

Городецька А.І.¹ , Дядик О.О.² , Іванова М.Д.² ¹Комунальне некомерційне підприємство «Київська міська клінічна лікарня № 5», м. Київ, Україна²Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика МОЗ України, м. Київ, Україна

Клініко-морфологічна характеристика ураження нирок при коінфекції ВІЛ/ВГС у пацієнтів, які не отримували антиретровірусну терапію

For citation: *Pochki*. 2021;10(2):58-64. doi: 10.22141/2307-1257.10.2.2021.234320

Резюме. В епоху антиретровірусної терапії (АРТ) розвиток хронічної хвороби нирок (ХХН) серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів є значним ускладненням, не пов'язаним безпосередньо з синдромом набутого імунodefіциту, ризик появи якого значно підвищується при коінфекції вірусом гепатиту С (ВГС). Патогенетичні шляхи розвитку уражень тканини нирки та формування морфологічного субстрату для кожного з вірусів є різними, але імуніопосередковані механізми є спільною ланкою для розвитку імуніокомплексних захворювань. Для оцінки та прогнозування їх морфогенезу ми досліджували автопсію нирок 20 пацієнтів з коінфекцією ВІЛ/ВГС, які не отримували АРТ, та залежність виявленого морфологічного субстрату від рівня CD4+ у крові. Ми спостерігали переважно сегментарну мезангіальну проліферацію з розширенням мезангіального матриксу з ураженням клубочків $\geq 50\%$ у 15 (75%) випадках та з залученням $< 50\%$ клубочків у 3 (15%) випадках. Ендокапілярна проліферація, інфільтрація клубочків моноцитами, нейтрофільними лейкоцитами, сегментарними макрофагами виявлена в 2 (10%) випадках при залученні $\geq 50\%$ клубочків, що було розцінено як ексудативний компонент запальної реакції. У всіх випадках верифіковані склероз капілярних петель, що переважно супроводжувався їх спадінням/колапсом, потовщенням стінок капілярів, а саме базальних мембран капілярів, і сегментарний склероз капілярних петель клубочка різного ступеня вираженості. Початковий інтерстиціальний фіброз строми був виявлений у 5 (25%) випадках, дегенеративні зміни звивистих канальців — у 9 (45%), переважно за показником T0-T1. Позитивна експресія IgA, IgM та IgG, C3 фракції комплементу у вигляді лінійних і гранулярних депозитів вздовж ендотелію капілярів мала інтенсивність від «+» до «+++». При зіставленні морфологічного патерна та рівня CD4+ у крові виявлено, що пацієнти з вираженою імуніосупресією демонструють меншу кількість знайдених змін, переважно склеротичного характеру, а з підвищенням рівня CD4+ морфологічний субстрат збагачується проліферативним компонентом. Експресія імуніглобулінів і компонентів системи комплементу при імунігостохімічному дослідженні, зокрема в зонах склеротичних змін, верифікує наявність пролонгованих імуніокомплексних уражень. Для визначення детального морфогенезу доцільно в подальшому провести кореляційний аналіз отриманих результатів із контрольними групами.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція; вірусний гепатит С; хронічна хвороба нирок; гломерулонефрит; CD4+; ВІЛ-асоційована нефропатія; імуніокомплексне ураження нирок; морфогенез

Вступ

Понад 30 мільйонів людей у всьому світі інфіковані вірусом імуніodefіциту людини (ВІЛ). В епоху антиретровірусної терапії (АРТ) ускладнення, не пов'язані з синдромом набутого імуніodefіциту (СНІД), такі як хвороби нирок, роблять важливий внесок у рівень захворюваності та смертності [1]. Ризик розвитку гострої та

хронічної хвороби нирок (ХХН) у ВІЛ-інфікованих залишається вищим, ніж серед загальної популяції, проте з застосуванням АРТ рідше розвивається ВІЛ-асоційована нефропатія (ВІЛ-АН). Натомість частіше діагностується ВІЛ-асоційоване імуніокомплексне ураження нирок (ВІЛ-ІК), що становить різномірну групу захворювань нирок. Розвиток ХХН є значним ускладненням для ВІЛ-

© 2021. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Дядик Олена Олександрівна, доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри патологічної та топографічної анатомії, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: alena0566@gmail.com, pathology-nmapo@ukr.net

For correspondence Olena Dyadyk, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pathologic and Topographic Anatomy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: alena0566@gmail.com, pathology-nmapo@ukr.net

Full list of authors information is available at the end of the article.

інфікованих, ризик появи якого значно підвищується через часту наявність таких факторів, як расова належність до чорношкірої популяції, діабет, гіпертонія та коінфекція вірусом гепатиту С (ВГС). Коінфекція ВІЛ/ВГС пов'язана зі значним збільшенням ризику розвитку різноманітних форм нефропатій [1–4].

Виділяють дві найпоширеніші форми ураження нирок, пов'язані з ВІЛ, — це колаптоїдна гломерулопатія (collapsing glomerulopathy), відома як ВІЛ-АН, та група пов'язаних з циркулюючими імуноглобулінами або імунними комплексами (ЦІК) гломерулонефритів, таких як ІgА-нефропатія, постінфекційний гломерулонефрит, мезангіопроліферативний гломерулонефрит, вовчаково-подібний гломерулонефрит (lupus-like nephritis), мембранопроліферативний гломерулонефрит, криоглобулінемічний гломерулонефрит та інші [5, 6]. Колумбійська класифікація фокально-сегментарного гломерулосклерозу (ФСГС) визначає п'ять типів уражень клубочків: колаптоїдний (COLL), клітинний (CELL), перихілярний (PH), ураження верхівки клубочка (GTL) та неспецифічний (NOS) варіант. ФСГС, колаптоїдний і неструктуривний варіанти описані при ВІЛ-АН [5]. Гіперпластичне пошкодження клубочків визначають як загальний патогенетичний компонент у розвитку ВІЛ-асоційованих захворювань нирок, хоча джерело проліферативної епітеліальної активності незрозуміле. Імунна активація, як системна, так і безпосередньо в структурах нирки, різко змінюється при зараженні ВІЛ-1 і може відігравати роль у прискоренні та загостренні ВІЛ-асоційованих захворювань нирок [6].

Хоча в клінічних умовах складно визначити, чи є ураження гломерулярних структур невід'ємною частиною розвитку вірусної інфекції, існують клінічні й експериментальні дані, що підтверджують взаємозв'язок специфічних ВІЛ-асоційованих циркулюючих імунореактивних, включаючи ідіопатичні антитіла й антитіла, спрямовані проти білків gp120, gp41 та р24, з розвитком гломерулонефриту. Співіснування з іншими патогенами, зокрема ВГС, може впливати на патогенез ВІЛ-ІК. Імуноопосередковані механізми можуть також лежати в основі запальної клітинної інфільтрації, спричиняючи тубулоінтерстиціальні захворювання нирок, зокрема дифузний інфільтративний лімфоцитоз [5]. Виявлення депозитів ІgM, ІgG, ІgA та фракцій комплементу C3, C1q в різних гломерулярних, тубулярних, інтерстиціальних і судинних структурах з однаковим розподілом ВГС підтверджує наявність імуноопосередкованого патогенетичного механізму розвитку гломерулонефриту. При цьому вірус є мішенню для циркулюючих імуноглобулінів і, можливо, комплементу, що призводить до подальшої активації та вироблення запальних факторів. Крім того, відсутність демонстрації у пацієнтів з ФСГС імуноглобулінів або відкладення фракцій комплементу *in situ* вказує на існування можливих інших потенційних патогенетичних механізмів ураження нирок. Припускають, що основний білок ВГС взаємодіє з кількома клітинними білками [7] і здатний викликати фіброгенний ефект, збільшуючи секрецію колагенпродукуючих молекул (TGF- β 1, проколаген альфа 1), тоді як неструктурні

білки ВГС мають різні біологічні функції та переважно провокують прозапальні дії [8]. Це означає, що різний розподіл ВГС-пов'язаних білків у функціональних структурах нирок може підтримувати різні патогенетичні шляхи, що відповідає таким при розвитку ВІЛ-ІК [9, 10].

Відомості про ретроспективний аналіз коінфікованих пацієнтів без клінічних ознак гломерулярних захворювань включають діагностовані випадки мембранопроліферативного та мезангіопроліферативного гломерулонефритів, вогнищевий гломерулосклероз і неспецифічні гломерулярні захворювання без уточнення їх морфологічного субстрату [11].

Мета дослідження. Виявити та описати морфологічний субстрат ураження нирок при коінфекції ВІЛ/ВГС серед пацієнтів, які не приймали АРТ, та дослідити залежність від рівня імуносупресії для оцінки та прогнозування морфогенезу імунокомплексних уражень.

Матеріали та методи

Дослідження виконувалось на базі КНП «Київська міська клінічна лікарня № 5» та кафедри патологічної та топографічної анатомії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика.

Нами був проведений ретроспективний аналіз 386 летальних випадків серед пацієнтів з ВІЛ протягом 2013–2020 рр., серед яких відібрано 20 випадків відповідно до дизайну дослідження. Для даної групи були використані такі критерії включення: встановлений діагноз ВІЛ та ВГС, відсутність прийому АРТ, та невключення: встановлений клінічний або патологоанатомічний діагноз соматичного захворювання з ураженням нирок (цукровий діабет, гіпертонічна хвороба, атеросклероз з ураженням ниркових артерій); генералізована інфекція з ураженням нирок (опортуністичні, вірусні та бактеріальні інфекції, підтверджені лабораторно); зареєстровані дані щодо системного прийому ін'єкційних наркотичних речовин; прийом АРТ в будь-який період захворювання.

Під час виконання дослідження були встановлені додаткові критерії невключення (за морфологічними показниками) — гострий некротичний нефроз (токсичної, ішемічної дії).

Клінічні, лабораторні та інструментальні дослідження, тести були виконані в акредитованих закладах і лабораторіях.

Середній вік пацієнтів становив $38,8 \pm 11,8$ року, серед них було 9 (46 %) жінок та 11 (54 %) чоловіків. Всі досліджувані пацієнти були європеїдної раси.

Фрагменти тканини нирок поміщались у нейтральний забуферений розчин формальдегіду (рН 7,4) та фіксувались протягом 24–48 годин. Після дегідратації шматочки заливали в парафін згідно зі стандартною методикою. На ротатійному мікротомі Microm (Carl Zeiss, Німеччина) виготовляли серійні гістологічні зрізи завтовшки 3–4 мікрони та забарвлювали гематоксином та еозином за конго червоним, за Массоном, ставилася PAS-реакція [12]. Для подальшого імуногістохімічного дослідження (ІГХД) зрізи поміщались на вкриті адгезивом скельця SuperFrost Plus (Menzel, Німеччина). Для високотемпературної обробки епітопів антигенів вико-

ристовували цитратний буфер з рН 6, буфер EDTA, рН 8. В дослідженні використані система детекції UltraVision Quanto HRP, хромоген ДАБ Quanto виробництва Thermo Fisher Scientific (США), кролячі поліклональні антитіла до IgA, IgG, IgM (DAKO), кролячі поліклональні антитіла до фракцій комплементу С3 та С1q (полікомплемента, Thermo), моноклональні мишачі антитіла до В-лімфоцитів CD20 (клон L26, Thermo), моноклональні мишачі антитіла до макрофагів CD68 (клон KP1, Thermo). Препарати дозобарвлювали гематоксилином Маєра. В подальшому зрізи поміщали в напівсинтетичне середовище Eukit (Kaltek, Італія).

Інтенсивність забарвлення депозитів імуноглобулінів, фракцій комплементу позначали як відсутню, слабку, помірну та виражену (від 0 до «+++» відповідно). При аналізі позитивних CD20 В-лімфоцитів та CD68 макрофагів вивчали 10 полів зору, для підрахунку середньої кількості позитивних клітин визначали площу кожного поля зору, проводили кількісний підрахунок позитивно забарвлених клітин (коричневе забарвлення), потім розраховували середню кількість клітин на одиницю площі (на 1 мм²). Мікроскопічне дослідження та фотоархівування препаратів проводили з використанням світлооптичних мікроскопів «Carl Zeiss» Primo Star з камерою AxioCam105 color, «Carl Zeiss» AX10 (Німеччина) та системи обробки даних «Axiovision» при збільшенні об'єктиву ×10, ×20, ×40, біокулярної насадки ×1,5 та окулярів ×10.

Результати та обговорення

При опрацюванні медичних карт стаціонарних та амбулаторних хворих серед клінічних і патологоанатомічних діагнозів жодного разу не відзначалось ВІЛ-та/або ВГС-асоційоване ураження нирок. У 9 пацієнтів зазначений розлад ниркової функції без верифікації етіологічного фактора. Біохімічні показники варіювали наступним чином: протеїнурія — 12 (60 %) випадків; мікрогематурія — 9 (46 %) випадків; підвищення рівня креатиніну спостерігалось у 10 хворих (54 %); сечовини — у 12 (60 %); циліндрурія — у 16 (60 %); кристали — у 3 (15 %). Артеріальна гіпертензія ретроспективно діагностована в 1 випадку. Таким чином, зафіксовано або кількаразове збільшення ниркових проб, що можна розцінювати здебільшого як термінальний показник, або субклінічні та нормальні показники без порушення ниркової функції. Імунологічне дослідження виконано в обсязі скринінгу рівня CD4+ та вірусного навантаження (за наявністю останнього).

При оцінці морфологічної картини було виконане покритеріальне описання без верифікації нозологічних форм з переважним використанням критеріїв патоморфологічної оцінки з Оксфордської класифікації (ОК) [13–15]. Мезангіальна гіперцелюлярність (М) визначається наявністю > 4 мезангіальних клітин у будь-якій мезангіальній ділянці клубочка та оцінюється як М0 за наявності у < 50 % клубочків або М1 при ≥ 50 % [15–17]. При оцінці даних змін ми спостерігали переважно сегментарну мезангіальну проліферацію з розширенням мезангіального матриксу з ураженням клубочків ≥ 50 % у 15 (75 %) випадках та з залученням < 50 % клубочків у

3 (15 %) випадках. Проте з огляду на те, що для оцінки даних за ОК достатньо 8 клубочків, а середня кількість клубочків в досліджуваних нефроптатах становила 50, ми інтерпретували виявлені зміни як «→» за наявності менше ніж у 5 % клубочків, «±» за наявності у 5–20 % клубочків та «+» або «++» при виявленні М у 20–50 % та ≥ 50 % клубочків відповідно (рис. 1). При ІГХД у зонах М було виявлено експресію CD68 (рис. 2), що свідчить про макрофагальну активність — поодинокі клітини з переважною локалізацією в мезангіумі. Серед імуноглобулінів виявлено експресію IgM у вигляді множинних депозитів у клубочках, зокрема вогнищеві гранулярні депозити мезангіума до «+++». IgG та С3 візуалізуються як дрібні гранулярні депозити до «+».

Ендокапілярна проліферація (Е) визначається як гіперцелюлярність внаслідок збільшення кількості клітин у просвіті капілярів клубочків та оцінюється як Е0 — за відсутності такої або Е1 — за наявності хоча б в одному [16, 17]. При описанні компонента Е ми виявили інфільтрацію клубочків моноцитами, нейтрофільними лейкоцитами, сегментарними макрофагами в 2 (10 %) випадках при залученні ≥ 50 % клубочків, що було розцінено як ексудативний компонент запальної реакції. Морфологічна картина даних випадків відповідала мембранопрولیферативному гломерулонефриту. Клітинний інфільтрат у просвіті капілярних петель (моноцити, поліморфно-ядерні лейкоцити, вогнищевий каріорексис, ділянки фібриноїдного некрозу) та нерівномірно виражений набряк і сегментарна проліферація ендотеліальних клітин при залученні 20–50 % клубочків верифіковані у 2 (10 %) випадках. Позитивна експресія IgA, IgM та IgG, фракції комплементу С3 у вигляді лінійних та гранулярних депозитів вздовж ендотелію капілярів мала інтенсивність від «+» до «+++» (рис. 3, 4).

Одним із важливих компонентів морфологічного субстрату нефропатії був сегментарний гломерулосклероз (S), що визначався як наявність ділянок адгезії (зрошення периферійних капілярних петель з епітелієм капсули Боумена) та склерозу частини, але не цілого гломерулярного пучка. Зміни оцінювали як S0 за відсутності та S1 за наявності сегментарного гломерулосклерозу відповідно [16, 17]. Склероз капілярних петель, що переважно супроводжувався їх спадінням/колапсом, був виявлений у всіх досліджуваних випадках. Потовщення стінок капілярів, а саме базальних мембран капілярів, що часто піддаються псевдорозщепленню з утворенням двоконтурних базальних мембран — феномен «трамвайної колії», сегментарний склероз капілярних петель клубочка різного ступеня вираженості також наявні в усіх випадках. Поряд із цим спостерігалась експресія депозитів IgA в межах від «+» до «++» та С3 фракції комплементу від «+» до «+++» відповідно (рис. 4, 5).

У 10 (50 %) випадках виявлені нерівномірне потовщення, вогнищеве розщеплення капілярних петель та склероз капсули Боумена. У 3 (15 %) випадках наявний повний склероз 5–20 % клубочків та у 2 (10 %) — ≥ 50 % клубочків. У більшості з них наявний перигломерулярний запальний інфільтрат, позитивний до CD68 та з поодинокими CD20-позитивними В-лімфоцитами. ФСГС

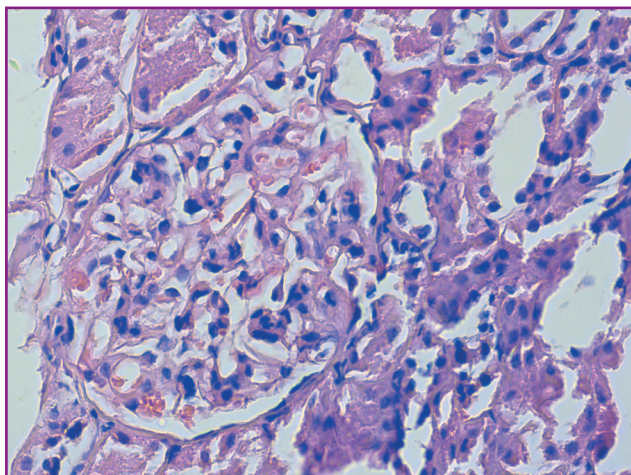


Рисунок 1. Мезангіальна гіперцелюлярність, дегенеративні зміни в епітелії каналців, незначна перигломерулярна клітинна інфільтрація. Забарвлення гематоксилином та еозином, збільшення $\times 400$

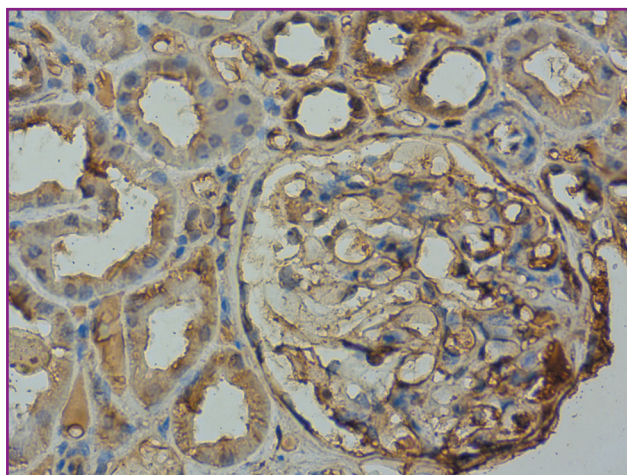


Рисунок 4. Лінійні та гранулярні різного розміру депозити С3 вздовж ендотелію капілярів, в подоцитах, в епітелії каналців. ІГХД із С3, збільшення $\times 400$

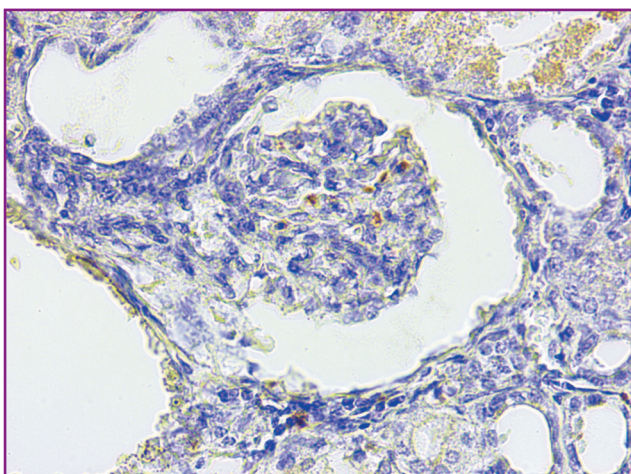


Рисунок 2. Позитивна експресія макрофагів у зоні мезангію, в ділянках перигломерулярного клітинного інфільтрату. ІГХД з CD68, збільшення $\times 200$

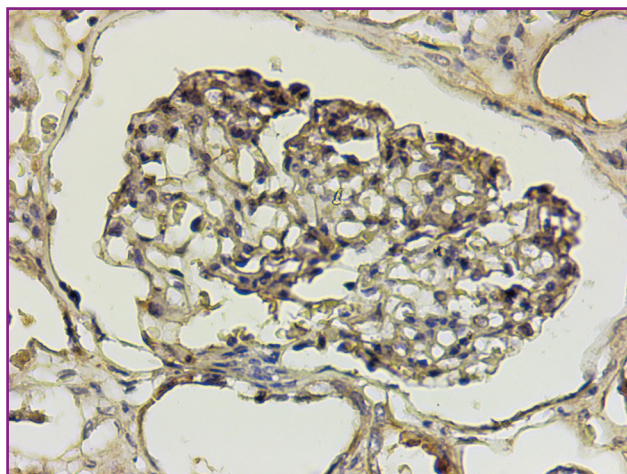


Рисунок 5. Гранулярні депозити ІgА в зонах периферичних капілярних петель. ІГХД з ІgА, збільшення $\times 400$

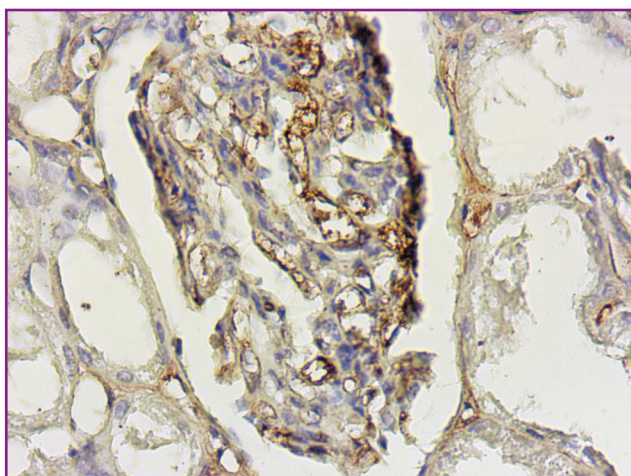


Рисунок 3. Лінійні, сегментарно-гранулярні депозити ІgМ вздовж ендотелію капілярів, в зонах склерозу, вогнищево в базальній мембрані капсули Боумена. ІГХД з ІgМ, збільшення $\times 400$

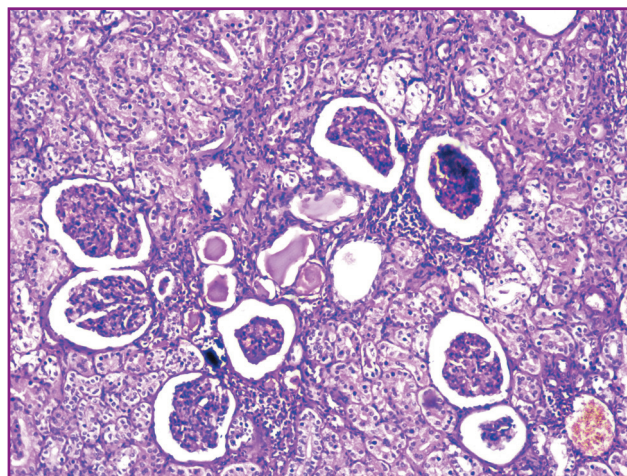


Рисунок 6. ФСГС, кістозноподібна дилатація частки каналців, дегенеративні зміни епітелію каналців. Забарвлення гематоксилином та еозином, збільшення $\times 50$

верифікований у 12 (60 %) випадках із залученням ≥ 50 % клубочків.

Для оцінки стану тубулоінтерстиціального компонента використовували критерій ОК Т — атрофію каналців/інтерстиціальний фіброз, які визначались як розрахунковий відсоток площі кори з атрофією каналців (за наявності) та інтерстиціального фіброзу. Залежно від площі змін отриманий результат розподіляли таким чином: T0 — < 25 %, T1 — 25–50 % і T2 — > 50 % [16, 17]. Початковий інтерстиціальний фіброз стріми був виявлений у 5 (25 %) випадках, переважно за показником T0–T1. У випадку з мембранозним гломерулонефритом наявний «павутиноподібний» (webby) склероз інтерстицію інтенсивністю T1–T2. Дегенеративні зміни звистих каналців у вигляді різних видів паренхіматозної дистрофії з вогнищами субатрофії й атрофії епітелію з потовщенням та розщепленням тубулярної базальної мембрани наявні у 9 (45 %) випадках зі ступенем вираженості T0–T1. Такі зміни мали вогнищевий характер з переважною перигломерулярною локалізацією при

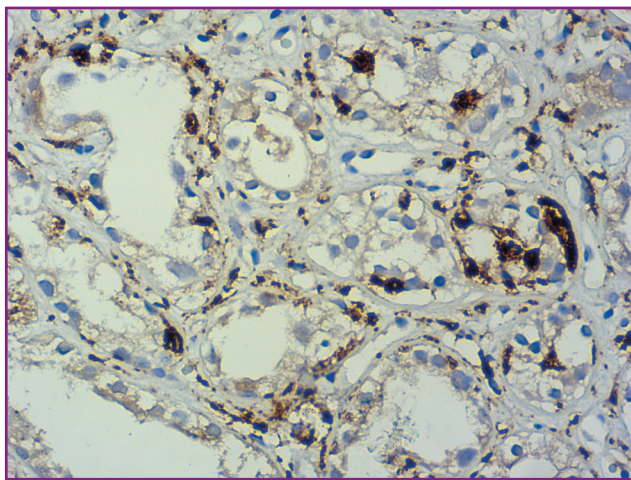


Рисунок 7. Позитивні В-лімфоцити в інтерстиціальному інфільтраті, проміж каналцями в стрімі. ІГХД з CD20, збільшення $\times 400$

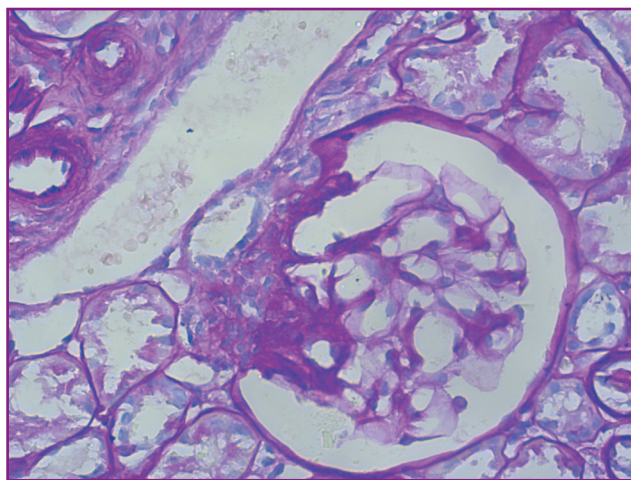


Рисунок 8. Формування фіброклітинного півмісяця, потовщення базальної мембрани капсули Боумена, дегенеративні зміни епітелію каналців, склероз судин. PAS-реакція, збільшення $\times 400$

ФСГС та повному склерозі клубочка. У 10 (50 %) випадках виявлені інтерстиціальні вогнищеві невеликого розміру лімфогістіоцитарні клітинні інфільтрати. У даних випадках також виявлені дегенеративні зміни з вогнищами субатрофії й атрофії епітелію каналців. Кістозно-подібна дилатація каналців спостерігалась у 2 випадках (10 %) перигломерулярно, що розцінено як компонент морфологічного субстрату ВІЛ-АН (рис. 6), який є прогнозованим субстратом цитопатичної дії ВІЛ без прийому АРТ. При ІГХД-фенотипі клітинних інфільтратів відзначалось, що їх склад був переважно мономорфним, його становили CD68-позитивні макрофаги з експресією від «++» до «+++» та поодинокі CD20-позитивні В-лімфоцити (рис. 7).

Починаючи з 2013 року оновлена ОК включає критерій С (crescents) — наявність півмісяців і мікропівмісяців, що є проліферацією епітелію вісцеральних клітин капсули Боумена й епітеліальною гіперплазією та гіпертрофією. Оцінюється як C0 — відсутність півмісяців, C1 — наявність півмісяців в 1–4 клубочках та C2 — наявність півмісяців у більш ніж 4 клубочках [16, 17]. Такі зміни були нами виявлені лише в двох випадках (10 %) з показником C1 (рис. 8).

При зіставленні морфологічного патерна та рівня CD4+ у крові виявлено кореляцію поліморфності з рівнем імуносупресії: пацієнти з вираженою супресією демонструють меншу кількість знайдених змін, переважно склеротичного характеру. З ростом рівня CD4+ спостерігається залучення клітинного імунітету (тубулоінтерстиціальні зміни), морфологічний субстрат збагачується проліферативним компонентом. Водночас компоненти ВІЛ-АН та термінальні склеротичні зміни клубочків верифіковані в пацієнтів з більш збереженим імунним рівнем — від 100 до 200 CD4+. Це можна пояснити спотворенням імунної відповіді внаслідок імуносупресії, що в критичній зоні (CD4+ < 50 клітин) спотворює імункомпетентні механізми — антигенпрезентацію та продукування імуноглобулінів [8, 18, 19]. З іншого боку, склеротичні зміни, в зоні яких виявлено помірну експресію імуноглобулінів, можуть свідчити про наявність пролонгованого імунокомплексного ураження. На рис.

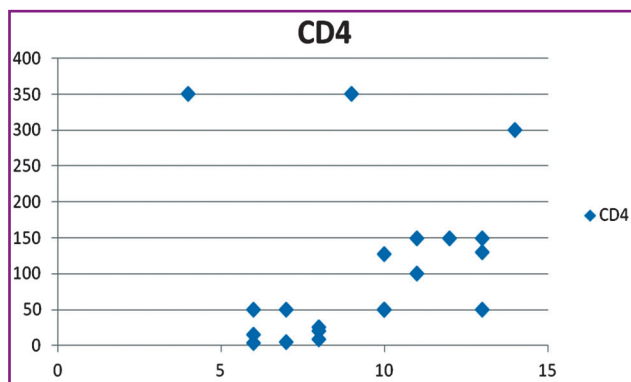


Рисунок 9. Залежність широти морфологічного спектра від рівня CD4+: вертикальна вісь — кількість CD4+ (cell/uL) у крові; горизонтальна вісь — кількість виявлених морфологічних змін у пацієнта

9 наведена залежність широти морфологічного спектра від рівня CD4+, де вертикальна вісь відображає кількість CD4+ (cell/uL) у крові, а горизонтальна — кількість виявлених морфологічних змін для кожного випадку.

У випадках, коли при високому рівні клітин спостерігалась найнижча кількість виявлених морфологічних змін, ураження нирок було невираженим, а склеротичні зміни — майже відсутніми. Також у 5 (25 %) випадках верифіковані клініко-морфологічні зміни, достатні для діагнозів мембранопроліферативного, мембранозного гломерулонефриту, та вогнищеві зміни, характерні для ВІЛ-АН.

Висновки

1. Морфологічна картина ураження нирок при коінфекції ВІЛ/ВГС є поліморфною. Вона представлена як неспецифічними окремими нозологічними формами (мембранопроліферативним, мембранозним гломерулонефритом), так і патогномонічними змінами (ВІЛ-АН).

2. Спостерігається взаємозв'язок рівня імуносупресії та морфологічного патерна: пацієнти з вираженою імуносупресією демонструють меншу кількість знайдених змін, переважно склеротичного характеру, а зі збільшенням рівня CD4+ морфологічний субстрат збагачується проліферативним компонентом.

3. Експресія імунoglobulinів і компонентів системи комплементу при ІГХД верифікує наявність імунотоксичних уражень нирок при коінфекції ВІЛ/ВГС.

4. Морфологічні зміни у вигляді півмісяців, поширений ФСГС та повний гломерулосклероз можна вважати несприятливими прогностичними ознаками перебігу хвороби.

5. Для визначення детального морфогенезу доцільно в подальшому провести кореляційний аналіз отриманих результатів з контрольними групами — пацієнти з коінфекцією та моноінфекцією ВІЛ на АРТ.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Фінансування: витрати на дослідження, його аналіз та представлення покриті власними коштами дослідників.

References

- 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 Sep 12;22(14):1799-807. doi: 10.1097/QAD.0b013e32830e0152.
- Wyatt CM. *Kidney Disease and HIV Infection*. *Top Antivir Med*. 2017 Feb;25(1):13-16.
- Rossi C, Raboud J, Walmsley S, et al; Canadian Observational Cohort (CANOC) Collaboration. Hepatitis C co-infection is associated with an increased risk of incident chronic kidney disease in HIV-infected patients initiating combination antiretroviral therapy. *BMC Infect Dis*. 2017 Apr 4;17(1):246. doi: 10.1186/s12879-017-2350-8.

- Izzedine H, Sene D, Cacoub P, et al. Kidney diseases in HIV/HCV-co-infected patients. *AIDS*. 2009 Jun 19;23(10):1219-26. doi: 10.1097/QAD.0b013e32832ac36a.
- Bruggeman LA, Nelson PJ. Controversies in the pathogenesis of HIV-associated renal diseases. *Nat Rev Nephrol*. 2009 Oct;5(10):574-81. doi: 10.1038/nrneph.2009.139.
- Cohen SD, Kopp JB, Kimmel PL. Kidney Diseases Associated with Human Immunodeficiency Virus Infection. *N Engl J Med*. 2017 Dec 14;377(24):2363-2374. doi: 10.1056/NEJMra1508467.
- Shmagel KV, Shmagel NG, Chereshev VA. Immunity activation In HIV infection. *Medical Immunology (Russia)*. 2017;19(5):489-504. doi: 10.15789/1563-0625-2017-5-489-504. (in russian).
- Ketlinsky SA. Humoral immune response to HIV-1 infection and altered function of B lymphocytes. *Medical Immunology (Russia)*. 2012;14(3):183-188. doi: 10.15789/1563-0625-2012-3-183-188.
- Sansonno D, Lauetta G, Montrone M, Grandaliano G, Schena FP, Dammacco F. Hepatitis C virus RNA and core protein in kidney glomerular and tubular structures isolated with laser capture microdissection. *Clin Exp Immunol*. 2005 Jun;140(3):498-506. doi: 10.1111/j.1365-2249.2005.02778.x.
- Andr P, Komurian-Pradel F, Deforges S, et al. Characterization of low- and very-low-density hepatitis C virus RNA-containing particles. *J Virol*. 2002 Jul;76(14):6919-28. doi: 10.1128/jvi.76.14.6919-6928.2002.
- Kolesnik, Nepomniachtchi V, Samuseva E. Morphological classification of renal diseases. Available from: https://eurecamed.com.ua/services/morphological_classification_of_renal_diseases. Accessed: 2017 Jul.
- 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):1-138. doi: 10.1038/kisup.2012.6.
- Haas M, Rastaldi MP, Fervenza FC. Histologic classification of glomerular diseases: clinicopathologic correlations, limitations exposed by validation studies, and suggestions for modification. *Kidney Int*. 2014 Apr;85(4):779-93. doi: 10.1038/ki.2013.375.
- Huang X, Ma L, Ren P, et al. Updated Oxford classification and the international study of kidney disease in children classification: application in predicting outcome of Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Diagn Pathol*. 2019 May 10;14(1):40. doi: 10.1186/s13000-019-0818-0.
- Wang M, Wang R, He X, et al. Using MEST-C Scores and the International Study of Kidney Disease in Children Classification to Predict Outcomes of Henoch-Schönlein Purpura Nephritis in Children. *Front Pediatr*. 2021 Apr 14;9:658845. doi: 10.3389/fped.2021.658845.
- Alamartine E, Sauron C, Laurent B, Sury A, Seffert A, Mariat C. The use of the Oxford classification of IgA nephropathy to predict renal survival. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Oct;6(10):2384-8. doi: 10.2215/CJN.01170211.
- Salim SA, author; Batuman V, editor. What is the MEST-C score for immunoglobulin A (IgA) nephropathy? Available from: <https://www.medscape.com/answers/239927-81336/what-is-the-mest-c-score-for-immunoglobulin-a-iga-nephropathy>. Accessed: May 19, 2020.
- Saidakova, EV, Shmagel, KV, Korolevskaya, LB, et al. CD4+ T-Cell Cycling in HIV-Infected Patients with the Discordant Immunologic Response to the Antiretroviral Therapy. *Cell Tiss. Biol*. 2019;13:55-63. doi: 10.1134/S1990519X19010097.
- Shmagel KV, Shmagel NG, Chereshev VA. Immunity activation In HIV infection. *Medical Immunology (Russia)*. 2017;19(5):489-504. doi: 10.15789/1563-0625-2017-5-489-504. (in russian).
- Alter G, Moody MA. The humoral response to HIV-1: new insights, renewed focus. *J Infect Dis*. 2010 Oct 15;202 Suppl 2(Suppl 2):S315-22. doi: 10.1093/infdis/jia254.

Отримано/Received 29.04.2021

Рецензовано/Revised 13.05.2021

Прийнято до друку/Accepted 20.05.2021 ■

Information about authors

Anna Gorodetska, graduate student of Department of Pathologic and Topographic Anatomy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; Head of pathology department in Kyiv city clinical hospital 5, Kyiv, Ukraine; contact phone: +380991161109, e-mail: Einzamkeit2@gmail.com, pathology@kmlf5.org.ua; <https://orcid.org/0000-0002-0375-3927>

Olena Dyadyk, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pathologic and Topographic Anatomy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: alena0566@gmail.com, pathology-nmapo@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-9912-4286>

Mariia Ivanova, MD, PhD, Associate Professor at the Department of Pathologic and Topographic Anatomy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; contact phone: +380971094024; e-mail: mesangium88@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7636-1000>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

Funding. The research had no sponsor support. Costs for investigation, its analysis, and presentation are covered by the authors only.

A.I. Gorodetska¹, O.O. Dyadyk², M.D. Ivanova²

¹PNU "Kyiv City Clinical Hospital 5", Kyiv, Ukraine

²Shupyk National University of Public Health of Ukraine of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Clinical and morphological characteristic of kidney damage in HIV/HCV co-infected patients who did not receive antiretroviral therapy

Abstract. In the era of antiretroviral therapy (ART), the development of chronic kidney disease in HIV-infected patients is a significant complication not directly related to acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), the risk of which is increased with co-infection with hepatitis C virus (HCV). The pathogenetic pathways of the development of kidney tissue damage and the formation of a morphological substrate for each of the viruses are different, but the immune-mediated mechanisms are a common link for the development of immune complex diseases. We studied renal necropsy samples in 20 patients with HIV/HCV co-infection who did not receive ART, and the dependence of the identified morphological substrate on the level of CD4+ in the blood, to assess and predict their morphogenesis. We observed predominantly segmental mesangial proliferation with an expansion of the mesangial matrix and glomerular involvement $\geq 50\%$ in 15 (75%) cases and glomerular involvement $< 50\%$ in 3 (15%) cases. Endocapillary proliferation (E), infiltration of glomeruli with monocytes, neutrophil leukocytes, segmental macrophages were found in 2 (10%) cases with the involvement of $\geq 50\%$ of glomeruli, which was regarded as an exudative component of the inflammatory response. In all cases, sclerosis of capillary loops was verified, which was mainly accom-

panied by their collapse, thickening of the capillary walls, namely the basement membranes of capillaries and segmental sclerosis of capillary loops of the glomeruli of varying severity. Initial interstitial stromal fibrosis was found in 5 (25%) cases, degenerative changes in the convoluted tubules — in 9 (45%), mainly with the T0–T1 level. Positive expression of IgA, IgM, IgG, and C3 complement fractions in the form of linear and granular deposits along the capillary endothelium was detected with an intensity of “+” to “++”. We compared the verified morphological pattern and the level of CD4+ in the blood and found that patients with deeper immunosuppression show fewer changes, mainly characterized as sclerotic. Moreover, with an increase in the level of CD4+, the morphological substrate is enriched with a proliferative component. Expression of immunoglobulins and components of the complement system in immunohistochemical assay, in particular in areas of sclerotic changes, verifies the presence of prolonged immune complex associated lesions. To determine the detailed morphogenesis, it is advisable to perform a further correlation analysis of the data obtained with the control.

Keywords: HIV; viral hepatitis C; chronic kidney disease; glomerulonephritis; CD4+; HIV-associated nephropathy; immune complex kidney damage; morphogenesis

Городецкая А.И.¹, Дядык Е.А.², Иванова М.Д.²

¹Коммунальное некоммерческое предприятие «Киевская городская клиническая больница № 5», г. Киев, Украина

²Национальный университет здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика МЗ Украины, г. Киев, Украина

Клинико-морфологическая характеристика поражения почек при коинфекции ВИЧ/ВГС у пациентов, не получающих антиретровирусную терапию

Резюме. В эпоху антиретровирусной терапии (АРТ) развитие хронической болезни почек (ХБП) у ВИЧ-инфицированных пациентов является весомым осложнением, непосредственно не связанным с синдромом приобретенного иммунодефицита, риск развития которого значительно увеличивается при коинфекции вирусом гепатита С (ВГС). Патогенетические пути развития поражения тканей почки и формирования морфологического субстрата для каждого из вирусов разные, но иммуноопосредованные механизмы являются общим звеном для развития иммунокомплексных заболеваний. Для оценки и прогнозирования их морфогенеза мы исследовали некропсию почек 20 пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС, которые не получали АРТ, и зависимость выявленного морфологического субстрата от уровня CD4+ в крови. Мы наблюдали преимущественно сегментарную мезангиальную пролиферацию с расширением мезангиального матрикса и поражением клубочков $\geq 50\%$ в 15 (75%) случаях, а также с вовлечением $< 50\%$ клубочков в 3 (15%) случаях. Эндокапиллярная пролиферация, инфильтрация клубочков моноцитами, нейтрофильными лейкоцитами, сегментарными макрофагами обнаружены в 2 (10%) случаях при вовлечении $\geq 50\%$ клубочков, что было расценено как экссудативный компонент воспалительной реакции. Во всех случаях верифицированы склероз капиллярных петель, который преимущественно сопровождался их

спадением/коллапсом, утолщение стенок капилляров, а именно базальных мембран капилляров, и сегментарный склероз капиллярных петель клубочка разной степени выраженности. Начальный интерстициальный фиброз стромы был обнаружен в 5 (25%) случаях, дегенеративные изменения извитых канальцев — в 9 (45%), преимущественно с показателем T0–T1. Позитивная экспрессия IgA, IgM, IgG и C3 фракции компонента в виде линейных и гранулярных депозитов вдоль эндотелия капилляров имела интенсивность от «+» до «++». При сопоставлении морфологического паттерна и уровня CD4+ в крови обнаружено, что пациенты с выраженной иммуносупрессией демонстрируют меньшее количество изменений, преимущественно склеротического характера, а с ростом уровня CD4+ морфологический субстрат обогащается пролиферативным компонентом. Экспрессия иммуноглобулинов и компонентов системы компонента при иммуногистохимическом исследовании, в частности в зонах склеротических изменений, верифицирует наличие пролонгированных иммунокомплексных повреждений. Для определения детального морфогенеза является целесообразным проведение в дальнейшем корреляционного анализа полученных данных с контрольными группами.

Ключевые слова: ВИЧ; вирусный гепатит С; хроническая болезнь почек; гломерулонефрит; CD4+; ВИЧ-ассоциированная нефропатия; иммунокомплексное поражение почек; морфогенез