

Аллотрансплантация почки у ВИЧ-позитивных пациентов

Н.А. Томилина^{1,2}, Г.В. Волгина¹, Л.Ю. Артюхина², А.В. Фролов², В.А. Бердинский²,
И.В. Островская², Е.В. Цыганова³

¹ ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова МЗ РФ», 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, корп. 1, Российская Федерация

² ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения Москвы», 123182, Москва, ул. Пехотная, 3, Российская Федерация

³ Московский городской центр профилактики и борьбы со СПИДом Департамента здравоохранения города Москвы, 105275, Москва, 8-я улица Соколиной горы, 15, корп. 5, Российская Федерация

Kidney transplantation in HIV-positive patients

Natalia A. Tomilina^{1,2}, Galina V. Volgina¹, Lyudmila Yu. Artyukhina², Andrey V. Frolov²,
Vitaly A. Berdinsky², Irina V. Ostrovskaya², Elena V. Tsyganova³

¹ A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20/1 Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russian Federation

² City Clinical Hospital No 52, 3 Pechotnaya str., Moscow, 123182, Russian Federation

³ Moscow City Centre for AIDS Prevention and Treatment, 15/5 8th Sokolinaya mount str., Moscow, 105275, Russian Federation

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, трансплантация почки, пост-трансплантационная иммуносупрессия, отторжение трансплантата, отсроченная функция трансплантата, антиретровирусная терапия, лекарственное взаимодействие

Резюме

Хроническая болезнь почек (ХБП) является серьезным осложнением ВИЧ-инфекции. Прогрессирование ХБП неизбежно приводит к терминальной почечной недостаточности (ТПН), которая при ВИЧ-инфекции наблюдается в 2-20 раз чаще, чем у в общей популяции. До 1996 г. в лечении ТПН при ВИЧ-инфекции доминировал гемодиализ, тогда как трансплантация почки считалась противопоказанной в связи с опасением отрицательного влияния посттрансплантационной иммуносупрессии на свойственную ВИЧ иммунную дисфункцию. Операции выполнялись редко, преимущественно в случаях нераспознанной ВИЧ-инфекции или при инфицировании, непосредственно связанном с операцией, и их результаты были неудовлетворительными. Интерес к трансплантации почки при ВИЧ-инфекции пробудился в связи с началом антиретровирусной терапии (АРТ), когда уже первый опыт этой операции в новых условиях продемонстрировал хорошие результаты, что подтвердилось далее в многоцентровом исследовании Национального Института Здоровья США. Как показывает накопленный к настоящему времени опыт, трансплантация почки у ВИЧ-позитивных пациентов является безопасным и эффективным методом лечения ТПН, обеспечивающим выживаемость реципиентов и трансплантатов, сопоставимую с таковой в популяции неинфицированных лиц. По данным мета-анализа, обобщающего материалы 27 когортных исследований, охватывающих 1670 трансплантаций почки при ВИЧ-инфекции за период с 2003 г. по 2018 г., однолетняя выживаемость реципиентов составляет 97%, трансплантатов – 91%, трехлетняя выживаемость равна соответственно 94% и 81%. К настоящему времени сформулированы критерии селекции донора и отбора ВИЧ-инфицированных реципиентов. Общеизвестно, что потенциальный реципиент должен получать АРТ в течение не менее 6 мес до операции, иметь неопределяемую вирусную нагрузку и уровень CD4-клеток >200 в мкл. Оппортунистические инфекции исключаются, однако ряд центров допускает отдельные из них (туберкулез, инвазивный кандидоз, пневмоцистная пневмония)

Адрес для переписки: Проф. Волгина Галина Владимировна
e-mail: volginagv@mail.ru

Corresponding author: Prof. Galina V. Volgina
e-mail: volginagv@mail.ru

как потенциально курабельные. Существующий опыт трансплантации почки при ВИЧ-инфекции выявляет и острые требующие решения вопросы, такие как повышенная частота острого отторжения и отсроченной функции трансплантата, а также взаимодействие между иммуносупрессантами и АРТ. Последнее может играть важную роль в учащении как острого отторжения, так и отсроченной начальной функции трансплантата. В представляемой статье обсуждается накопленный к настоящему времени опыт в области трансплантации почки при ВИЧ-инфекции и представлены два собственных клинических наблюдения, иллюстрирующих длительное пост-трансплантационное течение.

Abstract

Chronic kidney disease is a serious complication of HIV-infection. Its progression inevitably leads to end-stage renal disease (ESRD). The prevalence of ESRD in HIV-positive patients is 2-20 times higher than in the general population. Until 1996, hemodialysis was dominant in the ESRD treatment in HIV infected patients, while kidney transplantation was considered a contraindication due to the potential risks of chronic immunosuppression exacerbating HIV-related immune dysfunction. In the small number of HIV-positive patients transplanted at that time, outcomes were generally poor. Interest in kidney transplantation in HIV-infection aroused with the beginning of antiretroviral therapy (ART). The very first experience in this field under the new conditions showed good outcomes, confirmed later in a multicenter trial funded by US National Institute of Health. Contemporary studies have now demonstrated that renal transplantation is a safe and effective treatment of ESRD in HIV patients, with patient and allograft survival rates similar to those in uninfected patients. According to a meta-analysis summarizing data from 27 cohort studies covering 1,670 kidney transplantations in HIV-positive patients from 2003 to 2018, the one-year patients' survival rate was 97%, the graft survival rate was 91%, and three-year survival rates were 94% and 81%, respectively. To date, criteria have been formulated for donor and potential recipient's selection. It is generally recognized that a potential recipient should be treated with ART for at least 6 months before surgery, have an undetectable viral load and a CD4 cell count >200 per μl . Opportunistic infections use to be exclusion criteria, but several centers allow some of them as potentially curable. The experience in transplantation in HIV-infection has identified unique challenges including high rates of acute rejection, delayed graft function, and significant drug-drug interactions. This article discusses current experience in the field of kidney transplantation in HIV-infection and presents two of our clinical cases illustrating the long post-transplant course.

Key words: HIV-infection, kidney transplantation, posttransplant immunosuppression, transplant rejection, delayed graft function, antiretroviral therapy, drug-drug interactions

Введение

Хроническая болезнь почек и специально хроническая почечная недостаточность нередко осложняют течение ВИЧ-инфекции. По данным систематического обзора и мета-анализа Ekrikpo U.E. и соавт., охватывающего наблюдения 209078 ВИЧ-инфицированных пациентов из 60 стран, как и по результатам исследований ряда других авторов, заболеваемость и распространенность поражений почек в условиях ВИЧ-инфекции в мире варьирует от 2,4 до 47,6% в зависимости от географического региона, но при этом может различаться даже в пределах одного и того же континента, этнической принадлежности и доступности антиретровирусной терапии (АРТ). В среднем в мире частота ХБП 3-5 стадий по данным расчета скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле MDRD составляет 6,4%, хотя подгрупповой анализ выявляет значительные различия в ее распространенности в разных регионах [1-6]. Раз возникнув, ХБП неуклонно прогрессирует в направлении терминальной почечной недостаточности (ТПН), требующей заме-

стительной почечной терапии (ЗПТ), и при этом вероятность развития ТПН у ВИЧ-положительных пациентов в 2-20 раз выше, чем у неинфицированных лиц [7-10]. Примечательно также, что даже несмотря на повсеместное снижение заболеваемости ХБП при ВИЧ-инфекции в эпоху применения АРТ, частота ТПН среди ВИЧ-позитивных пациентов все еще остается значительной, что связано прежде всего с увеличением продолжительности их жизни. Так по данным Североамериканского Когортного Сотрудничества по СПИДу в Области Исследований и Дизайна (NA-AC-CORD), несмотря на общее снижение частоты ТПН среди ВИЧ-инфицированных лиц (с 317 до 119 случаев на 100.000 пациенто-лет) за период с 2001 по 2008 г., частота ТПН в этой популяции осталась значимо более высокой, чем среди ВИЧ-негативных пациентов [11, 12]. На протяжении 90-х – начала 2000-х годов доля ВИЧ-инфицированных больных в отделениях диализа разных стран варьировала в диапазоне от 0,12 % (Европа) до 1,64 (Египет). Во Франции поражение почек при ВИЧ-инфекции было причиной ТПН у 0,4-0,7% пациентов, в Испании – у 0,5-1,1%, в Вели-

кобритании – у 0,31%, в Камеруне – у 6,6%, в Южной Африке – у 28,5% больных [13-17]. При этом в лечении ТПН при ВИЧ-инфекции до середины 90-х годов резко доминировал гемодиализ, в то время как трансплантация почки, хотя и была признанным «золотым стандартом» заместительной почечной терапии, практически не использовалась. Ситуация кардинально изменилась с введением в клиническую практику АРТ, и к настоящему времени трансплантация почки у ВИЧ-инфицированных пациентов стала признанным оптимальным методом заместительной почечной терапии. Изложению накопленного в этой области опыта посвящена настоящая статья.

История вопроса и результаты трансплантации почки при ВИЧ-инфекции

До середины 90-х годов диализ признавался единственным методом лечения ТПН при ВИЧ-инфекции, тогда как трансплантация почки считалась противопоказанной в связи с опасениями усугубления прогрессирования заболевания и повышения риска оппортунистических инфекций на фоне посттрансплантационной иммуносупрессии. Результаты весьма немногочисленных выполнявшихся в ту эпоху трансплантаций почки были весьма неудовлетворительными. Во многих таких случаях ВИЧ-инфекция диагностировалась ретроспективно, предположительно, как нераспознанная ранее или развившаяся в связи с инфицированием при трансплантации. Смертность после трансплантации почки в разных сериях наблюдений той эпохи превышала 50% при среднем сроке наблюдения 2 года. Анализ почечной базы данных США (USRDS) показывает, что за период с 1987 по 1997 г. 5-летняя выживаемость ВИЧ-инфицированных реципиентов составляла 71%, а выживаемость трансплантатов 44%, в то время как в общей популяции она была равна 78 и 61% соответственно [12, 16, 18].

Со времени введения в клиническую практику в 1996 г. комбинированной высокоактивной антиретровирусной терапии течение ВИЧ-инфекции драматически изменилось, что повлекло за собой изменение отношения к трансплантации почки как к потенциально эффективной альтернативе диализу при лечении ТПН у этой категории больных. Первая публикация результатов трансплантации почки у ВИЧ-позитивных пациентов в эпоху АРТ относится к 2003 г. [19]. В работе приводятся данные наблюдений 10 больных, прослеженных в среднем в течение 480 дней, получавших иммуносупрессию комбинацией преднизолона, микофенолата мофетилла и циклоспорина. К 3 мес после трансплантации у всех реципиентов уровень РНК ВИЧ-1 в плазме крови не определялся, число CD4-клеток превышало 200 в мкл, отсутствовали признаки оппортунистических инфекций и новообразований. Однако половина из этих реципиентов перенесла острое

отторжение, купированное антилимфоцитарным глобулином (АТГ). К сроку 1 год после трансплантации вирусная нагрузка у всех реципиентов по-прежнему не определялась, уровень CD4-клеток оставался стабильным. Последующие публикации по этому поводу подтвердили приведенные данные [20, 21].

Первые сообщения, демонстрирующие обнадеживающие результаты трансплантации почки при ВИЧ-инфекции на фоне АРТ, пробудили большой интерес к этой проблеме, кульминацией которого стало многоцентровое проспективное исследование, организованное Национальным Институтом Здравоохранения США (НИИ) и включавшее 150 ВИЧ-инфицированных реципиентов, которым была выполнена трансплантация почки в 19 центрах трансплантации США. Все пациенты к моменту трансплантации должны были иметь неопределяемую вирусную нагрузку и уровень в крови CD4-клеток более 200 в мм³, а также получать АРТ, по крайней мере, в течение 6 месяцев. У большинства пациентов использовались индукционная терапия, в большинстве случаев базиликсимабом, и последующая традиционная поддерживающая иммуносупрессия, базовыми препаратами которой были ингибиторы кальцинейрина (примерно в 2/3 случаев – такролимус). Медиана длительности наблюдения составила 1,7 года после трансплантации. Полученные результаты сравнивались с показателями базы данных исходов трансплантации в Научном Регистре Реципиентов Трансплантата (SRTR). Трехлетняя выживаемость включенных в исследование реципиентов составила 88%, трансплантатов – 73,7%, что примерно соответствовало показателям выживаемости в популяции пожилых реципиентов группы сравнения. Однако при анализе результатов обратил на себя внимание тот факт, что показатели выживаемости были значительно хуже в подгруппе реципиентов, у которых имела место ко-инфекция ВИЧ и гепатита С (19% наблюдений) [12, 22].

После публикации исследования Национального Института Здравоохранения ряд авторов предпринял анализ национального опыта США в области трансплантации почки при ВИЧ-инфекции, используя базы данных Объединенной Сети по Обмену органами (UNOS) и Научного Регистра Реципиентов Трансплантатов (SRTR). Sawinski D. и соавт. сравнили результаты трансплантации почки у 492 ВИЧ-инфицированных реципиентов и 147 имевших ко-инфекцию ВИЧ и гепатита С с данными, полученными у 117.791 неинфицированного реципиента. Выяснилось, что смертность и частота потерь трансплантата в группах ВИЧ-инфицированных реципиентов и контрольной статистически значимо не различаются. В то же время, при ко-инфекции ВИЧ и гепатита С риск смерти и потери трансплантата был значимо выше, чем в группе сравнения [23]. Сходные данные получили также Y. Xia и соавт., ограничившие свое исследование реципиентами,

получившими парные почки, что позволило одновременно оценить состояние донорского органа [24]. Европейский опыт также продемонстрировал успех трансплантации почки у ВИЧ-инфицированных реципиентов. Так по данным исследования, выполненного во Франции по материалам 27 трансплантаций почки у ВИЧ-инфицированных пациентов, 2-летняя выживаемость реципиентов и трансплантатов составила 98% и 96%, соответственно. Большинство из этих пациентов получали индукцию базиликсимабом и поддерживающую иммуносупрессию, включавшую ингибиторы кальцинейрина, микофенолата мофетил и кортикостероиды [25]. Благоприятные результаты трансплантации почки при ВИЧ-инфекции были получены также в центрах Испании и Великобритании [26, 27].

J.E. Locke и соавт. по материалам упомянутого выше многоцентрового исследования Национального Института Здоровья проанализировали влияние эффекта центра на результаты трансплантации почки при ВИЧ-инфекции. Авторы не выявили значения этого фактора, но наряду с этим полученные ими данные убедительно показали, что исходы операции в значительной мере зависят от периода времени ее выполнения. Так риск смерти реципиента и потери трансплантата после трансплантации, выполненных в 2008-20011 гг., снизился в сравнении с показателями 2004-2007 гг., что отражает значение накопленного со временем суммарного опыта [28]. К такому же выводу пришли и G.E. Malat с соавт., сравнившие результаты трансплантации почки в их центре в течение 2001-2009 гг. и 2010-2017 гг. По данным этих авторов за истекший период 1-летняя выживаемость пациентов повысилась с 85% до 100%, а трансплантатов – с 74% до 100% ($p < 0,03$), 3-летняя выживаемость возросла при этом для реципиентов с 80% до 100%, для трансплантатов – с 51% до 96% ($p < 0,01$) [29]. По результатам мета-анализа, опубликованного в 2019 г. Zheng X и соавт. и обобщающего данные 27 когортных исследований, охватывающих 1670 трансплантаций почки при ВИЧ-инфекции, явившихся предметом публикаций за период с июля 2003 г. по май 2018 г., однолетняя выживаемость реципиентов составляет 0,97 (95% ДИ 0,95; 0,98), а трансплантатов – 0,91 (95% ДИ 0,88; 0,94). Трехлетняя выживаемость при этом равна для реципиентов 0,94 (95% ДИ 0,95; 0,90; 0,97), для трансплантатов – 0,81 (95% ДИ 0,74; 0,87) [30].

Отбор ВИЧ-инфицированных пациентов на трансплантацию почки

Важным аспектом проблемы трансплантации почки при ВИЧ-инфекции является отбор потенциальных реципиентов в лист ожидания. В основном показания к трансплантации почки при ВИЧ-инфекции не отличаются от таковых в общей популяции. Включению в лист ожидания подлежат

пациенты, страдающие ТПН и имеющие при этом стабильное, хорошо контролируемое течение ВИЧ-инфекции, не имеющие отягощенного коморбидного статуса и СПИД-определяющих заболеваний [31]. Согласно критериям, разработанным группами трансплантологов Северной Америки и Европы, включению в лист ожидания подлежат пациенты, у которых число CD4-клеток превышает 200 в мм³, ибо в большинстве случаев при более низких значениях этого показателя развиваются оппортунистические инфекции. Вирусная нагрузка при введении в лист ожидания должна быть ниже 50 ВИЧ-1 РНК копий/мл. Важно, чтобы все потенциальные реципиенты были привержены и толерантны к АРТ и не имели признаков определяющих СПИД заболеваний. [16, 32-34].

Известные разногласия между отдельными группами трансплантологов существуют по поводу включения в лист ожидания пациентов с текущими и перенесенными инфекциями, к которым относятся аспергиллез и другие инвазивные фунгальные инфекции, активная цитомегаловирусная инфекция, недавний грипп, недавняя респираторно-синцитиальная вирусная инфекция, недавняя бактериальная инфекция или не полностью излеченная микобактериальная инфекция. В Великобритании и Италии все эти инфекции рассматриваются как критерии исключения реципиента из листа ожидания в связи с высоким риском их реактивации на фоне посттрансплантационной иммуносупрессии [32, 34]. В отличие от этого в Испании и США некоторые из этих инфекций, такие как туберкулез, кандидоз пищевода, пневмоцистная пневмония не рассматриваются как абсолютный критерий исключения из листа ожидания, поскольку являются потенциально курабельными [16]. При введении в лист ожидания следует также обследовать пациентов на предмет инфицирования вирусами гепатита В и С и в случаях его выявления провести лечение до трансплантации почки [34].

Из других факторов, которые надо также принимать во внимание при введении ВИЧ-инфицированных пациентов в лист ожидания трансплантации почки, следует отметить необходимость оценки их психического статуса. Не подлежат трансплантации лица, потребляющие наркотики или алкоголь. В Испании продолжительность периода, в течение которого не потребляются героин или кокаин, должен составлять 2 года, для других наркотических средств – 6 мес [16].

Особенности посттрансплантационного течения

По мере накопления опыта в области трансплантации почки при ВИЧ-инфекции стали очевидны определенные особенности посттрансплантационного течения у этой категории пациентов

в сравнении с наблюдаемым в популяции неинфицированных лиц. Такими особенностями являются повышенная частота острого отторжения и отсроченной функции трансплантата, а также проблемы лекарственного взаимодействия в связи с необходимостью одновременного проведения иммуносупрессии и АРТ.

Отсроченная функция трансплантата и селекция донора

Уже при анализе раннего опыта трансплантации почки при ВИЧ-инфекции обратила на себя внимание повышенная частота отсроченной функции трансплантата при использовании посмертных доноров, что ассоциировалось с сокращением сроков функционирования донорского органа. Так анализ базы данных UNOS, включавший материалы наблюдений 39.501 реципиента трансплантированной почки, оперированного с января 2004 г. по июнь 2006 г., показал, что отсроченная функция трансплантата является одним из факторов риска снижения выживаемости ВИЧ-положительных трансплантатов в сравнении с наблюдаемой в ВИЧ-негативной популяции, причем риск потери трансплантата повышен при этом в 4 раза [35]. Значение этого фактора нашло подтверждение и в последующих работах других авторов [36]. По данным Malat G. и соавт, также основанном на анализе регистра UNOS, частота отсроченной функции трансплантата у ВИЧ-инфицированных реципиентов составляет 42,5% против 30,4% в ВИЧ-негативных случаях ($p < 0,0001$), и это учащение ассоциируется с повышением относительного риска недостаточности трансплантата до 1,86 (95% ДИ 1,27-2,73) [37].

В основе увеличенной частоты отсроченной функции трансплантированной почки у ВИЧ-инфицированных реципиентов, как полагают, может лежать эффект острой нефротоксичности ингибиторов кальцинейрина на фоне действия ряда компонентов АРТ, угнетающих метаболизм этих иммуносупрессантов (см. ниже) [29].

В аспекте изложенных выше данных об отрицательно влияющей на результаты операции отсроченной функции трансплантата в литературе высказывается точка зрения, согласно которой при подборе органа от посмертного донора ВИЧ-инфицированному реципиенту следует исключать случаи длительной холодовой ишемии, использования органа от донора с расширенными критериями, а также изъятых после остановки сердца или при наличии признаков острого повреждения почек [29]. Отрицательное влияние последнего на судьбу трансплантата продемонстрировано, в частности Malat и соавт, которые показали, что при использовании органа от донора, имевшего в агональном периоде уровень креатинина в сыворотке крови выше 2,5 мг/дл, у ВИЧ-положительных реципиен-

тов возрастает риск развития острого отторжения по смешанному типу (клеточному и антитело-опосредованному), что отрицательно сказывается на долговременной выживаемости трансплантата [38].

Важным этапом в развитии трансплантации почки при ВИЧ-инфекции явилось внедрение в клиническую практику использования почки от ВИЧ-инфицированного донора. Продиктованный повсеместным дефицитом донорских органов, этот подход впервые был начат в начале 2000-х годов в Южной Африке, где доступность не только трансплантации почки, но и диализа для лечения ТПН была весьма ограничена [39, 40], и получил дальнейшее распространение в Европе и США. В Швейцарии трансплантация ВИЧ-инфицированных органов ВИЧ-положительным реципиентам была законодательно разрешена с 2007 г. В США закон, разрешающий использование ВИЧ-инфицированных доноров при трансплантации органов ВИЧ-инфицированным реципиентам (HIV Organ Policy Equity Act/HOPE), был принят в ноябре 2013 г. [12, 41], после чего были разработаны критерии отбора доноров в таких случаях. Согласно принятому закону и указанным критериям разрешается использование органов от ВИЧ-инфицированных доноров как живых, так и посмертных. При этом при трансплантации от живого ВИЧ-инфицированного донора последний должен за 6 мес до операции иметь уровень CD4-клеток более 500 в мкл при неопределяемой вирусной нагрузке (менее 50 копий в мл), а также стабильное течение ВИЧ-инфекции на фоне АРТ при отсутствии признаков оппортунистических инфекций. Перед трансплантацией следует выполнить биопсию предполагаемой донорской почки. При использовании посмертного ВИЧ-инфицированного донора принимаются во внимание все те же критерии исключения, как и при трансплантации у неинфицированных реципиентов, и орган используется при любом количестве CD4-клеток и любой вирусной нагрузке. Однако при этом должны быть исключены инвазивные оппортунистические инфекции и выполнена биопсия почки [12, 29].

Острое отторжение

Хотя ВИЧ-инфекция часто рассматривается как состояние общей иммуносупрессии, уже в первых пилотных исследованиях результатов трансплантации почки при ВИЧ-инфекции обратила на себя внимание повышенная частота острого отторжения трансплантата. Эти впечатления нашли подтверждение при многоцентровом исследовании Национального Института Здоровья, по результатам которого кумулятивная частота острого отторжения на 1 году после трансплантации почки у ВИЧ-инфицированных реципиентов составила 31%, в то время как ожидаемая величина этого показателя по данным Научного Регистра Реципиентов Транс-

плантата (SRTR) была равна 12,3% [22]. Последующий опыт отдельных центров трансплантации также продемонстрировал повышенную частоту острого отторжения в популяции ВИЧ-инфицированных реципиентов. Так в наблюдениях Malat G.E. и соавт. острое клеточное отторжение на первом году после трансплантации развивалось у 55 из 92 ВИЧ-инфицированных реципиентов (60%). Кроме того, еще в 13 (14%) случаях имело место отторжение по смешанному (клеточному и антитело-опосредованному) механизму, которое, в отличие от клеточного, приводило к снижению выживаемости трансплантатов [38]. Locke J.E. и соавт. по материалам анализа наблюдений 513 ВИЧ-положительных и 93.027 ВИЧ-негативных реципиентов почечного трансплантата, оперированных в 2003-2011 гг. и вошедших в базу данных Научного Регистра Реципиентов Трансплантата США (SRTR), показали, что риск развития острого отторжения в популяции ВИЧ-инфицированных реципиентов почти в 2 раза повышен в сравнении с таковым в неинфицированной группе (1,77 ДИ 95% 1,45-2,2 $p < 0,001$). Правда, при этом заслуживает внимания тот факт, что эти различия стирались, если у ВИЧ-положительных реципиентов применялась индукция АТГ [42]. По данным упомянутого выше мета-анализа, опубликованного в 2019 г. X. Zheng и соавт., частота острого отторжения на первом году после трансплантации в популяции ВИЧ-инфицированных реципиентов составляет 33% (95% ДИ 0,28; 0,38) [30].

Механизм повышенной частоты острого отторжения у ВИЧ-инфицированных реципиентов остается неясным. Согласно одному из предположений ВИЧ-инфекция сама по себе вызывает иммунную дисрегуляцию и создает воспалительную среду, которая усиливает аллораспознавание гуморальными и клеточно-опосредованными путями [29]. Исходя из этого предположения, G.E. Malat и соавт. изменили протокол индукционной иммуносупрессии, добавив к применявшемуся ими ранее базиликсимабу введение иммуноглобулина, что привело к некоторому снижению частоты острого отторжения [29].

В то же время, эти авторы, как и другие, отмечают важное значение в механизме развития острого отторжения взаимодействия между компонентами АРТ и иммунодепрессантами и, в частности, ингибиторами кальцинейрина и mTOR-ингибиторами, которое может приводить к нестабильному уровню последних в крови, что является признанным серьезным фактором риска развития отторжения трансплантата [12, 16, 29, 34].

Иммуносупрессия и лекарственные взаимодействия

Посттрансплантационная иммуносупрессия при трансплантации почки ВИЧ-положительным реципи-

ентам принципиально не отличается от применяемой в общей популяции и включает индукционную и поддерживающую составляющие.

При проведении индукционной терапии как в США, так и в Европе предпочтение отдается моноклональным антителам к рецептору интерлейкина 2 (IL2) (в большинстве случаев базиликсимабу), в то время как применения АТГ большинство центров избегает из опасения повышения риска развития инфекционных осложнений. Так по данным анализа Научного Регистра Реципиентов Трансплантатов (SRTR) с целью индукционной терапии АТГ использовался лишь в 31,4% случаев, в то время как моноклональные антитела к IL2 – в 55,5%. В то же время, анализ национального трансплантационного регистра США, включавший 830 случаев трансплантации почки у ВИЧ-инфицированных реципиентов, оперированных в период с 2000 по 2014 г., показал, что индукция как АТГ, так и базиликсимабом не сопряжена с повышенным риском инфекций и ассоциируется со снижением частоты потерь трансплантата, госпитализаций и отсроченной функции донорского органа. Более того, выяснилось, что наиболее низкая частота инфекций наблюдается в группе реципиентов, получавших АТГ, что, как полагают, связано с более низкой частотой в таких случаях острого отторжения и, следовательно, с менее интенсивной кумулятивной иммуносупрессией. Кроме того, было установлено, что при использовании для индукции АТГ относительный риск острого отторжения равен 1,16 (95% ДИ 0,41-3,35) и не отличается от такового в ВИЧ-негативной контрольной группе ($p=0,77$) при том, что в ВИЧ-положительной когорте в целом он составляет 1,77 (95% ДИ 1,45-2,22, $p < 0,001$). [12, 29, 42].

В качестве поддерживающей иммуносупрессии при трансплантации почки у ВИЧ-положительных пациентов применяются в основном те же трехкомпонентные режимы, как и в общей популяции – в качестве базовых препаратов, как правило, используются ингибиторы кальцинейрина, которые комбинируются с микофенолатами и кортикостероидами. Реже как базовый иммуносупрессант применяется m-TOR-ингибитор, как правило, сиролимус. При этом следует отметить, что по данным уже упоминавшегося выше анализа Научного Регистра Реципиентов Трансплантатов, на фоне базовой иммуносупрессии сиролимусом риск развития острого отторжения оказывается почти в 2,2 раза выше, чем при применении ингибиторов кальцинейрина (2,15. 95% ДИ 1,20-3,87) [42].

Хотя сравнительная эффективность ингибиторов кальцинейрина – такролимуса и циклоспорина при трансплантации почки у ВИЧ-инфицированных реципиентов не была предметом отдельного специального изучения, большинство центров трансплантации отдает предпочтение такролимусу. Это согласуется с результатами исследований Catho E.N. и соавт., согласно которым частота

острого отторжения при ВИЧ-инфекции в условиях применения такролимуса значимо ниже (21%), чем при использовании циклоспорина (58%, $p=0,003$) при том, что у всех реципиентов проводилась индукция моноклональными антителами к ПЛ-2 и только в 38% случаев применялась АРТ, включавшая ингибитор протеазы [43].

Взаимодействие противовирусных препаратов, входящих в состав АРТ, и иммуносупрессантов и, в частности, ингибиторов кальцинейрина и mTOR-ингибиторов, является серьезной проблемой посттрансплантационной иммуносупрессии при ВИЧ-инфекции. Ингибиторы протеазы, которые исторически были основой многих режимов АРТ, ингибируют ферментную систему цитохрома P450 3A4 (CYP3A4) печени и тем самым замедляют основной путь метаболизма ингибиторов кальцинейрина и mTOR-ингибиторов (в особенности сиролимуса), что приводит к повышению уровня в крови циклоспорина, такролимуса и сиролимуса и сопряжено с необходимостью уменьшения дозы и/или увеличения временных интервалов между их приемом во избежание нефротоксического эффекта [44-46]. С другой стороны, другой частый компонент АРТ – нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы индуцируют активность ферментной системы CYP3A4, что снижает уровень в крови упомянутых препаратов до субтерапевтического и требует повышения их дозировки [16, 29, 47]. Таким образом очевидно, что поддержание адекватной иммуносупрессии диктует необходимость тщательного мониторинга уровня в крови основных иммуносупрессантов.

С прогрессом АРТ и появлением новых классов антиретровирусных препаратов открылись новые перспективы решения проблемы межлекарственного взаимодействия. В этом отношении заслуживают внимания ингибиторы интегразы (ралтегравир и долутегравир), которые метаболизируются, главным образом, уридиндифосфат глюконозилтрансферазой 1A1 и не влияют на метаболизм системы цитохрома P450, что позволяет избежать лекарственного взаимодействия с применяемыми при трансплантации иммуносупрессантами. Уже первый опыт применения этих препаратов показал их эффективность и безобидное, не осложняемое острым отторжением течение при трансплантации почки у ВИЧ-инфицированных реципиентов [48-50]. Правда, к настоящему времени выяснилось, что один из них – долутегравир – угнетает канальцевую секрецию креатинина и может повышать уровень креатинина в сыворотке крови, имитируя тем самым острое повреждение почек [51].

В Российской Федерации трансплантации почки при ВИЧ-инфекции до последнего времени не уделялось специального внимания. Имеющийся отечественный опыт в этой области ограничивается лишь отдельными случаями, в которых ВИЧ-инфекция

диагностировалась после операции ретроспективно как нераспознанная ранее или развившаяся в связи с трансплантацией. Мы наблюдали 4 таких случая. Приводим два из них.

Пациентка А., 1973 года рождения.

В детстве изменений в анализах мочи не было. В анамнезе 3 беременности, две из которых протекали без осложнений. Патология в анализах мочи и артериальная гипертония отсутствовали.

Считает себя больной с 2008 г., когда во время третьей беременности были выявлены протеинурия и повышение артериального давления. Беременность закончилась срочными родами, которые протекали без особенностей. Через год пациентка отметила выделение мочи бурого цвета. В анализе мочи обнаружены белок и эритроциты (точные данные не известны). Уровень креатинина в сыворотке крови был повышен до 200 мкмоль/л. Диагностирован хронический гломерулонефрит, по поводу которого, однако, специального обследования не проводилось. Биопсия почки не выполнялась. Патогенетическая терапия не проводилась. В течение последующих 5 лет у врачей не наблюдалась. В 2013 г., то есть через 5 лет после выявления заболевания появились симптомы интоксикации, диагностирована ТПН. Начато лечение гемодиализом, продолжавшееся в течение 4 лет.

В марте 2017 года выполнена аллотрансплантация трупной почки. В качестве индукционной терапии введен симулект. Функция трансплантата началась немедленно после включения в кровоток. Назначена иммуносупрессия комбинацией такролимуса, микофенолата мофетила и преднизолона. Через неделю после трансплантации отмечены снижение диуреза и повышение уровня креатинина в сыворотке крови. При пункционной биопсии трансплантата диагностировано острое клеточное отторжение, купированное пульс-терапией метипредом и тимоглобулином (№ 10). В связи с положительной ПЦР к ЦМВ назначен вальцит. Выписана через 5 недель после операции. При выписке креатинин сыворотки крови 112 мкмоль/л, гемоглобин 103 г/л. С этого времени поступила под наблюдение нефролога Московского Городского Нефрологического Центра ГКБ № 52.

Через несколько дней после выписки самочувствие ухудшилось. Наросла слабость, появились эпизоды субфебрилитета и множественные подкожные кровоизлияния. Лабораторно выявлены лейкопения, тромбоцитопения, повышение уровня печеночных трансаминаз. Для обследования и решения вопроса о дальнейшем лечении госпитализирована в нефрологическое отделение. При поступлении состояние средней степени тяжести. Сознание ясное. Положение активное. Температура тела нормальная. Кожные покровы смуглые, умеренной влажности. На коже ног и рук множество подкожных кровоизлияний разных размеров и давности. Периферические лимфатические узлы не увеличены, при пальпации безболезненные. Отеков нет. В легких везикулярное

дыхание, равномерно проводится во все отделы, побочные дыхательные шумы не выслушиваются. ЧДД 16 в мин. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. ЧСС 62 в минуту. АД 125/80 мм рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень пальпируется по краю реберной дуги. Дизурии нет. Диурез 1600 мл в сутки. Трансплантат почки при пальпации плотно-эластичный, безболезненный, не увеличен.

По лабораторным данным: Hb 127 г/л, лейкоциты 3600, тромбоциты 86.000, СОЭ 2 мм/ч. В общем анализе мочи белок 0,39 г/л, лейкоциты и эритроциты единичные в поле зрения. Суточная протеинурия 0,35 г. В биохимическом анализе крови: креатинин 99 мкмоль/л, мочевины — 7,9 ммоль/л, калий 4,9 ммоль/л, натрий 140 ммоль/л, кальций 2,14 ммоль/л, фосфор 0,79 ммоль/л, холестерин 3,66 ммоль/л, общий билирубин 13,5 мкмоль/л, АСТ 84,6-121 Ед/л, АЛТ 152-242 Ед/л, ГГТ 84,8 Ед/л, ЩФ 102,8 Ед/л. СРБ 1,48 мг/л. Концентрация такролимуса в крови 9,0-12,5 нг/мл. ПЦР крови на ЦМВ, вирус Эпштейна-Барр и вирус простого герпеса 1 и 2 типов отрицательная. HBsAg и антитела к вирусу гепатита С отрицательные.

По данным инструментального обследования: по ЭКГ — эктопический предсердный ритм. Горизонтальное положение ЭОС. Нарушение внутрижелудочковой проводимости. Умеренные изменения миокарда левого желудочка. При рентгенографии органов грудной клетки патологических изменений в легочной ткани не выявлено. При УЗИ — признаки дилатации чашечек трансплантата. Нефросклероз собственных почек. Диффузные изменения печени и поджелудочной железы, признаки полипа желчного пузыря. При триплексном ультразвуковом сканировании сосудов трансплантата: объемный кровоток в пределах нормы. Признаки гемодинамически значимого стеноза артерии трансплантата и тромбоза вены трансплантата отсутствуют. Внутрипочечный кровоток не изменен.

Учитывая выявление гиперферментемии при отсутствии вирусных гепатитов в анамнезе и отрицательных результатах исследования на HBsAg и антитела к вирусу гепатита С, выполнена ПЦР к HCV. Выявлена РНК HCV в титре $4,0 \times 10^7$ копий РНК/мл. Определён 3а генотип вируса гепатита С. Гепатологом диагностирован вирусный гепатит С и рекомендована терапия препаратами прямого противовирусного действия.

Одновременно выявлена также положительная ПЦР РНК ВИЧ-1. Иммуноблот от 04.05.2017 г. подтвердил наличие у пациентки ВИЧ-инфекции. В связи с этим консультирована инфекционистом Московского Городского центра профилактики и борьбы со СПИД Департамента здравоохранения г. Москвы, по заключению которого у пациентки имеет место острая ВИЧ-инфекция, в связи с которой с 05.06.2017 г. начата постоянным курсом комбинированная АРТ нуклеозидным ингибитором обратной транскрип-

тазы ламивудином (по 150 мг через день), ингибитором интегразы ралтегравиром (400 мг x 2 раза в сутки) и ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы этравирином (по 200 мг x 2 раза в сутки).

Во избежание развития инфекционных осложнений на фоне ко-инфекции ВИЧ и гепатита С решено несколько ослабить посттрансплантационную поддерживающую иммуносупрессию путем конверсии с такролимуса на циклоспорин с целевыми значениями уровня последнего в пробах крови натощак в пределах 150-170 нг/мл. В связи с лейкопенией и тромбоцитопенией отменен микофенолата мофетил. Назначена и далее проведена терапия гепатита С препаратами прямого противовирусного действия, в результате которой достигнут устойчивый вирусологический ответ.

В течение последующих 2,5 лет состояние пациентки стабилизировано. На фоне постоянной АРТ течение ВИЧ-инфекции стабильное. Признаки оппортунистических или других бактериальных инфекций отсутствуют. По заключению специалиста Московского Городского центра профилактики и борьбы со СПИД ДЗ Москвы имеет место субклиническое течение ВИЧ-инфекции. Уровень CD4-клеток равен 131 кл/мкл, CD8 — 773 кл/мкл, CD4/CD8 — 0,17. РНК ВИЧ не определяется.

Функция трансплантата на фоне двухкомпонентной иммуносупрессии циклоспорином (175 мг/сут) и метипредом (4 мг/сут) остается стабильной, удовлетворительной. Обращает лишь на себя внимание транзиторное повышение показателя креатинина в сыворотке крови до 150-168 мкмоль/л, что наблюдается на фоне возрастания концентрации циклоспорина в крови до 185-220 нг/мл и устраняется коррекцией дозы препарата. Суточная протеинурия 100 мг, осадок мочи в пределах нормы.

Пациентка Б., 1965 года рождения.

До 1998 г считала себя здоровой, но медицинского обследования не проходила. В декабре 1998 г. после ОРВИ появились общая слабость, тошнота, рвота, сухой кашель. При обследовании выявлена терминальная почечная недостаточность, по поводу которой было начато лечение постоянным амбулаторным перитонеальным диализом (ПАПА). За период лечения диализных перитонитов не было. Спустя 6 мес, 07.06.1999 г. выполнена аллотрансплантация трупной почки. Функция трансплантата началась немедленно после включения донорского органа в кровоток. Индукционная терапия не проводилась. В качестве иммуносупрессии назначены циклоспорин, метипред и микофенолата мофетил. Кризов отторжения не было. Однако при исследовании крови, выполненном в связи с трансплантацией почки, выявлены антитела к ВИЧ, не определявшиеся 6 мес ранее, при начале ПАПА.

Консультирована врачом-инфекционистом, который диагностировал ВИЧ-инфекцию. Назначена комбинированная АРТ, включавшая ингибитор протеазы, нуклеозидный и ненуклеозидный ингибиторы об-

ратной транскриптазы. С этого времени пациентка наблюдалась в Московском Городском Центре профилактики и борьбы со СПИД ДЗ г. Москвы с диагнозом: ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний 4А (онихомикоз стоп), фаза ремиссии на фоне приема антиретровирусных препаратов. Одновременно пациентка наблюдалась нефрологом Московского Городского Нефрологического Центра ГКБ № 52.

В течение 10 последующих лет (до 2010 г.) функция трансплантата была стабильной, удовлетворительной. Хотя и обращали на себя внимание нестабильные уровни концентрации циклоsporина в крови, тем не менее, уровень креатинина сыворотки крови был стабилизирован в пределах 130-150 мкмоль/л, определялась лишь минимальная протеинурия при нормальном осадке мочи, наблюдалась положительная динамика иммунологического и вирусологического статуса.

С 2011 г. выявилась дисфункция трансплантата, проявившаяся повышением уровня креатинина сыворотки крови до 170-180 мкмоль/л. При этом на фоне приема нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы Интеленса (этравирин) отмечено снижение уровня циклоsporина в крови до 60 нг/мл, что потребовало коррекции дозы последнего. Спустя 4 мес была выявлена протеинурия 1,32-2,9 г/сутки. В связи с дисфункцией трансплантата выполнена его пункционная биопсия, по результатам которой диагностированы хроническое активное отторжение трансплантата (хроническая трансплантационная гломерулопатия) и хроническая нефротоксичность ингибиторов кальцинейрина. Исходя из данных пункционной биопсии, было решено выполнить конверсию с циклоsporина на такролимус и провести сеансы плазмафереза в комбинации с введением иммуноглобулина. Однако выполнение этого решения было отложено в связи с обострением хронического бронхита и орофарингеальным кандидозом. В результате 1,5-мес терапии антибиотиками широкого спектра действия и флюконазолом указанные инфекции были устранены, после чего проведено 5 сеансов плазмафереза, сочетавшихся с введением иммуноглобулина, выполнена конверсия с циклоsporина на такролимус (програф), который был назначен в дозе 6 мг/сутки и комбинировался с преднизолоном в дозе 5 мг/сутки. Продолжена комбинированная АРТ, которая на данном этапе включала нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы видекс (диданозин) и эпивир (ламивудин) в сочетании с ингибитором интегразы исетренсом (ралтегравиром). Наряду с этим проводилась нефропротективная терапия эналаприлом в дозе 10 мг/сутки, вводился омега-3 (20 мг/сут). Однако несмотря на предпринятые меры дисфункция трансплантата прогрессировала. Протеинурия достигла нефротического уровня. В течение 8 мес после конверсии на такролимус уровень креатинина в сыворотке крови повысился до 850 мкмоль/сут. Появились признаки уремической интоксикации, развилась гиперкалиемия, в связи с чем начат программный гемодиализ.

Приведенные наблюдения иллюстрируют длительное пострасплатационное течение у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

В первом случае можно констатировать 3-летнее благоприятное течение у пациентки, страдающей, наиболее вероятно, терминальной стадией хронического гломерулонефрита (морфологически неverified). По истечении 4-летнего периода лечения гемодиализом была выполнена аллотрансплантация трупной почки, в связи с которой, по видимому, произошло инфицирование пациентки ВИЧ и вирусом гепатита С. Своевременная диагностика этих заболеваний и назначение адекватной терапии позволили обеспечить должный уровень реабилитации пациентки. ВИЧ-инфекция в данном случае до настоящего времени протекает без осложнений, функция трансплантированной почки в основном стабильная удовлетворительная. Транзиторная дисфункция трансплантата может быть объяснена нефротоксическим эффектом циклоsporина на фоне тенденции к повышению его концентрации в крови, хотя для окончательного ответа на этот вопрос показана пункционная биопсия трансплантата.

Во втором случае речь идет о более чем 12-летнем пострасплатационном течении у пациентки с ВИЧ-инфекцией, впервые диагностированной только после трансплантации почки. На протяжении 10 лет после операции функция трансплантата была стабильной удовлетворительной. Течение ВИЧ-инфекции было стабилизировано на фоне комбинированной АРТ. Единственной проблемой был лишь нестабильный уровень в крови иммуносупрессантов, обеспечивавших функцию трансплантированной почки. Снижение этого уровня до недопустимо низкого, не достигающего нижней границы «терапевтического окна» на фоне приема нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы способствовало развитию активного хронического отторжения в виде трансплантационной гломерулопатии, сочетавшейся с признаками хронического нефротоксического эффекта циклоsporина, что, в свою очередь, могло быть связано с эпизодами значительного повышения циклоsporина крови на фоне действия ингибитора протеазы. Развившаяся в результате указанных причин патология трансплантата проявилась его прогрессирующей и рефрактерной к усилению иммуносупрессии дисфункцией, которая привела к прекращению функции трансплантированной почки на 13-м году ее функционирования.

Заключение

На протяжении двух последних десятилетий, с развитием комбинированной антиретровирусной терапии трансплантация почки стала признанным оптимальным методом лечения терминальной почечной недостаточности у ВИЧ-инфицированных пациентов. Посттрансплатационная иммуносу-

прессия при отборе потенциальных реципиентов соответственно признанным критериям не оказывает отрицательного влияния на течение ВИЧ-инфекции. Накопленный к настоящему времени опыт обеспечивает результаты трансплантации почки при ВИЧ-инфекции, сопоставимые с таковыми у ВИЧ-негативных лиц. Более того, в ряде центров достигается даже 100% однолетняя выживаемость ВИЧ-инфицированных реципиентов и трансплантатов и 100% и 96% 3-летняя выживаемость последних соответственно. Важным условием успеха трансплантации почки при этом является комбинированная высоко активная антиретровирусная терапия, с которой, однако сопряжен ряд пока нерешенных проблем. К этим проблемам относятся высокая частота отсроченной начальной функции донорского органа и отторжения трансплантата, что в значительной степени может быть связано с лекарственным взаимодействием между иммунодепрессантами и противовирусными препаратами, которое также является серьезной проблемой трансплантации почки при ВИЧ-инфекции. Важной стороной вопроса является также отбор доноров и реципиентов на трансплантацию. Заслуживает также специального внимания использование почек от ВИЧ-инфицированного донора, что может быть важным шагом в увеличении доступности трансплантации почки ВИЧ-инфицированным пациентам.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

The authors declare no conflict of interests

Список литературы

1. *Ekrisko U.E., Kengne A.P., Bello A.K. et al.* Chronic kidney disease in the global adult HIV-infected population: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018; 13(4):e0195443.
2. *Kooij K.W., Vogt L., Wit F. et al.* Higher prevalence and faster progression of chronic kidney disease in human immunodeficiency virus-infected middle-aged individuals compared with human immunodeficiency virus-uninfected controls. *J Infect Dis.* 2017; 216:622-631.
3. *Kim E.J., Abn J.Y., Kim Y.J. et al.* The prevalence and risk factors of renal insufficiency among Korean HIV-infected patients: the Korea HIV/AIDS Cohort Study. *Infect Chemother.* 2017; 49:194-204.
4. *Nishijima T., Kawasaki Y., Mutob Y. et al.* Prevalence and factors associated with chronic kidney disease and end-stage renal disease in HIV-1-infected Asian patients in Tokyo. *Sci Rep.* 2017; 7:145-65.
5. *Santiago P., Grinsztejn B., Friedman R.K. et al.* Screening for decreased glomerular filtration rate and associated risk factors in a cohort of HIV infected patients in a middle-income country. *PLoS One.* 2014; 9: e93748.
6. *Razzak C.S., Workeneh B.T., Montez-Rath M.E. et al.* Trends in the outcomes of end-stage renal disease secondary to human immunodeficiency virus-associated nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2015; 30(10):1734-1740.
7. *Lucas G.M., Mehta S.H., Atta, M.G. et al.* End-stage renal disease and chronic kidney disease in a cohort of African-American HIV-infected and at-risk HIV-seronegative participants followed between 1988 and 2004. *AIDS Lond. Engl.* 2007; 21:2435-2443.
8. *Bansi L., Hughes A., Bhagani. et al.* Clinical epidemiology of HIV-associated end-stage renal failure in the UK. *AIDS Lond. Engl.* 2009; 23: 2517-2521.
9. *Abraham A.G., Althoff K.N., Guaraldi G. et al.* North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design (NA-ACCORD) of the International Epidemiologic Databases to Evaluate AIDS (IeDEA). End-stage renal disease among HIV-infected adults in North America. *Clin Infect Dis.* 2015; 60:941-949.
10. *Poignet J.L., Desassis J.F., Chanton N. et al.* Prevalence of HIV infection in dialysis patients: results of a national multicenter study. *Nephrologie.* 1999; 20(3):159-63.
11. *Abraham A.G., Althoff K.N., Jing Y. et al.* End-stage renal disease among HIV-infected adults in North America. *Clin Infect Dis* 2015; 60:941-49.
12. *Sawinski D.* Kidney transplantation for HIV-positive patients. *Transplant Rev (Orlando)* 2017; 31:42 – 46.
13. *Vigneau C., Guiard-Schmid J.B., Tourret J. et al.* The clinical characteristics of HIV-infected patients receiving dialysis in France between 1997 and 2002. *Kidney international.* 2005; 67(4):1509-1514.
14. *Barril G., Trullas J.C., Gonzalez-Parra E. et al.* Prevalence of HIV-1 infection in dialysis units in Spain and potential candidates for renal transplantation: results of a Spanish survey. *Enfermedades infecciosas y microbiologia clinica.* 2005; 23(6):335-339.
15. *Trullas J.C., Barril G., Cofan F. et al.* Prevalence and clinical characteristics of HIV type 1-infected patients receiving dialysis in Spain: results of a Spanish survey in 2006: GESIDA 48/05 study. *AIDS research and human retroviruses.* 2008; 24(10):1229-35.
16. *Trullas J.C., Cofan F., Tuset M. et al.* Renal transplantation in HIV-infected patients: 2010 update. *Kidney International.* 2011; 79:825-842.
17. *Halle M.P., Takongue C., Kengne A.P. et al.* Epidemiological profile of patients with end stage renal disease in a referral hospital in Cameroon. *BMC nephrology.* 2015; 16:59.
18. *Swanson S.J., Kirk A.D., Ko C.W., et al.* Impact of HIV seropositivity on graft and patient survival after cadaveric renal transplantation in the United States in the pre highly active antiretroviral (HAART) era: an historical cohort analysis of the United States Renal Data System. *Transplant Infect Dis* 2002; 4: 144-7.
19. *Stock P.G., Roland M.F., Carlson L. et al.* Kidney and liver transplantation in human immunodeficiency virus infected patients: a pilot safety and efficiency study. *Transplantation.* 2003; 76:370-75.
20. *Abbott K.C., Swanson S.J., Agodoa L.Y., et al.* Human immunodeficiency virus and kidney transplantation in the era of highly active antiretroviral therapy and modern immunosuppression. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:1633-39.
21. *Roland M.E., Barin B., Carlson I., et al.* HIV-infected liver and kidney transplant recipients: 1- and 3-year outcomes. *Am J*

Transplant 2008; 8:355-65.

22. *Stock P.C., Barin B., Murphy B. et al.* Outcome of kidney transplantation in HIV infected recipients. *N Engl J Med.* 2010; 363:2004-14.

23. *Sawinski D., Forde K.A., Eddinger K.A. et al.* Superior outcomes in HIV-positive kidney transplant patients compared with HCV-infected or HIV-coinfected recipients. *Kidney Int* 2015; 88: 341-9.

24. *Xia Y., Friedmann P., Yaffe H. et al.* Effect of HCV, HIV and coinfection in kidney transplant recipients: mute kidney analysis. *Am J Transplant.* 2014; 14:2037-47.

25. *Touzot M., Pillebout E., Matignon M. et al.* Renal transplant in HIV infected patients: the Paris experience. *Am J Transplant* 2010; 10:2263-9.

26. *Mazuecos A., Benot P., Moreno A., et al.* *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26:1401-7.

27. *Cathogo E.N., Hamzah L., Hilton R. et al.* *Int J STD AIDS* 2014; 25:57-66.

28. *Locke J.F., Reed R.D., Metha S.G. et al.* Center-level experience and kidney transplant outcomes in HIV-infected recipients. *Am J Transplant* 2015; 15:2096-104.

29. *Malat G.E., Boyle S.M., Jindal R.M. et al.* Kidney transplantation in HIV-positive patients: a single center, 16-year experience. *Am J Kidney Dis.* 2019; 73:112-118.

30. *Zheng X., Gong L., Xue W et al.* Kidney transplant outcomes in HIV-positive patients: a systematic review and meta-analysis. *AIDS Res Ther* 2019; 16: 37-52.

31. EBPG (European Expert Renal Association); European Renal Association (ERA-EDTA); European Society for Organ Transplantation (ESOT). European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation (part 1). *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 Suppl 7: 1-85.

32. *Bhagani S., Sweny P., Brook G.* Guidelines for kidney transplantation in patients with HIV disease. *HIV Med* 2006; 7:133-9.

33. *Miro J.M., Torre-Cisnero J., Moreno A. et al.* GESIDA/GESITRA-SEIMC, PNS and ONT consensus document on solid organ transplant (SON) in HIV patients in Spain (March, 2005) *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005; 23:353-62.

34. *Alameddine M., Jue J.S., Zheng L., Ciancio G.* Challenges of kidney transplantation in HIV positive recipients. *Transl Androl Urol.* 2019; 8:148-154.

35. *Locke J.E., Montgomery R.A., Warren D.S., et al.* Renal transplantation in HIV-positive patients. *Arch Surg.* 2009; 144:83-6.

36. *Mazuecos A., Fernandez A., Zarraga S. et al.* High incidence of delayed graft function in HIV infected kidney transplant recipients. *Transplant Int.* 2013; 26:893-902.

37. *Malat G.E., Jindal R.M., Mehta K et al.* Kidney donor risk index (KDRI) fails to predict kidney allograft survival in HIV(+) recipients. *Transplantation* 2014; 98:436-42.

38. *Malat G.E., Ranganna K.M., Sikalas N. et al.* High frequency of rejections in HIV-positive recipients of kidney transplantation: a single center prospective trial. *Transplantation* 2012; 94:1020-1024.

39. *Muller E., Kahn D., Mendelson M.* Renal transplantation between HIV positive donors and recipients. *N Engl J Med.* 2010; 362:2336-7.

40. *Muller E., Barday Z., Mendelson M., Kahn D.* HIV-positive – to HIV-positive kidney transplantation – results at 3 to 5 years. *N Engl J Med* 2015; 372:613-20.

41. *Botha J., Fabian J., Etheredge H et al.* HIV and solid organ transplantation: where we are now. *Curr HIV/AIDS Rep* 2019;16:404-413.

42. *Locke J.E., James N.T., Mannon R.B. et al.* Immunosuppression regimen and the risk of acute rejection in HIV-infected kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2014; 97:446-450.

43. *Cathogo E.N., Harber M., Bhagani S. et al.* Impact of tacrolimus compared with cyclosporine on the incidence of acute allograft rejection in human immunodeficiency virus-positive kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2016; 100:871-78.

44. *Brinkman K, Huysmans F, Burger DM.* Pharmacokinetic interaction between saquinavir and cyclosporine. *Ann Intern Med.* 1998; 129:914-915.

45. *Jain AK, Venkataramanan R, Shapiro R et al.* The interaction between antiretroviral agents and tacrolimus in liver and kidney transplant patients. *Liver Transpl* 2002; 8: 841-845.

46. *van Maarseveen E.M., Rogers C.C., Trofe-Clark J. et al.* Drug-drug interactions between anti-retroviral and immunosuppressive agents in HIV infected patients after solid organ transplantation: a review. *AIDS Patient Care STDs.* 2012; 26:568-81.

47. *Tseng A, Nguyen ME, Cardella C et al.* Probable interaction between efavirenz and cyclosporine. *AIDS* 2002; 16: 505-506.

48. *Waki K, Sugawara Y.* Implications of integrase inhibitors for HIV-infected transplantation recipients: raltegravir and dolutegravir (S/GSK 1349572). *Diosci Trends.* 2011; 5:189-191.

49. *Tricot L., Teicher E., Peytavin G. et al.* Safety and efficacy of raltegravir in HIV-infected transplant patients co treated with immunosuppressive drugs. *Am J Transplant.* 2009; 9: 1946-1952.

50. *Stellbrink H.J., Reynes J., Lazzarin A. et al.* Dolutegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1: 96-week results from randomized dose-ranging study. *AIDS.* 2013; 27: 1771-1778.

51. *Lee D.H., Malat G.E., Bias T.E. et al.* Serum creatinine elevation after switch to dolutegravir in a human immunodeficiency virus-positive kidney transplant recipient/ *Transplant Infect Dis.* 2016;18: 625-627.

Дата получения статьи: 21.05.2020

Дата принятия к печати: 15.11.2020

Submitted: 21.05.2020

Accepted: 15.11.2020