

А.І. Городецька



Комунальне некомерційне підприємство «Київська міська клінічна лікарня № 5»
Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л.Шупика МОЗ України,
Київ

Надійшла: 15.09.2021
Прийнята: 15.011.2021

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2021.4.33-39>

УДК 616.61-002-06:616.988:578.828.6:616.36-002]-092-094

ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ УРАЖЕННЯ НИРОК СЕРЕД ПАЦІЄНТІВ З КО-ІНФЕКЦІЄЮ ВІРУС ІМУНОДЕФІЦИТУ ЛЮДИНИ\ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ С ПРИ ПРОГНОЗУВАННІ МОРФОГЕНЕЗУ ІМУНОКОМПЛЕКСНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Gorodetska A.I.   Pathomorphological changes in renal disease in patients with co-infection with human immunodeficiency virus viral hepatitis C in predicting the morphogenesis of immunocomplex diseases. Shupyk National Healthcare University of Ukraine Postgraduate student, Kyiv, Ukraine.

ABSTRACT. Background. Patients with HIV viral hepatitis C co-infection are subject to a significantly higher risk of various forms of virus-induced nephropathy with a wide morphological spectrum. One of the least studied aspects of the development of chronic kidney disease is a morphological substrate at different stages of its morphogenesis, in particular for a group of immunocomplex lesions. **Aim.** To describe the pathomorphological changes in the glomerular, tubular, interstitial components of the kidneys among 2 groups of patients with co-infection HIV/ viral hepatitis C, divided by antiretroviral therapy, to assess the role of each of the viruses and predict the morphogenesis of immunocomplex diseases. **Methods.** A criterion description was carried out with subsequent statistical processing of the data obtained from 40 specimens of the kidneys of patients with HIV hepatitis C co-infection in accordance with the study design. Standard histological, histochemical, and immunohistochemical stains were used. **Results.** Systematization and analysis of the data obtained reveal a direct dependence of the severity of sclerotic changes in the renal parenchyma on the presence of antiretroviral therapy and the level of immunosuppression in patients with HIV viral hepatitis C co-infection lesions, associated with viral hepatitis C. **Conclusion.** For the preservation of renal function and quality of life, patients with HIV viral hepatitis C co-infection are recommended to prescribe not only antiretroviral therapy but also specific antiviral therapy for viral hepatitis C.

Key words: HIV infection; viral hepatitis C; chronic kidney disease; HIV-associated nephropathy; immunocomplex kidney damage; morphogenesis

Citation:

Gorodetska AI. [Pathomorphological changes in renal disease in patients with co-infection with human immunodeficiency virus viral hepatitis C in predicting the morphogenesis of immunocomplex diseases]. *Morphologia*. 2021;15(4):33-9. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2021.4.33-39>

 Gorodetska A.I. 0000-0002-0375-3927

 patology@kmlk15.org.ua

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Розвиток хронічної хвороби нирок (ХХН) у ВІЛ-інфікованих осіб є вищим ніж серед загальної популяції. З настанням «ери антиретровірусної терапії» (АРТ) спектр та поширеність ХХН змінюється, хоча існує ризик її маніфестації на будь-якій стадії ВІЛ, навіть до початку сероконверсії. Зростанню ризику ХХН сприяє присутність таких факторів як расова приналежність до чорношкірої популяції, діабет, гіпертонія та ко-інфекція вірусом гепатиту С (ВГС). Зокрема, ко-інфекція ВІЛ/ВГС пов'язана

зі значним збільшенням ризику розвитку різноманітних форм нефропатій та значно поглиблює морфологічний паттерн хвороби нирок при ВІЛ [1-4]. Виділяють дві форми груп ХХН, пов'язаних з ВІЛ ВІЛ-асоційована нефропатія (ВІЛ-АН), яка зазвичай зустрічається при прогресуючій імуносупресії та серед популяції афро-американців; та імунокомплексне захворювання нирок (ВІЛ-ІК), що гістологічно верифікується наявністю імунокомплексних депозитів у капілярних петлях і мезангії, експансією мезангіального матриксу,

тубулоінтерстиціальними запаленнями [5,6]. Згідно літературних даних, поява ВГС-асоційованої нефропатії та розвиток ХХН, зокрема мембранопроліферативного гломерулонефриту I типу, характерні для пацієнтів з тривалим терміном інфікування ВГС та розвитком печінкового фіброзу F3-F4, цирозом печінки, проте дані щодо субнозологічних змін суперечливі [7,8].

Мета. Встановити особливості патоморфологічної картини гломерулярного, тубулярного, інтерстиціального компонентів нирок серед пацієнтів з ко-інфекцією ВІЛ/ВГС для оцінки ролі кожного з вірусів та прогнозування морфогенезу імунотоксичних захворювань.

Матеріали та методи

Нами було проведено ретроспективний аналіз 386 летальних випадків серед пацієнтів з ВІЛ протягом 2013-2020 рр, серед яких відібрано по 20 випадків відповідно до дизайну дослідження.

Клінічні дослідження, лабораторні та інструментальні тести були виконані у акредитованих закладах та лабораторіях. Імунологічне дослідження виконано в обсязі скринінгу рівня CD4+ та вірусного навантаження в крові.

Шматочки тканини нирок розміщувались у нейтральний забуферений розчин формальдегіду (рН 7,4) та фіксувались протягом 24-48 годин, проводили процесінг матеріалу в апараті Excelsior AS (Thermo Fisher Scientific, Велика Британія) та заливали в парафін на апараті HistoStar (Thermo Fisher Scientific, Велика Британія). На ротаційному мікроскопі Microm HM325 (Carl Zeiss, Німеччина) виготовляли серійні гістологічні зрізи завтовшки 2-3 мікрони та забарвлювали гематоксином та еозином, за ван Гізеном, за Конго-рот, Массоном, ставилася PAS-реакція. Для ІГХД зрізи поміщалися на вкриті адгезивом скельця Super Frost Plus (Menzel, Німеччина). Для високотемпературної обробки епітопів антигенів використовували цитратний буфер з рН6, EDTA буфер, рН8. Використано антитіла та систему детекції UltraVision Quanto HRP, хромоген ДАБ Quanto виробництва Thermo Fisher Scientific (США), а також моноклональні мишачі антитіла до CD20 (клон L26), моноклональні мишині антитіла до макрофагів CD68 (клон KP1, Thermo), до Т-хелперів CD4+ (клон 4B12, Thermo), кроляче моноклональне антитіло до Т-супресорів CD8+ (клон SP16, Thermo), кролячі поліклональні антитіла до IgA, IgG, IgM (DAKO). Препарати дофарбовували гематоксином Майєра. В подальшому фарбовані зрізи заключали в напівсинтетичне середовище Eukit (Kalttek, Італія).

Методи для морфологічної діагностики ураження нирок при ВІЛ та ВГС є спільними: світлова мікроскопія при рутинному фарбуванні

на гематоксилін та еозин, гістохімічні барвники трихром Массон, PAS-реакція, Конго червоний, імуногістохімічний спектр, так званий «full house» IgA, IgG, IgM, та фракції системи комплементу C3, C1q [9, 10].

При оцінці морфологічної картини нами було виконано покритерійний опис без верифікації нозологічних форм з переважним використанням критеріїв морфологічної оцінки з Оксфордської класифікації (OK) [11-13]. Всі критерії були розділені на активні (дегенеративні та проліферативні) та хронічні (склеротичні) зміни.

Інтенсивність забарвлення депозитів імуноглобулінів позначали як відсутню, слабку, помірну та виразну (від 0 до «+++» відповідно). При аналізі наявності позитивних В-лімфоцитів CD20 позитивні клітини вивчали 10 полів зору при збільшенні $\times 200$, для підрахунку середньої кількості позитивних клітин визначали площу кожного поля зору, проводили кількісний підрахунок позитивно фарбованих клітин (коричневе фарбування), потім розраховували середню кількість клітин на одиницю площі (на 1 мм^2). Мікроскопічне дослідження та фотоархівування препаратів проводили із використанням світлооптичних мікроскопів «Carl Zeiss» Primo Star з камерою AxioCam105 color, «Carl Zeiss» AX10 (Німеччина), «Nikon eclipse 100» з камерою Delta optical PRO 5 MP та системи обробки даних «Axiovision» при збільшенні об'єктиву 10, 20, 40, біокулярної насадки 1,5 та окулярів 10.

Статистичне оброблення отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері в програмі «STATISTICA 10 for Windows», (Copyright® StatSoftInc., США, ліцензія № STA999K347156-W). Для виявлення статистично достовірних значень нами було використано критерій згоди Пірсона (χ^2) при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

При опрацюванні медичних карт стаціонарних та медичних карт амбулаторних хворих серед клінічних та патологоанатомічних діагнозів жодного разу не фігурували ВІЛ та \або ВГС-асоційоване ураження нирок. Результати розподілу морфологічних змін відповідно до обраних критеріїв наведені у таблиці 1.

Достовірною є різниця між досліджуваними групами відносно показника хронічних процесів «склероз капілярних петель» пацієнти, які не отримували АРТ демонструють переважання даних змін (рис.1).

Такі змін можна пояснити з точки зору одного з механізмів розвитку ВІЛ-АН, зокрема його головного морфологічного компоненту фокально сегментарного гломерулосклерозу (ФСГС). Схильність до формування колапсуючої гломерулопатії, а згодом розвитку і ФСГС, традиційно пов'язують з геном APOL1. Згідно

даних кількох досліджень ризик розвитку ВІЛ-АН серед не лікованих пацієнтів, які є носіями

двох алелей APOL1, може сягати 50% [14,15,16].

Таблиця 1
Патоморфологічні зміни гломерулярного, тубулярного, інтерстиціального компонентів

№	Критерії морфологічної оцінки	V\B + APT n = 20(%)	B/B-APT n= 20(%)	χ^2	p
1	Колабування/спадіння капілярних петель	8(40,0)	15(75,0)	3,683	0,05
2	Вогнищеві точкові зрощення периферичних капілярних петель з епітелієм капсули Боумена	2(10,0)	1(5,0)	0,615	p>0,05
3	Дегенерація (вакуолізація) цитоплазми подоцитів	5(25,0)	1(5,0)	0,101	p>0,05
4	Відшарування подоцитів від базальної мембрани капсули Боумена	2(10,0)	1(5,0)	0,615	p>0,05
5	Сегментарна та/або дифузна мезангіальна проліферація з розширенням мезангіальної зони	10(50,0)	17(85,0)	0,023	p<0,05
6	Інфільтрація клубочків моноцитами, поліморфно-ядерні лейкоцити, макрофагами (ексудативний компонент запальної реакції)	0(0,0)	1(5,0)	0,500	p>0,05
7	Наявність вісцеральної епітеліальної гіперплазії та гіпертрофії, по типу клітинного «мікропівмісяців» та/або «півмісяців»	0(0,0)	3(15,0)	0,115	p>0,05
8	Нерівномірно виражене набухання та вогнищева проліферація ендотеліальних клітин клубочку	9(45,0)	7(35,0)	0,104	0,747
9	Клітинний інфільтрат у просвіті капілярних петель (моноцити, поліморфно-ядерні лейкоцити, вогнищевий каріорексис, ділянки фібриноїдного некрозу)	3(15,0)	1(5,0)	0,356	p>0,05
10	Інтерстиціальні вогнищеві лімфо-гістіоцитарні інфільтрати	7(35,0)	11(55,0)	0,909	0,341
11	Білковий компонент в просвіті капсули Боумена	1(5,0)	2(10,0)	0,615	p>0,05
12	Інтерстиціальний фіброз стромы	8(40,0)	11(55,0)	0,401	0,527
13	Кістозноподібна дилатація каналців	1(5,0)	7(35,0)	0,044	p<0,05
14	Дегенеративні зміни з вогнищами атрофії епітелію каналців з потовщенням та розщепленням тубулярної базальної мембрани	3(15,0)	11(55,0)	0,010	p<0,05
15	Нерівномірне потовщення, вогнищеве розщеплення капілярних петель	10(50,0)	11(55,0)	0,100	0,752
16	Склероз капсули Боумена	5(25,0)	8(40,0)	0,456	0,500
17	Повний склероз/гіаліноз клубочка	3(15,0)	5(25,0)	0,465	p>0,05
18	Потовщення стінок капілярів (базальних мембран, які часто піддаються псевдорозщепленню з утворенням двоконтурних базальних мембран феномен "трамвайної колії")	11(55,0)	16(80,0)	0,176	p>0,05
19	Склероз капілярних петель	9(45,0)	18(90,0)	0,003	p<0,05

З іншого боку відомо що, експресія клітинами різноманітних вірусних протеїнів, експериментально досліджувана в тканинах печінки, призводить до активації імунної системи, посиленню прозапальної активності та проліферації клітин макрофагального ряду (до яких відносять зокрема мезангіальні клітини нирок). В результаті, з одного боку виникає посилення фіброзу, а з іншого уповільнення апоптозу інфікованих клітин, що сприяє персистенції вірусу в тканині. Крім того, внаслідок підвищення секреції хемокінів та експресії молекул міжклітинної адгезії шляхом експресії NS3-NS5 генів HCV, посилюється прозапальна активність, що також є предиктором розвитку

фіброзу [17,18]. Таким чином результат перебігу ко-інфекції можна розцінювати як наслідок взаємопідсилюючих механізмів вірусного впливу.

Хронізація процесу більш характерна для безпосередньої цитопатичної дії або дії прозапальних речовин. Активні зміни, зокрема колапс капілярних петель, більш характерні для імунокомплексного ураження, реалізація якого відбувається за умови неконтрольованої вірусемії та достатнього рівня імунокомпетентної відповіді (рівень CD4 в крові) [18, 19].

Водночас, компонент активних змін «колабування/спадіння капілярних петель» також має

перевагу у даній дослідній групі (рис. 2).

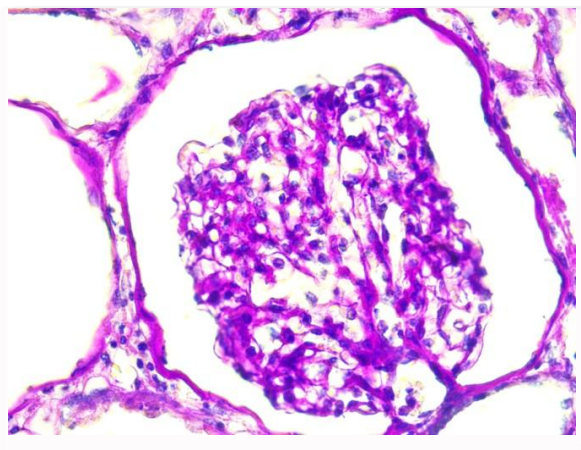


Рис. 1. Склероз капілярних петель, потовщення базальної мембрани капсули Боумена, атрофія епітелію каналців. PAS-реакція. $\times 400$

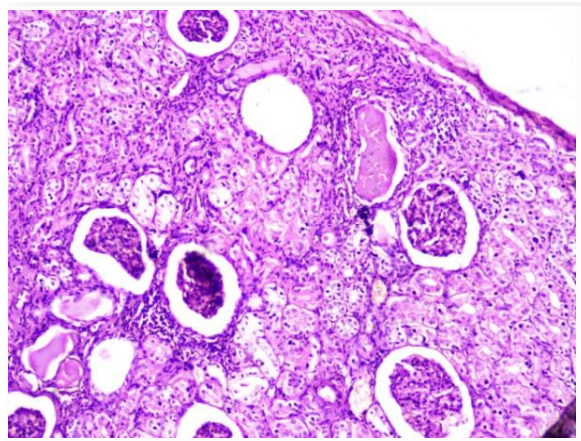


Рис. 2. Колаптоїдна гломерулопатія, кістозноподібна дилатація частини каналців з гіаліновими циліндрами у просвіті, дегенеративні зміни епітелію каналців. Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 50$.

Статистично достовірно відрізняються і показники у двох досліджуваних групах за таким гломерулярним компонентом «сегментарна та/або дифузна мезангіальна проліферація з розширенням мезангіальної зони» (рис. 3).

Дані зміни також переважають у групі пацієнтів, що не отримували АРТ. Мезангіальна проліферація з експансією мезангіального матриксу є характерним морфологічним субстратом як для ВІЛ-ІК, так і для ВГС-асоційованого ураження нирок[20,21]. При чому за даними різних авторів існують декілька шляхів морфогенезу, які є подібними при обох варіантах імунотоксичного ураження. Одним зі спільних механізмів проліферативної активності є мезангіальна локалізація імунотоксичних

депозитів, з іншого боку, за відсутності специфічної протівірусної терапії, маємо цитокін-асоційовану проліферативну активність, індуквану як вірусами безпосередньо так і їх протеїнами.

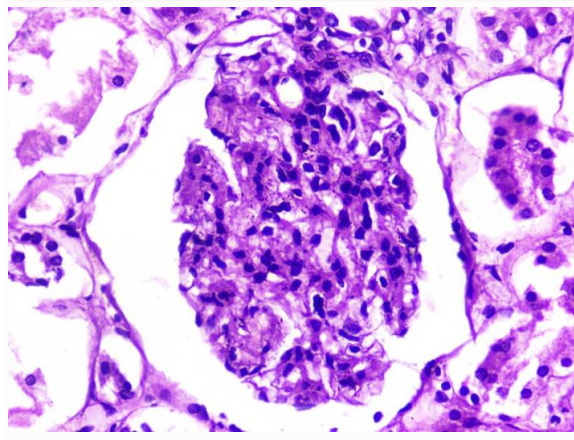


Рис. 3. Мезангіальна гіперцелюлярність, дегенеративні зміни в епітелії каналців. Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 400$.

Два критерії тубулярного компонента також різняться з перевагою у другій досліджуваній групі «кістозноподібна дилатація каналців» та «дегенеративні зміни з вогнищами атрофії епітелію каналців з потовщенням та розщепленням тубулярної базальної мембрани» (рис. 4).

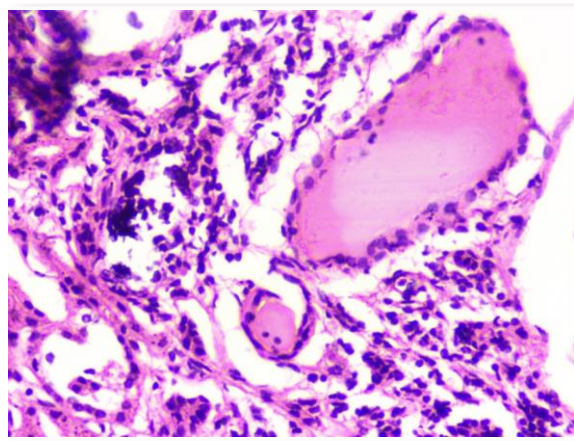


Рис. 4. Кістозноподібна дилатація каналців з гіаліновими циліндрами у просвіті, дегенеративні зміни з вогнищами атрофії епітелію каналців з потовщенням та розщепленням тубулярної базальної мембрани. Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 400$.

Хоча дегенеративні зміни епітелію каналців є неспецифічною зміною[19,21], при подальшому дослідженні їх за допомогою ПХД було виявлено лінійні та гранулярні різного розміру депозити Ig M, C3(рис. 5), що може свідчити на перевагу імунотоксичного компо-

ненту ураження обумовленого дією обох вірусів. [17, 22].

Кістозноподібна дилатація каналців, особливо у поєднанні з колаптоїдною гломерулопатією, є патогномонічним морфологічним субстратом для ВІЛ-АН, тобто проявом цитопатичної дії ВІЛ, прогнозованою для даної групи.

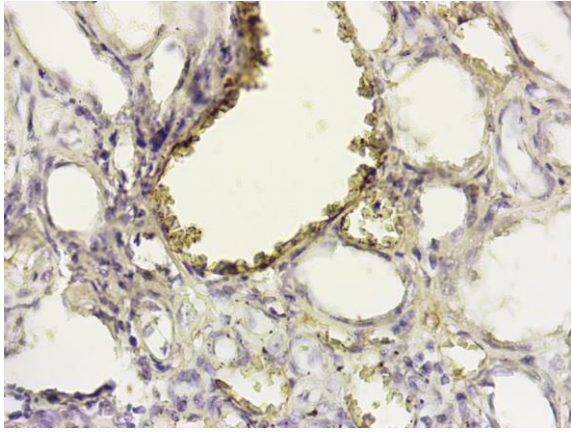


Рис. 5. Лінійні, сегментарно гранулярні депозити IgM вздовж ендотелію капілярів, в епітелію каналців. ІГХД з IgM. $\times 400$.

Для візуалізації та окреслення домінантної групи патоморфологічних змін серед досліджуваних пацієнтів ми вважали за доцільне підрахунок критеріїв за схемою «X» помножене на кількість змін = n, де «X» це кількість пацієнтів у групі, кількість змін відповідно до розподілу на хронічні та активні зміни та «n» максимально можлива кількість проявів патоморфологічних змін у групі. Результати підрахунку наведені в таблиці 2.

Група пацієнтів з ко-інфекцією, що не отримували АРТ, демонструє більш різноманітну та багату картину патоморфологічних змін, зокрема за рахунок значного переважання хронічних змін, морфогенез яких є поліетіологічним. Так склеротичні зміни, в зоні яких виявлено помірну експерсію імуноглобулінів, можуть свідчити про наявність пролонгованого імунокомплексного ураження. Водночас відсутність активного компоненту може бути очікуваним для пацієнтів з вираженою імуносупресією та нездатністю до продуктивних тканинних реакцій внаслідок спотворення імунної відповіді продукування імуноглобулінів та антиген презентації [23,24].

Таблиця 2

Патоморфологічні зміни гломерулярного, тубулярного, інтерстиціального компонентів

Зміни	Хронічні (склеротичні) зміни, n = 160 (%)	Активний (продуктивний) компонент, n = 220 (%)	Загальна к-сть критеріїв, n= 380 (%)
В\В + АРТ	50 (31,25)	47 (21,36)	97 (25,52)
В\В АРТ	87 (54,3)	60 (27,2)	147 (38,68)

Стосовно першої досліджуваної групи, незначне переважання компоненту хронічних змін можна пояснювати як безпосередньо ВГС-індукованим впливом (за умови повної редукції ВІЛ при АРТ) так і залишковими змінами дії ВІЛ у період до призначення АРТ та контролю вірусемії. Загалом ми бачимо більш швидку прогресію морфологічних змін у бік незворотніх серед пацієнтів, які не отримували АРТ.

Висновки:

1. Автономна дія ВГС на нирки є достатньо сильною і, за умови імунокомпетентної відповіді, її можна вважати майже рівноправною за наслідками морфогенезу. При ко-інфекції патологічні впливи посилюються більш високою активністю фіброзу та апоптозу. Тобто таким пацієнтам рекомендоване якомога раніше призначення не тільки АРТ але й специфічної противірусної терапії від ВГС для збереження ниркової функції.

2. Морфологічна картина субнозологічного ураження нирок є поліморфною з переважанням

патоморфологічного компоненту хронічних змін. Серед пацієнтів другої досліджуваної групи, що не приймали АРТ, хронічний компонент є домінуючим.

3. Морфологічні зміни серед першої групи можна верифікувати здебільшого як імуноопосередковані (імунокомплексні) та зумовлені дією ВГС.

4. Пацієнти з ко-інфекцією ВІЛ\ВГС відносяться до групи високого ризику розвитку хронічної хвороби нирок, що зумовлює необхідність посилення моніторингу маркерів ниркового пошкодження та виконання нефробіопсії за необхідністю.

Перспективи подальших розробок

Визначення ролі ВГС та ВІЛ у морфогенезі ниркових змін шляхом порівняння з контрольною групою «Пацієнти з моноінфекцією ВІЛ, що отримували АРТ»

Інформація про конфлікт інтересів

Потенційних або явних конфліктів інтересів, що пов'язані з цим рукописом, на момент публі-

Літературні джерела References

1. Wyatt CM, Malvestutto C, Coca SG, Klotman PE, Parikh CR. The impact of hepatitis C virus coinfection on HIV-related kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2008;22(14):1799-1807. doi: 10.1097/QAD.0b013e32830e0152.
2. Wyatt CM. Kidney disease and HIV infection. *Topics in Antiviral Medicine*. 2017;25(1):13-16.
3. Rossi C, Raboud J, Walmsley S, Cooper C, Antoniou T, Burchell AN, Hull M, Chia J, Hogg RS, Moodie EE, Klein MB; Canadian Observational Cohort (CANOC) Collaboration. Hepatitis C coinfection is associated with an increased risk of incident chronic kidney disease in HIV-infected patients initiating combination antiretroviral therapy. *BMC Infectious Diseases*. 2017;17(1):246. doi: 10.1186/s12879-017-2350-8.
4. Izzedine H, Sene D, Cacoub P, Jansen H, Camous L, Brocheriou I, Bourry E, Deray G. Kidney diseases in HIV/HCV-co-infected patients. *AIDS*. 2009;23(10):1219-1226.
5. Nina E D, Saraladevi N. Update on current management of chronic kidney disease in patients with HIV infection. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2016; 9: 223–234.
6. Érica R Lofrano, Demarchi R, Foresto G, Mastroianni K. HIV-related nephropathy: new aspects of an old paradigm. *Rev. Assoc. Med. Bras*. 66 (Suppl 1) • 2020.
7. Sansonno D, Gesualdo L, Manno C, Schena FP, Dammacco F. Hepatitis C virus-related proteins in kidney tissue from hepatitis C virus-infected patients with cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis. *Hepatology*. 1997;25(5):1237-1244.
8. Golubovska O, Herasun B, Kondratiuk L, et al. Clinical and Morphological Features of Kidneys' Damage in Patients with Chronic Hepatitis C. *J Hep*. 2016, 2:2 doi:10.21767/2471-9706.100015.
9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney inter., Suppl*. 2012; 2: 1-138.
10. Shmagel KV, Shmagel NG, Cheresheva VA. Aktivacija immuniteta pri VICH-infekcii [Immunity activation in HIV infection]. *Medical Immunology*. 2017; 19(5):489-504. doi: 10.15789/1563-0625-2017-5-489-504. Russian.
11. Haas M, Rastaldi MP, Fervenza FC. Histologic classification of glomerular diseases: clinicopathologic correlations, limitations exposed by validation studies, and suggestions for modification. *Kidney International*. 2014;85(4):779-793. doi: 10.1038/ki.2013.375.
12. Huang X, Ma L, Ren P, Wang H, Chen L, Han H, Chen J, Han F. Updated Oxford classification and the international study of kidney disease in children classification: application in predicting outcome of Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Diagnostic Pathology*. 2019;14(1):40. doi: 10.1186/s13000-019-0818-0.
13. Sanjeev S, Vivette D. D'Agati, Cynthia C, Nast A. Proposal for standardized grading of chronic changes in native kidney biopsy specimens. *Kidney International* (2017) 91, 787–789 .doi: 10.1016/j.kint.2017.01.002
14. Jeffrey B. Kopp, George W. Nelson et al. APOL1 Genetic Variants in Focal Segmental Glomerulosclerosis and HIV-Associated Nephropathy. *JASN* November 2011, 22 (11) 2129-2137. doi: 10.1681/ASN.2011040388 .
15. Margaret De O, Colby F et al. Collapsing Glomerulopathy in Identical Twins With Lupus and High-Risk Apolipoprotein L1 (APOL1) Genotype. *Nephrology rounds*. Vol 6., issue 9. P2501-2504. Sept. 01,2021. doi: 10.1016/j.ekir.2021.06.005.
16. Ray, P.E., Li, J., Das, JR. Childhood HIV-associated nephropathy: 36 years later. *Pediatr Nephrol* 36, 2189–2201 (2021). doi:10.1007/s00467-020-04756-4.
17. Dobronravov VA, Dunaeva NV. Porazhenie pochek i hronicheskij virusnyj gepatit S [Renal damage and chronic hepatitis C virus]. *Nephrology*. 2008;12(4):9-19. Russian.
18. Atta MG, Choi MJ, Longenecker JC, Haymart M, Wu J, Nagajothi N, Racusen LC, Scheel PJ Jr, Brancati FL, Fine DM. Nephrotic range proteinuria and CD4 count as noninvasive indicators of HIV-associated nephropathy. *Am J Med*. 2005 Nov;118(11):1288. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.05.027. Erratum in: *Am J Med*. 2006 Feb;119(2):191. PMID: 16271919.
19. Sheets KM, Atta MG, Fine DM. Longitudinal Assessment of Proximal Tubular Dysfunction in HIV Seropositive and Seronegative Persons: Correlates and Implications. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017;75(1):45-51. doi:10.1097/QAI.0000000000001302.
20. Falco'n V, Acosta-Rivero N, Gonza'lez S, et al. Ultrastructural and biochemical basis for hepatitis C virus morphogenesis. *Virus Genes* (2017) 53:151–164. doi 10.1007/s11262-017-1426-2.

21. Hara, M., Momoki, K., Ubukata, M. I. The renal pathological findings in Japanese HIV-infected individuals with CKD: a clinical case series from a single center. *Clin Exp Nephrol* 22, 68–77 (2018). doi: 10.1007/s10157-017-1425-6.

22. Cossey LN, Larsen CP, Liapis H. Collapsing glomerulopathy: a 30-year perspective and single, large center experience, *Clinical Kidney Journal*, Volume 10, Issue 4, August 2017, Pages 443–449, doi: 10.1093/ckj/sfx029.

23. Ketlinsky SA. Humoral immune response

to HIV-1 infection and altered function of B lymphocytes. *Medical Immunology*. 2012;14(3):183-188. doi:10.15789/1563-0625-2012-3-183-188. Russian.

24. Saidakova EV, Shmagel KV, Korolevskaya LB, Shmagel NG, Gulyaeva NI, Freund GG, Yuzhaninova SV, Chereshev VA. CD4+ T-cell cycling in HIV-infected patients with the discordant immunologic response to the antiretroviral therapy. *Cell and tissue biology*. 2019; 13(1):55-63.

Городецька А.І. Патоморфологічні зміни ураження нирок серед пацієнтів з ко-інфекцією вірус імунodefіциту людини/вірусний гепатит С при прогнозуванні морфогенезу імунотоксичних захворювань.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Пацієнти з ко-інфекцією ВІЛ/вірусний гепатит С мають достовірно більш високий ризик виникнення різноманітних форм вірус-індукованих нефропатій з широким морфологічним спектром. Одним з менш досліджених аспектів розвитку хронічної хвороби нирок є морфологічний субстрат на різних етапах її морфогенезу, зокрема для групи імунотоксичних уражень. **Мета.** Описати патоморфологічні зміни гломерулярного, тубулярного, інтерстиціального компонентів нирок серед 2х груп пацієнтів з ко-інфекцією ВІЛ/ вірусний гепатит С, розділених за вживанням антиретровірусної терапії, для оцінки ролі кожного з вірусів та прогнозування морфогенезу імунотоксичних захворювань. **Методи.** Було виконано покрітерійний опис з статистичною обробкою отриманих даних 40 некропсійних зразків нирок пацієнтів з ко-інфекцією ВІЛ/ вірусний гепатит С згідно з дизайном дослідження. Використовувались стандартні гістологічні, гістохімічні та імуногістохімічні забарвлення. **Результати.** Систематизація та аналіз отриманих даних свідчать про пряму залежність вираженості склеротичних змін ниркової паренхіми від наявності антиретровірусної терапії та рівня імуносупресії у пацієнтів з ко-інфекцією ВІЛ/ вірусний гепатит С. За умови редукції ВІЛ, хронічні та активні морфологічні компоненти відрізняються не виразно, переважно зумовлені пошкодженнями, асоційованими з вірусним гепатитом С. **Підсумок.** Для збереження ниркової функції та якості життя пацієнтам з ко-інфекцією ВІЛ/ вірусний гепатит С доцільно якомога раніше призначати не тільки антиретровірусну терапію, але й специфічну протівірусну терапію від вірусного гепатиту С.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція; Вірусний гепатит С; хронічна хвороба нирок; ВІЛ-асоційована нефропатія; імунотоксичне ураження нирок, морфогенез.

Городецкая А.И. Патоморфологические изменения поражения почек среди пациентов с коинфекцией вирус иммунодефицита человека/вирусный гепатит С при прогнозировании морфогенеза иммунокомплексных заболеваний.

РЕФЕРАТ. Актуальность. Пациенты с ко-инфекцией ВИЧ/вирусный гепатит С подвержены достоверно более высокому риску возникновения различных форм вирус-индуцированных нефропатий с широким морфологическим спектром. Один из наименее исследованных аспектов развития хронической болезни почек является морфологический субстрат на разных этапах её морфогенеза, в частности для группы иммунокомплексных поражений. **Цель.** Описать патоморфологические изменения гломерулярного, тубулярного, интерстициального компонентов почек среди 2х групп пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/вирусный гепатит С, разделенных по приему антиретровирусной терапии, для оценки роли каждого из вирусов и прогнозирования морфогенеза иммунокомплексных заболеваний. **Методы.** Было проведено покрітерійное описание со последующей статистической обработкой полученных данных 40 некропсійных фрагментов почек пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/вирусный гепатит С в соответствии с дизайном исследования. Использовались стандартные гистологические, гистохимические и иммуногистохимические окраски. **Результаты.** Систематизация и анализ полученных данных выявляют прямую зависимость выраженности склеротических изменений почечной паренхимы от наличия приема антиретровирусной терапии и уровня иммуносупрессии у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/вирусный гепатит С. При условии редукции ВИЧ, хронические и активные морфологические компоненты количественно различаются не значительно, преимущественно обусловлены повреждениями, ассоциированными с вирусным гепатитом С. **Заключение.** Для сохранения почечной функции и качества жизни, пациентам с ко-инфекцией ВИЧ/вирусный гепатит С рекомендовано назначение не только антиретровирусной терапии, но и специфической противовирусной терапии от вирусного гепатита С.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция; вирусный гепатит С; хроническая болезнь почек; ВИЧ-ассоциированная нефропатия; иммунокомплексное поражение почек; морфогенез.