Иммунологические аспекты поражения почек при ВИЧ-инфекции

Ющук Н.Д.¹,
Гаджикулиева М.М.¹,
Волгина Г.В.¹,
Балмасова И.П.²,
Гультяев М.М.²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127473, г. Москва, Российская Федерация

² Научно-исследовательский медико-стоматологический институт Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125438, г. Москва, Российская Федерация

Цель исследования – оценка роли параметров клеточного и цитокинового звеньев иммунного ответа при поражении почек у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Материал и методы. В исследование включены 40 пациентов с ВИЧ-инфекцией, у которых определяли показатели клеточного иммунного ответа и цитокинового статуса. Среди них 30 ВИЧ-инфицированных пациентов с хронической болезнью почек, 10 пациентов с ВИЧ-инфекцией без почечной патологии. Контрольная группа – 24 здоровых человека были отобраны для анализа иммунного статуса и 15 человек для оценки нормальных показателей цитокинового профиля. Клеточный состав лимфоцитов типовой иммунограммы изучали на проточном цитофлуориметре «BD FACSCanto II». Концентрацию цитокинов в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа на многоканальном фотометре «Infinite F50».

Результаты и обсуждение. У пациентов с ВИЧ-инфекцией с учетом наличия или отсутствия протеинурии поражение почек развивалось на фоне более выраженного падения содержания в крови Т-хелперной субпопуляции лимфоцитов ($0,2 \times 10^9/\text{л}$ и $0,4 \times 10^9/\text{л}$ соответственно, $p=0,015$) с преобладанием провоспалительных и иммуносупрессорных реакций. При снижении уровня CD4^+ -лимфоцитов <200 клеток/мкл и повышении концентрации РНК ВИЧ в крови $>100\,000$ копий/мл у ВИЧ-инфицированных пациентов с поражением почек отмечено возрастание более чем в 50 раз профиброзного цитокина ТФР β , играющего важную роль в прогрессировании почечного повреждения, и статистически значимое повышение ФНО α . В развитии поражения почек при ВИЧ-инфекции установлена ведущая роль ФНО α в сочетании с высокой вирусной нагрузкой (РНК ВИЧ) и депрессией иммунной системы.

Ключевые слова:

ВИЧ-инфекция, почки, иммунопатогенез, маркеры повреждения почек, протеинурия, цитокины

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ющук Н.Д., Гаджикулиева М.М., Волгина Г.В., Балмасова И.П., Гультяев М.М. Иммунологические аспекты поражения почек при ВИЧ-инфекции // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 9, № 1. С. 36–42. doi: 10.33029/2305-3496-2020-9-1-36-42

Статья поступила в редакцию 22.10.2019. Принята в печать 13.01.2020.

Immunological aspects of kidney damage in HIV infection

Yushchuk N.D.¹,
Gadzhikulieva M.M.¹,
Volgina G.V.¹,
Balmasova I.P.²,
Gultyayev M.M.²

¹ A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 127473, Moscow, Russian Federation

² Research Medical and Dental Institute, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 125438, Moscow, Russian Federation

The aim of the study was to assess the role of cellular and cytokine components of the immune response in kidney disease in patients with HIV infection.

Material and methods. The study included 40 patients with HIV infection, who were determined by indicators of cellular immune response and cytokine status. Among them are 30 HIV-infected patients with chronic kidney disease, 10 patients with HIV infection without renal pathology. Control group – 24 healthy people were selected to analyze the immune status and 15 people to assess the normal cytokine profile. The study of the cell composition of lymphocytes of a typical immunogram was performed on a flow cytometer BD FACSCanto II. Determination of serum cytokine concentration was carried out by the method of solid-phase ELISA on a multichannel photometer Infinite F50.

Results and discussion. In patients with HIV infection, taking into account the presence and absence of proteinuria, kidney damage developed against the background of a more pronounced drop in the blood T-helper subpopulation of lymphocytes ($0.2 \times 10^9/L$ and $0.4 \times 10^9/L$, respectively, $p=0.015$) with a predominance of pro-inflammatory and immunosuppressive reactions. With a decrease in the level of $CD4^+$ -lymphocytes <200 cells/ μl and an increase in the concentration of HIV RNA in the blood $>100,000$ copies/ml in HIV-infected patients with kidney damage, an increase of more than 50 times in the profibrotic cytokine TGF β , which plays an important role in the progression of renal damage, was noted, and a statistically significant increase in TNF α . In the development of kidney damage in HIV infection, the leading role of TNF α has been established in combination with high viral load and depression of the immune system.

Keywords:

HIV-infection, kidney, immunopathogenesis, markers of kidney damage, proteinuria, cytokines

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

For citation: Yushchuk N.D., Gadzhikuliya M.M., Volgina G.V., Balmasova I.P., Gulyaev M.M. Immunological aspects of kidney damage in HIV infection. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye* [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]. 2020; 9 (1): 36–42. doi: 10.33029/2305-3496-2020-9-1-36-42 (in Russian)

Received 22.10.2019. **Accepted** 13.01.2020.

В результате роста показателя пораженности ВИЧ-инфекцией все больше пациентов подвергаются риску развития осложнений, в том числе почечной патологии. Это определяет особенность инфекционного процесса ВИЧ-инфекции, при котором отмечают полиорганные поражения [1, 2].

Согласно международным рекомендациям, с целью диагностики патологии почек необходимо проводить скрининговые исследования для определения протеинурии и снижения скорости клубочковой фильтрации – важных маркеров хронической болезни почек (ХБП) [3]. Установлено, что поражение почек независимо от стадии ВИЧ-инфекции характеризуется прогрессирующим течением с развитием тяжелых осложнений, что определяет необходимость раннего обнаружения признаков почечной дисфункции [4, 5].

Оценка параметров клеточного и цитокинового звеньев иммунного ответа при поражении почек у ВИЧ-инфицированных остается предметом интенсивного изучения. Немаловажное значение имеет выявление особенностей клеточного состава лимфоцитов, цитокинового профиля и других иммунологических показателей, а также влияния вирусной нагрузки (РНК ВИЧ) на развитие и прогрессирование почечной патологии. Определение взаимосвязи этих показателей, сопоставление их по выраженности иммунодефицита с учетом уровня цитокинов и вiremии создадут предпосылки для более полного понимания механизмов повреждения почек при ВИЧ-инфекции.

Цель исследования – оценка роли параметров клеточного и цитокинового звеньев иммунного ответа при поражении почек у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Материал и методы

В исследование были включены 40 пациентов с ВИЧ-инфекцией, у которых определяли показатели клеточного иммунного ответа и цитокинового статуса. Среди них 30 пациентов с ВИЧ-инфекцией и ХБП (основная группа) от 26 до 46 лет (средний возраст – $31,7 \pm 6,2$ года, мужчин 60%). ХБП констатировали во всех случаях, когда в течение ≥ 3 мес выявляли признаки поражения почек: персистирующую протеинурию (ПУ), изменения в осадке мочи, нарушения почечной функции. Функциональное состояние почек оценивали по интегральному показателю, характеризующему степень сохранности/утраты массы действующих нефронов – по величине скорости клубочковой фильтрации (СКФ), мл/мин/1,73 м², с использованием формул расчета CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) и MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study) [6]. Критерием нарушения функции почек являлось снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м².

Группа сравнения – 10 ВИЧ-инфицированных пациентов без маркеров повреждения почек, сопоставимая по полу и возрасту с основной группой. В группу контроля, сопоставимую по полу и возрасту с ВИЧ-инфицированными паци-

ентами, включены 24 здоровых человека, у которых определяли показатели иммунного статуса, и 15 здоровых – для оценки показателей цитокинового профиля.

Критерии включения в контрольную группу: информированное согласие на обследование; отсутствие в анамнезе сведений, позволяющих причислить обследуемых к категории часто и длительно болеющих, имеющих хронические заболевания, патологию почек, признаки иммунодефицитных, инфекционно-воспалительных, аллергических, аутоиммунных состояний.

Показатели типовой иммунограммы определяли на проточном цитофлуориметре «BD FACSCanto II» (Becton Dickinson, США) с помощью станции автоматической пробоподготовки «BD FACS Sample Prep Assistant II» (Becton Dickinson, США). Оценивали абсолютное и относительное число CD3⁺, CD3⁺/CD4⁺/CD8⁺, CD3⁺/CD4⁺, CD3⁺/CD8⁺-клеток; иммунорегуляторный индекс (ИРИ); абсолютное и относительное число CD3⁺/CD56⁺, CD19⁺, CD3⁺/CD56⁺-клеток. Использован стандартизированный комплект моноклональных антител (МКАТ) BD Multitest 6-Color TBNK Reagent (BD Biosciences), содержащий меченые PerCP-Cy5.5 anti-CD45 МКАТ, FITC anti-CD3 МКАТ, PE-Cy7 anti-CD4 МКАТ, APC-Cy7 anti-CD8 МКАТ, APC anti-CD19 МКАТ, PE anti-CD16/anti-CD56 МКАТ.

Показатели в абсолютных величинах рассчитывали по формуле:

$$\text{Число клеток (10}^9\text{/л)} = \frac{\% \text{ клеток от общего числа лимфоцитов} \times \text{число лимфоцитов (10}^9\text{/л)}}{100\%}.$$

Для расчета ИРИ использовали следующую формулу:

$$\text{ИРИ} = \frac{\text{Число CD3}^+/\text{CD4}^+ \text{ клеток}}{\text{Число CD3}^+/\text{CD8}^+ \text{ клеток}}.$$

В ходе анализа полученных результатов использовали коэффициенты отклонения (КО) для показателей, определяемых у ВИЧ-инфицированных, от контрольных значений здоровых людей. КО рассчитывали по следующей формуле:

$$\text{КО} = 100\% + \frac{\text{Показатель больного} - \text{Показатель здорового}}{\text{Показатель здорового}} \times 100\%.$$

Биоматериалом для исследования являлась венозная кровь. Забор крови проводили у пациентов натощак утром в количестве 5,0 мл в пробирки Vacuut Tube EDTA.K3 (цельная кровь).

Концентрацию цитокинов в сыворотке крови исследовали методом твердофазного иммуоферментного анализа (ИФА) на многоканальном фотометре «Infinite F50» (фирмы Austria GmbH компании Tecan) с использованием коммерческих диагностических тест-систем: трансформирующий фактор роста β (ТФРβ), интерлейкины-10, -12, -13

(ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13) – Platinum ELISA, eBioscience, Austria; фактор некроза опухолей альфа (ФНОα) – «альфа-ИНТЕРФЕРОН-ИФА-БЕСТ»; интерферон γ (ИФН-γ), интерферон α – «гамма-ИНТЕРФЕРОН-ИФА-БЕСТ» (Новосибирск).

Статистическая обработка результатов выполнена с использованием программы SPSS 17.0 (допустимая ошибка E=5%).

Результаты и обсуждение

При анализе результатов типового иммунологического исследования клеточного состава лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных пациентов при поступлении с наличием ($n=30$) и отсутствием ($n=10$) маркеров повреждения почек в сопоставлении с показателями контрольной группы ($n=24$) выявлено, что для пациентов с ВИЧ-инфекцией характерно снижение в крови содержания Т-лимфоцитов (CD3⁺) за счет Т-хелперов (CD3⁺/CD4⁺) при росте числа цитотоксических Т-клеток (CD3⁺/CD8⁺). По сравнению с ВИЧ-инфицированными пациентами без почечной патологии у больных ВИЧ-инфекцией с поражением почек достоверно снижены ($p \leq 0,05$) относительное (22,0 и 14,75% соответственно, $p=0,005$), абсолютное ($0,4 \times 10^9/\text{л}$ и $0,2 \times 10^9/\text{л}$ соответственно, $p=0,015$) число CD3⁺/CD4⁺-клеток и ИРИ (0,4 и 0,2 соответственно, $p=0,014$). Кривые отклонения рассчитанных КО в основной и контрольной группах приведены на рис. 1.

Сопоставление иммунологических показателей у больных ВИЧ-инфекцией с учетом уровня ПУ позволило выявить разнонаправленные сдвиги показателей в сторону как их увеличения, так и снижения. Установлено, что при нарастании ПУ отмечали статистически значимое ($p < 0,05$) снижение в крови общего числа лимфоцитов и абсолютного числа Т-лимфоцитов (CD3⁺) при росте абсолютного числа цитотоксических Т-клеток (CD3⁺/CD8⁺). На рис. 2 приведены КО показателей типовой иммунограммы от контрольных значений у ВИЧ-инфицированных пациентов с учетом уровня ПУ.

Реакция иммунной системы у пациентов с ВИЧ-инфекцией и маркерами повреждения почек по сравнению с пациентами контрольной группы также проявилась достоверным снижением процентного ($p=0,039$) и абсолютного содержания ($p=0,027$) в крови В-лимфоцитов (CD19⁺). При ВИЧ-инфекции независимо от наличия патологии почек отмечено достоверно значимое снижение естественных киллеров (CD3⁺/CD56⁺) в крови по относительным и абсолютным величинам по сравнению с контролем (6,85 и 15,0% соответственно, $p=0,003$); ($0,1 \times 10^9/\text{л}$ и $0,25 \times 10^9/\text{л}$ соответственно, $p < 0,001$), что характерно для хронической вирусной инфекции [7, 8].

Таким образом, у ВИЧ-инфицированных пациентов с ХБП были обнаружены разнонаправленные изменения в показателях типовых иммунограмм. Повреждение почек развивалось на фоне более выраженного падения содержания в крови Т-хелперной субпопуляции лимфоцитов, основной в иммунных механизмах развития заболевания [9, 10].

По результатам определения цитокинового статуса в крови больных ВИЧ-инфекцией с маркерами повреждения почек и при отсутствии таковых в сопоставлении с данными

Рис. 1. Козэффициенты отклонения показателей типовой иммунограммы у ВИЧ-инфицированных пациентов с протеинурией и без нее от контрольных значений
Здесь и на рис. 2: * – $p < 0,05$.

группы контроля выявлено, что у ВИЧ-инфицированных пациентов с ХБП преобладал иммуносупрессорный цитокиновый профиль, о чем свидетельствовало возрастание более чем в 50 раз ТФРβ, играющего важную роль в прогрессировании почечного поражения, и увеличение в 4 раза ИЛ-10 на фоне снижения ИФН-γ, ИЛ-13. Анализ показателей цитокинов в группах с наличием и отсутствием ПУ позволил установить, что при ВИЧ-инфекции с поражением почек уровень ИЛ-10 был выше на 74%. Принимая во внимание противовоспалительную роль ИЛ-10, его усиленная продукция может приводить к истощению противовоспалительной системы почки и способствовать переходу острого воспаления в хроническое с последующей трансформацией активного инфильтративного процесса в фиброгенез [11].

При сопоставлении уровней цитокинов при ВИЧ-инфекции с учетом наличия и отсутствия ПУ было установлено статистически значимое повышение ИФН-γ в группе пациентов с поражением почек (79,7 и 70,2 пг/л соответственно, $p = 0,024$), что свидетельствует о выраженном падении числа Т-хелперов 1-го типа (Th1), которые продуцирует данный цитокин; это совпало с данными по изучению клеточного состава субпопуляции лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных пациентов [12]. С хелперной популяцией Т-лимфоцитов были связаны уровни цитокина профиброзного действия – ИЛ-13, контролирующего гуморальный иммунный ответ ($r = 0,671$, $p = 0,034$), и ФНОα ($r = -0,733$, $p = 0,025$), регулирующего секрецию ТФРβ. Выявленная динамика изменения ИЛ-13 как цитокина, продуцируемого Т-хелперами 2-го типа (Th2), может свидетельствовать о нарушении баланса субпопуляций CD4⁺-лимфоцитов 1-го и 2-го типов в пользу Th2. Как известно, Т-хелперы 1-го и 2-го типов участвуют в различных ответных реакциях на патогенное воздействие инфекционных агентов, при этом нарушение баланса цитокин-продуцирующей активности Th1 и Th2 играет немаловажную роль

Рис. 2. Козэффициенты отклонения показателей типовой иммунограммы от контрольных значений у ВИЧ-инфицированных пациентов в зависимости от уровня протеинурии

в развитии аутоиммунных состояний, прогрессировании и хронизации заболеваний. В свою очередь, гиперпродукция цитокинов приводит к формированию системных воспалительных реакций [13, 14].

Анализ показателей цитокинового статуса у пациентов с поражением почек при нарастании ПУ выявил достоверное повышение значения ИЛ-12 с тенденцией к увеличению уровня ФНОα. Известно, что ИЛ-12 – цитокин, продуцируемый антиген-презентирующими клетками, способствует дифференцировке Т-хелперов в Th1, и повышение этого интерлейкина может быть компенсаторным механизмом, поскольку при ВИЧ-инфекции наблюдается угнетение Th1 [7]. Не исключается, что выявленная тенденция может быть предиктором повреждения почек при ВИЧ-инфекции, но для подтверждения этого факта необходимо проведение специальных исследований.

При ВИЧ-инфекции на фоне прогрессирующего иммунодефицита происходит изменение как субпопуляционного состава иммунокомпетентных клеток, так и цитокиновых показателей. У ВИЧ-инфицированных пациентов с поражением почек при снижении уровня CD4⁺-лимфоцитов <200 клеток/мкл и повышении концентрации РНК ВИЧ в крови >100 000 копий/мл отмечено увеличение уровней большинства цитокинов, в том числе ТФРβ. Статистически значимое повышение уровня выявлено только для ФНОα (при уровне CD4⁺-лимфоцитов более и менее 200 клеток/мкл – 19,0 и 24,2 пг/мл соответственно, $p = 0,017$; при уровне РНК ВИЧ более и менее 100 000 копий/мл – 24,4 и 19,7 пг/мл соответственно, $p = 0,012$). По данным опубликованных исследований, ФНОα усиливает пролиферацию клеток, способствуя активации репликации вируса [15]. В результате по мере прогрессирования ВИЧ-инфекции с усилением продукции ФНОα увеличивается концентрация РНК ВИЧ, что и было выявлено у ВИЧ-инфицированных пациентов с поражением почек (рис. 3).

Рис. 3. Уровни ФНОα (95% доверительный интервал) и вiremия (РНК ВИЧ) у ВИЧ-инфицированных пациентов с поражением почек

На рис. 4 приведены результаты корреляционного анализа между уровнями исследуемых цитокинов и маркерами повреждения почек. Установлена прямая положительная корреляционная связь ПУ с ФНОα ($r=0,683$; $p=0,042$), СКФ с ИЛ-13 ($r=0,667$, $p=0,050$) и отрицательная корреляционная связь СКФ с ФНОα ($r=-0,755$, $p=0,031$).

В научной литературе описано, что при ВИЧ-инфекции модификации экспрессии медиаторов воспаления, вызванные белками вируса, приводят к необратимым изменениям в иммунной системе [8, 16]. Важную роль отводят ФНОα, который усиливает пролиферацию Т-клеток, активирует экспрессию генов ВИЧ и инициирует активацию репликации вируса, находящегося в дремлющем состоянии [14, 17]. Гиперпродукция ФНОα вызывает целый ряд нарушений в иммунной системе, способствующих более быстрому прогрессированию болезни с поражением различных органов, в том числе почек.

По данным Т. Wada и соавт. [18], при длительном повреждении ткани органов происходит значительное накопление

в крови гуморальных медиаторов воспаления, оказывающих влияние как на клетки органа-мишени, так и на основные клеточные элементы воспаления, привлекая их в очаг альтерации. В почке они представлены мезангиальными, проксимальными тубулярными клетками, фибробластами, макрофагами.

Активированные мезангиальные клетки и макрофаги становятся основными источниками локальной гиперпродукции, ауто-/паракринного (на синтезирующую их клетку/соседние клетки) действия провоспалительных цитокинов (ФНОα, ИЛ-1, ИЛ-6) и ростовых факторов (ТФРβ, тромбоцитарного фактора роста), которые непосредственно вызывают гломерулярное повреждение, а также стимулируют клеточную пролиферацию, активацию мезангиоцитов и продукцию ими мезангиального матрикса.

Как было продемонстрировано в ряде исследований, именно ФНОα вместе с ИЛ-1, ИЛ-6 способствует активации мезангиальной пролиферации при волчаночном нефрите, пролиферативных формах воспалительных поражений почечного клубочка, IgA-нефропатии, а ТФРβ как активатору синтеза основных компонентов экстрацеллюлярного матрикса (фибронектина, коллагена, протеогликанов) отводят важную роль в формировании гломерулосклероза, фиброза [19, 20].

Повышенный синтез провоспалительного цитокина ФНОα, обладающего фиброгенным эффектом и способствующего продукции факторов роста, в том числе ТФРβ, может способствовать пролиферации фибробластов посредством стимуляции эпителиально-мезенхимальной реакции. Все это приводит к изменению процессов деградации матрикса и развитию коллагеноза с последующим исходом в фиброз [11, 21]. Отмечено, что у больных ВИЧ-инфекцией с нефропатией определяют высокие концентрации ФНОα в крови. По всей видимости, выявленные изменения в системе медиаторов воспаления у ВИЧ-инфицированных пациентов с поражением почек являются результатом привлечения макрофагов в почечный интерстиций и отражают активность патологиче-

Рис. 4. Корреляционные связи скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с ИЛ-13 (А) и ФНОα (Б) у ВИЧ-инфицированных пациентов с поражением почек

ского процесса в почках. При этом уровень ФНО α , по данным исследования, прямо коррелировал с протеинурией и обратно – со СКФ. Кроме того, ФНО α , источником которого являются клетки воспалительного инфильтрата, может не только вызывать поражение клубочков, но и участвовать в повреждении канальцевого эпителия, что обуславливает формирование тубулоинтерстициальных изменений, присоединение которых способствует прогрессированию ХБП [22]. Снижение уровня клубочковой фильтрации коррелирует со степенью тубулоинтерстициальных изменений, характеризующихся повреждением канальцевого эпителия и формированием интерстициального фиброза в результате продукции провоспалительных цитокинов (ФНО α) и факторов роста (ТФР β). Такие корреляции также были выявлены в ходе проведенного исследования.

Полученные данные свидетельствуют о важной роли ФНО α в развитии и прогрессировании хронического воспаления. Следует отметить, что ФНО α участвует в тех же патологических процессах, происходящих в почках у пациентов с хроническим гломерулонефритом, не инфицированных ВИЧ.

Однако выявленные нарушения регуляции продукции цитокинов у ВИЧ-инфицированных пациентов с почечной патологией пока относятся к одним из первых исследований в этой области.

На основании опубликованных данных [23, 24] и результатов проведенного исследования установлено, что отмечается статистически значимое повышение уровня ФНО α на фоне CD4⁺-лимфоцитов <200 клеток/мкл и РНК ВИЧ >100 000 копий/мл.

Таким образом, оценка динамики изменения параметров иммунного и цитокинового статуса у ВИЧ-инфицированных пациентов с ХБП свидетельствовала о преобладании у них провоспалительных и иммуносупрессорных реакций с гиперэкспрессией сывороточных цитокинов ТФР β , ФНО α . Установлена ведущая роль ФНО α в сочетании с депрессией иммунной системы и высокой вирусемией РНК ВИЧ в повреждении почек. Полученные данные расширяют понимание патогенетических механизмов хронического почечного поражения при ВИЧ-инфекции, а исследования в этой области откроют широкие возможности для прогнозирования течения и исхода ХБП.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ющук Николай Дмитриевич (Nikolay D. Yushchuk) – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии, президент ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: prof.uyshuk@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-1928-4747>

Гаджикулиева Мадина Маратовна (Madina M. Gadzhikulieva) – доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: madina67@mail.ru

Волгина Галина Владимировна (Galina V. Volgina) – доктор медицинских наук, профессор кафедры нефрологии ФПДО ФГБОУ ВО МГМСУ Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: VolginaGV@mail.ru

Балмасова Ирина Петровна (Irina P. Balmasova) – доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией патогенеза и методов лечения инфекционных заболеваний НИМСИ ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: iri.balm@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-8194-2419>

Гультяев Максим Михайлович (Maksim M. Gultyaev) – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории патогенеза и методов лечения инфекционных заболеваний НИМСИ ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: immunomax@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bertoldi A., De Crignis E., Miserocchi A., Bon I., et al. HIV and kidney: a dangerous liaison. *New Microbiol.* 2017; 40 (1): 1–10.
2. Hou J., Nast C.C. Changing concepts of HIV infection and renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2018; 27 (3): 144–52.
3. Ryom L., Mocroft A., Kirk O., Ross M., et al. Predictors of advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease in HIV-positive persons. *AIDS.* 2014; 28: 187–99.
4. Ando M., Yanagisawa N. Epidemiology, clinical characteristics, and management of chronic kidney disease in human immunodeficiency virus-infected patients. *World J Nephrol.* 2015; 4 (3): 388–95.
5. Achhra A.C., Nugent M., Mocroft A., Ryom L., et al. Chronic kidney disease and antiretroviral therapy in HIV-positive individuals: recent developments. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2016; 13 (3): 149–57.
6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Chronic Kidney Disease Work Group. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013; 3: 1–150.
7. Sereti I., Lane H.C. Immunopathogenesis of human immunodeficiency virus: implications for immune-based therapies. *Clin Infect Dis.* 2001; 32: 1738–55.
8. Moir S., Chun T.W., Fauci A.S. Pathogenic mechanisms of HIV disease. *Annu Rev Pathol.* 2011; 6: 223–48.
9. Scully E., Alter G. NK cells in HIV disease. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2016; 13 (2): 85–94.
10. Doitsh G., Greene W.C. Dissecting how CD4 T cells are lost during HIV infection. *Cell Host Microbe.* 2016; 19 (3): 280–91.

11. Conaldi P.G., Bottelli A., Wade-Evans A., Biancone L., Baj A., et al. HIV-persistent infection and cytokine induction in mesangial cells: a potential mechanism for HIV-associated glomerulosclerosis. *AIDS*. 2000; 14 (13): 2045–7.
12. Terzieva V.I., Popova D.N., Elenkov I.I. IFN- γ attenuates spontaneous lymphocyte proliferation by fuelling regulatory T cells in HIV-1-infected patients. *Viral Immunol*. 2017; 30 (3): 157–66.
13. Strutz F., Neilson E.G. New insights into mechanism of fibrosis in immune renal injury. *Springer Semin Immunopathol*. 2003; 24: 459–76.
14. French M.A., Cozzi-Lepri A., Arduino R.C., Johnson M., Achhra A.C., Landay A. Plasma levels of cytokines and chemokines and the risk of mortality in HIV-infected individuals: a case-control analysis nested in a large clinical trial. *AIDS*. 2015; 29 (7): 847–51.
15. Alefano M., Crotti A., Vicenzi E., Poli G. New players in cytokine control of HIV infection. *Curr HIV/AIDS*. 2008; 5: 27–32.
16. Mikulak J., Singhal P.C. HIV-1 and kidney cells: better understanding of viral interaction. *Nephron Exp Nephrol*. 2010; 115 (2): 15–21.
17. Madrigal-Jimenez H.M., Flores-Flores L., Carrillo Estrada F., et al. High levels of HIV-1 RNA associated with early-onset glomerulopathy in patients with HIV Infection. *Mayo Clin Proc*. 2007; 82 (9): 1103–16.
18. Wada T., Yokoyama H., Kobayashi K. Chemokines: new target molecules in renal diseases. *Clin Exp Nephrol*. 2000; 4: 273–80.
19. Bottinger E.P., Bitzer M. TGF- β signaling in renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002; 13: 2600–10.
20. Paiardini M., Müller-Trutwin M. HIV-associated chronic immune activation. *Immunol Rev*. 2013; 254: 78–101.
21. Wang H., Li J., Gai Z., Kullak-Ublick G.A., et al. *tnf- α* deficiency prevents renal inflammation and oxidative stress in obese mice. *Kidney Blood Press Res*. 2017; 42 (3): 416–27.
22. Okon K. Tubulo-interstitial changes in glomerulopathy. Prognostic significance. *Pol J Pathol*. 2003; 4 (3): 163–9.
23. Estrella M.M., Fine D.M., Atta M.G. Recent developments in HIV-related kidney disease. *HIV Ther*. 2010; 4 (5): 589–603.
24. Naicker S., Rahmanian S., Kopp J.B. HIV and chronic kidney disease. *Clin Nephrol*. 2015; 83 (7): 32–8.