

27. Halevi, A. Toxic epidermal necrolysis associated with acetaminophen ingestion / A. Halevi, D. Ben-Amitai, B. Z. Garty // *Ann. Pharmacother.* — 2000. — Vol. 34, № 1. — P. 32–34.

28. Neuman, M. Apoptosis in ibuprofen-induced Stevens-Johnson syndrome / M. Neuman, M. Nicer // *Transl. Res.* — 2007. — Vol. 149, № 5. — P. 254–259.

29. Pichler, W. J. The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity / W. J. Pichler, J. Tilch // *Allergy.* — 2004. — Vol. 59. — P. 809–820.

30. Utility of the lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug sensitivity: dependence on its timing and the type of drug eruption / Y. Kano [et al.] // *Allergy.* — 2007. — Vol. 62. — P. 1439–1444.

Поступила 10.01.2014

УДК 616.61:[616.98:578.828HIV]:577.1

**ОЦЕНКА ФУНКЦИИ ПОЧЕК У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ:
КРЕАТИНИН ИЛИ ЦИСТАТИН С?
(обзор литературы)**

**В. Н. Бондаренко, И. В. Буйневич, Ю. А. Морозов,
Т. В. Марченко, Р. В. Медников, С. Н. Кижло**

**Гомельский государственный медицинский университет
Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского,
РАМН, Москва, Россия
Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями,
Санкт-Петербург, Россия**

Приведены данные из литературных источников о поражении почек при ВИЧ-инфекции. Обсуждаются вопросы оценки скорости клубочковой фильтрации по уровням эндогенных креатинина и цистатина С. Рассмотрены преимущества и недостатки методов расчета скорости клубочковой фильтрации по данным биомаркерам.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, ВИЧ-инфекция, клубочковая фильтрация, креатинин, цистатин С.

**EVALUATION OF RENAL FUNCTION IN HIV-INFECTED PATIENTS:
CREATININE OR CYSTATIN C?
(literature review)**

**V. N. Bondarenko, I. W. Buynovich, Yu. A. Morozov,
T. V. Marchenko, R. V. Mednikov, S. N. Kizhlo**

**Gomel State Medical University
Russian Scientific Center of Surgery named after academician B. V. Petrovsky,
RAMS, Moscow, Russia
Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases,
St. Petersburg, Russia**

The article presents literary data on kidney disease in HIV patients. It discusses questions of assessment of glomerular filtration by the levels of endogenous creatinine and cystatin C and considers advantages and disadvantages of the methods of calculation of glomerular filtration rate by the biomarkers data.

Key words: chronic kidney disease, HIV-infection, glomerular filtration, creatinine, cystatin C.

Хроническая болезнь почек (ХБП) является наиболее частой причиной утяжеления состояния и летальности у пациентов с ВИЧ-инфекцией. По данным зарубежных авторов, патология почек при ВИЧ-инфекции выявляется в 20–30 % случаев [1]. Патологический процесс в почках развивается за счет разных механизмов и приводит к разнообразным клиническим проявлениям. Непосредственное воздействие ВИЧ вызывает ВИЧ-ассоциированную нефропатию и тромботическую микроангиопатию. Другим механизмом представляется не прямое воздействие вируса, например, фиксация иммунокомплексных депозитов в почках. Также у данной категории больных могут развиваться

вторичные поражения почек, обусловленные водно-электролитными, гемодинамическими нарушениями, нефротоксическим влиянием лекарственных препаратов, сахарным диабетом и артериальной гипертензией, а также инфекционными и онкологическими заболеваниями в стадии СПИДа [2].

С морфологической точки зрения ВИЧ-ассоциированная нефропатия представляет собой «коллабирующий» вариант фокального сегментарного гломерулярного гиалиноза/склероза с микрокистозным расширением канальцев и увеличением размеров почек. В США она встречается почти исключительно у афроамериканцев и стоит на 3 месте в структуре причин терминальной почечной недостаточности в этой по-

пуляции. Другие виды гломерулярных поражений при ВИЧ-инфекции включают:

- мембранопролиферативный гломеруло-нефрит;
- болезнь минимальных изменений;
- мембранозную гломерулопатию;
- IgA-нефропатию;
- гемолитико-уремический синдром;
- тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру.

Факторами риска развития ХБП при ВИЧ-инфекции являются женский пол, принадлежность к африканской расе, стадия СПИДа, внутривенная наркомания, низкий уровень CD4+-клеток, пожилой возраст, коинфекция ВИЧ и вируса гепатита С, наличие у пациента гипертензии, сахарного диабета [3, 4].

Традиционно для оценки функции почек используют скорость клубочковой фильтрации (СКФ, мл/мин), которую рассчитывают на основе эндогенного креатинина по формулам Cockcroft-Gault или Modification of Diet in Renal Disease (MDRD). В 2005 г. были изданы рекомендации Infectious Disease Society of America по скринингу функции почек у пациентов с ВИЧ-инфекцией, согласно которым каждые 6 месяцев необходимо оценивать степень протеинурии и СКФ по формулу MDRD-4 [5]. Однако в дальнейшем эти рекомендации были пересмотрены из-за наличия у данной категории больных ряда факторов, ограничивающих применение креатинина как маркера почечной функции (таблица 1).

Таблица 1 — Основные факторы, влияющие на уровень эндогенного креатинина у ВИЧ-инфицированных больных

Фактор	Влияние на эндогенный креатинин	Особенности у ВИЧ-пациентов
Изменение массы тела	Увеличение продукции креатинина (при быстром похудании) Уменьшение продукции креатинина (на стадии кахексии)	Частое развитие кахексии на стадии СПИДа Токсичность антиретровирусных препаратов
Особенности диеты	Повышение продукции креатинина	Широкое распространение нарушения питания у ВИЧ-больных
Патология печени	Снижение продукции креатинина из-за сопутствующей патологии печени	Частая ко-инфекция (до 30 %) гепатита С и ВИЧ-инфекции
Использование триметоприма	Уменьшение тубулярной экскреции креатинина	Использование в высоких дозах, длительно для профилактики и лечения <i>Pneumocystis jiroveci</i> и <i>Toxoplasma gondii</i>

Сывороточный креатинин в оценке функции почек при ВИЧ-инфекции

Креатинин свободно фильтруется через почечный клубочек и секретруется клетками проксимальных канальцев. Уровень креатинина в крови определяется его генерацией, тубулярной секрецией и внепочечной элиминацией. Однако наличие у ВИЧ-позитивных пациентов ряда факторов, влияющих на концентрацию креатинина в крови, ставит вопрос о правомочности использования этого биомаркера как показателя функции почек при ВИЧ-инфекции.

В исследовании С. У. Jones и др. (2008) было установлено, что у ВИЧ-инфицированных больных уровень сывороточного креатинина был значительно ниже, чем у больных без ВИЧ-инфекции [6]. В то же время S. Mauss и др. (2008) не обнаружили различий в величине креатинина крови у ВИЧ-серопозитивных и ВИЧ-серонегативных больных, однако после поправки на возраст, пол и индекс массы тела выявлялся тренд к более низким значениям креатинина в сыворотке при ВИЧ-инфекции [7]. Более высокую распространенность снижения СКФ менее 60 мл/мин (7,4 против 2,1 %) и, со-

ответственно, повышенные значения креатинина крови (1,13 против 0,95 мг/дл) при ВИЧ-инфекции по сравнению с ВИЧ-негативными лицами выявили E. T. Overton и др. (2009) [3].

Формула MDRD была разработана для оценки функции почек у американцев, поэтому она не валидирована для других популяций и дает неточные значения СКФ при его уровне выше 60 мл/мин [8]. Однако она широко применяется в эпидемиологических исследованиях для изучения взаимосвязи СКФ и выживаемости пациентов с ХБП. У лиц с сохраненной функцией почек рекомендовано использование формулы СКD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiological Collaboration) [9]. Хотя обе эти формулы не валидированы для пациентов с ВИЧ-инфекцией, они могут быть использованы при легком и умеренном снижении СКФ. В исследовании F. Ibrahim и др. (2012) установлена высокая корреляционная связь при оценке функции почек у ВИЧ-позитивных пациентов с помощью формул СКD-EPI и MDRD [10]. При этом формула СКD-EPI в большей степени ассоциировалась с летальностью при снижении СКФ ниже 60 мл/мин, чем формула

MDRD. Однако авторы осторожно замечают, что использование расчетных формул по креатинину при ВИЧ-инфекции должно быть очень индивидуально для каждого пациента.

Цистатин С крови в оценке функции почек при ВИЧ-инфекции

Цистатин С — негликозилированный белок с молекулярной массой 13,4 кДа, который относится к семейству ингибиторов цистеиновых протеиназ. Этот белок с постоянной скоростью синтезируется всеми ядерными клетками организма, свободно фильтруется через клубочковую мембрану и полностью метаболизируется в почках. В норме цистатин С не секретируется проксимальными почечными канальцами [11].

У пациентов с ВИЧ-инфекцией репликация вируса иммунодефицита может явиться одним из факторов, который влияет на концентрацию цистатина С в крови. Так, А. Choi и др. (2010) установили, что степень виремии при СКФ по цистатину ниже 60 мл/мин была значимо выше, чем при нормальных ее значениях [12]. В другом небольшом (на 15 больных ВИЧ-инфекцией) исследовании также было показано, что высокая виремия HIV-1 ассоциировалась с повышенными концентрациями циста-

тина С в крови, независимо от метода расчета СКФ [13]. Однако в последующих исследованиях это положение не подтвердилось.

Другими потенциальными факторами, влияющими на уровень цистатина С при ВИЧ-инфекции, могут служить количество CD4+-клеток и уменьшение синтеза цистатина С макрофагами. В ряде исследований было показано, что низкий уровень CD4+-лимфоцитов ассоциируется с повышенной концентрацией сывороточного цистатина С [9, 14]. При этом также факторами риска более высоких значений цистатина С явились повышенная концентрация мочевой кислоты в крови, протеинурия, наличие гипертонии, ко-инфекции с гепатитом С, внутривенная наркомания, длительное лечение антиретровирусными препаратами. В противовес этому, в работах J. Jaroszewicz и др. (2006) и С. I. Esezobor и др. (2010) не выявлено значимой корреляции между количеством CD4+-лимфоцитов и уровнем сывороточного цистатина С [15, 16].

В настоящее время предложены специфические формулы для оценки СКФ при ВИЧ-инфекции, основанные на измерении сывороточного цистатина С (таблица 2).

Таблица 2 — Формулы для оценки СКФ при ВИЧ-инфекции по цистатину С крови

Автор, год	Формула
Beringer P. M. et al., 2010 [3]	$СКФ = 127,7 \times \text{цистатин}^{-1,17} \times \text{возраст}^{-0,13} \times (0,91 \text{ для женщин}) \times (1,06 \text{ для афроамериканцев})$
Van Deventer H. E. et al., 2011 [23]	$СКФ = 10^{2,25} \times 10^{(-0,33 \times \text{цистатин})} \times 10^{(-0,003 \times \text{возраст})}$

Сывороточные креатинин и цистатин С: что лучше в оценке почек при ВИЧ-инфекции?

Исследование СКФ при ВИЧ-инфекции (впрочем, и при других патологиях и состояниях) должно отвечать на два вопроса. Первый — ранняя диагностика ХБП, второй — возможность динамической оценки функции почек во времени. Так, в большинстве исследований использование расчета СКФ по цистатину давало значительный разброс частоты встречаемости сниженной СКФ по сравнению с уравнением MDRD — 5–15,2 и 1–2,4 % соответственно [17, 6]. Такие результаты обусловлены тем, что в настоящее время отсутствует «золотой стандарт» оценки функции почек по сывороточному цистатину С.

Еще одной проблемой у ВИЧ-инфицированных лиц является диагностика субклинического повреждения почек, связанного с проведением антиретровирусной терапии. Так, например, использование тенофовира может индуцировать развитие синдрома Фанкони. При этой ситуации фильтрация цистатина С с полным отсутствием его реабсорбции в проксимальных канальцах ведет к повышению концентрации последнего в моче. Таким образом,

определение уровня мочевого цистатина С может служить точным детектором токсического влияния антиретровирусных препаратов на канальцевый аппарат почек [18].

При сравнении функции почек с использованием формул, основанных на сывороточных цистатине С и креатинине, К. Waggaclough и др. (2009) установили, что у ВИЧ-инфицированных данные, полученные с помощью цистатина С, значительно уступали в точности формулам MDRD и Cockcroft-Gault [19]. Такое противоречие было обусловлено тем, что в этом исследовании измерение концентрации цистатина С проводилось количественным иммуноферментным сэндвичевым методом, который не рекомендован для клинического применения.

Отсутствие различий в оценке почечной функции по формулам Cockcroft-Gault, MDRD и на основе цистатина С в сравнении с клиренсом иоталамата было показано Р. М. Beringer и др. (2010) [20]. При этом снижение СКФ по цистатину было более выраженным у лиц с высокой (выше 400 копий/мл) по сравнению с низкой вирусной нагрузкой — на 28,8 и 14,3 % соответственно.

Преимущества цистатина С перед креатинином в оценке функции почек при ВИЧ-инфекции было показано А. Вонжох и др. (2010) [13]. По их данным, уровень сывороточного цистатина С в большей степени коррелировал с СКФ, измененной с помощью радиоизотопных методов, чем с СКФ, рассчитанной по формулам Cockcroft-Gault, MDRD и СКД-ЕРІ. Аналогичные результаты были получены и в исследовании Н. Е. ван Девертер и др. (2011) [21].

Для разрешения этих противоречий некоторые авторы предлагают использовать совместное измерение цистатина С и креатинина в сыворотке крови для оценки функции почек при ВИЧ-инфекции [22].

Заключение

В общей популяции уровень сывороточного цистатина С является предиктором сердечно-сосудистых осложнений и летальности. В целом считается, что цистатин С более точно отражает функцию почек, особенно на начальных стадиях снижения СКФ. Также установлено, что при ВИЧ-инфекции СКФ связана с общей летальностью только при ее расчете по цистатину, но не креатинину [12]. Отсутствие стандарта для метода определения концентрации цистатина С в крови и формулы для расчета СКФ по цистатину оставляет вопросы для дальнейших исследований. В целом, для оценки функции почек у ВИЧ-инфицированных лиц в настоящее время наиболее подходит формула СКД-ЕРІ.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Association between kidney function and albuminuria with cardiovascular events in HIV-infected persons / A. I. Choi [at al.] // *Circulation*. — 2010. — Vol. 121. — P. 651–658.
2. Варианты поражения почек при ВИЧ-инфекции / Н. Д. Ющук [и др.] // *Тер. архив*. — 2008. — № 12. — С. 78–81.
3. Factors associated with renal dysfunction within an urban HIV-infected cohort in the era of highly active antiretroviral therapy / E. T. Overton [at al.] // *HIV Med*. — 2009. — Vol. 10. — P. 343–350.
4. *Tordato, F.* Evaluation of glomerular filtration rate in HIV-infected patients before and after combined antiretroviral therapy exposure / F. Tordato, A. Cozzi-Lepri, P. Cicconi // *HIV Med*. — 2011. — Vol. 12. — P. 4–13.
5. Guideline for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Disease Society of America / S. K. Gupta [at al.] // *Clin. Infect. Dis*. — 2005. — Vol. 40. — P. 1559–1585.
6. Cystatin C and creatinine in an HIV cohort: the nutrition for healthy living study / C. Y. Jones [at al.] // *Am. J. Kidney Dis*. — 2008. — Vol. 51. — P. 914–924.
7. 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 [at al.] // *Antivir. Ther*. — 2008. — Vol. 13. — P. 1091–1095.
8. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in renal Disease Study Group / A. S. Levey [at al.] // *Ann. Intern. Med*. — 1999. — Vol. 130. — P. 461–470.
9. Cystatin C level as a marker of kidney function in human immunodeficiency virus infection: the FRAM study / M. C. Odden [at al.] // *Arch. Intern. Med*. — 2007. — Vol. 167. — P. 2213–2219.
10. Comparison of CKD-EPI and MDRD to estimate baseline renal function in HIV-positive patients / F. Ibrahim [at al.] // *Nephrol. Dial. Transplant*. — 2012. — Vol. 27. — P. 2291–2297.
11. *Brown, W. M.* Friends and relations of the cystatin superfamily — new members and their evolution / W. M. Brown, K. M. Dziegielewska // *Protein Sci*. — 1997. — Vol. 6. — P. 5–12.
12. Cystatin C, albuminuria, and 5-year all-cause mortality in HIV-infected persons / A. Choi [at al.] // *Am. J. Kidney Dis*. — 2010. — Vol. 56. — P. 872–882.
13. Validation of estimated renal function measurements compared with the isotopic glomerular filtration rate in HIV-infected cohort / A. Bonjoch [at al.] // *Antiviral. Res*. — 2010. — Vol. 88. — P. 347–354.
14. Cystatin C and baseline renal function among HIV-infected persons in the SUN study / E. T. Overton [at al.] // *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. — 2012. — Vol. 28. — P. 148–155.
15. Kidney function of HIV-infected children in Lagos, Nigeria: using Filler's serum cystatin C-based formula / C. I. Esezobor [at al.] // *J. Int. AIDS Soc*. — 2010. — Vol. 13. — P. 17.
16. Does HAART improve renal function? An association between serum cystatin C concentration, HIV viral load and HAART duration / J. Jaroszewicz [at al.] // *Antivir. Ther*. — 2006. — Vol. 11. — P. 641–645.
17. Chronic kidney disease and estimates of kidney function in HIV infection: a cross-sectional study in the multicenter AIDS cohort study / M. M. Estrella [at al.] // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr*. — 2011. — Vol. 57. — P. 380–386.
18. Urinary cystatin C can improve the renal safety follow-up of tenofovir-treated patients / A. Jaafar [at al.] // *AIDS*. — 2009. — Vol. 23. — P. 257–259.
19. A comparison of the predictive performance of different methods of kidney function estimation in a well-characterized HIV-infected population / K. Barraclough [at al.] // *Nephron Clin. Pract*. — 2009. — Vol. 111. — P. 39–48.
20. A comparison of cystatin C- and creatinine-based prediction equations for the estimation of glomerular filtration rate in black South Africans / H. E. Van Deventer [at al.] // *Nephrol. Dial. Transplant*. — 2011. — Vol. 26. — P. 1553–1558.
21. Estimation of glomerular filtration rate by using serum cystatin C and serum creatinine concentration in patients with human immunodeficiency virus / P. M. Beringer [at al.] // *Pharmacotherapy*. — 2010. — Vol. 30. — P. 1004–1010.
22. *Stevens, L. A.* Estimating GRF using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD / L. A. Stevens, J. Coresh, C. H. Schmid // *Am. J. Kidney Dis*. — 2008. — Vol. 51. — P. 395–406.
23. A new equation to estimate glomerular filtration rate / A. S. Levey [at al.] // *Ann. Intern. Med*. — 2009. — Vol. 150. — P. 604–612.

Поступила 14.02.2014

УДК: 616-073.76:[616-005.4+616.379-008.64]

СОВРЕМЕННОЕ И ПЕРСПЕКТИВНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ЭХОКАРДИОГРАФИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТКАНЕВОЙ ДОПЛЕРОГРАФИИ В ОЦЕНКЕ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ: ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА (обзор литературы)

Е. П. Науменко, И. Э. Адзериho

Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель
Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск

В обзоре представлена информация о применении эхокардиографии с использованием тканевой доплерографии в оценке структурно-функционального состояния миокарда у пациентов с сочетанной патоло-