 г/л; незначительная – >0,1–0,5 г/л; умеренная – >0,5–1,0 г/л; выраженная – >1,0–3,0 г/л (зав. клинико-диагностической лабораторией Целпанова Н.И.).

2.3.2. Методы патоморфологического исследования

Патоморфологическое исследование секционного материала почек проводилось в патологоанатомическом отделении ИКБ № 2 г. Москвы (заведующий отделением – д.м.н., профессор Ю.Г. Пархоменко; врач-патологоанатом – к.м.н. О.А. Тишкевич). Объектом гистологического анализа служили фрагменты внутренних органов, изъятые при аутопсии у пациентов с верифицированным диагнозом ВИЧ-инфекции. Из парафиновых блоков с помощью микротома изготавливали срезы толщиной 5–7 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином, подвергали ШИК-реакции (реактивом Шиффа), окрашивали по Цилю–Нильсену (для выявления микобактерий туберкулёза), по Граму–Вейгерту, по Грокотту (для выявления грибов), а также пикрофуксином по ван Гизону. Мазки-отпечатки из патологического материала изучали методом световой микроскопии.

Морфологическим критерием цитомегаловирусного поражения органов считали обнаружение в тканях характерной цитомегалической трансформации клеток (световая микроскопия; окраска гематоксилином и эозином, а также по Романовскому–Гимзе). Этиологическую природу выявленных изменений подтверждали обнаружением ДНК ЦМВ в исследуемой ткани методом полимеразной цепной реакции; качественное и количественное определение ДНК ЦМВ в крови и тканях пораженных органов выполняли методом ПЦР (руководитель группы ПЦР-диагностики СНИЛЭП СПИД, ст. науч. сотр. Г.А. Шипулин).

2.3.3. Статистические методы анализа данных

Статистическая обработка данных выполнена с использованием IBM SPSS Statistics v.26.0, Microsoft Excel 2019 и среды Python 3.11 (pandas, numpy, scipy.stats, statsmodels, scikit-learn). Критический уровень статистической значимости принят равным $p<0,05$. Характер распределения количественных переменных оценивался критерием Шапиро–Уилка. В связи с отклонением распределения большинства показателей от нормального описательная статистика представлена в виде Me [Q1; Q3] для количественных переменных и n (%) с 95% ДИ (метод Уилсона) – для категориальных. Для сравнения двух независимых групп применялся U-критерий Манна–Уитни, трёх и более групп – критерий Краскела–Уоллиса с последующими попарными сравнениями по Манна–Уитни с поправкой Бонферрони.

Категориальные переменные сравнивались с использованием критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера (при ожидаемых частотах <5); сила ассоциации оценивалась через отношение шансов (ОШ) с 95% ДИ. Для идентификации независимых предикторов неблагоприятного исхода применялся двухэтапный логистический регрессионный анализ.

На первом этапе проводился однофакторный анализ с включением всех клинически значимых переменных; в многофакторную модель включались клинически значимые предикторы, продемонстрировавшие ассоциацию с исходом при $p<0,10$ (в соответствии с рекомендациями Hosmer и Lemeshow, 2013), при отсутствии выраженной мультиколлинеарности.

На втором этапе выполнялся многофакторный анализ методом принудительного включения (Enter); для каждого предиктора рассчитывалось скорректированное отношение шансов (aOR) с 95% ДИ. Мультиколлинеарность предикторов оценивалась по фактору инфляции дисперсии (VIF<3). Качество модели оценивалось по критерию Хосмера–Лемешоу (калибровка; $p>0,05$ – удовлетворительное соответствие), коэффициенту Nagelkerke R^2 и omnibus-тесту χ^2. Дискриминирующая способность моделей оценивалась методом ROC-анализа с расчетом AUC и 95% ДИ; интерпретация – по шкале Swets (AUC 0,70–0,80 –

удовлетворительная; 0,80–0,90 – хорошая; >0,90 – отличная). Оптимальный порог отсечения определялся по индексу Юдена ($J = Se + Sp - 1$).

Исследование носило ретроспективный характер и основывалось на анализе обезличенных медицинских данных из историй болезни и протоколов патологоанатомических исследований. Все данные хранились в соответствии с требованиями Федерального закона №152-ФЗ «О персональных данных». Протокол исследования соответствовал этическим принципам проведения медицинских исследований с участием человека, изложенным в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в редакции 2013 г.).

ГЛАВА 3. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ ПО ДАННЫМ СЕКЦИОННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЗА ПЕРИОД С 2021 ПО 2023 гг.

На основании изучения 1787 протоколов патологоанатомического вскрытия, вовлечение почек установлено в 520 (29,1%) случаев, из которых в 81 (15,6%) – на фоне вторичных заболеваний, 278 (53,5%) – на фоне развития генерализованных бактериальных инфекций.

3.1. Частота и патоморфологическая характеристика поражения почек на фоне вторичных заболеваний у пациентов с ВИЧ-инфекцией и летальным исходом

При оценке спектра оппортунистических заболеваний у пациентов с ВИЧ-инфекцией и поражением почек на фоне вторичных заболеваний (n=81) установлено, что доминирующей патологией была генерализованная цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) – 64,2% (n=52/81) (Таблица 1). При гистологическом исследовании почек во всех случаях выявлена тяжелая гидропическая дистрофия и некрозы эпителия канальцев (резко выраженная белковая зернистая дистрофия эпителия канальцев, очаги некробиоза-некроза эпителия канальцев), а также очаговая и диффузно-рассеянная умеренно выраженная полиморфноклеточная инфильтрация стромы с преобладанием лимфогистиоцитарного компонента, с очаговыми скоплениями нейтрофильных лейкоцитов [161].

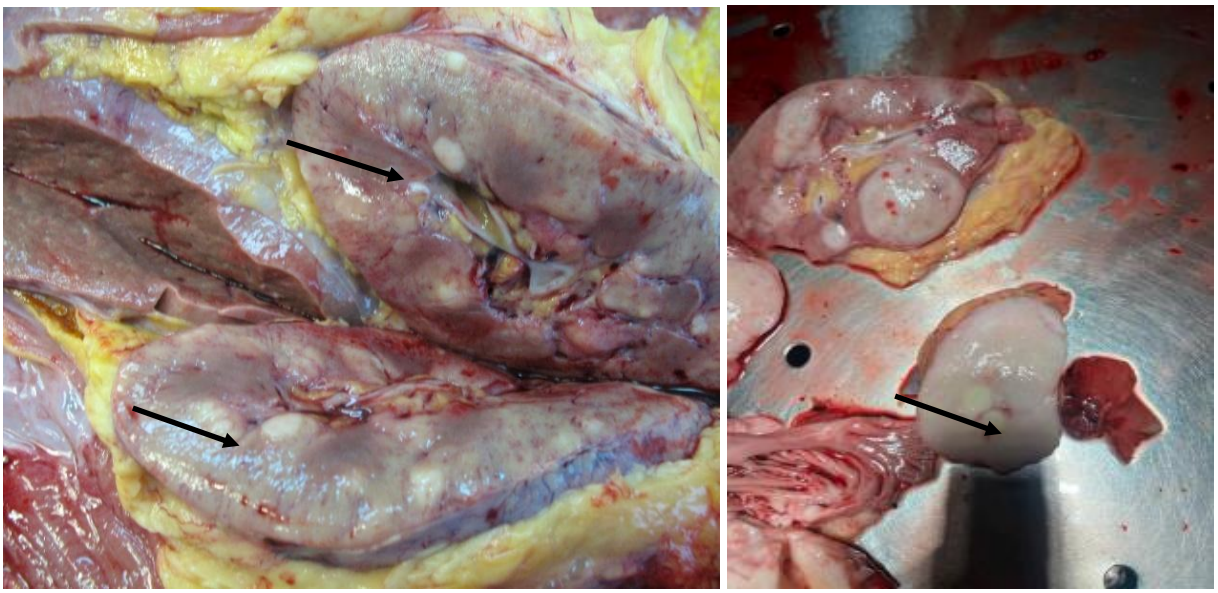
Таблица 1 – Спектр оппортунистических заболеваний с поражением почек у пациентов с ВИЧ-инфекцией по данным аутопсии (n=81)

Оппортунистические заболевания	**Нозология**	**Пациенты с поражением почек, абс (%)**
Вирусные инфекции	Генерализованная ЦМВИ	52 (64,2)
Онкологические заболевания	Неходжкинские лимфомы	3 (3,7)
	Лимфома Ходжкина	2 (2,6)
	ВИЧ-ассоциированная лимфома	4 (4,9)
	Генерализованная форма саркомы Капоши	1 (1,2)
	Плазмобластная лимфома	1 (1,2)
Бактериальные инфекции	Нетуберкулезный микобактериоз (НТМ)	7 (8,6)
Микозы	Криптококкоз	3 (3,7)
	Инвазивный микоз	2 (2,6)
	Пневмоцистоз	1 (1,2)
Сочетанные поражения	НТМ + ЦМВИ	4 (4,9)
	Лимфома + ЦМВИ	1 (1,2)
Примечание: ЦМВИ – Цитомегаловирусная инфекция.		

Злокачественные новообразования с поражением почек установлены у 13,6% (n=11) пациентов, из них у троих – неходжкинская В-клеточной лимфома, у одного – плазмобластная лимфома, у двоих – лимфома Ходжкина, у четверых – ВИЧ-ассоциированная лимфома неуточненного клеточного типа (Рисунок 2), у одного – генерализованная форма саркомы Капоши.

Элемент саркомы Капоши был представлен рассеянной лимфоидноклеточной инфильтрацией стромы, узлом из переплетающихся пучков веретенообразных опухолевых клеток. При неходжкинской В-клеточной лимфоме в гистологическом препарате почек были описаны обширные фокусы с инфильтративным и очаговым ростом атипичных клеток крупных размеров с

большими круглыми ядрами. При лимфоме Ходжкина описана резко выраженная белковая зернистая дистрофия эпителия канальцев, с переходом в большинстве канальцев в гидропическую дистрофию, также обнаружены очаги опухолевой лимфоидной инфильтрации с наличием клеток Ходжкина/Рид-Штернберга. При ВИЧ-ассоциированной лимфоме неуточненного клеточного типа описано межуточное вещество с очаговой слабой мононуклеарной инфильтрацией.



а б

Рисунок 2 – Макропрепараты (а,б). Очаги лимфомы в почке при ВИЧ-ассоциированной лимфоме (указаны стрелками). Собственное фото автора

Микозы и бактериальные инфекции (нетуберкулезный микобактериоз, НТМ) определены в 7,4% и 8,6% соответственно. В трех случаях выявлен генерализованный криптококкоз с поражением почек. Макроскопически почки при криптококкозе были увеличены с многочисленными мелкими беловатыми, желеобразными узелками в ткани (Рисунок 3). При микроскопическом исследовании – скопление множественных полостей почкующихся дрожжевых форм грибов с капсулой. Генерализованный инвазивный микоз с поражением почек был выявлен у двоих пациентов. Гистологически при PAS реакции в пораженных органах - множественные структуры гриба морфологически наиболее сходные с представителями рода *Aspergillus*. В гистологических препаратах выявлены

распространенные очаговые некрозы со скоплениями дрожжевых форм грибов и нагноением, некроз эпителия извитых канальцев, белковые цилиндры в канальцах и собирательных трубочках.

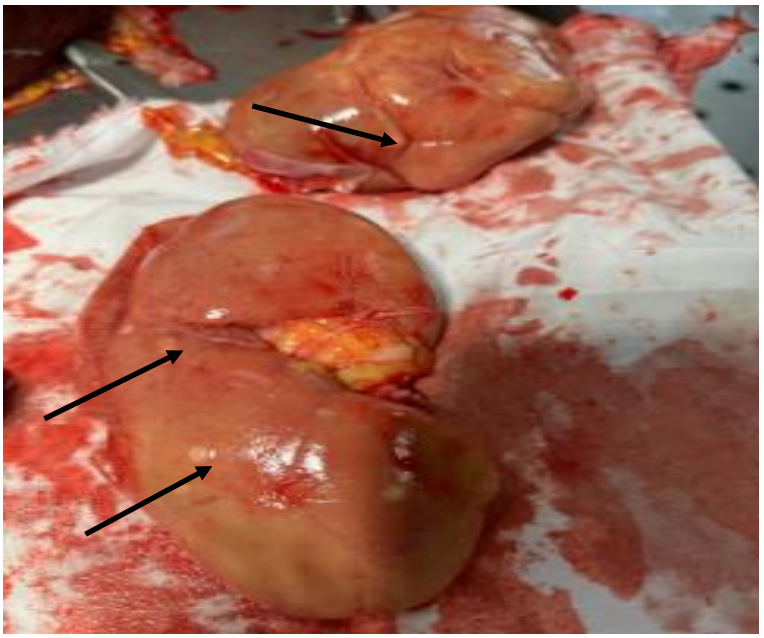


Рисунок 3 – Макропрепарат. Криптококкоз почки при ВИЧ-инфекции (очаги указаны стрелками). Собственное фото автора

Макроскопически при патоморфологическом исследовании установлено, что почки в большинстве случаев были увеличены, дряблой консистенции, с пестрой поверхностью разреза за счет чередования очагов кровоизлияний, некрозов и сохранившейся паренхимы. Микроскопически у всех пациентов выявлены универсальные неспецифические изменения (дистрофия эпителия канальцев, некронефроз, полнокровие, микрогеморрагии) свидетельствующие о тяжелом ишемически-токсическом повреждении (Таблица 2).

Специфические изменения (лимфогистиоцитарная инфильтрация, выявление возбудителей оппортунистических инфекций, опухолевая инфильтрация) варьировали в зависимости от этиологии основного вторичного заболевания.

Таблица 2 – Патоморфологические изменения в почках у пациентов с ВИЧ-инфекцией на фоне вторичных заболеваний по данным аутопсии (n=81)

Морфологический признак	**Пациенты с поражением почек, абс. (%)**
Неспецифические изменения	
Дистрофия эпителия канальцев	81 (100)
Некронефроз	78 (96,3)
Полнокровие, микрогеморрагии	81 (100)
Специфические изменения	
Лимфогистиоцитарная инфильтрация	61 (75,3)
Наличие оппортунистических возбудителей	16 (19,8)
Опухолевая инфильтрация	11 (13,6)

При морфологическом исследовании почек по данным аутопсии отмечены следующие изменения: при ЦМВИ – сочетание массивного некронефроза с диффузной лимфогистиоцитарной инфильтрацией; в части случаев визуализировались цитомегаловирусные клетки; при NTM патогномоничным признаком было наличие кислотоустойчивых микобактерий внутри цитоплазмы макрофагов; при лимфомах – массивная инфильтрация паренхимы атипичными лимфоидными клетками с деструкцией почечных структур; при инвазивных микозах – элементы грибов (псевдогифы *Aspergillus spp.*, инкапсулированные дрожжевые клетки *Cryptococcus neoformans*). При анализе иммунологических данных у всех пациентов с вторичными заболеваниями и поражением почек (n=81) наблюдалась тяжелая иммуносупрессия ($CD4^+$-лимфоциты<200 клеток/мкл) со снижением числа $CD4^+$-лимфоцитов менее 50 клеток/мкл у 52% (n=42).

3.2. Частота и патоморфологическая характеристика поражения почек на фоне осложнений у пациентов с ВИЧ-инфекцией и летальным исходом

На основании анализа материалов аутопсий пациентов с ВИЧ-инфекцией и поражением почек на фоне генерализованных бактериальных инфекций (n=278) выявлено три доминирующих патоморфологических варианта, ассоциированных с осложнениями (Таблица 3):

– некронефроз/острый канальцевый некроз (n=95; 34,2%);

– острый тубулоинтерстициальный нефрит (n=80; 28,8%);

– апостематозный нефрит (n=103; 37%).

Таблица 3 – Патоморфологические варианты поражений почек, ассоциированных с осложнениями (n=278)

Патоморфологический вариант	n (%)
Апостематозный нефрит	103 (37,0%)
Острый канальцевый некроз	95 (34,2%)
Острый тубулоинтерстициальный нефрит	80 (28,8%)

Важная роль в вовлечении почек в патологический процесс принадлежит ОПП с развитием острого канальцевого некроза (n=95; 34,2%). Все 95 случаев в исследуемой группе соответствовали ОПП.

Обширную группу также составили пациенты с развитием острого тубулоинтерстициального нефрита (n=80; 28,8%). Для интерстициального нефрита была характерна тяжелая гидропическая дистрофия эпителия канальцев, при которой присутствовала очагово-диффузная лимфогистиоцитарная инфильтрация, выраженные дистрофические изменения эпителия канальцев, полнокровия сосудов.

Осложнение в виде апостематозного нефрита (Рисунок 4) развилось в результате септического процесса на фоне внепочечного инфекционного очага (пневмония) и осложнения инфекционного эндокардита (Рисунок 5) в 22 %.

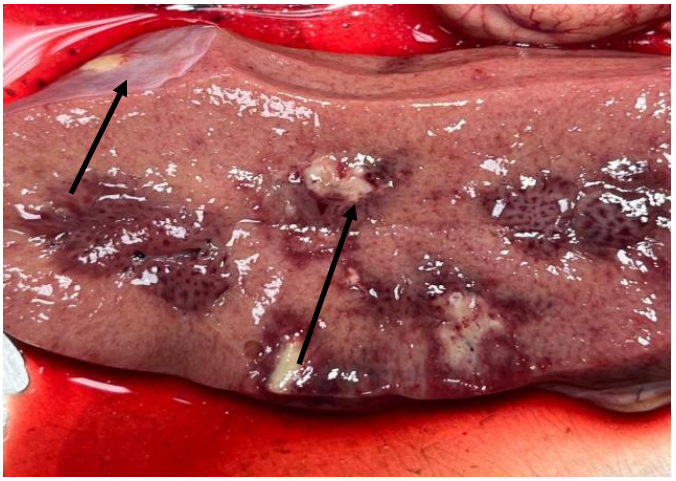
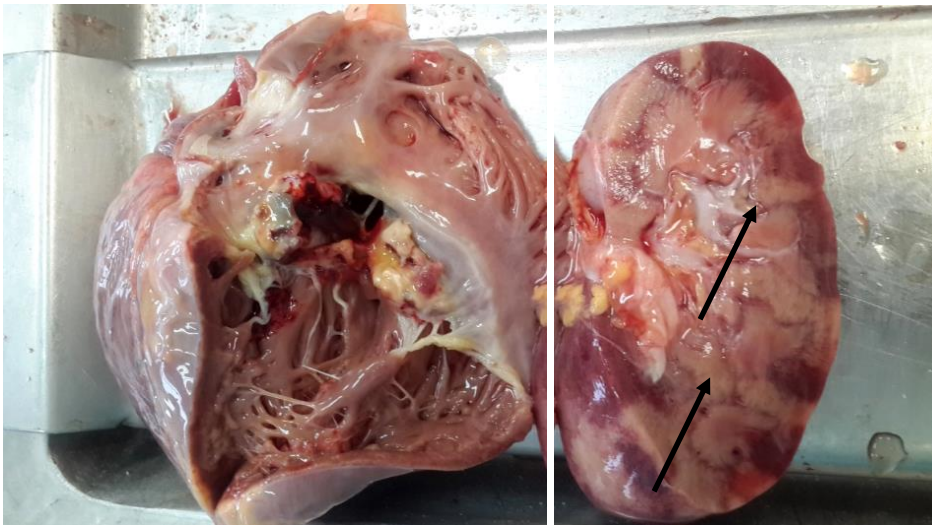


Рисунок 4 – Макропрепарат. Апостематозный нефрит при ВИЧ-инфекции. Стрелками отмечены пиемические очаги в почке. Собственное фото автора



а б

Рисунок 5 – Макропрепарат (а, б). Инфекционный эндокардит с поражением почек при ВИЧ-инфекции: а – поражение клапанных структур сердца; б – пиемические очаги в почке (указаны стрелками). Собственное фото автора

Следует отметить, что при анализе иммунологических данных выявлено, что увеличение риска развития апостематозного нефрита связано с глубиной иммуносупрессии ($CD4^+$-лимфоциты <50 клеток/мкл; OR=3,2; 95% CI: 1,8–5,7).

Таким образом, патоморфологическая картина поражения почек при ВИЧ-инфекции характеризуется полиморфизмом, представляющим собой комбинацию универсальных неспецифических ишемически-токсических повреждений (некронефроз, дистрофия канальцев) и специфических изменений, детерминированных характером оппортунистического заболевания. Проведенное исследование демонстрирует, что поражение почек у пациентов с ВИЧ-инфекцией является частым (29,1%) от общего числа аутопсий. Генерализованная цитомегаловирусная инфекция является доминирующим вторичным заболеванием с поражением почек в исследуемой когорте, что требует повышенного внимания к ее своевременной диагностике.

В структуре осложнений ведущее место занимают апостематозный нефрит, острый канальцевый некроз и острый тубулоинтерстициальный нефрит, развитие которых тесно ассоциировано с септическими состояниями, полиорганной недостаточностью и глубокой иммуносупрессией ($CD4^+$-лимфоциты <50 клеток/мкл). Отсутствие статистически значимых различий в возрасте между основными нозологическими группами позволяет предположить, что ключевым фактором, определяющим спектр патологии, является именно глубина иммуносупрессии, а не возраст пациента. Универсальность неспецифических ишемически-токсических изменений (некронефроз – 96,3%, дистрофия канальцев – 100%), свидетельствующие об остром повреждении почек у данной категории пациентов, является скорее закономерным морфологическим субстратом полиорганной недостаточности и септического шока. Высокая частота острого канальцевого некроза подтверждает его роль как основной морфологической формы острого повреждения почек, являющегося отражением системной гемодинамической нестабильности.

ГЛАВА 4. ПРЕДИКТОРЫ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ С ОЦЕНКОЙ РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА

Для оценки предикторов поражения почек и риска неблагоприятного исхода при ВИЧ-инфекции проводился сравнительный анализ в группах пациентов с поражением и без поражения почек.

4.1. Анализ предикторов поражения почек у пациентов с ВИЧ-инфекцией и летальным исходом

Анализ предикторов поражения почек у пациентов с ВИЧ-инфекцией проводился на основании изучения 1787 протоколов патологоанатомического вскрытия пациентов с ВИЧ-инфекцией, из которых в 81 случаев поражение почек установлено на фоне вторичных заболеваний, 278 – на фоне генерализованных бактериальных инфекций.

4.1.1. Сравнительная характеристика немодифицируемых и модифицируемых факторов риска поражения почек у пациентов с ВИЧ-инфекцией на фоне вторичных заболеваний и генерализованных бактериальных осложнений по данным аутопсии

При сравнительном анализе предикторов поражения почек у пациентов с ВИЧ-инфекцией на фоне вторичных заболеваний (n=81) и осложнений (n=278) по данным аутопсии выявлено, что в обеих подгруппах преобладали пациенты мужского пола (61,7% и 79,1% соответственно; p=0,002) [162].

Таблица 4 – Немодифицируемые факторы риска у ВИЧ-инфицированных пациентов с поражением почек на фоне вторичных заболеваний и осложнений по данным аутопсии

Критерий	Пациенты с поражением почек на фоне вторичных заболеваний (n=81)	Пациенты с поражением почек на фоне развития осложнений (n=278)	p-value
Возраст, n (%)			**0,031*a**
18 – 39 лет	20 (24,7%)	96 (34,5%)	0,106[b]
40 – 59 лет	42 (51,9%)	142 (51,1%)	1,000[b]
≥ 60 лет	19 (23,5%)	40 (14,4%)	0,061[b]
Пол, n (%)			**0,002*[b]**
Мужчины	50 (61,7%)	220 (79,1%)	-
Женщины	31 (38,3%)	58 (20,9%)	-
Примечание: a – расчет выполнен с помощью критерия тренда (линейно-линейная связь / критерий Кохрана – Армитиджа, df=1); b – точный критерий Фишера; * – значимые различия (p<0,05).			

Возрастное распределение показало статистически значимые различия (p=0,031): в группе с вторичными заболеваниями преобладали лица 40–59 лет (51,9%), тогда как в группе с генерализованными инфекциями доля пациентов 18–39 лет была выше (34,5% против 24,7%) (Таблица 4). Пациенты 60 лет и старше чаще встречались в группе с вторичными заболеваниями (23,5% против 14,4%) (Рисунок 6).

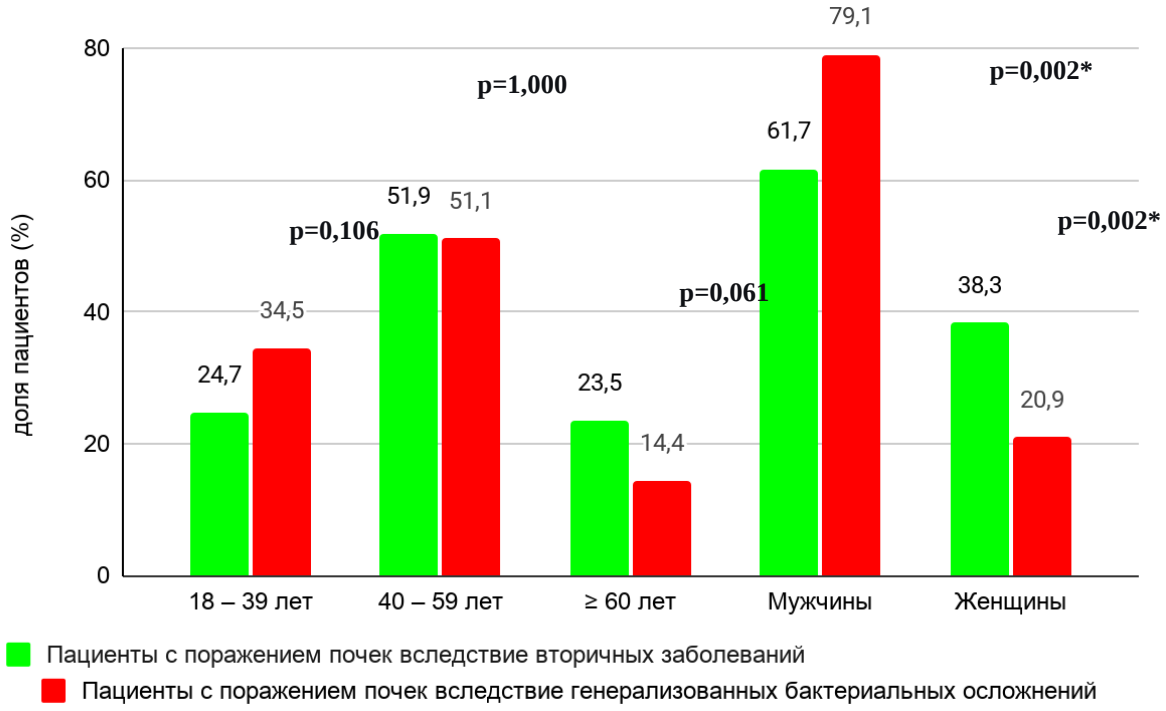


Рисунок 6 – Распределение пациентов с ВИЧ-инфекцией с поражением почек вследствие вторичных заболеваний и генерализованных бактериальных осложнений по возрасту и полу

Таблица 5 – Модифицируемые факторы риска у ВИЧ-инфицированных пациентов с поражением почек на фоне вторичных заболеваний и осложнений по данным аутопсии

Критерий	Пациенты с поражением почек на фоне вторичных заболеваний (n=81)	Пациенты с поражением почек на фоне развития осложнений (n=278)	p-value
Стадия ВИЧ-инфекции, n (%)			0,679
III	2 (2,5%)	6 (2,2%)	1,000
IVA	1 (1,23%)	11 (3,9%)	0,312
IVБ	6 (7,41%)	18 (6,5%)	0,801
IVB	72 (88,9%)	243 (87,4%)	0,848
Путь инфицирования ВИЧ, n (%)			0,797
Внутривенный	8 (9,9%)	28 (10,1%)	1,000
Половой	33 (40,7%)	102 (36,7%)	0,517
Не известен	40 (49,4%)	148 (53,2%)	0,613

Продолжение Таблицы 5

Хронический вирусный гепатит, n (%)			0,469
C	47 (58%)	145 (52,2%)	0,377
B	8 (9,9%)	41 (14,8%)	0,357
B+C	26 (32,1%)	92 (33,1%)	0,894
Коморбидность, n (%)			
Артериальная гипертензия, n	52 (64,2%)	128 (46%)	**0,005***
Сахарный диабет, n	16 (19,8%)	150 (54%)	**<0,001***
Уровень $CD4^+$-лимфоцитов, n (%)			**<0,001***
≤50 клеток/мкл	42 (51,9%)	200 (71,9%)	**0,001***
51–200 клеток/мкл	39 (48,1%)	73 (26,3%)	**<0,001***
>201 клеток/мкл	0	5 (1,8%)	0,592
Количество РНК ВИЧ, n (%)			0,065
≤100 000 копий/мл	10 (12,3%)	60 (21,6%)	0,079
>100 000 копий/мл	71 (87,7%)	218 (78,4%)	0,079
Примечание: * – значимые различия (p<0,05).			

У подавляющего большинства пациентов в обеих группах диагностирована стадия вторичных заболеваний, 4B – 88,9% и 87,4% соответственно (Таблица 5). В обеих группах преобладал половой путь передачи ВИЧ (40,7% и 36,7%), однако значительная доля пациентов (49,4% и 53,2%) имела неизвестный путь инфицирования. При анализе сопутствующих заболеваний хронический вирусный гепатит С наблюдался с сопоставимой частотой в обеих группах (58,0% и 52,2%; p=0,377). Артериальная гипертензия чаще выявлялась в группе с вторичными заболеваниями (64,2% vs 46%; p=0,005; OR=2,11; 95% CI: 1,29–3,45), в то время как сахарный диабет 2 типа преобладал в группе с осложнениями (54% против 19,8%; p<0,001) (Рисунок 7).

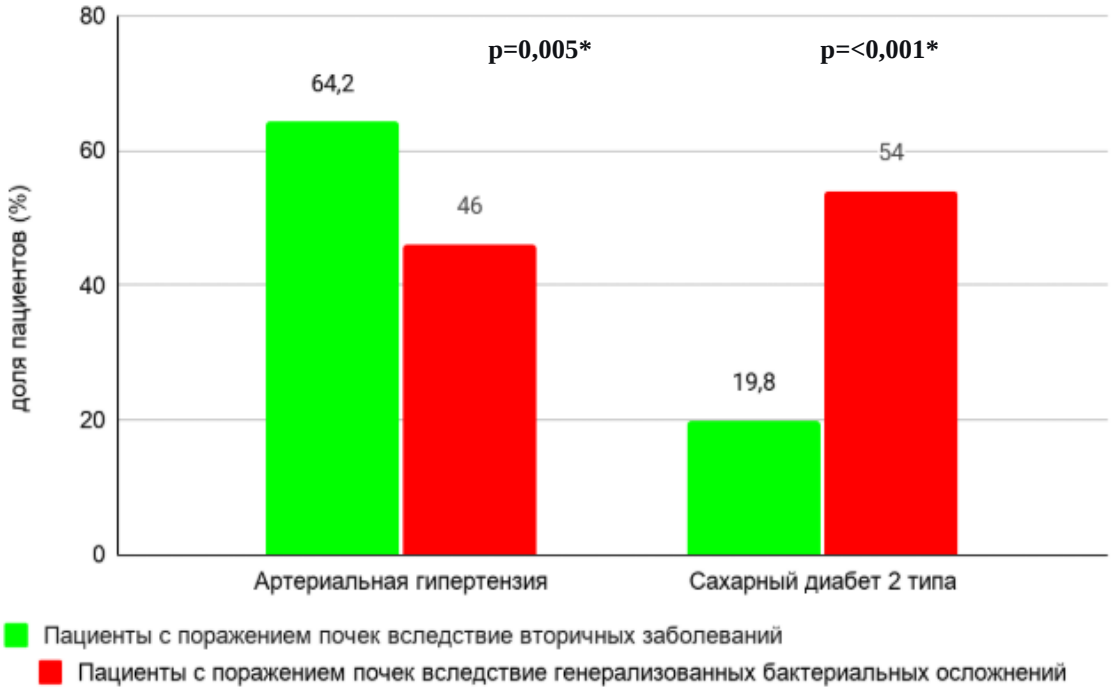


Рисунок 7 – Распределение пациентов с ВИЧ-инфекцией с поражением почек вследствие вторичных заболеваний и генерализованных бактериальных осложнений по наличию коморбидной патологии

При анализе иммунологических данных в анализируемых группах у 98,6% (n=354/359) выявлен глубокий иммунодефицит (уровень $CD4^+$-лимфоцитов ≤200 клеток/мкл) (Рисунок 8). При этом, снижение $CD4^+$-лимфоцитов ≤50 клеток/мкл в группе пациентов с вторичными заболеваниями и бактериальными осложнениями наблюдалось у 51,9% и 71,9% пациентов соответственно (p=0,001). При оценке вирусной нагрузки высокий уровень РНК ВИЧ (>100 000 копий/мл) регистрировался у 87,7% пациентов с поражением почек на фоне вторичных заболеваний и у 78,4% пациентов с поражением почек на фоне генерализованных инфекций.

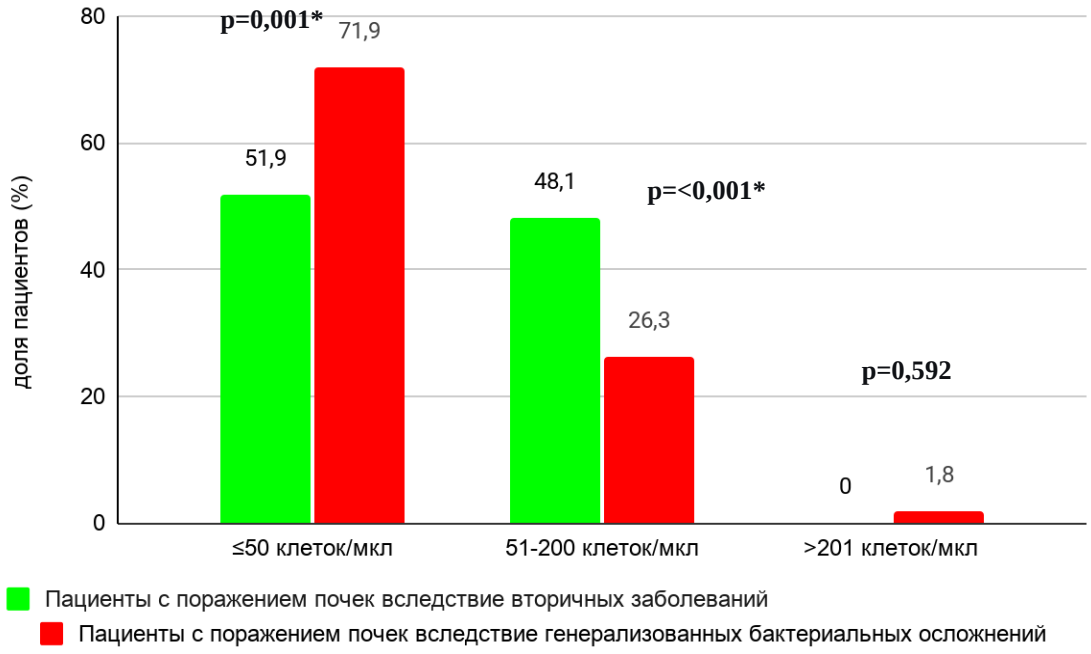


Рисунок 8 – Распределение пациентов с ВИЧ-инфекцией с поражением почек вследствие вторичных заболеваний и генерализованных бактериальных осложнений по уровню $CD4^+$-лимфоцитов

Таким образом, группа пациентов с поражением почек на фоне вторичных заболеваний отличалась более старшей возрастной категорией (p=0,031) и более высокой частотой встречаемости артериальной гипертензии (64,2% против 46,0%; OR=2,11; 95% CI: 1,29–3,45; p=0,005), тогда как сахарный диабет 2 типа чаще встречался в группе пациентов с поражением почек на фоне бактериальных осложнений (54,0% против 19,8%; p<0,001).

Таким образом, возрастное распределение показало статистически значимые различия (p=0,031): в группе с вторичными заболеваниями преобладали лица 40–59 лет (51,9%), тогда как в группе с генерализованными инфекциями доля пациентов 18–39 лет была выше (34,5 против 24,7%). Пациенты 60 лет и старше чаще встречались в группе с вторичными заболеваниями. Обе группы характеризовались глубокой иммуносупрессией: у 98,6% пациентов зарегистрирован глубокий иммунодефицит ($CD4^+$≤200 клеток/мкл), при этом наиболее выраженная иммуносупрессия ($CD4^+$≤50 клеток/мкл) чаще регистрировалась в группе пациентов с поражением почек на фоне бактериальных

осложнений (71,9% против 51,9%; p=0,001). Группы не различались по пути инфицирования, стадии ВИЧ-инфекции, распространенности хронического вирусного гепатита и уровню вирусной нагрузки (p>0,05).

4.1.2. Сравнительная характеристика немодифицируемых и модифицируемых факторов риска у пациентов с ВИЧ-инфекцией с поражением и без поражения почек по данным аутопсии

При сравнительном анализе предикторов поражения почек у пациентов с ВИЧ-инфекцией с поражением (n=359) и без поражения почек (n=100) по данным аутопсии выявлено, что в группе пациентов с поражением почек преобладали возрастные группы 18–39 лет (32,3%) и 40–59 лет (51,3%) (Таблица 6).

Таблица 6 – Немодифицируемые факторы риска у ВИЧ-инфицированных пациентов с поражением и без поражения почек по данным аутопсии

Критерий	Пациенты с поражением почек по данным аутопсии (n=359)	Пациенты без поражения почек по данным аутопсии (n=100)	p-value
Возраст, n (%)			0,311
18 – 39 лет	116 (32,3%)	36 (36%)	0,548
40 – 59 лет	184 (51,3%)	43 (43%)	0,175
≥ 60 лет	59 (16,4%)	21 (21%)	0,298
Пол, n (%)			**<0,001***
Мужчины	270 (75,2%)	54 (54%)	**<0,001***
Женщины	89 (24,8%)	46 (46%)	**<0,001***
Примечание: * – значимые различия (p<0,05).			

В группах преобладали мужчины, однако их доля была значительно выше в группе с поражением почек (75,2% vs 54%; p<0,001) (Рисунок 9). Согласно анализу данных, мужской пол ассоциировался с 2,58-кратным увеличением шансов поражения почек (отношение шансов (OR) = 2,58 (95% CI: 1,63–4,10)). У

подавляющего большинства пациентов в обеих группах диагностирована стадия вторичных заболеваний, 4В – 87,7% и 79% соответственно.

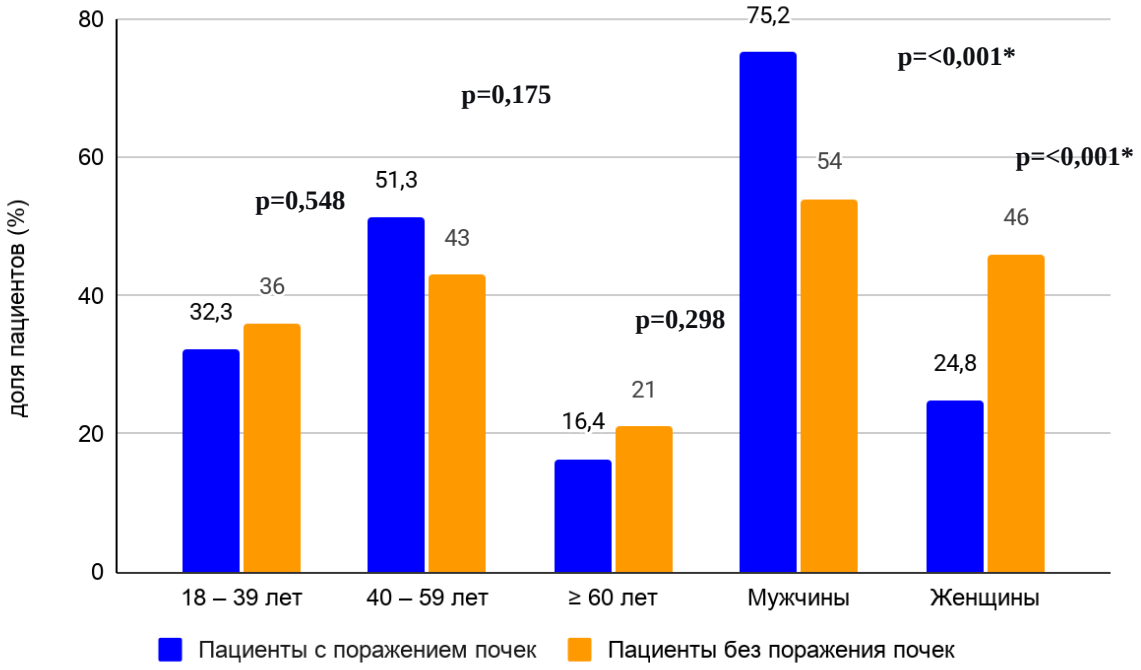


Рисунок 9 – Распределение пациентов с ВИЧ-инфекцией с поражением почек и без поражения почек по возрасту и полу

Таблица 7 – Модифицируемые факторы риска у ВИЧ-инфицированных пациентов с поражением и без поражения почек по данным аутопсии

Критерий	Пациенты с поражением почек по данным аутопсии (n=359)	Пациенты без поражения почек по данным аутопсии (n=100)	p-value
Стадия ВИЧ-инфекции, n (%)			0,150
III	8 (2,2%)	4 (4%)	0,303
IVA	12 (3,3%)	7 (7%)	0,150
IVБ	24 (6,7%)	10 (10%)	0,281
IVB	315 (87,7%)	79 (79%)	0,034
Путь инфицирования ВИЧ, n (%)			0,366
Внутривенный	36 (10%)	12 (12%)	0,581

Продолжение Таблицы 7

Половой	135 (37,6%)	30 (30%)	0,195
Не известен	188 (52,4%)	58 (58%)	0,365
Хронический вирусный гепатит, n (%)			0,625
C	192 (53,5%)	49 (49%)	0,431
B	49 (13,6%)	17 (17%)	0,421
B+C	118 (32,9%)	34 (34%)	0,904
Коморбидность, n (%)			
Артериальная гипертензия, n	180 (50,1%)	39 (39%)	0,063
Сахарный диабет, n	166 (46,2%)	19 (19%)	**<0,001***
Уровень $CD4^+$ лимфоцитов, n (%)			**0,038***
≤50 клеток/мкл	242 (67,4%)	54 (54%)	**0,018***
51–200 клеток/мкл	112 (31,2%)	43 (43%)	**0,031***
>201 клеток/мкл	5 (1,4%)	3 (3%)	0,380
Количество РНК ВИЧ, n (%)			**<0,001***
≤100 000 копий/мл	70 (19,5%)	44 (44%)	**<0,001***
>100 000 копий/мл	289 (80,5%)	56 (56%)	**<0,001***
Примечание: * – значимые различия (p<0,05).			

Распространённость хронического вирусного гепатита C была несколько выше в группе с поражением почек (53,5% против 49%), тогда как показатели гепатита B и коинфекции B+C существенно не различались между группами (13,6% против 17% и 32,9% против 34% соответственно) (Таблица 7).

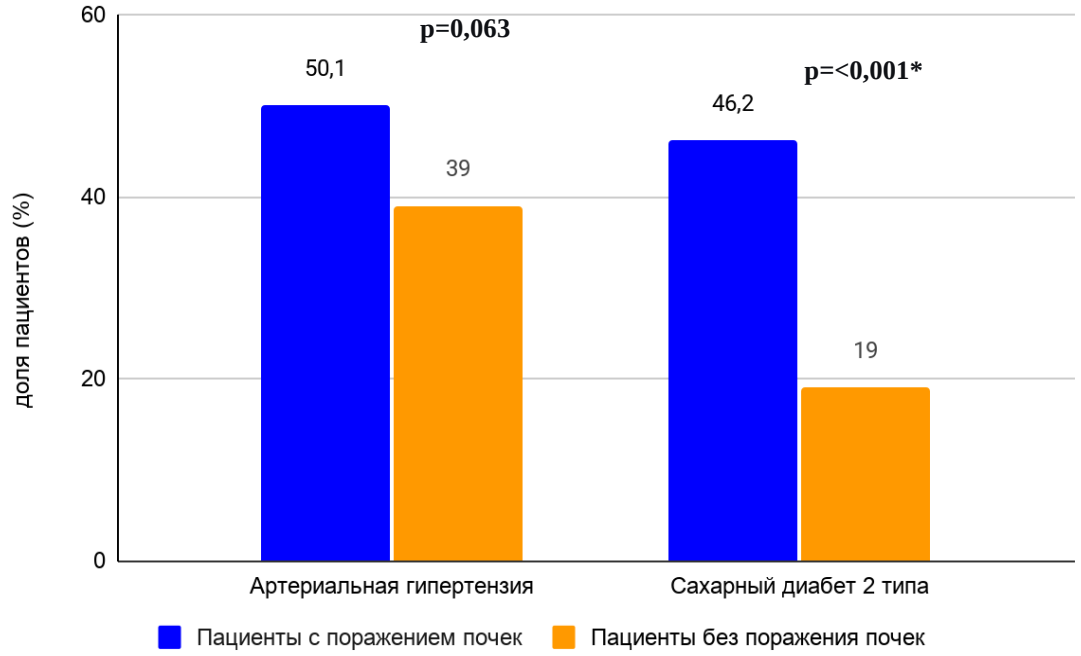


Рисунок 10 – Распределение пациентов с ВИЧ-инфекцией с поражением почек и без поражения почек по наличию коморбидной патологии

Артериальная гипертензия чаще регистрировалась у пациентов с поражением почек (50,1% против 39%; p=0,063) (Рисунок 10). При однофакторном анализе её ассоциация с поражением почек носила характер статистической тенденции: OR=1,57 (95% CI: 1,00–2,47), то есть наличие АГ повышало шансы выявления почечной патологии примерно в 1,57 раза. При многофакторном анализе после поправки на пол и сахарный диабет 2 типа артериальная гипертензия становилась самостоятельным значимым предиктором поражения почек (aOR=1,73; 95% CI: 1,08–2,77; p=0,023). Сахарный диабет 2 типа также чаще встречался у пациентов с поражением почек (46,2% против 19%; p<0,001). Отношение шансов составило OR=3,67 (95% CI: 2,13–6,30), что свидетельствует о почти 4-кратном увеличении шансов развития почечной патологии при наличии СД 2 типа.

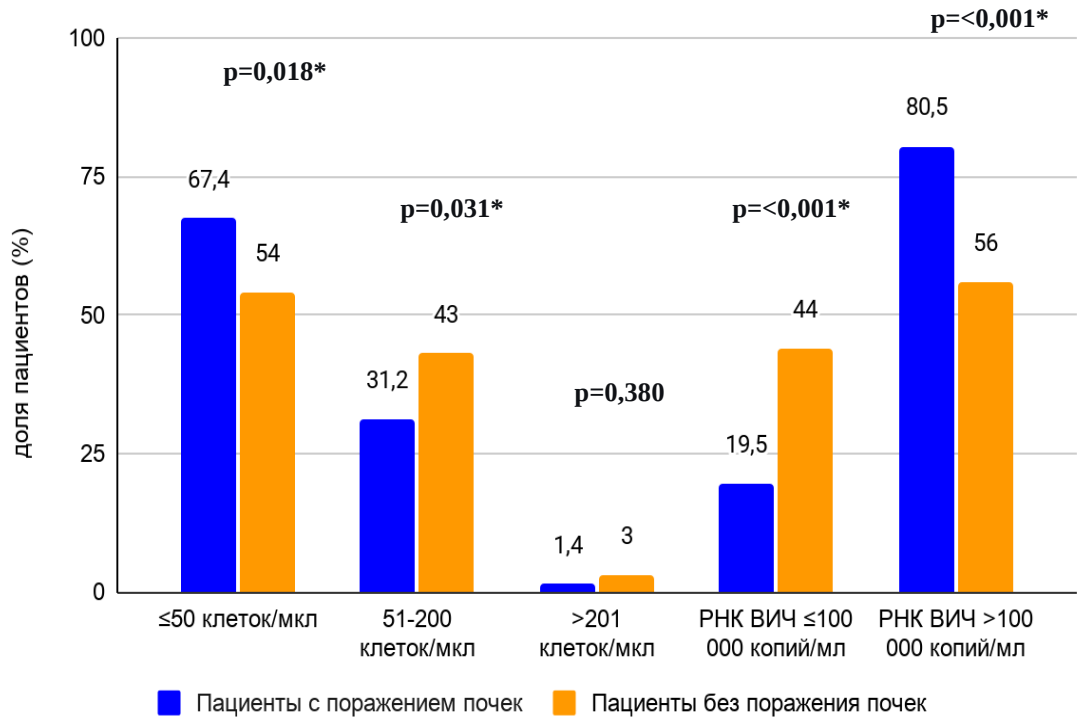


Рисунок 11 – Распределение пациентов с ВИЧ-инфекцией с поражением почек и без поражения почек по уровню $CD4^+$-лимфоцитов и вирусной нагрузки РНК ВИЧ

Анализ иммунологических данных в исследуемых группах показал, что у 98,6% (n=354/359) пациентов с поражением почек и у 97% (n=97) пациентов без поражения почек выявлена глубокая иммуносупрессия (уровень $CD4^+$-лимфоцитов ≤200 клеток/мкл) со снижением $CD4^+$-лимфоцитов ≤50 клеток/мкл у 67,4% и 54% пациентов соответственно (Рисунок 11). Высокий уровень виремии (РНК ВИЧ >100 000 копий/мл) регистрировался у 80,5% (n=289) пациентов с поражением почек и у 56% (n=56) пациентов без поражения (χ^2 = 25,31; p <0,001). При однофакторном анализе высокая вирусная нагрузка продемонстрировала ассоциацию с поражением почек - отношение шансов OR = 3,24 (95% CI: 2,02–5,21; p <0,001), указывая на трехкратное увеличение вероятности поражения почек при высокой виремии.

При многофакторном логистическом регрессионном анализе в анализируемых группах пациентов с поражением почек (n=359) и без поражения почек (n=100) по данным секционных исследований выявлены независимые факторы риска (Таблица 8).

Таблица 8 – Модель логистической регрессии на выборке пациентов с поражением почек (n=359) и без поражения почек (n=100)

Фактор риска	aOR	95% CI	p-значение
Сахарный диабет 2 типа	3,36	1,93–5,85	<0,001
Артериальная гипертензия	1,73	1,08–2,77	0,023
Мужской пол	2,14	1,32–3,46	0,002
Примечание: aOR – скорректированное отношение шансов.			

Сахарный диабет 2 типа продемонстрировал наиболее мощную ассоциацию с поражением почек. Скорректированное отношение шансов составило aOR = 3,36 (95% CI: 1,93–5,85; p < 0,001), что означает увеличение шансов поражения почек в 3,36 раза при наличии СД после коррекции по полу и АГ (Рисунок 12). Артериальная гипертензия также подтвердила статус независимого предиктора поражения почек: aOR = 1,73 (95% CI: 1,08–2,77; p = 0,023), что соответствует повышению шансов поражения почек примерно на 73 % при наличии данной коморбидности. Мужской пол также демонстрировал повышение шансов поражения почек: aOR=2,14 (95% CI: 1,32–3,46; p = 0,002), что соответствует более чем двукратному увеличению шансов развития поражения почек.

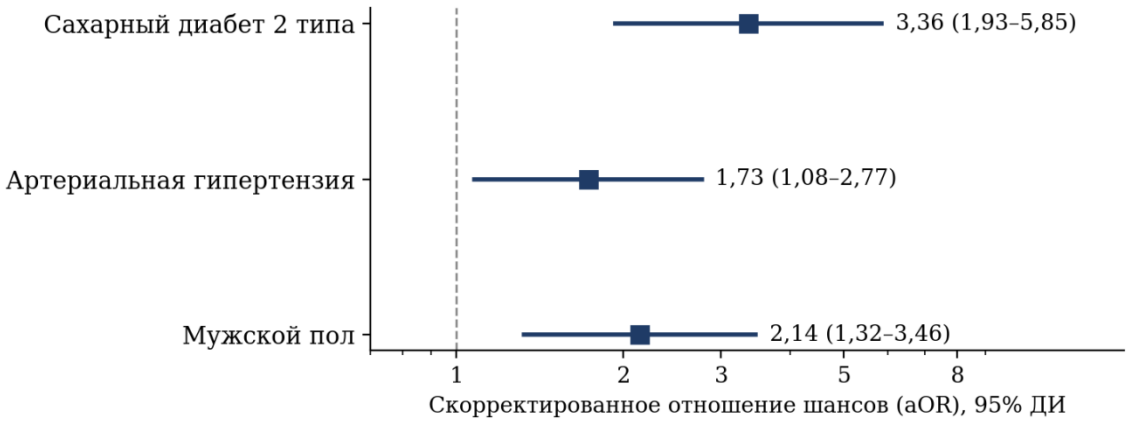


Рисунок 12 – График «форест-плот» для отношения шансов у ВИЧ-инфицированных пациентов с поражением и без поражения почек

Построенная многофакторная модель характеризовалась хорошей дискриминационной способностью: площадь под ROC-кривой составила AUC-ROC = 0,705 (95% CI: 0,649–0,759), что указывало на ее хорошая предсказательную ценность для выявления пациентов с риском поражения почек (Рисунок 13).

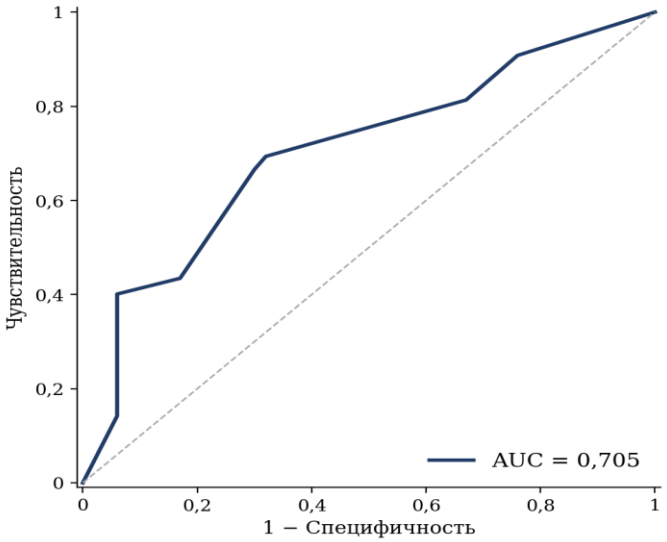


Рисунок 13 – ROC-кривая модели логистической регрессии для прогностической оценки выявления рисков у ВИЧ-инфицированных пациентов с поражением и без поражения почек (AUC-ROC = 0,705)

Таким образом, мужской пол, сахарный диабет 2 типа и артериальная гипертензия выступили ведущими предикторами поражения почек. При многофакторном логистическом регрессионном анализе все три показателя подтвердили статус независимых предикторов поражения почек: aOR для СД 2 типа составил 3,36 (95% CI: 1,93–5,85; p<0,001), для АГ – 1,73 (95% CI: 1,08–2,77; p=0,023), для мужского пола – 2,14 (95% CI: 1,32–3,46; p=0,002). Высокая вирусная нагрузка (РНК ВИЧ >100 000 копий/мл) также продемонстрировала значимую однофакторную ассоциацию с поражением почек (80,5% против 56,0%; OR=3,24; 95% CI: 2,02–5,21; p<0,001). Построенная многофакторная модель обладала хорошей дискриминационной способностью (AUC-ROC=0,705), что подтверждает её прогностическую ценность для выявления пациентов с риском поражения почек при ВИЧ-инфекции.

4.1.3. Сравнительная характеристика лабораторных предикторов у пациентов с ВИЧ-инфекцией с поражением и без поражения почек по данным аутопсии

Для оценки прогностического риска у пациентов с ВИЧ-инфекцией и летальным исходом проведен сравнительный анализ лабораторных показателей в трех группах: пациенты с поражением почек вследствие вторичных заболеваний (n=81), пациенты с поражением почек на фоне генерализованных бактериальных осложнений (n=158; полный комплекс лабораторных данных при поступлении был доступен у 158 из 278 пациентов с поражением почек на фоне генерализованных бактериальных осложнений) и группа сравнения – пациенты без поражения почек (n=100) (Таблица 9–12).

Таблица 9 – Показатели общего анализа крови и индексов системного воспаления у пациентов с ВИЧ-инфекцией с летальным исходом с поражением и без поражения почек

Показатель	**Пациенты с поражением почек вследствие вторичных заболеваний (n=81), №1**	**Пациенты с поражением почек на фоне развития осложнений (n=158), №2**	**Пациенты без поражения почек (n=100), №3**	**p (KW/χ^2)**	**$p_{1–2}$**	**$p_{1–3}$**	**$p_{2–3}$**
Гемоглобин, г/л (Me [Q25; Q75])	103,0 [84,0; 120,0]	104,0 [84,0; 125,0]	101,0 [80,0; 125,0]	0,887	1,000	1,000	1,000
Эритроциты, $\times10^{12}$/л (Me [Q25; Q75])	3,5 [2,9; 4,0]	3,5 [2,8; 4,1]	3,4 [2,8; 4,1]	0,890	1,000	1,000	1,000
Тромбоциты, $\times10^{9}$/л (Me [Q25; Q75])	145,0 [80,0; 228,0]	151,0 [78,2; 244,0]	138,5 [88,0; 221,0]	0,963	1,000	1,000	1,000
Лейкоциты, $\times10^{9}$/л (Me [Q25; Q75])	6,1 [3,9; 10,3]	7,2 [4,5; 13,2]	8,4 [5,0; 12,4]	0,049	0,318	0,035	0,919

Продолжение Таблицы 9

Нейтрофилы (абс.), ×10⁹/л (Me [Q25; Q75])	4,9 [1,9; 7,2]	4,7 [2,9; 8,1]	6,4 [3,3; 10,2]	0,015	1,000	0,027	0,052
Лимфоциты (абс.), ×10⁹/л (Me [Q25; Q75])	0,6 [0,3; 1,3]	0,9 [0,4; 1,5]	0,9 [0,5; 1,5]	0,017	0,060	0,016	1,000
Моноциты (абс.), ×10⁹/л (Me [Q25; Q75])	0,4 [0,2; 0,6]	0,5 [0,2; 0,8]	0,5 [0,3; 0,8]	0,024	0,081	0,020	1,000
СОЭ, мм/ч (Me [Q25; Q75])	30,0 [15,0; 50,0]	21,0 [13,2; 45,0]	36,0 [16,5; 52,0]	0,094	0,937	1,000	0,092
НЛИ (Me [Q25; Q75])	6,8 [3,4; 14,2]	5,9 [2,9; 12,8]	7,8 [3,1; 14,2]	0,537	1,000	1,000	0,947
МЛИ (Me [Q25; Q75])	0,5 [0,4; 0,8]	0,5 [0,3; 1,0]	0,5 [0,3; 0,9]	0,997	1,000	1,000	1,000
ТЛИ (Me [Q25; Q75])	229,8 [112,1; 430,0]	191,5 [82,7; 352,1]	180,4 [85,0; 314,4]	0,184	0,477	0,208	1,000
СИВ (Me [Q25; Q75])	903,4 [362,7; 2635,0]	857,3 [315,4; 1940,8]	1028,3 [337,0; 2381,5]	0,761	1,000	1,000	1,000
Примечание: p-значимость различий показателей у пациентов всех трех групп; p1-2 – значимость различий показателей у пациентов 1-ой и 2-ой групп; p1-3 – значимость различий показателей у пациентов 1-ой и 3-ей групп; p2-3 – значимость различий показателей у пациентов 2-ой и 3-ей групп. Me [Q25; Q75] – медиана [25%; 75%]; * – значимые различия (p≤0,05).							

Медиана уровня лейкоцитов крови у пациентов с поражением почек вследствие вторичных заболеваний была ниже, чем в группе сравнения: 6,1 [3,9; 10,3] ×10⁹/л против 8,4 [5,0; 12,4] ×10⁹/л ($p_{1–3}$=0,035; p KW=0,049), при отсутствии значимых различий между группами пациентов с поражением почек на фоне вторичных заболеваний и бактериальных осложнений ($p_{1–2}$=0,318) и между группой пациентов с поражением почек вследствие бактериальных осложнений и группой

сравнения ($p_{2–3}$=0,919) (Таблица 9). Медиана уровня абсолютного числа лимфоцитов крови была ниже у пациентов с поражением почек вследствие вторичных заболеваний по сравнению с пациентами группы сравнения: 0,6 [0,3; 1,3] ×10⁹/л против 0,9 [0,5; 1,5] ×10⁹/л ($p_{1–3}$=0,016; p KW=0,017), тогда как различия между группой с вторичными заболеваниями и группой бактериальных осложнений ($p_{1–2}$=0,060) и между группой бактериальных осложнений и группой сравнения ($p_{2–3}$=1,000) не достигли пороговой значимости.

Медиана уровня моноцитов крови у пациентов с поражением почек вследствие вторичных заболеваний также была ниже, чем в группе сравнения: 0,4 [0,2; 0,6] ×10⁹/л против 0,5 [0,3; 0,8] ×10⁹/л ($p_{1–3}$=0,020; p KW=0,024); между группой вторичных заболеваний и группой бактериальных осложнений ($p_{1–2}$=0,081) и между группой бактериальных осложнений и группой сравнения ($p_{2–3}$=1,000) значимых различий не было выявлено. Показатели нейтрофильно-лимфоцитарного индекса (НЛИ), тромбоцитарно-лимфоцитарного индекса (ТЛИ), моноцито-лимфоцитарного индекса (МЛИ) и индекса системного иммунного воспаления (СИВ) были статистически сопоставимы во всех трёх группах (p=0,537), (p=0,184), (p=0,997) соответственно, p=0,761.

Таблица 10 – Показатели биохимического анализа крови у пациентов с ВИЧ-инфекцией с летальным исходом с поражением и без поражения почек

Показатель	**Пациенты с поражением почек вследствие вторичных заболеваний (n=81) №1**	**Пациенты с поражением почек на фоне развития осложнений (n=158) №2**	**Пациенты без поражения почек (n=100) №3**	**p (KW/ χ^2)**	**$p_{1–2}$**	**$p_{1–3}$**	**$p_{2–3}$**
Креатинин, мкмоль/л (Me [Q25; Q75])	102,6 [67,0; 227,9]	88,8 [63,1; 148,4]	91,1 [69,0; 160,2]	0,399	0,613	1,000	1,000
СКФ, мл/мин/1,73 м² (Me [Q25; Q75])	75,5 [30,8; 115,1]	93,8 [44,5; 115,4]	93,3 [47,2; 116,6]	0,178	0,556	0,163	1,000

Продолжение Таблицы 10

Мочевина, ммоль/л (Me [Q25; Q75])	6,4 [4,7; 11,1]	8,4 [5,3; 15,5]	8,6 [6,0; 13,7]	0,029	0,081	0,030	1,000
Альбумин, г/л (Me [Q25; Q75])	26,9 [22,4; 32,0]	26,0 [21,0; 31,8]	26,8 [21,9; 33,0]	0,668	1,000	1,000	1,000
Общий белок (Me [Q25; Q75])	61,0 [50,2; 71,4]	63,0 [54,9; 73,0]	62,7 [56,4; 72,0]	0,360	0,503	0,823	1,000
АСТ, Ед/л (Me [Q25; Q75])	40,8 [25,5; 78,0]	27,8 [16,4; 45,9]	53,9 [29,0; 97,5]	<0,001	<0,001	0,368	<0,001
АЛТ, Ед/л (Me [Q25; Q75])	24,0 [13,5; 41,4]	52,2 [28,2; 90,2]	26,1 [17,7; 52,8]	<0,001	<0,001	0,537	<0,001
Общий билирубин, мкмоль/л (Me [Q25; Q75])	11,2 [8,7; 21,3]	13,8 [8,2; 31,3]	13,8 [8,7; 23,1]	0,654	1,000	1,000	1,000
ЛДГ, Ед/л (Me [Q25; Q75])	332,0 [210,0; 611,0]	317,5 [187,0; 479,6]	309,0 [212,0; 496,5]	0,201	0,201	1,000	1,000
ЩФ, Ед/л (Me [Q25; Q75])	110,0 [66,0; 173,0]	91,1 [65,5; 162,0]	98,5 [68,3; 164,5]	0,453	0,633	1,000	1,000
ГГТ, Ед/л (Me [Q25; Q75])	75,4 [35,5; 261,7]	62,5 [29,9; 147,4]	61,2 [28,9; 152,8]	0,591	1,000	0,992	1,000
Глюкоза, ммоль/л (Me [Q25; Q75])	5,1 [4,2; 6,2]	5,2 [4,4; 6,6]	5,1 [4,5; 7,2]	0,752	1,000	1,000	1,000
Общий холестерин, ммоль/л (Me [Q25; Q75])	2,9 [2,2; 3,8]	2,8 [1,9; 4,3]	2,8 [2,0; 4,2]	0,952	1,000	1,000	1,000
Мочевая кислота, мкмоль/л (Me [Q25; Q75])	250,0 [150,0; 390,0]	290,0 [222,5; 386,0]	260,0 [207,8; 350,8]	0,060	0,069	1,000	0,460

Продолжение Таблицы 10

СРБ, мг/л (Me [Q25; Q75])	83,9 [19,8; 161,0]	92,9 [23,0; 149,5]	84,8 [37,5; 191,7]	0,503	1,000	0,731	1,000
Натрий, ммоль/л (Me [Q25; Q75])	135,0 [130,0; 138,0]	132,0 [128,0; 138,0]	135,0 [130,0; 139,0]	0,066	0,451	1,000	0,087
Калий, ммоль/л (Me [Q25; Q75])	3,8 [3,4; 4,5]	3,9 [3,4; 4,5]	3,9 [3,4; 4,6]	0,910	1,000	1,000	1,000
Ионизированный кальций, ммоль/л (Me [Q25; Q75])	1,1 [1,0; 1,1]	1,1 [1,0; 1,1]	1,1 [1,0; 1,2]	0,342	1,000	0,498	1,000
Примечание: p-значимость различий показателей у пациентов всех трех групп; p1-2 – значимость различий показателей у пациентов 1-ой и 2-ой групп; p1-3 — значимость различий показателей у пациентов 1-ой и 3-ей групп; p2-3 – значимость различий показателей у пациентов 2-ой и 3-ей групп. Me [Q25; Q75] – медиана [25%; 75%]; * – значимые различия (p≤0,05).							

Уровень креатинина крови и СКФ не продемонстрировали межгрупповых различий (p=0,399 и p=0,178) (Таблица 10). Медиана мочевины крови в группе пациентов с поражением почек вследствие вторичных заболеваний была ниже по сравнению с пациентами группы без поражения почек: 6,4 [4,7; 11,1] ммоль/л против 8,6 [6,0; 13,7] ммоль/л ($p_{1–3}$=0,030), однако различия между группами пациентов с поражением почек вследствие вторичных заболеваний и бактериальных осложнений, а также между группой пациентов с поражением почек вследствие бактериальных осложнений и группой сравнения статистической значимости не достигли ($p_{1–2}$=0,081; $p_{2–3}$=1,000; p KW=0,029).

Медиана уровня АЛТ крови была выше у пациентов с поражением почек на фоне генерализованных бактериальных осложнений – 52,2 [28,2; 90,2] Ед/л – по сравнению с пациентами с поражением почек вследствие вторичных заболеваний (24,0 [13,5; 41,4] Ед/л) и пациентами группы сравнения (26,1 [17,7; 52,8] Ед/л).

Таблица 11 – Уровни протеинурии у пациентов с ВИЧ-инфекцией с летальным исходом с поражением и без поражения почек

Показатель	**Пациенты с поражением почек вследствие вторичных заболеваний (n=81) №1**	**Пациенты с поражением почек на фоне развития осложнений (n=158) №2**	**Пациенты без поражения почек (n=100) №3**	**p (KW/χ^2)**	**p_{1-2}**	**p_{1-3}**	**p_{2-3}**
Протеинурия ≤1 г/л, n (%)	31 (38,3%)	103 (65,2%)	22 (22,0%)	<0,001	<0,001	0,050	<0,001
Протеинурия >1 г/л, n (%)	50 (61,7%)	55 (34,8%)	0 (0,0%)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Примечание: p-значимость различий показателей у пациентов всех трех групп; p1-2 – значимость различий показателей у пациентов 1-ой и 2-ой групп; p1-3 – значимость различий показателей у пациентов 1-ой и 3-ей групп; p2-3 – значимость различий показателей у пациентов 2-ой и 3-ей групп; * – значимые различия (p≤0,05).							

Наиболее выраженные различия между группами установлены при анализе степени протеинурии (Таблица 11). Выраженная протеинурия (>1 г/л) преобладала у пациентов с поражением почек вследствие вторичных заболеваний, составив 61,7%, что превышало аналогичный показатель у пациентов с поражением почек на фоне генерализованных бактериальных осложнений – 34,8% (p_{1-2}<0,001); в группе сравнения выраженная протеинурия не зарегистрирована (p_{1-3}<0,001; p_{2-3}<0,001). Напротив, умеренная протеинурия (≤1 г/л) чаще выявлялась у пациентов с поражением почек на фоне генерализованных бактериальных осложнений – 65,2% – по сравнению с пациентами группы вторичных заболеваний и группы сравнения: 38,3% и 22,0% соответственно (p_{1-2}<0,001; p_{2-3}<0,001; p_{1-3}=0,050).

Таблица 12 – Показатели иммунологического и вирусологического статуса у пациентов с ВИЧ-инфекцией с летальным исходом с поражением и без поражения почек

Показатель	**Пациенты с поражением почек вследствие вторичных заболеваний (n=81) №1**	**Пациенты с поражением почек на фоне развития осложнений (n=158) №2**	**Пациенты без поражения почек (n=100) №3**	**p (KW/ χ^2)**	**p_{1-2}**	**p_{1-3}**	**p_{2-3}**
РНК ВИЧ, копий/мл (Me [Q25; Q75])	270 889 [169 835; 381 820]	205 086 [205 086; 294 734]	205 086 [89 324; 305 596]	0,002	0,030	0,002	0,369
РНК ВИЧ >100 000 копий/мл, n (%)	70 (86,4%)	139 (88,0%)	73 (73,0%)	0,005	1,000	0,083	0,007
$CD4^+$, клеток/мкл (Me [Q25; Q75])	43,0 [10,0; 90,0]	30,0 [8,0; 107,0]	44,0 [15,0; 107,0]	0,365	1,000	1,000	0,476
$CD4^+ \leq 50$ клеток/мкл, n (%)	42 (51,9%)	93 (58,9%)	53 (53,0%)	0,494	0,903	1,000	1,000
$CD4^+$ 51–200 клеток/мкл, n (%)	39 (48,1%)	65 (41,1%)	44 (44,0%)	0,584	0,903	1,000	1,000
$CD4^+ >200$ клеток/мкл, n (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (3,0%)	0,027	1,000	0,762	0,171
Примечание: p-значимость различий показателей у пациентов всех трех групп; p1-2 – значимость различий показателей у пациентов 1-ой и 2-ой групп; p1-3 – значимость различий показателей у пациентов 1-ой и 3-ей групп; p2-3 – значимость различий показателей у пациентов 2-ой и 3-ей групп. Me [Q25; Q75] – медиана [25%; 75%]; * – значимые различия ($p \leq 0,05$).							

По медиане абсолютного числа $CD4^+$-лимфоцитов статистически значимых различий между группами выявлено не было (Таблица 12). Во всех трех группах преобладала глубокая иммуносупрессия: уровень $CD4^+ \leq 50$ клеток/мкл зарегистрирован у 51,9% пациентов с поражением почек вследствие вторичных

заболеваний, у 58,9% пациентов с поражением почек на фоне генерализованных бактериальных осложнений и у 53,0% пациентов группы сравнения (p=0,494). Высокая вирусная нагрузка (РНК ВИЧ >100 000 копий/мл) с сопоставимой частотой регистрировалась у пациентов с поражением почек вследствие вторичных заболеваний и у пациентов с поражением почек на фоне генерализованных бактериальных осложнений – 86,4% и 88,0% соответственно ($p_{1–2}$=1,000), однако реже – в группе сравнения: 73,0% ($p_{2–3}$=0,007; $p_{1–3}$=0,083; p KW=0,005).

Таким образом, наиболее существенные различия установлены при анализе протеинурии. Выраженная протеинурия (>1 г/л) чаще регистрировалась у пациентов с поражением почек по сравнению с группой сравнения. Во всех группах регистрировалась глубокая иммуносупрессия и высокая вирусная нагрузка. Сходство лабораторных показателей отражает то, что пациенты всех трех групп представляли единую когорту пациентов с неблагоприятным исходом вне зависимости от характера патологии.

4.2. Анализ прогностических критериев риска неблагоприятного исхода у пациентов с ВИЧ-инфекцией и поражением почек

При анализе клинико-лабораторных данных у пациентов с ВИЧ-инфекцией и поражением почек с летальным (n=239) и без летального исхода (n=56) выявлено, что в обеих подгруппах преобладали пациенты мужского пола (63,2% и 73,2% соответственно, p=0,207). Возрастное распределение показало статистически значимые различия (p<0,001): в группе умерших пациентов средний возраст составлял 43,9±6,4 года против 32,5±6,1 года в группе выживших пациентов (Таблица 13) [163].

Таблица 13 – Характеристика пациентов с ВИЧ-инфекцией с поражением почек с летальным и без летального исхода

Критерий	**Пациенты с летальным исходом (n=239)**	**Пациенты без летального исхода (n=56)**	**p**
Мужской пол, n (%)	151 (63,2%)	41 (73,2%)	0,207
Возраст, лет (M±SD)	43,9 ± 6,4	32,5 ± 6,1	**<0,001***
Стадия ВИЧ-инфекции, n (%)			
3	5 (2,1%)	12 (21,4%)	**<0,001***
4А	4 (1,7%)	18 (32,1%)	
4Б	18 (7,5%)	8 (14,3%)	
4В	212 (88,7%)	18 (32,1%)	
Артериальная гипертензия, n (%)	137 (57,3%)	13 (23,2%)	**<0,001***
Хронический вирусный гепатит С, n (%)	97 (40,6%)	22 (39,3%)	0,858
Хронический вирусный гепатит В, n (%)	24 (10,0%)	1 (1,8%)	0,059
Хронический вирусный гепатит В+С, n (%)	42 (17,6%)	5 (8,9%)	0,154
Примечание: * – значимые различия (p≤0,05).			

При распределении по стадиям ВИЧ-инфекции в группе с летальным исходом по сравнению с пациентами без летального исхода подавляющее большинство имели стадию вторичных заболеваний с развитием синдрома приобретенного иммунного дефицита, 4В (88,7% против 32,1% соответственно. p<0,001) [163]. Хронический вирусный гепатит В (10,0% и 1,8%; p=0,059) и хронический гепатит смешанной этиологии В+С (17,6% и 8,9%; p=0,154) встречались с сопоставимой частотой в обеих группах, различия не достигли статистической значимости. Хронический вирусный гепатит С также выявлен с сопоставимой частотой в обеих группах: 40,6% у умерших и 39,3% у выживших

пациентов (p=0,858). Артериальная гипертензия чаще отмечена в группе умерших пациентов (57,3% против 23,2%; p<0,001) [163].

Показатели лабораторных данных в сравниваемых группах пациентов с ВИЧ-инфекцией представлены в Таблице 14.

Таблица 14 – Показатели лабораторных данных у пациентов с ВИЧ-инфекцией с поражением почек с летальным и без летального исхода

Критерий	**Пациенты с летальным исходом (n=239)**	**Пациенты без летального исхода (n=56)**	**p**
Гемоглобин, г/л (Me [Q25; Q75])	103,0 [84,0; 123,0]	119,5 [90,5; 128,5]	**0,032***
Эритроциты, $\times 10^{12}$/л (Me [Q25; Q75])	3,44 [2,65; 4,05]	3,47 [2,77; 4,16]	0,890
Тромбоциты, $\times 10^{9}$/л (Me [Q25; Q75])	145,0 [78,5; 240,5]	156,0 [111,8; 215,0]	0,592
Лейкоциты, $\times 10^{9}$/л (Me [Q25; Q75])	6,80 [4,25; 12,30]	6,13 [4,70; 7,65]	0,086
Нейтрофилы (абс.), $\times 10^{9}$/л (Me [Q25; Q75])	4,80 [2,60; 8,00]	3,58 [2,82; 4,55]	**0,015***
Лимфоциты (абс.), $\times 10^{9}$/л (Me [Q25; Q75])	0,77 [0,30; 1,42]	1,16 [0,75; 1,89]	**<0,001***
Моноциты (абс.), $\times 10^{9}$/л (Me [Q25; Q75])	0,40 [0,20; 0,71]	0,52 [0,39; 0,65]	0,053
СОЭ, мм/ч (Me [Q25; Q75])	24,0 [14,0; 49,0]	42,5 [30,0; 75,2]	**<0,001***
НЛИ (Me [Q25; Q75])	5,93 [2,96; 13,00]	2,79 [2,06; 4,31]	**<0,001***
МЛИ (Me [Q25; Q75])	0,51 [0,33; 1,00]	0,47 [0,23; 0,74]	0,082
ТЛИ (Me [Q25; Q75])	203,8 [87,4; 370,0]	134,6 [68,5; 170,7]	**0,008***
СИВ (Me [Q25; Q75])	873,2 [327,9; 2279,0]	430,7 [256,5; 713,5]	**<0,001***
СКФ, мл/мин/1,73 м² (Me [Q25; Q75])	79,6 [37,5; 110,8]	82,0 [39,5; 101,5]	0,895
Альбумин, г/л (Me [Q25; Q75])	26,0 [21,9; 31,9]	36,3 [29,8; 41,9]	**<0,001***
АСТ, Ед/л (Me [Q25; Q75])	30,4 [19,6; 55,8]	40,5 [29,2; 57,2]	**0,006***
АЛТ, Ед/л (Me [Q25; Q75])	37,6 [20,9; 76,0]	30,5 [23,2; 41,2]	0,142
СРБ, мг/л (Me [Q25; Q75])	89,3 [21,9; 158,1]	4,2 [2,5; 12,0]	**<0,001***
Протеинурия ≤1 г/л, n (%)	134 (56,1%)	43 (76,8%)	**0,007***

Продолжение Таблицы 14

Протеинурия >1 г/л, n (%)	105 (43,9%)	13 (23,2%)	**0,004***
$CD4^+$, клеток/мкл (Me [Q25; Q75])	35 [8; 103]	162 [47; 311]	**<0,001***
РНК ВИЧ, копий/мл (Me [Q25; Q75])	227 015 [178 144; 305 596]	140 500 [12 875; 436 500]	**<0,001***
Примечание: Me [Q25; Q75] – медиана [25%; 75%]; * – значимые различия (p≤0,05).			

При анализе показателей общего анализа крови статистически значимые межгрупповые различия выявлены по нескольким параметрам. Медиана гемоглобина в группе умерших была ниже – 103,0 [84,0; 123,0] г/л против 119,5 [90,5; 128,5] г/л у выживших (p=0,032). Медиана абсолютного числа лимфоцитов была значимо ниже у умерших пациентов: 0,77 [0,30; 1,42] $\times 10^9$/л против 1,16 [0,75; 1,89] $\times 10^9$/л (p<0,001). По уровням эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов и моноцитов крови статистически значимых различий между группами не выявлено (p=0,890; p=0,592; p=0,086; p=0,053 соответственно). Медиана уровня НЛИ в группе пациентов с летальным исходом была значимо выше: 5,93 [2,96; 13,00] против 2,79 [2,06; 4,31] у выживших (p<0,001). Медиана уровня ТЛИ составила 203,8 [87,4; 370,0] в группе умерших против 134,6 [68,5; 170,7] у выживших (p=0,008). По уровню МЛИ статистически значимых различий между группами не выявлено: 0,51 [0,33; 1,00] у умерших и 0,47 [0,23; 0,74] у выживших (p=0,082). Наибольшее межгрупповое различие зарегистрировано по значению СИВ: его медиана в группе умерших более чем вдвое превышала таковую у выживших – 873,2 [327,9; 2279,0] против 430,7 [256,5; 713,5] (p<0,001).

При оценке функции почек статистически значимых межгрупповых различий по уровню СКФ не выявлено: 79,6 [37,5; 110,8] мл/мин/1,73 м² у умерших и 82,0 [39,5; 101,5] мл/мин/1,73 м² у выживших (p=0,895). Распределение по степени протеинурии значимо различалось между группами: умеренная протеинурия (≤1 г/л) чаще выявлялась у выживших пациентов – 76,8% против 56,1% у умерших (p=0,007), в то время как выраженная протеинурия (>1 г/л) преобладала в группе умерших – 43,9% против 23,2% у выживших (p=0,004). Медиана уровня альбумина

крови в группе пациентов с летальным исходом была ниже: 26,0 [21,9; 31,9] г/л против 36,3 [29,8; 41,9] г/л (p<0,001). При сравнительном анализе биохимических маркеров статистически значимое различие выявлено по уровню С-реактивного белка: его медиана в группе умерших составила 89,3 [21,9; 158,1] мг/л против 4,2 [2,5; 12,0] мг/л у выживших (p<0,001). Статистически значимых различий в сравниваемых группах по уровню АЛТ и АСТ (p=0,142 и p=0,006, соответственно) не выявлено.

При оценке иммунологических данных в анализируемых группах установлены наиболее значимые межгрупповые различия. Медиана $CD4^+$-лимфоцитов в группе умерших была значимо ниже, чем в группе выживших: 35 [8; 103] клеток/мкл против 162 [47; 311] клеток/мкл (p<0,001). В группе пациентов с летальным исходом глубокая иммуносупрессия с уровнем $CD4^+$ ≤50 клеток/мкл зарегистрирована у 135 (56,5%) пациентов, уровень $CD4^+$ в диапазоне 51–200 клеток/мкл – у 104 (43,5%) пациентов; ни у одного из умерших уровень $CD4^+$-лимфоцитов не превышал 200 клеток/мкл. В группе выживших пациентов уровень $CD4^+$ ≤50 клеток/мкл выявлен у 15 (26,8%) пациентов, 51–200 клеток/мкл – у 17 (30,4%), тогда как у 24 (42,9%) пациентов уровень $CD4^+$-лимфоцитов превышал 200 клеток/мкл. Таким образом, у всех пациентов с летальным исходом отмечена тяжелая иммуносупрессия ($CD4^+$ ≤200 клеток/мкл). Высокая вирусная нагрузка (РНК ВИЧ >100 000 копий/мл) зарегистрирована у 87,9% умерших и у 53,6% выживших пациентов соответственно (p<0,001). Медиана уровня РНК ВИЧ в группе умерших была выше, чем в группе выживших: 227 015 [178 144; 305 596] копий/мл против 140 500 [12 875; 436 500] копий/мл (p<0,001) [163].

При однофакторном анализе лабораторных показателей у пациентов с ВИЧ-инфекцией и поражением почек статистически высокозначимую положительную ассоциацию с неблагоприятным исходом продемонстрировали высокая вирусная нагрузка РНК ВИЧ >100 000 копий/мл (OR=6,28; 95% CI: 3,27–12,06; p<0,001), снижение уровня $CD4^+$-лимфоцитов (уменьшение на каждые 10 клеток/мкл сопровождалось увеличением риска летального исхода на 10,5%) (OR=0,99; 95% CI: 0,98-0,99; p<0,001), снижение альбумина крови (каждое снижение на 1 г/л

сопровождалось увеличением риска неблагоприятного исхода на 11%) (OR=0,90; 95% CI: 0,86-0,94; p<0,001) и наличие артериальной гипертензии (OR=4,44; 95% CI: 2,27–8,69; p<0,001) (Таблица 15) [163].

Таблица 15 – Результаты однофакторного и многофакторного логистического регрессионного анализа предикторов летального исхода на выборке пациентов с летальным исходом (n=239) и без летального исхода (n=56)

Показатель	**OR (однофакт.)**	**95% CI**	**p**	**aOR (многофакт.)**	**95% CI**	**p**
$CD4^+$-лимфоциты (клеток/мкл)	0,99	[0,98; 0,99]	<0,001	0,99	[0,98; 0,99]	<0,001
Вирусная нагрузка >100 000 коп/мл	6,28	[3,27; 12,06]	<0,001	8,73	[3,10; 24,57]	<0,001
Альбумин (г/л)	0,90	[0,86; 0,94]	<0,001	0,90	[0,85; 0,94]	<0,001
Артериальная гипертензия	4,44	[2,27; 8,69]	<0,001	4,40	[1,51; 12,87]	0,007
Примечание: OR – отношение шансов; aOR – скорректированное отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.						

При многофакторном логистическом регрессионном анализе выявлены независимые предикторы неблагоприятного исхода (Рисунок 14).

Высокая вирусная нагрузка (>100 000 копий/мл) продемонстрировала наиболее мощную ассоциацию с неблагоприятным исходом: aOR=8,73 (95% CI: 3,10–24,57; p<0,001), что соответствует более чем 8-кратному увеличению вероятности летального исхода при высокой виремии.

Артериальная гипертензия выступила вторым по силе независимым предиктором неблагоприятного исхода с aOR=4,40 (95% CI: 1,51-12,87; p=0,007), что подчеркивает ее значимость как модифицируемого фактора риска.

Снижение уровня $CD4^+$-лимфоцитов являлось независимым предиктором летального исхода (aOR=0,99; 95% CI: 0,98-0,99; p<0,001): снижение их абсолютного числа на каждые 10 клеток/мкл сопровождалось увеличением шанса смерти примерно на 10,5% относительно предшествующего уровня.

Снижение уровня альбумина крови также являлось независимым предиктором: каждое уменьшение на 1 г/л сопровождалось увеличением риска неблагоприятного исхода на 11% (aOR=0,90; 95% CI: 0,85-0,94; p<0,001) [163].

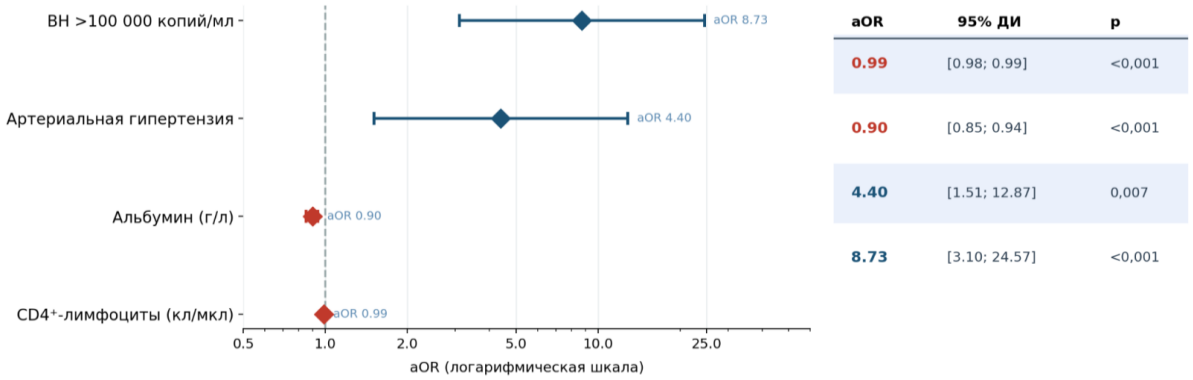


Рисунок 14 – График «форест-плот» для отношения шансов у ВИЧ-инфицированных пациентов с поражением почек с летальным и без летального исхода

Построенная многофакторная модель характеризовалась отличной дискриминационной способностью: площадь под ROC-кривой составила AUC-ROC=0,918 (95% CI: 0,856-0,964; p<0,001), что указывает на её высокую прогностическую ценность для стратификации риска неблагоприятного исхода у пациентов с ВИЧ-инфекцией с поражением почек (Рисунок 15).

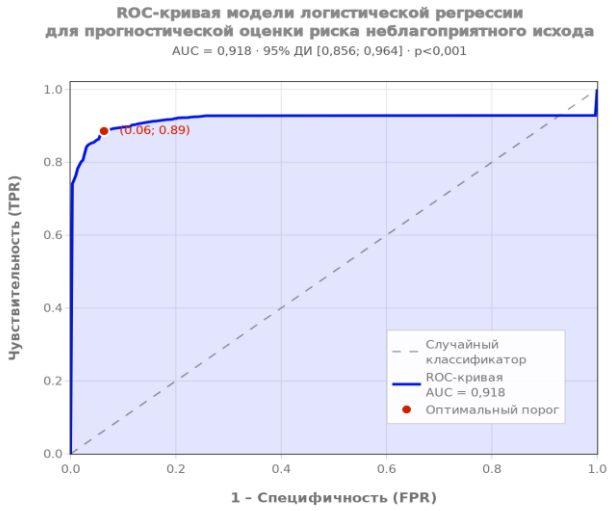


Рисунок 15 – ROC-кривая модели логистической регрессии для прогностической оценки риска неблагоприятного исхода у ВИЧ-инфицированных пациентов с поражением почек (AUC-ROC = 0,918)

На основании полученных коэффициентов логистической регрессии была сформулирована математическая модель для расчета индивидуальной вероятности летального исхода с применением линейного предиктора и формулы логистической функции.

Линейный предиктор (z) вычисляется по следующей формуле:

$z=4{,}776+1{,}700 \times ХВН+1{,}691 \times ХАГ-0{,}0134 \times XCD4-0{,}119 \times Xalb$, где

– $X_{ВН}$ - бинарная переменная: 1 при РНК ВИЧ >100 000 копий/мл, 0 – при РНК ВИЧ ≤100 000 копий/мл;

– $X_{АГ}$ - бинарная переменная: 1 при наличии артериальной гипертензии, 0 – при её отсутствии;

– X_{CD4} - абсолютное число $CD4^+$-лимфоцитов периферической крови (клеток/мкл);

– X_{alb} - уровень альбумина сыворотки крови (г/л).

Индивидуальная вероятность летального исхода (P) рассчитывается по формуле логистической функции: $P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$. При значении линейного предиктора $z \geq 1{,}67$ (соответствует вероятности летального исхода $P \geq 84{,}2\%$) прогнозируется высокий риск неблагоприятного исхода; при $z < 1{,}67$ – низкий риск.

На основании ROC-анализа установлено оптимальное пороговое значение вероятности летального исхода P = 84,2%, соответствующее максимуму индекса Юдена (J = 0,730). При $P \geq 84{,}2\%$ прогнозируется высокий риск летального исхода; при $P < 84{,}2\%$ – низкий риск. При данном пороговом значении модель характеризовалась чувствительностью 83,7% и специфичностью 89,3%.

Для удобства использования данной формулы разработан онлайн-калькулятор, расположенный по ссылке: https://hivkidneyrisk.netlify.app/

или QR-коду: .

Интерфейс онлайн-калькулятора для оценки вероятности летального исхода у пациентов с ВИЧ-инфекцией и поражением почек представлен на рисунке 16.

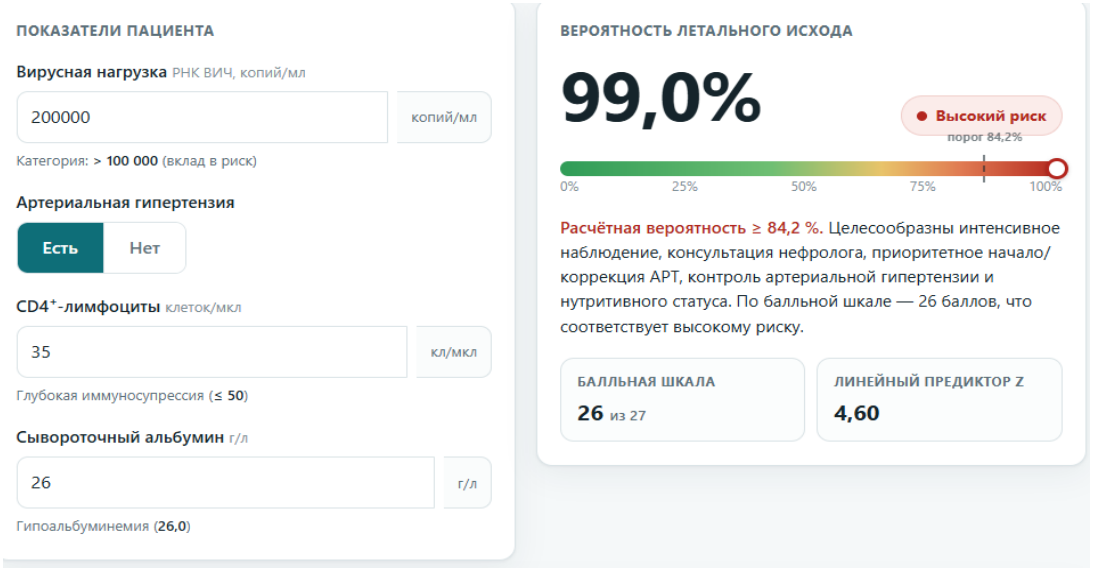


Рисунок 16 – Интерфейс онлайн-калькулятора для вероятности летального исхода у пациентов с ВИЧ-инфекцией и поражением почек

Для экспресс-оценки риска может использоваться упрощенная балльная шкала (Таблица 16), полученная пропорциональным преобразованием коэффициентов прогностической модели. Начисляемые за каждый предиктор баллы и референсные категории приведены в таблице, баллы суммируются. Сумма ≥ 17 баллов соответствует высокому риску летального исхода (порог вероятности P ≥ 84,2%). Соответствие суммы баллов и вероятности летального исхода представлено на номограмме (Рисунок 17).

Таблица 16 – Балльная шкала оценки риска летального исхода у пациентов с ВИЧ-инфекцией и поражением почек

Показатель	Категория	Баллы
Вирусная нагрузка	> 100 000 копий/мл	5
Артериальная гипертензия	Есть	5
CD4⁺-лимфоциты, кл/мкл	51–200	7
	≤ 50	11
Альбумин, г/л	28–34	3
	25–27	5
	< 25	6
Примечание: Референсные категории (вирусная нагрузка ≤ 100 000 копий/мл, отсутствие артериальной гипертензии, CD4⁺ > 200 кл/мкл, альбумин ≥ 35 г/л) соответствуют 0 баллам; сумма ≥ 17 баллов соответствует высокому риску (P ≥ 84,2 %).		

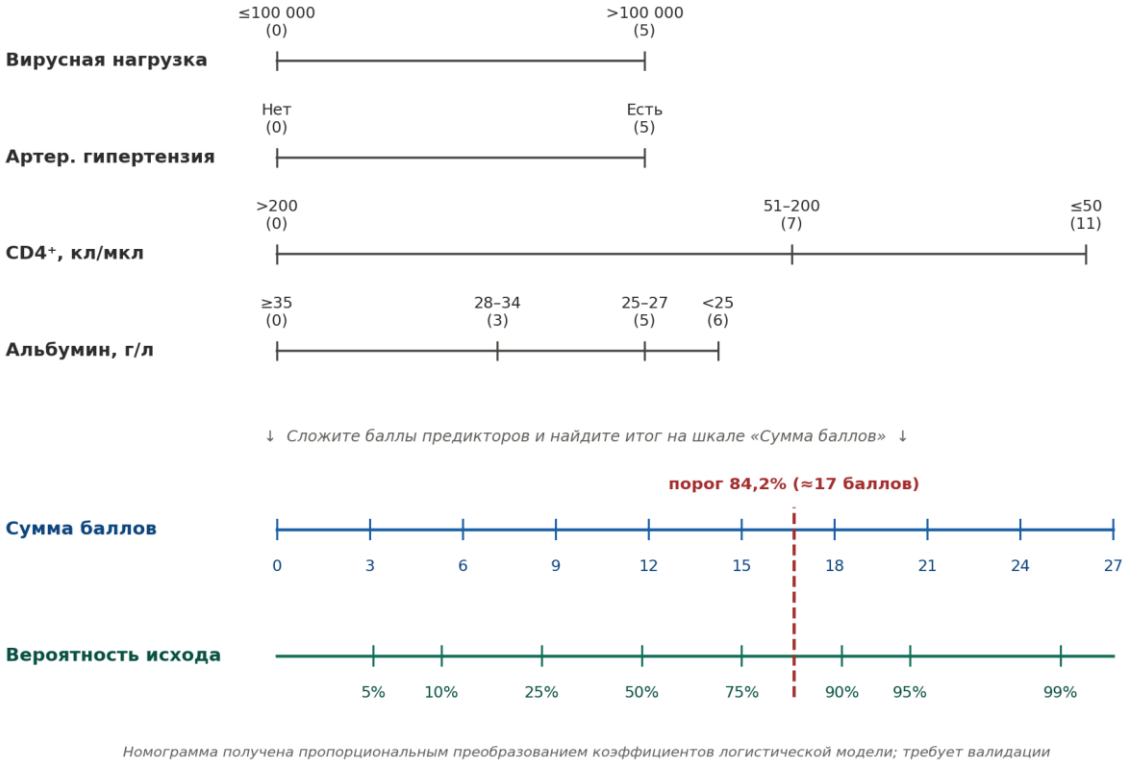


Рисунок 17 – Номограмма для оценки вероятности летального исхода у пациентов с ВИЧ-инфекцией и поражением почек

Для иллюстрации практического применения разработанной модели приведем два клинических примера:

Клинический пример №1. Пациент М., 53 лет, поступил в инфекционную клиническую больницу № 2 г. Москвы 19.10.2023 по направлению поликлиники с жалобами на выраженную общую слабость, желтушность склер и кожного покрова. ВИЧ-инфекция установлена в 2015 г., пациент состоял на учёте в МГЦ СПИД. На протяжении всего периода наблюдения антиретровирусную терапию не принимал. В анамнезе – хронический вирусный гепатит В+С с исходом в цирроз печени (класс С по шкале Чайлд-Пью), хронический панкреатит, гипертоническая болезнь. Пациент злоупотреблял алкоголем и табакокурением. За 2,5 месяца до настоящей госпитализации появилась желтушность кожного покрова. При поступлении состояние тяжелое. Температура тела 36,5°С. АД 90/60 мм рт. ст., ЧСС 75 уд/мин, ЧДД 18/мин, SpO_2 98%. Желтушность кожи, слизистой оболочки и склер глаз. Аускультативно дыхание жесткое, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, глухие.

Печень при пальпации не выступает из-под края реберной дуги. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный с обеих сторон. Диурез не нарушен. Лабораторные показатели, взятые при поступлении, отражены в Таблице 17.

Таблица 17 – Лабораторные показатели пациента М. при поступлении в стационар

Показатель	**Результат**	**Референсные значения**
Гемоглобин, г/л	119	126–166
Лейкоциты, × 10^9/л	17,1	4,0–9,0
Тромбоциты, × 10^9/л	38	150–400
Альбумин крови, г/л	19,8	34,0–50,0
Общий белок, г/л	52,7	64,0–83,0
Креатинин, мкмоль/л	258,0	71,0–115,0
СКФ (CKD-EPI), мл/мин/1,73 м²	23,4	>90
Мочевина крови, ммоль/л	37,5	1,7–8,3
Билирубин общий, мкмоль/л	331,6	0,0–17,0
Билирубин прямой, мкмоль/л	215,0	0,0–3,4
АЛТ, ЕД/л	249,3	0,0–40,0
АСТ, ЕД/л	467,6	0,0–37,0
ЛДГ, ЕД/л	887,0	230,0–460,0
ЩФ, ЕД/л	252,0	30,0–120,0
СРБ, мг/л	29,7	0,0–5,0
Прокальцитонин, нг/мл	2,0	0,00–0,50
$CD4^+$-лимфоциты, клеток/мкл	19	>500
Количество РНК ВИЧ, копий/мл	522525	-
Белок мочи, г/л	3	0-0,1

В связи с крайне тяжелым состоянием пациент был переведен в отделение интенсивной терапии. Проводилась комплексная терапия: инфузионная (NaCl 0,9%, раствор декстрозы), гепатопротективная (адеметионин 400 мг в/в, гептрал), антибактериальная (цефтриаксон 2 г в/в, левофлоксацин 500 мг в/в), гемостатическая (этамзилат 500 мг в/в, транексамовая кислота 1000 мг в/в), кортикостероидная (преднизолон 120 мг в/в, дексаметазон 8 мг в/в), вспомогательная вентиляция с подачей кислорода (ВПО). АРТ ввиду крайней тяжести состояния пациента не была начата.

Несмотря на проводимое комплексное лечение, состояние пациента прогрессивно ухудшалось: нарастала полиорганная недостаточность, АД

снизилось до 77/47 мм рт. ст., прогрессировала тромбоцитопения (тромбоциты 16 × 10^9/л), диурез снизился, менее 100 мл/ч. Развилась кома (ШКГ 8–7 баллов), 20.10.2023 в 06:40 констатирована остановка дыхания и кровообращения. Реанимационные мероприятия в течение 30 минут эффекта не дали. Зафиксирована биологическая смерть. Длительность госпитализации составила 1 день. При аутопсийном исследовании почек выявлены: полнокровие сосудов стромы и капилляров клубочков, выраженная дистрофия эпителия проксимальных канальцев, некронефроз, кровоизлияния – морфологическая картина острого канальцевого некроза в рамках печеночно-почечной недостаточности. В печени – строение нарушено за счет выраженного фиброза портальных трактов с формированием регенераторных узлов, крупновакуольная дистрофия гепатоцитов, пролиферация желчных протоков. В надпочечниках – цитомегаловирусный адреналит.

Патолого-анатомический диагноз: Основной: хронический вирусный гепатит В+С с исходом в цирроз печени. Конкурирующий: ВИЧ-инфекция, стадия 4В в фазе прогрессирования на фоне отсутствия АРТ. Вторичный: Генерализованная цитомегаловирусная инфекция с поражением пищевода, желудка, надпочечников, почек. Двусторонняя очаговая пневмония. Осложнение основного: Печеночно-почечная недостаточность. Паренхиматозная желтуха (общий билирубин 331,6 мкмоль/л). Некротический нефроз. Синдром портальной гипертензии: варикозное расширение вен пищевода, асцит (2000 мл), спленомегалия (400 г). Сопутствующий: Гипертензивная болезнь с преимущественным поражением сердца без застойной сердечной недостаточности: эксцентрическая гипертрофия миокарда (масса сердца 380 г, толщина стенки левого желудочка 1,7 см, правого желудочка 0,3 см); артериолосклеротический нефросклероз.

С использованием разработанной в настоящем исследовании многофакторной логистической регрессионной модели был выполнен расчёт вероятности неблагоприятного исхода для данного пациента

Исходные данные для расчёта:

– Вирусная нагрузка >100 000 копий/мл (*X*ВН = 1);

– Артериальная гипертензия присутствует (*X*АГ = 1);

– $CD4^+$-лимфоциты = 19 клеток/мкл;

– Альбумин = 19,8 г/л.

Расчет линейного предиктора:

$z = 4{,}776+1{,}700\times1+1{,}691\times1-0{,}0134\times19-0{,}119\times19{,}8 = 5{,}556$

Расчёт вероятности летального исхода:

$P = 1 / (1 + e^{-5{\cdot}556}) \times 100\% \approx 99{,}6\%$

Разработанная прогностическая модель определила у данного пациента вероятность летального исхода 99,6%, что существенно превышает пороговое значение отсечения ($P \geq 84{,}2\%$), соответствует фактическому неблагоприятному исходу и подтверждает высокую клиническую значимость модели.

Клинический пример №2. Пациент И., 45 лет, поступил в инфекционную клиническую больницу № 2 г. Москвы 30.04.2022 в экстренном порядке по направлению скорой медицинской помощи с жалобами на выраженную общую слабость и частый жидкий стул. Пациент без определенного места жительства, проживающий в Москве с 2013 г. С 13.04 по 29.04.2022 г. находился на стационарном лечении в ГКБ им. Е.О. Мухина по поводу пневмонии и выписан с клиническим выздоровлением. В ходе обследования в ГКБ им. Мухина ВИЧ-инфекция выявлена впервые. После выписки в течение 10 суток нарастала слабость, участился жидкий стул на фоне злоупотребления алкоголем – госпитализирован в ИКБ № 2. В анамнезе – хронический вирусный гепатит С, перенёс ножевое ранение спины. АРТ не получал (ВИЧ-инфекция выявлена впервые за 10 дней до настоящей госпитализации, длительность заболевания установить не представляется возможным). При поступлении состояние тяжелое. АД 100/70 мм рт. ст., ЧСС 80 уд/мин, ЧДД 22/мин, SpO_2 97%. Дыхание жесткое, хрипов нет. Тоны сердца приглушены. Живот мягкий, безболезненный при пальпации, участвует в акте дыхания; печень и селезенка не пальпируются. Лабораторные показатели, взятые при поступлении, отражены в Таблице 18.

Таблица 18 – Лабораторные показатели пациента И. при поступлении в стационар

Показатель	**Результат**	**Референсные значения**
Гемоглобин, г/л	73	126–166
Лейкоциты, × 10^9/л	3,6	4,0–9,0
Тромбоциты, × 10^9/л	231	150–400
Альбумин крови, г/л	16,3	34,0–50,0
Общий белок, г/л	40,1	64,0–83,0
Креатинин, мкмоль/л	548,0	71,0–115,0
СКФ (CKD-EPI), мл/мин/1,73 $м^2$	10,5	>90
Мочевина крови, ммоль/л	37,4	1,7–8,3
Билирубин общий, мкмоль/л	12,0	0,0–17,0
АЛТ, ЕД/л	16,1	0,0–40,0
АСТ, ЕД/л	37,4	0,0–37,0
ЛДГ, ЕД/л	299,7	230,0–460,0
СРБ, мг/л	97,8	0,0–5,0
Прокальцитонин, нг/мл	2,0	0,00–0,50
$CD4^+$-лимфоциты, клеток/мкл	54	>500
Количество РНК ВИЧ, копий/мл	498 041	-
Белок мочи, г/л	0,7	0-0,1

С 30.04 по 06.05.2022 г. проводилась интенсивная комплексная терапия: антибактериальная и противогрибковая терапия, инфузионная терапия, коррекция гипоальбуминемии путем введения растворов альбумина, оксигенотерапия, вазопрессорная поддержка, гепатопротекторная терапия. АРТ начата не была ввиду прогрессирующей полиорганной недостаточности. На фоне прогрессирующей полиорганной недостаточности 06.05.2022 г. констатирована биологическая смерть. Длительность госпитализации – 7 койко-дней. При аутопсийном исследовании почек выявлены массивные некрозы различных сроков давности с формированием острых и подострых абсцессов – морфологическая картина апостематозного нефрита (аутопсийный бак.посев – рост Candida tropicans, E.coli, Klebsiella pneumoniae).

Патолого-анатомический диагноз: Основной: ВИЧ-инфекция, стадия 4В в фазе прогрессирования на фоне отсутствия АРТ. Сопутствующие: Двусторонняя пневмония смешанной этиологии. Хронический вирусный гепатит смешанного генеза: С и алкогольный, с исходом в цирроз печени. Осложнения:

Гипоальбуминемия. Асцит (500мл). Печеночно-почечная недостаточность. Апостематозный пиелонефрит.

С использованием разработанной многофакторной логистической регрессионной модели выполнен ретроспективный расчет индивидуальной вероятности летального исхода. Исходные данные:

– Вирусная нагрузка: РНК ВИЧ = 498 041 копий/мл → *X*ВН = 1 (>100 000 копий/мл);

– Артериальная гипертензия: отсутствует → *X*АГ= 0;

– $CD4^+$-лимфоциты = 54 клеток/мкл;

– Альбумин = 16,3 г/л.

Расчет линейного предиктора: $z = 4{,}776 + 1{,}700 \times 1 + 1{,}691 \times 0 - 0{,}0134 \times 54 - 0{,}119 \times 16{,}3 = 3{,}812$.

Расчёт вероятности летального исхода: $P = 1 / (1 + e^{-3{,}812}) \times 100\% \approx$ **97,8%.**

Согласно прогностической модели, расчётная вероятность летального исхода составила 97,8%, что значительно превышает пороговое значение (84,2%) и подтверждает высокую клиническую значимость модели.

Оценка вероятности неблагоприятного исхода с использованием разработанной регрессионной модели проведена также в группе ВИЧ-инфицированных пациентов с поражением почек без летального исхода, имеющих полный набор лабораторных показателей, включенных в интегральную модель (n=36) (Таблица 19).

Таблица 19 – Индивидуальный прогноз риска летального исхода у выживших ВИЧ-инфицированных пациентов с поражением почек

№	**CD4, кл/мкл**	**Вирусная нагрузка, копий/мл**	**X_ВН**	**АГ**	**X_АГ**	**Альбумин, г/л**	**z**	**P, %**	**Риск летального исхода**
1	372	2 440	0	нет	0	21,0	-2,708	6,3	Низкий
2	153	2 440	0	нет	0	44,9	-2,617	6,8	Низкий
3	632	13 500	0	нет	0	49,5	-9,587	0,0	Низкий
4	186	1 000 000	1	нет	0	30,0	0,414	60,2	Низкий
5	168	78 000	0	нет	0	37,8	-1,976	12,2	Низкий
6	719	11 000	0	нет	0	57,3	-11,681	0,0	Низкий
7	132	11 000	0	нет	0	44,2	-2,249	9,5	Низкий

Продолжение Таблицы 19

8	98	11 000	0	нет	0	39,7	-1,257	22,2	Низкий
9	297	130 000	1	нет	0	24,2	-0,384	40,5	Низкий
10	676	456 000	1	нет	0	29,0	-6,033	0,2	Низкий
11	79	189 000	1	нет	0	38,3	0,861	70,3	Низкий
12	308	1 000 000	1	нет	0	36,1	-1,948	12,5	Низкий
13	227	21 100	0	АГ	1	33,1	-0,515	37,4	Низкий
14	32	1 500 000	1	нет	0	44,8	0,716	67,2	Низкий
15	16	7 110	0	нет	0	57,8	-2,315	9,0	Низкий
16	114	7 110	0	нет	0	33,3	-0,717	32,8	Низкий
17	224	3 680	0	АГ	1	42,0	-1,533	17,8	Низкий
18	4	50 379	0	АГ	1	41,9	1,426	80,6	Низкий
19	131	1 000 000	1	нет	0	30,0	1,151	76,0	Низкий
20	750	5 150	0	АГ	1	39,0	-8,224	0,0	Низкий
21	229	430 000	1	нет	0	33,7	-0,603	35,4	Низкий
22	34	10 500	0	нет	0	23,1	1,572	82,8	Низкий
23	323	252 000	1	АГ	1	36,2	-0,469	38,5	Низкий
24	156	66 000	0	АГ	1	41,4	-0,549	36,6	Низкий
25	41	344 000	1	нет	0	45,2	0,548	63,4	Низкий
26	5	73 500	0	нет	0	40,3	-0,087	47,8	Низкий
27	229	212 000	1	нет	0	59,8	-3,709	2,4	Низкий
28	4	643 000	1	нет	0	59,8	-0,694	33,3	Низкий
29	49	489 000	1	нет	0	38,7	1,214	77,1	Низкий
30	62	203 000	1	нет	0	33,9	1,611	83,4	Низкий
31	293	37 500	0	АГ	1	28,8	-0,886	29,2	Низкий
32	510	106 960	1	АГ	1	36,4	-2,999	4,7	Низкий
33	244	1 162 708	1	нет	0	27,0	-0,007	49,8	Низкий
34	154	4 960	0	нет	0	29,3	-0,774	31,6	Низкий
35	703	1 916	0	нет	0	31,6	-8,405	0,0	Низкий
36	35	19 845	0	нет	0	25,0	1,332	79,1	Низкий

Примечание: Линейный предиктор: z = 4,776 + 1,700·X_ВН + 1,691·X_АГ – 0,0134·CD4 – 0,119·Альбумин; индивидуальная вероятность летального исхода P = 100 / (1 + e^(−z)). X_ВН = 1 при РНК ВИЧ > 100 000 копий/мл, иначе 0; X_АГ = 1 при наличии артериальной гипертензии, иначе 0. Пороговое значение высокого риска P ≥ 84,2% (максимум индекса Юдена, J = 0,730).

Применение прогностической модели к пациентам с поражением почек без летального исхода показало, что у всех (100%) расчётная вероятность летального исхода была ниже порогового уровня (P < 84,2%; z < 1,67), что соответствует прогнозу низкого риска и согласуется с фактическим исходом во всех наблюдениях; специфичность модели в данной выборке составила 100%, что не противоречит значению, полученному при ее разработке (89,3%).

Таким образом, сравнительный анализ лабораторных данных пациентов с ВИЧ-инфекцией и поражением почек с летальным (n=239) и без летального исхода (n=56) позволил установить предикторы неблагоприятного исхода. Пациенты с летальным исходом характеризовались более выраженной иммуносупрессией – медиана $CD4^+$-лимфоцитов составила 35 [8; 103] клеток/мкл против 162 [47; 311] клеток/мкл ($p<0,001$) – и значимо более высокой вирусной нагрузкой ($p<0,001$), а также более глубокой гипоальбуминемией (26,0 [21,9; 31,9] г/л против 36,3 [29,8; 41,9] г/л; $p<0,001$) и выраженным системным воспалением, отраженным в более высоких значениях СРБ, НЛИ, ТЛИ и СИВ.

В многофакторной логистической регрессионной модели независимыми предикторами летального исхода у пациентов с ВИЧ-инфекцией и поражением почек явились: высокая вирусная нагрузка (РНК ВИЧ >100 000 копий/мл) (aOR=8,73), артериальная гипертензия (aOR=4,40), снижение уровня $CD4^+$-лимфоцитов и гипоальбуминемия (aOR=0,99 и aOR=0,90 соответственно). Модель продемонстрировала высокую прогностическую точность (AUC-ROC=0,918; чувствительность 83,7%, специфичность 89,3%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВИЧ-инфекция остается одной из наиболее значимых проблем здравоохранения. Несмотря на достигнутые успехи в лечении, ВИЧ-инфекция по-прежнему сопряжена с высоким риском развития полиорганной патологии и преждевременной смерти. Поражения почек у пациентов с ВИЧ-инфекцией выделяются как одни из наиболее значимых осложнений. Развитие почечной патологии при ВИЧ-инфекции обусловлено совокупностью факторов: прямым и опосредованным воздействием вируса на почечную ткань, хроническим иммуноопосредованным воспалением, нефротоксичностью антиретровирусной терапии, а также влиянием сопутствующих заболеваний. Выявление предикторов неблагоприятного исхода у пациентов с ВИЧ-инфекцией и поражением почек представляет практически значимую задачу, решение которой обеспечивает возможность выявлять группы высокого риска и совершенствовать лечебно-диагностическую тактику.

Проведенные исследования свидетельствуют о том, что неблагоприятное течение почечного поражения при ВИЧ-инфекции ассоциировано с иммунологическими и с социально-демографическими параметрами, а также с наличием сопутствующих заболеваний. Вместе с тем научные публикации по данной теме затрагивают преимущественно вопросы хронической болезни почек, тогда как факторы, определяющие неблагоприятный исход у этой категории больных, по-прежнему остаются недостаточно изученными.

Вышеизложенное представляет собой обоснование для проведения данной работы, цель которой оценить предикторы поражения почек у пациентов с ВИЧ-инфекцией и разработать прогностические критерии риска неблагоприятного исхода.

Для достижения указанной цели были поставлены следующие задачи:

1. Провести ретроспективный анализ частоты поражения почек у больных ВИЧ-инфекцией по данным секционных исследований за 2021–2023 гг.

2. Выявить особенности патоморфологических проявлений поражения почек по данным аутопсии при ВИЧ-инфекции.

3. Определить наиболее значимые предикторы развития неблагоприятного исхода у пациентов с ВИЧ-инфекцией с поражением почек по данным аутопсии.

4. Определить прогностическую значимость гематологических индексов системного воспаления при поражении почек у пациентов с ВИЧ-инфекцией и летальным исходом.

5. Разработать прогностическую модель риска неблагоприятного исхода у пациентов с ВИЧ-инфекцией и поражением почек.

Особенностью настоящего исследования является дизайн, основанный на комплексном анализе данных секционных исследований в сопоставлении с клинико-лабораторными параметрами, что позволит расширить современные представления о патогенезе поражения почек при ВИЧ-инфекции. В отечественной научной литературе до настоящего времени не проводились работы, в которых формирование основной группы осуществлялось бы на основании результатов аутопсии [17, 164].

Для выполнения поставленной задачи был проведен анализ 1787 историй болезней пациентов с ВИЧ-инфекцией с поражением почек за 2021–2023 гг. через систему ЕМИАС на базе ИКБ № 2 г. Москвы. На основании изучения протоколов патологоанатомического вскрытия пациентов с ВИЧ-инфекцией вовлечение почек установлено в 520 (29,1%) случаев, из которых в 81 (15,6%) – на фоне вторичных заболеваний, 278 (53,5%) – на фоне генерализованных бактериальных инфекций. Данные результаты согласуются с литературными данными, свидетельствующими о распространенности почечной патологии при ВИЧ-инфекции в 20–30% случаев [17, 20]. С учетом критериев невключения, эти пациенты составили основную группу для дальнейшего сравнительного анализа (n=359). В 87,7% (n=315/359) случаев диагностирована стадия вторичных заболеваний, 4В.

При анализе аутопсий выявлено, что патоморфологическая картина поражения почек у пациентов с ВИЧ-инфекцией (n=359) характеризовалась полиморфизмом, представляющим собой комбинацию универсальных

неспецифических ишемически-токсических повреждений (некронефроз, дистрофия канальцев) и специфических изменений, детерминированных характером оппортунистического заболевания. В структуре осложнений ведущее место занимали апостематозный нефрит (37,0%), острый канальцевый некроз (34,2%) и острый тубулоинтерстициальный нефрит (28,8%), развитие которых тесно ассоциировано с септическими состояниями, полиорганной недостаточностью и глубокой иммуносупрессией ($CD4^+$-лимфоциты <50 клеток/мкл). Полученный спектр морфологических изменений согласуется с данными D'Agati [29], описавших ишемически-токсический механизм повреждения канальцевого эпителия как поражение почек у пациентов с ВИЧ-инфекцией, а также с обобщенными данными D. Wyatt и P. Klotman о преобладании тубулоинтерстициальных форм поражения почек в когортах умерших ВИЧ-инфицированных пациентов [23, 27].

На основании изучения спектра оппортунистических заболеваний у пациентов с ВИЧ-инфекцией и поражением почек (n=81) установлено, что доминирующей патологией была генерализованная цитомегаловирусная инфекция – 64,2% (n=52/81), что согласуется с результатами секционных исследований по данным литературы, в которых также отмечена ведущая роль этой инфекции при глубокой иммуносупрессии [7, 11]. Так, полученные данные соответствуют результатам ранее опубликованного отечественного патологоанатомического исследования [125], в котором при исследовании умерших ВИЧ-инфицированных пациентов ЦМВ-поражение надпочечников выявлено у 49,4% больных, а в 88,1% случаев ЦМВИ носила генерализованный характер. При этом у 92,9% пациентов с ЦМВ-поражением уровень $CD4^+$-лимфоцитов был менее 50 клеток/мкл (в среднем 24,0±0,2 клеток/мкл). В нашем исследовании медиана $CD4^+$-лимфоцитов у умерших пациентов с ЦМВ-нефритом составила 35 [8; 103] клеток/мкл. Отмеченные в настоящем исследовании особенности спектра оппортунистических заболеваний – высокая частота поражения почек на фоне ЦМВИ – отличаются от данных исследования М.М. Гаджикулиевой [17], согласно которым преобладало поражение почек на фоне генерализованного туберкулеза (62,1%). Исключение

пациентов с туберкулезом из текущего исследования обусловлено организационными особенностями сбора данных: согласно приказу Департамента здравоохранения города Москвы от 18.04.2023 №377, проведение вскрытий всех тел умерших от туберкулеза осуществляется на базе ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ». Это исключало возможность сбора и анализа аутопсийного материала на базе ИКБ №2 г. Москвы.

Анализ патоморфологической картины показал, что поражение почек при ВИЧ-инфекции на стадии вторичных заболеваний характеризуется сочетанием универсальных неспецифических и специфических изменений. К неспецифическим изменениям, выявленным у подавляющего большинства умерших, отнесены дистрофия эпителия канальцев (100%), некронефроз (96,3%) и полнокровие сосудов с геморрагиями (100%), отражающие тяжелое ишемически-токсическое повреждение почечной паренхимы в условиях сепсиса и синдрома полиорганной дисфункции. Специфические изменения – очаговая и диффузная лимфогистиоцитарная инфильтрация стромы (75,3%), наличие специфических возбудителей (19,8%) и опухолевая инфильтрация паренхимы (13,6%) – определялись характером основного оппортунистического заболевания. При цитомегаловирусной инфекции – сочетанием массивного некронефроза с диффузной лимфогистиоцитарной инфильтрацией и наличием цитомегалических клеток, при нетуберкулезном микобактериозе – кислотоустойчивыми микобактериями в цитоплазме макрофагов, при лимфомах – инфильтрацией паренхимы атипичными лимфоидными клетками с деструкцией почечных структур, при инвазивных микозах – элементами грибов (псевдогифы Aspergillus spp., инкапсулированные дрожжевые клетки Cryptococcus neoformans). Полученные результаты позволяют рассматривать острый канальцевый некроз как основной морфологический субстрат острого повреждения почек у данной категории пациентов, закономерно развивающийся на фоне системной гемодинамической нестабильности.

Ключевая роль глубины иммуносупрессии в формировании спектра почечной патологии подтверждается несколькими наблюдениями.

Во-первых, у всех пациентов с поражением почек на фоне вторичных заболеваний (n=81) зарегистрирована тяжелая иммуносупрессия ($CD4^+$ <200 клеток/мкл), при этом у 52% число $CD4^+$-лимфоцитов не превышало 50 клеток/мкл.

Во-вторых, риск развития апостематозного нефрита значимо возрастал при снижении уровня $CD4^+$-лимфоцитов <50 клеток/мкл (OR=3,2; 95% CI: 1,8–5,7), что указывает на тесную связь гнойно-септического поражения почек с глубиной иммунодефицита.

В-третьих, отсутствие статистически значимых различий по возрасту позволяет рассматривать именно степень иммуносупрессии, а не возраст пациента, в качестве определяющего фактора характера почечного поражения на стадии вторичных заболеваний.

Помимо доминирующей генерализованной цитомегаловирусной инфекции (64,2%), в структуре оппортунистических заболеваний с поражением почек выявлены злокачественные новообразования (13,6%; неходжкинские и ВИЧ-ассоциированные лимфомы, лимфома Ходжкина, плазмобластная лимфома, генерализованная форма саркомы Капоши), нетуберкулезный микобактериоз (8,6%) и микозы (криптококкоз, инвазивный аспергиллез, пневмоцистоз), что отражает широту морфологического спектра почечного поражения у умерших пациентов с ВИЧ-инфекцией.

При сравнительном анализе факторов риска у пациентов с ВИЧ-инфекцией с поражением (n=359) и без поражения почек (n=100) по данным аутопсии выявлен ряд значимых предикторов развития нефропатий. При анализе немодифицируемых факторов риска в группе пациентов с поражением почек отмечалась достоверно большая доля лиц мужского пола (75,2 против 54%; $p < 0,001$). Преобладание лиц мужского пола согласуется с данными литературы, указывающими на более тяжелое течение ВИЧ-инфекции и связанных с ней осложнениями у мужчин по сравнению с женщинами. Согласно мета-анализу [25], опубликованному в 2024 г., мужской пол был выявлен как независимый фактор, ассоциированный с поражением почек у ВИЧ-инфицированных пациентов. Влияние мужского пола на риск поражения почек в том числе документирован в мета-анализе M. Ekrikpo и

соавт. [114]. Помимо немодифицируемых, выявлены и модифицируемые факторы риска. Установлено, что частота артериальной гипертензии (АГ) в основной группе превышала показатели группы сравнения. При этом наличие АГ ассоциировалось с маргинальным увеличением вероятности развития почечной патологии в 1,57 раза (OR =1,57; 95% CI: 1,00–2,47; p=0,063). Данные результаты согласуются с исследованиями, продемонстрировавшими, что у ВИЧ-инфицированных пациентов АГ является значимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, причем относительно развития инфаркта миокарда ее неблагоприятные эффекты могут быть даже больше именно при наличии ВИЧ-инфекции (OR 1,7; 95% CI: 1,44–2,01 против 1,35; 95% CI: 1,22–1,51; p=0,017) [80]. Ранее в ряде исследований подчеркивалась возросшая роль метаболических и сердечно-сосудистых нарушений в повреждении почек [80]. Наши данные согласуются с этими наблюдениями: сопутствующая сердечно-сосудистая патология, в частности гипертоническая болезнь, выступает существенным фактором риска развития поражения почек. Кроме того, сахарный диабет 2 типа продемонстрировал еще более сильную ассоциацию с поражением почек (OR=3,67; 95% CI: 2,13–6,30; p < 0,001), что подтверждает взгляд на диабет как на один из важнейших предикторов почечной патологии. По данным зарубежных исследований, сочетание ВИЧ-инфекции и СД 2 типа оказывает аддитивный эффект на риск развития поражений почек [11, 15]. Известно, что метаболические нарушения при ВИЧ-инфекции (инсулинорезистентность, нарушения углеводного обмена), а также прямое диабетическое поражение сосудов и клубочков могут значительно ухудшать функцию почек. Патогенетической основой диабетического поражения почек служит повреждение клубочкового фильтрационного аппарата вследствие персистирующей гипергликемии, что у пациентов с ВИЧ-инфекцией ассоциируется с более быстрым прогрессированием хронической болезни почек со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) < 45 мл/мин/1,73 м2 относительно лиц без ВИЧ-инфекции [21]. В нашем исследовании наличие СД почти в четыре раза повышало риск развития тяжелого поражения почек. У подавляющего большинства пациентов выявлен тяжелый иммунодефицит ($CD4^{+}$<

200 клеток/мкл). Это согласуется с данными о том, что высокая виремия при низком уровне $CD4^+$-лимфоцитов может быть предрасполагающим фактором развития поражений почек при ВИЧ-инфекции [125]. Согласно нашему исследованию, уровень РНК ВИЧ > 100 000 копий/мл наблюдался достоверно чаще в группе пациентов с поражением почек (80,5 против 56,0%; $\chi 2 = 25,31$; $p < 0,0001$), что отражалось в высокой ассоциативной мере с риском развития поражения почек (OR = 3,24; 95% CI: 2,02–5,21). При многофакторном логистическом регрессионном анализе наиболее сильную ассоциацию продемонстрировал сахарный диабет 2 типа (aOR = 3,36; 95% CI: 1,93–5,85; $p < 0,001$); независимыми предикторами также явились артериальная гипертензия (aOR = 1,73; 95% CI: 1,08–2,77; $p = 0,023$) и мужской пол (aOR = 2,14; 95% CI: 1,32–3,46; $p = 0,002$).

Построенная многофакторная модель характеризовалась хорошей дискриминационной способностью (AUC-ROC = 0,705; 95% CI: 0,649–0,759), что подтверждает её прогностическую ценность для выделения пациентов группы риска поражения почек. Таким образом, выявление перечисленных предикторов развития поражения почек подтверждает необходимость комплексного подхода к ведению ВИЧ-инфицированных пациентов. Контроль артериального давления и сахарного диабета должны рассматриваться как важная составляющая профилактики поражений почек. Дальнейшие исследования необходимы для уточнения причинно- следственных связей и разработки эффективных стратегий снижения риска почечных осложнений при ВИЧ-инфекции.

В ходе исследования был установлен ряд факторов, ассоциированных с неблагоприятным исходом у ВИЧ-инфицированных пациентов с поражением почек. Средний возраст в группе умерших составил 43,9 ± 6,4 года против 32,5 ± 6,1 года в группе выживших ($p < 0,001$). Выявленная закономерность согласуется с данными литературы, указывающими на то, что возраст является независимым предиктором неблагоприятного исхода [5]. Достоверное преобладание стадии 4B в группе умерших по сравнению с группой выживших (88,7 против 32,1%; $p < 0,001$) подтверждает данные исследований о том, что развитие неблагоприятного исхода

у пациентов с ВИЧ-инфекцией и поражением почек связано с глубиной иммуносупрессии и степенью активности вирусной репликации [22, 133].

Значимым предиктором неблагоприятного исхода явилась высокая вирусная нагрузка более 100 000 копий/мл: aOR = 8,73 (95% CI: 3,10–24,57; p < 0,001). Полученные данные соответствуют результатам исследований, демонстрирующих, что уровень РНК ВИЧ >100 000 копий/мл в сочетании с числом $CD4^+$-лимфоцитов <200 клеток/мкл ассоциирован с наиболее высоким риском прогрессирования почечного поражения и является предиктором неблагоприятного исхода [22].

Артериальная гипертензия выступила вторым по силе независимым предиктором: aOR = 4,40 (95% CI: 1,51–12,87; p = 0,007). В группе пациентов с летальным исходом АГ выявлялась значимо чаще – 57,3 против 23,2% у выживших (p < 0,001). Значимость АГ как модифицируемого фактора риска неблагоприятных исходов при ВИЧ-инфекции подтверждена рядом работ [108]. Доминирование сахарного диабета 2 типа и артериальной гипертензии в структуре предикторов поражения почек согласуется с современными представлениями о возрастающей роли традиционных метаболических и сердечно-сосудистых факторов риска у пациентов с ВИЧ-инфекцией в эпоху широкого применения антиретровирусной терапии и увеличения продолжительности их жизни [109, 110].

При анализе уровня $CD4^+$-лимфоцитов в группе умерших медиана абсолютного числа составила 35 [8; 103] клеток/мкл – почти в 5 раз ниже, чем у выживших пациентов (162 [47; 311] клеток/мкл; p < 0,001). В многофакторной модели снижение уровня $CD4^+$-лимфоцитов являлось независимым предиктором летального исхода (aOR = 0,99; 95% CI: 0,98–0,99; p < 0,001): уменьшение их абсолютного числа на каждые 10 клеток/мкл сопровождалось примерно 10-процентным увеличением вероятности смерти, что отражает кумулятивный характер влияния иммуносупрессии на исход заболевания. Эти результаты согласуются с общепризнанной концепцией о том, что глубина иммуносупрессии является предиктором неблагоприятного исхода [133].

В группе пациентов с летальным исходом медиана уровня альбумина крови составила 26,0 [21,9; 31,9] г/л – достоверно ниже, чем у выживших (36,3 [29,8; 41,9]

г/л; p < 0,001). При многофакторном анализе снижение уровня альбумина на 1 г/л сопровождалось увеличением риска летального исхода на 11% (aOR = 0,90; 95% CI: 0,85–0,94; p < 0,001). Прогностическое значение гипоальбуминемии при ВИЧ-инфекции активно изучается в последние годы [140]. По данным систематического обзора, уровень сывороточного альбумина <25 г/л у ВИЧ-инфицированных пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности уровень сывороточного альбумина <25 г/л ассоциировался с увеличением риска общей смертности на 12–14% [141].

При анализе лабораторных параметров различия между группами установлены в отношении уровня протеинурии. Выраженная протеинурия (>1 г/л) чаще всего отмечалась у пациентов с поражением почек на фоне вторичных заболеваний (61,7%). В группе генерализованных бактериальных осложнений этот показатель составил 34,8%, тогда как среди пациентов без поражения почек данное состояние не регистрировалось. При этом уровни креатинина и скорости клубочковой фильтрации значимо не различались между группами. Это подчеркивает диагностическую ценность количественной оценки протеинурии для выявления почечного поражения у пациентов с ВИЧ-инфекцией даже при сохранных показателях азотовыделительной функции почек. По результатам настоящего исследования выявлено отсутствие статистически значимых межгрупповых различий по уровню расчетной скорости клубочковой фильтрации (по формуле CKD-EPI) (79,6 [37,5; 110,8] и 82,0 [39,5; 101,5] мл/мин/1,73 м2 соответственно; p = 0,895), что указывает на ее низкую прогностическую ценность как самостоятельного критерия стратификации прогноза [142].

Особый интерес представляют результаты оценки индексов системного воспаления, рассчитываемых на основании рутинного общего анализа крови. При сравнении пациентов с летальным и без летального исхода с поражением почек НЛИ в группе умерших был значимо выше – 5,93 [2,96; 13,00] против 2,79 [2,06; 4,31] (p<0,001); наибольшее межгрупповое различие зарегистрировано по СИВ, медиана которого в группе умерших более чем вдвое превышала таковую у выживших – 873,2 [327,9; 2279,0] против 430,7 [256,5; 713,5] (p<0,001). ТЛИ также

был выше у умерших – 203,8 [87,4; 370,0] против 134,6 [68,5; 170,7] (p=0,008), тогда как моноцито-лимфоцитарный индекс значимых различий между группами не имел (0,51 [0,33; 1,00] против 0,47 [0,23; 0,74]; p=0,082). Указанные изменения отражают характерное для неблагоприятного исхода истощение лимфоцитарного звена и согласуются с повышением С-реактивного белка (89,3 [21,9; 158,1] мг/л против 4,2 [2,5; 12,0] мг/л; p<0,001) и снижением абсолютного числа лимфоцитов крови.

Результаты оценки индексов системного воспаления имеют двойственный характер. С одной стороны, НЛИ, ТЛИ и СИВ значимо различались между умершими и выжившими, выступая доступными интегральными маркерами тяжести состояния. Полученные данные согласуются с результатами других исследований: прогностическая значимость рассчитываемых по рутинному общему анализу крови индексов системного воспаления показана при широком круге заболеваний – сепсисе и критических состояниях, онкологических и сердечно-сосудистых заболеваниях [144, 145, 146, 147, 148]. При ВИЧ-инфекции повышение нейтрофильно-лимфоцитарного индекса ассоциировано с риском сердечно-сосудистых событий [164], а по данным систематического обзора и метаанализа (14 исследований, 30 752 пациента) – с увеличением общей летальности (OR=1,85; 95% CI:1,43–2,41) [165], что согласуется с выявленным в настоящей работе повышением НЛИ и СИВ у умерших пациентов. Повышение ТЛИ отражает нарастание дисбаланса в соотношении тромбоцитов и лимфоцитов, что свидетельствует об усилении системного воспалительного процесса на фоне прогрессирующей иммуносупрессии. По данным когортного исследования E. Raffetti et al. [160], ТЛИ >200 у ВИЧ-инфицированных пациентов ассоциирован с достоверным увеличением риска летального исхода. Повышение СИВ соответствует клинико-лабораторной картине глубокого системного иммунодефицита.

Данные последних исследований подтверждают, что высокий СИВ является независимым предиктором тяжелых инфекционных осложнений [157]. С другой стороны, при сравнении групп пациентов с летальным исходом с поражением

почек на фоне вторичных заболеваний, генерализованных бактериальных осложнений и без патологии почек – значимых различий по этим индексам не получено ($p>0,05$), то есть они не дифференцируют характер почечного поражения. Кроме того, в окончательную многофакторную модель прогнозирования летального исхода индексы системного воспаления не вошли. Таким образом, НЛИ и СИВ целесообразно рассматривать как дополнительные, не требующие дополнительных затрат маркеры тяжести состояния и риска неблагоприятного исхода, а их значение в качестве самостоятельных предикторов требует уточнения в проспективных исследованиях.

На основании коэффициентов многофакторной логистической регрессии разработана математическая модель прогнозирования индивидуальной вероятности летального исхода, включающая четыре доступных в рутинной практике предиктора – вирусную нагрузку, артериальную гипертензию, абсолютное число $CD4^+$-лимфоцитов и уровень сывороточного альбумина. Линейный предиктор рассчитывается по формуле $z = 4,776 + 1,700 \times X(ВН) + 1,691 \times X(АГ) − 0,0134 \times X(CD4) − 0,119 \times X(альб)$, а вероятность летального исхода – по логистической функции $P = [1 / (1 + e^{-z})] \times 100\%$. По результатам ROC-анализа установлено пороговое значение $P = 84,2\%$, соответствующее максимуму индекса Юдена ($J = 0,730$), при котором модель обладала чувствительностью 83,7% и специфичностью 89,3%; площадь под ROC-кривой составила AUC-ROC = 0,918 (95% CI 0,856–0,964; $p < 0,001$). Практическая применимость модели проиллюстрирована на двух клинических примерах: у умерших пациентов расчётная индивидуальная вероятность летального исхода составила 99,6% и 97,8% соответственно, что существенно превышало установленное пороговое значение (84,2%) и согласовывалось с наблюдавшимся исходом. Это подтверждает способность модели корректно идентифицировать пациентов с высоким риском летального исхода.

Теоретическая значимость работы заключается в расширении представлений о патоморфологической структуре и клинико-лабораторных особенностях поражения почек при ВИЧ-инфекции, а также о взаимосвязи между глубиной

иммуносупрессии, уровнем вирусной нагрузки, спектром оппортунистических заболеваний и характером морфологического повреждения почечной ткани. Практическая значимость определяется разработкой двух многофакторных прогностических моделей с высокой дискриминационной способностью, основанных на рутинных клинических и лабораторных показателях, что обеспечивает возможность их применения в инфекционных стационарах, центрах профилактики и борьбы со СПИДом и нефрологических отделениях, а также при актуализации клинических рекомендаций по ведению пациентов с ВИЧ-инфекцией и поражением почек.

Полученные результаты следует интерпретировать с учетом ограничений исследования. Работа имеет ретроспективный характер и выполнена на базе одного стационара, а основную группу составили пациенты с летальным исходом, что обусловливает однородность ряда клинико-лабораторных показателей внутри когорты умерших и ограничивает экстраполяцию выводов на всю популяцию пациентов с ВИЧ-инфекцией. Из анализа были исключены пациенты с туберкулезом в связи с организационными особенностями проведения патологоанатомических вскрытий в г. Москве, что объясняет отличие выявленного спектра оппортунистических заболеваний от данных более ранних отечественных работ, в которых преобладало поражение почек на фоне генерализованного туберкулеза. Перспективными направлениями дальнейших исследований представляются проспективная валидация разработанных моделей на независимых выборках, в том числе у пациентов, получающих антиретровирусную терапию, а также оценка прогностической значимости дополнительных биомаркеров почечного повреждения.

Таким образом, в настоящем исследовании впервые в отечественной медицинской науке представлена комплексная патоморфологическая и клинико-лабораторная характеристика поражения почек у пациентов с ВИЧ-инфекцией с летальным исходом. Выделены независимые предикторы развития поражения почек у данной категории пациентов. Изучено влияние модифицируемых и немодифицируемых факторов риска на развитие почечной патологии у пациентов

с ВИЧ-инфекцией, а также расширены представления о роли оппортунистических инфекций. На основе выявленных предикторов неблагоприятного исхода разработана многофакторная интегральная прогностическая модель. Стратификация риска неблагоприятного исхода указывает на необходимость уделять особое внимание выявлению и коррекции модифицируемых факторов риска почечных осложнений у пациентов с ВИЧ-инфекцией для улучшения долгосрочного прогноза.

ВЫВОДЫ

1. По данным ретроспективного анализа 1787 протоколов патологоанатомических вскрытий за 2021–2023 гг. поражение почек выявлено у 29,1% пациентов с ВИЧ-инфекцией (n=520), что позволяет рассматривать ренальную патологию как прогностически неблагоприятное коморбидное состояние и обосновывает необходимость систематического нефрологического скрининга для предупреждения развития терминальной почечной недостаточности и снижения риска летального исхода.

2. По результатам исследования аутопсийного материала, в 64,2% случаев в структуре вторичных заболеваний с поражением почек выявлена генерализованная цитомегаловирусная инфекция, что обосновывает важность ее ранней и своевременной диагностики. В структуре осложнений ведущее место занимают апостематозный нефрит (37,0%), острый канальцевый некроз (34,2%) и острый тубулоинтерстициальный нефрит (28,8%), развитие которых ассоциировано с септическими состояниями, полиорганной недостаточностью и глубокой иммуносупрессией ($CD4^+$-лимфоциты <50 клеток/мкл).

3. По результатам многофакторного анализа логистической регрессии определены независимые предикторы поражения почек у пациентов с ВИЧ-инфекцией и летальным исходом. Выявлено, что сахарный диабет 2 типа увеличивает риск развития поражения почек в 3,36 раза (aOR=3,36; 95% CI: 1,93–5,85; p=0,001), мужской пол - в 2,14 раза (aOR=2,14; 95% CI: 1,32–3,46; p=0,002), артериальная гипертензия - в 1,73 раза (aOR=1,73; 95% CI: 1,08–2,77; p=0,023). При однофакторном анализе высокозначимую связь с поражением почек продемонстрировала высокая вирусная нагрузка (РНК ВИЧ >100 000 копий/мл) (OR = 3,24; 95% CI: 2,02–5,21; p <0,001).

4. У ВИЧ-инфицированных пациентов с почечным поражением установлено значимое повышение нейтрофильно-лимфоцитарного индекса (p<0,001), тромбоцитарно-лимфоцитарного индекса (p=0,008), индекса системного иммунного воспаления (p<0,001) в группе с летальным исходом, что позволяет

рассматривать гематологические индексы системного воспаления в качестве дополнительных маркеров тяжести состояния и неблагоприятного прогноза. При анализе расчетной скорости клубочковой фильтрации (по формуле CKD-EPI) статистически значимых межгрупповых различий не выявлено (p=0,895), что указывает на ее низкую прогностическую ценность как самостоятельного критерия стратификации прогноза.

5. Разработанная прогностическая модель риска летального исхода у пациентов с ВИЧ-инфекцией и поражением почек выявила независимые статистически значимые предикторы неблагоприятного исхода. К ним относятся: высокая вирусная нагрузка (РНК ВИЧ >100 000 копий/мл) – повышает вероятность летального исхода более чем в 8 раз (aOR=8,73; 95% CI: 3,10–24,57; p<0,001), наличие артериальной гипертензии (aOR=4,40; 95% CI: 1,51–12,87; p=0,007), прогрессирующее снижение уровня $CD4^+$-лимфоцитов (уменьшение показателя на каждые 10 клеток/мкл увеличивает риск на 10,5%) и гипоальбуминемия (снижение уровня альбумина на каждые 1 г/л повышает риск на 11%). Многофакторная модель характеризуется отличной дискриминационной способностью (AUC-ROC=0,918 (95% CI: 0,856–0,964; p=0,001)), что указывает на высокую прогностическую ценность модели для стратификации риска неблагоприятного исхода.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При ведении ВИЧ-инфицированных пациентов с поражением почек рекомендован междисциплинарный подход с участием врача-инфекциониста, нефролога, терапевта. Для снижения риска неблагоприятного исхода необходимо обеспечить своевременное выявление и адекватную медикаментозную коррекцию артериальной гипертензии и сахарного диабета; регулярный персонализированный контроль эффективности антиретровирусной терапии с достижением неопределяемого уровня вирусной нагрузки, что является ключевым фактором улучшения нефрологического и общего прогноза заболевания.

2. Пациентам с ВИЧ-инфекцией и почечным поражением показана регулярная оценка нутритивного статуса и контроль уровня альбумина в сыворотке крови с интервалом 1 раз в 3–6 месяцев для ранней диагностики белково-энергетической недостаточности и стратификации соматического риска. При выявлении предикторов поражения почек необходимо проводить индивидуальную оптимизацию схем антиретровирусной терапии с назначением нефропротективной терапии для снижения риска неблагоприятного исхода.

3. Для индивидуального прогнозирования вероятности летального исхода у пациентов с ВИЧ-инфекцией и поражением почек рекомендуется использовать разработанную математическую прогностическую модель. Расчет индивидуальной вероятности осуществляется в 2 этапа: расчет линейного предиктора (z): $z = 4{,}776 + 1{,}700 \times X(ВН) + 1{,}691 \times X(АГ) - 0{,}0134 \times X(CD4) - 0{,}119 \times X(альб)$ и расчет индивидуальной вероятности летального исхода (P): $P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$, где X(ВН) - вирусная нагрузка (1 при РНК ВИЧ > 100 000 копий/мл, 0 при РНК ВИЧ < 100 000 копий/мл; X(АГ) - наличие артериальной гипертензии (1 при наличии, 0 при отсутствии; X(CD4) – уровень $CD4^+$-лимфоцитов (клеток/мкл); X(альб) – уровень альбумина сыворотки крови (г/л). Значение $P \geq 84{,}2\%$ соответствует высокому риску летального исхода (чувствительность 83,7%, специфичность 89,3%), $P < 84{,}2\%$ – низкому риску летального исхода.

Для удобства и оптимизации расчетов создан адаптированный онлайн-калькулятор оценки риска, расположенный по ссылке: https://hivkidneyrisk.netlify.app/ или по QR-коду:  .

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АРТ – антиретровирусная терапия

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВН – вирусная нагрузка

ГГТ – гамма-глутамилтранспептидаза

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

МЛИ – моноцито-лимфоцитарный индекс (MLR)

НЛИ – нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (NLR)

НТМ – нетуберкулёзные микобактерии

ОПП – острое повреждение почек

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СД – сахарный диабет

СИВ – индекс системного иммунного воспаления (SII)

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СПИД – синдром приобретённого иммунодефицита

СРБ – С-реактивный белок

ТЛИ – тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс (PLR)

ТПН – терминальная почечная недостаточность

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХБП – хроническая болезнь почек

ХВГ – хронический вирусный гепатит

ЦМВ – цитомегаловирус

ЩФ – щелочная фосфатаза

aOR (Adjusted Odds Ratio) – скорректированное отношение шансов

CI (Confidence Interval) – доверительный интервал

OR (Odds Ratio) – отношение шансов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. UNAIDS. Global HIV & AIDS statistics: fact sheet 2024 : Электронный ресурс. – Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, 2024. – URL: https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet (дата обращения: 15.01.2025).

2. Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. ВИЧ-инфекция в Российской Федерации в 2024 году : Электронный ресурс. – Москва, 2025. – URL: http://www.hivrussia.info/ (дата обращения: 20.01.2025).

3. Мазус, А. И. Об актуальных итогах и задачах реализации «Госстратегии-2030»: доклад / А. И. Мазус // II Московская научно-практическая конференция по инфекционным болезням с международным участием «Актуальная инфекционная патология: диагностика, лечение, профилактика», 24 сентября 2026 г. – Москва, 2026.

4. HIV epidemiology, prevention, treatment, and implementation strategies for public health / A. Mody, A. H. Sohn, C. Iwuji [et al.] // The Lancet. – 2024. – Vol. 403. – № 10425. – P. 471-492.

5. Mortality and causes of death in people diagnosed with HIV in the era of highly active antiretroviral therapy compared with the general population: an analysis of a national observational cohort / S. Croxford, A. Kitching, S. Desai [et al.] // The Lancet Public Health. – 2017. – Vol. 2. – № 1. – P. e35-e46.

6. Comorbidity and comedication burden among people living with HIV in the United States / M. Paudel, G. Prajapati, E. K. Buysman [et al.] // Current Medical Research and Opinion. – 2022. – Vol. 38. – № 8. – P. 1443-1450. – DOI:10.1080/03007995.2022.2088714.

7. Treatment and comorbidity burden among people living with HIV: a review of systematic literature reviews / B. O. Taiwo, H. Romdhani, M. H. Lafeuille [et al.] // Journal of Drug Assessment. – 2022. – Vol. 12. – № 1. – P. 1-11. – DOI: 10.1080/21556660.2022.2149963.

8. Growing old with antiretroviral therapy or elderly people in antiretroviral therapy: two different profiles of comorbidity? / P. Maggi, G. V. De Socio, B. Menzaghi [et al.] // BMC Infectious Diseases. – 2022. – Vol. 22. – № 1. – P. 745. – DOI: 10.1186/s12879-022-07739-y.

9. A review of long-term toxicity of antiretroviral treatment regimens and implications for an aging population / A. Chawla, C. Wang, C. Patton [et al.] // Infectious Diseases and Therapy. – 2018. – Vol. 7. – № 2. – P. 183-195. – DOI: 10.1007/s40121-018-0201-6.

10. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV. Updated 25.09.2025 : Электронный ресурс / Department of Health and Human Services. – 2025. – 665 p. – (дата обращения: 01.10.2025).

11. Bellasi, A. Chronic kidney disease: the silent epidemy / A. Bellasi, L. Di Lullo, B. Di Iorio // Journal of Clinical Medicine. – 2019. – Vol. 8. – № 11. – P. 1795. – DOI: 10.3390/jcm8111795.

12. Atta, M. G. HIV-associated nephropathy: epidemiology, pathogenesis, diagnosis and management / M. G. Atta, M. M. Estrella, D. M. Fine // Nature Reviews Nephrology. – 2019. – Vol. 15. – № 7. – P. 399-412. – DOI: 10.1038/s41581-019-0147-3.

13. Herman, E. S. HIV-associated nephropathy: epidemiology, pathogenesis, and treatment / E. S. Herman, P. E. Klotman // Seminars in Nephrology. –2003. – Vol. 23. – № 2. – P. 200-208. – DOI: 10.1053/snep.2003.50018.

14. Chemokine receptor CCR5 and CXCR4 expression in HIV-associated kidney disease / F. Eitner, Y. Cui, K. L. Hudkins [et al.] // Journal of the American Society of Nephrology. – 2000. – Vol. 11. – № 5. – P. 856-867. – DOI: 10.1681/ASN.V115856.

15. Mechanisms for cell-to-cell transmission of HIV-1 / L. Bracq, M. Xie, S. Benichou, J. Bouchet // Frontiers in Immunology. – 2018. – Vol. 9. – P. 260. –DOI: 10.3389/fimmu.2018.00260.

16. Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Cardiovascular Disease Incidence in HIV-Infected Patients: A Population-Based Cohort Study / E. Quiros-Roldan, E. Raffetti, F. Donato [et al.] // PLoS One. – 2016. – Vol. 11. – № 5. – P. e0154900.

17. Guo, F. Predictive value of neutrophil to lymphocyte ratio for the clinical outcomes of acquired immune deficiency syndrome: a systematic review and meta-analysis / F. Guo, J. Chen, H. Zhang // Frontiers in Medicine. – 2025. – Vol. 12. – Art. 1503614.

18. Кочарян, К. А. Клинико-лабораторная характеристика поражений почек у ВИЧ-инфицированных пациентов : специальность 14.01.09 «Инфекционные болезни» : диссертация … кандидата медицинских наук / Кочарян Карина Арамовна; ГУ «Научно-исследовательский институт вирусологии РАМН». – Москва, 2012. – 120 с.

19. Гаджикулиева, М. М. Хроническая болезнь почек у ВИЧ-инфицированных пациентов: распространенность и клинико-морфологическая характеристика : специальность 14.01.09 «Инфекционные болезни» : диссертация … доктора медицинских наук / Гаджикулиева Мадина Маратовна ; ГУ «Научно-исследовательский институт вирусологии РАМН». – Москва, 2013. – 244 с.

20. Diana, N. E. The changing landscape of HIV-associated kidney disease / N. E. Diana, S. Naicker // Nat Rev Nephrol. – 2024. – Vol. 20. – P. 330-346. – DOI: 10.1038/s41581-023-00801-1.

21. Eugenin, E. A. Tunneling nanotubes (TNT) are induced by HIV-infection of macrophages: a potential mechanism for intercellular HIV trafficking / E. A. Eugenin, P. J. Gaskill, J. W. Berman // Cell Immunology. – 2009. – Vol. 254. – № 2. – P. 142-148. – DOI: 10.1016/j.cellimm.2008.08.005.

22. Wyatt, C. M. Kidney disease and HIV infection / C. M. Wyatt // Topics in Antiviral Medicine. – 2017. – Vol. 25. – № 1. – P. 13-16.

23. Barrows, I. R. Inflammation, immunity, and oxidative stress in hypertension – partners in crime? / I. R. Barrows, A. Ramezani, D. S. Raj // Advances in Chronic Kidney Disease. – 2019. – Vol. 26. – P. 122–130. – DOI: 10.1053/j.ackd.2019.03.001

24. Kidney disease in the setting of HIV infection: conclusions from a KDIGO Controversies Conference / C. R. Swanepoel, M. G. Atta, V. D. D'Agati [et al.] // Kidney International. – 2018. – Vol. 93. – № 3. – P. 545-559. – DOI: 10.1016/j.kint.2017.11.007.

25. Prevalence of chronic kidney diseases among people living with HIV in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis / B. Eshetu, C. Daba, S. Shibiru [et al.] // BMC Infectious Diseases. – 2025. – Vol. 25. – P. 82. – DOI: 10.1186/s12879-024-10319-5.

26. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease / Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group // Kidney International. – 2024. – Vol. 105. – № 4S. – P. S117-S314.

27. KDIGO 2024 clinical practice guideline on evaluation and management of chronic kidney disease: A primer on what pharmacists need to know / L. Awdishu, R. Maxson, C. Gratt [et al.] // Am J Health Syst Pharm. – 2025. – Vol. 82. – № 12. – P. 660-671. – DOI: 10.1093/ajhp/zxaf044.

28. Acute kidney injury in hospitalized HIV-infected patients: a cohort analysis / J. A. Lopes, M. J. Melo, A. Viegas [et al.] // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2011. – Vol. 26. – № 12. – P. 3888-3894. – DOI: 10.1093/ndt/gfr192.

29. Baseline kidney function as predictor of mortality and kidney disease progression in HIV-positive patients / F. Ibrahim, L. Hamzah, R. Jones [et al.] // American Journal of Kidney Diseases. – 2012. – Vol. 60. – № 4. – P. 539-547. –DOI: 10.1053/j.ajkd.2012.03.006.

30. Hepatitis C virus and chronic kidney disease: epidemiology, pathogenesis and clinical implications / F. Fabrizi, V. Dixit, P. Messa, P. Martin // Contributions to Nephrology. – 2012. – Vol. 176. – P. 10-20. – DOI: 10.1159/000333772.

31. Hepatitis B and C coinfection are independent predictors of progressive kidney disease in HIV-positive, antiretroviral-treated adults / A. Mocroft, J. Neuhaus, L. Peters [et al.] // PLoS One. – 2012. – Vol. 7. – № 7. – P. e40245.

32. Hepatitis B, hepatitis C, and mortality among HIV-positive individuals / A. C. Thornton, S. Jose, S. Bhagani [et al.] // AIDS. – 2017. – Vol. 31. – № 18. – P. 2525-2532. – DOI: 10.1097/QAD.0000000000001646.

33. Заболевания почек, связанные с ВИЧ-инфекцией и коинфекцией вирусными гепатитами В и С / А. Ю. Мартынов, С. А. Кривушкин, М. М. Иркабаева, Д. О. Черенкова // Consilium Medicum. – 2024. – Т. 26. – № 10. – С. 684-691. –DOI: 10.26442/20751753.2024.10.202670.

34. Маевская, М. В. Хронический гепатит В и риск повреждения почек / М. В. Маевская, И. Н. Тихонов, В. Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2013. – Т. 23. – № 2. – С. 23-35.

35. Changes in glomerular kidney function among HIV-1-uninfected men and women receiving emtricitabine–tenofovir disoproxil fumarate preexposure prophylaxis: a randomized clinical trial / K. K. Mugwanya, C. Wyatt, C. Celum [et al.] // JAMA Internal Medicine. – 2015. – Vol. 175. – № 2. – P. 246-254.

36. Extrahepatic manifestations of chronic HBV infection and the role of antiviral therapy / C. Mazzaro, L. E. Adinolfi, G. Pozzato [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2022. – Vol. 11. – № 21. – DOI: 10.3390/jcm11216247.

37. Membranous nephropathy related to hepatitis B virus in adults / K. N. Lai, P. K. Li, S. F. Lui [et al.] // New England Journal of Medicine. – 1991. – Vol. 324. – № 21. – P. 1457-1463. – DOI: 10.1056/NEJM199105233242103.

38. Диабетическая нефропатия / И.Е. Смирнов, А.Г. Кучеренко, Г.И. Смирнова, А.Р. Бадалян // Российский педиатрический журнал. – 2015. – Т. 18. – № 4. – С. 43-50.

39. Association of Cumulative Viral Load With the Incidence of Hypertension and Diabetes in People With HIV / A. S. Rivera, L. Rusie, M. Plank [et al.] // Hypertension. – 2022. – DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19302.

40. Тромботическая микроангиопатия у ВИЧ-инфицированных пациентов: обзор литературы и клиническое наблюдение / М. М. Гаджикулиева, Е. В. Захарова,

Г. В. Волгина, Е. С. Столяревич // Нефрология и диализ. – 2021. – Т. 23. – № 1. – С. 62-73. – DOI:10.28996/2618-9801-2021-1suppl-62-73.

41. Mathew, A. The correlation of neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio with nephropathy in patients of type 2 diabetes mellitus – a hospital-based study from South India / A. Mathew, V. J. Pinto // Asian Journal of Medical Sciences. – 2025. – № 16(7). – P. 36-40. – DOI:10.71152/ajms.v16i7.4615.

42. Столяревич, Е. С. Морфологическая структура почечной патологии: данные 7 лет наблюдения / Е. С. Столяревич, Т. Р. Жилинская, В. В. Варясин // Нефрология и диализ. – 2021. – Т. 23. – № 3. – С. 379-389. – DOI: 10.28996/2618-9801-2021-3-379-389.

43. Mayo clinic/renal pathology society consensus report on pathologic classification, diagnosis, and reporting of GN / S. Sethi, M. Haas, G. S. Markowitz [et al.] // J Am Soc Nephrol. – 2016. – Vol. 27. – № 5. – P. 1278-1287. – DOI: 10.1681/ASN.2015060612.

44. Sethi, S. Standardized classification and reporting of glomerulonephritis / S. Sethi, F. C. Fervenza // Nephrol Dial Transplant. – 2019. – Vol. 34. – № 2. – P. 193-199. –DOI: 10.1093/ndt/gfy220.

45. Контраст-индуцированное ОПП. Острое повреждение почек /А. В. Смирнов, В. А. Добронравов, А. Ш. Румянцев, И. Г. Каюков. – Москва : ООО Издательство «Медицинское информационное агентство», 2015. – С. 393-415.

46. Острое повреждение почек в кардиохирургии: определение, эпидемиология, исходы и социально-экономическая значимость / Н. О. Каменщиков, Ю. К. Подоксенов, М. Л. Дьякова [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2020. – Т. 24. – № 4. – С. 11-21.

47. Лекарственно-индуцированный острый канальцевый некроз / О. Д. Остроумова, М. В. Клепикова, К. К. Джамихов [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2020. – № 5. – С. 49-62. – DOI: 10.20333/2500136-2020-5-49-62.

48. Смирнов, А. В. Острое повреждение почек. Часть I / А. В. Смирнов, А. Ш. Румянцев // Нефрология. – 2020. – Т. 24. – № 1. – С. 67- 95. – DOI: 10.36485/1561-6274-2020-24-1-67-95.

49. Izzedine, H. Anticancer Drug-Induced Acute Kidney Injury / H. Izzedine, M. A. Perazella // Kidney International Reports. – 2017. – Vol. 2. – № 4. – P. 504-514. – DOI: 10.1016/j.ekir.2017.02.008.

50. Prognostic Assessment of Histopathologic Lesions in Patients with Community-Acquired AKI with Biopsy-Proven Acute Tubular Necrosis / F. Cui, J. Zhang, M. Ruan [et al.] // Kidney360. – 2024. – Vol. 5. – № 7. – P. 950-958.

51. Recognition and management of acute kidney injury in the International Society of Nephrology 0by25 Global Snapshot: a multinational cross-sectional study / R. L. Mehta, E. A. Burdmann, J. Cerdá [et al.] // Lancet. – 2016. – Vol. 387. – № 10032. – P. 2017-2025. – DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30240-9.

52. Incidence, outcomes, and risk factors of community-acquired and hospital-acquired acute kidney injury: a retrospective cohort study / C.-N. Hsu, C. T. Lee, C. H. Su [et al.] // Medicine. – 2016. – Vol. 95. – № 19. – P. e3674. – DOI: 10.1097/MD.0000000000003674.

53. Дядык, А. И. Лекарственный острый тубулоинтерстициальный нефрит / А. И. Дядык, Т. Е. Куглер // Альманах клинической медицины. – 2017. – Т. 45. – № 7. – С. 586-598.

54. Tubulointerstitial nephritis: diagnosis, treatment, and monitoring / E. Joyce, P. Glasner, S. Ranganathan, A. Swiatecka-Urban // Pediatr. Nephrol. – 2017. – Vol. 32. – № 4. – P. 577-587. – DOI: 10.1007/s00467-016-3394-5.

55. Оценка заболеваемости острым тубулоинтерстициальным нефритом в БУЗ УР «1-я РКБ БУЗ УР» Ижевска / С. Н. Стяжкина, А. А. Абрамович, Л. В. Зарипова, А. А. Хренова // Mod. Sci. – 2019. – № 11–4. – С. 176-178.

56. Quigg, R. J. Tubulointerstitial Diseases. Lecture Notes Nephrology: A Comprehensive Guide to Renal Medicine / R. J. Quigg, E. Anand. – 2020. – P. 245.

57. Зборовский, А. Б. Осложнения фармакотерапии. Руководство для врачей / А. Б. Зборовский, И. Н. Тюренков. – Москва, 2003. – 313 с.

58. Nast, C. C. Medication-induced interstitial nephritis in the 21st century / C. C. Nast // Adv. Chron. Kidney Dis. – 2017. – Vol. 24. – № 2. – P. 72-79. – DOI: 10.1053/j.ackd.2016.11.016.

59. Moledina, D. G. Treatment of drug-induced acute tubulointerstitial nephritis: the search for better evidence / D. G. Moledina, M. A. Perazella // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2018. – Vol. 13. – № 12. – P. 1785-1787. – DOI: 10.2215/CJN.12001018.

60. Dobrek, L. A Synopsis of Current Theories on Drug-Induced Nephrotoxicity / L. Dobrek // Life (Basel). – 2023. – Vol. 13. – № 2.

61. Raghavan, R. Mechanisms of Drug-Induced Interstitial Nephritis / R. Raghavan, S. Shawar // Adv Chronic Kidney Dis. – 2017. – Vol. 24. – № 2. – P. 64-71.

62. Tubulointerstitial Nephritis / J. Bhandari, P. K. Thada, P. Rout [et al.]. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.

63. Dynamics of $CD4^+$ and $CD8^+$Lymphocytic Inflammatory Infiltratesin Lupus Nephritis / T. Azoicăi, E.-R. Avădănei, S.-E. Giusca [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2024. – Vol. 25. – P. 10775.

64. Острый гнойный двусторонний пиелонефрит: диагностика и лечение / А. Н. Нечипоренко, Д. М. Василевич, Г. В. Юцевич, Н. А. Нечипоренко // Журнал ГрГМУ. – 2023. – №4. – URL: https://cyberleninka.ru/article/n/ostryy-gnoynyy-dvustoronniy-pielonefrit-diagnostika-i-lechenie (дата обращения: 04.05.2026).

65. Борисов, В. В. Диагностика и терапия инфекций мочевыводящих путей. О чем следует помнить всегда (клиническая лекция). Часть 2 / В. В. Борисов // Урологические ведомости. – 2017. – Т. 7. – № 4. – С. 60-66. – DOI: 10.17816/uroved7460-66.

66. Григорьев, Н. А. Острый пиелонефрит / Н. А. Григорьев, А. В. Зайцев, Р. Р. Харчилава // Урология. Российские клинические рекомендации / под ред. Ю. Г. Аляева, П.В. Глыбочко, Д. Ю. Пушкаря. – 2017. – С. 475-487.

67. Василевич, Д. М. Острый гнойный пиелонефрит (обзор литературы). Часть I – диагностика / Д. М. Василевич // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2025. – Т. 23. – № 1. – С. 5-12. – DOI:10.25298/2221-8785-2025-23-1-5-12.

68. Синякова, Л. А. Функциональное состояние почек у больных, перенёсших гнойный пиелонефрит / Л. А. Синякова, Е. В. Берников, О. Б. Лоран //

Вестник урологии. – 2018. – Т. 6. – № 4. – С. 49-59. – DOI: 10.21886/2308-6424-2018-6-4-49-59.

69. Гнойно-деструктивные формы пиелонефрита, осложненные уросепсисом и острой почечной недостаточностью / С. М. Алферов, М. А. Гришин, А. М. Дурникин, Н. С. Ревковская // Урологические ведомости. – 2016. – Т. 6. – № S. – С. 9-10. – edn: WDINSF.

70. Kidney diseases in HIV/HCV-co-infected patients / H. Izzedine, D. Sene, P. Cacoub [et al.] // AIDS. – 2009. – Vol. 23. – № 10. – P. 1219-1226. – DOI: 10.1097/QAD.0b013e32832ac36a.

71. Терешковец, А. С. Морфологическая характеристика поражений почек при ВИЧ-инфекции / А. С. Терешковец, Л. А. Шибанова // Новости медико-биологических наук (News of Biomedical Sciences). – 2024. – Т. 24. – № 3. – С. 245-254.

72. HIV-associated nephropathy in 2022 / F. B. Rivera, M. F. M. Ansay, J. M. Golbin [et al.] // Glomerular Diseases. – 2022. – Vol. 3. – № 1. – P. 1-11. –DOI: 10.1159/000526868.

73. The spectrum of kidney biopsy findings in HIV-infected patients in the modern era / S. Kudose, D. Santoriello, A. S. Bomback [et al.] // Kidney International. – 2020. – Vol. 97. – № 5. – P. 1006-1016. – DOI: 10.1016/j.kint.2020.01.018.

74. HIV-associated immune complex kidney disease / E. Nobakht, S. Cohen, A. Rosenberg, P. Kimmel // Nature Reviews Nephrology. – 2016. – Vol. 12. – P. 10. – DOI: 1038/nrneph.2015.216.

75. Поражения почек при ВИЧ-инфекции: эпидемиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение / В. В. Рассохин, Н. А. Беляков, Е. В. Степанова [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2018. – Т. 10. – № 3. – С. 7-28. – DOI: 10.22328/2077-9828-2018-10-3-7-28.

76. Cohen, S. D. Immune complex renal disease and human immunodeficiency virus infection / S. D. Cohen, P. L. Kimmel // Seminars in Nephrology. – 2008. – Vol. 28. – № 6. – P. 535-544. – DOI: 10.1016/j.semnephrol.2008.08.006.

77. The spectrum of kidney biopsy findings in HIV-infected patients / A. Kharrat, F. Hamama, K. Harmak [et al.] // Asian Journal of Research in Nephrology. – 2024. – Vol. 7. – № 1. – P. 102-106.

78. HIV-associated thrombotic thrombocytopenic purpura – what we know so far / M. Muriel, W. Mike, G. Dominique, L. Vernon // European Oncology & Haematology. – 2012. – Vol. 8. – № 2. – P. 89-91. – DOI: 10.17925/EOH.2012.08.02.89.

79. HIV-associated thrombotic thrombocytopenic purpura (HIV-TTP): a practical guide and review of the literature / S. Louw, B. F. Jacobson, T. M. Wiggill [et al.] // HIV Medicine. – 2022. – Vol. 23. – № 10. – P. 1033-1040. – DOI: 10.1111/hiv.13305.

80. The association between cytomegalovirus infection and kidney damage in the liver transplant setting / R. R. Ossami Saidy, F. Eurich, B. Globke [et al.] // Viruses. – 2024. – Vol. 16. – № 12. – P. 1830. – DOI: 10.3390/v16121830.

81. Distribution of opportunistic pathogens in people living with HIV at a university hospital in Istanbul over a one-year treatment period and its association with CD4 T cell counts / H. Kirkoyun Uysal, M. O. Koksal, K. Sarsar [et al.] // Pathogens. – 2023. – Vol. 12. – № 10. – P. 1226. – DOI: 10.3390/pathogens12101226.

82. Ray, P. E. Viral infections and the kidney. Pediatric Nephrology / P. E. Ray, A. Moudgil, A. Sinha. – Cham: Springer, 2022. – P. 703-733. – DOI: 10.1007/978-3-030-52719-8_101.

83. Внелегочные локализации туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией / М. В. Синицын, Е. М. Белиловский, И. А. Соколина [и др.] // Туберкулез и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95. – № 11. – С. 19-25. – DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-11-19-25.

84. Morphologic Analysis of Cytomegalovirus Infected Cells in Bronchial Washing Cytology: Comparison of Liquid-Based Preparation and Conventional Smear / J. Y. Seok, J. An, S. Y. Ha [et al.] // J Pathol Transl Med. – 2016. – Vol. 50. – № 2. – P. 147-154. –DOI: 10.4132/jptm.2015.12.25.

85. Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ): классификация и варианты течения / Л. Н. Гусева, Л. А. Рогова, Н. Ю. Егорова, Т. Б. Балашова // Детские инфекции. – 203. – № 1. – С. 57-61.

86. Cytomegalovirus cell tropism and clinicopathological characteristics in gastrointestinal tract of patients with HIV/AIDS / L. Sun, Jm. Chen, K. Yang [et al.] // Diagn Pathol. – 2022. – Vol. 17. – P. 9. – DOI: 10.1186/s13000-022-01193-9.

87. Association of human cytomegalovirus in urine with end-organ diseases in stage 2/3 HIV-1-infected individuals / F. Zhao, T. Y. Fung, Z. Chen [et al.] // Journal of Clinical Virology. – 2023. – Vol. 158. – P. 105351. – ISSN 1386-6532. – DOI: 10.1016/j.jcv.2022.105351.

88. Disseminated tuberculosis in an AIDS/HIV-infected patient / Z. Abdi-Liae, P. Moradnejad, N. Alijani [et al.] // Acta Med Iran. – 2013. – Vol. 51. – № 8. – P. 587-589.

89. Auld, S. C. HIV and the tuberculosis «set point»: how HIV impairs alveolar macrophage responses to tuberculosis and sets the stage for progressive disease / S. C. Auld, B. S. Staitieh // Retrovirology. – 2020. – Vol. 17. – № 1. – P. 32. – DOI: 10.1186/s12977-020-00540-2.

90. Survival rate and mortality risk factors among TB-HIV coinfected patients at an HIV-specialist hospital in Myanmar: A 12-year retrospective follow-up study / Z. Z. Aung, Y. M. Saw, T. N. Saw [et al.] // Int J Infect Dis. – 2019. – Vol. 80. – P. 10-15. – DOI: 10.1016/j.ijid.2018.12.008.

91. Нетуберкулезные микобактериозы легких: проблемы диагностики и лечения / Д. В. Люкшин, Е. А. Бородулина, Д. В. Вдовина, О. А. Зайцева // Врач. – 2023. – Т. 34. – № 8. – С. 33-39. – DOI: 10.29296/25877305-2023-08-06.

92. Луценко, А. В. Микобактериальные инфекции: особенности микробиологической диагностики / А. В. Луценко, А. Л. Ясенявская, М. А. Самотруева // Сибирский научный медицинский журнал. – 2023. – Т. 43. – № 6. – С. 34-44. – DOI: 10.18699/SSMJ20230604.

93. Practical guidance for clinical microbiology laboratories: mycobacteria / B. A. Forbes, G. S. Hall, M. B. Miller [et al.] // Clin. Microbiol. Rev. – 2018. – Vol. 31. – № 2. – P. e00038-17. – DOI: 10.1128/ CMR.00038-17.

94. Оппортунистические микозы кожи и слизистых у больных ВИЧ / У.Б. Нурматов, Н.Ф. Нурматова, Д.Б. Пулатова, И.Б. Нурматова, Б.С. Азизов // Экономика и социум. – 2025. – № 10-1 (137). – С. 843-851.

95. Biała, M. Fungal Infection in HIV-Infected Patients-Is It Still a Challenge? / M. Biała, N. Słabisz, B. Knysz // J Clin Med. – 2025. – № 14(23). – P. 8570. – DOI: 10.3390/jcm14238570.

96. Wang, F. An overlooked and underrated endemic mycosis–Talaromycosis and the pathogenic fungus Talaromyces marneffei / F. Wang, R. Han, S. Chen // Clin. Microbiol. Rev. – 2023. – № 36. – Art. e0005122. – DOI: 10.1128/cmr.00051-22.

97. Disseminated cryptococcosis with renal involvement as the initial presentation of HIV infection / F. K. Haddad, A. Z. Rosenberg, E. C. Ghandour [et al.] // Journal of Nephrology. – 2025. – № 38(5). – P. 1493-1496.

98. Хостелиди, С.Н. Инвазивные микозы у реципиентов трансплантатов внутренних органов (обзор литературы) / С.Н. Хостелиди // Проблемы медицинской микологии. – 2023. – № 25 (4). – С. 3-14. – DOI: 10.24412/1999-6780-2023-4-3-14.

99. Kidney dysfunction and associated factors among adults living with human immunodeficiency virus in Africa: a systematic review and meta-analysis / W. C. Tassew, A. M. Zeleke, Y. A. Ferede, G. M. Ayenew // BMC Nephrology. – 2025. – № 26(1). – P. 67. – DOI:10.1186/s12882-025-04011-8.

100. Animaw, Z. Prevalence of chronic kidney disease and associated factors among patients with chronic illness in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis / Z. Animaw, G. Walle Ayehu, H. Abdu // SAGE Open Medicine. – 2022. – № 10. – Art. 20503121221089440.

101. Cardiac and Renal Comorbidities in Aging People Living With HIV / K. McCutcheon, U. Nqebelele, L. Murray [et al.] // Circ Res. – 2024. – № 134(11). – P. 1636-1660. – DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.124.323948.

102. Chronic kidney disease among people living with HIV on TDF based regimen: a systematic review and meta-analysis / T. S. Yazie, W. S. Shiferaw, A. A. Gebeyehu [et al.] // PLoS One. – 2025. – № 20(2). – Art. e0318068. – DOI:10.1371/journal. pone.0318068.

103. Asmelash, D. Chronic kidney disease and its associated factors in HIV-infected individuals: a comparison of antiretroviral therapy naive and experienced patients / D. Asmelash, M. Nigatie // Frontiers in Medicine. – 2024. – № 11. – Art. 1455688. – DOI:10.3389/fmed.2024.1455688.

104. Kidney dysfunction in adults living with HIV and HBV: a 10-year retrospective cohort study across seven Asia-Pacific countries / T. T. Vu, D. Rupasinghe, D.T.H. Nguyen [et al.] // AIDS Research and Therapy. – 2025. – № 23(1). – P. 14. – DOI: 10.1186/s12981-025-00831-8.

105. Kidney disease in HIV infection / G. Alfano, G. Cappelli, F. Fontana [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2019. – № 8(8). – P. 1254. – DOI:10.3390/jcm8081254.

106. Renal function and incidence of chronic kidney disease in HIV patients: a Danish cohort study / M. G. Rasch, F. N. Engsig, B. Feldt-Rasmussen [et al.] // Scandinavian Journal of Infectious Diseases. – 2012. – № 44. – P. 689-696. – DOI:10.3109/ 00365548.2012.673730.

107. The incidence and dynamic risk factors of chronic kidney disease among people with HIV / H. Gao, J. Zhang, X. Yang [et al.] // AIDS. – 2023. – № 37(12). – P. 1783-1790. –DOI:10.1097/QAD.0000000000003662.

108. Khoza, S. P. The effect of HIV infection on glycaemia and renal function in type 2 diabetic patients / S.P. Khoza, N.J. Crowther, S. Bhana // PLoS One. –2018. –№ 13(6). – Art. e0199946. – DOI:10.1371/journal.pone.0199946.

109. Renal function impairment and associated risk factors among human immunodeficiency virus positive individuals at Flege Hiwot referral hospital, Northwest Ethiopia / G. Kahsu, W. Birhan, Z. Addis [et al.] // Journal of Interdisciplinary Histopathology. – 2013. – №1. – P. 252-260. – DOI:10.5455/jihp.20130508063833.

110. Arterial hypertension and chronic kidney disease: consensus statement on patient management / I. E. Chazova, O. A. Kislyak, V. I. Podzolkov [et al.] // Systemic Hypertension. – 2023. – № 20(1). – P. 5-19.

111. Heron, J. E. Contemporary issues and new challenges in chronic kidney disease amongst people living with HIV / J. E. Heron, C. I. Bagnis, D. M. Gracey // AIDS Research and Therapy. – 2020. – № 17. – P. 11. – DOI:10.1186/s12981-020-00266-3.

112. Renal function impairment and associated risk factors among human immunodeficiency virus positive individuals at Flege Hiwot referral hospital, Northwest Ethiopia / G. Kahsu, W. Birhan, Z. Addis [et al.] // Journal of Interdisciplinary Histopathology. – 2013. – № 1. – P. 252-260. – DOI:10.5455/jihp.20130508063833.

113. Prevalence and risk factors for chronic kidney disease among HIV-infected antiretroviral therapy-naive patients in mainland China: a multicenter cross-sectional study / Y. Cao, M. Gong, Y. Han [et al.] // Nephrology. – 2013. – № 18. – P. 307-312. – DOI:10.1111/nep.12031.

114. Chronic kidney disease in the global adult HIV-infected population: a systematic review and meta-analysis / U. E. Ekrikpo, A. P. Kengne, A. K. Bello [et al.] // PLoS One. – 2018. – № 13(4). – Art. e0195443.

115. Mortality of cytomegalovirus infection among people living with HIV: A retrospective study from a tertiary hospital in Indonesia / E. Yunihastuti, N. Kurniati, M. Yusuf [et al.] // International Journal of STD & AIDS. – 2024. – Vol. 35. – № 12. – P. 982-989. – DOI: 10.1177/09564624241273848.

116. Teoh, S.C. The epidemiology and incidence of cytomegalovirus retinitis in the HIV population in Singapore over 6 years / S.C. Teoh, P.X. Wang, E.P. Wong // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2012. – Vol. 53. – № 12. – P. 7546-7552.

117. Cytomegalovirus infection in HIV-infected patients in the era of combination antiretroviral therapy / R. Perello, A. Vergara, E. Monclus [et al.] // BMC Infect Dis. –2019. – Vol. 19. – № 1. – P. 1030. – DOI: 10.1186/s12879-019-4643-6.

118. Renal Involvement in Congenital Cytomegalovirus Infection: A Systematic Review / M. Ríos-Barnés, C. Fortuny, A. Alarcón, A. Noguera-Julian // Microorganisms. – 2021. – Vol. 9. – № 6. – P. 1304. – DOI: 10.3390/microorganisms9061304.

119. Is cytomegalovirus associated with renal disease in AIDS patients? / T. Nadasdy, K.W. Miller, L.D. Johnson [et al.] // Mod Pathol. –1992. – № 5(3). – P. 277-282.

120. Vichot, A.A. Cytomegalovirus glomerulopathy and cytomegalovirus interstitial nephritis on sequential transplant kidney biopsies / A.A. Vichot, R.N. Jr. Formica, G.W. Moeckel // Am J Kidney Dis. – 2014. – № 63(3). – P. 536-539. – DOI: 10.1053/j.ajkd. 2013.08.021.

121. Tubulointerstitial nephropathies in HIV-infected patients over the past 15 years: a clinico-pathological study / M. Zaidan, F.X. Lescure, I. Brochériou [et al.] // Clin J Am Soc Nephrol. – 2013. – № 8(6). – P. 930-938. – DOI:10.2215/CJN.10051012.

122. Тишкевич, О.А. Патоморфологический анализ летальных исходов среди ВИЧ-инфицированных в Москве / О.А. Тишкевич, В.И. Шахгильдян, Ю.Г. Пархоменко // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2004. – № 4. – С. 42-46.

123. Шахгильдян, В.И. Цитомегаловирусная инфекция // ВИЧ-инфекция и СПИД : национальное руководство / В.И. Шахгильдян; под ред. В.В. Покровского. 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. – С. 455-478.

124. Skipper, C. P. Cytomegalovirus viremia and advanced HIV disease: is there an argument for anti-CMV treatment? / C. P. Skipper, M. R. Schleiss // Expert Review of Anti-Infective Therapy. – 2023. – № 21(3). – P. 227-233. – https://doi.org/10.1080/ 14787210.2023.2172400.

125. Correlation between CD4 count and glomerular filtration rate or urine protein:creatinine ratio in human immunodeficiency virus-infected children / A. Aliyannissa, R. B. Kuswiyanto, D. Setiabudi [et al.] // Kidney Research and Clinical Practice. – 2020. – № 39(1). – P. 40. – DOI:10.23876/j.krcp.19.093.

126. Кобалава, Ж. Д. Хроническая болезнь почек: определение, классификация, принципы диагностики и лечения / Ж. Д. Кобалава, С. В. Виллевальде, М. А. Ефремовцева // Российский кардиологический журнал. – 2013. – Т. 18. – № 4. – С. 95-103. – DOI 10.15829/1560-4071-2013-4-95-103.

127. Kidney function in cachexia and sarcopenia: Facts and numbers / M. Okamura, M. Konishi, J. Butler [et al.] // J Cachexia Sarcopenia Muscle. – 2023. – № 14(4). – P. 1589-1595. – DOI:10.1002/jcsm.13260.

128. Elevations in Serum Creatinine With Tenofovir-Based HIV Pre-Exposure Prophylaxis: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials / R. Yacoub, G.N. Nadkarni, D. Weikum [et al.] // J Acquir Immune Defic Syndr. – 2016. – № 71(4). – P. e115-e118. – DOI:10.1097/QAI.0000000000000906.

129. A systematic review assessing the potential use of cystatin c as a biomarker for kidney disease in people living with HIV on antiretroviral therapy / S. Hanser, J. Choshi, H. Mokoena, S.E. Mabhida [et al.] // Front. Med. – 2024. – № 11. – Art.1295217. – DOI: 10.3389/fmed.2024.1295217.

130. Cystatin C in addition to creatinine for better assessment of glomerular renal function decline in people with HIV receiving antiretroviral therapy / E. Mondesert, J. Reynes, A. Makinson, A-S. Bargnoux [et al.] // AIDS. – № 37(3). – № 447-454. – DOI: 10.1097/QAD.0000000000003434.

131. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease / A. Levin, P. Stevens, R.W. Bilous, J. Coresh // Kidney International Supplements. – 2013. – Vol. 3. – № 1. – P. 1-150.

132. Korabelnikov, D. I. Modern biomarkers of acute kidney injury / D. I. Korabelnikov, M. O. Magomedaliev // FARMAKOEKONOMIKA Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology. – 2023. – № 16(1). – P. 87-104. – DOI:10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2023.171.

133. Cystatin C as a marker of renal function is affected by HIV replication leading to an underestimation of kidney function in HIV patients / S. Mauss, F. Berger, D. Kuschak [et al.] // Antiviral Therapy. – 2008. – № 13. – P. 1091-1095.

134. Трухан, Д. И. Дифференциальный диагноз мочевого синдрома: в фокусе протеинурия / Д. И. Трухан, Н.В. Багишева, Д.С. Иванова // Справочник поликлинического врача. – 2018. – № 4. – С. 52-58.

135. Proteinuria or Albuminuria as Markers of Kidney and Cardiovascular Disease Risk: An Individual Patient-Level Meta-analysis / H.J.L. Heerspink, M.E. Grams, Y. Sang, S.H. Ballew [et al.] // Ann Intern Med. – 2026. – № 179(1). – P. 32-41. – DOI: 10.7326/ANNALS-25-02117.

136. Barzilay, J.I. Albuminuria: An Underappreciated Risk Factor for Cardiovascular Disease / J.I. Barzilay, Y.M.K. Farag, J. Durthaler // J Am Heart Assoc. – 2024. – № 13(2). – Art. e030131. – DOI:10.1161/JAHA.123.030131.

137. The role of urinary albumin-to-creatinine ratio as a biomarker to predict stroke: a meta-analysis and systemic review / M. Li, A. Cheng, J. Sun, C. Fan, R. Meng // Brain Circ. – 2021. – № 7. – P. 139-146. – DOI: 10.4103/bc.bc_64_20.

138. Характеристика белкового профиля ВИЧ у пациентов с впервые выявленной инфекцией / В.С. Давыденко, Ю.В. Останкова, А.Н. Щемелев, Е.Н. Серикова, А.А. Тотолян // Инфекция и иммунитет. – 2024. – Т. 14. – № 4. – С. 795-808. – DOI:10.15789/2220-7619-HPP-17668.

139. Diana, N. E. The changing landscape of HIV-associated kidney disease / N. E. Diana, S. Naicker // Nat Rev Nephrol. – 2024. – Vol. 20. – P. 330-346. – DOI: 10.1038/s41581-023-00801-1.

140. Guo, F. Predictive value of neutrophil to lymphocyte ratio for the clinical outcomes of acquired immune deficiency syndrome: a systematic review and meta-analysis / F. Guo // Frontiers in Medicine (Lausanne). – 2025. – Vol. 12. – Art. 1503614. – DOI: 10.3389/ fmed.2025.1503614.

141. Association Between the Systemic Immune-Inflammation Index and 24-week Outcomes in Patients with HIV-Associated Cryptococcal Meningitis: Secondary Analysis of a Prospective Multicenter Cohort Study / T. Zhao, X. Wang, Y. Song [et al.] // Journal of Inflammation Research. – 2025. – Vol. 18. – P. 16991-17003. – DOI: 10.2147/JIR.S555540.

142. Association between systemic immune-inflammation index and chronic kidney disease: a population-based study / L. Li, K. Chen, C. Wen, X. Ma, L. Huang // PLoS One. – 2024. – № 19(2). – Art. e0292646. –DOI:10.1371/journal.pone.0292646.

143. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in second-line immunotherapy for patients with non-small cell lung cancer / M. Knetki-Wróblewska, A. Grzywna, P. Krawczyk [et al.] // Translational Lung Cancer Research. – 2025. – № 14(3). – P. 749-760. – DOI:10.21037/tlcr-24-675.

144. Monocyte-to-lymphocyte ratio is a promising biomarker in patients initially receiving hemodialysis / A. Xie, A. Tang, M. Yang [et al.] // Frontiers in Nephrology. – 2025. – № 5. – Art. 1638388. – DOI:10.3389/fneph.2025.1638388.

145. Association between monocyte-to-lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: insights from NHANES data / X. Li, L. Zhang, Y. Du [et al.] // Diabetology & Metabolic Syndrome. – 2025. – № 17(1). – P. 98. – DOI:10.1186/s13098-025-01640-9.

146. The systemic inflammation response index is associated with all-cause and cardiovascular mortality in maintenance hemodialysis patients / Q. Shi, B. Lv, S. Feng, [et al.] // Archives of Medical Science. – 2024. – № 21(4). – P. 1252-1262. – DOI:10.5114/aoms/194534.

147. Prognostic value of the systemic immune-inflammation index in non-small cell lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis / G. Chen, B. Bao, Y. Ye [et al.] // Frontiers in Oncology. – 2025. – № 15. – P. 1532343. – DOI:10.3389/fonc.2025.1532343.

148. Higher neutrophil-to-lymphocyte ratio is a preoperative inflammation biomarker of poor prognosis in HIV-infected patients with colorectal cancer: a retrospective study / L. Deng, Y. Si, Q. Wu [et al.] // Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology. –2023. – № 2023. – Art. 7966625. – DOI:10.1155/2023/7966625.

149. Santos, H. O. Association between neutrophil-to-lymphocyte ratio and cardiovascular risk / H. O. Santos // International Journal of Cardiovascular Sciences. – 2018. – № 31(5). – DOI:10.5935/2359-4802.20180038.

150. Association of neutrophil-to-lymphocyte ratio with all-cause and cardiovascular mortality in CVD patients with diabetes or pre-diabetes / B. Zhu, Y. Liu, W. Liu [et al.] // Scientific Reports. – 2024. – № 14. – P. 24324. – DOI:10.1038/s41598-024-74642-8.

151. Inflammatory markers in pediatric bacterial sepsis vs. SARS-CoV-2 infection: a retrospective study / A. Andrusca, C. M. Mihai, C. A. Pantazi [et al.] // Current Health Sciences Journal. – 2025. – № 51(3). – P. 390-397. – DOI:10.12865/CHSJ.51.03.11.

152. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio as prognostic markers of COVID-19 disease irrespective of immunosuppression status: a case-control retrospective single-center study / A. Papanikolopoulou, V. Rapti, P. Alexiou [et al.] // Pathogens. – 2025. – № 14(6). – P. 550. – DOI:10.3390/pathogens14060550.

153. Ravikanth, M. Association of systemic immune-inflammatory index and systemic inflammatory response index with blood sugar and HbA1c in patients with type 2 diabetes mellitus / M. Ravikanth, A. S. Thakur // European Journal of Cardiovascular Medicine. – 2025. – Vol. 15. – № 5. – DOI: 10.5083/ejcm/25-05-184.

154. High mean platelet volume and neutrophil-to-lymphocyte ratio are predictors of mortality in patients with HIV-related non-Hodgkin’s lymphoma / J. C. S. Sánchez, J. L. G. Quiñones, O. Muñoz-Velandia [et al.] // Acta Haematologica Polonica. – 2021. – № 52(3). – P. 103-109.

155. Silaban, R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio as predictors of mortality in chronic kidney disease patients undergoing hemodialysis / R. Silaban, N. S. Arto, M. R. Lubis // Indonesian Journal of Global Health Research. –2025. – № 7(5). – P. 827-834. – DOI:10.37287/ijghr.v7i5.6998.

156. Can systemic immune inflammation index at admission predict in-hospital mortality in chronic kidney disease patients with SARS-CoV-2 infection? / A. Ozdemir, S.Y. Kocak, S. N. Karabela, M. Yılmaz // Nefrologia. – 2022. – № 42(5). – P. 549-558. – DOI: 10.1016/j.nefroe.2021.09.009.

157. Systemic immune-inflammation index may predict acute kidney injury and prognosis in patients with spontaneous cerebral hemorrhage undergoing craniotomy: a single-center retrospective study / Q. Wang, S. Li, M. Sun [et al.] // BMC Nephrology. – 2023. – № 24. – P. 73. – DOI:10.1186/s12882-023-03124-2.

158. Li, H. The relationship among inflammatory biomarkers, hyperuricemia and chronic kidney disease: analysis of the NHANES 2015–2020 / H. Li, J. Huang, M. Sun //

Renal Failure. – 2025. – № 47(1). – Art. 2553808. – DOI:10.1080/0886022X.2025.2553808.

159. Inflammation markers and the risk of hypertension in people living with HIV / H. Ou-Yang, H. Y. Fu, Y. Luo [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2023. – № 14. – Art. 1133640. – DOI:10.3389/fimmu.2023.1133640.

160. The prognostic role of systemic inflammatory markers on HIV-infected patients with non-Hodgkin lymphoma: a multicenter cohort study / E. Raffetti, F. Donato, F. Castelnuovo [et al.] // Journal of Translational Medicine. – 2015. – № 13. – P. 89. – DOI:10.1186/s12967-015-0446-8.

161. Анализ предикторов развития поражения почек у пациентов с ВИЧ-инфекцией / М. М. Гаджикулиева, А. Д. Никитина, Е. В. Цыганова, Н. А. Цветкова // Практическая медицина. – 2025. – Т. 23. – № 6. – С. 96-102.

162. Поражение почек у пациентов с ВИЧ-инфекцией по данным аутопсии / А. Д. Никитина, О. А. Тишкевич, М. М. Гаджикулиева, Е. В. Цыганова // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. Журнал имени академика Н.Д. Ющука. – 2026. – Т. 15. – № 1(56). – С. 22-28.

163. Предикторы неблагоприятного исхода у пациентов с ВИЧ-инфекцией и поражением почек / М. М. Гаджикулиева, А. Д. Никитина, Е. В. Цыганова, Н. А. Цветкова // Практическая медицина. – 2026. – Т. 24. – № 3. – С. 52-58.

164. Association Between the Systemic Immune-Inflammation Index and 24-week Outcomes in Patients with HIV-Associated Cryptococcal Meningitis: Secondary Analysis of a Prospective Multicenter Cohort Study / T. Zhao, X. Wang, Y. Song [et al.] // Journal of Inflammation Research. – 2025. – Vol. 18. – P. 16991-17003. – DOI: 10.2147/JIR.S555540.

165. Association between systemic immune-inflammation index and chronic kidney disease: a population-based study / L. Li, K. Chen, C. Wen, X. Ma, L. Huang // PLoS One. – 2024. – № 19(2). – Art. e0292646. – DOI: 10.1371/journal.pone.0292646.