

О.В. Рябоконт¹, Т.Є. Онищенко¹, О.Л. Колтунік²

Особливості ураження нирок в умовах високоактивної антиретровірусної терапії у хворих на ВІЛ/СНІД

¹Запорізький державний медичний університет,

²Запорізький обласний центр з профілактики та боротьби зі СНІДом

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, високоактивна антиретровірусна терапія, ураження нирок.

За результатами аналізу 330 архівних амбулаторних карт хворих на ВІЛ/СНІД, які отримували високоактивну антиретровірусну терапію з додаванням до схеми лікування тенофовіру, ураження нирок діагностовано у 1,5% пацієнтів із синдромом набутого імунodefіциту, супутньою хіміотерапією з приводу туберкульозу та/або пневмоцистозу, наявністю іншої фонової соматичної патології.

Особенности поражения почек в условиях высокоактивной антиретровирусной терапии у больных ВИЧ/СПИД

Е.В. Рябоконт, Т.Е. Онищенко, Е.Л. Колтунік

В результате анализа 330 архивных амбулаторных карт пациентов с ВИЧ/СПИДом, которые получали высокоактивную антиретровирусную терапию с включением в схему лечения тенофовира, поражение почек диагностировано у 1,5% пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита, сопутствующей химиотерапией по поводу туберкулеза и/или пневмоцистоза, наличием другой фоновой соматической патологии.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, высокоактивная антиретровирусная терапия, поражение почек.

Патология. – 2013. – №2 (28). – С. 85–87

Features of kidney affection in the conditions of highly active antiretroviral therapy in patients with HIV/AIDS

Е.В. Ryabokon, Т.Е. Onishchenko, Е.Л. Koltunik

As a result of the analysis of 330 archival patient's cards of patients with HIV/AIDS who received highly active antiretroviral therapy with the inclusion of tenofovir in the treatment scheme, kidney affection has been fixed in 1,5 % of cases only in patients with the acquired immunodeficiency syndrome, accompanying chemotherapy concerning tuberculosis and/or pneumocystosis, existence of other background somatic pathology.

Key words: HIV-infection, highly active antiretroviral therapy, kidney affection.

Pathologia. 2013; №2 (28): 85–87

Інфекція, зумовлена вірусом імунodefіциту людини (ВІЛ), є однією з основних проблем сучасної системи охорони здоров'я. У світі нараховується до 34 млн ВІЛ-інфікованих, щорічно від цієї хвороби гинуть близько 1,7 млн осіб. Україна належить до країн, де відзначають найвищі темпи поширення ВІЛ-інфекції в Європі та Центральній Азії, адже показник поширеності ВІЛ-інфекції серед дорослих становить 1,1% [1].

За останнє десятиріччя застосування високоактивної антиретровірусної терапії (ВААРТ) для лікування хворих на ВІЛ-інфекцію дозволило трансформувати ВІЛ-інфекцію з категорії фатальних у категорію хронічних із невизначеним прогнозом. Протягом останніх років застосування ВААРТ зменшило частоту розвитку найважчих вторинних захворювань (цитомегаловірусна інфекція, атипичний мікобактеріоз, пневмоцистна пневмонія тощо), а отже, зумовило зниження смертності від синдрому набутого імунodefіциту (СНІД) у 7–8 разів. Однак ВААРТ, що включає комбінацію мінімум трьох препаратів, характеризується значною кількістю небажаних явищ, що перешкоджає адекватному лікуванню через постійне балансування між стабільним пригніченням реплікації ВІЛ і ризиком розвитку токсичності препаратів, яка

може бути пов'язана з прямим цитотоксичним ефектом ВААРТ та ідіосинкратичним чи імуноалергічним механізмами [2,3].

Багато досліджень останніх років присвячено визначенню факторів гепатотоксичності у ВІЛ-інфікованих. За результатами патоморфологічних досліджень, майже в усіх померлих ВІЛ-інфікованих пацієнтів діагностовано ураження печінки різної етіології, при цьому провідними гепатотоксичними чинниками були ко-інфікування вірусами гепатитів В і С, алкоголь, ін'єкційне вживання наркотичних речовин [4]. Особливості ураження печінки у ВІЛ-інфікованих пацієнтів на тлі застосування ВААРТ вивчено у низці досліджень. Під впливом ВААРТ у ВІЛ-інфікованих реєструють підвищення рівня амінотрансфераз протягом 3–6 місяців в 1,4–1,6 раза, при цьому виразність синдрому цитолізу суттєвіша при застосуванні схеми фармакотерапії на основі двох нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази та одного нуклеозидного інгібітора зворотної транскриптази, особливо, якщо представником останньої групи обрано невірапін. У цих умовах модуляторами гепатотоксичності є ступінь ураження печінки до початку лікування, вік пацієнта, стадія ВІЛ-інфекції та кількісний рівень CD4-лімфоцитів крові [3].

Останніми роками у сучасній медичній літературі все частіше з'являються дані про ураження нирок в умовах тривалого застосування ВААРТ. На думку дослідників [5,6], тривале використання антиретровірусних препаратів збільшує ризик розвитку хронічних неспецифічних метаболічних ускладнень, зокрема інсулінорезистентності, цукрового діабету, дисліпідемії, що супроводжуються збільшенням частоти хронічних хвороб нирок. У ретроспективному дослідженні [7] підтверджений зв'язок частоти ушкодження нирок з активнішим вживанням ВААРТ. Основні побічні нефротоксичні ефекти ВААРТ проявлялись у вигляді гострого тубулоінтерстиціального нефриту, кристалінодукованої внутрішньониркової обструкції, вторинного синдрому Фанконі тощо.

Одним із нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази, що широко й успішно використовують у схемах ВААРТ, є тенофовір, який включено у рекомендації з лікування ВІЛ-інфекції як препарат першої лінії [8]. Попередня оцінка ефективності й безпечності вживання тенофовіру в комбінації з ламівудином (як нуклеозидної основи схеми ВААРТ) отримала позитивні відгуки, втім ряд дослідників описали розвиток вторинного синдрому Фанконі та реальної дисфункції на фоні призначення цієї схеми лікування [9,10].

Мета роботи

Визначити частоту та особливості ураження нирок у хворих на ВІЛ/СНІД на тлі високоактивної антиретровірусної терапії, до складу якої входить тенофовір.

Матеріали і методи дослідження

Проаналізували архівні амбулаторні карти 330 ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримували ВААРТ у Запорізькому обласному центрі з профілактики та боротьби зі СНІДом. У дослідженні взяли участь 203 чоловіки і 127 жінок віком від 20 до 61 року. Терапію призначали згідно з наказами МОЗ України №658 від 04.10.2006 (втратив чинність 12.07.2010 р.) та №551 від 17.07.2010 р. ВААРТ включала призначення трьох препаратів, два з них належать до класу нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази (одним із них у всіх хворих був тенофовір), третій компонент – препарат класу нуклеозидного інгібітора зворотної транскриптази. ВААРТ призначали під контролем вірусного навантаження, кількісного рівня CD4-лімфоцитів крові, біохімічних функціональних проб стану печінки та нирок. Отримані дані опрацьовані методом варіаційної статистики.

Результати та їх обговорення

За результатами аналізу архівних даних з'ясували, що 330 хворих на ВІЛ/СНІД до початку отримання ВААРТ, до складу якої включено тенофовір, не мали в анамнезі захворювань нирок, швидкість клубочкової фільтрації становила більше 50 мл/хв. Протягом перших місяців застосування ВААРТ у 5 (1,5%) пацієнтів віком від 28 до 61 року з'явилися скарги на поступово прогресуючу

слабкість, головний біль, швидку стомлюваність, зниження апетиту, поліурію. Зазначені скарги супроводжувались змінами у загальному аналізі сечі, що проявились глюкозурією, помірно вираженою еритроцитурією, протеїнурією в межах від 0,6 до 1,2 г/л, наявністю зернистих циліндрів і фосфатів. Динамічне спостереження за хворими засвідчило поступове підвищення у цих пацієнтів рівня сечовини й креатиніну в сироватці крові у 2–4 рази. Два пацієнти відзначали періодичний біль у суглобах і поперековій ділянці, прогресуюче зниження ваги тіла та підвищення артеріального тиску. Подальше лабораторне обстеження хворих зафіксувало й поступове зниження швидкості клубочкової фільтрації.

З урахуванням клініко-лабораторних ознак ураження нирок у хворих на ВІЛ/СНІД на фоні ВААРТ із включенням тенофовіру скорегували дозу препарату і схему ВААРТ, після чого 4 пацієнти помітили поліпшення клінічного стану, це підтвердилось і покращенням лабораторних показників, зокрема відновленням швидкості клубочкової фільтрації. Лише в одному випадку у хворого віком 61 рік у зв'язку з триваючим підвищенням вмісту креатиніну крові до 1117 мкмоль/л, сечовини до 43,5 ммоль/л, зниження швидкості клубочкової фільтрації до 35 мл/хв ВААРТ припинили, призначили перитонеальний діаліз. Серед небажаних явищ у цього пацієнта зафіксований також розвиток остеопорозу, про що свідчили дані денситометрії про зниження мінеральної щільності кісткової тканини.

Усі хворі, у яких зафіксували ураження нирок на фоні ВААРТ із включенням до схеми лікування тенофовіру, мали IV стадію ВІЛ-інфекції з кількісним вмістом CD4-лімфоцитів менше 200 в 1 мкл, серед цих пацієнтів були лише чоловіки. Аналіз супутньої патології й супутнього лікування, яке отримували ці хворі, засвідчив, що призначення ВААРТ із додаванням до схеми лікування тенофовіру відбулось на тлі супутнього туберкульозу та/або пневмоцистозу, з приводу чого ці хворі вже отримували відповідну хіміотерапію. На наш погляд, до ураження нирок на фоні ВААРТ у цих хворих призводила також наявність у трьох пацієнтів супутньої соматичної патології, зокрема гіпертонічної хвороби, пост-інфарктного кардіосклерозу, раку легень.

Дані сучасної наукової літератури щодо частоти ураження нирок внаслідок нефротоксичності тенофовіру при призначенні ВААРТ мають суттєві розбіжності. Більшість дослідників [11–13] вказують на нефротоксичність тенофовіру в межах 1–12%, проте окремі автори спостерігали доволі високу частоту ураження нирок в умовах отримання ВААРТ із включенням тенофовіру, яка, за даними [14], становила 60%. Втім, незважаючи на певні розбіжності у частотності реєстрації нефротоксичності, факторами ризику цього небажаного ефекту лікування вважають наявність опортуністичних інфекцій, фонових захворювань, зокрема цукрового діабету або гіпертонічної хвороби, тривалість ВААРТ, застосування інших препаратів із наявністю нефротоксичного ефекту, низьку вагу пацієнта.

Висновки

1. У хворих на ВІЛ/СНІД ураження нирок на фоні ВААРТ із додаванням у схему лікування тенофовіру відзначено в 1,5% випадків.

2. Ураження нирок на фоні ВААРТ із додаванням у схему лікування тенофовіру зареєстрували лише у пацієнтів із наявністю синдрому набутого імунодефіциту, супутньої хіміотерапії з приводу туберкульозу та/або пневмоцистозу, а також іншої фонові соматичної патології.

Список літератури

1. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2010 [електронний ресурс] / UNAIDS // WHO Library. – 2010. – 364 p. – Режим доступу: <http://www.unaids.org/globalreport/>
2. A shift of the endothelial dysfunction markers in patients with HIV-infection. AIDS under HAART / V.D. Moskaliuk, V.D. Sorokhan, S.R. Melenko et al. // Інфекційні хвороби. – 2013. – №2 (72). – С. 26–28.
3. Андросова О.С. Морфологічні зміни стану печінки при синдромі набутого імунодефіциту людини: автореф. дис. ... к. мед. н. / Андросова О.С. – К., 2013. – 21 с.
4. Патоморфологія печінки у ВІЛ-інфікованих пацієнтів / Н.В. Магієвська, В.М. Циркунов, Н.І. Прокопчик [та ін.] // Інфекційні хвороби. – 2012. – №3 (69). – С. 15–23.
5. Human immunodeficiency virus infection and kidney transplantation in the era of highly active antiretroviral therapy and modern immunosuppression / K.C. Abbott, S.J. Swanson, L.Y. Agodoa [et al.] // J. Am. S. Nephrol. – 2004. – Vol. 15. – P. 1633–1639.
6. Rho M. Nephrotoxicity associated with antiretroviral therapy in HIV infected patients / M. Rho, M.A. Perazella // Curr. Drug. Saf. – 2007. – Vol. 2. – P. 147–154.
7. Wyatt C.M. Acute renal failure in hospitalized patients with HIV: risk factors and impact on in-hospital mortality / C.M. Wyatt // AIDS. – 2006. – Vol. 20 (4). – P. 561–565.
8. Бартлетт Д. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции / Д. Бартлетт, Д. Галлант, П. Фам. – М.: Р.Валент, 2012. – 528 с.
9. Юрин О.Г. Первый опыт применения тенофовира при лечении больных ВИЧ-инфекцией в России / О.Г. Юрин, М.Д. Голиусова, М.О. Деулина [и соавт.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2013. – №1. – С. 62–69.
10. Fanconi syndrome and renal failure induced by tenofovir: a first case report / D. Verhelst, M. Monge, J.L. Meynard [et al.] // Am. J. Kidney Dis. – 2002. – Vol. 40 (6). – P. 1331–1333.
11. Horberg M. Impact of tenofovir on renal function in HIV-infected, antiretroviral-naïve patients / M. Horberg, B. Tang, W. Towner [et al.] // J. Acquir. Immune. Defic. Syndr. – 2010. – Vol. 53. – P. 62–69.
12. Jones R. Renal dysfunction with tenofovir disoproxil fumarate-containing highly active antiretroviral therapy regimens is not observed more frequently: a cohort and case-control study / R. Jones // J. Acquir. Immune. Defic. Syndr. – 2004. – Vol. 37. – P. 1489–1495.
13. Нефротоксические эффекты высокоактивной антиретровирусной терапии / Н.Д. Юшук, Г.В. Волгина, Н.А. Томилина [и соавт.] // Нефрология и диализ. – 2010. – №3. – С. 154–163.
14. Tenofovir-associated acute and chronic kidney disease: a case of multiple drug interactions / A.E. Zimmermann, T. Pizzoferrato, J. Bedford [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2006. – Vol. 42 (2). – P. 283–290.

Відомості про авторів:

Рябоконт О.В., д. мед. н., професор, зав. каф. інфекційних хвороб ЗДМУ.

Онищенко Т.Є., к. мед. н., доцент каф. інфекційних хвороб ЗДМУ.

Колтуник О.Л., зав. поліклінічним відділенням Запорізького обласного центру з профілактики та боротьби зі СНІДом.

Надійшла в редакцію 08.04.2013 р.