



HIV infekcija

PRIRUČNIK ZA LEKARE

Institut za javno zdravlje Srbije
Nacionalna kancelarija za HIV/AIDS

HIV INFEKCIJA

PRIRUČNIK ZA LEKARE

UREDNIK:

Prof. dr Đorđe Jevtović

KOAUTORI:

Dr Spaso Andelić, Dr Bojan Vasić, Prim. dr Sonja Žerjav, Asist. dr Miloš Korać, Dr Relja Lukić, Doc. dr Srđan Pašić, Dr Ljiljana Petrović,
Asist. dr Jovan Ranin, Dr Dubravka Salemović, Dr Danijela Simić

Grafika Tim
BEOGRAD, 2007.

Izdavač	Institut za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović - Batut"
Glavni i odgovorni urednik	dr sc. med. Tanja Knežević, <i>Institut za javno zdravlje Srbije Dr Milan Jovanović - Batut</i>
Urednik	prof. dr Đorđe Jevtović, <i>Institut za infektivne i tropске bolesti Kliničkog centra Srbije</i>
Autori i recenzenti	prof. dr Đorđe Jevtović, <i>Institut za infektivne i tropске bolesti Kliničkog centra Srbije</i> dr Spaso Andelić, <i>Ginekološko - akušerska klinika "Narodni Front"</i> dr Bojan Vasić, <i>Ginekološko - akušerska klinika "Narodni Front"</i> prim. dr Sonja Žerjav, <i>Institut za infektivne i tropске bolesti Kliničkog centra Srbije</i> asist. dr Miloš Korać, <i>Institut za infektivne i tropске bolesti Kliničkog centra Srbije</i> dr Relja Lukić, <i>Ginekološko - akušerska klinika "Narodni Front"</i> doc. dr Srđan Pašić, <i>Institut za zaštitu zdravlja majke i deteta "Dr Vukan Čupić"</i> dr Ljiljana Petrović, <i>Ginekološko - akušerska klinika "Narodni Front"</i> asist. dr Jovan Ranin, <i>Institut za infektivne i tropске bolesti Kliničkog centra Srbije</i> dr Dubravka Selamović, <i>Institut za infektivne i tropске bolesti Kliničkog centra Srbije</i> dr Danijela Simić, <i>Institut za javno zdravlje Srbije Dr Milan Jovanović - Batut</i>
Lektor	Snežana Baroš
Dizajn i priprema zaštampu	Grafika Tim, Republike Srpske bb, Loznica
Tiraž	1000 primeraka
Mesto i godina izdanja	Beograd, 2007.
ISBN	978-86-7358-034-0

SADRŽAJ

<i>Đorđe Jevtović</i> , Predgovor	4
<i>Danijela Simić</i> , Epidemiološke odlike infekcije virusom humane imunodeficijencije i sindroma stečene imunodeficijencije	6
<i>Sonja Žerjav</i> , Laboratorijska dijagnostika infekcije virusom humane imunodeficijencije	21
<i>Đorđe Jevtović</i> , HIV infekcija: početni pristup i dalji tretman pacijenata sa infekcijom virusom humane imunodeficijencije	31
<i>Dubravka Salemović</i> , HIV infekcija: respiratorne komplikacije u toku HIV infekcije.....	47
<i>Đorđe Jevtović, Dubravka Salemović</i> , HIV infekcija: gastrointestinalne i hepatobilijarne manifestacije HIV infekcije.....	67
<i>Jovan Ranin</i> , HIV infekcija: neurološke manifestacije u toku infekcije virusom humane imunodeficijencije	85
<i>Miloš Korać</i> , HIV infekcija: oportunistički tumori kod obolelih od sindroma stečene imunodeficijencije.....	113
<i>Đorđe Jevtović</i> , HIV infekcija: savremeni pristup lečenju infekcije virusom humane imunodeficijencije	139
<i>Jovan Ranin</i> , HIV infekcija: tretman oportunističkih infekcija kod pacijenata sa sindromom stečene imunodeficijencije	165
<i>Bojan Vasić, Spaso Andelić, Relja Lukić</i> , Ginekološka oboljenja HIV pozitivnih žena	179
<i>Relja Lukić, Spaso Andelić, Bojan Vasić</i> , Reproduktivne mogućnosti parova koji žive sa HIV/AIDS-om: medicinska, etička i pravna pitanja	188
<i>Spaso Andelić, Relja Lukić, Bojan Vasić</i> , Prevencija vertikalne transmisije HIV-a sa majke na dete.....	199
<i>Srđan Pašić, Ljiljana Petrović, Đorđe Jevtović</i> , Pedijatrijska HIV infekcija	214
<i>Đorđe Jevtović</i> , HIV infekcija: preporuke zdravstvenim radnicima u eri virusa humane imunodeficijencije	231

PREDGOVOR

AIDS: Dvadeset godina posle

Pisana istorija epidemije AIDS-a zvanično je počela u junu 1981. godine, kada je u časopisu *Morbidity und Mortality Njeekly Report*, glasilu "US Centers for Diseases Control", objavljeno kratko saopštenje o pet slučajeva *P. carinii* pneumonije. Danas znamo da je ova epidemija potmulo tinjala i više prethodnih decenija. Takođe je sasvim izvesno da će potrajati i u ovom, tek započetom veku i bićemo svedoci novih dostignuća, ali i novih strahova od ove bolesti, kojoj je u istoriji medicine, ne samo metaforički, rival samo "crna smrt". Ako se kritički osvrnemo na hronologiju dvadesetogodišnje borbe sa AIDS-om, ne možemo a da ne prepoznamo fascinantan odgovor bazičnih biomedicinskih nauka na novi izazov. Imunologija i virusologija su tako postavile scenu za kliničko-istraživački rad koji je, brže i efikasnije nego ikada ranije u istoriji farmakoterapije, doveo do napretka, ovog puta, antiretrovirusne terapije. Naravno, prva se razvila strategija rane dijagnoze, lečenja i profilakse oportunističkih infekcija i bili smo svedoci poboljšanja kvaliteta života teško imunosuprimiranih pacijenata. Tek uvođenjem HAART u kliničku praksu, pred kraj devedesetih, mada samo u razvijenim zemljama, bljesnula je nada spasa. HAART je pokazala da je i kod najtežih bolesnika moguća imunska rekonstitucija, što se, opet metaforički, gotovo može poreediti sa biblijskom pričom o Lazaru. Čak i zdrave bebe se mogu rađati od HIV pozitivnih majki. Ipak, dramatični pad morbiditeta i mortaliteta od ove bolesti se registruje samo u zemljama razvijenog Zapada, dok je u zemljama Trećeg sveta AIDS uveliko postao vodeći uzrok smrti, demografska katastrofa sa pogubnim uticajem na sadašnji i budući ekonomski i svaki drugi razvoj tih, već i tako siromašnih, zemalja.

Danas smo svesni i činjenice da doživotna terapija kombinacijama do sada poznatih antiretrovirusnih lekova nije moguća, pre svega zbog toksičnosti i razvoja rezistencije HIV-a na lekove. Tako je i

najoptimističkiji scenario o efikasnosti i dostupnosti antiretrovirusne terapije još uvek daleko od težnji pacijenata i njihovih lekara da se sa HIV-om "normalno" živi. Magija HAART kod mnogih pacijenata više "ne deluje". Ipak, ovoga puta sa više optimizma verujemo da će trka sa HIV-om biti maraton kroz 21. vek.

DORDE JEVTOVIĆ

EPIDEMIOLOŠKE ODLIKE INFEKCIJE

VIRUSOM HUMANE

IMUNODEFICIJENCIJE I SINDROMA

STEČENE IMUNODEFICIJENCIJE

Danijela Simić

Sindrom stečene imunodeficijencije (na francuskom "Syndrome d'Immuno-Deficience Acljuise" - SIDA, ili na engleskom "Acquired Immunodeficiency Syndrome"- AIDS) je terminalni stadijum hronične infekcije virusom humane imunodeficijencije ("Human Immunodeficiency Virus"- HIV) i prvi put je prepoznat 1981. godine, da bi vrlo brzo dostigao epidemiske razmere i postao jedan od najznačajnijih problema sveta, posebno u zemljama Trećeg sveta, gde je doveo do dramatičnog skraćenja životnog veka, uz pogubni uticaj na sadašnji i budući ekonomski razvoj tih, već i tako siromašnih, zemalja. U zemljama razvijenog Zapada, u kojima je od 1996. godine široko dostupna visoko-aktivna antiretrovirusna terapija ("Highly Active Antiretroviral Therapy" - HAART) registrovan je značajan pad incidencije i mortaliteta od AIDS-a. Međutim, ovaj pad je dostigao plato koji se poslednjih godina održava, nagoveštavajući da je i najoptimističiji scenario o efikasnosti i dostupnosti antiretrovirusne terapije još uvek daleko od težnji pacijenata i njihovih lekara da se sa HIV-om "normalno" živi.

S obzirom na činjenicu da je prvo registrovan kod homoseksualaca, zatim kod intravenskih narkomana i kod primalaca transfuzija krvi poreklom od netestiranih davalaca, kao i kod hemofiličara, HIV/AIDS se u početku vezivao za tzv. "rizične grupe", ali se vrlo brzo, sa porastom heteroseksualnog puta prenosa, uvodi termin "rizično ponašanje" koji je i danas u upotrebi.

ETIOLOGIJA

Virus humane imunodeficijencije (HIV) je retrovirus. Identifikovana su 2 tipa: tip 1 (HIV-1) i tip 2 (HIV-2). Ova dva virusa su serološki i geografski relativno različita, ali imaju slične epidemiološke karakteristike. Tip 1 je patogeniji, dok je tip 2 genetski sličniji majmunskom virusu imunodeficijencije (SIV), manje je virulentan i infekcija sporije progredira u AIDS.

HIV je, najverovatnije, nastao od srodnih virusa primata, da bi se, zahvaljujući velikim mutagenim sposobnostima, karakterističnim za celu podfamiliju lentivirusa, prilagodio čoveku kao novom domaćinu. Epidemiološki i genetski pokazatelji ukazuju da su ove virusne infekcije prisutne u humanoj populaciji najmanje nekoliko decenija, dok je HIV-2 endemski prisutan u zapadnoj Africi, najverovatnije, i znatno duže. HIV pokazuje visok stepen genetskih varijacija, upravo zbog svog ogromnog mutagenog potencijala. U okviru HIV-1 tipa razlikuju se dve osnovne grupe- grupa M ("major") i grupa O ("outliner") koje se međusobno dosta razlikuju. Grupa M se deli u više podtipova, označenih od A do J. U Evropi i Severnoj Americi dominira podtip (genotip) B, u Tajlandu, kao i u centralnoj Africi, podtip E, dok se u istočnoj i zapadnoj Africi registruje podtip A, a podtip O samo u zapadnoj Africi. Premda još uvek nisu jasne sve epidemiološke, kliničke i dijagnostičke implikacije ovih genetskih varijacija HIV-1, postoje preliminarni epidemiološki i laboratorijski rezultati koji ukazuju na različit stepen trasmisivnosti pojedinih podtipova.

UČESTALOST I RASPROSTRANJENOST

Iako je AIDS prvi put prepoznat kao poseban klinički entitet 1981.godine, retrospektivno je otkriveno da su izolovani slučajevi prijavljivani tokom sedamdesetih godina u SAD i nekoliko drugih delova sveta - na Haitiju, u Africi i Evropi.

HIV/AIDS epidemijom je zahvaćen ceo svet, pri čemu je najteže pogodena Podsaharska Afrika. HIV-1 je češće zastupljen u svetu uopšte, dok je HIV-2 otkrivan prvenstveno u zapadnoj Africi, a u nekim slučajevima i u drugim zemljama, ukoliko su bili epidemiološki povezani sa ovim regionom.

Rezervoar zaraze Čovek, zaražen i oboleo.

NAČINI PRENOŠENJA

HIV se može preneti sa jedne na drugu osobu seksualnim kontaktom, parenteralno, kontaminiranim iglama i špricevima, transfuzijom zaražene krvi ili njenih derivata, transplantacijom zaraženih tkiva ili organa, kao i vertikalno, sa majke na potomstvo.

Seksualna transmisija

U zemljama industrijski razvijenog Zapada, u prvoj deceniji epidemije, učestalost HIV infekcije bila je daleko veća među muškarcima nego među ženama, prevashodno zbog toga što je ova nova epidemija prvo zahvatila promiskuitetne homoseksualce. Istovremeno je epidemiološki model AIDS-a u zemljama Trećeg sveta ukazivao na značaj heteroseksualnog načina prenošenja infekcije, s obzirom na podjednaku zastupljenost oba pola među obolelima. Tokom poslednjih godina sve je više inficiranih žena i u razvijenim zemljama, što govori u prilog međusobnom približavanju epidemijskih modela HIV infekcije u razvijenim zemljama i zemljama u razvoju.

Rizik prenošenja HIV-a seksualnim odnosom je manji od rizika prenošenja drugih seksualno prenosivih agenasa. Ipak, prisustvo druge seksualne prenosive bolesti, naročito neke ulcerativne, može znatno olakšati prenošenje HIV-a, zbog narušenog integriteta sluzokožne barijere. Rizik od seksualnog prenošenja je veći kod žena, zbog veće površine vaginalne sluzokože koja dolazi u kontakt sa semenom tečnošću, u poređenju sa malom površinom uretralne sluzokože kod muškaraca, a slično je i kod analnog seksualnog odnosa. S druge strane, rizik od prenošenja HIV-a direktno je proporcionalan stepenu viremije, a i urogenitalne infekcije povećavaju broj aktiviranih i, zbog toga, za HIV prijemčljivih limfocita *in situ*. Pretpostavlja se da rizik prenošenja infekcije oralnim seksom nije veliki. Glavne determinante seksualne prenosivosti HIV-a su oblik i prevalencija seksualnog rizičnog ponašanja, kao što su seksualni odnos bez zaštite i seksualni odnos sa više partnera.

Prenošenje putem krvi

Uvođenjem obaveznog skrininga dobrovoljnih davaoca krvi na HIV antitela, gotovo je u potpunosti eliminisan rizik od prenošenja ove

infekcije putem kontaminirane krvi ili krvnih preparata. Ipak, i sa uvođenjem osetljivijih skrining testova, u SAD se procenjuje da je ovaj rizik i u današnje vreme oko 1 na 2 miliona transfuzija. Korišćenje nesterilnih instrumenata, posebno višestruko korišćenje istih špriceva, kontaminiranih HIV-om inficiranom krvlju, bili su uzrok nozokomialnih epidemija u Rusiji i Rumuniji. S druge strane, afričko iskustvo pokazuje da korišćenje nesterilnih instrumenata u razne svrhe (česta praksa u ovom delu sveta) nije visoko rizično, budući da su deca između 10-te i 15-te godine poštovana infekcije. Ova činjenica takođe govori i protiv drugih ("alternativnih") načina prenošenja povezanih sa niskim higijenskim nivoom, kao i prenošenja HIV-a hematofagnim insektima.

Posebnu dimenziju epidemiji HIV infekcije u nekim evropskim zemljama, potom u Aziji i Latinskoj Americi (više nego u Severnoj Americi), pa, konačno, i u našoj zemlji, daje prenošenje HIV-a korišćenjem zajedničkog nesterilnog pribora za spravljanje i uzimanje narkotika. Ovo je vrlo raširena praksa među intravenskim uživaocima narkotika. U Zapadnoj Evropi se tokom poslednjih godina zapaža trend porasta incidence HIV infekcije u ovoj "rizičnoj grupi", dok, opet, iskustva zemalja u kojima postoji aktivan program prevencije epidemije HIV infekcije među intravenskim uživaocima narkotika ukazuju da se, uz sve poteškoće koje nosi edukativni rad sa pripadnicima ove populacione grupe, ipak može postići smanjenje broja novoinficiranih.

Vertikalna transmisija

Oko 13 do 32% odojčadi HIV pozitivnih majki u razvijenim zemljama, a oko 24 do 48% u zemljama u razvoju, zarazi se pre, tokom ili ubrzo nakon rođenja. Dojenjem se, takođe, može preneti HIV infekcija i tako nastaje do 50% transmisije HIV-a sa majke na dete.

Navedene razlike se mogu, najpre, pripisati dodatnim faktorima rizika u nerazvijenim zemljama, kao što su česte urogenitalne infekcije i infekcije placente, nutritivne deficijencije (naročito vitamina A) i dojenje. Novija istraživanja su potvrdila ranije prepostavke, tj. da je rizik od vertikalne transmisije direktno proporcionalan težini imunodeficijencije, odnosno stepenu viremije kod majke.

Tipovi ekspozicije koji se mogu smatrati rizičnim za prenošenje HIV infekcije na zdravstvene radnike su: perkutane povrede (ubod na iglu, ubodi i posekotine prouzrokovane oštrim instrumentima koji na/u sebi imaju tragove krvi HIV pozitivne osobe), kontaminacija sluzokoža

(usta, konjunktiva) i kontaminacija ledirane kože (rane, abrazije, dermatitis). Kontakt telesnih tečnosti i neledirane kože nije rizičan. Izvori HIV-a koji mogu dovesti do transmisije infekcije su: krv i sve telesne tečnosti koje imaju vidljive primeše krvi, tkiva, semena tečnost i vaginalni sekret, zatim amnionska, cerebrospinalna, pleuralna, peritonealna i perikardna tečnost. Ekspozicija ostalim telesnim tečnostima, u koje spadaju urin, znoj, suze, majčino mleko, pljuvačka i feses, osim u slučaju kad su kontaminirani vidljivom krvlju, ne smatra se rizikom. Mnogobrojne studije su jasno pokazale da je rizik od serokonverzije, posle perkutane ekspozicije krvi inficiranog pacijenta, oko 0,3 do 0,5%, posle izlaganja sluzokože kontaminiranoj krvi 0,09%, da najveći rizik nosi duboki ubod na šiljati instrument sa lumenom (igla, troakar i sl) i da je znatno niži od rizika za nastanak hepatitis B infekcije (oko 25% nakon slične izloženosti).

Nema laboratorijskih ni epidemioloških dokaza da se ujedom (ubodom) hematofagnih insekata HIV može preneti.

Uobičajeni socijalni kontakti među ljudima, kao što su rukovanje, poljubac u obraz ili usne, upotreba zajedničkih predmeta na poslu (kancelarijski pribor, alat i sl) ne nose rizik od prenošenja HIV infekcije, kao ni upotreba zajedničke posteljine, peškira, kupatila, klozeta, kuhinje, bazena za plivanje i slično. Isto tako, osobe koje rukuju sa hranom ne mogu, radeći svoj posao, da prenesu HIV infekciju drugoj osobi.

INKUBACIONI PERIOD

Različit je. Mada je vreme od infekcije do serološke detekcije antitela u principu 1 do 3 meseca, najčešće oko 6 nedelja, vreme od infekcije do dijagnoze AIDS-a kreće se od manje od godinu dana do 15 i više godina. Bez efikasne antiretrovirusne terapije, polovina zaraženih odraslih osoba će razviti AIDS za 10 godina od infekcije. Kod dece je prosečan inkubacioni period kraći.

PERIOD ZARAZNOSTI

Prepostavlja se da počinje vrlo brzo nakon infekcije i da traje tokom čitavog života. Epidemiološki podaci sugerisu da je infektivnost najveća u akutnoj fazi, i u terminalnoj, i povećava se sa prisustvom drugih seksualno prenosivih infekcija (SPI).

PRIJEMČIVOST I OTPORNOST

Prepostavlja se da je prijemčivost kontrolisana genetskim faktorima koji determinišu postojanje receptora i koreceptora za HIV na površini osetljivih CD4+ ćelija. HLA sistemom posredovana imunska reaktivnost na infekciju je, takođe, verovatno od značaja za razvoj protektivnog imunskog odgovora kod nekih osoba. Izgleda da rasa, pol i trudnoća nemaju uticaja na prijemčivost infekcije niti na razvoj AIDS-a. Prisustvo drugih SPI, kao i odsustvo cirkumcizije kod muškaraca, mogu da pospeše infekciju. Moguće je da je uticaj odsustva ili prisustva cirkumcizije povezan sa nivoom higijene penisa. Još uvek se proučava da li je progresija HIV infekcije u AIDS brža kod Afrikanaca nego kod drugih populacija. Jedino uzrast u vreme infekcije utiče na brzinu progresije HIV infekcije u AIDS. Adolescenti i odrasli koji su zaraženi HIV-om u mlađem uzrastu, sporije napreduju do stadijuma AIDS-a od inficiranih u starijem uzrastu.

PREVENCIJA I SUZBIJANJE

Pod opštim merama prevencije podrazumevaju se: edukacija, razgovori sa ciljem vaspitanja za zdravlje (pre svega mladih), usvajanje zdravih životnih stilova, korišćenje pribora i instrumenata za jednokratnu upotrebu i sterilizacija instrumenata i medicinskog materijala.

Pod posebnim merama prevencije podrazumevaju se: izbegavanje rizičnog ponašanja, korišćenje kondoma, korišćenje sopstvenog pribora za ličnu higijenu, testiranje svih davalaca krvi, tkiva i organa, semene tečnosti i oocita (prethodno treba isključiti HIV pozitivne osobe, osobe sa pozitivnom anamnezom i osobe koje su se tetovirale u poslednjih šest meseci).

Kombinovana antiretrovirusna terapija može da produži inkubacioni period, tj. da odloži bolest, ali ne može da dovede do ozdravljenja.

Vakcina ne postoji.

Praktično sve zemlje sveta su razvile program prevencije i suzbijanja HIV/AIDS-a. Od 1995. godine globalni anti-AIDS program koordinira UNAIDS (Zajednički program Ujedinjenih Nacija za borbu protiv HIV/AIDS-a).

Programi prevencije HIV/AIDS-a su najefikasniji kada postoji puna politička i društvena odlučnost da se visokorizična ponašanja promene i/ili smanje.

EPIDEMIOLOŠKA SITUACIJA HIV/AIDS-a U SVETU KRAJEM 2004. GODINE

AIDS je vodeći uzrok smrti infektivne etiologije među odraslima u svetu, pri čemu je letalitet nelečenog AIDS-a blizu 100%. HIV/AIDS je i dalje vodeći uzrok smrti u Podsaharskoj Africi, a četvrti uzrok umiranja u svetu. Aktuelni podaci pokazuju da se svakih pet sekundi u svetu jedna osoba inficira HIV-om, kao i da se u jednom minuti u svetu četiri života ugase zbog AIDS-a. U najteže pogodjenim regionima, koji su istovremeno i najsiromašniji delovi sveta, HIV je smanjio očekivani životni vek za više od 10 godina u poslednje tri decenije 20. veka. Prema sadašnjim projekcijama, u 126 nerazvijenih i srednje razvijenih zemalja, u periodu od 2002. do 2010. godine, zaraziće se HIV-om novih 45 miliona ljudi, ali, ukoliko bi se povećale globalne mere prevencije, taj broj bi mogao da se smanji na 28 miliona. Takođe, HIV infekcija povećava i druge epidemije od opštег interesa, kao što je epidemija tuberkuloze, koja je vodeći uzrok smrti, ne samo među osobama sa HIV/AIDS-om, već i među njihovim HIV negativnim članovima porodice i kontaktima.

Prema procenama SZO i UNAIDS-a, na kraju 2004. godine je oko 39,4 miliona ljudi širom sveta živilo sa HIV/AIDS-om, od toga 17,6 miliona žena i 2,2 miliona dece ispod 15 godina. Takođe, procenjeno je da je od početka epidemije oko 34 miliona ljudi umrlo od AIDS-a, što znači da je kumulativni broj inficiranih od početka epidemije preko 73 miliona.

Samo tokom 2004. godine procenjuje se da je bilo 4,9 miliona novoinficiranih osoba u svetu (uključujući 640 000 dece mlađe od 15 godina) i 3,1 milion umrlih (510 000 dece mlađe od 15 godina). Svakog dana u 2004. godini novih 14 000 osoba inficiralo se HIV-om, od čega 95% u nerazvijenim i srednje razvijenim zemljama (2000 dece mlađe od 15 godina, a od preostalih 12 000 inficiranih 50% su žene, a 50% mladi uzrasta od 15 do 24 godine). Broj žena zaraženih HIV-om raste u svim

delovima sveta, u odnosu na 2002. godinu, a najbrži porast je uočen u regionu Istočne Azije (56% više) i u regionu Istočne Evrope i Centralne Azije (48% više).

Podsaharska Afrika je i dalje najteže pogoden region u svetu, sa procenjenih 25,4 miliona osoba koje žive sa HIV/AIDS-om (7,4% celokupnog stanovništva), krajem 2004. godine, što čini 64% svih HIV pozitivnih osoba u svetu, odnosno 76% svih žena, pri čemu u ovom regionu živi samo oko 10% svetske populacije. Samo u 2004. godini procenjuje se da je bilo 3,1 miliona osoba novoinficiranih HIV-om u ovom regionu, a da je čak 2,3 miliona umrlo od AIDS-a, mahom zbog nedostupnog lečenja. Među mladima uzrasta od 15 do 24 godine procenjuje se da 6,9% žena i 2,2% muškaraca živi sa HIV-om. Samo u Južnoj Africi skoro četvrtina stanovnika živi sa HIV/AIDS-om, dok je prosečni životni vek ispod 40 godina.

U Istočnoj Aziji, porast HIV-om inficiranih osoba za 50% u periodu od 2002. do 2004. godine uslovjen je rastućim epidemijama u Kini, Indoneziji i Vijetnamu.

U Severnoj Americi i Evropi, gde raste broj osoba inficiranih HIV-om putem nezaštićenog heteroseksualnog odnosa, puno stvari ukazuje na činjenicu da je glavni faktor rizika sticanja HIV infekcije, za mnoge žene, često njima nepoznato rizično ponašanje njihovih muških partnera. U Zapadnoj Evropi HIV infekcija stečena tokom heteroseksualnog odnosa je udvostručena u periodu od 1997. do 2003. godine, međutim, postoji opravdana sumnja da veliki broj osoba inficiranih HIV-om još uvek ne zna svoj HIV status. Visok procenat novodijagnostikovanih HIV pozitivnih osoba u ovom regionu su osobe poreklom iz zemalja sa generalizovanom HIV epidemijom.

Evropa se suočava sa najbrže rastućom epidemijom HIV/AIDS-a u svetu, dok je vrlo izvestan značajan porast i u budućnosti. Najnovije procene govore da najmanje 2 miliona osoba u Evropi živi sa HIV/AIDS-om krajem 2004. godine, a od toga 2/3 u zemljama bivšeg Sovjetskog Saveza. Porast za 40% u 2004. godini u odnosu na 2002. godinu u Istočnoj Evropi i Centralnoj Aziji uglavnom je rezultat je širenja epidemije u Ukrajini, ali i dalje najveći broj inficiranih HIV-om živi u Ruskoj Federaciji (od procenjenih 860 000 osoba koje žive sa HIV/AIDS-om krajem 2003. godine 80% je uzrasta od 15 do 29 godina,

više od 1/3 su žene, a samo je oko 3000 na antiretrovirusnoj terapiji). U regionu Istočne Evrope i Centralne Azije žene sada čine 35% osoba sa HIV-om, u odnosu na 33% pre dve godine, dok je u Rusiji taj skok izrazitiji (38% u 2003, u odnosu na 24% u 2001. godini). Broj intravenskih korisnika droge je u porastu u mnogim regionima sveta i doprinosi povećanju broja HIV-om inficiranih osoba, posebno u ovom regionu, pri čemu je procenjeno da samo u Ruskoj Federaciji ima oko 1,5 do 3 miliona intravenskih korisnika droge.

EPIDEMIOLOŠKA SITUACIJA HIV/AIDS-a U REPUBLICI SRBIJI KRAJEM 2004. GODINE

Epidemija HIV/AIDS-a u Republici Srbiji zvanično je počela 1985. godine, kada su, retroaktivno, prijavljeni prvi slučajevi AIDS-a.

Prvi slučajevi HIV infekcije prijavljeni su 1987. godine u Beogradu, ali registrovani su, retrogradno, 1984. i 1985. godine, kada je, u stvari, dijagnostikovana HIV infekcija.

U Republici Srbiji, bez Kosova i Metohije, u periodu od 1984. do 2004. godine registrovano je 1913 osoba inficiranih HIV-om, od kojih je 1246 (65%) već obolelo od AIDS-a, a 872 osobe su umrle od AIDS-a, što oву bolest, sa prosečno 44 osobe umrle od AIDS-a, stavља међу три vodeća uzroka smrti od infektivne bolesti u našoj zemlji.

Takođe, tokom 2004. godine, 39% osoba je saznalo svoj HIV status tek u trenutku postavljanja dijagnoze AIDS-a, što predstavlja pad u odnosu na prethodne godine, kada je istovremena dijagnoza HIV infekcije i AIDS-a postavljana kod više od 70% osoba. Ovaj podatak zabrinjava, jer je direktni dokaz da se preventivno testiranje osoba sa rizičnim ponašanjem ne sprovodi u dovoljnoj meri. S obzirom na to da period nemanifestne infekcije može prosečno da traje od oko 7 do 10 godina, onda ove osobe dugo predstavljaju potencijalnu opasnost za prenošenje HIV-a.

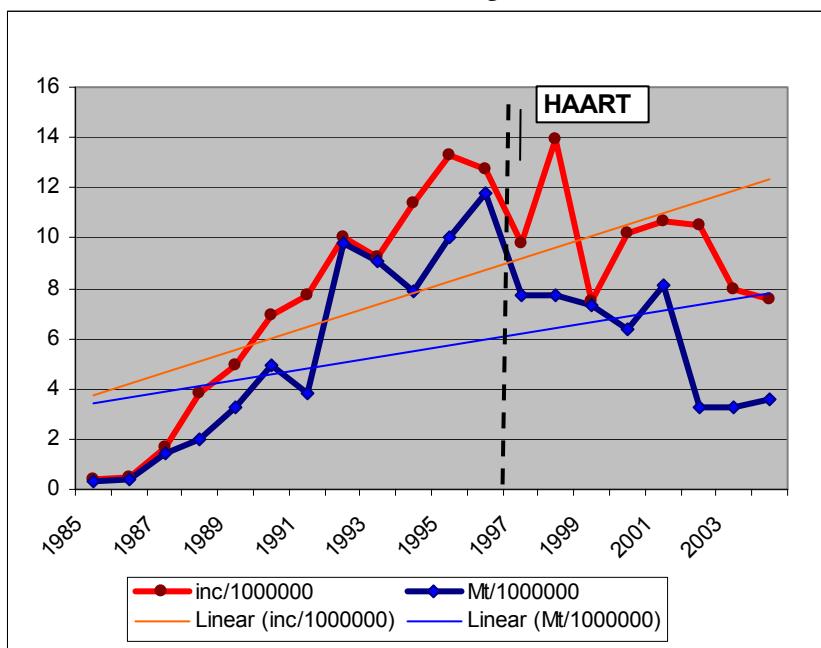
Dominira grupisanje registrovanih HIV pozitivnih osoba (90%) na teritoriji centralne Srbije, i to uglavnom na području grada Beograda (82%).

Nakon kontinuiranog porasta rizika da se oboli od AIDS-a, sa dva vrha 1995. i 1998. godine (stopa incidencije oko 14 na milion

stanovnika), od 1999. godine zapaža se postepeno opadanje stope incidencije, s procenom da će taj trend zadržati i tokom narednog perioda (*grafikon 1*).

Rizik umiranja od AIDS-a dostigao je najvišu vrednost 1996. godine (stopa mortaliteta od 12 na milion stanovnika), a od 1997. godine beleži se kontinuiran pad stope mortaliteta. Najniže vrednosti mortaliteta registrovane su od 2002. do 2004. godine (*grafikon 1*).

Grafikon 1.
Stope incidencije i mortaliteta od AIDS-a u Republici Srbiji u periodu od 1985. do 2004. godine



Pad obolevanja i umiranja od AIDS-a svakako je rezultat primene visoko aktivne antiretrovirusne terapije koja je od 1996. do 1997. godine dostupna i kod nas. Međutim, pad obolevanja i umiranja od AIDS-a nije praćen smanjenjem broja novodijagnostikovanih HIV infekcija, pa, uz produženje života obolelih, raste i ukupan broj osoba koje žive sa HIV/AIDS-om, koji su rezervoar infekcije.

Jedna od epidemioloških karakteristika HIV/AIDS-a u Republici Srbiji je koncentrisanje inficiranih, obolelih i umrlih osoba na teritoriji

grada Beograda, koji, kao i svaka metropola, ima više zastupljeno rizično ponašanje, ali i najveći broj testiranja se obavi upravo u Beogradu. Tako je u Beogradu registrovani rizik obolevanja od AIDS-a više nego trostruko veći nego u Srbiji, praktično tokom celog posmatranog perioda, dok je registrovani broj osoba koje žive sa HIV/AIDS-om na milion stanovnika u Beogradu, krajem 2004. godine, četvorostruko veći u odnosu na Republiku Srbiju (557 prema 139 na milion stanovnika).

Broj inficiranih i obolelih muškaraca je skoro trostruko veći u odnosu na žene (73% prema 27%), što ukazuje na veću eksponiranost muškaraca infekciji i slaže se sa podacima iz Evrope i sveta. Međutim, praktično trostruko veća mogućnost transmisije HIV infekcije sa zaraženog muškarca na ženu seksualnim kontaktom svakako uslovjava trend porasta učešća žena u ukupnom broju HIV inficiranih i obolelih kako kod nas, tako i u Evropi. Tokom prvih godina epidemije, odnos muškog pola prema ženskom među obolelima od AIDS-a bio je 5,7:1 (1991), da bi se postepeno smanjivao do 1,4:1 (1997), a tokom poslednjih godina ustalio na oko 2,5:1. Sledstveni porast rizika od transmisije HIV infekcije sa majke na potomstvo čini da HIV infekcija sve više postaje problem opšte populacije.

U Srbiji, u periodu od 1984. do 2004. godine, najviše registrovnih HIV pozitivnih osoba je uzrasta od 25 do 39 godina (58%), a sledi uzrast od 40 do 49 godina (13%). U uzrastu manjem od 15 godina HIV infekcija je retka (3,4%), kao i među mladima, uzrasta od 15 do 24 godine (12,6%).

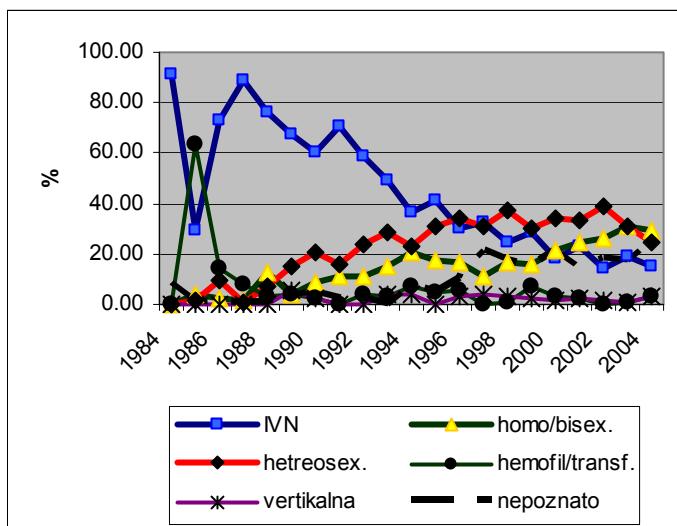
Vodeći način prenošenja HIV-a među obolelima od AIDS-a u Srbiji, u periodu od 1984. do 2004. godine, je transmisija putem zaražene krvi, što u većini slučajeva podrazumeva korišćenje zajedničkih igala i špriceva među intravenskim korisnicima droga (45%), koji, sa obolelima među hemofiličarima i primaocima krvi i krvnih derivata, čine više od polovine obolelih kod kojih je HIV infekcija preneta putem zaražene krvi.

Drugu veliku grupu čini seksualni put prenošenja HIV-a, i to kako među heteroseksualcima, tako i među muškarcima koji imaju seksualne odnose sa muškarcima (35%). Ovo se skoro u potpunosti odnosi na seksualne odnose bez zaštite (kondoma), na promiskuitetne osobe, ili partnerne HIV pozitivnih.

Značajan broj obolelih je sa nepoznatim/neutvrđenim načinom prenošenja HIV infekcije (oko 10%). Prenošenje HIV-a sa majke na dete registrovano je samo u nekoliko slučajeva (nešto više od 1%).

Promena u načinu prenošenja HIV infekcije uočena u poslednjih nekoliko godina u Republici Srbiji, u smislu izrazitog smanjenja novodijagnostikovanih HIV pozitivnih osoba među intravenskim korisnicima droge (sa 89% 1987. na 15% 2004. godine), a, s druge, strane porast prenošenja HIV-a seksualnim kontaktom, naročito heteroseksualnim (sa 1% 1987. na 38% 2002, odnosno 25% 2004. godine), ukazuje na visok stepen opasnosti. Takođe, registruje se i porast novodijagnostikovanih HIV pozitivnih osoba među muškarcima koji imaju seksualne odnose sa muškarcima (sa 2% 1987. na 29% 2004. godine), kao i u kategoriji sa nepoznatim/neutvrđenim načinom prenosa HIV infekcije (sa 1% 1987. na 25% 2004. godine) (*grafikon 2*). S obzirom na to da je nepoznat način prenosa HIV infekcije znatno češći kod muškaraca nego kod žena, to opravdano pobudjuje sumnju da, zbog izražene stigmatizacije homoseksualizma i homofobije u našem društvu, muškarci često prikrivaju svoje rizično ponašanje. Slične pretpostavke postoje i za neke druge zemlje, a naročito za zemlje Istočne Evrope.

Grafikon 2.
*Novodijagnostikovane HIV infekcije po načinu transmisije
u Republici Srbiji u periodu od 1984. do 2004. godine*



Kada se hronološki analizira prenošenje HIV infekcije sa majke na dete, uočava se da se ono registruje izuzetno retko (ni jedan do četiri slučaja godišnje tj. ukupno 34 slučaja). Međutim, uvek su prvo dijagnostikovana deca inficirana HIV-om ili već obolela od AIDS-a, pa tek, nakon toga, retroaktivno je otkrivana infekcija kod majki, odnosno njihovih partnera.

U Srbiji su, u posmatranom periodu, registrovane 872 osobe umrle od AIDS-a (652 muškarca i 220 žena), pri čemu je odnos muškog pola prema ženskom 3:1.

Registrovana prevalencija HIV infekcije krajem 2004. godine iznosila je 139 na milion stanovnika Republike Srbije, bez Kosova i Metohije, odnosno, 1040 osoba (302 žene) je živelo sa HIV/AIDS-om krajem 2004. godine.

Ako bi se prevalencija računala na populaciju uzrasta od 15 do 49 godina (po preporukama SZO i UNAIDS-a), onda bi registrovana prevalencija HIV infekcije u Srbiji bila 242 na milion stanovnika Republike Srbije, bez Kosova i Metohije, uzrasta od 15 do 49 godina, odnosno 879 osoba uzrasta od 15 do 49 godina je živelo sa HIV/AIDS-om krajem 2004. godine.

Iako naša zemlja spada u zemlje sa niskom prevalencijom HIV infekcije, epidemiološka situacija se može okarakterisati kao nepovoljna, sa tendencijom daljeg pogoršavanja, s obzirom na teške socijalno-ekonomski uslove, kao i na prisutno rizično ponašanje. S druge strane, postoji potencijalna opasnost od ekonomski uslovljene migracije iz zemalja Istočne Evrope, koje su već teško pogodžene HIV epidemijom.

LITERATURA

1. Centers for Disease Control; Pneumocystis pneumonia; Los Angeles; MMWR; 1981; 30: 250-2
2. Piot P, Bartos M, Ghys PD, Walker N, Schwartlander B; The global impact of HIV/AIDS; Nature 2001; 410: 968-973
3. Chaison RE, Sterling TR, Gallant JE; General Clinical Manifestations of Human Immunodeficiency Virus Infection (Including Oral, Cutaneous, Renal, Ocular and Cardiac Diseases); U Mandell G.L, Bennett JE, Dolin R (edit); Mandel, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases; Fourth Edition; Churchill Livingston; New York; 2000; 1398-1415
4. Essex M. Origin of AIDS; U De Vita; V. T, Hellman S, Rosenberg S. A. (edit); AIDS; Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention; Fourth edition; Lippincott-Raven; Philadelphia; 1997; 3-14.
5. Cichutek K. and Norley S; Lack of immune suppression in SIV-infected natural host; AIDS; 1993; 7 (suppl 1): S25-S35.
6. Allan JS; Human immunodeficiency virus-related infections in animal model system; U De Vita V. T, Hellman S, Rosenberg S. A. (edit); AIDS
7. Lukashov VV, Goudsmith J; HIV heterogeneity and disease progression in AIDS: a model of continuous virus adaptation; AIDS; 1998; 12 (suppl A): S43-S52
8. Chin J; Acquired immunodeficiency syndrome; U Chin J, editor; Control of Communicable Diseases Manual; 17th ed. Washington (DC): American Public Health Association; 2000; p. 1-9.
9. Del Dio C, Curran JW; Epidemiology and Prevention of Acquired Immunodeficiency Syndrome and Human

Immunodeficiency Virus Infection; U Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (edit); Mandel, Douglas, and Bennetts Principles and Practice of Infectious Diseases; Fourth Edition; Churchill Livingston; New York; 2000; 1340-68

10. Hamers FF, Downs AM, Infuso A, Brunet JB; Diversity of the HIV/AIDS epidemic in Europe; AIDS; 1998; 12 (suppl A): S63-S70
11. Wara D, Dorenbaum A. Pediatric AIDS: Perinatal transmission and early diagnosis; U Sande MA, Volberding PA (eds); The medical management of AIDS; Fifth Edition; W.B. Saunders Comp; Philadelphia; 1997; 469-73
12. Centers for Disease Control; Quarterly AIDS map; MMWR 1992; 41: 805.
13. UNAIDS/WHO; AIDS epidemic update; December 2004
14. GZZZ Beograd; Izveštaj o radu savetovališta za AIDS GZZZ u 2004. godini; GZZZ Beograd; 2005.
15. IZZZ Srbije - Centar za prevenciju i kontrolu zaraznih bolesti; Izveštaj o zaraznim i parazitarnim bolestima na teritoriji R Srbije u 2004. godini; IZZZ Srbije "Dr Milan Jovanović Batut", 2005.
16. IZZZ Srbije - Centar za prevenciju i kontrolu zaraznih bolesti; Izveštaj o realizaciji programa zdravstvene zaštite stanovništva od zaraznih bolesti u 2004. godini na teritoriji Republike Srbije; Institut za zaštitu zdravlja Srbije " Dr Milan Jovanović Batut"; 2005.
17. Simić D; Epidemiološke karakteristike HIV/AIDS-a u Republici Srbiji bez Kosova i Metohije u periodu 1984-2003. godina; Specijalistički rad; Beograd; 2004.
18. European Centre for the Epidemiological Monitoring of AIDS; HIV/AIDS Surveillance in Europe; 2004; End-year report, No. 70: 5-9

LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA

INFEKCIJE VIRUSOM HUMANE

IMUNODEFICIJENCIJE

Sonja Žerjav

UVOD

Prvi testovi za detekciju specifičnih antitela pojavili su se 1984. godine, a obavezno testiranje krvi dobrovoljnih davalaca krvi u transfuziološkoj praksi je, u razvijenim zemljama, uvedeno 1985. godine, a kod nas nešto kasnije.

Nedovoljna osetljivost i specifičnost ELISA testova, koji su tada bili u upotrebi, ukazala je na potrebu za razvojem potvrđnih "Western blot testova" i dalje usavršavanje testova za skriniranje. Širenje infekcije i pojava sve većeg broja obolelih zahtevali su uvođenje testova za rano postavljanje dijagnoze i utvrđivanje prognoze. Proizvodnja i upotreba antiretrovirusnih lekova ukazala je na neophodnost testova za praćenje uspešnosti terapije, a pojava rezistentnih sojeva virusa na lekove i na neophodnost testova za ispitivanje osetljivosti virusa na pojedine lekove.

U laboratorijskoj dijagnostici HIV infekcije primenjuju se indirektni i direktni testovi. **Indirektnim testovima** se dokazuje prisustvo antitela na HIV, što ukazuje na infekciju. Indirektni testovi mogu biti testovi za skriniranje (EIA, ELISA, brzi precipitacioni testovi), ili potvrđni, konfirmacioni testovi ("Western blot", IFA i RIPA) (4, 11). Najčešće se kao skrining testovi primenjuju EIA i ELISA, a kao potvrđni test - "Western blot".

U **direktne testove** spadaju izolacija virusa, test za dokazivanje p24 antigena virusa, testovi za detekciju virusne RNK i DNK, kao i testovi za ispitivanje rezistencije.

INDIREKTNI TESTOVI

1. Testovi za prvi pregled (za skriniranje)

Imunoenzimski testovi (ELISA, EIA) se odlikuju visokom osetljivošću i specifičnosću, jednostavnii su za izvođenje, imaju visoku reproducibilnost, pogodni su za automatizaciju, skriniranje velikog broja uzoraka i imaju nisku cenu. Prvi testovi detektovali su samo HIV-1 infekciju i pojavili su se 1985 godine. Prvenstveno su bili namenjeni za skriniranje davalaca krvi (u transfuziologiji). Od tada se primenjuju i za postavljanje kliničke dijagnoze, testiranje osoba izloženih riziku od HIV infekcije i za epidemiološka istraživanja. Testovi za istovremenu detekciju HIV-1 i HIV-2 infekcije pojavili su se 1992. godine (10, 12), a 1999. godine se pojavio i test za istovremenu detekciju HIV-1 i HIV-2 antitela (uključujući i ona za podtip 0 HIV-a-1).

Imunoenzimski testovi mogu biti indirektni, kompetitivni ili "sendvič". Za čvrstu fazu (mikrotitracija ploča, polistirenske kuglice ili membrana), vezani su virusni antigeni koji mogu biti lizat celog virusa, prečišćeni virusni proteini, rekombinantni proteini, sintetski peptidi ili njihova kombinacija. Uzorci za ispitivanje prisustva antitela mogu biti puna krv, serum, plazma, ispirak sasušene kapi krvi, urin, pljuvačka, cerebrospinalna tečnost.

Testovi koji su se prvi pojavili kao antigen, koristili su lizat celog virusa koji je kultivisan u limfomonocitima. Zbog nemogućnosti potpunog prečišćavanja i zaostajanja različitih nevirusnih komponenata, javljali su se lažno pozitivni rezultati (zajednički epitopi za HIV i druge virusne, bakterije, gljivice ili limfocite). Rekombinantni proteini, koji se proizvode genetskim inženjeringom na bakterijama ili gljivicama, takođe mogu dati lažno pozitivne rezultate, mada u manjem procentu, zbog mogućeg prisustva bakterijskih ili gljivičnih komponenata (24). Sintetski peptidi imaju najmanju mogućnost razvoja lažno pozitivnih rezultata, imaju povećanu osetljivost i mogućnost ranije detekcije serokonverzije (8, 9, 10). Poseban problem lažne pozitivnosti predstavlja diagnostika ove infekcije kod novorođenčadi HIV-om inficiranih majki, kod kojih se majčina antitela održavaju od jednog do 18 meseci. Ovaj problem se rešava PCR testom za detekciju provirusne DNK, a potom i virusne RNK.

Drugi problem sa testovima za skriniranje je pojava lažno negativnih rezultata. Uzrok može biti mala količina antiga na primjenjenog u testu ili neadekvatna sekvenca virusnog genoma upotrebljena za pripremanje testa, "period prozora", nizak titar antitela (kod uznapredovale bolesti) ili nemogućnost detekcije virusnog podtipa (podtip 0 predstavlja najveći problem). Testovi koji se primenjuju od 1998. godine imaju oznaku da detektuju i podtip 0. Serološki testovi postaju pozitivni tek 22-27 dana posle prodora virusa u organizam, a u proseku posle 6 nedelja, ali i do 6 meseci (3, 9, 12, 13, 24, 27).

Većina problema i lažne pozitivnosti, a delimično i lažne negativnosti, mogu se rešiti primenom potvrđnih, konfirmativnih testova.

2. Potvrđni test ("Western blot")

U slučaju pozitivnog imunoenzimskog testa, potrebno je ponoviti isti test, ili uraditi imunoenzimski test drugog proizvodača, a potom iz istog uzorka ili, još bolje, iz novog uzorka seruma pacijenta, uraditi potvrđni, "Western blot" test. Čvrsta faza kod "blotting testa" su nitrocelulozne membrane na koje su preneti pojedinačni, elektroforetski razdvojeni virusni antigeni. Po istom principu, kao i ostali imunoenzimski testovi, uz pomoć konjugata (anti-humanih antitela konjugovanih sa enzimom i supstrata koji je specifičan za taj enzim, pod čijim uticajem menja boju), "blotting test" omogućuje vizualizaciju pojedinačnih antitela. Očitavanje se vrši golim okom, komparacijom sa pozitivnim kontrolama, a moguće je i kompjuterizovano očitavanje. "Western blot" je prvenstveno kvalitativni test, ali je intenzitet boje na pojedinim trakama proporcionalan koncentraciji antitela, te se može tumačiti i semikvantitativno (-, +-, + i ++). Rezultati "Western blota" tumače se kao negativni, pozitivni i neodređeni (indeterminantni). Kriterijumi za izdavanje pozitivnih rezultata su različili, ali se najčešće primenjuje onaj po kome je pozitivan onaj nalaz koji ima prisutna bar tri antitela (po jedno) na sva od tri produkta strukturnih gena - *gag*, *pol* i *env*, ili kada su pozitivna bar antitela na *gag* i *env* gene (p24 i gp120/160). Prisustvo ostalih antitela olakšava tumačenje. Sve ostale kombinacije označavaju se kao neodređene ili indeterminantne i zahtevaju ili praćenje na 3-6 meseci, ili primenu PCR testa za detekciju virusne DNK ili RNK.

"Western blot" analiza cerebrospinalne tečnosti, uporedo sa analizom seruma, može da ukaže na HIV infekciju CNS.

DIREKTNI TESTOVI

1. ELISA test

ELISA test za HIV antigen p24 značajno skračuje "period prozora" i omogučava ranu dijagnozu HIV infekcije. U odnosu na tehnike amplifikacije, nedovoljno je osetljiv i detekluje antigen tek u koncentraciji $>3\text{pg/ml}$. Odredivanje HIV antiga trebalo bi uvek uraditi pre i posle disocijacije imunih kompleksa, pošto i sasvim mala količina anti-p24 antitela (u titru 1:125) može da veže znatne količine antiga i tako prouzrokuje lažno negativan rezultat. Disocijacijom imunih kompleksa pre odredivanda koncenrracije p24 antigena povećava se oselljivost testa 4-5 puta, mada može doći i do delimične razgradnje antiga primjenjom kiselinom, posebno kod dece. Oko 90% pacijenata sa visokim titrom anti-p24 i anti- gp41 antitela nema antigen ni u slobodnoj ni u vezanoj formi. HIV antigenemija prethodi pojavi AIDS-a 6-30 meseci. Sa pojavom PCR tehnike za detekciju virusne RNK, određivanje koncentrcije antigenemije izgubilo je značaj.

2. Izolacija virusa u kulturi limfomonocita

Izolacija HIV-a iz plazme ili limfomonocita je značajna za postavljanje rane dijagnoze HIV infekcije, posebno kod vertikalne transmisije, ali se može obaviti samo u visoko specijalizovanim laboratorijama. U kulturi stimulisanih limfomonocita (mitogen i interleukin-2) mogu se razlikovati sojevi koji indukuju stvaranje sincicijuma (SI) koji su prognostički lošiji, od onih koji ne indukuju stvaranje sincicijuma (NSI) i koji su prognostički bolji znak. Nedostaci ove dijagnostičke metode su, pored posebnih uslova za njeno izvođenje, dugotrajnost (oko 6 nedelja), nedovoljna osetljivost (negativan rezultat ne isključuje infekciju) i visoka cena.

3. Tehnika amplifikacije

Amplifikacija dela genetskog materijala dugog 200-300 nukleotida, poznata kao lančana reakcija polimerizacije (PCR), ima izuzetni značaj u dijagnostici HIV infekcije. Ovim dijagnostičkim postupkom moguće je rano postavljanje dijagnoze HIV infekcije, određivanje prognoze bolesti, donošenje odluke o započinjanju terapije, praćenje uspešnosti primjenjene terapije i određivanje osetljivosti virusa na antiretrovirusne lekove (razvoj rezistencije).

Postavljanje rane dijagnoze izvodi se primenom kvalitativnog testa za provirusnu DNK. Detekcija DNK je moguća kod pacijenala sa brojem CD4 limfocita >400 , pošto je prag osetljivosti testa najmanje 10 kopija DNK na 150 000 limfomonocita. Detekcijom DNK dijagnoza se postavlja **samo kod dece do 18 meseci starosti**, u kom periodu detekcija antitela nije dokaz infekcije. **Kod osraslih se dijagnoza postavlja samo dokazom postojanja antitela.**

HIV RNK, određena molekularami tehnikama (PCR), pozitivna je gotovo kod svih inficiranih pacijenata, nezavisno od kliničkog stadijuma. Kod vrlo malog broja Hiv-om inficiranih može se registrovati nedetektibilna viremija. Ovim testom se najranije postavlja dijagnoza akutne HIV infekcije. PCR test za RNK pozitivan je 3-5 dana pre testa za p24 antigen, a jednu do tri nedelje pre seroloških testova za antitela (40, 41). Koncentracije RNK u akutnoj fazi su veoma visoke i dosežu vrednosti od 10^{6-9} kopija/ml plazme. Koncentracija virusne RNK u plazmi podložna je veoma dinamičnim promenama i u značajnoj je korelaciјi sa stadijumom bolesti, a brzo opada nakon započinjanja efikasne antiretrovirusne terapije. Određivanje koncentracije RNK u plazmi je važan prognostički marker progresije bolesti u AIDS, budući da je pokazano da osobe sa vrednostima HIV RNK ispod 10000 kopija/ml imaju značajno bolju prognozu od onih sa preko 30000 kopija /ml, kada se viremija određuje "Amllicor Roche" tehnikom.

4. Testovi za ispitivanje rezistencije

Ispitivanje rezistencije je posebno značajno kod HIV infekcije, s obzirom na to da pravovremena izmena terapije može imati bitan efekat na ishod bolesti. Tokom proteklih godina usavršene su tehnike određivanja genotipske i fenotipske rezistencije HIV-a na lekove, koje se

koriste u kliničkoj praksi. Ovakvim testiranjem, sprovedenim pre primene terapije, može se izabrati adekvatan lek, a testiranjem u toku terapije odrediti uzrok neuspeha primenjenih lekova.

4a. Testovi za određivanje genotipske rezistencije

Genotipski testovi dokazuju promene aminokiselina u delu virusnog genoma koji je odgovoran za sintezu virusnog enzima, na koju je usmereno dejstvo retrovirusnog leka (npr. virusne reverzne transkriptaze (RT), ili proteaze). Naime, uglavnom su poznate mutacije u okviru ovih gena, koje dovode do smanjene osetljivosti HIV-a na određene lekove. Izvođenju ovog testa prethodi amplifikacija (PCR tehnikom) RT i PR gena iz RNK plazme, ili iz provirusne DNK. Ovako dobijen PR-RT amplikor raščlanjuje se (sekvencionira) različitim, uglavnom automatizovanim tehnikama, hibridizacijom (LiPA) ili dalje amplificuje upotreboti selektivnih genetskih proba ili proba za tačkastu mutaciju. Automatskim sekpcioniranjem dobija se veći broj podataka o izmenama u genomu za RT i PR, dok se LiPA testom (selektivnim PCR i testom) otkrivaju ključne tačkaste mutacije kodonu koji su odgovoran za rezistenciju.

Prednosti testa za ispitivanje genotipske rezistencije su: relativna jednostavnost izvođenja testa, mogućnost široke primene, kratkotrajnost izvođenja, mogućnost detekcije mutacije pre no što dođe do promene u fenotipu i značajnog porasta stepena virusne replikacije. Nedostaci su: neotkrivanje mutacija u okviru nedominantnih varijanti (kvazisojeva) virusa, dok interpretacija zahteva prethodno poznavanje genetskih determinanti, odgovornih za rezistenciju i ne mogu se sasvim predvideti izmene u fenotipu, koje nastaju zbog mutacije.

4b. Testovi za određivanje fenotipske rezistencije

Fenotipski testovi dokazuju ponašanje preovlađujućeg kvazisoja virusa u prisustvu leka. Ovim testovima određuje se osetljivost pojedinih izolata na određenu antivirusnu supstancu. Osetljivost na lek označava koncentraciju leka koja je potrebna da inhibira rast virusa *in vitro* za 50%, 90% ili 95% (IC_{50} , IC_{90} ili IC_{95}). Svaki od ovih parametara može se upotrebiti u svrhu kako definisanja osetljivosti tako i rezistencije vimsa na lek, ali se najprecizniji podaci dobijaju određivanjem IC_{50} . Prvobitni testovi su zahtevali izolaciju virusa i njegovo razmnožavanje dok se ne

postigne visoka koncentracija istog. Ovaj postupak je bio dugotrajan i trajao je 6-8 nedelja. Primoizolat najbolje raste u kulturi mononuklearnih ćelija periferne krvi koja se dobija od zdravih, seronegativnih davalaca, a potom stimuliše lektinom. Međutim, ćelije dobijene od različitih davalaca imaju različite karakteristike u pogledu podsticanja razmnožavanja HIV-a, te su dobijane značajne razlike u testovima. Uvodenjem rekombinantnih testova, ove razlike su prevaziđene. Kod rekombinantnog testa RT i PR geni se amplifikuju (PCR) iz RNK dobijene iz plazme i upgrade (insercija) u laboratorijski klon HIV-a. Ovako dobijen rekombinantni virus ima gene za kodiranje proteina omotača i regulatomih proteina kao ceo klon, dok su geni za RT i PR specifični za izolat od određenog pacijenta. Na taj način izbegнута је потреба да се изолује вирус, па је време за извођење теста скраћено, а због zajедничког вирусног носача, сведено су на минимум и разлике између тестова различитих производача. $IC_{50} > 4$ пута већа за испитивани вирус, у односу на конролни сој, указује на rezistenciju. Овaj тест је подесан за аутоматско извођење, а њиме се доказује и укрштена rezistencija.

Nedostaci су му: neosetljivost на prisustvo minor varijanti, dugotrajnost i visoka cena, složenost izvođenja testa (te je pristupačан само malom broju laboratorija), као и neophodno време за извођење (i nekoliko nedelja).

Nedostatak i genotipskog i fenotipskog теста rezistencije је неосетljivост на prisustvo minor varijanti, што значи да rezistentni sojevi треба да буду застupljeni sa 20% ili više u virusnoj populaciji да би били детектовани. Поред тога, да би amplifikacija RT i PR гена из RNK била успешна, неophodno је да koncentracija HIV RNK u plazmi буде bar 1000 копија/ml.

LITERATURA

1. Barre-Sinoussi F, Nugeyre M, Dauguet C; Isolation of a Lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome; *Science*; 1983; 220: 868-871
2. Popović M, Sarngadharan M.G, Read E, Gallo R.C; Derection, isolation and continuos production of cytopathic retrovirus (HTLV-1) from patients with AIDS and pre-AIDS; *Science*; 1984; 224: 497-500
3. Cooper D.A, Imrie A.A, Penny R; Antibody response to human immunodeficiency virus after primary infection; *J Infect Dis*; 1987; 155: 1113-1118
4. CDC; Interpretation and use of the Western blot assay for serodiagnosis of human immunodeficiency virus infection; *MMWR*; 1989; 38(S7): 1-7
5. Ho D.D, Moudgil T, Alam M; Quantification of human immunodeficiency virus type 1 in the blood of infected persons; *N Engl J Med*; 1989; 321: 1621-1625
6. Durant J, Clevenbergh P, Halfon P, Delgiudice P, Porsin S, Simonet P; Dmrg-resistence genotyping in HIV-1 therapy: the VIRADAPT randomised controlled trial; *Lancet*; 1999; 353: 2195-2199
7. Nuwayhid N; Laboratory tests for detection of human immunodeficiency virus type 1 infection; *Clin Diagn Lab Immunology*; 1995; 2: 637-645
8. Davey R, Lane H; Laboratory methods in the diagnosis and prognostic staging of infection with human immunodeficiency virus type 1; *Rev Infect Dis*; 1990; 12: 912-929
9. Doerr H; Viral diseases-Human immunodeficiency virus type 1 and 2 (HIV-1, HIV-2); Laboratory diagnosis in: Lothar T; *Clinical laboratory diagnosis: use and assessment of clinical*

laboratory results; TH-Books-Verl, Ges; Frankfurt/Main; 1998;
1240-1244

10. Holmstrom P, Syijanen S, Laine P, Valle S, Suni J; HIV antibodies in whole saliva detected by ELISA and Western blot assays; *J Medic Virology*; 1990; 30: 245-248
11. Cao Y, Hosein B, Borkowsky W, Mirabile M, Baker L, Baldwin D, Poiesz B, Fried-man-Kein A; Antibodies to Human Immunodeficiency Virus type 1 in the urine specimens of HIV-positive individuals; *AIDS; Res Hum Retrov*; 1989; 5: 311-319
12. Resnik L, di Marzo-Veronese F, Schupbach J; Intra-blood-brain barrier syntheses of HTLV-III specific IgG in patients with neurologic symptoms associated with AIDS or AIDS related complex; *N Eng J Med*; 1985; 313: 1498-1504
13. Chiodi F, Sonnerborg A, Albert J, Gaines H, Norkrans G, Hagberg L, Asjo B; Human immunodeficiency virus infection of the brain; I; Vims isolation and detection of HIV specific antibodies in cerebrospinal fluid of patients with varying clinical conditions; *J Neurol Sci* 1988; 85: 245-257
14. Escaich S, Ritter J, Rougier P, Lepot D, Lamelin J, Sepetjan M, Trepo C; Plasma viremia as a marker of viral replication in HIV-infected individuals; *AIDS*; 1991; 5: 1189-1194
15. Saag M, Holodniy M, Kurtzkes D, O'Brien W. i dr; HIV viral load markers in clinical practice; *Nature Med*; 1996; 2: 625-629
16. Drabich J, Baker J; HLA antigen contamination of commercial Western blot strips for detecting human immunodeficiency virus; *J Infect Diseases*; 1989; 159: 357-358
17. Sayre K, Dodd R, Tegtmeier G, Layug L, Alexander S, Busch M; False-positive human immunodeficiency virus type 1 Western blot tests in noninfected blood donors; *Transfusion*; 1996; 36: 45-52
18. Celum C, Coombs R, Lafferty W, Inui T, Gates C; Indeterminate human immunodeficiency virus type 1 Western

- blots: seroconversion risk, specificity of supplemental tests, and an algorithm for evaluation; J Infect Dis; 1991; 164: 656-664
19. Farzadegan H, Henrard D, Klecberger C, Schrager L, Kirby A, Saah A. i dr; Virologic and serologic markers of rapid progression to AIDS after HIV-1 seroconversion; J AIDS and H retrovirol; 1996; 13: 448-455
 20. Žerjav S; Markeri HIV infekcije centralnog nervnog sistema; Doktorska disertacija; Medicinski takultet; Univerzitet u Beogradu; 1994.
 21. Kestens L, Hoofd G, Gigase P, Deleys R, Van der Groen G; HIV antigen detection in circulating immune complexes; J Virol Meth; 1991; 31: 67-76
 22. Clenjley J; The polymerase chain reaction, a review of the practical limitations for human immunodeficiency virus diagnosis; J Virol Methods; 1989; 25: 179-188
 23. Ho D; Viral counts count in HTV infection; Science; 1996; 272: 1124-1125
 24. Sabin C, Devereux H, Phillips A, Janossy G, Loveday C, Lee C; Immune markers and viral load after HIV-1 seroconversion as predictors of disease progression in a cohort of haemophilic men; AIDS; 1998; 12: 1347-1352
 25. Garcia F, Vidal C, Gatell J, Miro J, Soriano A, Pumarola T; Viral load in asymptomatic patients with CD4+ lymphocyte count above 500dž10⁹; AIDS; 1997; 11: 53-57
 26. Kurtzkes D; Drug resistance testing: Time to be used in clinical practice?; AIDS; 1999; Res 1: 45-50
 27. Moyle G; Viral resistance patterns selected by antiretroviral drugs and their potential to guide treatment choice, Exp Opin Invest dmgs; 1997; 6: 943-964

HIV INFEKCIJA

POČETNI PRISTUP I DALJI TRETMAN PACIJENTA SA INFEKCIJOM VIRUSOM HUMANE IMUNODEFICIJENCIJE

Dorde Jevtović

U osnovi imunodeficijencije izazvane HIV-om je opadanje ukupnog broja CD4+ T-limfocita, uz poremećaj njihove funkcije, a u kontekstu stanja imunske hiperaktivacije izazvane permanentnom virusnom replikacijom. Zbog toga je inficirani organizam sve manje sposoban da uspostavi i održi imunski odgovor, pre svega na sam HIV, a onda i na sve one infekcije za čiju je kontrolu i/ili eliminaciju potrebna očuvanost ćelijskog imunskog odgovora.

Sindrom stečene imunodeficijencije (SIDA, AIDS) je najteža klinička forma hronične infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV), koju karakterišu po život opasne ("major") oportunističke infekcije i/ili tumori.

Mikroorganizmi izazivači "major" oportunističkih infekcija su: herpes virusi, neke gljivice (*Candida spp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*), parazite (*Toxoplasma gondii*, *Pneumocystis carinii*, *Cryptosporidium*, mikrosporide), potom mikobakterije (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. avium complex-MAC*), salmonele itd.

AIDS karakterišu i oportunistički tumori, čiji se nastanak takođe povezuje sa depresijom ćelijskog imuniteta. To su Kapošijev sarkom (KS), non-Hodgkin-ov limfom (NHL) i cervikalna iniraepitelna neoplazija / invazivni karcinom cerviksa kod žena.

HIV infekcija *per se* može dovesti do pojave produžene febrilnosti, praćene gubitkom u težini i hroničnom dijarejom (koja se ne može objasniti nekim od poznatih enteropatogena). Ovaj sindrom se naziva "HIV wasting syndrome"("slim disease").

Interakcija HIV-om i ćelija CNS-a započinje vrlo rano u toku infekcije, da bi kod nekih pacijenala, sa razvojem imunodeficijencije, došlo i do pojave HIV encefalopatije koju karakterišu u različitom stepenu izraženi kognitivni poremećaji, poremećaji ponašanja (slika subkortikalne demencije) i motorni poremećaji. U motorne poremećaje, koji nekada mogu da dominiraju kliničkom slikom, spadaju ataksija i spastična parapareza. Sa progresijom motornih poremećaja dolazi i do razvoja kvadriplegije i dualne inkotinencije. Motorni znaci nastaju i kao posledica vakuolame mijelopatije. Zbog toga se ova neurološka bolest još naziva i "HIV associated cognitive - motor complex", no, u literaturi se, ipak, češće sreću termini "AIDS dementia complex" (ADC), kao i "HIV associated dementia"(HAD) (6). HIV uzrokuje i više oblika perifernih neuropatijskih bolesti, od kojih su najznačajnije distalna senzomotorna RNK polineuropatija, akutni i hronični oblici poliradikuloneuritisa, kao i mononeuritis multiplex. U teninalnoj fazi bolesti se javlja i cotomegalovirusna lumbosakralna radikulopatija.

Kliničkoj slici AIDS-a obično prethode blaži simptomi i znaci imunske disfunkcije, kao što su konstitucionalni simptomi ("nejasna" febrilnost, gubitak u težini) i "minor" oportunističke infekcije. Među "minor" oportunističke infekcije spadaju dermatomalni herpes zoster, orofaringealna kandidijaza, soboreični dermatitis, oralna "hairy" leukoplakija, moluskum, potom cervicalna intraepitelna neoplazija (CIN) kod žena. Budući da su često asimptomatski, ovi "minimalni" znaci imunske disfunkcije bivaju ignorisani od strane pacijenta i/ili neprepoznati od strane lekara. Zbog toga je, u današnje vreme, neobično vazno poznavati osnovne kliničke elemente spontanog toka HIV infekcije i na vreme uočiti prve znake imunske disfunkcije. Tada se još uvek može uspešno terapijski intervenisati, pa čak i poslići izvestan stepen imunske rekonstitucije, tako da pacijent izlazi iz "zone rizika" za pojavu težih komplikacija HIV bolesti i rizika od smrtnog ishoda.

DIJAGNOZA HIV INFKECIJE I AIDS-a

Osnovni dijagnostički pristup pacijentu podrazumeva: 1) detekciju HIV infekcije; 2) procenu stadijuma HIV infekcije; 3) praćenje toka bolesti i 4) procenu potrebe za terapijskim intervencijama.

1) Detekcija HIV infekcije

Izolacija virusa iz uzorka perifernih monojedarnih ćelija inficirane osobe i dalje je najpouzdanija metoda za dijagnozu HIV infekcije. Ali, ova je metoda vrlo skupa i zahteva dosta vremena, pa se u današnje vreme retko koristi u kliničkoj praksi. U poslednje vreme se u rutinskoj praksi sve više koriste tehnike za dokazivanje nukleinskih kiselina virusa (virusne RNK i/ili provirusne DNK) (7, 8). Ovo su vrlo osetljive i visoko specifične laboratorijske metode. Ipak se, kao zlatni standard u dijagnostici HIV infekcije, koriste ELISA i "Western blot" tehnike za detekciju HIV specifičnih antitela.

Detekcija HIV specifičnih antitela

HIV specifična serumska antitela se detektuju ELISA tehnikom, a neophodna je potvrda nalaza "Westem blot" tehnikom. Svi serumi pozitivni na najmanje dva od sledećih antitela p24, gp41 ili gpl60/120, smatraju se pozitivnim. Negativan nalaz označava odsustvo bilo kojih antitela, a "indeterminantni" nalaz "Western blota" je onaj kada ispitivani serum reaguje samo s jednim od antigena, najčešće sa produktom *gag* gena (obično p24). Ovo se može desiti u vrlo ranoj fazi infekcije, tj. u toku serokonverzije. Zato se indeterminantni nalaz ponavlja posle 6-12 nedelja i posle 6 meseci, pa, ako je ostao nepromenjen, ta se osoba smatra neinficiranom. Kod osoba koje nisu u riziku od HIV infekcije, indeterminantni nalaz će, na kontroli, verovatno biti negativan. U poslednje vreme je pokazano da kod osoba u riziku od HIV infekcije, koje imaju perzistentno indeterminantni serološki nalaz, može biti pozitivan nalaz virusne RNK i/ili DNK u serumu (PCR tehnikom), pa se, stoga, preporučuje da se kod svih nejasnih slučajeva ipak primeni i PCR dijagnostička metoda. Nema tačnog objašnjenja za ovaj fenomen, ali je najverovatnije da je u pitanju poremećaj specifičnog humoralnog imunskog odgovora, a ne izmenjena antigenska svojstva virusa.

Detekcija nukleinskih kiselina virusa

Za dokazivanje genetskog materijala virusa u plazmi (ređe u drugim telesnim tečnostima) koristi se PCR tehnika ("polymerase chain reaction", lančana reakcija polimerizacije). Ovom tehnikom se i minimalna količina (jedna inficirana na 100 000 ćelija) provirusne DNK, serijom binarnih replikativnih ciklusa, može amplifikovati do

detektibilnih vrednosti. Može se primeniti i na HIV RNK. Ova modifikacija podrazumeva reverznu transkripciju RNK u DNK (uz pomoć reverzne transkriptaze nekog životinjskog retrovirusa), da bi se, potom, amplifikovala dobijena DNK. Tako su, danas, u rutinskoj upotrebi testovi za HIV provirusnu DNK i genomsку RNK. Takođe su komercijalizovani i testovi za kvatitativno određivanje virusne RNK, na koji način se dobija uvid u stepen virusne replikacije ("plasma viral load"). Osetljivost novijih generacija amplifikacionih tehnika je sve veća, tako da se može izmeriti i nivo virernije od čak ispod 50 kopija RNK/ml plazme.

U kliničkoj praksi se "plasma viral load" prevashodno koristi za procenu efikasnosti antiretrovimsne terapije. Efikasnom andretrovirusnom terapijom se smatra ona kojom se može postići snažna supresija virusne replikacije, do nedetektibilnih vrednosti HIV RNK u plazmi (čak manje od 20 kopija/ml, koliki je prag osetljivosti najnovijih generacija ultra-senzitivnih PCR testova).

Modifikacije PCR tehnike se koriste i za detekciju genotipova HIV-a rezistentnih na lekove. S druge strane, modifikovana tehnika kultivisanja virusa u prisustvu lekova se koristi za određivanje "antivirograma", tj. fenotipske rezistencije HIV-a na lekove.

Interpretacija rezultata virusoloških testova

Kod starije dece i odraslih se dijagnoza HIV infekcije postavlja na osnovu dokaza o postojanju specifičnih IgG antikroba, ELISA i "Western blot" tehnikom. Međutim, kod beba rođenih od HIV-om inficiranih majki, zbog prisustva (pasivno stečenih) materinskih antitela, tokom prvih 15-18 meseci života, teško je interpretirati seroloske rezultate. Kod oko polovine neinficiranih beba će se materinska IgG antitela izgubiti do uzrasta od 10 meseci, tako da se HIV infekcija može isključiti i pre isteka 18-tog meseca. Definitivna rana dijagnoza HIV infekcije je moguća izolacijom virusa, ili detekcijom nukleinskih kiselina virusa u perifernim mono jedarnim ćelijama novorođenčeta. Potrebno je vrlo oprezno tumačiti negativne rezultate i ovih testova, bez obzira na njihovu visoku osetljivost i specifičnost. Naime, budući da ne znamo kada je do vertikalne transmisije došlo, ako su u prvim nedeljama života negativni rezultati testova za detekciju genetskog malarijala virusa, to još uvek ne znači da beba nije inficirana; ukoliko je do infekcije došlo kasno u toku gestacije, ili tokom porođaja, ili pak tokom postpartalnog perioda

(dojenjem), pa se replikacija virusa još uvek odvija u limfoidnim organima, bez detektibilne viremije, tek posle više nedelja će doći do pojave inficiranih ćelija u periferiji. Takođe je potreban oprez i pri interpretaciji pozitivnih rezultata dobijenih tokom prvih nedelja života, budući da su opisani slučajevi beba kod kojih je, posle inicijalno pozitivne kulture, ponovljena kultura bila negativna, uz seroreverziju i normalan imunski status. Ovo se tumači mogućom "kontaminacijom" bebine krvi majčinskim inficiranim ćelijama, pa čak i mogućnosću da, kod nekih beba, zahvaljujući protektivnom imunskom odgovoru, dode do eliminacije virusa.

2) Procena stadijuma HIV infekcije

Za procenu uznapredovalosti HIV infekcije se, pored detaljnog fizikalnog pregleda, uz upotrebu različitih mikrobioloskih metoda i "imaging" tehnika za dokazivanje oportunističkih infekcija pojedinih organa i organskih sistema, koriste sledeće laboratorijske metode.

Hematološke analize

Kompletna krvna slika, retikulociti, serumsko gvožde, TIBC ili, detaljnije, po potrebi, i pregled kosne srži. Citopenije prate progresiju HIV infekcije, a trombocitopenija može biti izolovana citopenija i prvi znak HIV infekcije, čak i pre razvoja imunosupresije. Mehanizam nastanka trombocitopenija je najčešće po tipu imunski posredovane trombocitopenije, a prema rezultatima većine kliničkih sludića, za razliku od leukopenije (limfopenije) i anemije, ne spada u loše prognostičke pokazatelje.

Biohemijске analize

Standardni testovi za ispitivanje funkcije bubrega, jetre i pankreasa. Bazične vrednosti LDH i AF su od značaja, budući da serumska aktivnost LDH raste kod plućne pneumocistoze i kod drugih intersticijumskih pneumonija, ali i kod NHL, a aktivnost serumske AF kod TB, na primer.

Imunoloski parametri

Stadijum HIV infekcije se, pored kliničkih pokazatelia, određuje na osnovu broja perifemih CD4+limfocita, tako da je ovo osnovna

prognostička (i dijagnostička) laboratorijaka analiza. Apsolutni i relativni broj perifemih CD4+ T limfocita su tako jedan od dijagnostičkih kriterijuma (14). Određuje se fenotipizacijom limfocita periferne krvi na osnovu njihove interakcije sa fluorescirajućim monoklonalnim antitelima, pomoću FACS ("fluorescent antibody cell sorting") aparata.

Tokom napredovanja HIV infekcije progresivno opada apsolutni broj CD4+ limfocita u perifernoj krvi, prosečno oko 50 ćelija/mm³ godišnje. Određivanjem broja CD4+ ćelija, na 3-6 meseci, moguće je pratiti dinamiku njegovog opadanja, što se još uvek smatra najboljim prognostičkim pokazateljem napredovanja imunodeficijencije.

Gubitak CD4+ ćelija osnovni je pokazatelj razvoja imunodeficijencije, ali je to samo jedna od mnogih pretnji imunskoj kompetenciji. U poslednje vreme je sve više dokaza i o prognostičkom značaju određivanja drugih površinskih ćelijskih markera na CD4+ i CD8+ ćelijama, koje otkrivaju fenotipske promene karakteristične za progresiju bolesti. Gubitak naivnih CD4 T limfocita (CD45RA+) i disbalans mcmorijskih ćelija, (CD45RO+), a, posebno, povećana ekspresija markera aktiviranosti (HLA-DR i CD38 na CD8+ ćelijama) od važnog su prediklivnog značaja. Još minuciozna ispitivanja, kao npr. određivanje repertoara T-ćeljkog receptora (TCR), mogu da daju uvid u mogućnost ovih ćelija da odgovore na različite patogene, pa i na sam HIV. Tako je pokazano da se, kod većine inficiranih, već u ranoj asimptomatskoj fazi infekcije gubi HIV specifični imunski odgovor, odnosno, da je on očuvan kod malog broja inficiranih osoba, kod kojih ni posle više od 10 godina neće doći do progresije bolesti ("long-term nonprogressors"). S druge strane, praćenje ovih imunoloških parametara daje uvid i u stepen imunske rekonstitucije tokom lečenja anti-retrovirusnom terapijom. Ove fine imunološke tehnike su još uvek daleko od rutinske kliničke prakse.

Mikrobiološke analize

VDRL, TPHA, *T. gondi* IgG antitela, CMV IgG antitela, antitela na HCV, HbsAg, and-HBc antitela (po potrebi i HbeAg i drugi markeri) i anti-HDV antitela.

Klasifikacioni sistem za HIV infekciju

Postoji više klasifikacionih sistema sa određivanje stadijuma HIV infekcije. Prema definiciji CDC-a ("Centers for Diseases Control", Atlanta) iz 1993. godine, koja je u najširoj upotrebi, uzima se u obzir dokaz o postojanju HIV infekcije, broj perifernih CD4+ T limfocita i pojavu "minor" i "major" oportunističkih infekcija i/ili tumora, kao i dmgih kliničkih entiteta povezanih sa HIV infekcijom i (*tabela 1*).

Tabela 1.

Klasifikacioni sistem za HIV infekciju prema kriterijumima CDC-a ("Centers for Diseases Control", Atlanta, 1993.).

KATEGORIJE PREMA BROJU CD4+ČELIJA/mm ³ (%)	KLINIČKE KATEGORIJE		
	A	B**	C
asimptomatska, PGL ili akutna HIV infekcija		simptomatska (koja ne pripada A i C)	AIDS dijagnoze prema reviziji definicija iz 1987-1992***
1. >500 (>29)	A1	B1	C1*
2.200-499 (14-18)	A2	B2	C2*
3. <200 (<14)	A3*	B3*	C3*

* Svi pacijenti koji spadaju u kategorije A3, B3 i C1-C3 se smatraju obolelim od AIDS-a, bilo prema predhodnim kriterijumima za dijagnozu AIDS (videti *tabelu 2*), bilo na osnovu broja CD4+ limfocita $< 200/\text{mm}^3 < 14\%$)

** Ovde spadaju dijagnoze koje označavaju blaži stepen imunosupresije, kao što su orofaringealna i vaginalna kandidijaza, bacila RNK angiomatoza, vlasasta ("hairy") leukoplakija, dermatomalni herpes zoster, cervikalna displazija/carcinoma *in situ*, ITP, listerioza, a potom i HIV-om uzrokovana perife RNK neurupalija)

*** AIDS dijagnoze su prikazane na *tabeli 2*.

Tabela 2.
AIDS dijagnoze

Cervikalni karcinom, invazivni
CMV-bilo kog organa, osim jetre, slezine i limfnih žljezda
HSV infekcija, hronična mukokutana, ili viscerálnih organa
Histoplazmoza, ekstrapulmonalna
HIV "wasting syndrome"
HIV encefalopatija ("AIDS dementia complex", ADC)
Izosporijaza
Kriptokokoza, ekstrapulmonalna
Kokcidiodomikoza, ekstrapulmonalna
Kandidijaza jednjaka, traheje, bronha ili pluća
Kriptosporidioza
Kapošijev sarkom
Limfom, NHL
Mikobakterioze
M. avium ili M. kanzasi, ekstrapulmonalna i/ili diseminovana
M. tuberculosis, plućna tuberkuloza
Mikrosporidioza
Nokardijaza
Pneumocistoza, plućna
Pneumonije, rekurentna, bakterijske
Progresivnamultifokalna leukoencefalopatija (PML)
Salmonelozna sepsa (ne i S. typhi) Strongiloidoza, ekstraintestinalna Toksoplazmoza, viscerálna

3) Praćenje toka HIV bolesti

Za praćenje toka HIV bolesti se prvenstveno koriste klinički i imunološki parametri. Na tabelama 3. i 4. je data shema korelacije stepena imunodeficijencije sa najčešćim kliničkim pokazateljima, svrstanim prema organskim sistemima. Neki klinički znaci se javljaju relativno rano u toku razvoja imunodeficijencije izazvane HIV-om, dok su drugi, pak, pokazatelji vrlo uznapredovale bolesti.

Tabela 3.
Korekcija apsolutnog broja CD4+ limfocita sa komplikacijama

Broj CD4+ ćelija	Infekcije	Neinfektivne komplikacije
>500/mm ³	Vaginalna kandidijaza	Peryistentna generalizovana limfadenopatija (PGL) Polimiozitis Hronični meningitis Guillain-Barre sindrom
200-500/ mm ³	Pneumokokne i druge bakterijske pneumonije TB, plućna Kapošijev sarkom Herpes zoster Oralna kandidijaza Vlasasta leukoplakija	Cervikalna itraepitelna neoplazija (CIN) Cervikalni karcinom Limfom B ćelija Miopatija Anemija ITP
<200/ mm ³	<i>P. carinii</i> pneumonija TB, ekstrapulmonalna i/ili diseminovana HSV, hronični; Kandidijaza jednjaka Toksoplazmoza Kriptokokoza Kriptosporidioza Histoplazmoza, diseminovana	"Wasting" Kariomiopatija Periferna neuropatija HIV encefalopatija Primarni limfom CSN-a HIV neuropatija
<50/ mm ³	CMV bolest <i>M. avium complex</i> , diseminovana	

Tabela 4.

Osnovna diferencijalno-dijagnostička razmatranja po organskim sistemima

Klinička stanja	CD4 > 300/mm³	CD4 < 200/mm³
Limfadenopatija	PGL, lues, limfom, KS, TB	PGL, TB, CMV, KS, MAC
Očno dno		
Eksudat+hemoragija		CMV retinitis
"Cotton wool spots"	HIV retinopatija	HIV retinopatija
Usna duplja / ždrelo		
Bele naslage	Kandidijaza, HL	Kandidijaza, HL
Ulceracije	HSV, aftozne ulceracije	HSV, aftozne ulceracije, CMV
Crvenkasto-lividne nodularne promene	KS	KS
Jednjak		
Disfagija		Kandidijaza, CMV, HSV (aftozne ulceracije)
Abdomen		
Dijareja.	Salmonella, Shigella, Campylobacter, Crzprosporidium, C.difficile, virusi.	Cryptosporidium, I.belli, mikrosporidije, MAC, CMV, neželjeni efekti lekova, C.difficile, HIV enteropatija, limfom.
Hepatomegalija i/ili patološki testovi jetrine funkcije.	Hepatitisi virusni (HCV, HBV, HDV) neželjeni efekti lekova.	Hepatitisi virusni (HBV, HCV, HDV), TB, masna jetra / malnutricija, CMV, limfom, HIV, holangiopatija / kriptosporidioza, MAC, mikrosporidioza.
Splenomegalija.	HIV	TB, limfom, HIV, ciroza, MAC, histoplazmoza, kalaazar.

Koža		
Lividni noclulusi.	KS, bacilarna angiomatoza, prurigo nodularius.	KS, bacilarna angiomatoza, prurigo nodularis.
Vezikule.		
Makulopapulozne promene	HSV, VZV.	HSV, VZV, CMV.
Eritemo-skvamozne promene.	Neželjeni efekti lekova, lues.	Neželjeni efekti lekova, lues.
Umbilikovane Papule petehije, purpura nodulusi.	Seboreja, psorijaza, ekcem. Moluskum. ITP	Seboreja, psorijaza, ekcem. Moluskum, kriptokokoza. ITP. Kriptokokoza, histoplazmoza, pruritus nodularis.
Pluća		
Pneumonija	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , TB, aspiraciona, atipična.	PCP, bakterijske, TB, LIP, KS, CMV, kriptokokoza, MAC.
Kavitacije, nodularne lezije	TB, <i>S. aureus</i> kod i.v. zavisnika od droga	TB, kriptokokoza, KS, limfom, Aspergillus, MAC, atipična PCP, <i>Rhodococcus</i> .
Opšte tegobe		
Nejasna ferbilnost, gubitak u težini, noćno znojenje...	Limfom, TB.	TB, limfom, kriptokokoza, PCP, CMV, MAC, histoplazmoza.

Nervni sistem		
Aseptični meningitis.	Neurolues, virusni i HIV.	Kriptokokoza.
Hronični meningitis.	TB, neurosifilis.	Kriptokokoza, TB, neurolues.
Demencija.	Tumor, trauma, depresija, hipotiroizam.	HIV encefalopatija, kriptokokoza, TB, CMV.
Fokalne cerebralne lezije	Cerebrovaskularne lezije, toksoplazmoza, tuberkulom.	Toksoplazmoza, PML, limfom, kriptokokom, tuberkulom.

4) Procena potrebe za terapijskim intervencijama

Lečenje HIV infekcija podrazumeva primenu antimikrobnih lekova, u cilju lečenja i profilakse oportunističkih infekcija, i antiretrovirusnu terapiju.

Lecenje i profilaksa oportunistickih infekcija

Tretman oportunističkih infekcija će biti detaljno obrađen na drugom mestu, a ovde će biti objašnjeni samo osnovni principi profilakse.

Postoje *primaRNK* i *sekundaRNK* profilaksa oportunističkih infekcija. PrimaRNK profilaksa se svakako započinje kod svih pacijenata koji već imaju simptome i znake imunodeficijencije. Kod slučajeva asimptomatske HIV infekcije, profilaksa se započinje kada absolutni broj CD4+ limfocita padne ispod $200/\text{mm}^3$ i to za *P. carinii* pneumoniju, kotrimoksazoloin. To je, ujedno, i profilaksa za *T. gondii*. Kada je broj CD4+ ćelija manji od $100/\text{mm}^3$, preporučuje se profilaksa *C. neoformans* infekcije. PrimaRNK profilaksa *MAC* i *CMV* se preporučuje sa padom broja CD4+ ćelija ispod $50/\text{mm}^3$. PrimaRNK profilaksa TB je korisna u sredinama gde postoji visok stepen latentne TB, ili kada je test kasne kožne preosetljivosti na $\text{PPD}>5\text{mm}$, ili je poznato da je ranije bio pozitivan, ili kada postoji visok rizik od

ekspozicije infekciji; interpretacija pozitivnog Mantoux-ovog testa je problematična u zemljama gde je obavezna BCG vakcina.

Sekundarna profilaksa se u slučaju *P. carinii* pneumonije, kriptokokoze i tuberkuloze, nastavlja posle uspešno izlečene akutne epizode, a u slučaju povoljnog terapijskog efekta lečenja cerebralne toksoplazmoze nastavlja se sa terapijom održavanja (produžena terapija), kao i posle *CMV*retinitisa. Terapija održavanja se preporučuje i kod hronične *HSV*infekcije.

U današnje vreme, kada se primenom antiretrovirusne terapije može postići značajan stepen imunske rekonstilucije, dozvoljeno je i prekidanje primarne i sekundarne profilakse oportunističkih infekcija. Ova strategija prekidanja profilakse će biti na drugom mestu detaljno objašnjena.

Antiretrovirusna terapija

U današnje vreme nije moguće dati preporuke za protokole anriantiretrovirusne terapije koji bi bili dogotrajnije važnosti, budući da se stalno uvode novi lekovi i stižu nova klinička iskustva. Za sada nema ni rezultata prospektivnih kliničkih studija koji bi pokazali kada je u toku razvoja HIV infekcije najoptimalnije započeti lečenje. Tako se savremena strategija antiretrovirusne terapije zasniva na novijim saznanjima o patogenezi HIV infekcije. Naime, koncept ranog započinjanja vrlo potentne antivirusne terapije ima za cilj da se što ranijom (čak i pre nego što je došlo do serokonverzije) i što snažnijom supresijom virusne replikacije sačuva HIV-specifična imunska reaktivnost i očuva imunski nadzor nad HIV infekcijom. Sa biološkog aspekta posmatrano, ovakav koncept lečenja bi omogućio dugotrajanju kontrolu virusne replikacije, poput odnosa virus-domaćin, koji prirodno postoji kod malog broja HIV-om inficiranih osoba kod kojih, ni posle više od 10 godina, ne dolazi do progresije HIV infekcije. Pored činjenice da je vrlo teško dijagnostikovati HIV infekciju u fazi pre serokonverzije, za sada nema dovoljno kliničkih studija koje bi podržale ovakav pristup lečenju. Terapijska intervencija u toku asimptomatske faze hronične HIV infekcije, iako najverovatnije ne može da rekonstituiše već izgubljenu protektivnu anti-HIV imunsku reaktivnost, može da spreči dalji razvoj imunodeficijencije i čak omogući "popunjavanje nekih rupa" u imunskom repertoaru. Zbog toga je, u jednom periodu razvoja strategije HAART, preovladavalo mišljenje da bi indikaciju za

započinjanje terapije trebalo postaviti još u asimptomatskoj fazi bolesti, na osnovu imunskog statusa pacijenta (<500 CD4+ ćelija/mm³). Pri tome, postoji konsenzus da lečenje svakako treba započeti kombinovanom visoko aktivnom antiretrovimsnom terapijom (HAART, "highly active anti-retroviral therapy"). Monoterapiju, kao ni kombinaciju dva nukleozidna inhibitora RT (NIRT), više ne bi trebalo primenjivati. Tako je danas sasvim izvesno da primena HAART dovodi do produženja asimptomatske faze bolesti, a kod već obolelih od AIDS-a, značajno produžava život.

Osnovni nedostatak HAART je u tome sto još uvek nema lekova kojima se, bezbedno i efikasno, lečenje može sprovodili dugo (godinama, decenijama, pa možda i do kraja života). Ovo je zbog toga što i najefikasnija terapija ipak dovodi do selekcije i potom do predominacije kvazisojeva HIV-a, rezistentnih na lekove. S druge strane, posle duže upotrebe, neminovno dolazi i do pojave toksičnih efekata lekova. Zbog nepodnošenja lekova, koje se manifestuje različitim organ-specifičnim toksičnim efektima, kao sto su mijelosupresivno delovanje, pankreatitis, GI netolerancija, lipodistrofija, dijabetes, miozitis, simptomi od strane CNS-a, polineuropatija, potom teška laktična acidozra itd, kao i zbog razvoja rezistencije na lekove, ograničen je broj novih i potencijalno efikasnih kombinacija.

Zbog svega navedenog, postoji i konzervativniji, danas uglavnom primenjivan, stav o tome kada je najoptimalnije započeti lečenje (10, 18). Ovaj konzervativniji pristup lečenju uzima u obzir da se kod nekih pacijenata može dogoditi da se, kako zbog toksičnosti lekova, tako i zbog razvoja rezistencije virusa na većinu danas poznatih lekova, "potroše" sve terapijske opcije i pre nego što je HIV infekcija napredovala u ARC ili AIDS. Prema tome, bolje je odložiti lečenje do one faze imunodeficijencije kada postoji rizik od pojave prvi komplikacija ($250-300$ CD4+ ćelija/mm³).

LITERATURA

1. Staprans SI, Feinberg MB; Natural history and immunopathogenesis of HTV/l disease; U Sande MA; Volberding PA (eds); The Medical Management of AIDS; Fifth edition; WB Saunders Comp; Philadelphia; 1997; 29-55
2. Saag MS; Clinical spectrum of human immunodeficiency viral disease; U DeVita V.T, Hellman S, Rosenberg S.A. (edit); AIDS; Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention; Fourth Edition; J.B. Lippincot Comp; Philadelphia; 1997; 203-213
3. Gea-Banacloche JC, Lane CH; Immune reconstitution in HIV infection; AIDS; 1999; 13 (suppl. A): S25-S38
4. Jacobson MA, French M; Altered natural history of AIDS-related opportunistic infections in the era of potent combination antiretroviral therapy; AIDS; 1998; 12 (suppl. A): S 157-S 163
5. Holloway RG, Kicburtz KD; Neurologic manifestations of human immunodeficiency virus infection; U Mandell G-L, Bennell JE, Dolin R (edit); Mandel, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases; Fourth Edition; Churchill Livingston; New York; 2000; 1432-1438
6. Metcalf JA, Davey RT, Lane HC; Acquired immunodeficiency syndrome: Serologic and virologic tests; U DeVita V.T, Hellman S, Rosenberg S.A. (edit); AIDS; Rtiology, Diagnosis, Treatment and Prevention; Fourth Edition. J-B; Lippincot Comp; Philadelphia; 1997; 177-195
7. Demeter LS, Reichman RC; Detection of human immunodeficiency virus; U Mandell G.L, Bennett JE, Dolin R (edit) Mandel; Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases; Fourth Edition; Churchill Livingston; New York; 2000; 1369-1374

8. BHIVA Writing Committee on behalf of the BHIVA Executive Committee; British HIV Association (BHIVA) Guidelines for the treatment of HI-infected adults with antiretroviral therapy; HIV Med; 2000; 1: 76-101
9. Hirsch MS, Brun-Vezinet F, D'Alquila RT, et al. Antiretroviral drug resistance testing in adult HIV-1 infection; JAMA; 2000; 283: 2417-2426
10. Weinberg GA; Pediatric human immunodeficiency virus infection; U Mandell G.L, Bennett JE, Dolin R (edit) Mandel, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases; Fourth Edition; Churchill Livingston; New York; 2000; 1467-1479
11. CDC; 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults; MMWR; 1992; 41(R.R-17): 1-19
12. Masur H; Management of opportunistic infections associated with human immunodeficiency virus infection; U Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds); Mandell, Douglas, and Bennett's Principle and practice of infectious diseases; Fifth Edition; Churchill Livingstone; Philadelphia; 2000; 1500-1519
13. Jevtović Đ; Savremeni koncept antiretrovirusne terapije; Acta Infectol Jugoslav; 2001; 1: 145-149

HIV INFEKCIJA

RESPIRATORNE KOMPLIKACIJE U TOKU HIV INFEKCIJE

Dubravka Salemović

UVOD

Respiratorne komplikacije u toku infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV) su i dalje vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta u ovih pacijenata. Učestalost i spektar plućnih infektivnih i neinfektivnih komplikacija se poslednjih godina menja, zahvaljujući širokoj primeni hemoprofilakse oportunističkih infekcija, kao i primeni visoko-aktivne-antiretrovirusne-terapje (HAART), posebno protokola koji sadrže inhibitore proteaze.

Brojne postmortalne studije su pokazale da su pluća organ koji je oštećen u preko 90% pacijenata obolelih od AIDS-a, uključujući veliki broj infektivnih (i oportunističkih i neoportunističkih) i neinfektivnih komplikacija (*tabela 1* i *tabela 2*). Ovako širok spektar oboljenja javlja se kao posledica poremećenih lokalnih i sistemskih odbrambenih mehanizama domaćina u prisustvu HIV-a .

Tabela 1.
Infektivni uzročnici plućnih komplikacija

Bakterije	Gljivice	Paraziti	Virusi
<i>M. tuberculosis</i>	<i>Pneumocystis carinii</i>	<i>Toxoplasma gondii</i>	<i>Citomegalovirus</i>
<i>M. avium complex</i>			<i>Herpes simplex virus</i>
<i>S. pneumoniae</i>	<i>Cryptococcus neoformans spp.</i>		<i>Varicella zoster virus</i>
<i>H. influenzae</i>			<i>Epstein-Barr virus</i>
<i>S. aureus</i>	<i>Histoplasma caps.</i>		<i>HHV-6</i>
<i>Klebsiella spp.</i>	<i>Candida albicans</i>		<i>JC virus</i>
<i>P. aeruginosa</i>			<i>RSV</i>
<i>Enterobacter spp</i>	<i>Coccidioides immitis</i>		
<i>Salmonella spp</i>			
<i>Nocardia asteroides</i>	<i>Aspergillus spp.</i>		
<i>L monocytogenes</i>			
<i>Listeria spp</i>			
<i>Branhamella cat</i>			
<i>Rochalimaea spp</i>			
<i>Rhodococcus equi</i>			
<i>M. pneumoniae</i>			

Tabela 2.
Neinfektivni uzročnici respiratornih komplikacija

Tumori	Idiopatska stanja
Kaposijev sarkom	Limfoidna intersticijska pneumonija (LIP)
Bćelijski limfom	Nespecifična intersticijska pneumonija (NIP)
Karcinom bronha	Pulmonarna limfoidna hiperplazija (PLH) Limfocitni alveolitis Limfocitni bronhiolitis

Imunologija pluća i HIV

Normalan imunski odgovor u plućnom tkivu podrazumeva udruženo dejstvo anatomske barijera, mehaničkih mehanizama, brojnih hemijskih supstanci, imunoglobulina i ćelijskih komponenti. Strani antigeni, koji probiju lokalne mehanizme odbrane, nailaze na makrofage i dve populacije cirkulišućih limfocita: T i B limfocite. Subpopulacije T limfocita, CD4+T ćelije i CD8+ citotoksični limfociti, u interakciji su i ključna odbrana od intaćelijskih patogena. B limfociti, koji su odgovorni za humoralni imunitet, učestvuju u sintezi pet klasa imunoglobulina (IgG, IgA, IgM, IgD i IgE) koji formiraju cirkulišuća antitela. Antitela učestvuju u odbrani organizma različitim mehanizmima (neutralizacija, opsonizacija, fiksacija komplementa). U odbrani organizma od patogena veoma je važna očuvana funkcija makrofaga, koji nastaju od monocita iz perifrene krvi. Putem sekrecije citokina i prezentiranja antigaona T ćelijama, predstavljaju važan početni signal za druge ćelije odbrane. Makrofagne ćelije se nalaze u alveolarnom intersticijumu i na alveolarnom epitelu. Iako mogu nastati u samim plućima, većina potiče od monocita iz perifreme krvi, koji migriraju do plućnog tkiva. Fagocitna sposobnost makrofaga je olakšana prisutnim opsoninima, a smanjena u prisustvu hipoksije, duvana, intoksikacije etanolom i HIV-a.

Centralni imunološki događaji, koji u toku HIV infekcije dovode do progresije bolesti u manifestan AIDS, su: 1. infekcija CD4+ ćelija HIV-om, kako T limfocila, tako i makrofaga; 2. rano i kontinuirano oštećenje funkcija CD4+ ćelija; i 3. opadanje broja CD4+T limfocita. Sva dosadašnja istraživanja imunskog odgovora u plućima ograničena su na ispitivanje ćelijskih populacija, bilo iz uzoraka plućnog tkiva, bilo iz bronhoalveolarnog lavata, dobijenih u toku bronhoskopije. Na osnovu ispitivanja korelacije kliničkih parametara sa morfološkim i imunofenotipskim karakteristikama imunokompetentnih ćelija, dobijenih bronhoalveolarnom lavažom, i onih iz periferne krvi, ispostavilo se da je nizak nivo CD4+T ćelija u bronhoalveolarnom lavatu nezavisni loš prognostički faktor. Druga veoma važna karika u spletu imunopatogenetskih događanja je funkcija makrofaga. Pokazano je, u studijama *in vitro*, da HIV ima značajno manji citopatogeni efekat na ćelije makrofaga nego na CD4+T limfocite. HIV-om inficirane makrofagne ćelije dugo žive i tako su rezervoar virusa. Njihov broj je nepromenjen, ali im je funkcija poremećena, što je od velikog značaja za pojavu infekcija intracelularnim mikroorganizmima, kao što su *Mycobacterium tuberculosis*, *Cryptococcus neoformans*.

U toku HIV infekcije, pored poremećaja funkcije ćelijskog imuniteta, javlja se poremećaj funkcije specifičnog humoralnog imunskog odgovora i opsonizacije. Hipergamaglobulinemija kod HIV-om inficiranih nastaje kao posledica imunske disregulacije i poliklonalne stimulacije. Pored povišenog nivoa cirkulišućih imunoglobulina, postoji i funkcionalna hipogamaglobulinemija, odnosno, smanjena sposobnost specifičnog humoralnog imunološkog odgovora na specifične antigene, pa i na polisaharidne bakterijske antigene. Tako se laboratorijskim ispitivanjima otkriva deficijencija IgG2 podklase imunoglobulina, kojima pripadaju antitela na polisaharidne bakterijske antigene. Takođe je pokazana smanjena proliferativna sposobnost B limfocita posle mitogene stimulacije *in vitro*. Zbog toga je kod inficiranih HIV-om povećana učestalost infekcija inkapsuliranim bakterijama, kao što su *S. pneumoniae* i *H. influenzae*, što je posebno izraženo kod dece.

Stepen imunosupresije se kod pacijenta inficiranog HIV-om može odrediti na osnovu prisustva kliničkih znakova imunodeficijencije ili, ukoliko je to moguće, određivanjem broja CD4+T limfocita u perifemalnoj krvi. Ovo je veoma važno, sa kliničkog aspekta, zbog diferencijalno dijagnostičkih razmatranja plućnih komplikacija. Naime, oportunističke infekcije obično počinju da se javljaju kada broj perifernih CD4+T limfocita padne ispod 200-300/mm³. Infekcije izazvane patogenijim mikroorganizmima (*C. albicans*, *M. tuberculosis*, *Herpes simplex virus*) javiće se ranije u toku imunodeficijencije, dok su neke druge oportunističke infekcije znak da je već vrlo uznapredovala (*P. canii*, *T. gondii*, *C. neoformans*, CMV, itd). Primama profilaksa za određene oportunsitičke infekcije (*P. carinii*, *T. gondii*) preporučuje se kod pacijenata čiji je broj CD4+T limfocita manji od 200/mm³).

Bakterijske infekcije

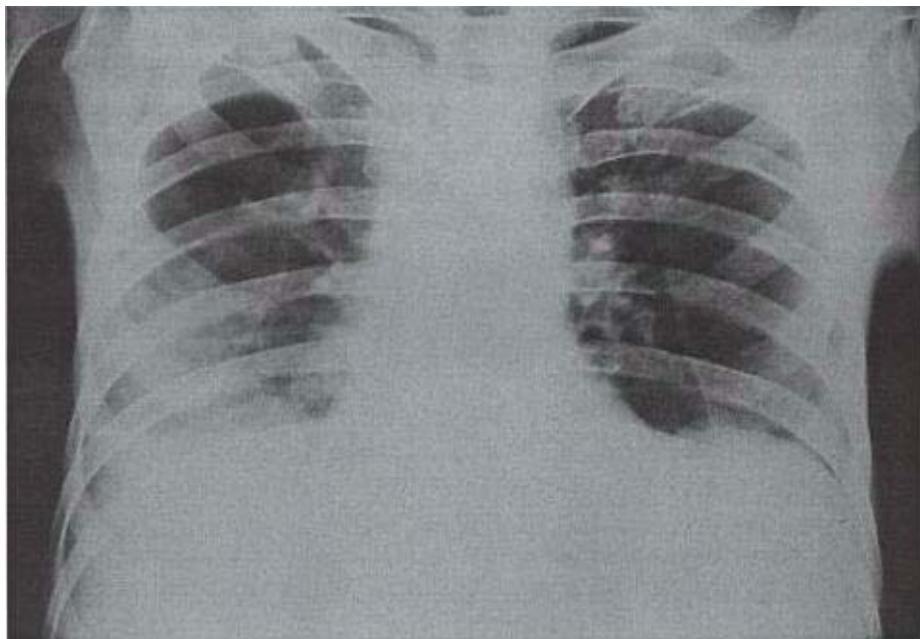
Učestalost bakterijskih infekcija gornjih i donjih respiratornih puteva je znatno je veća kod HIV-om inficiranih osoba, posebno kod pacijenata kod kojih je broj CD4+T limfocita ispod 200/mm³. Ipak, uprkos povećane učestalosti bakterijskih pneumonija u pacijenata sa niskim brojem CD4+ T limfocita, bakterije su najčešći etiološki uzročnik pneumonija kod pacijenata sa relativno očuvanim brojem CD4+T limfocita. Takođe je uočeno da su bakterijske pneumonije češće kod HIV pozitivnih intravenoznih narkomana (7,9). Prema poslednjoj reviziji klasifikacije kliničkih manifestacija HIV infekcije i kriterijuma za AIDS

kod osoba starijih od 14 godina, kriterijum za AIDS su i recidivantne bakterijske pneumonije (dve ili više epizode u toku jedne godine).

Kliničke karakteristike širokog spektra bakterijskih infekcija gornjih respiratornih puteva (akutni sinuzitis, hronični sinuzitis sa hipertrofijom sluznice, hronični rinitis i dr) kod pacijenata inficiranih HIV-om slične su kao i kod HIV negativnih, ali se javljaju sa većom učestalošću. Najčešće su zahvaćeni maksilarni i etmoidalni sinusi a uzročnici su *S. pneumoniae* i *H. influenzae*, ređe *P. aeruginosa* i *S. aureus*, pa i neke gram negativne enteralne bakterije. Dijagnoza se postavlja na osnovu tipičnih simptoma, radiografskog nalaza, a nekada je neophodno ispitivanja dopuniti kompjuterizovanom tomografijom, pa i magnetnom rezonancicom, posebno kada su zahvaćene etmoidalne i sfenoidalne sinusne šupljine, jer se one ne vizualizuju standardnom radiografijom. Terapija je uobičajena, antibiotska, ali se lečenje produžava na oko 3 nedelje.

Bakterijske infekcije pluća mogu biti stečene u običnom životnom okruženju, ili intrahospitalno. Najčešći uzročnici pneumonija kod HIV-om inficiranih pacijenata su *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae*, a od gram negativnih bakterija *Klebsiella* i *Pseudomonas*. Ređi uzročnici su *Rhodococcus eljui* i *Nocardia asteroides*, dok stvaRNK učestalost plućnih infekcija sa *M. pneumoniae* i *Legionella spp.* nije poznata u populaciji HIV-om inficiranih osoba. Kod većine pacijenata klinički tok bolesti je akutan, sa visokom temperaturom, produktivnim kašljem, pleuritičnim bolom, dispnejom. Jedina značajna rezlika u prezentaciji pneumokokne pneumonije, u poređenju sa HIV negativnom populacijom, je vrlo česta bakterijemija (u preko 60% pacijenata). Radiografski nalaz obično otkriva lobarnu, segmentnu (*slika 1*), retko nodularnu konsolidaciju. Atipičan radiografski nalaz, tipa bilateralnih infiltrata je relativno čest kod pneumonija uzrokovanih *H. influenzae* i može podsećati na *Pneumocystis carinii* pneumoniju. Pleuralni izliv je relativno čest nalaz u bakterijskim infekcijama pluća, posebno uzrokovanih *H. influenzae* i kod tih pacijenata je važno, u diferencijalnoj dijagnozi, razmotriti tuberkulozu. U slučajevima prisutnih kavitacija treba sumnjati na *S. aureus*, *Klebsiella-u*, *R. eljui*, *Nocardia-u* ili na mešovitu infekciju. Intrahospitalne pneumonije imaju sličan klinički tok i lošu prognozu, kao i kod HIV negativnih teških bolesnika. Dijagnoza pneumonije se postavlja na osnovu kliničkog, radiografskog nalaza i kulture uzročnika iz sputuma ili bronhoalveolamog lavata, ili

hemokulture. Izolacija uzročnika je naročito važna sa aspekta neuspeha uobičajene empirijske antibiotske terapije, zbog mogućnosti izrade antibiograRNK. Pokazano je da široka upotreba kotrimoksazola u cilju profilakse *P. carinii* pneumonije doprinosi smanjenju učestalosti bakterijskih infekcija pluća.



Slika 1.
Bakterijska pneumonija

Tuberkuloza

Od svih do sada poznatih faktora rizika za reaktivaciju latentne tuberkuloze, HIV infekcija se smatra najpotentnijim među njima, što je činjenica od posebnog značaja u sredinama sa visokim stepenom latentne tuberkuloze, kakva je i naša. U poređenju sa opštom populacijom, HIV-om inficirane osobe su u 100 puta, a osobe sa AIDS-om u 200 puta većem riziku za razvoj tuberkuloze. Očuvanost ćelijskog imunskog odgovora je neophodna za kontrolu latentne tuberkuloze, a poznato je da HIV infekcija prevashodno oštećuje funkciju CD4+T limfocita i makrofaga i, samim tim, nosi rizik od razvoja klinički manifestne tuberkuloze. S druge strane, aktivna tuberkuloza može ubrzati progresiju HIV infekcije jer dovodi do dodatne stimulacije ćelijskog imuniteta, a HIV se prevashodno replikuje u aktiviranim limfocitima. Ovakav biološki odnos dve infekcije doprinosi produbljivanju imunosupresije. Pored reaktivacije latentne infekcije, tuberkuloza može nastati i direktnom progresijom primoinfekcije.

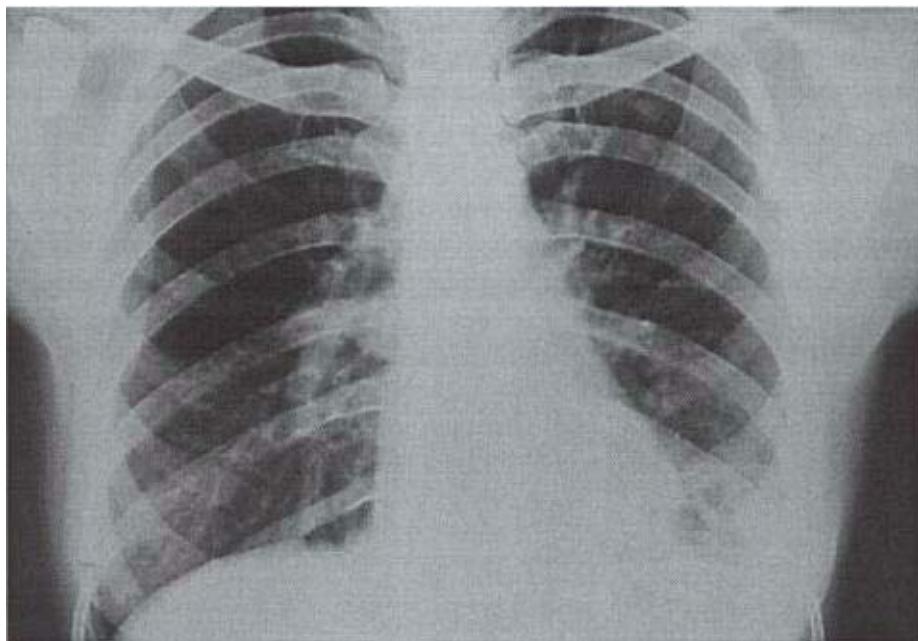
U toku HIV infekcije, tuberkuloza pluća je obično prva u nizu i javlja se oko dve godine pre pojave drugih oportunističkih infekcija. Prema poslednjoj reviziji klasifikacije kliničkih kriterijuma za dijagnozu AIDS, pored ostalih uvršćenih oportunističkih infekcija, kriterijum za AIDS je i plućna tuberkuloza, a do tada je bila samo ekstrapulmonalna i/ili diseminovana.

Kod osoba sa relativno očuvanim brojem CD4+T limfocita (preko 200/ mm^3), odnosno očuvanim inflamatornim odgovorom, klinička slika tuberkuloze će ličiti na postprimarnu tuberkulozu u HIV-negativnih osoba, pa se mogu dijagnostikovati kavitaRNK, plućna tuberkuloza ili eksudativni pleuritis. Kod HIV-om inficiranih pacijenata, sa izraženijom imunosupresijom, klinička slika je sve atipičnija, može se očekivati ekstrapulmonalna lokalizacija bolesti (retroperitonealne limfne žlezde, periferne limfne žlezde, jetra, slezina, perikard, oči, koža, potkožno tkivo, centralni nervni sistem, kosna srž), a često se viđa i diseminovani tip infekcije.

Klinički simptomi, koji mogu pobuditi sumnju na tuberkulozu, su: povišena temperatura koja dugo traje, čak i nedeljama, noćno znojenje, anoreksija i gubitak telesne težine, produktivan kašalj. Bol u grudima može označavati afekciju parijelalne pleure, sa ili bez izliva. Dijagnoza mora biti precizno i brzo postavljena jer odlaganje započinjanja antituberkulozne terapije doprinosi povećanju morbiditeta, mortaliteta i

širenju infekcije. Veoma često smo, u kliničkoj praksi, prinuđeni da empirijski započnemo antituberkuloznu terapiju.

Prilikom razmatranja tuberkuloze kao moguće diferencijalne dijagnoze, kod različitih patoloskih radiografskih nalaza na plućima veoma je važno znati broj CD4+T limfocila kod pacijenta. Infiltracija gornjeg lobusa kao i kavitacije se česće vidaju kod pacijenata sa većim brojem CD4+T limfocita, dok se milijarne senke, infiltrati u srednjim, pa i donjim plućnim poljima, intratorakalna limfadenopatija viđaju kod pacijenata sa nižim brojem CD4+T limfocita. Kod pacijenala sa poodmaklom imunodeficijencijom, radiografski nalaz na plućima može biti i uredan. HilaRNK adenopatija, kavitacije i plućni izliv veoma su važni radiografski znaci tuberkulozne infekcije (*slika 2 i slika 3*) i veoma se retko viđaju u *P. carinii* pneumoniji. Dokaz je pozitivan nalaz acidorezistentnih bacila u sputumu, pozitivna kultura sputuma ili bronhoalveolarnog lavata, punktata limfne žlezde, bioptata jetre ili kosne srži, pa i hemokulture. Dijagnoza se, takođe, može postaviti i histološkim pregledom pluća, pleure, limfnog čvora, jetre, kosne srži.

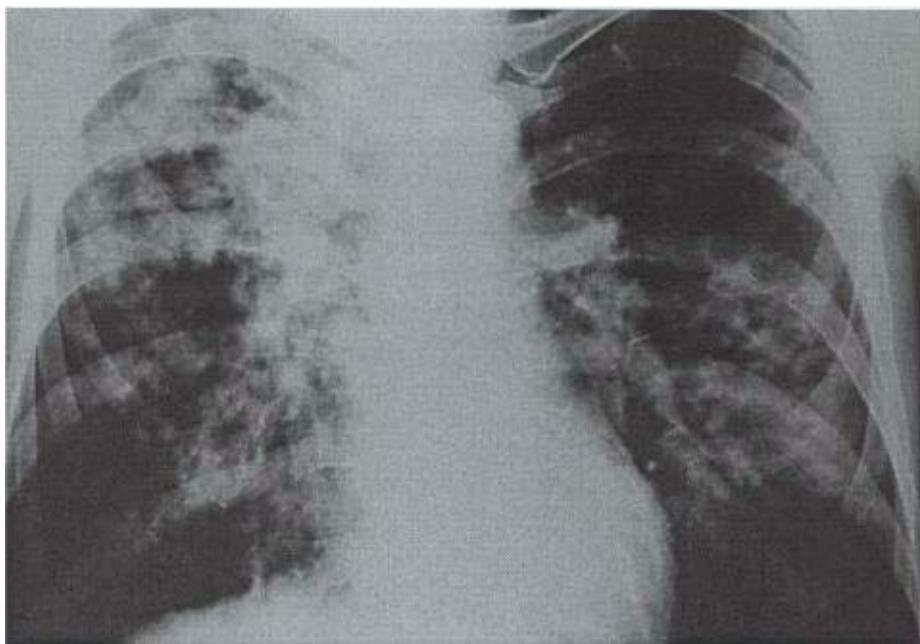


Slika 2.
Plućna tuberkuloza

Protokoli lečnja (*tabela 3*), koji se primenjuju u lečenju tuberkuloze kod HIV-om inficiranih pacijenata, isti su kao i kod HIV negativne populacije. Dovoljno je da lečenje traje šest meseci. Primena novih lekova, kao što su fluorokinoloni i rifabutin, nije još uvek potisnula standardne lekove. Veliki interes istraživača je pobudio problem pojave multirezistentne tuberkuloze ("multi drug resistant" - MDR-TB), koja se prvo pojavila u SAD, a potom i u mnogim evropskim zemljama, pa i u našoj. Smatra se da bi u slučajevima klinički neadekvatnog odgovora na standardnu antituberkuloznu terapiju trebalo razmatrati problem MDR-TB i uvesti lekove drugog reda, kao što su etionamid, cikloserin i fluorokinoloni. Konkomitantna primena visoko aktivne antiretrovimsne terapije (HAART), i antituberkulozne terapije, stvara dodatne probleme. Imunska rekonstitucija, koja se postiže s HAART, i obnavljanje inflamatornog odgovora, povećavaju rizik od klinički manifestne primarne ili postprimarne tuberkuloze, a ona bi, zbog neželjenih efekata inflamatornog odgovora na replikaciju HIV-a, mogla da kompromituje antiretrovirusnu terapiju. Zbog veoma velike količine tableta koje je neophodno uzimati u određenim vremenskim razmacima, čest je slučaj da se suočavamo sa nepravilnim uzimanjem lekova i, potom, nepovolnjim ishodom lečenja, kao i pojmom rezistencije oba uzročnika na lekove. Takođe su već dobro poznate i brojne interakcije među lekovima, kao što, na primer, proteazni inhibitori povećavaju serumsku koncentraciju rifampicina i rifabutina. Ovo dovodi do većeg rizika za toksičnost lekova, a rizik od toksičnosti lekova inače je veći kod HIV-om inficiranih.

Tabela 3.
Terapija plućnih opurtunističkih infekcija

Uzročnik	Lek izbora / doza	Alternativna terapija	Dužina lečenja
<i>Pneumocystis carinii</i>	TPM/SMX 15-20mg/kg/dan (TMP) i.v. ili p.o. u 3-4 dnevne doze	Pentamidin 3-4mg/kg/dan i.v. u jednoj dozi ili Klindamicin 300-450 mg/6-8h p.o. ili 600-900 mg/6-8h i.v. + Primakvin 30 mg/dan/ p.o.	2-3 meseca 2-3 meseca
C. neoformans	Amfotericin B 0,7 mg/kg/i.v.	Amfotericin B 0,7 mg/kg i.v. potom Flukonazol 400 mg/dan	Ukupna doza 2,5 g 2-4 nedelje 6-8 nedelja
M. tuberculosis	INH 300-400 mg/dan (+vit B6 25mg) + RMP 600mg/dan +/- EMB 15mg/kg/dan	lekov drugog reda: Etionamid, Cikloserin, Fluorokinoloni.	6-9 meseci 6-9 meseci 2 meseca
M. avium complex	Klaritromicin 500 mg/12h Ili Azitromicin 500 mg/dan +EMB 15-25 mg/kg/dan +/- rifabutin 300 mg/dan i/ili ciprofloksacin 750 mg/12h p.o.	Protokoli koji sadrže tri i više lekova mnogo se teže podnose, a nije dokazano da su superiorniji u smislu produženja i kvaliteta života.	Po potrebi, do kraja života.
CMV	Foskarnet 60 mg/kg/8h ili Ganciklovir 5 mg/kg/12h i.v.	Foskarnet + Ganciklovir	2-3 nedelje 2-3 nedelje



*Slika 3.
Plućna tuberkuloza*

Druge plućne mikobakterioze

Druge mikobakterije, pored *M. tuberculosis*, su mikroorganizmi male virulencije i niske kontagioznosti. *M. avium complex* (MAC) je od svih atipičnih mikobakterija najčešći uzročnik bolesti kod duboko imunosuprimiranih pacijenata. Infekcija se klinički manifestuje kao multiorganska bolest, a plućna infekcija je samo jedna od manifestacija diseminovane infekcije. Terapijski protokoli su veoma komplikovani i toksični (*tabela 3*), a, bez obzira na mogući povoljan terapijski odgovor, prognoza kod ovakvih pacijenata je, uglavnom, veoma loša.

Pneumocystis carinii pneumonija

Uspešna primena primrne profilakse, kao i uvođenje HAART, značajno su smanjili incidencu *P. carinii* pneumonije. Uprkos tome, ova plućna komplikacijaje i dalje je jedna od najznačajnijih oportunističkih infekcija u toku HIV infekcije, a u posebno velikom riziku su pacijenti

koji imaje nepoznat HIV status, jer je ova infekcija često prva u nizu kliničkih manifestacija. Rizik je podjednako veliki i kod osoba koje imaju minimalne kliničke znake, kao što su orofaringealna kandidijaza, seborocični dermatitis ili *hairy leukoplakia*, što je činjenica od velikog značaja u rutinskoj kliničkoj praksi iz dva razloga: 1. kod svih pacijenata koji imaju minoroportunističke infekcije i nejasnu pneumoniju treba razmatarati *P. carinii* etiologiju i 2. kod svih HIV-om inficiranih pacijenata sa znacima minor oportunističkih infekcija, bez obzira na broj CD4+T limfocita treba započeti primarnu profilaksu kao i savetovati uvođenje HAART.

Većina ljudi je još od detinjstva (uzrast pre 4-te godine) latentno inficirana pneumocistom, ali, za razliku od HIV-om inficiranih osoba, kod imunokompetentnih nikada ne dolazi do reaktivacije ove infekcije. Nije sa sigurnošću utvrđen značaj reinfekcije (4). Interhumanu prenos ovog parazita nije još uvek jasno definisan i za sada se ne preporučuje izolacija pacijenata obolelih od *P. carimi* pneuinonije od drugih imunosuprimiranih osoba.

Do nedavno je *P. carinii* smatrana protozoom, a sa pojavom mogućnosti analize genetske strukture, došlo se do zaključka da je filogenetski mnogo bliskija gljivicama. *P. carinii* ima dve glavne morfološke forme, trofozoite (koji označavaju aktivnu infekciju) i ciste.

Gubitak imunskog nadzora nad pneumocistom dovodi do njene značajnije proliferacije u alveolarnom prostoru, vezivanja za alveolarne ćelije tipa 1, a potom i oštećenja tih ćelija. Gubitak ovih ćelija dovodi do povećanja propustljivosti alveolarno-kapilarne membrane, eksudacije tečnosti u alveolarni prostor, poremećaja surfaktanata i do intrapulmonalnog šanta krvi, sa posledičnim smanjenjem plućne elastičnosti (komplijanse).

Klinički tok ove infekcije često je indolentan, pa, tako, konstitucionalni simptomi, kao što su temperatura, znojenje, gubilak težine, opšta slabost, neproduktivni kašalj, mogu trajati nedeljama. Karakteristični simptomi za *P. carinii* pneumoniju, kao što su osećaj kratkoga daha, progresivni razvoj dispneje, naročito izražene pri naporu, javljaju se kasnije u toku bolesti i uglavnom označavaju teži klinički tok ove infekcije. Produktivni kašalj često sugerise na udruženu bakterijsku infekciju.

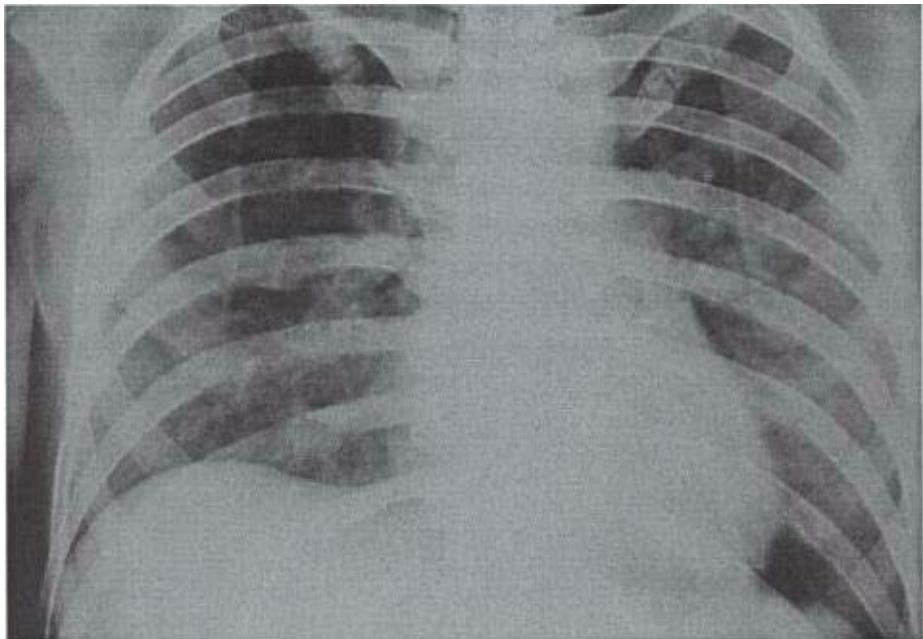
U ranoj fazi bolesti radiografski nalaz na plućima je često normalan, a kasnije se javlja bilateralni difuzni intersticijalni infiltrat (*slika 4*). Dalji

spontani razvoj dovodi do konfluentnog zasenčenja alveolarnog tipa. Neuobičajena je radiografska slika lobarne konsolidacije, kavitacija, pneumatokele, atelektaze ili nodularnih senki. HilaRNK limfadenopatija i pleuralni izliv nisu odlike *P. carinii* pneumonije i najčešće su, u našem podneblju, znak tuberkuloze. Pacijenti koji primaju pentamidin u obliku aerosola, u cilju profilakse *P. carinii* pneumonije, mogu imati radiografsku sliku zasenčenja gornjih plućnih polja, zbog loše penetracije leka u taj deo pluća. Nespecifični laboratorijski pokazatelji, koji mogu biti od pomoći u dijagnozi, su smanjena saturacija kiseonikom i snižen PaO₂ u arterijskoj krvi, kao i povišena vrednost serumske LDH. Ipak, za definitivnu dijagnozu neophodna je etiolska ili histološka potvrda. Indukcija sputuma je neagresivna, veoma jednostavna tehnika za dobijanje dovoljne količine sputuma i ima osetljivost oko 90%. Međutim, većina autora ipak smatra da je neophodno uraditi bronhoskopiju sa bronhoalveolatom lavažom (BAL), čija je osetljivost i do 95%, ili transbronhijalnu biopsiju (TBB) sa oko 97% pouzdanosti, prevashodno zbog mogućih propusta konkomitantnih infekcija (tuberkuloza, kriptokokoza - bakterijske infekcije). U jednoj studiji, primenom obe metode (bronhoskopija sa BAL i TBB), osetljivost bila čak 100%, ali ipak treba imati na umu da TBB nosi rizik od pneumotoraksa i krvarenja.

Za lečenje *P. carinii* pneumonije dostupuno je nekoliko terapijskih protokola. Terapija izbora (*tabela 3*) je primena kotrimoksazola (kombinacija trimetoprima - TMP i sulfametoksazola - SMX) u visokim dozama, parenteralno ili peroralno, zavisno od težine kliničke slike, dve do tri nedelje. Po rezultatima raznih autora, čak će oko 50% pacijenata imati ozbiljnije neželjene reakcije na ovaj lek (supresija kostne srži, ospu, febrilnost, hepatitis, nefrotoksičnost), ali, ipak, više od 2/3 pacijenata uspešno će dovršiti lečenje. AlteRNKtivna terapija kod pacijenata koji su preosetljivi na kotrimoksazol podrazumeva primenu pentamidina ili klindamicina sa primakinom, ili trimetoprima sa dapsonom, ili atavakuona (*tabela 3*). Uspešnost terapije se procenjuje nakon 4 do 6 dana. Izostanak povoljnog odgovora zahteva izmenu terapije ili dodavanje jednog leka drugom, ili zahteva razmatranje postojanja drugih udruženih infekcija. Kod teških slučajeva *P. carinii* pneumonije (parcijalni pritisak kiseonika < 9kPa) neophodno je oprezno razmotriti primenu kortikosteroidne terapije, koja smanjuje rizik od dodatnog pogoršanja hipoksije svojim uticajem na propustljivost alveolo-kapilarne

membrane. Smrtnost najtežih formi *P. carinii* pneumonije je ranije bila 80-100%, a u poslednje vreme je redukovana na oko 20%. No, primena kortikosteroida nosi rizik od dodatne imunosupresije i reaktivacije tuberkuloze.

n
Primarna profilaksa podrazumeva prevenciju prve epizode *P. carinii* pneumonije, a sekundarna profilaksa prevenciju recidiva nakon uspešno završenog lečenja. Najbolji rezultati se postižu primenom kotrimoksazola, koji je ujedno dobra profilaksa i za toksoplazmozu i za bakterijske infekcije. Za one koji su preosetljivi na ovaj, lek postoje alternativne. Apsolutna indikacija za uvođenje profilakse je broj CD4+T limfocita, manji od 200/mm³, što potvrđuju i naša iskustva.



Slika 4.
P. carinii pneumonija

Ostale gljivične infekcije

Učestalost pojave gljivičnih infekcija u HIV-om inficiranoj populaciji varira u zavisnosti od endemičnog područja. Tako se, na primer, infekcije sa *Hystoplasma capsulatum* i *Coccidioides immitis* sreću u pojedinima zemljama, SAD i Africi, a aspergiloza i *Cryptoccocus neoformans* infekcija i u Evropi.

Aspergiloza se u toku HIV infekcije javlja u poodmaklim fazama bolesti kod teško imunosuprimiranih pacijenata. Klinički simptomi su uporan, nepruduktivan kašalj, povišena temperatura, dispencija, i retko, hemoptizije. Izražena neutropenija i upotreba kortikosteroida su predisponirajući faktori. Radiografski nalaz na plućima može pokazati kavitacije, nodularne infiltrate, lokalizovane ili difuzne infiltrate, češće u donjim plućnim poljima. Dijagnoza se postavlja kultivacijom uzročnika iz bronhoalveolarnog lavata. Lek izbora je amfotericin B, a alteRNKtiva su itrakonazol i vorikonazol. Prognoza je veoma loša, prosečno preživljavanje posle postavljene dijagnoze plućne aspergiloze je oko 3 meseca.

Histoplazmoza se u HIV-om inficirajoj populaciji češće javlja u formi diseminovane infekcije, a veoma su retke izolovane infekcije pluća. Kao i aspergiloza, javlja se u stadijumima teške imunosupresije, prognoza je loša, a lek izbora je, takođe, amfotericin B ili itrakonazol (1, 22).

Infekcija sa *Coccidioides immitis* je isključivo vezana za endemična područja, a pluća su najčešće mesto infekcije. Mogu se videti fokalni ili difuzni retikulonodularni infiltrati. Terapija amfotericinom B se nastavlja doživotno sa itrakonazolom ili flukonazolom.

Kriptokokna pneumonija se najčešće javlja u sklopu diseminovane kriptokokoze kod pacijenata koji imaju i sliku kriptokoknog meningoencefalitisa. Iako su pluća ulazno mesto infekcije, kriptokokna pneumonija bez znakova diseminovane infekcije se javlja samo kod oko 4 do 10% pacijenata. U okviru diseminovane kriptokokoze, pluća su zahvaćena kod oko 30 do 40% pacijenata. Najčešći simptomi su: povišena temperatura, kašalj, dispneja i, retko, hemoptizije. Radiografski nalaz teško diferencira kriptokoknu pneumoniju od drugih gljivičnih infekcija pluća, pa se lako mogu videti lokalizovani infiltrati, nodularni infiltrati sa ili bez kavitacija, difuzni intersticijalni infiltrati, a ređe pleuralni izliv i milijami tip senki. Definitivna dijagnoza se postavlja kultivacijom uzročnika iz sputuma ili bronhoalveolarnog lavata, a kod

diseminovane infekcije izolacijom uzročnika iz krvi, likvora, urina. Terapija izbora je primena flukonazola (parenteralno ili peroralno) ili amfotericina B (*tabela 3*). Neophodna je i doživotna sekundarna profilaks sa flukonazolom, mada je pokazano da je, kod pacijenata kod kojih je postiguta uspešna imunska rekonstitucija primenom HAART, moguće bezbedno ukinuti ovu profilaksu ukoliko se broj CD4+T limfocita ustalio iznad $200/\text{mm}^3$.

Protozoalne infekcije pluća

Incidenca pneumonije, izazvane sa *T. gondii*, je nepoznata, i varira od 4% (serija pacijenata u Francuskoj; Derouin et al; 1990) do < 1% (serija pacijenata u USA; Murray et al; 1984). Plućna toksoplazmoza se uglavnom javlja u sklopu diseminovane infekcije, kod pacijenata sa teškom imunosupresijom, koji imaju broj CD4+T limfocita manji od $100/\text{mm}^3$. Klinički simptomi, kao i radiografski nalaz na plućima, veoma su slični *P. carinii* pneumoniji.

Virusne pneumonije

Od svih virusnih infekcija pluća, citomegalovirusna (CMV) pneumonija ima najveći klinički značaj. Reaktivacija ove latentne infekcije najčešće se javlja u formi CMV horioretinitisa, CMV ezofagitisa i/ili kolitisa, ili infekcije CNS-a, uglavnom u stadijumu poodmakle imunodeficijencije ($\text{CD4+T limfociti } <50/\text{mm}^3$). Veoma je teško postaviti preciznu dijagnozu CMV pneumonije, jer nije sasvim jasan klinički značaj relativno česte izolacije CMV-a iz materijala dobijenog bronhoalveolarnom lavažom. Ipak, ukoliko su kod pacijenta sa pneumonijom i kultura i histološki nalaz pozitivni na CMV, a ne postoji drugi etiolski uzročnik, onda su to kriterijumi za CMV pneumoniju. Klinički tok i radiografski nalaz podseća na *P. carinii* pneumoniju. Lečenje CMV pneumonije (*tabela 3*) može se sprovesti monoterapijom ganciklovirom ili foskarnetom, ili kombinacijom oba leka.

NEINFEKTIVNE PLUĆNE KOMPLIKACIJE

Limfocitni intersticijalni pneumonitis (LIP) i PulmonaRNK limfoidna hiperplazija (PLH)

Plućna limfoidna hiperplazija (PLH) je fokalna, a limfocitni intersticijalni pneumonitis (LIP) difuzna limfocitna infiltrativna bolest pluća. LIP je mnogo češća klinička manifestacija HIV infekcije u pedijatriskoj populaciji, nego kod odraslih. Dijagnoza LIP se često postavi rutinskom radiografijom pluća kod dece koja nemaju simptome bolesti. Patogeneza nije do kraja razjašnjena, ali jedno od mogućih objašnjenja je da je LIP posledica izraženog limfoproliferativnog odgovora ili samo na HIV ili na koinfekciju HIV-a i herpesvirusa. Drugo moguće objašnjenje je da je LIP posledica prejakog imunološkog odgovora na primarnu infekciju herpes virusima, prevashodno *Epstein-Barr virusom* (EBV).

Klinički, bolest se manifestuje progresivnim i postepenim razvojem kašla, dispneje, a česta je i generalizovana limfadenopatija, hepatosplenomegalija i parotidno bubrenja (22). Radiografski nalaz se teško diferencira od *P. carinii* pneumonije. Definitivna dijagnoza se postavlja biopsijom pluća. Kod težih kliničkih slučajeva, povoljan efekat se postiže primenom HAART i pronisona. Prognoza je uglavnom dobra.

Oportunistički tumori

Kaposijev sarkom (KS) je najčešći oportunistički tumor kod HIV-om inficirane populacije, a češće se sreće u subpopulaciji homoseksualaca. Plućna forma KS je skoro uvek praćena karakterističnim mukokutanim lezijama i/ili limfadenopatijom, može da zahvati traheju, bronhije, plućni parenhim, pleuru, hilarne i mediastinalne limfne žlezde. Simptomi bolesti su: progresivna dispnea, kašalj, ređe hemoptizije, a radiografski nalaz može otkriti bilateralni intersticijalni infiltrat, multipla nodulaRNK zasenčenja ili fokalnu alveolarnu infiltraciju. Definitivna dijagnoza postavlja se transbronhijalnom biopsijom. Prognoza visceralnih formi KS, pa i plućne forme je loša, a prosečno vreme preživljavanja manje od šest meseci. Terapijske opcije su primena hemioterapije i radioterapije, a dramatično poboljšanje plućnih formi KS je moguće nakon uvođenja HAART-a.

Primarni limfom pluća se izuzetno retko sreće, a nešto je češće sekundarno zahvatanje pluća u sklopu diseminovane forme NHL (*non-Hodgkin-ov* limfom). Neophodno je imati ga na umu prilikom diferencijalne dijagnoze različitih oportunističkih infekcija pluća kod HIV-om inficirane populacije.

LITERATURA

1. Judith Fallon Pulmonary Manifestations of Human Immunodeficiency Virus Infection; U: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (edit) Mandel, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases; Fourth Edition; Churchill Livingston; New York; 2000; 415-1426
2. Zumla A, Ronjland-Jones S. and McMichael A; Lung immunology and HIV; U: Zumla A. Johnson M, Miller R. ed; AIDS and Respiratory Medicine; London: Chapman & Hall Medical; 1997; 15-41
3. Stansell JD, Huang L; Pneumocystis carinii pneumonia; U: Sande MA, Volberding PA. ed; The Medical Management of AIDS; 5th Edition; Philadelphia: W.B. Saunders Company; A Division of Harcourt & Company; 1997; 275-311
4. Agostini C, Adami F, Poulter LW et al; Role of bronchoalveolar lavage in predicting survival of patients with human immunodeficiency virus; Am J Resp Clin Care Med; 1997; 156, 1501-1507
5. Zurlo JJ, Lane HC; Other bacterial infections; U: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, ed; AIDS; Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention; Fourth Edition; Lippincott-Raven Publishers; Philadelphia; 1997; 259-266
6. Gilks CF; Acute bacterial infections; U: Zumla A. Johnson M, Miller R, ed; AIDS and respiratory medicine; Chapman & Hall Medical; London; 1997; 235-251
7. Jevtović Đ; Terapijski pristup respiratornim komplikacijama HIV infekcije; U: Varagić V; Stevanovic M, ured; Farmakoterapija u pulmologiji; 2. izdanje; Beograd; Elit Medica; 1998; 332-352

8. Armstrong P, Dee P; Radiology of the lung in AIDS; U: Zumla A, Johnson M, Miller R, ed; AIDS and respiratory medicine; Chapman&Hall IV edical; London; 1997; 41-59
9. Malin AS and De Cock KM; Clinical aspects of adult tuberculosis in HIV-infected pa-tients; U: Zumla A, Johnson M, Miller R, ed; AIDS and respiratory medicine; Chapman&Hall Medical; London; 1997; 143-153
10. Lipmaii MC, .Johnson MA; Prophylaxis and treatment of Pneumocystis carinii pneumonia; U: Zumla A, Johnson M, Miller R, ed; AIDS and respiratory medicine; Chapman&Hall Medical; London; 1997; 103-117
11. Saag MS; Cryptococcosis and other fungal infections (histoplasmosis, coccidioidomycosis); U: Sande MA, Volberding PA, ed; The medical management of AIDS; Fourth Edition W.B. Saunders and Company Philadelphia; 1995; 437-459
12. Salemović D; Oboljenja pluća kod dece inficirane virusom humane imunodeficijencije; U: Pesić V, Varagić V, Prostran M, Rončević N, ured; Farmakoterapija u dečjoj pulmologiji; 1. izdanje; Beograd: Grafo Zig; 2000; 295-303
13. Levine SJ, Shelmer HJ; Noninfectious pulmonary complications of human immunodeficiency virus infection; U: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, ed; AIDS; Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention. Fourth Edition; Lippincott-Raven Publishers; Philadelphia; 1997; 405-421
14. Aboulafia DA, Mitsuyasu RT; Lymphomas and other cancers associated with acquired immunodeficiency syndrome; U: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, ed; AIDS; Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention; Fourth Edition Lippincott-Raven Publishers; Philadelphia; 1997; 321-330

HIV INFEKCIJA

GASTROINTESTINALNE I HEPATOBILIJARNE MANIFESTACIJE HIV INFEKCIJE

Đorđe Jevtović, Dubravka Salemović

Infekcija virusom humane imunodefijencije (HIV) je povezana sa širokim spektrom kliničkih manifestacija koje su posledice afekcije gastrointestinalnog (GI) trakta, a do kojih može doći učeščem više različitih patogenetskih mehanizama, pojedinačno i/ili simultano.

Zajednički imenitelj ovih patogenetskih mehanizama je sistemska imunodefijencija, ali i poremećaj imunološke reaktivnosti na nivou sluznice GI trakta, nastale u okviru globalnog poremećaja "mukozne imunosti" kod HIV-om izazvane imunodefijencije. Tako će na početku ovoga poglavlja biti razmatrane osnove imunoloških poremećaja u HIV infekciji. Klasifikacija gastrointestinalnih poremećaja prema njihovim patofiziološkim mehanizmima (*tabela 1*) predstavlja okvir u koji se mogu svrstati sve gastrointestinalne manifestacije HIV infekcije. Otuda je od velikog dijagnostičkog i prognostičkog značaja uočiti povezanost pojedinih manifestacija sa stepenom imunodefijencije, čemu će, takođe, biti posvećena pažnja. No, kako će gastrointestinalne manifestacije HIV infekcije biti prikazane prevashodno sa kliničkog aspekta, posebno će biti razmatrana klasifikacija poremećaja koja se zasniva na anatomskoj lokalizaciji patološkog procesa, upravo onom logikom koju, u svom rutinskom kliničkom radu, sledi lekar praktičar, suočen sa bolesnikom. Uz to će biti prikazana diferencijalno-dijagnoslička razmatranja mogućih uzročnika i terapijski pristup.

Tabela 1.
Patofiziološki mehanizmi lezije GI trakta kod AIDS-a

OPORTUNISTIČKE INFKECIJE			
Paraziti	Gljivice	Virusi	Bakterije
Kriptosporijoza Mikrospuridijoza Izosporijaza Đardijaza Ambebijaza	Kandidijaza Histoplazmoza Kriptokokoza	Citomegalovims Herpes-simpleks Virus HIV Adenovirus EBV HPV Hepatitis B Hepatitis D Hepatitis C	Salmoneloza Sigcloza Kampilobakterioza Helikobakterioza Mikobakterioze <i>C. difficile</i>
OPORTUNISTIČKI TUMORI			
Kaposijev sarkom Non-Hodgkinov lifom Karcinom skvamoznih ćelija			
HIV ENTOROPATIJA			

KLINIČKE MANIFESTACIJE

U toku HIV infekcije postoje tri osnovna patogenetska mehanizma koja dovode do gastrointestinalnih poremećaja, s tim što se oni najčešće simultano odvijaju sa afekcijom različitih nivoa GI trakta: oportunističke infekcije i tumori GI trakta i primaRNK HIV enteropatija. Različiti patogenetski mehanizmi mogu dovesti do sličnih kliničkih, organ-specifičnih manifestacija. Najčešća gastrointestinalna mnanifestacija, upoRNK i obilna dijareja, praćena anoreksijom i gubitkom u težini, obično predstavljaju najteži diferencijalno dijagnostički izazov za lekara praktičara. Zbog toga će posebno biti obrađen problem dijareje kod obolelih od AIDS-a. Druge manifestacije HIV infekcije, posebno one povezane sa usnom dupljom, ezofagusom, kao i rektosigmoidnom regijom, mnogo su lakše za diferencijalno-dijagnostičko ispitivanje i definitivnu dijagnozu, pa i specifičnu terapiju.

USNA DUPLJA I ŽDRELO

Oralne manifestacije se u toku HIV infekcije najčešće javljaju kao prvi pokazatelji HTV-om izazvane imunodeficijencije i zbog toga imaju vrlo važan dijagnosrički i prognostički značaj.

Dijagnoza neke od oralnih pokazatelja imunodeficijencije, kod prethodno asimptomatskih pacijenata, ujedno označava i prvi klinički pokazatelj terminalne faze HIV infekcije i lošu prognozu u smislu brze progresije u potpuno razvijenu kliničku sliku AIDS-a. Tako je, prema našim khničkiin istraživanjima i istraživanjima drugih autora, prosečno preživljavanje od pojave orofaringealne kandidijaze i/ili "hairy" leukoplakije, u eri pre primene visoko-aktivne antiretrovimsne terapije, bilo oko 3 godine. U toku jednog relativno dugog razdoblja u razvoju strategije lečenja HIV infekcije, preovladavalo je mišljenje da je upravo pojava oralnih pokazatelja klinički manifestne imunodeficijencije optimalno vreme za započinjanje anti-retrovirusne terapije i hemoprofilakse opoitunstičkih infekcija.

Orofaringealna kandidijaza

Orofaringealna kandidijaza je često asimptomatska, zbog čega je posebno važan detaljni pregled usne duplje i ždrela, uz dobro osvetljenje. Kod nekih pacijenata, kandidijaza usne duplje je praćena peckanjem na jeziku, posebno prilikom uzimanja kisele hrane, dok kandidijaza ždrela može biti uzrok gušobolje i bolnog gutanja. Dijagnoza se postavlja klinički, nalazom karakterističnih beličastih pseudomembrana na bukalnoj sluznici i/ili u ždrelu. Ovaj, pseudomembranozni tip (klinički oblik) orofaringealne kandidijaze, najčešće se sreće i najlakše ga je prepoznati. Subtilnije kliničke forme oralne kandidijaze oblčno zadaju veće dijagnostičke potcškoće, a važno ih je na vreme uočiti, budući da imaju isti prognostički značaj, kao i lako prepoznalljivi psudomembranozni oblik. Takav je eritematozni tip kandidijaze, koji se klinički odlikuje ponekad vrlo diskretnim eritematoznim promenama na nepcu i/ili bukalnoj sluznici, ili se registruje eritematozni glositis. Još se može sresti i angulami heilitis. Pozitivna kultura brisa ždrela na *C. albicans* nije od posebnog dijagnostičkog značaja, budući da se ova gljivica nalazi i kao deo normalne flore usne duplje. No, izolacija može da da odgovor o tome koja je vrsta *Candida* spp. u pltanju (6). lako je *C. albicans* najčešći

izolat, sve šira upotreba antigljivičnih lekova može dovesti do selekcije i drugih, za sada retkih vrsta (*C. tropicalis* i *C. glabrata*, npr), od kojih neke mogu biti i rezistentne na ove lekove.

Lečenje kandidijaze usne duplje i ždrela, bar u početku, ne predstavlja veći terapijski problem. Topični antigljivični preparati, kao nistatin i mikonazol oralni gel, obično nisu dovoljni, ili dovode samo do prolaznog poboljšanja. Efikasna je peroralna primena ketokonazola u dozi 200-400mg dnevno. No, terapijska mogućnost ketokonazola se iscrpljuje posle nekog vremena, zbog razvoja rezistencije na ovaj lek, i tada se, obično, povoljan terapijski odgovor postiže peroralnom upotrebom itrakonazola u dozi 100mg na 12 sati, ili, još bolje, flukonazola, peroralno ili intravenski. Potrebna dnevna doza flukonazola varira od 100 do 400mg, redje i 800mg, u zavisnosti od razvoja rezistencije. Nažalost, posle ekstenzivne upotrebe flukonazola, neophodno je, ponekad, primeniti i amfotericin B i.v, posebno kada je izražena i kandidijaza jednjaka.

Gingivitis i periodontitis

Akutni nekrotizirajući ulcerativni gingivitis, kao i agresivni periodontitis, često se sreću kod obolelih od AIDS-a. Njihova etiologija nije u potpunosti razjašnjena - no, pored klasičnih metoda lečenja, kao što su kiretaža i debridman, od koristi je i primena antibiotika koji deluju i na anaerobnu floru (metronidazol, ili klindamicin u uobičajenim peroralnim dozama).

Herpes simplex virusne infekcije

Vežikule koje brzo egzulcerišu, na nepcu i jeziku, sa ili bez znakova labijalnog herpsa, česte su mukokutane kliničke manifestacije reaktivacije latentne herpes simpleks virusne (HSV) infekcije, u sklopu HIV-om izazvane imunodeficijencije. S druge strane, primoinfekcija HSV-om može imati teži i produženi tok kod dece sa HIV infekcijom. Dijagnoza se potvrđuje izolacijom HSV-a iz lezije. Stepen imunodeficijencije utiče na učestalost reaktivacije HSV infekcije, kao i na težinu kliničke slike. Kod osoba sa niskim brojem perifernih CD4+ limfocita, ulceracije se dugo održavaju, te bolest poprima hronični tok. U ovakvim slučajevima, dobar terapijski odgovor se postiže primenom peroralnog aciclovira, u dozi od 400mg na 8 sati. Alternativna terapija je

foskarnet, u slučaju rezistenclje HSV na aciklovir. Spontana regresija herpesa se sreće kod HIV-om inficiranih, koji još uvek imaju relativno očuvanu imunološku reaktivnost. Tako se može procenti težina imunosupresije na osnovu spontanog kliničkog toka HSV infekcije. Hronična HSV infekcija je kriterijum za AIDS.

Kod oralno-facijalnog zosteria, vezikulozne i ulcerativne lezije prate tok jedne ili vise grana trigeminalnog nerva, sa jedne strane, uz moguću afekciju facijalnog nerva (*Ramsey Huntov sindrom*), s druge strane. Slično kao i kod HSV infekcija, ulcerativne lezije mogu biti ekstenzivne i dugotrajne, posebno u slučaju teške imunosupresije. Tada je indikovana terapija visokim peroralnim dozama aciklovira (4g/dan u 5 pojedinačnih doza).

Reaktivacija Epstein-Barr virusa (EBV) daje vrlo karakteristične oralne lezije u sklopu HIV-om izazvane imunodeficijencije. U pitanju je „hairy leukoplakia“ (vlasasta ili čupasta leuko-plakija), prvi put otkrivena kao klinički enlitelet u toku HIV infekcije, da bi kasnije bila opisana i kod drugih stečenih imunodeficijencija (posle transplantacija). Tipične lezije su na bočnim stranama jezika, ali se mogu javiti i na mekom nepcu, bukalnoj sluznici i podu usne duplje. U pitanju su vertikalna beličasta zadebljanja, nalik na kandidijazu, ali se ne mogu ukloniti špatulom. Ponekad su promene vrlo diskretne i potrebno je veliko iskustvo da bi se otkrile, ali mogu biti i vrlo raširene, sa zahvatanjem cele dorzalne strane jezika. Histološki, u pitanju je hiperplazija epitela sa zadebljanjem parakeratinskog sloja, a EBV je identifikovan u epitelnim ćelijama. Ova leukoplakija nije premaligna lezija. Za sada nije jasno da li EBV dospeva pljuvačkom do epitelnih ćelija, ili putem inficiranih B limfocita koji infiltrisu epitela, ili su, pak, ovim virusom latentno inficirane ćelije bazalnog sloja epitela. Vlasasta leukoplakija ima isti prognostički značaj kao i orofaringealna kandidijaza, bez obzira na razmere promena, te je, otuda, od posebnog značaja uočiti je na vreme. Vlasasta leukoplakija je obično asimptomatska, pa terapija najčešće nije potrebna. Ukoliko izaziva smetnje, savetuje se lečenje visokim peroralnim dozama aciklovira. Ovo je jedina klinička manifestacija EBV infekcije kod koje je dokazan povoljan terapijski efekat aciklovira, no, po prestanku lečenja, lezije se ponovo javljaju. Savremenom kombinovanom visoko aktivnom anti-retrovimsnom terapijom, koja uključuje bar dva nukleozidna inhibitora reverzne transkriptaze i jedan inhibitor virusne proteaze, postiže se izvesna rekonstrukcija imunskog odgovora, pa i regresija

nekih kliničkih pokazatelja imunodeficijencije. Tako se, kod nekih pacijenata, registruje povlačenje vlasaste leukoplakije već posle nekoliko nedelja lečenja, pa i povlačenje orofaringealne kandidijaze.

Kod HIV-om inficiranih osoba povremeno se viđaju i oralne lezije uzrokovane humanim papiloma virusom (HPV) - bradavice, ponekad karfiolsatog izgleda. Lečenje je hirurškom ekskizijom.

Idiopatske orofaringealne ulceracije

Rekurentne aftozne ulceracije u ustima i hipofaringsu, veličine do 1 cm, ponekad vrlo duboke i bolne, često se javljaju kod HIV-om inficiranih osoba. Nejasna je etiologija ovih lezija, a histološka slika otkriva samo ncspecifično zapaljenje. Topična primena kortikosteroida obično je efikasna i dovodi do zalečenja, no, ponekad je potrebna i kratkotrajna sistemska kortikosteroidna terapija, ili antiinflamatoma terapija talidomidom. Ekstenzivne solitarne ulceracije u hipofaringsu bi uvek trebalo diferencijalno-dijagnostički razmatrati u smislu limfoma.

Maligne bolesti usne duplje i ždrela

U sklopu HIV-om izazvane imunodeficijencije česte su i oralne manifestacije diseminovanog Kaposijevog sarkoma (KS); retko će se oralne lezije javiti kao primarne. Makroskopski, u pitanju su makule, papule ili nodulusne lezije, ponekad nepromenjene boje u odnosu na okolnu sluznicu, a češće su crvenkaste ili modre. Dijagnoza nije teška kada je u pitanju diseminovana forma KS-a. Ove su lezije najčešće asimptomatske, osim kada dođe do traumatske ulceracije i sekundarne infekcije. Ako su na nezgodnom mestu, mogu da ometaju uzimanje hrane. Kada se primenom hemioterapije diseminovanog KS postigne poboljšanje, obično se i lezije u ustima značajno smanje ili povuku.

HIV infekcija je povezana sa povećanom učestalosti ekstranodularnog non-Hodgkinovog limfoma (NHL), visokog stepena maligne alteracije, sa posebnom predilekcijom lokalizacije u GI traktu i centralnom nervnom sistemu. Lezije u usnoj duplji i hipofaringsu su relativno česte, mogu biti u vidu zadebljanja - otoka, gingivalne, ili sluznice nekog drugog dela usne duplje, ili su u pitanju bolne ulcerativne lezije, najčešće praćene "B" simptomima.

JEDNJAK I ŽELUDAC

Širok je spektar patofizioloških zbivanja koja mogu da dovedu do ezofagusnih, kako infekcija, tako i oportunističkih tumora. Simptomi ezofagitisa se mogu sresti i u akutnoj fazi HIV infekcije, kao posledica prolazne imunosupresije, no, ipak su ezofagusne smetnje uglavnom povezane sa već uznapredovalom bolešću, kada se nadovezuju na već postojeće kliničke manifestacije imunodeficijencije. Simptomatologijom dominiraju disfagija i odinofagija, kao i retrosternalkni bol, sa malo diferencijalno dijagnostičkih razlika u odnosu na pojedine uzročnike ezofagitisa. Najčešća je kandidijaza jednjaka, koja se, po pravilu, javlja kada apsolutni broj CD4+ lymfocita padne ispod $200/\text{mm}^3$ i obično kod osoba koje su prethodno već neko vreme imale upornu orofaringealnu kandidijazu. Topična antiglivična terapija orofaringealne kandidijaze može da ublaži orofaringealne simptome, ali ne i da prevenira razvoj kandidijaze jednjaka. Zbog toga je sistemska antiglivična terapija mnogo pouzdanija. Ređe se kandidijaza jednjaka javlja u odsustvu orofaringealne kandidijaze. Definitivna dijagnoza zahteva ezofagoskopiju koja otkriva pseudomembranozne naslage na sluzokoži jednjaka, a moguća je i histološka potvrda invazivnih pseudomicela. Ipak, ova invazivna dijagnostička metoda najčešće nije neophodna. Preporučuje se empirijska sistemska antiglivična terapija kod svih pacijenata sa orofaringealnom kandidijazom i disfagijom/odinofagijom. Simptome brzo ublaže ketokonazol, ili flukonazol, iako, kod dogotrajnog lečenja, ovi lekovi gube efikasnost i neophodna je primena amfotericina B i.v. Kod pacijenata kod kojih se inicijalno ne postigne povoljan terapijski odgovor na antiglivične lekove, indikovana je endoskopija. Dioferencijalno dijagnostičko razmatranje uključuje, ponajpre, citomegalovimsni i herpesni ezofagitis.

Virusni ezofagitisi su česće praćeni retrosternalknim bolom, nepovezanim sa gutanjem (ezofagusni spazam), uz disfagične smetnje. Makroskopski se, takođe, mogu razlikovati na endoskopiji - tako CMV infekciju obično odlikuju plitke velike ulceracije sa granulacijama, koje ponekad zahvataju veći deo sluznice jednjaka, dok su ulceracije uzrokovane HSV infekcijom obično manje i dublje (2, 4, 12). Iako se kod citomegalovimsnog ezofagitisa može postići poboljšanje i.v. terapijom ganciklovirom, česti su recidivi, a slično je i sa herpesnim ezotagitisom, kod koga se koristi aciklovir, dat peroralno ili i.v. Kod slučajeva rezistenih na ove lekove, vredi pokušati sa foskarnetom i.v.

Mučnina i dispepsija se često sreću kod obolelih od AIDS-a, s tim što, vrlo često, ovi simptomi nisu direktno povezani sa HIV infekcijom. Simptomatski gastritis, pa i peptička ulceracija, uzrokovani sa *Helicobacter pylori*, ponekad se dijagnostikuju kod obolelih od AIDS-a, no, relativno mala učestalost ove infekcije se tumači čestim uzimanjem anlibiotika u toku HIV infekcije. Lako je kontroverzno pitanje udruženosti ahlorhidrije i HIV infekcije, moguće je da na manju učestalost ulkusne bolesti utiče i smanjena sekrecija želudačne kiseline kod obolelih od AIDS-a. Naime, u terminalnoj fazi bolesti ahlorhidrija je češća, kao odlika gladovanja, sistemskih infekcija i "wasting" sindroma. S druge strane, do dispeptičnih tegoba može dovesti prekomerni upotreba nesteroidnih antireumatika, tako česta kod obolelih od AIDS-a. Diseminovane oportunističke infekcije, kao što su CMV i neke atipične mikobakterije, mogu zahvatiti i želudac. Non-Hodgkin-ov limfom može da zahvati antrum, uz druge multifokalne lezije u GI traktu. Diseminovani Kaposijev sarkom može da zahvati želudac, kada su promene u submukozi, i mogu biti asimptomatske. No, može doći do razvoja opstrukcije, ili ulcračija sa krvarenjem i perforacijom. Doboka submukozna lokalizacija lezija ih čini nedostupnim biopsiji.

DIJAREJA

Hronična dijareja je jedana od najznačajnijih faktora morbiditeta i mortaliteta u toku AIDS-a i javlje se kod 1/3 - 1/2 obolelih. Kod većine pacijenata sa dijarejom se upornim traganjem može otkriti najverovatniji etiološki uzročnik, dok su kod preostalih odgovorni, HIV *per se*, neki još uvek neidentifikovani entropatogeni mikroorganizmi, ili neki drugi patogenetski mehanizmi. Tako je, kod nekih pacijenata sa hroničnom dijarejom, postignut povoljan efekat primenom dijete bez glutena. Od infektivnih uzočnika najznačajnije su protozoe i CMV.

Klinički, dijarealna bolest može imati prevashodno odlike poremećaja na nivou tankog creva, ili je u pitanju enterokolitis (*tabela 2*).

Kod većine pacijenata sa znacima infekcije tankog creva, dominantni simptomi su učestale i voluminozne vodenaste stolice, praćene grčevima u trbuhu, ponekad i povraćanjem, a povišena temperatura je pre znak neke konkomilantne sistemske infekcije, nego simptom povezan sa

dijarejom. U ovakvim slučajevima najčešće se mogu identifikovati kriptosporidijum, izospora, ili mikrosporidije, kao etiološki uzročnici. Za sada je nedovoljno jasna patogeneza protozoalnih dijareja (18). Na nivou itestinalnih ćelija zapaža se oskudna tkivna reakcija u slučaju mikrosporidioze, dok kriptosporidiozu prati umerena atrofija vilusa, kriptni apsesi i apoptoza; vilusna atrofija nikada nije tako teška kao kod tropskog sprua. Ovo bi moglo da ukazuje na patogenetsku ulogu enterotoksina, iako, za sada, ima malo dokaza za hipotezu o sekretornom mehamzmu dijareje. Tako bi povećana adherencija bakterija, zbog ahlorhidrije i "overgronjth"-a bakterija, mogla delimično da objasni patogenezu vilusne atrofije, povećane crevne propustljivosti i povećanog inflamatornog odgovora (povećana sekrecija citokina). Malo je dokaza u prilog ove hipoteze; neka istraživanja čak nisu pokazala "overgrowth" bakterija u jejunumu obolelih od AIDS-a. Ćardijaza nije praćena vilusnom atrofijom i malapsorpcijom, kao ni CMV infekcija, kod koje se patogenetski proces odvija u lamini propriji. Malapsorpcija ugljenih hidrata, koja postoji i kod HIV-om inficiranih bez dijareje, pogoršava se sa razvojem protozoalnih crevnih infekcija. Povećan motilitet tankog creva bi mogao bar delimično da objasni dijareju i malapsorpciju kod nekih protozoalnih infekcija, no, za sada je malo ispitana povezanost protozoalnih infekcija (i same HIV infekcije) sa aktvnošću makrofaga u indukciji sinteze NO, neadrenergičkog i neholinergičkog neurotransmitera.

Za dijagnozu protozoalnih proliva najčešće je dovoljan višestruki pregled uzoraka stolice. Pregled šest uzastopnih uzoraka stolice (naspram standardna tri) poboljšava osetljivost tehnike. Za *Cryptosporidium* se koristi modifikacija bojenja po Ziehl-Neelsen-u, no, kod oko 10% pacijenata dijagnoza se može postaviti tek biopsijom tankog creva.

Mikrosporidije se mogu dijagnostikovati različitim tehnikama bojenja, uključujući i bojenje po Giemsa-i, no najsigurnija je elektronsko-mikroskopska potvrda u biopsiskom materijalu. Tehnikama bojenja se u stolici mogu dijagnostikovati još i lamblija, ciklospora i izospora, kao i *E. histolytica*.

U lečenju izosporijaze efikasna je produžena terapija ko-trimoksazolom. Lečenje kriptosporidioze je uglavnom neefikasno, no izvesno poboljšanje se može postići primenom paromomicicina,

azitromicina i klaritromicina. Efikasne kauzalne terapije nema ni za mikrosporidijozu, a poboljšanje se, kod nekih pacijenata, može postići primenom albendazola. Zbog toga je, kod ovih protozoalnih proliva, od posebnog značaja dobra hidracija, dijetetski režim i primena preparata koji smanjuju motilitet creva, kao što je kodein fosfat. Teška anoreksija i "wasting" sindrom, po pravilu prate kriptosporidijozu kod pacijenata sa poodmaklom imunodeficiencijom, označavajući lošu prognozu. Kod nekih pacijenata, kod kojih postoji relativna očuvanost imunskog odgovora, kriptosporidijozu može i spontano da se sanira. U HAART eri je pokazano da imunska rekonstitucija može dovesti do regresije ovih bolesti.

Više je uzročnika enterokolilisa kod obolelih od AIDS-a. Akutnu dijarealnu bolest tipa enterokolitisa ili proktokolitisa, a ređe sliku hronične zapaljenske bolesti creva, mogu da izazovu bakterije, kao što su *Salmonella*, *Shigella* i *Campylobacter*. Ponekad se sreće i bakterijskim toksinom izazvan kolitis (*C. difficile*), posle dugotrajne primene antibiotika. Redi uzročnik kolitisa može bili kriptosporidijum, kada bolest nije praćena malapsorpcijom, potom adenovirus, i mikobakterije.

Najznačajniji uzročnik kolitisa je CMV. Bolest se odlikuje subakutnim ili hroničnim intermitentnim tokom, sa učestalom i ne uvek krvavo-sluzavim stolicama, bolom i napetošću trbuha, izraženom bolnom osetljivosću na palpaciju i infektivnim sindromom. Kod teških slučajeva moguće su i perforacije i akutni abdomen, ali bolest može proticati i sa mnogo blažim simptomima. Važno je istaći da se cilomegalovirusna bolest javlja tek u poodmakloj imundeficienciji, kada je apsolutni broj CD4+ ćelija ispod $100/\text{mm}^3$. Zbog toga je citomegalovirusna bolest loš prognostički pokazatelj.

Kriterijumi za dijagnozu CMV kolitisa su endoskopski nalaz erozivnog ili ulcerativnog zapaljenje sluzokože i dokaz o prisustvu CMV-a u leziji (uz pomoć neke od mnogobrojnih tehnika). Kultura virusa ima nizak stepen osetljivosti, dok su hibridizacione tehnike, pak, preosetljive, budući da detekcija virusnog genoma može da znači i latentnu infekciju. S druge strane, hibridizacione tehnike mogu da budu od presudnog značaja za isključenje CMV infekcije. Dijagnostički "zlatni standard" akutne CMV infekcije je histološki dokaz citomegalovirusnih inkluzija. Višestruke biopsije povećavaju osetljivost ove tehnike.

Primena ganciklovira i.v. može dati povoljan terapijski efekat, no on je mnogo manje povoljan nego što je to slučaj kod lečenja retinitisa, uzrokovanih CMV-om. Slično je i sa foskarnetom. U toku su klinička ispitivanja hemoprofilakse i/ili preventivnog lečenja kod pacijenata sa rizikom od CMV bolesti, uz istovremeno ispitivanje najpouzdanih laboratorijskih pokazatelja tog rizika. Za sada postoje ohrabrujući rezultati pravovremene primene peroralnog oblika ganciklovira, kao i i.v. oblika cidofovira, koji se može davati na 7-14 dana.

HIV enteropatija

Kod pacijenata sa upornom dijarealnom bolešću i malapsorpcijom, difrenčijalno dijagnostički dolazi u obzir i HIV. Definicija HIV enteropatije podrazumeva jasne funkcionalne i histološke znake lezije tankog creva, u odsustvu neke od oportunističkih infekcija ili tumora GI trakta. Virusna atrofija i disfunkcija tankog creva (patološki rezultati testova apsorpcije D-ksiloza i PABA itd) osnovne su odlike HIV enteropatije. Patogeneza ove kliničke manifestacije HIV infekcije nije razjašnjena, no, za sada se zna da HIV može da inficira enterocite, enterochromafinske ćelije, kao i crevne makrofage i limfocite, uz tkivni citokinski disbalans. Na izvesnu sumnju i istinsko postojanje ovog kliničkog entiteta ukazuje činjenica da je, sa sve boljom dijagnostikom sekundarnih crevnih infekcija kod AIDS-a, sve manje pacijenata sa HIV enteropatijom.

Tabela 2.
Uzročnici dijareje kod AIDS-a

ENTERITIS SA MALAPSORCIJOM	ENTEROKOLITISI
Kriptosporidijoza	Citomegalovirusna infekcija
Izosporijaza	Kriptosporidijoza
Mikrosporidijoza	<i>M. avium</i> kompleks
<i>M. avium</i> kompleks	<i>M. tuberculosis</i>
HIV	Adcnovirus
	<i>Salmonella sp.</i>
	<i>Shigella sp.</i>
	<i>Campylobacter sp.</i>
	<i>C. difficile</i>

ANOREKTALNA REGIJA

Kod obolelih od AIDS-a, posebno u populaciji homoseksualaca, česti su patološki procesi u anorektalnoj regiji. Pored različitih seksualno transmisivnih bolesti koje mogu imati kliničku sliku proktitisa sličnu kao i kod HIV-negativnih osoba (gonoreja, infekcije hlamidijama), u sklopu HIV-om izazvane imunodeficijencije, herpes virusna infekcija (HSV-2) i papillomavirusna infekcija mogu imati posebne kliničke odlike.

Za razliku od vezikuloznog dermatitisa koji HSV infekcija uzrokuje kod imunokompetentnih osoba, hronične perianalne ulceracije su osnovna odlika genitalnog (perianalnog) herpesa kod imunosuprimiranih. Tada je indikovana produžena terapija aciklovirom; u slučaju rezistencije na aciklovir, indikovan je foskarnet.

Pored ekstenzivnih lezija koje, u sklopu imunodeficijencije, može dati kondiloma acuminata u anogenitalnoj regiji, neki podtipovi papilomavirusa imaju ulogu kofaktora u karcinogenezi, odnosno razvoju karcinoma anusa (karcinom skvamoznih ćelija).

HEPATOBILIJARNI TRAKT

Kod pacijenata sa HIV infekcijom, a posebno u terminalnoj fazi bolesti, česti su poremećaji jetrine funkcije. Oni mogu biti posledica same HIV bolesti i/ili hepatotoksičnog efekta lekova, ili je u pitanju hronični virusni hepatitis, koji se razvija paralelno sa HIV infekcijom. Hronični virusni hepatitisi B, D i C su česti kod HIV-om inficiranih, budući da je njihov epidemiološki model isti kao i kod HIV infekcije; kod nekih pacijenata je hronični hepatitis prethodio HIV infekciji.

Kod pacijenata sa poremećenom jetrinom funkcijom, uglavnom se mogu razlikovati tri tipa oštećenja: difuzno hepatocellularno oštećenje, granulomatozni hepatitis i sklerozirajući holangids.

Difuzni tip oštećenja jetrinog parenhima se najčešće viđa u sklopu toksičnog hepatitisa izazvanog lekovima, ili je u pitanju hepatitis C i D, a u značajno manjoj meri B hepatitis. Hepatitis C, virusna infekcija, posebno je čest u pojedinim subpopulacijama HIV-om inficiranih, kao što su i.v. uživaoci droga i oboleli od hemofilije (npr. kod kojih je HCV seroprevalenca i do 80%). Nedavno je pokazano da je progresija HIV-om izazvane imunodeficijencije brža kod osoba koje imaju HCV koinfekciju (24). Pretpostavlja se da je razlog ovome indukcija proliferacije CD4+ limfocita HCV-om, posebno u jetrinom tkivu, što dovodi i do ubrzane replikacije HIV-a (koji se replikuje upravo u aktiviranim limfocitima). Takođe je moguće da HCV-om inficirani T limfociti postaju meta citotoksičnih T limfocita, što dovodi do eliminacije čitavih klonova ovih ćelija, slično kao i kod HBV infekcije. S druge strane, hepatitis C ima maligniji tok u kontekstu HIV infekcije. Tako je kod obolelih od AIDS-a upravo terminalna bolest jetre u sklopu HCV hepatitisa čest razlog morbiditeta i mortaliteta, zbog razvoja ciroze jetre i/ili hepatocelularnog karcinoma.

Takođe je važno istaći značaj ispitivanja koinfekcije HIV-om i hepatitis B virusom (HBV), upravo zbog činjenice da je lezija jetre kod HBV infekcije posledica virus specifične citotoksične aktivnosti, a ne citopatogenosti HBV-a *per se*. Tako je pokazano da kod inficiranih HIV-om hronični B hepatitis ima blaži klinički tok, čak se, u toku razvoja HIV-om izazvane imunosupresije, zapažaju i histološki znaci regresije zapaljenskih promena kod hroničnog aktivnog hepatitisa. Naša ispitivanja su pokazala da je većina pacijenata sa histološki potvrđenim hroničnim aktivnim B hepatitism, tokom razvoja HIV bolesti i

imunodeficijencije, uprkos virusološkim pokazateljima aktivne replikacije HBV-a, imala blago povišenu serumsku aktivnost transaminaza i histološku sliku hroničnog septalnog hepatitisa, sa minimalnom inflamatatomom reakcijom na ponovljenoj biopsiji.

Hepatotoksičnost lekova je značajan problem kod HIV-om inficiranih, a teško se može prevenirati zbog neizbežnje terapijske polipragmazije.

Granulomatozni hepatitis, u sklopu HIV bolesti, može biti posledica primene hepatotoksičnih lekova, ili je u pitanju zahvatanje jetrinog parenhima u sklopu diseminovane mikobakterioze, ili kriptokokoze. U našem podneblju je diseminovana *M. tuberculosis* infekcija mnogo češća nego infekcija atipičnim mikobakterijama, za razliku od zapadne hemisfere, gde je *M. avium complex* najčešći uzročnik lezije jetre, u sklopu diseminovane mikobakterioze. Izmenjena histološka slika granulomatoznog hepatitisa, odnosno slika slabo formiranih granuloma, posledica je smanjenog inflamotornog odgovora u sklopu imunodeficijencije.

Kod većine pacijenata tuberkuloza jetre se manifestuje febrilnošću, gubitkom u težini, hepatomegalijom, a ponekad i znacima retroperitonealne limfadenopatije (na nekoj od "imaging" tehnika). Retko se tuberkuloza manifestuje kao fokalna lezija sa hemoragijom. Laboratorijska ispitivanja otkrivaju umereno povišenu aktivnost serumskih transaminaza i povišenu aktivnost alkalne fosfataze i gamma-glutamil transpeptidaze. Kod većine pacijenata postoje i jasni pokazatelji afekcije drugih organskih sistema, dok se, kod manjeg broja, do dijagnoze dolazi tek biopsijom jetre.

Bolest bilijarnog stabla je najčešće povezana sa oportunističkim infekcijama - crevnom kriptosporidijozom, mikrosporidijozom i CMV infekcijom i ima odlike sklerozirajućeg holangitisa. Bolest karakteriše teško opšte stanje, febrilnost, bol u gornjem desnom kvadrantu abdomena, progresivna holestaza. Ehosonografski i CT pregled abdomena, kao i endoskopska retrogradna ispitivanja obično otkrivaju višestruka mesta dilatacije i suženje intra i ekstrahepatičnih žučnih puteva, sve do periampulame regije, kao i ulceracije mukoze. Bolest ima izrazito lošu prognozu.

Primarni limfom bilijarnog stabla je retka lokalizacija ovog oportunističkog tumora u sklopu AIDS-a, no, opisana je fokalna stenoza duktusa hepatikusa ove etiologije, koja radiografski imponuje kao Klatskinov tumor ili sklerozirajući holangitis.

PANKREAS

Afekcija pankreasa u toku HIV bolesti može biti posledica različitih diseminovanih oportunističkih infekcija (CMV, kriptosporidioza, mikobakterioze) i tumora (KS i limfom), što se obično otkrije tek postmortalno. Pankreatitis, kao posledica primene pojedinih lekova, uključujući i neke nukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze, potom pojava dijabetes melltusa posle primene pentamidina i nekih anabolnih steroida, pa i proteaznih inhibitora, takođe mogu predstavljati značajan klinički problem.

LITERATURA

1. Sulkowski MS, Chaisson RE; Gastrointestinal and hepatobiliary manifestations of human immunodeficiency virus infection; U: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (edit): Mandel, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases; Fourth Edition; Churchill Livingston; New York; 2000; 1426-1432
2. Kotler DP; Gastrointestinal manifestations of human immunodeficiency virus infection; U: De Vita V, Hellman S, Rosenberg SA (edit); AIDS- Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention; Fourth Edition; Lippincott; Philadelphia; 1997; 365-91
3. Lu SS; Pathophysiology of HIV-associated diarrhea; Gastroenterol Clin Nor Am; 1997; 26: 175-189
4. Cello P; Gastrointestinal manifestations of AIDS; U: Sande MA, Volberding PA (edit); The medical management of AIDS; Fourth Edition; W.B. Saunders and Comp; Philadelphia; 1995; 241-60
5. Jevtović Đ; Sindrom stečene imunodeficijencije (AIDS), bolest i gastrointestinalnog trakta; Gastroenterohepatol Arh; 1987; 6: 72-5
6. Greenspen JS, Greenspen D; Oral complications of HIV infection; U: Sande MA., Volberding PA (edit); The medical management of AIDS; Fourth Edition; W.B. Saunders and Comp; Philadelphia; 1995; 224-40
7. Jevtović Đ; Prognostički značaj pojednih oportunističkih infekcija za razvoj HIV bolesti; Doktorska disertacija; Beograd; 1992.
8. Robinson PG; The oral manifestations of HIV infection; Inter J STD & AIDS 1997; 8: 668-74

9. Kaplan LD, Northfelt DW; Malignances associated with AIDS; U: Sande MA, Volberding PA (edit); The medical management of AIDS; Fourth Edition; W.B. Saunders and Comp; Philadelphia; 1995; 555-90
10. Brmbolić B, Jevtović Đ, Ranin J, et al; Esophagitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS); Diagnosis and treatment; Arch Gastroenterohepatol; 1993; 12: 97-100
11. Gazzard BG, Sharpstone D; Management of diarrhea in HIV infection; AIDS; 1995; 9 (suppl. A): S213-19
12. Lake-Barker G, Ljuadros E, Beidas S, et al; Gastric secretory failure in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), Ann Intern Med: 1988; 109: 502-4
13. Ranin J, Salemović D, Brmbolić B, Misić S, Jevtović Đ; Cryptosporidial enteritis in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) in Yugoslavia; Arch Gastroenterohepatol; 1996; 16: 2-4, 200-205
14. Schneiderman Đ, Arenson DM, Cello JP, et al; Hepatic disease in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS); Hepatology 1987; 7: 925-30
15. Brmbolić B, Jevtović Đ, Salemović D, et al; The correlation between activity of chronic aggressive hepatitis B and progression of HIV- infection; Roman J Gastroenterol; 1996; 5: 5-8
16. Piroth L, Duong M, Ljuanlin C, et al; Does hepatitis C coinfection accelerate clinical and immunologic evolution of HIV-infected patients?; AIDS; 1998; 12: 381-388
17. Brmbolić B, Jevtović D, Salemović D, et al; Indications for percutaneous liver biopsy in patients with hepatomegaly and human immunodeficiency virus infection; Experience on 120 cases; Roman J Gastroenterol; 1997; 6: 75-80

18. Boričić I, Begić-Janeva A, Brmbolić B, et al; Patohistološka slika oportunističkih infekcija u jetri pacijenata inficiranih virusom humane imunodeficijencije (HTV); Acta Infectol; Yugoslav; 1997; 2: 25-34
19. Brmbolić B, Boricić B, Salemović D, Jevtović Đ, et al; Focal tuberculosis of the liver with local hemorrhage in a patient with acquired immunodeficiency syndrome; Liver; 1996; 16: 218- 20
20. Podbielski FJ, Pearsall GF, Nelson DG, et al; Lymphoma of the extrahepatic biliary ducts in acquired immunodeficiency syndrome; Amer Surg; 1997; 63: 807-10

HIV INFEKCIJA

NEUROLOŠKE MANIFESTACIJE U TOKU INFEKCIJE VIRUSOM HUMANE IMUNODEFICIJENCIJE

Jovan Ranin

HIV infekcija je često komplikovana različitim oboljenjima centralnog (CNS) i perifernog nervnog sistema (PNS). Smatra se da oko 10% HIV-om inficiranih osoba ima neku od neuroloških manifestacija kao prvu bolest koja označava progresiju HIV infekcije u sindrom stečene imunodeficijencije (AIDS). Istovremeno je pokazano da 85% pacijenata sa HIV infekcijom ima, u obduktijskom nalazu, histopatološke promene u CNS-u.

Infekcija HIV-om, sama po sebi, može uzrokovati određene neurološke bolesti, na primer AIDS demenciju kompleks. Ostale neurološke bolesti su sekundarna komplikacija HIV infekcije i javljaju se zbog izražene izazvane imunodeficijencije, a posledica su reaktivacije latentnih infekcija neurotropnim oportuinističkim agensima.

Patofiziološki i patogenetski procesi neuroloških oboljenja su često determinisani poremećajem imunske funkcije, koji je različit u zavisnosti od stadijuma HIV infekcije. Prema tome, neurološke bolesti se, prema vremenu ispoljavanja u toku HIV infekcije, mogu podeliti na rane i kasne neurološke manifestacije.

RANE NEUROLOŠKE BOLESTI U TOKU HIV INFEKCIJE

Rano u toku HIV infekcije, virus u inficiranim monocitima/makrofagima, putem krvi, dospeva u CNS, gde inficira makrofage, mikrogliju, astrocite i endotelne ćelije mozga. Prema ovoj hipotezi "trojanskog konja", ključnu ulogu u ovom procesu ima hematoencefalna barijera. Monocitni hemoatraktni protein ("monocyte chemoattractant protein" - MCP) i drugi hemokini, koje produkuju

astrociti i mikroglijalne ćelije, regulišu migraciju mononuklearnih ćelija iz perifeme krvi kroz hematoencefalnu barijeru. Takođe, smatra se da inflamatori citokin, faktor tumorske nekroze (tumor necrosis factor, TNF), pospešuje migraciju HIV-om inficiranih mononuklarnih ćelija, kroz hematoencefalnu barijeru, u CNS. Pored toga, ovi autori su pokazali pojačanu ekspresiju molekula vaskularne ćelijske adhezije ("vascular cell adhesion molecule" - VCAM) na endotelnim ćelijama krvnih sudova mozga, što pospešuje migraciju HIV-om inficiranih mononukleranih ćelija, iz periferne krvi, u CNS.

Opisani mehanizmi infekcije mikroglije i makrofaga CNS-a najčešće nisu dovoljni za nastanak neurodegenerativnih promena. Smatra se da, tek u uznapredovaloj HIV infekciji, određeni faktori imunske disregulacije izvan CNS-a, kao što su povećana ekspresija aktivacijskih molekula, CD16 i CD69 na cirkulišućim mononuklearnim ćelijama, uz poremećaj funkcije hematoencefalne barijere, mogu pokrenuti brojne neurotoksične procese. Međutim, cirkuiisući virus ili proteini omotača virusa mogu, takođe, izazvati oštećenje hematoencefalne barijere u toku viremične faze primarne infekcije. S obzirom na to, u ranoj fazi sistemske HIV infekcije, u stadijumima primarne HIV bolesti i asimptomatske HIV infekcije, mogu se, istina retko, ispoljiti ozbiljni neurološki poremećaji.

NEUROLOŠKE KOMPLIKACIJE U TOKU AKUTNE HIV INFEKCIJE

Neurološke manifestacije se mogu javiti nekoliko nedelja posle prodora HIV-a u organizam, odnosno u toku akutne HIV infekcije. Tada su posledica inicijalne replikacije HIV-a u mikroglijalnim ćelijama CNS-a, do koje dolazi simultano sa razvojem sistemske HIV infekcije. Učestalost ovih komplikacija je različita i iznosi od 8% za encefalopatije i neuropatije do vise od 45% za nespecifične manifestacije, kao što je glavobolja. Neurološke manifestacije u toku primoinfekcije mogu bili udružene sa bolešću tipa infektivne mononukleoze, ili se javljaju samostalno, bez sistemskih simptoma i znakova.

Neurološke komplikacije u toku akutne HIV infekcije se ispoljavaju postepeno, imaju subakutni tok i mogu poprimiti formu fokalnog ili difuznog encefalitisa, kao i leukoencefalopatije, meningitisa, ataksije, mijelopatije i različitih poremećaja PNS-a. Nalazi u cerebrospinalnoj

tečnosti (CST) u toku pomenulih bolesti su najčešće nespecifični i pokazuju blagu pleocitozu sa predominacijom limfocila i umerenu hiperproteinorahiju, dok je nalaz kompjuterizovane tomografije (CT) bez patoloških promena. Bolesti PNS-a se mogu javiti samostalno ili udruženo sa bolestima CNS-a, najčešće, u vidu kranijalne neuropatije ili brahijalne pleksopatije. Simptomi i znaci neuroloških komplikacija u toku akutne HIV inlekcije se, najčešće spontano povlače u toku nekoliko nedelja, iako kod malog broja pacijenata sa encefalitisom može dugo perzistirati kognitivni deficit.

NEUROLOŠKE KOMPLIKACIJE U TOKU "ASIMPTOMATKSE" FAZE HIV INFKECIJE

Ispoljavanje neuroloških bolesli u asimplomalskoj fazi HIV infekcije je izrazito retko, ali već u toj ranoj fazi postoje biološki pokazatci HIV infekcije u CNS-u. Rezultati pojedinih studija ukazuju na patološke nalaze u CST-i kod HIV pozitivnih osoba, bez neuroloških simptoma. Registrovane su pleocitoza, proteinorahija i povišen nivo imunoglobulina. Takođe, pojedini autori su u asimptomatskoj fazi HIV infekcije pokazali da je moguće izolovati HIV iz CST-e, uz intratekalnu sintezu anti-HIV antitela. Ovi rezultati potvrđuju da se rano, u toku sistemske infekcije, odvija i infekcija CNS-a, sa lokalnim specifičnim imunskim odgovorom, što se nastavlja i u toku asimptomatskog perioda, bez vidljivih znakova neurološkog oboljenja.

Od retkih neuroloških komplikacija latentne HIV infekcije najčešća je demijelinizirajuća neuropatija. Ona može imati subakutni tok, kada podseća na Guillain-Barre sindrom, a može imati i kliničku sliku hronične inflamatorne demijelinizirajuće polineuropatije. Kao i kod osoba koje nemaju HIV infekciju, razvoj demijelinizirajućih polineuropatija u asimptomatskoj fazi HIV infekcije se objašnjava autoimunskim patogenetskim mehanizmima (11). U toku klinički latentne faze hronične HIV infekcije, oštećenje imunske regulacije podrazumeva i poliklonsku stimulaciju humoralnog dela imunskog odgovora i hipergamaglobulinemiju. Tako, u ovom stadijumu HIV infekcije, dominiraju autoimunski fenomeni nad oportunističkim infekcijama. Naime, pojava oportunističkih infekcija je posledica teško oštećenog celularnog imunskog odgovora, do koga dolazi kasnije, u toku razvoja HIV infekcije. Ovo može biti potkrepljeno činjenicom da se demijelinizirajuće polineuropatije ispoljavaju u isto vreme kada i druge autoimunske manifestacije, kao što su idiopatska trombocitopenija i sindrom sličan sistemskom lupusu. Klinička slika se odlikuje pojavom progresivne slabosti ekstremiteta, odsustvom miotatskih refleksa i diskretno narušenim senzibilitetom, uz blagu pleocitozu i hiperproteinorahiju. Tretman HIV-om inficiranih bolesnika sa demijelinizirajućom polineuropatijom podrazumeva primenu plazmafereze, imunoglobulina za intravensko davanje i, u pojedinim

slučajevima, kortikosteroidnu terapiju. Ishod ove neurološke komplikacije u toku HIV infekcije može bili nepovoljniji u odnosu na ishod slične bolesti kod osoba koje nemaju i HIV infekciju, ali je, s druge strane, moguć i spontani oporavak.

Izuzetno retko, u toku asimptomatske HIV infekcije, može se ispoljiti sindrom sličan multiplo-sklerozi. Iako objavljeni slučajevi ovog sindroma u toku HIV infekcije mogu predstavljati pojavu dve nezavisne bolesti, verovatnija je pretpostavka da je sindrom sličan multiplo-sklerozi, kao i demijelinizirajuće neuropatijske, posledica autoimunskih mehanizama izazvanih HIV-om. Klinička slika ovog shidroma ima odlike multiplo-skleroze kod HIV seronegativnih bolesnika. Za lečenje se koriste kotikosteroidi, ali je ishod nepovoljniji, u odnosu na ishod multiplo-skleroze kod pacijenata koji nemaju HIV infekciju.

KASNE NEUROLOŠKE BOLESTI U TOKU HIV INFEKCIJE

U poodmakloj HIV infekciji, kada dolazi do smanjenja broja CD4 limfocita i izražene imunodeficijencije, posebno celularnog imunskog odgovora, nervni sistem postaje veoma podložan različitim oštećenjima. U ovoj fazi HIV infekcije, neurološke komplikacije se mogu javiti na svim nivoima nervnog sistema, što podrazumeva: meninge, moždani parenhim, kičmenu moždinu i perifeme nerve.

MENINGITIS

U toku poodmakle, hronične, HIV infekcije, često se javljaju oboljenja moždanih ovojnica sa simptomima meningealnog sindroma, među kojima dominira glavobolja. S druge strane, glavobolja se može javiti i kod pacijenata sa hroničnom HIV infekcijom koji nemaju meningitis. Iako se glavobolja može javiti i u sklopu drugih manifestacija u toku HIV infekcije, kod svih pacijenata sa glavoboljom, a posebno kod onih sa brojem perifernih CD4+ limfocita manjim od $200/\text{mm}^3$, neophodno je, u diferencijalnoj dijagnozi, razmatrati meningitis.

Aseptični menigitis

Iako se može javiti u periodu akutne HIV bolesti, aseptični menigitis se češće javlja u kasnoj fazi HIV infekcije kod pacijenata sa umerenom imunodeficiencijom (broj CD4 limfocita 200 - 500/mm³) i bez drugih simptoma vezanih za HIV infekciju. Smatra se da je u osnovi patogeneze direktna infekcija leptomeningea HIV-om, obzirom da se u CST-i pacijenata sa aseptičnim međiingitisom može izolovati ovaj virus, a ne i drugi neurotropni mikroorganizmi.

Tok bolesti može biti akutni i hronični. Kliničkom slikom dominira meningealni sindrom, koji je obično sa izraženijim simptomima kod akutnog oblika, a tok bolesti može biti komplikovan parezom kranijalnih nerava (V, VII i VIII). Pregled CST pokazuje nespecifičan patološki nalaz u vidu blage mononukleame pleocitoze, lake hipoglikorahije i hiperproteinorahije. Antiretrovirusni lekovi nemaju posebnog uticaja na tok aseptičnog menigitisa, ali je bolest sama po sebi, najčešće, benignog toka, sa povoljnim ishodom.

Kriptokokni menigitis

Najznačajnija meningealna infekcija kod pacijenata sa AIDS-om uzrokovana je gljivicom *Cryptococcus neoformans*, sa prevalencijom 5-10%. Prirodni rezervoari ove gljivice su golubovi i druge ptice iz čijih sekreta, koji kontaminiraju zemljište, aerogenim putem može dospeti u respiratomi trakt čoveka. Meningitis se može ispoljiti i kod imunokompetentnih, ali je češći kod imunodeficitnih osoba. Nastaje hematogenom diseminacijom posle, obično asimptomatske, plućne infekcije.

Bolest se ispoljava kao subakutni ili hronični menigitis, praćen intenzivnom glavoboljom, povišenom temperaturom i poremećajem svesti. Obzirom da se kriptokokoza kod oboljevih od AIDS-a manifestuje u terminalnom stadijumu HIV infekcije, koga karakteriše teška imunodeficiencija i inflamatomi, odgovor je slabo izražen. Zbog toga, znaci meningealnog sindroma mogu biti slabije ispoljeni ili, čak, odsutni. Tako, ukočenost vrata često nije prisutna, a ostali meningealni znaci mogu biti pozitivni tek kasno u toku razvoja kriptokoknog menigitisa. Prema tome, simptomi, kao što su uporabljiva glavobolja ili nejasna febrilnost, sami po sebi su indikacija za lumbalnu punkciju radi pravovremenog postavljanja dijagnoze, jer u suprotnom dolazi do poremećaja svesti i tada bolest ima lošu prognozu.

Dijagnoza se zasniva na mikrobiološkim analizama CST-i. Kriptokokus se lako i brzo može detektovati pregledom direktnog preparata sedimenta CST-i, obojenog tušem ("Indian ink"), ali ova metoda nije dovoljno senzitivna. Za indirektnu dijagnozu koristi se lateks aglutinacioni test na kriptokokni polisaharidni antigen, koji ima visoku specifičnost i senzitivnost. Definitivna dijagnoza se postavlja izolacijom gljivice iz CST-i na selektivnoj podlozi, u roku od 7 do 15 dana. Pregled CST-i daje nespecifične nalaze, kao što su blaga mononukleamu pleocitoza, diskretna hiperproteinorahija i hipoglikorahija, a rezultati mogu biti i u granicama normalnih vrednosti. Kompjuterizovana tomografija (CT) i magnetna rezonanca (MRI) obično ne otkrivaju patološke promene, osim retko, u slučaju kriptokokoma.

Lečenje kriptokoknog meningitisa podrazumeva intravensku primenu amfotericina B (AmB) u dozi od 0,7 mg/kg/dan, samostalno ili istovremeno sa flucitozinom 150 mg/kg/dan, u trajanju od 6 do 8 nedelja, ili do ukupne doze AmB od 2,5 g. Navedena terapijska dnevna doza se podiže postepeno (prvog dana lečenja 0,15 mg/kg/dan), s obzirom na mijelotoksičnost i nefrotoksičnost ovog leka. Posle dve nedelje inicijalne terapije AmB-om, ili po regresiji febrilnosti, glavobolje i povraćanja, lečenje se može nastaviti peroralnom upotrebom flukonazola, u dnevnoj dozi od 400mg, do završetka osmonedeljnog lečenja ili do negativnog nalaza kriptokoknog antiga u CST-i. Flukonazol, 400 mg/dan, može biti lek izbora od početka lečenja kod pacijenata sa "blažim" tokom bolesti. Zbog mogućnosti recidiva kriptokoknog meningitisa, po završetku indukcione terapije, u trajanju od 6 do 8 nedelja, nastavlja se terapija održanja flukonazolom u dozi od 200mg/dan, do postizanja imunske rekonstitucije visoko potentnom antiretrovirusnom terapijom (HAART), odnosno, dok se ne postigne broj CD4 limfocita veći od 200/mm³.

Tek je primena HAART-a značajno uticala na ishod ove teške oportunističke infekcije. Naime, sa imunskom rekonstitucijom moguće je sprečiti recidive kriptokoknog meningitisa.

Tuberkulozni meningitis

Tuberkulozni meningitis je česta manifestacija imunodeficijencije u zemljama u razvoju, odnosno, u populaciji sa visokom prevalencom latentne *Mycobacterium tuberculosis* infekcije. Tuberkulozni meningitis

se može ispoljiti u okviru teške primarne diseminovane (milijarne) tuberkuloze ili, što je češće, manifestacija je reaktivacije latentne infekcije.

Ako do reaktivacije latentne infekcije dolazi relativno rano u razvoju HIV-om izazvane imundeficijencije, dok je inflamalorni odgovor još očuvan, klinička slika i nalaz u CST-i biće slični kao kod HIV negativnih osoba. Sa poodmaklom imundeficijencijom, tuberkulozni meningitis ima indolentniji tok, sličan onome kod kriptokoknog meningitisa, a citološki i biohemski nalazi u CST-i su minimalno izmenjeni. Dijagnoza se postavlja izolacijom *M. tuberculosis* na Löwenstein podlozi, a, prethodno, od koristi može biti identifikacija acidorezistentnih bacila u direktnom preparatu CST-i, bojenom po Ziel-Neelsenu. Kod pacijenata sa subakutnim meningitisom, kod kojih je isključen kriptokokni meningitis, u našim uslovima je indikovana empirijska antituberkulozna terapija, dok se ne dobije nalaz kulture CST-i. U isto vreme, važno je tragati za simptomima i znacima diseminovane tuberkuloze, koji još sigurnije ukazuju na moguću eliologiju meningitisa.

Lečenje tuberkuloznog meningitisa traje 6-9 meseci, pri čemu se koriste najmanje tri leka u isto vreme (izoniazid 5 mg/kg/dan, sa maksimalnom dnevnom dozom od 300mg, rifampicin 10mg/kg/dan, maksimalno do 600mg/dan i pirazinamid 15 - 30 mg/kg/dan, maksimalno do 2g/dan, etambutol 15 - 25 mg/kg/dan, maksimalno do 1600mg/dan ili streptomycin 15mg/kg/dan, maksimalno do 1g/dan), uz postepenu redukciju terapije. Posle dvomesečne trojne ili četvorne terapije, nastavlja se sa izonijazid + rifampicin do ukupno 6-9 meseci. Poslednjih godina sve je učestaliji problem rezistencije *M. tuberculosis* na postojeće amtituberkulotike, što je uslovljeno nepravilnim izborom lekova i njihovim neadekvatnim doziranjem. Pored toga, problem može predstavljati i izbor antituberkuloznih lekova kod pacijenata koji primaju HAART, obzirom na neželjene farmakokinetske efekte interakcije rifampicina i proteaznih inhibitora. Ishod lečenja je najčešće povoljan, osim u slučajevima multirezistentnog soja *M. tuberculosis*, kada prognoza može biti loša.

Druge vrste meningitisa

Zahvatanje moždanica u trećem stadijumu sifilisa, kod osoba sa HIV infekcijom, može imati formu akutnog meningitisa ili meningovaskularnog sifilisa. Infekcija HIV-om može izmeniti prirodni tok neurosifilisa, te se meningovaskulami sifilis javlja češće i ranije posle primoinfekcije s *Treponeme pallidum*. Citološki i biohemički nalaz u CST-i, kod pacijenata sa pozitivnim serološkim testovima na lues, nema dijagnostički značaj, obzirom da slične patoloske promene u CST-i izaziva i sama HIV infekcija. Kod seropozitivnih na *T. pallidum*, koji imaju i pozitivna specifična antitela u CST, preporučuje se primena visokih doza kristalnog penicilina ili ceftriakson 1 gr. i.v, tokom 10 dana.

Drugi uzročnici meningitisa kod pacijenata obolelih od AIDS-a su retki. Sistemski limfom u toku HIV infekcije može se sekundarno proširiti u CNS i zahvatiti moždanice, što je praćeno izrazitim povećanjem intrakranijalnog pritiska. Limfomatozni meningitis se najčešće karakteriše pojavom glavobolje i pareze kranijalnih nerava. Gnojni meningitis je obično komplikacija sepse, često, jatrogenog porekla. *Lysteriu monocytogenes* meningitis se opisuje u literaturi, ali je izuzetno redak.

FOKALNE LEZIJE MOZGA

U toku poodmakle HIV infekcije česta je pojava oboljenja mozga sa fokalnim znacima, koji se javljaju uz febrilnost, glavobolju i poremećaj stanja svesti, ili bez njih. Najčešći uzročnici fokalnih oboljenja mozga su toksoplazmozni encefalitis (TE), progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML) i primarni limfom CNS-a (PLCNS), dok su ostale oportunističke infekcije, i cerebrovaskularna RNK oboljenja, ređe uzrok fokalni lezija CNS-a. Pri razmatranju dijagnoze fokalne lezije mozga neophodno je imati u vidu razlike u kliničkoj prezentaciji i neuroradiološkim karakteristikama pomenutih bolesti (*tabela 1*), a u nekim slučajevima je, za postavljanje dijagnoze, neophodno pratiti efekat empirijski sprovedene antitoksoplazmozne terapije ili uraditi biopsiju mozga.

Tabela 1.
*Kliničke i neuroradiolske karakteristike tokalnih bolesli
 mozga u toku AIDS-a*

FOKALNA BOLEST MOZGA			
	TE*	PLCNS-a**	PML***
period razvoja	dani	dani/nedelje	nedelje
stanje svesti	poremećena	promenljivo	očuvana
visoka	često	NE	NE
broj lezija	multiple	jedna/dve	multiple
tip lezija	kružna	nepravilna	nepravilna
vezivanje	DA	slabo	NE
kompresivni	DA	DA	NE
lokalizacija lezije	bazalne ganglije korteks	paraventrikularno bela masa	subkortikalno bela masa

*TE - toksoplazmozni encefalitis

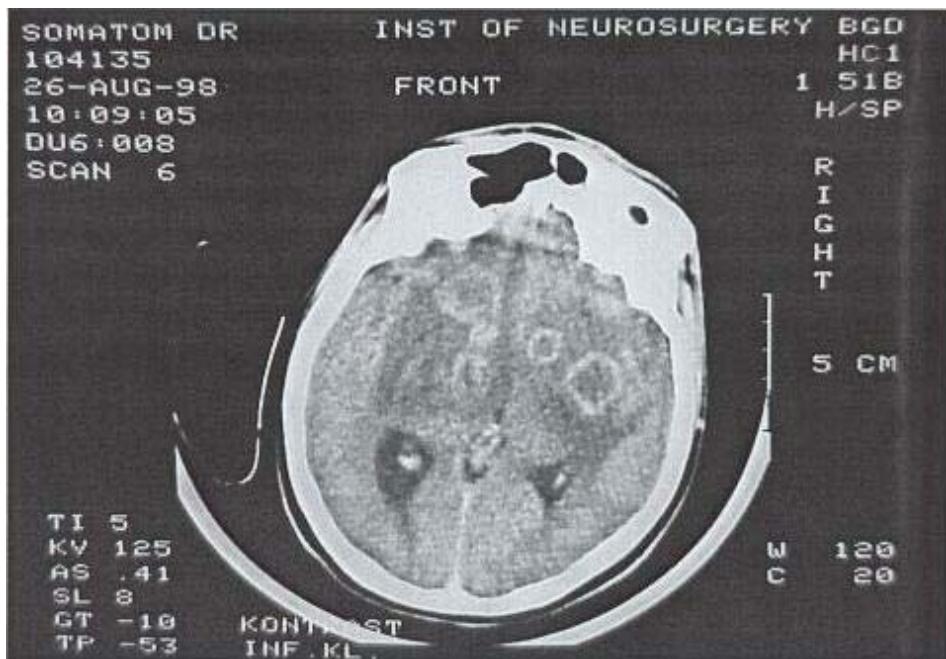
**PLCNS-a - primarni limfom mozga

***PML - progresivna multifokalna leukencefalopatija

Vremenski period u kome se razvija bolest sa fokalnom simptomatologijom je od posebnog značaja za postavljanje dijagnoze. Tako, iznenadni početak i akutni tok govori u prilog cerebrovaskularnog oboljenja, dok postepen razvoj bolesti upućuje na oportunističke infekcije, ili neoplazme CNS-a. Pacijenti oboleli od AIDS-a mogu imati tranzitorne ishemije ili čak "moždani udar" sa posledičnim oštećenjima mozga. Većina tih cerebrovaskularnih bolesti, u toku AIDS-a, imaju povoljan ishod.

Najčešće fokalne bolesti mozga imaju subakutni tok, od kojih se najbrže razvija TE (nekoliko dana), najsporije PML (nekoliko nedelja), a tok PLCNS-a je negde između navedenih perioda. Pomenute fokalne bolesti mozga praćene su sličnim tipom neurološkog poremećaja, ali se razlikuju u drugim kliničkim osobinama. Tako, u toku TE, pored fokalnih neuroloških znakova, javljaju se simptomi i znaci infektivnog sindroma i povišenog intrakranijalnog pritiska: febrilnost, glavobolja i

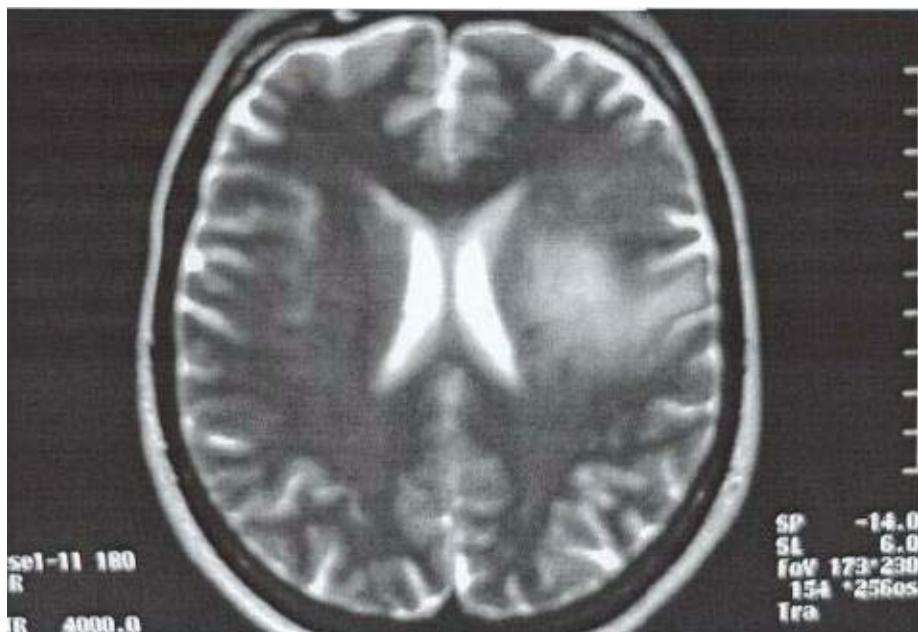
poremećaj svesti, od konfuznosti do sopora i kome. Nasuprot tome, PML je degenerativna bolest koja za patohistološki supstrat ima demijelinizaciju, sa vrlo slabo izraženim inflamatornim odgovorom i odsustvom perifokalnog edema, te u kliničkoj slici nisu prisutni febrilnost i poremećaj svesti. Kod pacijenata sa PLCNS-a infektivni sindrom je slabije izražen, a do poremećaja svesti dolazi ukoliko je u pitanju vrlo ekspanzivna lezija, sa lokalizacijom duboko u frontalnoj regiji, ili paraventrikulomo.



*Slika 1.
Multifokalni toksoplazmnozni apsesi mozga*

Poseban diferencijalno-dijagnostički značaj imaju neuroradioloske tehnike - CT i MRI, obzirom da, uz primenu kontrasta, mogu da prikažu morfologiju i karakter fokalne lezije u moždanom parenhimu, pri čemu je MRI tehnika osetljivija (*tabela 1*). Multifokalne lezije u korteksu i/ili u dubokim strukturama (thalamus, bazalne ganglike), sa perifokalnim edemom i pojačanim vezivanjem kontrasta, obično prstenasto oko lezije,

upućuje na dijagnozu TE (*slika 1*). Nalaz jedne ili dve fokalne lezije u dubokim moždanim strukturama, paraventrikularno, CT ili MRI tehnikom, sa manje intenzivnim vezivanjem kontrasta, upućuje na dijagnozu PLCNS-a. Izgled fokalnih lezija na neuroradiološkim snimcima, u toku PML-a, bitno se razlikuje od prethodno opisanih, pri čemu MRI tehnika, zbog veće senzitivnosti, ima prednost. U relaksacionom T2 vremenu, na snimku MRI tehnikom, kod pacijenata sa PML, zapažaju se neekspanzivne multifokalne lezije u beloj masi mozga, bez perifokalnog edema, koje ne vezuju kontrast (*slika 2*).



Slika 2.

Paraventrikularna zona demijelinizacije u levoj hemisferi mozga kod pacijenta sa progresivnom multifokalnom leukoencefalopatijom (PML)

Biopsija mozga se retko koristi u kliničkoj praksi u cilju postavljanja definitivne dijagnoze fokalne lezije mozga. Najčešće je ova invazivna dijagnostička procedura indikovana u situacijama kada, na osnovu kliničkih i neuroradioloških karakteristika, nije moguće diferencijalno-dijagnostički razgraničiti TE i PLCNS-a. U takvim situacijama, pre biopsije mozga, savetuje se empirijsko lečenje antitoksoplazmomnom

terapijom, obzirom da je kod obolelih od AIDS-a TE mnogo češća dijagnoza. Povoljan odgovor na antitoksoplazmoznu terapiju, koji se vidi već posle 2-3 nedelje, govori u prilog toksoplazmoze. U slučaju nepovoljnog odgovora, indikovana je biopsija mozga radi definitivne dijagnoze PLCNS-a.

Toksoplazmozni encefalitis

Jedna od najčešćih oportunističkih infekcija CNS-a, kod bolesnika sa AIDS-om, je TE. Prevalenca ovog neurološkog oboljenja u populaciji pacijenata sa AIDS-om je različita i zavisi od prokuženosti celokupne populacije jedne geografske regije protozoom *Toxoplasma gondii*, a u Jugoslaviji iznosi 6-9%. Manifestacija TE je posledica imuno-deficijencije, izazvane HIV infekcijom. Zapažena je korelacija između broja CD4 limfocita i rizika od (TE), te se ovo oboljenje, najčešće javlja kod pacijenata sa brojem CD4 limfocita manjim od 100/mm³. Kod pacijenata sa tako izraženom imunodeficijencijom, i koji su još seropozitivni na *T. gondii*, primenjuje se primaRNK profilaksa, u cilju sprečavanja kliničke manifestacije TE. Najčešće se u tu svrhu koristi trimetoprim-sulfametoksazol 160/800 mg dnevno ili 3 puta nedeljno.

U kliničkoj slici cerebralne toksoplazmoze, pored febrilnosti i glavobolje, dominiraju fokalni neurološki znaci: hemipareza, afazija, lezije kranijalnih nerava, homonimna hemianopsija i konvulzije, što zavisi od lokalizacije lezije. U dijagnostičkom postupku je neophodno, neuroradiološkim pregledima, isključiti ostale neurološke manifestacije sa fokalnom simptomatologijom. U tom smislu može pomoći serološka analiza, odnosno detekcija antitela na *T. gondii* u IgG klasi. Obzirom da se bolest razvija kao posledica reaktivacije latentne infekcije, titar IgG antitela u serumu je retko negativan, posebno kada se radi do najmanjih razblaženja seruma. Tako, pozitivan titar čini dijagnozu TE verovatnjom. Iako ima slučajeva cerebralne toksoplazmoze i među seronegativnim na *T. gondii*, negativan nalaz specifičnih antitela ipak ima negativni prediktivni značaj.

Osnovni lek u lečenju ovog neurološkog oboljenja je pirimetamin, snažni inhibitor dihidrofolat reduktaze. S obzirom na sinergističko dejstvo sa sulfadiazinom i klindamicinom, standardnu terapijsku shemu čini pirimetamin, sa jednim od ova dva leka, i efikasnost tih kombinacija je približno ista. Antitoksoplazmozna terapija je udružena i sa visokom

incidencem toksičnosti. Posebno je značajno mijelosupresivno dejstvo pirimetamina, sa razvojem trombocitopenije, granulocitopenije i megaloblastne anemije. Za prevenciju i lečenje ove vrste mijelotoksičnosti koristi se leukovorin kalcijum. Antitoksoplazmoznom terapijom se ne može eliminisati uzročnik, te su mogući recidivi. S obzirom na to, posle uspešne indukcione faze lečenja TE, neophodno je sprovoditi sekundamu profilaksu (terapija održanja), dok se uz HAART ne uspostavi imunska rekonstitucija. Najčešće se koristi pirimetamin 25-50 mg/dan, u kombinaciji sa sulfadijazinom 500-1000mg/6 sati ili klindamicinom 300-450/6-8 sati.

Toksoplazmozni encefalitis je jedna od oportunističkih infekcija CNS-a za koju ne postoji dovoljno efikasna terapija. Ovome u prilog govori visoka smrtnost od ove bolesti, kao i relativno kratko vreme preživljavanja posle TE. S druge strane, za sada nije u potpunosti jasno od kakvog je značaja imunska rekonstitucija postignuta primenom HAART-a za dalji tok TE. Imajući u vidu značaj imunskih mehanizama u patogenezi TE, opisano je da primenom HAART-a, i oporavkom specifičnog imunskog odgovora na toksoplazmu, može da dođe i do intenziviranja inflamatome reakcije. Rezultati naših islraživanja takođe ukazuju na lošu prognozu TE, kao i na povoljan uticaj HAART-a na ishod ove bolesti. U eri pre HAART-a, smrtnost je bila 43,7%, dok je prosečno vreme preživljavanja posle akutne faze bolesti bilo 20 nedelja. U periodu od 1997. do 2000. godine smrtnost je bila i dalje visoka - 63,0%, ali je kod lečenih s HAART-om verovatnoća dvogodišnjeg preživljavanja dostigla 80%. Naši rezultati, slično kao i saopštenja mnogih autora, ukazuju da HAART utiče na ishod TE i prognozu AIDS-a.

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML) je progresivna demijelinizirajuća bolest CNS-a sa ukupnom prevalencom oko 4% u populaciji pacijenata sa AIDS-om, a posledica je infekcije oligodendrocita JC virusom, iz familije *Polyomavirusa*. Patohistološke promene, najčešće, zahvataju belu masu velikog mozga, ali mogu biti prisutne i u strukturama zadnje lobanjske jame.

Razvoj bolesti je postepen, a hemipareza spastičnog tipa dominira kliničkom slikom, u kojoj nema simptoma i znakova infekciivnog sindroma i povišenog intrakranijalnog pritiska. Dijagnoza PML-a se

zasniva na radiološkom pregledu glave, pri čemu je MRI tehnika osetljivija u otkrivanju fokalnih lezija bele mase, u odnosu na CT. Definitivna dijagnoza podrazumeva biopsiju mozga, ali se ona vrlo retko primenjuje u kliničkoj praksi.

Obzirom da je PML jedna od oportunističkih infekcija u toku AIDS-a, za koju ne postoji kauzalna terapija, posle hroničnog progredijentnog toka, bolest je u eri pre HAART-a imala neminovni smrtni ishod. Poslednjih godina prikazi slučaja i studije brojnih autora pokazuju povoljan terapijski odgovor kod pacijenata sa PML-om, kod kojih je postignuta imunska rekonstitucija primenom HAART-a.

Primarni limfom mozga

Primarni limfom centralnog nervnog sistema (PLCNS) je non-Hodgkin limfom, koji se razvija u moždanom parenhimu, bez infiltracije drugih tkiva malignim ćelijama. Ovo oboljenje je, posle cerebralne toksoplazmoze, drugo po učestalosti fokalno oštećenje mozga u toku AIDS-a, sa ukupnom prevalencom 2-13%, a smatra se da 0,6% HIV pozitivnih pacijenata, kao prvu za AIDS indikativnu bolest, ima PLCNS. U populaciji pacijenata obolelih od AIDS-a u Jugoslaviji, PLCNS je bila najčešća ekstranodalna lokalizacija limfoma (31,6%), a ukupna prevalenca ovog oboljenja u populaciji naših pacijenata sa AIDS-om je iznosila 1,1%. Većina PLCNS-a, u histološkom smislu, predstavljaju tumore velikih ćelija porekla B limfocita, sa visokim stepenom malignosti. Razvoj PLCNS vezan je za izraženu imunodeficijenciju i javlja se kod pacijenata sa brojem CD4 limfocita manjim od $50/\text{mm}^3$, koji su, najčešće, prethodno već imali neku oportunističku infekciju ili malignost, indikativnu za AIDS.

Bolest ima subakutan tok, a najčešće se ispoljavaju letargija, konfuznost, poremećaj pamćenja i izmenjeno ponašanje. Kod određenog broja pacijenata javljaju se i fokalni neurološki znaci, kao što su: hemipareza, disfazija, konvulzije i lezije kranijalnih nerava. Neuroradiološki pregledi mozga (CT i/ili MRT tehnika) čine osnovu dijagnostičke procedure. Pregled CST-i može pomoći u postavljanju dijagnoze PLCNS-a, obzirom da je kod 25% pacijenata pozitivan nalaz malignih ćelija, a studije su pokazale da na obdukciji svi pacijenti (100%) sa PLCNS-om imaju infiltraciju leptomeningea malignim ćelijama.

Lečenje PLCNS-a nije standardizovano. Primjenjuje se radioterapija, čiji je uspeh neizvestan, a praćena je brojnim neželjenim efektima. S obzirom na to, a imajući u vidu i da je za definitivnu dijagnozu PLCNS-a neophodna stereotaksična biopsija mozga i patohistološka potvrda, koja se u kliničkoj praksi retko izvodi, odluka o započinjanju radioterapije se retko donosi. Ipak, postoje studije koje pokazuju pozitivne kliničke i neuroradiološke efekte radioterapijom celog mozga, kao i produženje medijane vremena preživljavanja na 4-5 meseci. Ishod PLCNS-a kod naših pacijenata je takođe bio nepovoljan. Prosečno vreme preživljavanja naših pacijenata bilo je 2,5 meseca, što je bilo značajno manje od prosečnog vremena preživljavanja pacijenata sa sistemskim non-Hodgkin limfomom.

Drugi uzročnici fokalnih lezija mozga

Retko, u toku poodmakle HIV infekcije, "varicella-zoster virus" (VZV) izaziva ostećenja CNS-a (31). Postoje tri tipa lezija izazvanih VZV-om:

- 1) multifokalna direktna infekcija mozga, lokalizovana pretežno u beloj masi i prema kliničkim i neuroradiološkim osobinama slična je PML-u;
- 2) cerebralni vaskulitis, koji najčešće prati oflalmični herpes zoster i uzrokuje kontralateralnu hemiplegiju, ali se može javiti i posle zoster-a druge lokalizacije;
- 3) mijelopatija koja komplikuje herpes zoster

Herpes simplex virus tip 1 i 2 mogu biti identifikovani u mozgu pacijenata obolelih od AIDS-a, ali njihova povezanost sa fokalnim lezijama mozga nije dovoljno definisana.

DIFUZNA OŠTEĆENJA MOZGA

Difuzna oštećenja mozga mogu biti izazvana različitim metaboličkim i toksičnim procesima, kao i brojnim mikrobioloskim uzročnicima. Metaboličke ili toksične encefalopatije se razvijaju kao posledica sistemskih bolesti u toku AIDS-a, kao što su sepsa, pneumonije sa teškom hipoksijom i druge. Uzročnici meningitisa (*C. neoformans*, *M. tuberculosis*, pa i *T. gondii* i drugi) mogu istovremeno izazvati i difuzna oštećenja mozga, encefalitičnog tipa. Takođe je i CMV infekcija mozga vrlo česta kod pacijenata sa AIDS-om, što se najčešće konstatiše tek obdukcijom. Smatra se da je detekcija CMV-a u CNS-u "uzgredni nalaz" i da ova infekcija kod većine pacijenata ne izaziva neurološke simptome (32). Međutim, kod malog broja pacijenata, može se manifestovati teška forma CMV encefalitisa, subakutnog toka, sa poremećajem svesti, konvulzijama i hiponatremijom. Kliničku dijagnozu je teško postaviti, mada može pomoći CT ili MRI nalaz koji ukazuje na ventrikularni ependimitis. Neophodna su dalja klinička ispitivanja koja bi utvrdila efekat ganciklovira i foskameta u lečenju CMV encefalitisa.

AIDS demencija kompleks

Najčešće difuzno oštećenje mozga u toku AIDS-a je "AIDS demencija kompleks" (ADC). Ovo neurološko oboljenje je izazvano dejstvom HIV-a na moždani parenhim. Pored navedenog naziva, koriste se i sinonimi: HIV encefalopatija, HIV-udružena demencija i HIV-1 udružen kognitivno-motorni kompleks. Prevalenca ADC ranih 1990-ih godina je procenjena na 20-30% i ispoljavala se kod pacijenata sa malim brojem CD4 limfocita i uznapredovalom HIV bolešću. U eri HAART-a, prevalenca ADC se smanjuje na 10,5%, ali se povećava incidencija ADC-a, kao prve manifestacije progresije HIV infekcije u AIDS. Ove studije još pokazuju porast broja ADC-a kod pacijenata sa brojem CD4 limfocita većim od $200/\text{mm}^3$. Prema tome, HAART ne može prevenirati razvoj ADC-a, iako doprinosi smanjenju incidence ovog oboljenja. Mnogi antiretrovirusni lekovi, uključujući i inhibitore HIV proteaze, slabo prolaze hematoencefalnu barijeru, te CNS vremenom postaje zaštićeni "rezervoar" za HIV. Imajući to u vidu, možemo očekivati ponovni porast ukupne prevalence ADC-a, sa produženjem života HIV pozitivnih osoba, zbog uspešne kontrole replikacije HIV-a drugde u organizmu, i efikasnog lečenja oportunističkih infekcija.

U patohistološkom smislu, HIV infekcija se u moždanom parenhimu karakteriše intenzivnom distribucijom aktiviranih astrocita, bledilom mijelina i infiltracijom mononuklearnim ćelijama (makrofaga porekla iz krvi i autohtone mikroglije CNS-a) i multinuklearnih džinovskih ćelija. Klinički znaci ADC-a su u korelaciji sa patohistološkim karakteristikama, kao što su: povećan broj mikroglialnih ćelija, povećanje nivoa mRNK TNF u mikrogliji i astrocitima, prisustvo ekscitotoksina, smanjenje sinaptičke i dendritičke gustine i selektivni gubitak neurona, a nisu u korelaciji sa stepenom aktivne replikacije virusa u CNS-u. Prema tome, presudnu ulogu u razvoju ADC-a imaju ćelijski produkti, a ne sam virus. U topografskom smislu, distribucija apoptoze neurona i markera mikrogljalne aktivacije zapaža se u subkortikalnim dubokim strukturama sive mase, predilekcionom mestu za atrofiju mozga u toku ADC-a.

Postoje dve hipoteze koje objašnjavaju patogenetske mehanizme ADC-a: "direktno oštećenje" (direktno dejstvo proteina HIV-a na neurone) i "indirektni efekat" (efekat HIV-a na neurone, posredovan aktivacijom mikroglialnih ćelija), od kojih indirektna forma neurotoksičnosti ima više podrške. Makrofagi i mikrogljalne ćelije su ključne u patogenezi ADC-a. Mononuklearne ćelije, inficirane HIV-om, migriraju iz krvi u mozak i aktiviraju mikrogljalne ćelije mozga inficirajući ih produkcijom solubilnih faktora (citokini i virusni protein - gpl20). Aktivirane mikrogljalne ćelije produkuju citokine, hemokine i endotelne adhezione molekule. Neke od ovih molekula mogu izazvati oštećenje neurona, direktnim ili indirektnim mehanizmima. Hemokini i neki od citokina, IL-1, TNF-a, arahidonat i faktor aktivacije trombocita (platelet-activating factor, PAF), aktiviraju p38 protein kinazu, aktiviranu mitogenom ("mitogen-activated protein kinase" - MAPK), koja se nalazi u mikrogliji, gde izaziva ponovnu aktivaciju ovih ćelija. Pored toga, aktivirane mikrogljalne ćelije oslobođaju ekscitatorne aminokiseline (EAK) i slične substance (glutamat, hinolinat, cistein i druge). Ove supstance su neurotoksične, jer stimulišu receptor glutamata (primarno, podtip N-methyl-D-aspartat - NMDAR) na površini neurona, što dovodi do povećanog ulaska Ca_2 u ovu ćeliju, stvaranja slobodnih radikala (azotnih oksida i superoksidnih anjona) i aktivacije sistema kaspaze i protein kinaze p38 MAPK, koje indukuju apoptozu neurona (*shema 1*). Ovaj proces se zove ekscitotoksičnost. Takođe, pokazana je i uloga hemokinskih receptora (sa odgovorajućim

ligandima), ispoljenih na površini mikroglijalnih ćelija, neurona i astrocita, u apoptozi neurona, od kojih su tri od posebnog značaja. Vezivanje hemokina, stromalnog faktora ("stromal-derived factor" - SDF) (1, 3), liganda za CXCR4, indukuje aktivacijski signal za p38 MAPK, što ima za posledicu apoptozu neurona (*shema 1*). Suprotno prethodnom, CCR5 ima protektivnu ulogu u apoptozi neurona (*shema 1*). Treći hemokinski receptor, CX3CR1, ima dvojaku ulogu. Posredovanjem u aktivaciji makrofaga u CNS-u. indukuje neuronalnu apoptozu, ali može imati i neuroprotektivnu ulogu. Smatra se da i astrociti mogu indirektno uticati na oštećenje neurona. Aktivirani makrofagi i/ili mikroglija, produkcijom arahidonske kiseline i TNF-a, izazivaju povećanu produkciju glutamata od strane astrocita, koji podstiče apoptozu neurona, povećavajući protok Ca_2 u nervnu ćeliju. Pored hipoteze indirektnog efekta, pokazano je, *in vitro*, da proteini HIV-a, Tat, Nef, Vpr i Env protein gpl20 imaju direktni efekat na oštećenje neurona, bez posredovanja mikroglije i astrocita. Protein HIV-a, gpl20, može se direktno vezati za CXCR4 (hemokinski receptor) i NMDAR (receptor za glutamat), koji se nalaze na površini nervne ćelije, i time direktno pokrenuti proces njene apoptoze. Iste studije pokazuju da HIV/Vpr može biti direktno neurotoksičan, povećavajući propustljivost ćelijske membrane neurona za katjone, a HIV/Tat podstičući dejstvo ekscitotoksičnih stimulusa na neuron. Međutim, rezultate ovih *in vitro* istraživanja treba prihvatići s rezervom, obzirom da su uslovi podrazumevali odsustvo mikroglije i astrocita, dominantnih ćelija u patogenezi ADC, a doze virusnih proteina, korišćene u eksperimentima, bile su mnogo veće od onih koje se nalaze u *in vivo* uslovima.

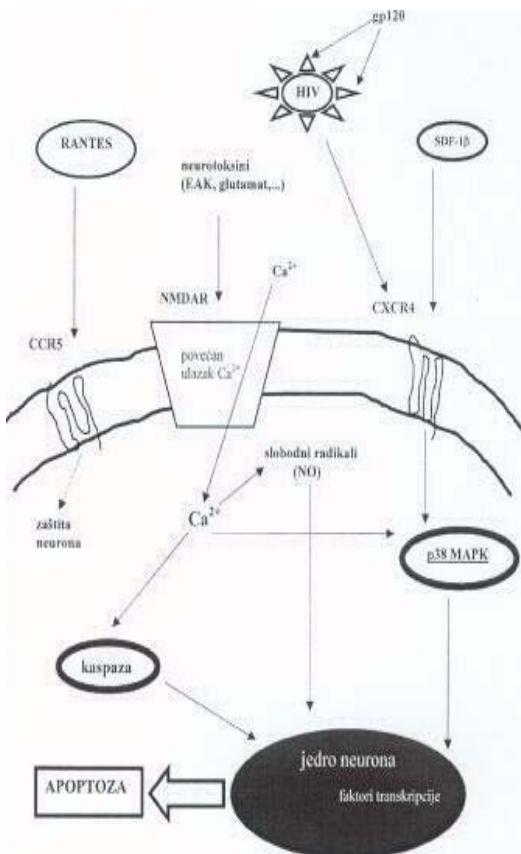
Klinička manifestacija ADC-a se odlikuje kognitivnim poremećajima, motornim deficitom i izmenjenim ponašanjem (43). Ispoljavanje pomenutih poremećaja je veoma različito i individualno. Bolest, najčešće, ima postepen, subakutni tok, i razvija se u četiri stadijuma, u periodu od više nedelja ili meseci (*tabela 2*). Može se ispoljavati i progresivno, ili sa kraćim ili dužim periodima stabilizacije bolesti, da bi potom došlo do pogoršanja. ADC najčešće počinje kognitivnim deficitom, koji je posledica rano nastalih patoloških promena u regionu bazalnih ganglija i njihovih nervnih puteva, koji vode do frontalnog režnja korteksa mozga. Tako su prvi simptomi, obično, otežano pamćenje i narušena sposobnost koncentracije. Pacijenti, npr,

primećuju da prilikom čitanja novinskih članaka više puta moraju da se vrate na prethodne pasuse da bi razumeli tekst, dok okolina zapaža da, prilikom konverzacije, postoji sporost u razmišljanju i neubičajeno duga pauza pre odgovora na postavljeno pitanje. U toj početnoj fazi mogu se javiti i rani motorni poremećaji u vidu oslabljene koordinacije, nestabilnog hoda, usporenih pokreta ekstremiteta i premora ruku. U daljem toku bolesti, sa progresijom imunodeficijencije i, često, pojavom akutnih sistemskih komplikacija AIDS-a, kognitivni deficit se produbljuje do nivoa da pacijent nije u mogućnosti da samostalno obavlja uobičajene dnevne aktivnosti. Pored toga, mogu se javiti i poremećaji ponašanja, kao što su: apatija, nedostatak interesovanja i inicijative, introvertnost, a ponekad i prava slika manično-depresivne psihoze. U toj poodmakloj fazi ADC-a i motomi poremećaji mogu biti izraženiji, u vidu pojave teške ataksije, sakadiranih pokreta očnih jabučica, parapareze sa pojačanim miotatskim refleksima, dezinhibicionih fenomena i patoloskih refleksa. U terminalnom stadijumu, ADC se odlikuje razvojem teške globalne demencije, sa potpunim mutizmom i pojavom paraplegije i dualne inkontinencije.

*Tabela 2.
Klasifikacija AIDS demencije kompleks (ADC)*

Stadijum	Kliničke karakteristike
Stadijum 0	Normalna mentalna i motorna funkcija
Stadijum 0,5 - Subklinička ADC	Minimalni simptomi, bez poteškoća u poslu i dnevnim životnim aktivnostima.
Stadijum 1 - Blaga ADC	Postoje znaci funkcionalnih, intelektualnih ili motornih poremećaja karakterističnih za ADC, no moguće je hod bez asistencije i obavljanje posla i dnevnih životnih aktivnosti osim onih najzahtevnijih.
Stadijum 2 - Umerena ADC	Nije moguće obavljati posao, kao ni zahtevnije dnevne životne aktivnosti, ali je moguća osnovna briga o sebi. Otežan hod bez pomoći
Stadijum 3 - Teška ADC	Znatna intelektualna i motorna onesposobljenost. Onemogućeno praćenje dnevnih novosti, kao ni ličnih događanja, uz motornu nespretnost, a hod moguće samo sa pomagalima, ili uz asistenciju.

Dijagnoza ADC se postavlja na osnovu kliničke slike, psihološkog testiranja, neuroradioloških pregleda i laboratorijskog ispitivanja CST. Psihološki testovi u početku bolesti pokazuju normalne rezultate, uz izvesnu psihomotornu usporenost. Sa progresijom bolesti, pacijent sve teže rešava zadatke za koje je potrebna koncentracija i pažnja (test serija sedmica, izvrtanje reči i brojeva). Ovi testovi se lako i brzo izvode, pa su u praksi korisni za procenu progresije ADC. Opsežnija psihološka ispitivanja još jasnije ukazuju na sve kompleksniji kognitivni deficit. Neuro-radioška ispitivanja su, pre svega, od koristi za diferencijalnu dijagnozu drugih uzroka kognitivnih i motornih poremećaja u sklopu HIV infekcije, kao što su neke oportunističke infekcije i tumori, a tek potom radi pribavljanja dodatnih dijagnostičkih pokazatelja ADC-a. Neuroradiološki nalaz je nespecifičan i ukazuje na cerebralnu atrofiju, uz proširene kortikalne sulkuse i komore (*hydrocephalus ex vacuo*) (44). Tehnikom MRI, u relaksacionom T2 vremenu, ponekad se mogu zapaziti i difuzne ili mrljaste promene periventrikulamo, u predelu bazalnih ganglija i u beloj masi moždanih hemisfera. Laboratorijske analize CST-i su od diferencijalno-dijagnostičkog značaja, radi isključenja drugih stanja koja mogu dati sličnu kliničku sliku. Prilikom tumačenja rezultata citološkog i biohemiskog pregllda CST-i, potrebo je imati na umu da, kod pacijenata sa HIV infekcijom, pomenute analize često ukazuju na patološki nalaz, čak i u odsustvu simptoma infekcije.



Shema 1.
Prikaz signala koji dovode do apoptoze neurona u toku ADC

Dijagnoza ADC se postavlja na osnovu kliničke slike, psihološkog testiranja, neuroradioloških pregleda i laboratorijskog ispitivanja CST. Psihološki testovi u početku bolesti pokazuju normalne rezultate, uz izvesnu psihomotornu usporenost. Sa progresijom bolesti, pacijent sve teže rešava zadatke za koje je potrebna koncentracija i pažnja (test serija sedmica, izvrtanje reči i brojeva). Ovi testovi se lako i brzo izvode, pa su u praksi korisni za procenu progresije ADC. Opsežnija psihološka ispitivanja još jasnije ukazuju na sve kompleksniji kognitivni deficit. Neuro-radioška ispitivanja su, pre svega, od koristi za diferencijalnu dijagnozu drugih uzroka kognitivnih i motornih poremećaja u sklopu HIV infekcije, kao što su neke oportunističke infekcije i tumori, a tek potom radi pribavljanja dodatnih dijagnostičkih pokazatelja ADC-a. Neuroradiološki nalaz je nespecifičan i ukazuje na cerebralnu atrofiju, uz proširene kortikalne sulkuse i komore (*hydrocephalus ex vacuo*) (44). Tehnikom MRI, u relaksacionom T2 vremenu, ponekad se mogu zapaziti i difuzne ili mrljaste promene periventrikulamo, u predelu bazalnih ganglija i u beloj masi moždanih hemisfera. Laboratorijske analize CST-i su od diferencijalno-dijagnostičkog značaja, radi isključenja drugih stanja koja mogu dati sličnu kliničku sliku. Prilikom tumačenja rezultata citološkog i biohemiskog pregllda CST-i, potrebo je imati na umu da, kod pacijenata sa HIV infekcijom, pomenute analize često ukazuju na patološki nalaz, čak i u odsustvu simptoma infekcije.

CNS-a. Obzirom da se HIV može detektovati u CST-i i kod asimptomatskih HIV-om inficiranih osoba, a imajući u vidu i da nije pokazana jasna korelacija između stepena virusne replikacije i težine kliničke slike ADC-a, tehnike detekcije HIV-a nisu od posebnog dijagnostičkog značaja. Nasuprot tome, pokazana je dobra korelacija između progresije ADC-a i nivoa markera imunske aktivnosti (\square_2 -mikroglobulina i neopterina). Iako se povišena koncentracija ovih markera može naći i kod drugih neuroloških bolesti u toku HIV infekcije, ipak, u odsustvu tih drugih komplikacija, povišena imunska aktivnost u CST-i ukazuje na ADC. Od dijagnostičkog značaja može biti i određivanje koncentracije markera povećane aktivnosti makrofaga, TNF-, IL-1 i IL-6, kao i nivoa kinolinske kiseline u CST-i, obzirom da je zapaženo da povišene koncentracije ovih markera koreliraju sa stepenom psihomotornog poremećaja u toku ADC-a.

Imajući u vidu patogenezu ADC-a, neophodno je razmatrati više pristupa za prevenciju i lečenje neurološkog deficit-a kod pacijenata sa ovom bolešću. Pokazano je da monoterapije zidovudinom, a posebno kombinovana antiretrovirusna terapija (HAART), mogu doprineti ublažavanju neuroloških simptoma i znakova kod pacijenata sa ADC-om. Međutim, nije u potpunosti razjašnjeno da li je povoljan terapijski efekat rezultat kontrole virusne replikacije u CNS-u, ili kontrole sistemske replikacije (periferna krv, limfni čvorovi i dr) HIV-a i postignute imunske rekonstitucije, što, u krajnjem smislu, dovodi do smirivanja imunopatogenetskih mehanizama, koji dovode do razvoja ADC-a. Ovo, tim pre, jer je pokazano da većina antiretrovirusnih lekova slabo prolaze hematoencefalnu barijeru, te ne postižu zadovoljavajuću koncentraciju u CNS-u. Prema tome, antiretrovirusni lekovi ne mogu biti jedina strategija u preventiranju i lečenju ADC-a, te su neophodna dalja istraživanja u ovoj oblasti. U toku su klinička ispitivanja koja pokazuju da memantin, antagonist NMDAR, sprečava apoptozu neurona izazvanu HIV-om. Prethodno, u manjoj kliničkoj studiji, nimodipin, blokator Ca_2 kanala i inhibitor PAF, imao je povoljan efekat kod pacijenata sa ADC-om. Takođe, antioksidantni lek, selegilin, pokazao se efikasan u sprečavanju ekscitotoksičnosti, minimiziranjem uticaja slobodnih radikala. Eksperimentalno je pokazano da inhibitori kaspaze i kinaze p38 MAPK sprečavaju apoptozu neurona, te se u tom smislu očekuju klinička ispitivanja. Predstoje ispitivanja koja bi potvrdila mogući terapijski efekat \square -hemokina i antagonista receptora za -hemokine, CDžCR4.

Mijelopatije

Mijelopatije, koje se javljaju u toku HIV infekcije, mogu imati segmentnu (fokalnu) i difuznu formu. Segmentne forme mijelopatija imaju akutan ili subakutan tok i relativno su retke. Kliničku sliku parcijalnog ili kompletognog transverzalnog mijelilisa u toku AIDS-a mogu prouzrokovati toksoplazmoza, vadcela-zoster virusna (VZV) infekcija i spinalni limfom. Pored toga, u toku citomegalovirusne (CMV) poliradikulopatije može biti zahvaćen lumbosakralni segment kičmene moždine, sa slikom mijelopatije tog segmenta.

Najčešća mijelopatija difuzne forme je vakuolarna mijelopatija, koja ima sporiju progresiju u odnosu na prethodno navedene mijelopatije. Ovo oboljenje se najčešće javlja zajedno sa kognitivnim i motornim poremećajima u okviru ADC-a, obzirom na iste patogenetske mehanizme. Kod nekih pacijenata se može javiti samostalno, i tada se odlikuje pojavom ataksije i spastične parapareze, što je ponekad praćeno poremećajem funkcije sfinktera. Dijagnoza se postavlja na osnovu kliničke slike, dok su MRI i mijelografski nalaz normalni. Pored navedenog, u toku HIV infekcije može se ispoljiti i difuzna mijelopatija, izazvana drugim tipom retrovirusa, humanim limfotropnim virusom T ćelija, tipa 1 ("human T cell lympho-tropic virus type I" - HTLV-I). U kliničkom smislu, ovo oboljenje je vrlo slično vakuolarnoj mijelopatiji. Ipak, za postavljanje dijagnoze neophodno je potvrditi seropozitivnost na HTLV-1, posebno zbog toga što mijelopatija izazvana HTLV-1 infekcijom može imati povoljan ishod uz imunosupresivnu terapiju i/ili plazmaferezu.

PERIFERNE NEUROPATHIJE

Pored različitih oblika neuropatija, koje se javljaju u toku akutne i klinički latentne faze HIV infekcije, koje su prethodno opisane, periferne neuropatije se mogu javiti i kasnije u toku razvoja HIV infekcije. U prelaznoj fazi, kada je broj CD4 limfocita $200\text{-}500/\text{mm}^3$, javljaju se herpes zoster neuropatija i redak oblik multiplog mononeuritisa, koji je autoimunog porekla i ima benigni tok.

U kasnoj fazi HIV infekcije, kada je broj CD4 limfocita manji od $200/\text{mm}^3$, mogu se ispoljiti različite forme CMV infekcije perifernog nervnog sistema, od kojih su najčešće multipli mononeuritis i lumbosakralna poliradikulopatija. Multipli mononeuritis, izazvan CMV

infekcijom, ima maligni tok i indikovana je agresivna anli-CMV terapija. Lumbosakralna poliradikulopatija je retka neurološka komplikacija, koja se javlja kod oko 1% obolelih od AIDS-a. Bolest počinje akutno, ponekad i fulminantno, ili subakutno, paretezijama donjih ekstremiteta i sakralne regije, da bi se, potom, razvila progresivna flakcidna parapareza, arefleksija. Ascendentni gubitak senzibiliteta i poremećaj funkcije sfinklera. U CST se registruju hiperproteinorahija i pleocitoza, sa predominacijom polimorfonukleara. Kod nelečenih pacijenata razvija se ascendentna paraliza, sa smrtnim ishodom u toku nekoliko nedelja. CMV poliradikulopatija, sa prevalencom od 0,73%, predstavlja jednu od retkih infekcija nervnog sistema i u našoj populaciji pacijenata obolelih od AIDS-a. Svi pacijenti sa CMV poliradikulopatijom su bili u poodmakloj imunodeficijenciji, a mediana broja CD4 limfocitaje iznosila je $50/\text{mm}^3$ i ovo oboljenje se uglavnom javljalo u kontekstu diseminovane CMV infekcije. Ishod bolesti je bio nepovoljan. Svi pacijenti su umrli sa kliničkom slikom encefalitisa.

Najčešća neuropatija u toku AIDS-a je distalna, prevashodno senzoRNK polineuropatija. Patogeneza ovog oboljenja nije u potpunosti razjašnjena, ali se prepostavlja da je direktna posledica HIV infekcije, mada su mogući uzroci i citokinska disregulacija i aksonalna toksičnost. Ovo, tim pre, što u kliničkim studijama nije pokazan povoljan efekat antiretrovirusne terapije na tok ove bolesti. Ispoljava se u vidu osećaja utrnulosti i bola u vidu žarenja, najčešće, u predelu stopala i potkolenica, a ređe i u predelu distalnih delova prstiju na rukama. Lečenje je simptomatsko i u tu svrhu se koriste različiti analgetici, uključujući i narkotike, ali i triciklicni antidepresivi.

Poslednjih godina, u eri novih antiretrovirusnih lekova, primećen je toksični tip periferne neuropatije, koji ima sve veći značaj u kliničkoj praksi. Toksičnu neuropatiju izazivaju nukleozidi, posebno dideoksinozin (ddI) i dideoksicitidin (ddC), ali i stavudin (d4T). Ovi lekovi izazivaju dozno-zavisnu aksonalnu neuropatiju. Klinički se ispoljava slično distalnoj senzornoj polineuropatiji. Ove neuropatije su reverzibilne i, ako se pravovremeno prekine sa upotrebot navedenih lekova, simptomi se ublažavaju ili potpuno nestaju.

LITERATURA

1. Clumeck N; Human immunodeficiency virus infection of the nervous system; Current Opinion in Infectious Diseases; 1990; 3: 592-5
2. Price RW, Brew BJ; Central and peripheral nervous system complications; In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds; AIDS, etiology, diagnosis, treatment and prevention; 4th ed; Philadelphia; Lippincott-Raven; 1997; 331-53
3. Price RW; Management of the neurologic complications of HIV-1 infection and AIDS; In: Sande MA, Volberding PA, eds; The medical management of AIDS; 5th ed; Philadelphia; W.B. Saunders Company; 1997; 197-216
4. Tyor WR, Wesselingh SL, Griffin JW, McArthur JC, Griffm DE; Unifying hypothesis for the pathogenesis of HIV associated dementia complex, vacuolar myelopathy, and sensory neuropalhy, JouRNKI of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retro-virology; 1995; 9: 379-88
5. Tindall B, Cooper D; Primary HIV infection: Host responses and intervention strategies; AIDS; 1991; 5: 1-19
6. Marshall D, Brey R, Cahill W, et al; Spectrum of cerebrospinal fluid faindings in various stages of human immunodeficiency virus infection; Arch Neurol 1988; 45: 954-7
7. Resnick L, Berger J, Shapshak P, et al; Early penetration of the blod-brain -barrier by HIV; Neurology; 1988; 38: 9-14
8. Comblath D, Chaudhry V, Griffin J; Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with intravenous immunoglobulin; Ann Neurol; 1991; 30: 104

9. Simpson DM, Olney RK; Peripheral neuropathies associated with human immunodeficiency virus infection; *Neurol Clin*; 1992; 10 (3): 685-711
10. Gray F, Chimelli L, Mohr M, et al; Fulminating multiple sclerosis-like leucoencephalopathy revealing human immunodeficiency virus infection; *Neurology*; 1991; 41: 105-107
11. Powderly WG; Cryptococcal meningitis and AIDS; *Clin Infect Dis*; 1993; 17 (5): 837-842
12. Jevtović Đ; Neurološke manifestacije HTV infekcije i AIDS-a; U: Sasić M, ed; Infekcije nervnog sistema; Zavod za udžbeničko i nastavna srodstva; Beograd; 2000; 137-171
13. Salemović D; Lečenje gljivičnih infekcija kod obolelih od AIDS-a; *Acta Infectologica Yugoslavica*; 2001; 6: 73-77.
14. Hopewell PC; Tuberculosis in persons with HIV infection; In: Sande M, Volberding P, eds; *The medical management of AIDS*; WB Saunders Comp; Philadelphia; 1997; 311-325
15. Enting RH, Essehnk RA, Portegies P; Lymphomatous meningitis in AIDS-related systemic non-Hodgkin's lymphoma: A report of eight cases; *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 1994; 57(2): 150-153
16. Subauste CS, Wong SY, Remington JS; AIDS-associated toxoplasmosis; In: Sande MA, Volberding P, eds; *The medical management of AIDS*; WB Saunders Comp; Philadelphia; 1997; 343-362
17. Ranin J; Lečenje protozalnih oportunističkih infekcija kod bolesnika sa AIDS-om; *Acta Infectologica Yugoslavica*; 2001; 6: 107-113
18. Carr A, Kelleher AD, Cooper DA; Can antiretroviral therapy treat HTV-associated opportunistic infections?; *HIV Advances in Research and Therapy* 1998; 2 (8): 19-23

19. Ranin J, Jevtović Đ, Salemović D; Cerebralna toksoplazmoza kod bolesnika sa sindromom stečene imunodeficijencije lečenih u Jugoslaviji; Srp arh celok lek; 1993; 121 (supl. 1): 12-15
20. Shapiro RA, Mullane KM, Camaras L, Flowers C, Sutton S; Clinical and magnetic resonance imaging regression of progressive multifocal leukoencephalopathy in an AIDS patient after intensive antiretroviral therapy; J Neuroimaging 2001; 11 (3): 336-339
21. Ranin J, Korać M, Jelić S, Salemović D, Brmbolić B, Jevtović; Acquired immunodeficiency syndrome related non-Hodgkin's lymphoma; An updated overview and an estimation of the situation in Yugoslavia; Joumal of BUON 1998; 2: 123-128
22. Goldstein JD, Dickson DW, Moser FG, et al; Primary central nervous system lymphoma in acquired immunodeficiency syndrome: a clinical and palhology study with results of treatment with radiation; Cancer; 1991; 67: 2756-2767
23. Gray I, Belec L, Lescs MC, et al; Varicella-zoster virus infection of the central nervous system in the acquired immune deficiency syndrome; Brain; 1994; 117: 987-999
24. Vinters H, Kwok M, Ho H, et al; Citomegalovirus m the nervous system of patients with acquired iimmunodeficiency syndrome; Brain; 1989; 112: 245-252
25. McArthur JC; Dementia in AIDS patients: incidence and risk factors. Mulcenter AIDS cohort study; Neurology; 1993; 43: 2245-2252
26. Sacktor N; HIV-associated neurologic disease incidence changes. Multicenter AIDS cohort study; 1990-1998; Neurology; 2001; 56: 257-260
27. Enting RH; Antiretroviral drugs and the central nervous system; AIDS; 1998; 12: 1941-1955

28. Nath A, et al; Synergistic neurotoxicity by human immunodeficiency virus proteins Tat and gpl20: protection by memantine; Ann Neurol; 2000; 47: 186-194
29. Portegies P; Clinical presentation and diagnosis of AIDS dementia complex; In Portegies P, ed; The neurology of HIV-1 infection; Medi Tech Media Ltd; London; 1995; 35-51
30. Portegies P; Clinical neurology in AIDS; In: Artigas J, Grosse G, Niedobitek F, eds; The central nervous system in AIDS; Springer-Verlag; Berlin 1993; 1-15
31. Ferrando S, von Gorp W, McFlhiney, et al; Highly active andretroviral treatment in HIV infection: benefits for neuropsychological function; AIDS; 1998; 12: F65-F70
32. Anders HJ, Goebel FD; Neurological manifestations of cytomegalovirus infection in the acquired immunodeficiency syndrome; Int J STD; AIDS; 1999; 10: 151-159
33. Tan SV, Guiloff RJ, Scaravilli F; AIDS-associated vacuolar myopathy. A morphometric study; Brain; 1995; 118: 1247-1261
34. Rosenblum M, Brenj B, Hahn B, et al. Human T-lymphotropic virus type 1 associated myopathy in patients with the acquired immune deficiency syndrome. Hum Pathol 1992; 23:513-519.
35. Griffin JW, Wesselingh SL, Griffin DE, et al; Peripheral nerve disorders in HIV infection; Similarities and contrasts with CNS disorders; Res Pub Assoc Res Nerv Ment Dis; 1994; 72: 159-182
36. Ranin J, Perović M, Čupić M, Žerjav S, Salemović D, Jevtović Đ; Lumbosakralna poliradikilopatija izazvana citomegalovirusom kod pacijenata sa sindromom stećene imunodeficijencije; Acta Infectologica Jugoslavica;2000;5:173-178

HIV INFEKCIJA

OPORTUNISTIČKI TUMORI KOD OBOLELIH OD SINDROMA STEČENE IMUNODEFICIJENCIJE

Miloš Korac

Sindrom stečene imunodeficijencije (ADS) je prvi put prepoznat u SAD, 1981. godine, kada je Centar za kontrolu bolesti iz Atlante ("Center for Diseases Control" - CDC) opisao prve slučajeve epidemijskog javljanja *Pneumocystis carinii* pneumonije i Kaposijevog sarkoma na teritoriji Los Andelesa i Njujorka, kod prethodno zdravih homoseksualaca. Ubrzo je nova bolest registrovana i kod intravenskih korisnika droga, zatim kod obolelih od hemofilije, drugih primalaca krvi i krvnih derivata i drugih rizičnih grupa. S obzirom na način prenošenja bolesti, pretpostavljalо se da je u pitanju neki, do tada, još uvek neidentifikovani mikroorganizam, što je ubrzo i potvrđeno izolacijom virusa humane imunodeficijencije 1983. godine.

Povezanost imunodeficijencija i neoplazmi je poznata skoro jednu deceniju pre pojave AIDS-a. Rizik da se razvije maligni tumor mnogo je veći kod pacijenata sa urođenim imunodeficijencijama i kod imunosuprimiranih primalaca transplantata različitih organa, nego u opštoj populaciji. Od svih tumora koji se razvijaju kod imunodeficientnih osoba, najčešći su oni koji potiču od limfnog tkiva. Povećana incidencija maligniteta, kao i njihov uticaj na preživljavanje obolelih od AIDS-a, bili su razlog da se određeni tipovi malignih tumora smatraju kriterijumom za AIDS, a prema reviziji definicije AIDS-a iz 1993. godine, to su Kaposijev sarkom, non-Hodgkinov limfom i invazivni cervikalni karcinom, kao i skvamozni karcinom anusa.

Direktna povezanost imunodeficijencije i neoplazmi, kao što je to slučaj kod AIDS-a, od velikog je značaja, ne samo zbog kliničkih implikacija (dijagnostičkih problema, lečenja i prognoze), već i zbog toga što može biti jedan od puteva razjašnjavanja mehanizama tumorske karcinogeneze, odnosno patogeneze neoplazmi uopšte.

Dakle, rizik za pojavu neoplazme kod obolelih od AIDS-a je veći nego u opštoj populaciji. Ovi tumori se agresivno ponašaju i imaju tendenciju ka brzoj invaziji i diseminaciji, rezistentni su na terapiju i često recidiviraju. Osim Kaposi-jevog sarkoma i non-Hodgkinovog limfoma, i drugi tumori se pojavljuju sa većom učestalošću (npr. Hodgkinov limfom, seminom, planocelularni karcinom, melanom itd), ali za sada nisu svrstani u grupu oportunističkih.

KAPOSIJEV SARKOM

Kaposijev sarkom (KS) je multicentrična neoplazma koja se klinički manifestuje multipli vaskularnim nodulusima koji se pojavljuju na koži, sluznicama i u visceralnim organima.

KS je prvi put opisao mađarski dermatolog Moritz Kaposi 1872. godine kao multicentrični pigmentovani sarkom kože, koji se obično pojavljuje na donjim ekstremitetima, najčešće kod starijih osoba, jevrejskog ili istočnoevropskog porekla. Iako ova originalna deskripcija još uvek važi, različite kliničke manifestacije ove, do skoro retke bolesli, zatim predisponirajući faktori i geografska predilekcija, doveli su do podele ovog entiteta na četiri vrste:

1."Evropska ili "nodulaRNK" forma odgovara tipu koji je opisao Kaposi, javlja se kod starijih muškaraca, na Mediteranu, sa incidencom od oko 0,02%. Karakteriše se pojmom lezija na koži donjih ekstremiteta u vidu makula, papula i nodula, sporo-progresivnog kliničkog toka i ima dobru prognozu (preživljavanje je i preko 10 godina). Nodulami KS se vrlo retko ponaša agresivno, kada zahvata limfne čvorove ili unutrašnje organe.

2. "Afrički" tip je prepoznat pedesetih godina prošlog veka u Subsaharskoj Africi, zahvata uglavnom mušku populaciju, uključujući i pripadnike mlađe uzrasne gmpe, pa čak i decu. U Africi ima incidencu 9%. Manifestuje se u 4 forme: nodulami, floridni, infiltrativni i tip sa limfadenopatijom i retkim kožnim lezijama. Ima progresivni tok, sa preživljavanjem ne dužim od 3 godine.

3. KS, kod imunosuprimiranih pacijenata, nakon transplantacija organa, ima incidencu 4,9%. Uglavnom je lokalizovan na koži, sa čestim zahvatanjem unutrašnjih organa. Ova forma KS-a može spontano da regredira nakon prekida imunosupresivne terapije.

4. KS kod AIDS-a: osamdesetih godina prošlog veka, prvi slučajevi AIDS-a su se manifestovali pojavom KS-a kod homoseksualaca, sa raznovrsnirn spektrom kliničkih manifestacija - od svega nekoliko kožnih promena, preko zahvatanja limfnih žlezda, pa do diseminovane forme sa ekstenzivnim kožnim promenama i lokalizacijom u unutrašnjim organima. KS se, kod obolelih od AIDS-a, takođe može povući posle rekonstitucije imunskog sistema. upotreboom HAART-a.

Epidemiologija

Glavna epidemiološka karakteristika KS-a kod obolelih od AIDS-a je činjenica da se bolest, u velikom broju slučajeva, javlja u transmisivnoj grupi homoseksualaca. Podatak da je KS viđen i kod HIV negativnih homoseksualaca, kao i da mu je učestalost veća kod žena koje su imale seksualne odnose sa biseksualcima, doveo je do prepostavke da bi neki infektivni agens, koji se prenosi seksualnim putem, mogao da bude kofaktor u nastanku KS-a. U tom smislu je razmatran uticaj različitih mikroorganizama, posebno humanih herpes virusa. Ono što može potkrepliti teoriju o "kofaktoru" je trend opadanja incidence KS-a kod AIDS-a - 1989. godine ona je bila 25%, da bi, prema podacima iz 1992. godine, bila čak ispod 10%, a sve to, verovatno, kao posledica korišćenja zaštitnih sredstava, u seksualnim kontaktima, koja smanjuju rizik od transmisije. Smatra se da je pad incidence KS-a delimično i posledica korišćenja visoko aktivne antiretrovirusne terapije (HAART). Antiretrovirusnim lekovima se može postići izvestan stepen imunske rekonstitucije, čime se odlaže pojava novih oportunističkih pojava. Naime, u periodu od 1994. do 1997. godine u SAD je broj novih slučajeva KS-a opao za čak 50%, kao i nekih drugih tumora (npr. primarnih limfoma centralnog nervnog sistema), što ne važi za zemlje u kojima HAART nije dostupan, kao što su neke afričke zemlje. Ipak, u populaciji homoseksualaca, incidenca KS-a je ostala još uvek visoka, oko 40%, dok je u drugim rizičnim grupama na znatno nižem nivou: npr. kod zaraženih heteroseksualnim putem je 11%, kod žena 2%. Promiskuitet povećava rizik za pojavu KS-a među homoseksualcima.

Posle prvih saopštenja, objavljenih 1994., 1995. i 1996. godine o humanom herpes vimsu tip 8 (HHV-8), kao mogućem uzočniku KS-a, činilo se da je razrešena enigma. PCR metodom utvrđeno je prisustvo sekvenci DNK ovog virusa u gotovo svim lezijama ovog tumora kod HIV

pozitivnih homoseksualaca. Međutim, kasnije je ovaj virus otkriven i u lezijama KS-a kod HIV negativnih homoseksualaca, zatim osoba kojima su transplantirani organi, ali i kod dece u Africi, sa "endemskom" varijantom tumora. Tada je postavljeno pitanje da li je seksualni način transmisije ovog virusa jedini, odnosno, da li su mogući i drugi putevi prenošenja (parenteralno ili vertikalno, sa majke na dete). Različite telesne tečnosti su testirane na prisustvo HHV-8, pa je utvrđeno da je koncentracija virusa mnogo veća u pljuvački, nego u semenoj tečnosti, odnosno, da su B limfociti germinativnih centara u tonsilama, zapravo, "target" ćelije za HHV-8, sa kasnjim širenjem infekcije u epitelne ćelije oralne mukoze i pojavu virusa u pljuvački. Tako je moguće objasniti i pojavu KS-a kod dece u Africi: naime, majke prenose virus svojoj deci tako što im, u nedostatku drugih mogućnosti za obradu i pripremu hrane, daju prethodno sažvakanu hranu. Tako bi i visoka prevalenca HHV-8 infekcije u subpopulaciji homoseksualaca mogla da se objasni određenim vidovima seksualnog ponašanja i primenama seksualnih tehnika, kao što su oralni seks i receptivni analni odnos.

Etiologija i patogeneza

Histolska slika lezija KS-a podrazumeva prisustvo mešovite populacije ćelija, uključujući: nove krvne sudove, leukocitni infiltrat, proliferisane fibroblaste, endotelne ćelije i vretenaste ("spindle shaped") ćelije. Ove ćelije su, verovatno, vaskularnog porekla, a njihove fenotipske karakteristike su slične endotelnim i lezijama glatkih mišića krvnih sudova. Smatra se da KS nije posledica neoplastične transformacije ćelija, već proliferacije vretenastih ćelija. Izgleda da KS kod AIDS-a nastaje od hiperplastičnog fokusa ćelija mezenhimalnog porekla, koji proliferiše kao odgovor na dejstvo kaskade inflamatornih i angiogenih citokina, kao što su interleukini 1 i 6, FGF (faktor rasta fibroblasta), TGF (transformirajući faktor rasta), GM-CSF (faktor stimulacije granulocita i makrofaga), koji potpomažu rast endotelnih ćelija i fibroblasta, produkciju hemoinvazivnih faktora i rast novih krvnih sudova.

Dugo nije bila jasna veza između HIV-a i KS-a, a onda je otkriveno da produkt HIV gena, *tat*, može u kulturi mišijih geninativnih ćelija da stvori lezije slične KS-u. Smatra se da citokini, u kooperaciji sa pfoduktRNK *tat* gena, učestvuju u indukciji i razvoju KS-a.

U svetlu nedavnih otkrića HHV-8 u lezijama KS-a, pretpostavlja se da ovaj virus stvara različite produkte koji indirektno dovode do deregulacije aktivnosti citokina u tkivu KS-a, ubrzavajući rast vretenastih ćelija. Tako je pokazano da ovaj virus ima i izvestan potencijal da transformiše endotrilne ćelije.

Klinička slika

KS se klinički manifestuje na različite načine. Pri tome, treba imati u vidu da se može registrovati u bilo kojoj fazi HIV infekcije, čak i kada je broj CD4+ T-limfocita normalan, što znači da stepen imunodeficijencije nije odlučujući faktor za nastanak KS-a. Ipak, šansa za pojavu KS-a je veća što je broj CD4+ T-limfocita niži.

Najčešće inicijalne lezije su na koži, i to u područjima izloženim suncu, ili na mestima prethodnih trauma, uglavnom u predelu glave i vrata: vrh nosa, očni kapak, iza ušiju, na ušnim školjkama itd. Kasnije, ove promene zahvataju i ostali deo lica, trup, ekstremitete, polni organ. Lezije su obično kružnog ili elipsastog oblika, veličine od 0,5 do 2 cm, a

boja varira od crvene, preko ljubičaste, do braon, pri čemu su, kod osoba svetle puti, više ljubičaste, a kod onih tamnije boje kože, hiperpigmentovane, braon, pa čak i cme (*slika 1*). Lezije na vratu i ledima mogu biti linearnog oblika. Početne promene su, najčešće, izdignute makule ("patch"), koje zahvataju superficialni dermis, glatke površine, ponekad skva-mozne ili keratotične, a kod osoba sa boljim imunskim statusom, mogu biti i papule. Plak ("plaque") zahvata ceo dermis. Makule i plakovi mogu da napreduju do nodularnih lezija koje infiltruju kožu, konfluiraju ili čak egzulccnšu, sa čestom promenom boje lezije u tamniju, a kod KS-a agresivnijeg toka, mogu i primarno nastati, bez



Slika 1.
Kaposijev sarkom: promene na koji trupa

prethodne faze makule ili plaka. (*slika 1*). Kožne lezije mogu biti praćene lokalizovanim limfedemom, zbog opstrukcije limfotoka kroz male limfne sudove.

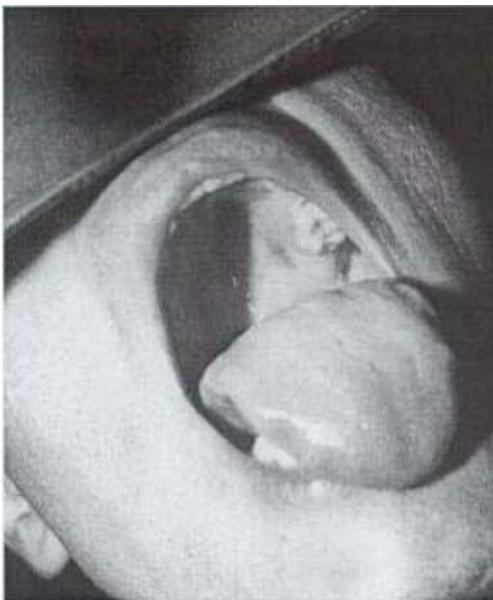
Konfluentne lezije mogu dovesti do opstrukcije većih limfnih sudova i do pojave još većih edema, posebno na glavi i u predelu donjih ekstremita. Limfedem može ometati kretanje bolesnika, a, takođe i dovesti do pojave lokalnog bola, koji, inače, nije karakterističan za kožne promene kod KS-a. Limfedem će biti veći u slučaju da su zahvaćene i regionalne limfne žlezde, što doprinosi opstrukciji limfotoka. Limfadenopatija se može javiti u ranoj fazi bolesti, čak i bez kožnih lezija.

KS se često pojavljuje u usnoj duplji, ponekad i kao inicijalna promena. Čak 30% bolesnika u momentu postavljanja dijagnoze već ima promene u ustima. Lokalizacija je, najčešće, u predelu tvrdog nepca, u visini drugog molara, zatim na desnima, gde simulira epulis, i na tonyilama. Retko se komplikuje submukoznim krvavljenjem i lokalnim bolom.

Pacijent može dugo imati samo nekoliko kožnih lezija, a da se nove ne pojavljuju mesecima, međutim, kad se pojave, to može biti znak progresije bolesti, kada nije retka lokalizacija procesa i u unutrašnjim organima (visceralni KS).

Diseminacija procesa, u terminalnoj fazi bolesti, najčešće podrazumeva zahvaćenost respiratornog sistema i gastrintestinalnog trakta. Mogu biti zahvaćeni svi organski sistemi, ali retko kosna srž i centralni nervni sistem. Kod 15% bolesnika registruje se samo visceralna forma bolesti, bez promcna na koži.

Smatra se da čak 40% osoba sa KS-om ima promene i u gastrointestinalnom traktu. Kod pojedinih pacijenata ove promene mogu prethoditi



Slika 2.

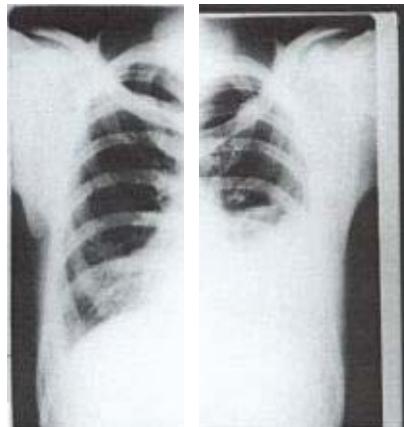
Kaposijev sarkom: promene na oralnoj sluznici i u usnoj duplji

kožnim promenama. Lokalizacija može biti u jednom organu, ali je opisana i istovremena zahvaćenost više delova gastrointestinalnog trakta. U najvećem broju slučajeva, ovi tumori su klinički "nemi" jer su submukozno lokalizovani, pa, iako su vaskulamog porekla, retko dovode do gastrointestinalnog krvavljenja. Veće tumorske mase mogu izazvati simptome opstrukcije. Ove lezije su obično nodularnog tipa, crvenkaste boje, promera do 2 cm, retko veće, sa centralnom umbilikacijom ili ulceracijom. Posebnu grupu čine lezije biljarnog trakta, sa infiltracijom žučne kesice i žučnih puteva i znacima opstruktivnog ikterusa.

Lokalizacija promena u respiratornom sistemu, za razliku od one u gastrointestinalnom traktu, vrlo brzo dovodi do pojave kliničkih simptoma. Obično se pojavljuju: suv kašalj, dispneja, bronhospazam, hemoptizije, kao i znaci respiratorne insuficijencije. Proces može biti lokalizovan u bilo kom delu respiratomog trakta, ali se najčešće radiografski manifestuje kao pleuralni izliv (kod skoro 70% bolesnika), zatim kao bilateralna retikulonodulama infiltracija donjih plućnih režnjeva i hilaRNK adenopatija (*slika 3*). Ova forma bolesti se pojavljuje češće kada je broj CD4+ T-limfocita ispod $100/\text{mm}^3$ i kada postoje ekstenzivne kožne lezije. Plućni KS dovodi do smrtnog ishoda u roku od 2 do 6 meseci, ali su ipak najčešći uzrok smrti kod bolesnika sa KS-om druge oportunističke infekcije (*slika 3*).

Dijagnoza

Dijagnoza KS-a kod AIDS-a zasniva se na biopsiji sumnjivih kožnih lezija i promena na sluznicama i pažljivom histološkom pregledu bioptiranog materijala. Karakteristična histološka slika prolifcrisanih vretenastih ćelija, sa ostalim prethodno opisanim histološkim detaljima, predstavlja sigurnu dijagnozu KS-a. Jedno vreme je postojala tendencija postavljanja dijagnoze, na osnovu tipičnog izgleda lezija, bez biopsije. Međutim, pošto u diferencijalnoj dijagnozi KS-a dolaze u obzir i drugi entiteti, kao što su



Slika 3

Kaposijev sarkom: radiogra-fija pluća pokazuje zasenjenje levog plućnog krila, koje odgovara pleuralnom izlivu.

bacilama angiomatoza, limfom, razne gljivične kožne infekcije, kožna mikobakterijska infekcija, dermatofibrom, ipak se, za definitivnu i sigurnu dijagnozu, preporučuje biopsiju.

Dijagnoza plućnog i gastrointestinalnog KS-a postavlja se endoskopskim pregledom. Biopsija lezija je često neuspešna zbog njihove submukozne lokalizacije, što ih čini nedostupnim endoskopskom forcepsu, a postoji i opasnost od posledičnog krvavljenja. Zato je, nakon postavljene dijagnoze KS biopsijom kožnih lezija, dovoljna samo endoskopska eksploracija.

Brojne studije, koje su se bavile preživljavanjem obolelih od AIDS-a sa KS-om, ustanovile su postojanje faktora koji su značajni za preživljavanje. Tako je utvrđeno da niži broj perifernih CD4+ T-limfocita, podatak o prethodnim oportunističkim infekcijama, prisustvo konstitucionalnih simptoma, inicijalna lokalizacija promena na mukoznim membranama ili na koži izvan donjih ekstremiteta ili limfnih čvorova, kao i veličina samog tumora, pretstavljaju loše prognostičke faktore.

Na osnovu ovih podataka, *Oncology Committee of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)-sponsored AIDS Clinical Trials Groups (ACTG)* u SAD predložio je novi sistem kategorizacije bolesnika radi prognoze i pristupanja odgovarajućim terapijskim procedurama, tzv. TIS sistem (22). Taj sistem uzima u obzir opseg tumora, imunski status i podatke o prethodnim oportunističkim infekcijama, kao i prisustvo ili odsustvo konstitucionalnih ili "B" simptoma (povišena temperatura nejasne etiologije, noćno znojenje, gubitak telesne mase veći od 10% i dljareja u trajanju dužem od dve nedelje).

Tabela 1.
Klasifikacija KS kod obolelih od AIDS-a

	dobra prognoza (0)	loša prognoza (1)
TUMOR (T)	Ograničen na kožu i/ili limfne čvo- rove i/ili minimalne promene na oralnoj sluznici.	Tumor udružen sa edemom ili ulceracijom; Opsežne promene na oralnoj sluznici; Gastrointestinalni KS; KS u drugim ekstralimfatičnim organima.
IMUNSKI SISTEM (I)	Broj CD4+T-limfocita >200/mm ³	Broj CD4+Tlimfocita <200/mm ³
SISTEMSKA BOLEST (S)	Bez prethodnih oportunističkih infekcija ili oralne kandidijaze; Nema B simtoma; Karnofsky skor > 70;	Prethodne oportunističke infekcije i/ili oralna kandidijaza; B simptomi prisutni; Karnofsky status < 70; Ostale bolesti povezane s HIV-om (npr. neurološka bolest, lifom).

Terapija

Terapija KS-a kod AIDS-a je složen problem. Još na samom početku epidemije AIDS-a utvrđeno je da manje od 10% ovih pacijenata umire od posledica samog KS-a, a da je smrt u najvećem broju slučajeva posledica drugih oportunističkih infekcija, čime se postavlja pitanje svrshodnosti primene agresivne hemoterapije. Prema nekim studijama ne postoji značajna razlika u preziviljavanju lečenih i nelečenih bolesnika. Stoga, terapija retko ima kurativni, a češće palijativni karakter i mora biti tako planirana da dovede do regresije tumora, uz minimalna oštećenja imunskog sistema. Za sada se ne preporučuje hemoterapija u slučajevima minimalnih kožnih ili oralnih promena, koje ne predstavljaju funkcionalni ili kozmetski problem. Kod ovih pacijenata se, praćenjem toka bolesti, naknadno procenjuje potreba za lečenjem. Međutim, preporučuje se, svakako, antiretrovirusna terapija (HAART), koja u nekim slučajevima sama dovodi do regresije KS-a.

Ako lezije KS-a predstavljaju određeni kozmetski problem (npr. prominirajuće kožne promene na licu), to može biti jedan od razloga započinjanja terapije. Međutim, mnogo češće, terapija se započinje radi otklanjanja simptoma prouzrokovanih prisustvom samog KS-a: promene u usnoj duplji koje izazivaju bol, otežano žvakanje i gutanje ili, pak, svojom veličinom otežavaju disanje, zatim, ako limfedem otežava pokretljivost vrata ili ekstremiteta, bolne lezije na tabanima koje otežavaju hod itd. Plućni tip KS-a, sa obiljem respiratomih simptoma, ili simptomi crevne opstrukcije kod gastrointestinalne forme KS-a, takođe mogu biti razlog otpočinjanja terapije. Isto tako, i bolesnici kod kojih se očekuje progresivan tok bolesti, a koji su još uvek bez određene simptomatologije, kandidati su za primenu odgovarajućih terapijskih procedura.

Lokalna terapija

Glavni klinički problem, koji se može razrešiti lokalnom terapijom, jeste kozmetska kontrola kožnih lezija na vidnim mestima (posebno na licu), limfedem, bolne lezije na nogama (tabanima), uvećane limfne žlezde, tumori usne duplje itd. Najčešće se koristi radijaciona terapija u jednoj dozi ili u dnevnim frakcioniranim dozama, pri čemu ukupna doza zračenja iznosi od 1800 do 3000 rada. Bez obzira na odlične rezultate koji se postižu, treba imati u vidu i toksičnost terapije, npr. stomatitis, kod zračenja oralnih lezija ili lokalne reakcije na koži pri lečenju kožnih promena. Da bi se izbegli toksični efekti ove terapije, za lečenje lezija u usnoj duplji preporučuje se laserska hirurgija.

Terapija tečnim azotom se koristi za sanaciju kožnih lezija na licu, ako su lezije u vidu plakova.

Lokalna aplikacija vinblastina u dozama od 0,1 do 0,5 mg/ml, direktno u lezije, daje dobre rezultate, bez sistemske toksičnosti, ali može biti praćena lokalnim bolom.

Konačno, hirurška intervencija, odnosno ekskizija promena na nogama, kožnim naborima, u područjima fleksije i ekslenzije i na konjuktivi, relativno je jednostavna, Na žalost, klinički rezultat je prolazan, a sama ekskizija može dovesti do sekundarne infekcije.

Imunoterapija

Kod relativno asimptomatskog KS-a, gde je problem kozmetske prirode, predlaže se interferon alfa. Najbolji rezultati se postižu kod bolesnika sa relativno očuvanim imunskim statusom (broj CD4+T-limfocita > 200/mm³), kod kojih nema podataka o prethodnim oportunističkim infekcijama i "B" simptomima.

Sistemska hemoterapija

Kod bolesnika sa brzo progresivnom, ekstenzivnom simptomatskom ili viseralnom formom bolesti, posebno sa lošijim imunskim statusom, preporučuje se sistemska hemoterapija. Nekoliko medikamenata, primenjenih kod bolesnika oboljelih od KS-a kod AIDS-a, kao što su vinkristin, vinblastin, etoposid (VP-16), bleomicin, doksorubicin (adriamycin) i dr. pojedinačno ili u kombinaciji dovode do povlačenja simptoma i značajnog poboljšanja stanja bolesnika. Nažalost i ovde je odgovor na terapiju često parcijalan i kratkolajan. Kompletan odgovor na terapiju se viđa retko i to kod primenice kombinovane hemoterapije.

Hemoterapija može povećati rizik za nastanak novih oportunističkih infekcija jer povećava stepen imunosupresije kod pacijenata koji već imaju oštećenu kosnu srž, u sklopu same HIV infekcije. Zato je najbolje koristiti manje intenzivnu terapiju, u dozama koje se dobro podnose, a da još uvek postižu odgovarajući terapijski efekat, uz eventualnu dopunu hematopoetskim faktorima rasta, kao što je to slučaj i kod limfoma.

Napredak u lečenju postignut je primenom lipozomalnih antraciklina: lipozomalnog doxorubicina i lipozomalnog daunorubicina. Ovi preparati imaju bolja farmakokinetička svojstva i blaža toksična dejstva. Koriste se pojedinačno ili u kombinaciji sa drugim lekovima. Novi lek, paclitaxel, pokazao je dobre rezultate kod bolesnika sa refraktornom bolešću.

Kombinovana hemoterapija je uglavnom rezervisana za pacijente sa odmaklom bolešću, posebno za one koji imaju izražene simptome bolesti (edeme, bolove itd), kao i kod lokalizacije procesa u unutrašnjim organima (plućni KS). Kombinovana hemoterapija je efikasnija, uz istovremeno smanjenje toksičnosti. Ipak, generalno, ova terapija nije uspela da produži život oboljelima od KS-a kod AIDS-a, ali je dоказala svoju palijativnu vrednost. Kombinacija Adriamycin/bleomicin/vinkristin

(ABV) se dobro toleriše i pokazuje dobre rezultate, posebno kod plućne forme KS-a.

Posle sprovedene hemioterapije, preporučuje se, obavezno, nastavak primene HAART-a, čime se značajno odlaže relaps bolesti.

Primećeno je da upotreba ganciklovira kod bolesnika sa CMV retinitisom smanjuje učestalost pojavljivanja KS-a. S obzirom na činjenicu da HHV-8 ima značajnog uticaja na patogenezu KS-a, u toku su pokušaji lečenja bolesnika antivirusnom terapijom (cidofovirov, foskamet, ganciklovir), ali rezultati nisu preterano optimistični.

Prosečno preživljavanje obolelih sa KS-om, kao indeksnom AIDS dijagnozom, početkom devedesetih godina prošlog veka, bilo je oko 17 meseci, a, ako su prethodno već imali neku od drugih oportunističkih bolesti, od 6 do 9 meseci. U eri HAART-a, preživljavanje je mnogo duže.

NON-HODGKINOV LIMFOM

Limfomi su heterogena grupa neoplazmi koje potiču od limforetikularnog tkiva. Njihovo biološko ponašanje varira, od limfoma sporog toka koji ne zahtevaju terapiju, do agresivnih formi sa kratkim preživljavanjem.

Epidemiologija

Samo godinu dana pošto su objavljeni prvi slučajevi obolelih od sindroma stečene imunodeficijencije, 1982. godine, CDC je registrovao četiri slučaja non-Hodgkinovog limfoma (NHL) kod homoseksualaca inficiranih HIV-om. Sa širenjem epidemije AIDS-a, broj obolelih od limfoma je bivao sve veći, posebno iz grupe NHL.

Limfomi kod AIDS-a imaju oko 60 puta veću incidencu, u odnosu na populaciju HIV negativnih osoba. To je jedan od razloga zbog čega su NHL (prema klasifikaciji CDC), i to oni visokog i srednjeg stepena maligniteta, još 1985. godine, jedna od indikativnih bolesti za AIDS.

Limfomi predstavljaju kasnu manifestaciju AIDS-a i najčešće se javljaju kada je broj CD4+T-limfocita ispod $200/\text{mm}^3$. Ipak, različiti tipovi limfoma mogu se pojaviti praktično u svakom stadijumu HIV infekcije. Dužina HIV bolesti je jedan od predisponirajućih činilaca za

nastanak limfoma. Učestalost limfoma kod obolelih od AIDS-a raste, sa incidentom i preko 5%, što se odnosi na limfome kao indeksnu ATDS dijagnozu, ali i na one koji se pojavljuju kasnije tokom HIV bolesti, pa se smatra da će se pojaviti kod 8-16% bolesnika. To je svakako u vezi sa produženjem života HIV pozitivnih bolesnika, sa primenom antiretrovirusne terapije i odgovarajuće profilakse oportunističkih infekcija, ali i produženja stanja imunodeficijencije. Primećeno je opadanje incidence samo jedne grupe limfoma -primarnih limfoma centralnog nervnog sistema, što je takođe u vezi sa HAART-om (34).

Posmatrajući celu HIV pozitivnu populaciju, rizik za nastanak limfoma je približno podjednak u svim rizičnim grupama. U patogenezi ovog oportunističkog tumora faktori sredine su od malog značaja, za razliku od KS-a.

Etiologija i patogeneza

Etiologija limfoidne neoplazije u okviru HIV infekcije je još uvek nerazjašnjena. Heterogenost molekularnih karakteristika ovih neoplazmi prepostavlja nekoliko različitih mehanizama koji mogu biti odgovorni za razvoj limfoma. Najčešće se govori o sledećim faktorima: uticaju virusa, genskim faktorima, uticaju faktora rasta i samog imunskog deficit-a.

Od ranije je poznata udruženost nekih limfoma, kao što je, npr, endemski Burkitt limfom, sa Epstein-Barr virusnom infekcijom (EBV). Takođe je poznata i sposobnost ovog virusa da izazove proliferaciju B ćelija u kulturi tkiva i kod transplantiranih imunosuprimiranih bolesnika. Zastupljenost EBV je veća kod histološkog podtipa limfoma velikih ćelija nego kod Burkittovih. Primarni limfomi centralnog nervnog sistema su skoro svi pozitivni za EBV, pa se čak može reći da je ova infekcija, u tom slučaju, analogna oportunističkoj infekciji.

Hipoteza kojom se objašnjava uloga EBV u patogenezi limfoma zasniva se na pretežno ćelijskom tipu imunodeficijencije kod AIDS-a. U odsustvu adekvatnog imunskog odgovora, EBV dovodi do proliferacije B ćelija sa poliklonском aktivacijom i imortalizacijom B ćelijskih klonova. Ovi klonovi su nestabilni i osetljivi na dejstvo drugih činilaca, što dovodi do daljih alteracija u pravcu monoklonskog B ćelijskog limfoma. Posebno veliki značaj u izazivanju proliferacije B ćelija ima Epstein-Barr nukleami antigen (EBNA). Tako je, u grupi Burkittovih limfoma, pokazana ćelijska ekspresija EBNA-1 genskog produkta, dok se kod

difuznih limfoma velikih ćelija, pored EBNA-1, nalazi i LMP ("latent membrane protein").

Kao posledica proliferacije B ćelija moguće su genske greške koje dovode do aberantne ekspresije onkogena ili tumorskih supresorskih gena, često putem hromozomskih translokacija. Kod Burkittovih limfoma se mogu videti translokacije hromozoma t (8, 14), t (2, 8), t (8, 22). Ove translokacije dovode do preraspodele genskog materijala i deregulacije c-myc onkogena, koji se nalazi na hromozomu 8. Smatra se da prekid c-myc regiona i translokacija dovode do rekombinacije sa drugim delovima genoma B limfocita, koji su važni za njihovo sazrevanje, a nalaze se na nivou lokusa za teške lance imunoglobulina. Na ovaj način dolazi do promene nekih karakteristika ćelija, sa njihovim nekontrolisanim rastom, što može imati značaja u genezi limfoma.

Opisane su i druge genske alteracije, npr. tačkaste ("point") mutacije N-ras i K-ras gena kod sistemskih limfoma. Zatim, mutacija tumorskog supresor gena, p 53, koja dovodi do njegove inaktivacije i posledične proliferacije ćelija. Ovakve promene su viđene najpre kod Burkittovih limfoma, ali su zapažene i kod drugih epitelijalnih i mezenhimalnih tumora.

Uloga HIV-a u malignoj transformaciji nije dokazana, jer elementi genoma HIV-a nisu dokazani u ćelijama limfoma, ali se pretpostavlja njegova indirektna uloga vezana za indukciju ekspresije inflamatomih citokina (IL-6, IL-10), koji mogu uticati na proliferaciju, stimulaciju i aktivaciju B limfocata.

Tokom infekcije HIV-om dolazi do postepenog razvoja imunske disfunkcije. Sa narušavanjem arhitektonike germinativnih centara ilmfnih folikula, odnosno, sa gubitkom folikularnih dendritičnih ćelija, olazi do abnormalne proliferacije i hiperplazije B ćelija. Destrukcija folikularnih dendritičnih ćelija remeti normalni proces odstranjivanja "manje poželjnih klonova" B ćelija apoptozom. Nedostatak odgovarajućih signala koji potiču od T limfocila i slaba supresorska uloga CD8+T-limfocita, kao i disbalans citokina, dovode do dalje proliferacije B ćelija, a, ako postoje i genske alteracije, ili, ako su ove ćelije inficirane EBV-om, stiču se uslovi za razvoj tumora.

Patohistološke karakteristike

Limfomi kod obolelih od AIDS-a su većinom NHL. Primećena je i povećana incidencija Hodgkinovih limfoma, posebno u rizičnoj grupi intravenskih korisnika droge, ali, za sada, ovi tumori nisu svrstani u oportunističke.

Prema sada važećoj klasifikaciji limfoma ("Working formulation"), koja se u kliničkoj praksi najviše koristi, većina ovih limfoma pripada grupi visokog stepena maligniteta, manji broj onima srednjeg stepena, ali su zabeleženi i slučajevi limfoma niskog stepena malignosti. Međutim, skoro svi limfomi kod AIDS-a se biološki ponašaju kao limfomi visokog stepena maligniteta.

Najveći broj NHL (preko 90%), kod obolelih od AIDS-a, su iz klase B-ćelijskih maligniteta, dok je vrlo mali broj poreklom od T-ćelijskih linija, ili su neklasifikovani. Sa zastupljeničću od oko 60%, limfom velikih ćelija imunoblastnog tipa je najčešći histološki podtip, a limfom malih ćelija neusečenog jedra ("Burkitt's like") se otkriva u oko 20% slučajeva. Preostali limfomi su iz podgrupe sa velikim ćelijama, difuzni, srednjeg stepena maligniteta.

Imunoblastni i difuzni limfomi velikih ćelija svrstani su u 7 podgrupa, prema dodatnim citološkim karakteristikama. Međutim, razlike između podgrupa ne utiču na biološko ponašanje ovih limfoma koje je slično, a kada se uzmu u obzir i druge osobine, kao što je sličnost terapijskog odgovora, smatra se da oba tipa treba tretirati isto, kao podgrupu limfoma velikih ćelija. Češći su kod osoba starijeg uzrasta, kada je broj CD4+T-limtocita ispod $100/\text{mm}^3$, i koje su prethodno već imale neku od oportunističkih infekcija (60%). Što se tiče lokalizacije, obično su to ekstranodalni tumori. Mogu biti monoklonski i poliklonski. Poliklonski limfomi nikada nisu udruženi sa EBV infekcijom, za razliku od onih sa primarnom lokalizacijom u centralnom nervnom sistemu, koji su, po pravilu, monoklonski i sadrže EBV u velikom procentu.

Burkittovi limfomi se uglavnom pojavljuju kod osoba mlađeg uzrasta, relativno očuvanog imunskog statusa (kada je broj CD4+T-limfocita iznad $250/\text{mm}^3$), obično im ne prethode oportunističke infekcije i imaju tendenciju rane diseminacije. Kod Burkittovih limfoma frekvencija EBV infekcije je oko 40%, a deregulacija c-myc gena vidi se u čak 75% slučajeva. Takođe, ovi tumori poseduju, u velikom procentu, inaktivaciju p53 supresorskog gena.

Klinicke karakteristike

Za razliku od HIV negativne populacije, kod bolesnika sa AIDS-om je oko 80% limfoma primarno lokalizovano u ekstranodalarno. Takođe je približno isti procenat obolellh sa "B" simptoma, a u trenutku postavljanja dijagnoze, bolest je već u IV stadijumu.

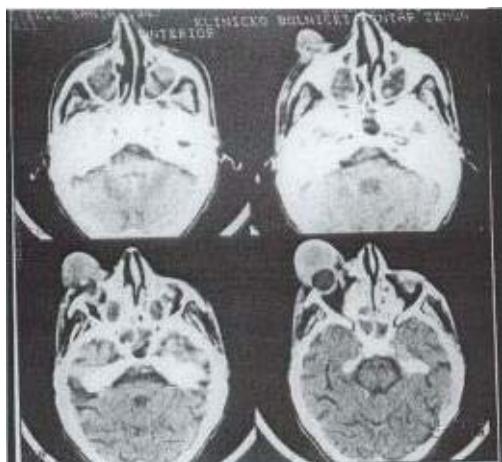
Skoro svaki deo organizma može biti zahvaćen limfomom, ali je lokalizacija ove neoplazme ipak češća u nekim regionima: u centralnom nervnom sistemu, u gastrointestinalnom traktu, u kosnoj srži, jetri, potkožnom tkivu, gingivi, paranasalnim sinusima, orbiti, plućima, zatim srcu, i drugim organima (*slika 4*).

Najčešća ekstranodalna lokalizacija je u centralnom nervnom sistemu (25-42% svih bolesnika), od čega su 2/3 primarni limfomi, a preostali su diseminovani (15). Upravo to je bio razlog da se NHL podele na sistemske i primarne limfome centralnog nervnog sistema.

Primarni limfomi centralnog nervnog sistema

Ovi se limfomi pojavljuju kod bolesnika sa odmaklom imuno-defici-jencijom, kada je broj CD4+T-limfocita nizak (oko $50/\text{mm}^3$) i kada je već postojala neka od oportunističkih infekcija indikativnih za AIDS (40). Čine oko 20% svih limfoma kod AIDS-a.

Histološki, ovi limfomi su najčešće porekla B ćelija, uglavnom velikih imunoblastnih ćelija. Mogu biti lokalizovani u bilo kom delu centralnog nervnog sistema, iz čega proističe odgovarajuća simptomatologija. U ranoj fazi bolesti, mogu biti prisutni simptomi ne-fokalnog tipa kao što su konfuznost, letargija, poremećaj pamćenja, glavobolja



Slika 4.

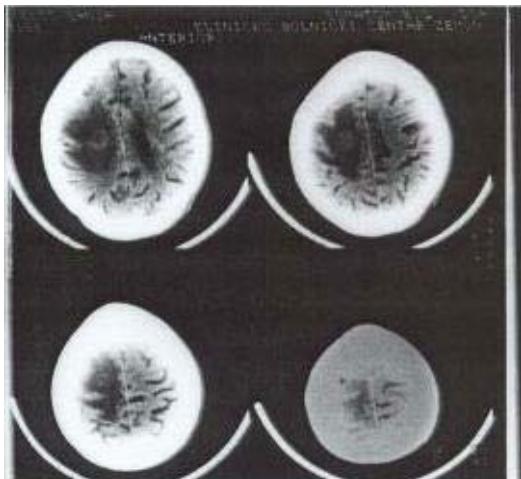
*Non-Hodgkinov limfom:
kompjuterizovana tomografija glave
pokazuje ekspanzivnu formaciju koja
ispunjava gornji deo desne orbite*

itd. Ostali simptomi obuhvataju hemipareze, afaziju, konvulzije, ispade kranijalnih nerava i poremećaj ponašanja.

Dijagnoza ovih limfoma se može postaviti kompjuterizovanom tomografijom ili nuklearnom magnetnom rezonanciom. Obično se vide lezije, često pojedinačne, a ređe multiple (2-3), koje su promera 3-5 cm, izodenzne ili hiperdenzne, u odnosu na okolno tkivo mozga, sa različitim stepenom perifokalnog edema i ekspanzivnosti, koje uniformno nakupljaju kontrast (*slika 5*). Često se viđaju krvavljenja i nekroze u središtu tumora. Mogu imati i karakter tzv. prstenastih lezija, sa pojačanim vezivanjem kontrasta na periferiji, koje su, međutim, više karakteristične za toksoplazmoznii cerebritis, kod koga je broj lezija veći, ali su manjeg promera, do 2cm. U slučaju da se uoče ovakve multiple promene, treba pristupiti empirijskom lečenju anti-toksoplazmoznim lekovima, a tek ako nema efekta, pristupiti biopsiji lezije. Veliku ulogu ima i serologija na toksoplazmu, koja opredeljuje postavljanje indikacije za biopsiju. Ove neoplazme, takođe, imaju sklonost ka širenju u moždane komore i subarahnoidalni prostor, što prepostavlja pažljivu citološku analizu cerebrospinalnog likvora.

S obzirom na to da su skoro svi primarni limfomi centralnog nervnog sistema EBV pozitivni, jedan od načina dijagnostike je i određivanje EBV DNK u cerebrospinalnoj točnosti (PCR metodom). Ovom metodom se sa velikom verovatnočom dokazuje prisustvo limfoma i neinvazivna je.

Zahvaćenost centralnog nervnog sistema može biti rezultat diseminacije sistemskog limfoma. Oko 20% ovakvih diseminacija je lokalizovano u mekim moždanicama, izazivajući meningitis, što ukazuje na značaj lumbalne punkcije i u ovim slučajevima.



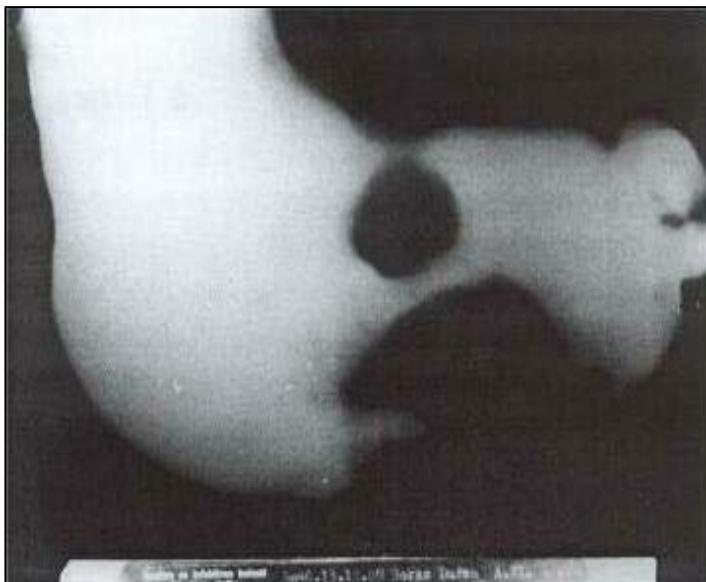
Slika 5.

Non-Hodkin-ov limfom:
CT glave otkriva fokalnu primenu
u desnoj moždanoj hemisferi

Sistemski limfomi

Grupa sistemskih limfoma je heterogena grupa, histološki najčešće pripadaju limfomima velikih ćelija, ali nije zanemarljiv ni broj Burkittovih limfoma.

U grupi sistemskih limfoma najzastupljeniji su oni lokalizovani u gastrointestinalnom traktu). Praktično svaki deo gastrointestinalnog trakta može biti mesto razvoja limfoma: gingiva, tonzile i farinks, sluznica želuca, tankog creva, debelog creva, a posebno anorektalna regija kod rizične grupe homoseksualaca. Nije neobično da pacijent ima istovremeno limfomatoznu infiltraciju cele dužine gastrointestinalnog trakta. Endoskopska slika varira od nalaza žućkasto-beličastih granuloma, veličine do 5mm, pa do limfnih cistica koje lako prominiraju iz površine sluznice, što je dokaz kompromitovanog limfotoka.



Slika 6.

*Non-Hodgkin-ov limfom:
radiografija želuca pokazuje defekt punjenja kontrastom
- tumor želuca*

Simptomatologija zavisi od lokalizacije procesa. Promene u usnoj duplji mogu otežavati žvakanje i gutanje. Lokalizacija u želucu je udružena sa veoma lošom prognozom i kratkim preživljavanjem. Najčešće su praćeni krvavljenjem, sa hematemezom i melenom, a može doći i do perforacije. U donjim partijama gastrointestinalog trakta limfom se može manifestovati kao palpabilna tumefakcija, praćena lokalnim bolom, ponekad i znacima krvavljenja, opstrukcije ili malopsorpcije. Ukoliko su zahvaćeni jetra i žučna kesica, može doći do pojave ikterusa. Anorektalni apses i fistula mogu biti jedan od znakova anorektalne lokalizacije limfoma.

Limfom u plućima mogu činiti solitarne ili multiple lezije. Vrlo često se pokazuje defekt punjenja kontrastom tumor želuca se manifestuje i kao pleuralna efuzija. Nije retka ni hilaRNK i medija stinalna limfadenopatija.

Određeni broj limfoma zahvata i kosnu srž (oko 20%). Praćeni su pancitopenijom. Najteži oblik se manifestuje kao leukemija visokog stepena malignosti.

Srce takođe može biti zahvaćeno limfomom. Manifestuje se kao akutna srčana slabost ili srčani zastoj, ili može imitirati infarkt sa jakim bolovima i elektrokardiografskim promenama. Ultrazvučni pregled srca otkriva dilataciju srca, perikardne efuzije, prisustvo tumorske mase itd.

Naravno, ne treba zaboraviti da oko 20% limfoma kod obolelih od AIDS-a primarno zahvata limfne žlezde, zbog čega svako asimetrično i brzo uvećanje limfnih žlezda zahteva opreznost, eventualnu biopsiju i ponovljenu biopsiju, u određenim vremenskim intervalima.

Dijagnoza

1. Dijagnoza se zasniva na sledećim elementima:
2. Anamneza (posebno se vodi računa o prisustvu B simptoma);
3. Fizikalni pregled (posebno limfne žlezde, jetra i slezina);
4. Laboratorijske pretrage (krvna slika, biohemijske analize, imunski status itd);
5. Radiološki pregledi (radiografije pluća, skeleta, kompjuterizovana tomografija, nukleama magnetna rezonanca itd);

6. Ultrasonografija;
7. Endoskopija;
8. Biopsija (limfnih žljezda, kosne srži i drugih organa);
9. Lumbalna pukcija (pregled sedimenta likvora).

Za određivanje stadijuma limfoma se koristi sistem po Ann-Arboru (45).

Prognoza i preživljavanje

Loša prognoza i kraće preživljavanje očekuju se kod bolesnika čiji je Kamofsky skor manji od 70%, u III ili IV stadijumu, ako je zahvaćena kosna srž, ukoliko je prethodno postojala dijagnoza AIDS-a i broj CD4+T-limfocita niži od $100/\text{mm}^3$, uz visoke vrednosti laktat dehidrogenaze (LDH) (40). Najlošiju prognozu imaju primarni limfomi centralnog nervnog sistema.

Terapija

Terapijski pristup zahteva prethodnu procenu stanja bolesnika, pre svega stepen očuvanosti imunske funkcije, kliničku prezentaciju tumora i procenu sposobnosti obolelog da podnese odgovarajuću terapiju.

Praksa koja se sprovodi u jednom od referentnih centara za AIDS - *San Francisco General Hospital* u SAD, je da se pacijenti koji imaju relativno očuvanu imunsku funkciju (broj CD4+T-limfocita veći od $200/\text{mm}^3$), leče standardnim dozama hemioterapeutika, uz podršku hematopoetskih faktora rasta, a da oni sa brojem CD4+T-limfocita nižim od $100/\text{mm}^3$ dobijaju redukovane doze hemioterapeutika (19). Kod onih sa još težim stepenom imunodeficijencije, opcija neprimenjivanja terapije daje bolesniku šansu da duže preživi, s obzirom na to da bi intenzivna hemoterapija još više oslabila imunski sistem i dovela do pojave novih oportunističkih infekcija.

Hematopoetski faktori rasta, kao što su faktor stimulacije granulocitnih kolonija (G-CSF) i faktor stimulacije granulocitno makrofagnih kolonija (GM-CSF), koriste se kao prevencija mijelotoksičnosti, kod primene hemoterapije, čak i u punoj dozi, bez većeg rizika od pancitopenije.

ACTG ("AIDS Clinical trials group") je sprovela ispitivanje kojim je trebalo utvrditi da li je bolja upotreba redukovanih doza

hemioterapeutika ili pune doze, sa hematopoetskim faktorima rasta. Bolesnici su lečeni protkolom m-BACOD (metotreksat, bleomicin, doksorubicin-adriamycin, ciklofosfamid, vinkristin, deksametazon), standardnim ili redukovanim dozama. Istraživanje nije pokazalo signifikantnu razliku odgovora na terapiju i preživljavanja ove dve grupe bolesnika, a bolesnici koji su dobijali pune doze lekova bili su izloženi većoj toksičnosti terapije (4S). Takođe je zaključeno da je osnovni faktor koji utiče na preživljavanje prethodni imunski slatus.

Tokom lečenja neophodno je pridržavati se odgovarajućih pravila profilakse oportunističkih infekcija, posebno *Pneumocystis carinii* pneumonije, jer je uočena povećana incidencija ove i drugih oportunističkih infekcija tokom primene hemioterapije.

Antiretrovirusna terapija (HAART) se obavezno nastavlja posle završenog ciklusa hemioterapije, čime se, takođe, redukuje pojava novih oportunističkih infekcija, iako neki autori predlažu da se sa ovom terapijom ne prekida sve vreme hemioterapije, naravno, vodeći računa o mogućoj toksičnosti u kombinaciji sa hemioterapijom.

Do sada je objavljen veliki broj studija u kojima su korišćeni različiti protokoli u terapiji limfoma kod AIDS-a. U najvećem broju slučajeva, inicijalni odgovor na terapiju (kada su u pitanju sistemski limfomi) je dobar, ali je preživljavanje kratko, što zbog relapsa limfoma, što zbog pojave novih oportunističkih infekcija. Kompletan odgovor na terapiju je zabeležen kod 33-56% bolesnika, a prosečno preživljavanje oko 4-7 meseci posle postavljene dijagnoze limfoma (16, 49). U tom smislu, osim već pomenutog (m-BACOD), korišćeni su sledeći protokoli: CHOP (ciklofosfamid, hidroksidaunorubicin ili adriamicin, onkolin, prednizon), ProMACE-MOPP (prednizon, metotreksat, adriarnicin, ciklofosiamid, epipodofilotoksin-VP-16, nitrogen mustard, onkolin, prokarbazin i prednizon u ciklusima), CDE (ciklofosfamid, dodžorubicin, etoposid) itd.

Za lečenje primarnih limfoma centralnog nervnog sistema koristi se radioterapija celog mozga. Mnogi pacijenti će imati kratkotrajno kliničko poboljšanje, ali je preživljavanje i dalje svega 2-3 meseca zbog razvoja novih oportunističkih intekcija. Takođe se mogu davati i kortikosteroidi, u cilju redukcije edema (19). Razmatra se i kombinacija zračenja i hemioterapije, koja daje bolje rezultate (50). Savetuje se kontinuirana primena HAART-a.

ANOGENITALNI KARCINOMI

Anogenitalna neoplazija, u koju spadaju karcinomi cerviksa i analne regije i prekancerozna stanja, kao što su cervikalne i analne skvamozne intraepitelne lezije ("Squamous intraepithelial lesions"- SIL), predstavljaju sve češći problem kod osoba inficiranih HIV-om. Velika učestalost ovih lezija je bila razlog da invazivni cervikalni karcinom, prema reviziji definicije AIDS-a iz 1993. godine, bude uvršćen u grupu oportunističkih tumora koji definišu AIDS.

Incidenca ovog tumora još uvek nije tako velika. No, s obzirom na produženje života imunodeficijentnih AIDS bolesnika, korišćenjem antiretrovirusne terapije (HAART) i profilakse oportunističkih infekcija, može se, u budućnosti, očekivati veći broj slučajeva anogenitalnih neoplazija.

Istraživanja pokazuju da seksualno transmisivni humani papiloma virus (HPV), u uslovima HIV-om izazvane imunodeficijencije, doprinosi razvoju neoplazije cervikalne i analne sluznice. HPV je izolovan, u velikom broju slučajeva, iz prekanceroznih i kanceroznih lezija cervikalne i analne sluznice i pre epidemije AIDS-a (51). Humani papiloma virus spada u grupu DNK virusa. Genotipskom analizom se došlo do najmanje 30 tipova ovih virusa koji su odgovorni za patogenezu neoplastičnih promena anogenitalne regije. Npr. tip 6 i 11 su u vezi sa anogenitalnim kondilomima, a 16 i 18, kao i, u manjoj meri, 31, 33 i 35 sa invazivnim karcinomom. Smatra se da HIV infekcija, odnosno stanje imunodeficijencije, povećava osetljivost za infekciju HPV-om istovremeno menjajući prirodni tok HPV infekcije i povećavajući verovatnoću nastanka anogenitalne neoplazije. Najveći značaj u kancerogenezi se pridaje genskim produktima HPV-16, onkoproteinima E 6 i E 7 koji mogu da interferiraju sa p53 i retinoblastoma proteinom, čime remete regulaciju ćelijskog ciklusa i dovode do genske nestabilnosti u ćelijama, što može voditi daljoj ćelijskoj transformaciji.

Cervikalna neoplazija i cervicalni karcinom kod HIV-pozitivnih žena

Cervikalna neoplazija je prekancerozno stanje i može biti različitog stepena, u zavisnosti od nivoa prodora malignih ćelija iz epitela kroz bazalnu membranu u subepitelni prostor. U početku, maligne ćelije se zadržavaju u epitelu (cervikalna intraepitelna neoplazija - CIN), da bi

kasnije prešle i u subepitelno tkivo (mikroinvazivni karcinom), a kada tumor zahvati i dublje strukture, onda je to invazivni karcinom.

Rizik da se razvije cervikalna intraepitelna neoplazijaje veći je kod određenih vidova seksualnog ponašanja (rani prvi seksualni odnos, promiskuitet). Lokalizacija promena na cervikalnoj sluznici je često multipla, a neretko su zahvaćeni i delovi spoljnih genitalija (vagina, vučka i perianalni region).

Uporedno je prisustvo CIN i HPV infekcije kod žena sa i bez HIV infekcije. Utvrđeno je da osobe sa HIV infekcijom imaju češće detektibilnu HPV infekciju i veću učestalost CIN, i to težeg stepena, kao i da je invazivni cervikalni karcinom u trenutku postavljanja dijagnoze, u najvećem broju slučajeva, u odmaklom stadijumu. Takođe je primećeno da je prisustvo HPV i CIN u korelaciji sa stepenom imunodeficijencije.

Podatak da CIN, koja uglavnom protiče asimptomatski, može vremenom da progredira do invazivnog cervikalnog karcinoma, nalaže odgovarajuće dijagnostičke postupke kod HIV pozitivnih žena. U tom smislu, najvažniji je Papanicolaou test, koji se, ako je normalan, ponavlja svakih 6 meseci. Svaki sumnjiv nalaz zahteva kolposkopiju sa biopsijom.

Standardni pristup visoko rizičnim lezijama podrazumeva primenu laserske, krioterapije, ili konizacije cerviksa, ali je recidiv kod HIV pozitivnih žena čest (35-40%), za razliku od HIV-negativne populacije gde je svega 5-10%.

U trenutku postavljanja dijagnoze karcinoma cerviksa, u skoro 90% slučajeva već su zahvaćene okolne strukture, kao i limfne žlezde. Karcinomi cerviksa kod HIV pozitivnih žena brže recidiviraju, a bolesnice imaju kraće preživljavanje. Pacijenkinje sa većim brojem CD4+T-limfocita (posebno preko $500/\text{mm}^3$) imaju bolju prognozu. Kod rane bolesti se preporučuju radikalna histerektomija i pelvična limfadenektomija. Kod odmakle bolesti se koristi hemioterapija (cisplatin, bleomicin i vinkristin), u kombinaciji sa zračnom terapijom.

Postoje podaci o tome da primena HAART-a značajno smanjuje rizik za pojavu cervikalne intraepitelne neoplazije (58). Nažalost, još uvek nije moguće dati odgovor na pitanje koliko HAART utiče na evoluciju prekanceroznih lezija cerviksa i prirodni tok HPV infekcije.

LITERATURA

1. CDC: Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men; New York City and California; MMWR; 1981; 25: 305-308
2. Shiels RA, Mlitt MB; A history of Kaposi's sarcoma; J Royal Soc Med 1986; 79: 532-533
3. Schulz TF, Boshoff CH, Weiss RA; HIV infection and neoplasia; Lancet 1996; 348: 587-591
4. Pauk J, Huang ML, Brodie SJ, et al; Mucosal shedding of human herpesvirus 8 in men; N Engl J Med; 2000; 343: 1369-1377
5. Gottlieb GJ, Ackei-man AB, Kaposi's sarcoma: An extensively disseminated form in young homosexual men; Hum Pathol; 1982; 3: 882-892
6. Lee FC, Mitsuyasu RT, Miles SA; Kaposi' sarcoma: relationship to a novel herpesvirus and advances in therapy; AIDS; 1996; 10 (suppl. A): S173-S179
7. Farthing CF, Bronin SE; Staughton RCD, et al; Kaposi's sarcoma In: A Colour Atlas of AIDS; London; Wolfe; Medical Pub; 1986; pp 25-37
8. Fauci AS, Lane HC; Human Immunodeficiency Virus (HIV) Disease : AIDS and related Disorders; U: Isselbasher KJ, Wilson JD, Braunnjald E, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL, ed; Harrison's Principles of The hitemal Medicine; Volume 2; Mc Graw-Hill, inc; New York; 1994; 1566-1617
9. Trubowitz PR, Volberding PA, Malignancies in Human Immunodeficiency Vims Infection; U: Mandell GL, Bennett JF, Dolin R. ed; Principles and Practice of Infectious Diseases; Fifth Edition; Volume n; Philadelphia; Churchil Livingstone; 2000; p 1439-1452

10. Friedman SL; Gastrointestinal and hepatobiliary neoplasms in AIDS; *Gastroenterol Clin North Am*; 1988; 17: 465-486
11. Gill P, Aldl B, Colletti P, et al; Pulmonap/ Kaposi's sarcoma: Clinical findings and results of therapy; *Am J Med*; 1989; 87: 57-61
12. Northfelt DW; Focus on HIV - Related Malignancies; *AIDS File*; 1992; 6: 1-11
13. Friedman SL, Wright TL, Altman DF; Gastrointestinal Kaposi's sarcoma in patients with acquired immunodeficiency syndrome - endoscopic and autopsy findings; *Gastroenterology*; 1985; 890: 102-108
14. Myskowsky PL, Niedzweicki D, Shurgot BA, et al; AIDS-associated Kaposi's sarcoma: Variables associated with increased survival. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 1299-1306
15. Krown SE, Metroka C, Wemz JC; Kaposi's sarcoma in the acquired immune deficiency syndrome: a proposal for uniform evaluation, response and staging criteria; *J Clin Oncol*; 1989; 7: 1201-1207
16. Volberding PA, Kusick P, Feigal D; Effects of chemotherapy for HIV associated Kaposi's sarcoma on longterm survival (Abstract); *Proc Am Soc Clin Oncol*; 1989; 8:12
17. Parra R, Leal M, Delgrado J, et al; Regression of invasive AIDS-related Kaposi's sarcoma following antiretroviral therapy; *Clin Infect Dis*; 1998; 26: 218-219
18. Kaplan LD, Northfelt DW; Malignancies Associated with AIDS; U: Sande MA, Volberding PA, ed; *The Medical Management of AIDS*; Fifth Ed; Philadelphia; W.B. Saunders Company; 1995; p 555-592
19. Lilenbaum RC, Ratner L; Systemic treatment of Kaposi's sarcoma: current status and future directions; *AIDS*; 1994; 8: 141-151

20. Ziegler JL, Drew DL, Miner RC, et al; Outbreak of Burkitt's like lymphomas in homosexual men; Lancet; 1982; 11: 631-633
21. Herndier BG, Kaplan LD, McGrath MS; Pathogenesis of AIDS Lymphomas; AIDS; 1994; 8:1025-1049
22. Bernstein L, Hamilton AS; The epidemiology of AIDS-related malignancies; Curr Opin Oncol; 1993; 5: 822-830
23. Baumgartner J, Rachlin J, Beckstead J, et al; Primary central nervous system lymphomas: natural history and response to radiation therapy in 55 patients with acquired immunodeficiency syndrome; J Neurosurg; 1990; 73: 206-211
24. Cingolani A, De Luca A, Larocca LM, et al; Minimally invasive diagnosis of acquired immunodeficiency syndrome-related primary central nervous system lymphoma; J Nat Cancer Inst; 1998; 90: 364-369
25. Poelzleitner D, Huebsch P, Mayerhofer S, et al; Primary pulmonary lymphoma in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome; Thorax; 1989; 44: 438-439
26. Carbone PP, Kaplan HS, Musshof K, et al; Report of the Committee on Hodgkin's disease staging; Cancer Res; 1971; 31: 1860
27. Vemon S, Holmes K, Reeves W; Human papilloma virus infection and associated disease of persons infected with human immunodeficiency virus; Clin Infect Dis; 1995; (Suppl. 1); S121-S124
28. Dyson N, Howley PM, Munger K, Harlow E; The human papilloma virus-16 E7 oncoprotein is able to bind to the retinoblastoma gene product; Science 1989;243:934-937

HIV INFEKCIJA

SAVREMENI PRISTUP LEČENJU INFEKCIJE VIRUSOM HUMANE IMUNODEFICIJENCIJE

Đorđe Jevtović

Infekcija virusom humane imunodeficijencije (HIV) i sindrom stečene imunodeficijencije (AIDS) obeležili su protekle dve decenije u medicini. Promptni odgovor bazičnih biomedicinskih nauka na novi izazov doveo je do razvoja vrlo sofisticiranih tehnika koje su, za uzvrat, u mnogome rasvetile molekularnu strukturu virusa, njegov tropizam, stepen i dinamiku replikacije i citopatogena svojstva. Tako su bazična istraživanja postavila scenu za kliničko-istraživački rad koji je, brže i efikasnije nego ikada ranije u istoriji farmakoterapije, doveo do napretka antiretrovirusne i antivirusne terapije uopšte.

IMUNODEFICIJENCIJA IZAZVANA HIV-OM I MOGUĆNOSTI IMUNSKE REKONSTITUCIJE

Posmatrano iz imunološke perspektive, HIV infekciju karakteriše postepeni razvoj imunske disfunkcije, sa opadanjem ukupnog broja CD4+T-limfocita, kao dominantnom imunopatološkom odlikom, a u kontekstu stanja imunske hiperaktivacije izazvane permanentnom virusnom replikacijom. Stepen aktiviranosti T-ćelija je u direktnoj korelaciji sa stepenom virusne replikacije, a dominantni protektivni mehanizam za kontrolisanje virusne replikacije je HIV specifični ćelijski imunski odgovor. Otuda je, u današnje vreme, kada je jasno da se sa raspoloživim lekovima ne može postići eradicacija virusa iz inficiranog organizma, lečenje HIV infekcije skoncentrisano u pravcu postizanja imunske kontrole nad HIV-om, uz pomoć antiretrovirusne i imunomodulatorne terapije.

Akutna HIV infekcija.

U akutnoj fazi infekcije, tokom prvih nedelja, virus se intenzivno i nekontrolisano replikuje u CD4+ ćelijama sekundarnih limfoidnih organa, što je praćeno masivnom viremijom, pa se PCR tehnikom može registrovati i preko 10^{6-9} kopija HIV RNK/mL plazme. Kao i kod nekih drugih virusnih infekcija, postoje bar dva mehanizma kojim specifični CD8 CTL postižu inhibiciju virusne replikacije. HIV-specifični CTL prepoznaju virusom inficirane ćelije tromolekularnom interakcijom između T-ćelijskog receptora (TCR) na efektornoj ćeliji i fragmenta virusnog peptida vezanog za molekul glavnog histokompatibilnog kompleksa (MHC) klase 1, eksprimiranog na površini inficirane ćelije. Tada usledi kaskada događaja, sa konzumnim oslobođanjem proteaza, granzima A i B i perforina, koji dovode do lize inficirane ćelije. Istovremeno sa litičkom aktivnošću, specifični CTL deluju i solubilnim antivirusnim faktorima (α -hemokinima), kao što su RANTES, MIP-1 i MIP-1 β , koji suprimiraju diseminaciju virusa i virusnu transkripciju. Vremenom, gubitak HIV specifičnih CD4+T-limfocita praćen je i smanjivanjem specifične CTL aktivnosti, što je praćeno gubitkom kontrole nad virusnom replikacijom.

Pokazano je da su individualne varijacije u mogućnosti kontrolisanja viremije ("viral load"), u akutnoj fazi, jedan od najznačajnijih faktora koji utiču na konačni ishod HIV infekcije. Među inficiranim osobama se značajno razlikuje nivo viremije posle akutne faze infekcije ("set point") i zapravo je direktni pokazatelj sposobnosti imunskog sistema da virus drži pod kontrolom (7). Nivo "set point"-a ima nezavisan prediktivni značaj, u smislu brzine progresije HIV infekcije u AIDS. Ako se koristi Amplicor Roche PCR tehnika, vrednosti "viral load"-a $<10\ 000$ kopija HIVRNK/ml plazme su dobar prognostički pokazatelj u smislu rizika od progresije u ATDS, u narednih nekoliko godina, dok su vrednosti $>30\ 000$ kopija/ml loš prognostički pokazatelj.

Budući da se HIV prevashodno replikuje u stimulisanim CD4+limfocitima memorijskog fenotipa, tokom prvih nedelja dolazi do infekcije i postepene eliminacije upravo HIV specifičnih klonova limfocita. Rani gubitak HIV specifičnih CD4+ limfocita je, najverovatnije, jedan od najvažnijih faktora koji ograničavaju efikasnost protektivne CTL aktivnosti. Na taj način, virus sebi obezbeđuje opstanak u inficiranom organizmu. Posle oko 6 meseci od primoinfekcije, kod

većine pacijenata se više ne registruje HIV specifična imunska aktivnost *in vitro*, ili je ona vrlo slaba. S druge strane, manje od 10% inficiranih ipak može uspešno da kontroliše virusnu replikaciju i duže od 20 godina, uz očuvan HIV specifični imunski odgovor. Takve osobe se nazivaju "*long-term-non-progressors*" (LTNP)). Ova, još uvek enigmatična koegzistencija virusa i domaćina, predmet je intenzivnih istraživanja, sa ciljem da se odgonetne sruština protektivnog imunskog odgovora i kako ga indukovati kod oih koji ga prirodno nemaju.

Imajući u vidu patogenetska zbivanja u ranoj fazi HIV infekcije, smatra se da bi započinjanjem kombinovane antiretrovimske terapije i pre nego što je došlo do serokonverzije, ili bar tokom prvih nedelja posle serokonverzije, mogao da se očuva HIV specifični imunski odgovor, odnosno, učini efikasnim, kao kod malog broja pacijenata koji spontano mogu da kontrolišu virusnu replikaciju (9, 10). Tako bi, posle oko godinu dana, terapija mogla da se prekine i ostavi odbrambenim snagama da preuzmu kontrolu nad virusnom replikacijom, što zvuči vrlo optimistički. Međutim, pokazano je i da snažna supresija virusne replikacije i gubitak antigenske stimulacije dovode i do gubilka HIV specifične CTL aktivnosti, pa i klonalne delecije, indukcijom apoptoze. Drugi su, pak, autori u tkivu sekundarnih limfoidnih organa utvrdili da i pored terapijski postignute nedetektibilne viremije (<50 kopija HIV RNK/mL plazme), postoje jasni pokazatelji perzistentne virusne replikacije (npr. na osnovu evolucije genetskih sekvenci u okviru *env* regiona). Izgleda da ovako nizak stepen virusne replikacije nije dovoljna antigenska stimulacija za očuvanje HIV specifične CTL aktivnosti. Zbog svega navedenog se tokom poslednjih godina intenzivno izučavaju protokoli postepenog - intermitentnog prekidanja terapije ("structured treatment interruption", "strategic treatment interruption" - STI), sa ciljem da se iskoristi potencijal sopstvenog virusa kao stimulatora antigen-specifičnih limfocita. Ovakvom "autovakcinacijom" postignuti su promenljivi rezultati, no, ipak se može zaključiti da je kod većine pacijenata, posle više ciklusa prekidanja i ponovne primene antiretrovirusnih lekova, postignut "set point" na nižem nivou od onoga pre započinjanja lečenja, a kod nekih je postignuta i nedetektibilna viremija. Ova klinička zapažanja su potkrepljena i *in vitro* dokazima o snažnom HTV specifičnom T-ćelijskom odgovoru kod ovih pacijenata.

Osnovno ograničenje rane terapijske intervencije, čak i kada bi se dokazalo da ona ima svoja biološka opravdanja, je u tome što je

dijagnozu akutne HIV infekcije teško postaviti, pre svega zbog toga što je njen kliničko ispoljavanje vrlo atipično, po tipu nespecifične epizode febrilnosti, ponekad nalik na infektivnu mononukleozu, a kod bar trećine inficiranih protiče asimptomatski.

Kod najvećeg broja inficiranih HIV-om, dijagnoza se postavi u stadijumu hronične infekcije, od kojih neki tada već imaju i jasne kliničke pokazatelje uznapredovale imunodeficijencije. Zbog toga se, naravno, nameće najvažnije pitanje - da li se i u ovoj populaciji pacijenata, koji u današnje vreme čine veliku većinu lečenih, može postići kontrola virusne replikacije strategijom STI, kao imunomodulatornom intervencijom ? Najverovatnije - ne može.

Hronična HIV infekcija

Ovu fazu infekcije prevashodno odlikuje perzistentna virusna replikacija, uz postepeno produbljivanje imunodeficijencije. Replikativni ciklus retrovirusa udružen je sa visokim stepenom greške na nivou reverzne transkripcije. Tokom prvih nedelja (i meseci) nakon primoinfekcije, još uvek je virusna populacija relativno homogena, ali, tokom vremena, virus neprestano mutira i u organizmu domaćina egzistira u obliku velikog broja generacija srodnih, ali genetski različitih virusnih varijanti, tzv. "kvazisojeva". Rani gubitak HIV specifičnih CD4+limfocita je najverovatnije jedan od najvažnijih faktora koji ograničavaju efikasnost protektivne CTL aktivnosti. Mutacije na *env* genu, koji kodira imunodominantne epitope na površini virusa, omogućavaju mu stalno izmicanje imunskom nadzoru. Tako, tokom hronične faze infekcije, dolazi do neprestane mobilizacije novih klonova limfocita, što vodi postepenom iscrpljivanju imunskog sistema.

Prevashodni tropizam HIV-a za CD4+limfocite memorijskog fenotipa (CD45RO), i postepena eliminacija ovih ćelija, dovode do nastajanja "rupa" u imunskom repertoaru (memoriji), što smanjuje sposobnost imunskog odgovora na sam HIV, a potom i druge endogene infekcije, za čiju je kontrolu upravo neophodna funkcija ćelijskog imuniteta.

Prepostavlja se da do eliminacije CD4+limfocita dolazi različitim mehanizmima, u koje spadaju direktno citopalogeno delovanje HIV-a na inficirane ćelije, potom aktivnost HIV-specifičnih citotoksičnih limfocita (CTL), kao i generalizovana aktivacija i indukcija apoptoze neinficiranih ćelija.

Pored imunodeficijencije u toku hronične HIV infekcije, nastale zbog eliminacije čitavih klonova CD4+limfocita memorijskog fenotipa, dolazi i do razvoja imunosupresije - čini se još značajnijeg faktora, koji doprinosi ukupnom poremećaju imunske funkcije. Imunosupresija nastaje kao posledica generalizovane imunske aktivacije, koja, potom, po principu *circulus vitiosus*, dovodi do povećane replikacije virusa, a ova do aktivacije imunskog sistema... Perzistentna HIV antigenemija verovatno dovodi do anergije antigen-specifičnih ćelija i zbog potencijalno imunosupresivnih produkata virusa, kao što su površinski proteini i HIV-1 i *Tat*. I na ovaj način je onemogućena normalna ekspanzija antigen-specifičnih CD4+klonova limfocita. Zapažaju se i brojne fenotipske abnormalnosti, kao što je povećana ekspresija markera aktivacije (CD25, HLA-DR i CD38), za koje je pokazano da su visoko statistički značajni nezavisni prediktori brze progresije i smrtnog ishoda. Tako de je pokazana i povećana ekspresija Fas, koji CD4+ćelije čini osetljivijim za apoptozu, pa tako bivaju eliminisane i neinficirane (nevne) CD4+ćelije. U terminalnom stadijumu bolesti, kada su obično izražene i kliničke manifestacije AIDS-a, ukupan broj CD4+ćelija smanjen je na oko 40% od normalnog broja ovih ćelija (iako ovaj gubitak može da izgleda još dramatičniji, sudeći po broju perifernih CD4+T-limfocita).

Replikacija virusa je praćena i zadržavanjem ("sekvestracijom") CD4+ i CD8+ćelija u sekundarnim limfoidnim organima, zbog povećanog oslobođanja intercelularnog adhezionog molekula (ICAM)-1 i adhezionih molekula vaskularnih ćelija (VCAM)-1. Tako je onemogućena normalna recirkulacija ovih ćelija.

HIV infekcija je praćena i poremećenom hematopoezom i diferencijacijom limfocita u timusu, pa je smanjena produkcija naivnih limfocita (CD45RA). Zbog toga, imunski sistem ne može da odgovori na infektivne agense s kojima se prvi put susreće.

Osnovni zadatak antiretrovirusne terapije u hroničnoj fazi infekcije je da zaustavi virusnu replikaciju, pa tako i sve patogenetske mehanizme koji dovode do imunodeficijencije i anergije. I, zaista, pokazano je da snažna i dugotrajna supresija virusne replikacije može dovesti do izvesnog oporavka imunske funkcije. U toku prvih nedelja lečenja, ova je imunska rekonstitucija posledica "deaktivacije" i oslobođanja preostalih klonova memorijskih limfocita, sekvestiranih u limfnim žlezdama, koji sada mogu ponovo da recirkulišu i odgovore na specifičnu antigensku stimulaciju. Posle više meseci uspešne antivirusne terapije, dolazi i do pojave novih naivnih limfocita, uz postepenu korekciju poremećenog

repertoara T-ćelijskih receptora. Tako je moguće i "popunjavanje rupa" u imunskom repertoaru, što ukazuje na očuvanost funkcije timusa, čak i kod odraslih. Međutim, za sada nije pokazano da je primenom antiretrovirusne terapije moguć i oporavak HIV specifične imunske reaktivnosti, čak ni posle 2-3 godine lečenja. Ovo je, kako je već istaknuto, posledica ne samo gubitka HIV specifičnih klonova limfocita, već i nedostatka antigenske stimulacije posle maksimalne supresije virusne replikacije. Zbog toga, prekid terapije odmah dovodi do skoka viremije i ponovnog pokretanja patogenetskog procesa. Za sada nema naznaka da bi strategija STI mogla biti od koristi i kod pacijenata sa uznapredovalom HIV infekcijom (12). Prekidi HAART-a mogu imati povoljan ekonomski učinak, potom smanjenje izlaganja toksičnom delovanju lekova, što je vrlo važno, ako se pokaže bezbednim po ukupni učinak terapije i preživljavanje. U lečenju hronične HIV infekcije, u današnje vreme, još se pokušava i sa adjuvantnom imunoterapijom interleukinom-2 (IL-2). Naime, poznato je da IL-2 u sekundarnim limfoidnim organima stimuliše proliferaciju T-limfocita i NK-ćelija, kao i diferencijaciju cititiksičnih efektorskih ćelija, potom i inhibira apoptozu antigenima aktiviranih CD8+T-limfocita. Antigen-specifični ćelijski imunski odgovor započinje aktivacijom T-ćelijskog receptora, koji dovodi do prolazne ekspresije IL-2 receptora (IL-2R), upravo na aktiviranim ćelijama. Zbog toga je i aktivnost IL-2 ograničena na ćelije koje su eksprimirale IL-2R. Ako imunski sistem eliminiše antigen, ili ako se primenom terapije antigenska stimulacija svede na minimalnu meru, kao što je to u slučaju primene HAART-a, T-limfociti više ne eksprimiraju IL-2R, ne reaguju na IL-2 i smanjuje se broj HIV-specifičnih CD4+ i CD8+limfocita. Tako bi terapijska primena IL-2 imala za cilj da kod pacijenata, koji uzimaju HAART, poveća broj antigen-specifičnih CD4+ i CD8+ćelija, i to onih koje su u limfoidnim organima aktivirani antigenima HIV-a. Iako je u kliničkim studijama pokazano da se svakodnevna primena malih doza IL-2 subakutno dobro podnosi, kao i da je moguće postići izvesno poboljšanje imunske funkcije kod pacijenata koji su prethodno postigli dobar antivirusni odgovor primenom antiretrovirusne terapije, za sada IL-2 nije u zvaničnim prolokolima lečenja.

Savremeni koncept antiretrovirusne terapije

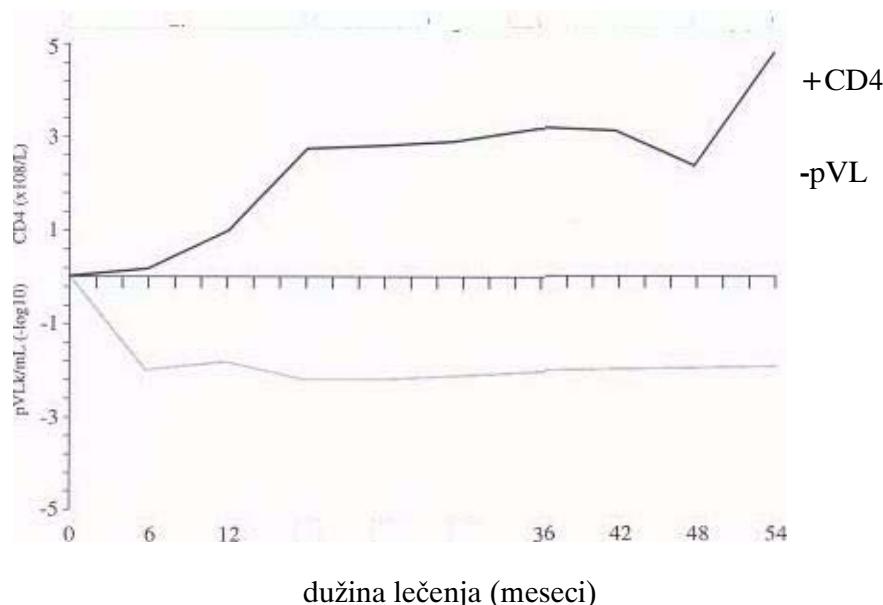
Još uvek ne postoje rezultati kliničkih studija koji bi odgovorili na pitanje kada je u toku hronične HIV infekcije optimalno započeti kombinovanu antiretrovirusnu terapiju, i kojom kombinacijom lekova. Sa biološkog aspekta posmatrano, klasični koncept antimikrobnе terapije, tj. lečiti infekciju čim se postavi dijagnoza, imao bi itekako smisla i kod HIV infekcije. Što ranije započetom i što potentnijom terapijom, pre nego što je imunski sistem teško oštećen, mogao bi lakše i brže da se postigne oporavak imunskog sistema. Ali, problem je, ponajviše, u tome što još uvek ne postoje lekovi koji se mogu efikasno i bezbedno koristiti tokom više godina (pa i decenija).

Spontane mutacije na genu za RT mogu dovesti do rezistencije na pojedine antiretrovirusne lekove, iako oni do tada nisu primenjivani. Samo jedna "tačkasta" mutacija na genu za RT nekada je dovoljna za razvoj fenotipske rezistencije na lek. Tako je M184V mutacija dovoljna za razvoj rezistencije na epivir (3TC). Neki drugi lekovi, pak, imaju veću "genetsku barijeru" za razvoj rezistencije, tj, potrebna je akumulacija većeg broja mutacija da bi se razvila fenotipska rezistencija. Fenotipskom rezistencijom se smatra smanjenje osetljivosti HIV-a na lek, tj. kada je potrebno značajno povećanje ($>4-8$ puta) koncentracije leka za *in vitro* inhibiciju produkcije virusa za 50% (inhibitoma koncentracija-IC⁵⁰). Malo je verovatno da će spontano doći do akumulacije više mutacija koje dovode do rezistencije na lekove sa visokom genetskom barijerom. Međutim, ukoliko terapija nije dovoljno potentna, pa se virus replikuje u prisustvu leka ("selektivni pritisak"), neminovno će doći selekcije i/ili do razvoja rezistentnih kvazisojeva virusa i, konačno, do njihove dominacije. Otuda je logično da se samo snažnom supresijom virusne replikacije može izbeći (ili bar odložiti) pojava rezistentnih varijanti HIV-a. Snažna i dugotrajna supresija virusne replikacije se može postići samo kombinovanom antiretrovirusnom terapijom ("highly active antiretroviral therapy" - HAART), tj. istovremenom primenom više lekova, koji, po mogućству, deluju na više ranjivih mesta u životnom ciklusu HIV-a. Na tabeli 1 su prikazani svi kod nas registrovani antiretrovirusni lekovi, svrstani u tri klase - nukleozidni inhibitori RT (NIRT), nenukleozidni inhibitori RT (NNIRT) i proteazni inhibitori (PI).

Tabela 1.
Antiretrovirusni lekovi

NIRT	NNIRT	PI
zidovudin (AZT)	nevirapin	sakvinavir
didanozin (ddl)	efavirenz	nelfinavir
zalcitabin (ddC)		indinavir
stavudin (d4T)		ritonavir
lamivudin (3TC)		lopinavir / ritonavir
abakavir (ABC)		

Grafikon 1.
Imunološki i virusološki odgovor na antiretrovirusnu terapiju (HAART)



Standardna HAART podrazumeva primenu dva leka iz grupe NIRT sa jednim PI

Novija istraživanja ukazuju da bi podjednako efikasna mogla da bude i kombinacija dva NIRT sa jednim NNIRT, možda i kombinacija tri NIRT, na koji način se PI, pa i NNIRT, "štede" za kasnije faze lečenja.

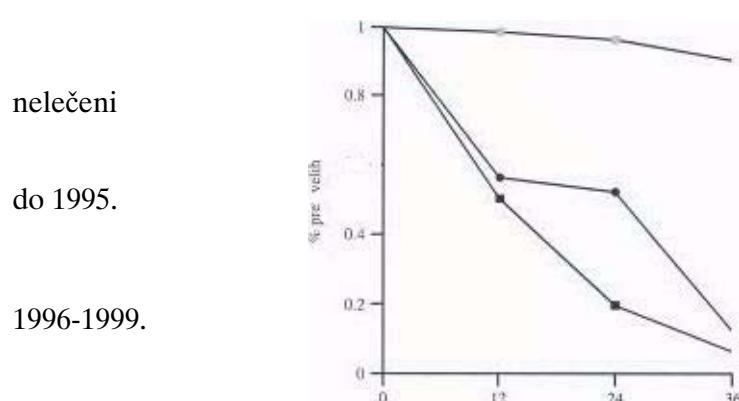
Kada svi lekovi iz kombinacije deluju na jednom mestu u životnom ciklusu HTV-a, kao što je to RT, na primer, onda se takva kombinovana terapija naziva *konvergentnom*. U slučaju kombinacije lekova koji deluju na različitim mestima životnog ciklusa virusa, što se dešava u slučaju kombinacije inhibitora RT i PI HIV-a, u pitanju je *divergentna* kombinovana antiretrovirusna terapija.

Danas, uglavnom, preovladava "konzervativni" pristup započinjanju HAART-a, što znači da je optimalno započeti lečenje u asimptomatskoj fazi HIV infekcije, kada je broj perifemih CD4+limfocita između 300-500/mm³ (10, 21). Budući da se prve oportunističke infekcije obično javljaju kada je apsolutni broj CD4+ćelija oko 200/mm³, HAART bi trebalo najkasnije započeti kada je ovaj broj oko 250-300/mm³ da bi se sprečila pojava oportunističkih infekcija. Još uvek postoje izvesne nedoumice oko toga da li bi visok "viral load" (>30.000 kopija HIVRNK/ml plazme) trebalo smatrati nezavisnom indikacijom za započinjanje antiretrovirusne terapije, sa ciljem da se uspori ritam progresije u klinički manifestnu imunodeficijenciju. Takva strategija lečenja bi podrazumevala započinjanje kombinovane antiretrovirusne terapije i kod pacijenata kod kojih je broj perifernih CD4+T-limfocita relativno visok i kod kojih, i bez lečenja, najverovatnije ne bi došlo do progresije u AIDS tokom sledećih nekoliko godina. Rana terapijska intervencija je pokazala da se kod osoba sa očuvanijom imunskom rezervom može lakše postići povoljan virusološki i imunološki terapijski odgovor, ali su ubrzo i pacijenti i kliničari postali svesni i druge strane medalje. Naime, kod mnogih pacijenata kod kojih je rano započeta kompleksna antiretrovirusna terapija, dok su još bili "sasvim zdravi", prvi simptomi i znaci bolesti koji su se javili nisu bili posledica imunodeficijencije izazvane HIV-om, već toksičnosti lekova. Zbog toga je, ipak, u današnjem trenutku razvoja antiretrovirusnih lekova, konzervativniji pristup lečenju racionalniji. Konzervativniji pristup započinjanju terapije, u današnje vreme ipak najviše primenjivan, uzima u obzir ograničenosti ovih lekova, uključujući probleme sa toksičnošću, rezistencijom i komplijansom.

HAART je uvek indikovana kod već značajno imunosuprimiranih pacijenata, koji obično već imaju oportunističke infekcije. I u ovoj populaciji inficiranih se primenom HAART-a može postići značajna imunska rekonstitucija, koja se ogleda u regresiji oportunističkih infekcija, upravo zbog oporavka imunskog nadzora nad tim patogenima. Međutim, imunska rekonstitucija može biti praćena i demaskiranjem nekih subkliničkih infekcija, kao što su hepatitisi B i C, kriptokokoza i tuberkoloza, pa i CMV - uz pojavu retinitisa i vitritisa. Ovo je jedan od argumenata u prilog koncepta rane terapijske intervencije, odnosno, u ranijem stadijumu imunodeficijencije, dok još nije došlo do reaktivacije oportunističkih infekcija.

Prema našim rezultatima, preživljavanje obolelih od AIDS-a je 80% posle 3 godine lečenja, za razliku od prethodnog perioda, pre uvođenja kombinovane antiretrovirusne terapije, kao i u vreme primene monoterapija AZT-om, kada je trogodišnje preživljavanje bilo oko 20% (*grafikon 2*).

Grafikon 2.
Preživljavanje obolelih od AIDS-a



Nedostaci antiretrovirusne terapije

Osnovni nedostaci antiretrovirusne terapije su toksičnost lekova i problemi sa komplijansom, posle dugotrajne primene, kao i neminovni razvoj rezistencije virusa na sve klase lekova. Zbog toga se, tokom poslednjih godina, sve više razrađuje strategija indukcione terapije sa 3-4 leka, a potom se terapijski protokol pojednostavljuje primenom manje toksičnih i jednostavnijih kombinavnja lekova. Dugotrajna primena PI u kombinaciji sa NIRT kod 30-80% lečenih dovodi do pojave metaboličkih poremećaja, kao što su lipodistrofija i hiperlipidemija, netolerancija glikoze i dijabetes melitusa. Kod nekih pacijenata se, tokom primene HAART-a, može razviti i hiperlaktikemija, pa i laktična acidozna, kao retka, ali često fatalna komplikacija.

Lipodistrofija

Lipodistrofija je termin koji podrazumeva kliničke promene kod HIV pozitivnih osoba na antiretrovirusnoj terapiji i obuhvata redistribuciju masnog tkiva, u smislu gubitka perifernog potkožnog masnog tkiva (lica i ekstremiteta), uvećanje viscerarnog masnog tkiva abdomena, kao i nakupljanje masnog tkiva u dorzocervikalnoj regiji ("buffalo hump"), a kod žena hipertrofiju dojki (24-26). Ove promene mogu biti praćene i metaboličkim poremećajima, od kojih su najčešći hiperholesterolemija, sa niskim vrednostima HDL holesterola, hipertrigliceridemija, kao i rezistencija na insulin, sa mogućim razvojem dijabetes melitusa. Dijabetes melitus se češće sreće kod osoba sa pozitivnom porodičnom anamnezom. Ponekad se lipodistrofija javlja i bez metaboličkih poremećaja, ili metabolički poremećaji nisu praćeni morfoloskim promenama, tako da ostaje nejasno da li su oni u potpunosti povezani.

Dugotrajna primena ART je jedan od najvažnijih kofaktora za razvoj lipodistrofije. U prilog tome govore i nedavno objavljeni rezultati kliničkih studija koje su proučavale ulogu planiranih prekida terapije ("structured treatment intermissions" - STI), kao jedne od mogućih terapijskih opcija u slučaju pojave lipodistrofije. Pokazano je da prekidanje ART dovodi do brzog poboljšanja metaholičkih poremećaja, uz minimalne korekcije redistribucije masnog tkiva. Ipak, još uvek ostaje nejasno koji su najznačajniji faktori rizika, kao i u kojoj meri primena pojedinih klasa lekova i/ili njihovih kombinacija utiču na pojavu

lipodistrofije. Takođe je nerazjašnjeno da li i neki drugi faktori, kao što su imunski status, odnosno stadijum HIV bolesti, pol, a potom i genetske predispozicije, nezavisno, ili u kontekstu HAART-a doprinose pojavi lipodistrofije.

Pojava lipodistrofije je prvi put primećena kod HIV pozitivnih pacijenata nakon uvođenja proteaznih inhibitora (PI) u kliničku praksu. Takođe je pokazano da PI indukuju i pojavu metaboličkih poremećaja - hiperlipidemiju i rezistenciju na insulin. Otuda i inicijalna hipoteza da su upravo PI osnovni uzrok lipodistrofije. Međutim, danas je poznato da do pojave lipodistrofije može doći i kod pacijenata koji su primali samo NIRT, kao i kombinacije sa NNIRT. Takođe je od značaja da PI pretežno doprinose pojavi metaboličkih poremećaja i akumulaciji masnog tkiva, dok je upotreba NIRT uglavnom povezana sa gubitkom masnog tkiva (lipoatrofija). Kod dugotrajne primene NIRT najopasnija je komplikacija pankreatitis i steatoza jetre sa laktičnom acidozom, verovatno kao posledice inhibicije mitohondrijalne DNK polimeraze. Srećom, teške forme "bolesti mitohondrija" su relativno retke. Za sada ostaje nejasna veza između ovih pojava i lipoatrofije.

Imajući u vidu da pacijenti sa lipodistrofijom češće imaju bolji imunološki i virusološki odgovor na HAART, imunska rekonstitucija bi mogla da bude jedan od mogućih kofaktora za razvoj lipodistrofije. Da je imunska rekonstitucija jedan od mogućih kofaktora rizika, kao i da stadijum bolesti nije od presudnog značaja, ukazuje i pojava lipodistrofije kod pacijanata koji su HAART započeli u fazi primoinfekcije, kada je imunski odgovor još uvek relativno očuvan (32). I disbalans citokina (interferoni, inlerleukini, TNF) najverovatnije ima ulogu u pojavi dislipidemije.

U bioloskoj osnovi lipodistrofije je, najverovatnije, disregulacija balansa između gubitka masnih ćelija (apoptozom) i njihove diferencijacije (25). Za diferencijaciju adipocita neophodna je mediatorska uloga heterodimernog receptorskog kompleksa, koga čine receptor za aktivaciju proliferacije peroksizoma (PPAR) i retinoid X receptor (RXR). Na osnovu rezultata dobijenih na eksperimentalnom modelu, poznato je da PI mogu da inhibiraju diferencijaciju adipocita, ali to ne čine, kao ligandi za PPAR i direktni inhibitori ovog receptora, niti deluju na aktivaciju transkripcije PPAR u ćelijama. Postoji i hipoteza zasnovana na rezultatima ispitivanja sekvencijalne homologije katalitičkog mesta na PI i proteina značajnih za metabolizam masti, koja

su pokazala 60% homologije između aktivnog mesta PI i receptora za LDL (LRP) na membrani hepatocita i citoplasmatskog tip 1 proteina, koji vezuje retinoičnu kiselinu (CRABP-1). Budući da LRP ima najvažniju receptorsku ulogu u preuzimanju hilomikrona iz plazme, kao i da se LRP nalazi u asocijaciji sa endotelijalnom lipoproteinskom lipazom kapilara preko koje se, takođe, preuzimaju trigliceridi iz plazme, inhibicija ovih receptora od strane PI bi mogla da bude razlog hiperlipidemije kod lečenih s PI. S druge strane, smanjenje koncentracije cis-9 retinoične kiseline, anti-apoptotičkog faktora i faktora diferencijacije perifernih adipocita, ubrzava programiranu smrt adipocita i na taj način direktno izaziva perifernu lipoatrofiju. Kako je aktivnost jetrinog citohroma P450 3A (CYP3A) neophodna za produkciju cis-9 retinoične kiseline, a PI inhibiraju i ovaj koenzim, to bi mogao da bude još jedan mehanizam indukcije apoptoze adipocita (16). Međutim, lipodistrofija se zapaža i kod inficiranih HIV-om, koji su uzimali kombinacije lekova koje su sadržale samo NIRT. Kod ovih slučajeva je postojala i hiperlaktikemija, uz poremećaj jetrine funkcije, ukazujući na profil toksičnosti, koji odgovara poremećaju oksidativne fosforilacije na nivou mitohondrija, zbog inhibicije mitohondrijalne DNK polimeraze. Iz svega navedenog, ostaje nejasno na koji način sasvim različiti mehanizmi toksičnosti mogu da proizvedu slične efekte, ili je ipak u pitanju njihovo kombinovano delovanje.

Prevalencija insulin rezistencije kod pacijenata sa lipodistrofijom je veća od 50%, dok je učestalost pojave dijabetes melitusa relativno niska (od 1 do 6%), no, ipak znatno veća nego u opštoj populaciji. Nije za sada razjašnjena patogeneza netolerancije glikoze kod lečenih s HAART-om. Netolerancija glikoze može biti posledica smanjene sekrecija insulina, njegove povećane razgradnje, ili periferne rezistencije na insulin, koja, opet, može biti posledica defekta na receptorskome ili postreceptorskome nivou, ili je u pitanju poremećeni transport glikoze. *In vitro*, na ćelijskoj kulturi, pokazano je da PI, u dozno-zavisnom maniru, smanjuje ekspresiju receptora za insulin, što bi moglo da bude objašnjenje za povećanu rezistenciju na insulin, a nije još uvek razjašnjeno u kojoj meri je od značaja i disfunkcija ćelija.

Starija dob pacijenata, ženski pol, način ishrane, stepen fizičke aktivnosti, identifikovani su kao predisponirajući faktori za pojavu lipodistrofije. Genetske karakteristike, kao faktori rizika, još uvek su nedovoljno ispitani.

Hipertrigliceridemija, hiperholesterolemija, sa povišenim vrednostima HDL holesterola, već su dobro poznati faktori rizika prevremene smrti zbog kardiovaskularnih oboljenja kod HIV negativnih osoba (38, 39). Nedavno sprovedene studije ukazuju da kardiovaskularna oboljenja sve česće predstavljaju uzrok smrti kod HIV inficiranih pacijenata, posebno kada postoje i drugi faktori rizika, kao što su pušenje cigareta, arterijska hipertenzija i već postojeća arterioskleroza.

Kliničke promene, u smislu redistribucije masnog tkiva, javljaju se kod 5% HIV pozitivnih pacijenata tokom prve godine primene HAART-a, da bi, tokom druge godine lečenja, prevalenca lipodistrofije bila oko 25%, a tokom narednih godina, dostiže 30-80%. Ona ne predstavlja samo estetski problem, već ima značajan negativni efekat na kvalitet života, dovodi do stigmatizacije, a, kod mnogih pacijenata, i do gubitka samopouzdanja, anksioznosti i depresije.

Dijagnostičke metode

Još uvek ne postoji objektivni dijagnostički metod, a korišćene su antropometrijske metode, dualna absorbometrija ("dual energy x-ray absorptiometry" - DEXA), kompjuterizovana tomografija, magnetna rezonanca i ultrasonografija. Nijedna od navedenih tehnika nije prihvaćena u kliničkoj praksi. Tako je, za sada, za postavljanje dijagnoze lipodistrofije presudan klinički pregled.

Terapijski pristup

Terapija metaboličkih poremećaja kod HIV pozitivnih pacijenata je predmet velikog broja istraživanja. Farmakokinetske studije su pokazale da PI utiču na metabolizam simvastatina i atovarstatina, najverovatnije preko interakcije s citochromom CYP3A4, što može dovesti do povećane koncentracije statina u serumu i rabdomiolize. Pravastatin se ne metaboliše enzimima citochroma P450, te se može smatrati lekom izbora. Pokazano je da je kombinacija statina i gemfibrozila vrlo efikasna u redukovajući hiperholesterolemiju i hipertrigliceridemiju, no, sa povećanim rizikom od miopatije.

Još uvek nije utvrđen optimalni terapijski pristup poremećajima metabolizma glukoze, ali dijeta i vežbanje su prihvaćene terapije prve linije. Oralni antidijabetici, kao sto su metformin i glitazoni, dovode do povećane osetljivosti na insulin, regulisanja hipertrigliceridemije i

umerenog gubitka težine. Ipak, terapija metforminom može dovesti do gastrointestinalne netolerancije i laktičke acidoze, dok terapija glitazonima u određenom broju skičajeva može prouzrokovati hepatoksičnost. Terapija insulinom sprovodi se kod pacijenata sa dijabetes melitusom, kada je to neophodno.

Konvergentna terapija sa 3 NIRT, kao i sa 2 NIRT i jednim NNIRT, može biti podjednako potentna kao i protokoli sa PI, sa redom učestalosti metaboličke toksičnosti. Zbog toga se, u poslednje vreme, ispituje zamena PI s nekim NNIRT, ili NIRT. Ove terapijske opcije mogu imati povoljne efekte na dislipemiju i rezistenciju na insulin, a kod nekih pacijenata se poboljšava i fizički aspekt.

Estetska hirurgija zauzima sve značajnije mesto u terapiji redistribucije masnog tkiva. Liposukcija se pokazala efikasnom metodom u uklanjanju lokalizovanog i lako doslupnog akumuliranog masnog tkiva dorzocervikalne regije, abdomena i grudi. Korekcija lipoatrofije lica se vrši implantacijom subkutanog masnog tkiva abdomena, kolagena, polilaktičke kiseline ("New-Fill") ili metakrilata. Iako efikasne, ove metode se ne mogu smatrati definitivnim rešenjem zbog toga što nemaju dugotrajni efekat.

Tabela 2.

Učestalost toksičnosti antiretrovirusnih lekova kod naših pacijenata

lipodistrofija	32.6%
gastrointestinalno nepodnošenje	29.7%
periferna neuropatija	21.8%
nefrolitijaza	18%
hematološka toksičnost	14.1%
hepatotoksičnost	13.8%
pankreatitis	6.6%
laktična acidоза	2.5%

Tabela 3.
*Toksičnost antiretrovirusnih lekova i moguće interakcije
 sa drugim lekovima*

Lek	Toksičnost	Interakcije
zidovudin	<p>Najznačajniji toksični efekti:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) glavobolja, insomnija, astenija (dozno-zavisni i imaju prolazni karakter, tako da retko iziskuju prekidanje terapije) 2) mijelosupresivno dejstvo je praćeno anemijom (makrocitnom) i/ili neuropenijom, dozno je zavisno i obrnuto proporcionalno "hematološkoj rezervi" (u poodmakloj bolesti je češća hematološka toksičnost). U slučaju mijelotoksičnosti potrebno je smanjiti dozu, ili prekinuti terapiju kada je $Hb < 7,5\text{g/dl}$. Alternativa je davanje transfuzije Er, EPO i/ili G-CSF (u slučaju neuropenije). <p>Retki neželjeni efekti:</p> <p>miopatija, hepatitis, laktična acidozna sa fulminantnim otkazivanjem jetre, kardiomiopatija, tamna pigmentacija noktiju na rukama.</p>	<p>Smatra se da je kontraindikovano kombinovati ga sa ganciklovirom, kao i drugim lekovima koji imaju mijelosupresivno delovanje. Ne kombinuje se sa d4T (takođe analogom timidina) zbog kompeticije za celijsku kinazu u procesu fosforilacije.</p>

didanozin	<p>Najznačajniji toksični efekti:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) pankreatitis, kod 1-9% pacijenata, a fatalan kod 6% onih koji ga dobiju. Češći je kod osoba u uznapredovalom HIV stadijumu, ili ako su ranije već imali pankreatitis i kod alkoholičara. Ako je aktivnost serumskih amilaza $>1,5\text{-}2x$, isključiti lek; 2) periferna neuropatija, koja je dozno-zavisna (i od kumulativne doze), javlja se kod 5-12% pacijenata. Ukoliko smanjivanje doze ne daje efekte, lek je potreban isključiti 3) GI netolerancija (ukus leka, veličina tableta, dijareja). <p>Retki neželjeni efekti: mijelosupresija, hepatitis, ospa</p>	<p>Lekove koji zahtevaju želudačni aciditet za resorbciju je potrebno davati 2h pre ili posle ddi (dapson, ketokonazol, itrakonazol i tetraciklini, kinoloni, RTV, IDV). Lekove koji mogu da budu pankreatotoksični trebalo bi oprezno davati (pentamidin, etambutol), takođe i alkohol. Oprezno davati ili izbegavati lekove koji mogu uzrokovati perifernu neuropatiju (ddC, INH, feniton, vinkristin, ali je kombinacija sa d4T relativno bezbedna).</p>
zalcitabin	<p>Najznačajniji toksični efekti: Periferna neuropatija kod 13-17% pacijenata, dozno je zavisna (i od kumulativne doze). Tada smanjiti dozu, ili, po potrebi, isključiti lek.</p> <p>Retki neželjeni efekti: stomatitis, aftozne ulceracije, pankreatitis, hepatitis.</p>	<p>Kao i u slučaju ddI, oprezno davati ili izbegavati lekove koji mogu da daju perifernu neuropatiju.</p>
stavudin	<p>Periferna neuropatija kod 19-24% pacijenata, od doze zavisna kao i od dužine davanja leka; posle prekidanja terapije i smirivanja simptoma se može ponovo pokušati sa manjom dozom.</p> <p>Retko se opisuju hepatitis (iako blago povećanje transaminaza viđa kod 8% lečenih), ezofagusne ulceracije, pankreatitis i neuropenija.</p>	<p>Lekove koji izazivaju perifernu neuropatiju oprezno koristiti ili ih izbegavati.</p>

lamivudin	Retko se javljaju glavobolja, mučnina, dijareja, bol u trbuhi i insomnija.	Konkomitantna primena TMP/SMX povećava serumsku koncentraciju 3TC, ali nije potrebno modifikovati doze. Kod osoba sa HBV i HIV koinfekcija je, posle prekida terapije, opisano pogoršanje hepatitisa.
abakavir	Dobro se podnosi i jedina neželjena reakcija je hipersenziivna reakcija kod oko 3% lečenih (posle 1-4 nedelje lečenja se javlja ospa, obično praćena febrilnošću, malaksalašću, mialgijama, artalgiama, dijarejom nalik na neku epizodu virusne infekcije). Po prestanku terapije, simptomi se brzo povuku, ali ako se lek ponovo da, može nastati fatalna hipotenzija i respiratorna insuficijencija.	Za sada još uvek nepoznate.
efavirenz	Dobro se podnosi. Simptomi od strane CNS-a, iako se javljaju kod 20-40% lečenih, prolazni su karaktera (blaža glavobolja, osećaj vrtoglavice, omaglica, "gubitak kontrole", panične reakcije, osećaj umora, osećaj "pijanstva" ili "drogiranosti", "ružni snovi", gubitak koncentracije, ili depresija; obično se javlja neposredno posle uzimanja leka i prolaznog su karaktera posle nekoliko sati prestaju. Kod većine pacijenata se ovi neželjeni efekti gube posle 2-3 nedelje uzimanja leka. Zbog svega ovoga se preporučuje da se EFV popije uveče, pred spavanje, kako bi se neželjeni efekti "prespavali". Kod 18% lečenih sejavlja ospu, koja je retko teže prirode. Povišena serumska aktivnost transminaza ($>5x$) je moguće kod HBV ili HCV koinfekcije.	Zbog interakcije sa jetrenim enzimima citohrom grupe se izbegava kombinovanje sa SGV, RMP i klaritromicinom.

delivirdin	Dobro se podnosi. Osipa se kod 18% lečenih, a kod 4% neophodno je prekinuti terapiju. Još se može javiti i glavobolja.	Inhibira enzim P450, pa sledeće lekove ne bi trebalo uzimati: terfenadin, fenobarbiton, karba mezepin, feniton, amfetamin, RMP, rifabutin, nifedipin, astemizol, cisaprid, midazolam, triazolam, alprezolam. Povećava nivo IDV za 50% (redukovati dozu IDV na 600 mg/8h). Apsorpcija leka je smanjena sa antacidima, tako da mora proći > od 1h od davanja ddiI.
nevirapin	Najčešća neželjena reakcija je ospa, kod oko 17% pacijenata (blaža forma ne zahteva izmenu terapije). Kod oko 6% teža forma alergijske reakcije, a Steven-Johnson-ov sindrom kod 0,5% pacijenata. Retke i obično blaže neželjene reakcije su povиšena temperatura, glavobolja, mučnina, malaksalost i pospanost, a registrovana je i povиšena serumska aktivnost gama-glutami transpeptidaze i alkalne fosfaze.	Indukuje CYP3A, što dovodi do ubrzavanja metabolizma nekih PI. Npr. dozu IDV povećati na 1000 mg/8h.

sakvinavir	GI intolerancija (mučnina, grčevi u trbuhu, proliv) код 4-6% pacijenata, glavobolja.	Ima lošu биољку iskoristljivost, а RMP и rifabutin dodatno сmanjuju serumski ниво sakvinavira 80 и 40%, тако да конкомитантно давање nije препоруčљиво. Исто је и са фенобарбитоном, фенитоном, дексаметазеном и карбамазепином. SQV инхибира метаболизам астемизола, терфенадина, мидазолама и триазолама, па може доћи до тешких неželjenih реакција предозирања овим лековима. Лекови кој инхибирују цитохром p450 пovećавају serumski ниво sakvinavira (кетоконазол, итраконазол и флуконазол). RTV 20% пovećava serumski ниво sakvinavira, па се због njегове loše биољке iskoristljivosti smatra да га је индиковано применjivati само у kombinaciji sa RTV.
------------	--	--

nelfinavir	Oko 10% pacijenata ima prolivaste stolice, ali kod samo 1,6% je proliv bio razlog prekidanja terapije.	Inhibicija enzima citochrom P450, posebno CYP3A moraju se izbegavati astemizol, terfenadina, cisaprida, midazolama i triazolama. Ketokona-zol nema uticaj na nivo nelfinavira. RMP značajno smanjuje nivo nelfinavira, pa se ova dva leka ne kombinuju. Nelfinavir povećava koncentraciju rifabutina, pa se doza ovog leka mora prepoloviti.
indinavir	Povećanje nekonjugovanog bilirubina, kod 10-15% pacijenata; Nefrolitijaza kod 5-15% pacijenata i zato ga uzimati sa dosta tečnosti; Lipodistrofija, rezistencija na insulin, hiperglikemija, dijabetes melitus. Retko se opisuje i/ili su benignog karaktera povećana aktivnost serumskih transaminaza (najčešće u slučaju HBV ili HCV koinfekcije), glavobolja, mučnina, povraćanje, proliv, metalni ukus u ustima, suve i ispucale usne, umor, pospanost, ospa, trombocitopenija.	Zbog interakcije sa metabolizmom drugih lekova, slično kao kod drugih PI, ne preporučuje se konkomitantno davanje RMP, astemizola, terfenadina, cisaprida, midazolama i triazolama.
ritonavir	GI intolerancija, dozno-zavisna, cirkumoralna i periferne parestezije, povećanje serumske aktivnosti transaminaza, hiperholisterolemija i hipertrigliceridemija, lipodistrofija, rezistencija na insulin, hiperglikemija, dijabetes melitus.	Inhibicija enzima citochrom p450 je razlog kontraindikovane konkomitantne prime-ne sledećih lekova: astemizol, alprazolam, amiodaron, bepridil, cisaprid, klozapin, hlorazepat, diazepam, fluorozepam, estazolam, meperidin, midazolam, propafenon, rifabudin, terfenadin, triazolam, zolpidem.

Ostale toksične manifestacije

Pored lipodistrofije, hepatotoksičnosti i laktične acidoze, razni oblici gastrointestinalnog nepodnošenja lekova, nefrolitijaza, periferna neuropatija, hematološka toksičnost i pankreatitis su bile najčešći neželjeni efekti lečenja (*tabela 2 i 3*). Ukoliko su u pitanju teže forme toksičnosti, indikovano je prekinuti sve lekove i posle "wash-out" perioda terapiju nastaviti modifikovanim protokolom.

Na *tabeli 3*. su date najčešće toksične manifestacije antiretrovirusnih lekova, kao i problemi sa interakcijom među lekovima.

Komplijansa

Lečenje s PI značajno usložnjava terapijsku shemu, kako zbog velikog broja tableta, tako i zbog režima ishrane, što za posledicu ima slabu komplijansu. Neredovno uzimanje lekova ("preskakanje doza") снижава koncentraciju leka u organizmu i dozvoljava virusu da se replikuje, pa je neminovna selekcija rezistentnih sojeva.

Koncept kombinovane terapije nije rekao svoju poslednju reč. On je prevashodno ukazao da je moguća dobra kontrola virusne replikacije, pa i "popunjavanje rupa" u imunskom repertoaru, čak i kada se primeni u terminalnoj fazi bolesti. Ipak, osim u pojedinim slučajevima vrlo ranog započinjanja terapije, najčešće nije moguć i oporavak HIV specifičnog imunskog odgovora, pa većini pacijenata preostaje da komplikovane i toksične terapijske protokole uzimaju do kraja života. Zbog toga postoji ogromna i hitna potreba za novim lekovima, manje toksičnim i bez unakrsne rezistencije sa predhodno "potrošenim" preparatima, ali ništa manje od toga i jeftinijim, uz razvoj efikasnih imunomodulatornih terapijskih intervencija.

LITERATURA

1. Gea-Banacloche JC, Lane CH; Immune reconstitution in HIV infection; AIDS; 1999; 13 (suppl. A): S25-S38
2. Saag MS; The impact of highly active antiretroviral therapy on HIV-specific immune function; AIDS; 2001; 15 (suppl. 2): S4-S10
3. Lederman MM; Immune restoration and CD4+T-cell function with antiretroviral therapies; AIDS; 2001; 15 (suppl. 2): S11-S15
4. John M, Ronjland-Jones S, Moore C, Mallal S; Control of HIV replication by CTL response; J HIV Ther; 1999; 4: 91-97
5. Gazzard B. Natural history of HIV infection and laboratory markers; J HIV Ther; 1999; 4: 83-86
6. Carpenter CCJ, Cooper DA, Fischl MA, et al; Antiretroviral therapy in adults; Update recommendations of the International AIDS Society - USA panel; JAMA; 2000; 283; 381-390
7. BHIVA Writing Committee on behalf of the BHIVA Executive Committee; British HIV Association (BHIVA) Guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy. HIV Med 2000; 1: 76-10
8. Garcia F, Miro JM, Gatell JM; Structured antiretroviral therapy interruption as a form of immune-based therapy in HIV-1 infection; AIDS; Rev; 2000; 2: 3-8
9. Pantaleo G, Perrin L; Can HIV be eradicated? AIDS; 1998; 12 (suppl. A): S175-S18
10. Hammer SM, Yeni P; Antiretroviral therapy: where are we?; AIDS; 1998; 12 (suppl. A): S181-S18

11. Carcelain G, Li T, Autran B; Immune reconstitution under highly active antiretroviral therapy (HAART); AIDS; Rev; 1999; 1: 51-56
12. Moyle GJ. Viral resistance patterns selected by antiretroviral drugs and their potential to guide treatment choice; Exp Opin Invest Drugs; 1997; 6: 943-964
13. Miller V. The prevalence of drug-resistance HIV as revealed by cohort studies; HIV & AIDS; Cur Tren; 2000; 6: 1-3
14. Kuritzkes DR; Drug resistance testing: time to be used in clinical practice?; AIDS; Rev; 1999; 1: 45-50
15. Jevtović Đ; Savremenii koncept antiretrovirusne terapije; Acta Infectol Yugoslav; 2001; 1: 145-149
16. Jacobson MA, French M, Altered natural history of AIDS-related opportunistic infections in the era of potent combination antiretroviral therapy; AIDS; 1998; 12 (suppl. A): S157-S16
17. Parades R, Ruiz L; Changing from a protease inhibitor to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor; J HIV Ther; 2000; 5: 64-66
18. Jevtović Đ, Milinković A, Salemović D, Ranin J, Brmbolić B; Učestalošć lipodistrofije kao komplikacije visoko-aktivne anitiretrovimsne terapije; Acta Infectol Yugoslav; 2000; 5: 29-37
19. Hatano H, Miller K, Yoder C, et al; Metabolical and anthropometrical consequences of interruption of HAART; AIDS; 2000; 14: 1935-1942
20. Magde S, Kinloch-De-Loes S, Mercey D, et al; Lipodystrophy in patients naive to HTV protease inhibitors; AIDS; 1999; 13: 735-737

21. Brinkman K, Smeltink J, Romijn JA, Reiss P; Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogic reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy; Lancet; 1999; 354: 1112-1115
22. Goujard D, Boufassa F, Deveau C, et al; Incidence of clinical lipodystrophy in HIV-1 infected patients during primary infection; AIDS; 2001; 15: 282-284
23. Mary-Krause M, Cotte L, Simon-Coutellier A, et al; Myocardial infarction in HIV seropositive men in the era of HAART treatments in France; XIII International AIDS Conference; Durban; South Africa; 2000; Abs; WePe; B4231
24. Martinez E, Garcia MA, Blanch J, et al; Lipodystrophy syndrome in patients with HIV infection: quality of life issues; Drug Safety; 2001; 24: 157-166
25. Collins E, Wagner C, Walmsley S; Psychological impact of the lipodystrophy syndrome in HIV infection; The AIDS Reader; 2000; 10: 546-551
26. Grundy SM; Dietary therapy in diabetes mellitus. Is there a single best diet? Diabetes Care; 1991; 14: 796-801
27. Parillo M, Coulston A, Hollenbeck C, et al; Effect of a low fat diet on carbohydrate metabolism in patients with hypertension; Hypertension; 1988; 1: 244-248
28. Saint-Marc T, Touraine JL; Effect of metformin on insulin resistance and central adiposity in patients receiving effective protease inhibitor therapy (letter); AIDS; 1999; 13: 1000-1002
29. Barreiro P, Soriano V, Blanco F, et al; Risk and benefits of replacing protease inhibitors by nevirapine in patients under long term successful triple combination therapy; AIDS; 2000; 14: 807-812

30. Martienz E, Conget I, Lozano L, et al; Revision of metabolic abnormalities after switching from HIV-1 protease inhibitors to nevirapine; AIDS; 1999; 13: 805-810
31. Ponce-De-Leon S, Iglesias M, Ceballos J; Liposuction for protease-inhibitor associated lipodystrophy; Lancet; 1999; 353: 1244
32. Amard P, Samt-Marc T, Katz P; The effect of polylactic acid as therapy for lipoatrophy of the face; 2nd International Workshop on Advers Drug Reaction and lipodystrophy in HIV; Toronto; Canada; 2000; Abs; P94
33. Leake H, Horne R; Optimising adherence to combination therapy; J HIV Ther; 1998; 3: 67-71

HIV INFEKCIJA

TRETMAN OPORTUNISTIČKIH INFEKCIJA KOD PACIJENATA SA SINDROMOM STEČENE IMUNODEFICIJENCIJE

Jovan Ranin

UVOD

Sindrom stečene imunodeficijencije ("Acquired immunodeficiency syndrome" - AIDS) predstavlja terminalni stadijum hronične infekcije virusom humane imunodeficijencije ("Human immunodeficiency virus" - HIV) i karakteriše se pojavom različitih oportunističkih infekcija (OI). Više desetina specifičnih OI je udruženo sa HIV infekcijom. Većina tih infekcija, kao što su: citomegalovirusna infekcija, tuberkuloza, toksoplazmoza, *Pneumocystis carinii* pneumonija, i druge, ispoljavaju se kao reaktivacija latentne, prethodno stečene, infekcije. OI često imaju neuobičajenu prezentaciju kada se javljaju u toku HIV infekcije i često se manifestuju kao teške i diseminovane bolesti, a moguće je i udruženo ispoljavanje više OI u isto vreme.

OI su posledica oštećenja imunskog sistema izazvanog HIV-om, te je incidencija OI u korelaciji sa brojem CD4 limfocita. Tako su pacijenti, čiji je broj CD4 limfocita u perifernoj krvi ispod 200 ćelija/mm³, u značajnom riziku za infekciju izazvanu različitim oportunističkim patogenima. Pokazano je da je, pri vrednostima broja CD4 limfocita manjim od 200, rizik za razvoj OI, koje označavaju početak AIDS-a, 33% u toku godine dana i 58% u roku od dve godine od trenutka kada je utvrđena tako izražena imunodeficijencija.

Posledice OI u toku HIV infekcije su višestruke jer, ne samo da su one najčešći uzrok morbiditeta i mortaliteta, već su značajne i sekundarne posledice, kao što su potreba za hospitalizacijom i neophodnost primene skupih i toksičnih lekova. Pored toga, pokazano je

intenziviranje replikaclje HIV-a u toku OI, izazvano imunskom aktivacijom i proinflamatornim citokinima, što ubrzava progresiju HIV bolesti i produbljuje imunosupresiju, povećavajući rizik za razvoj novih komplikacija imunodeficijencije

Imajući u vidu pomenute osobine, tok i posledice oportunističkih infekcija, razumljiv je značaj koji se pridaje njihovom lečenju. Tretman OI je kompleksan i sastoji se od:

- 1) primame profilakse;
- 2) lečenja akutne manifestacije određene OI;
- 3) sekundarne profilakse.

Primarna profilaksa oportunističkih infekcija

Prevencija ispoljavanja bolesti izazvanih oportunističkim agensima, strategijom primarne profilakse, ima veliki značaj u lečenju AIDS pacijenata, obzirom na latentni tok i visok stepen morbiditeta i mortaliteta koji izazivaju OI. Moguće je primeniti profilaktične režime za prevenciju velikog broja OI. Rezultati kliničkih studija pokazuju da tako primenjena profilaksa ima značajan efekat, uključujući i produženje vremena preživljavanja. Primarna hemo-terapeutska profilaksa (hemoprofilaksa) sprečava ili odlaže pojavu *Pneumocystis carinii* pneumonije (PCP) i bakteriemije izazvane *Mycobacterium avium complex* (MAC). Takođe, flukonazol može značajno smanjiti incidencu invazivne gljivične bolesti kod HIV pozitivnih pacijenata. U toku su i kliničke studije koje se bave uticajem prevencije drugih OI na preživljavanje HIV-om inficiranih osoba.

Iako se mnoge OI koje se javljaju u toku HIV infekcije mogu preventirati, pri donošenju odluke o upotrebi profilakse, moraju se razmotriti: incidenca ili prevalcnca određenih OI kod HIV-om inficiranih osoba, potencijalna težina bolesti koju izaziva ta OI, uticaj date profilakse na preživljavanje, rizik od pojave rezistencije oportunističkog agensa na lekove date za profilaksu, kao i moguća toksičnost i interakcija profilaktičkih lekova sa antiretrovimsnim i drugim lekovima. Primama profilaksa se primenjuje za OI sa visokom incidentom. S druge strane, kod infekcija sa niskom incidentom, odluka o upotrebi primarne profilakse donosi se na osnovu objektivnih parametara, koji pokazuju individualni rizik za ispoljavanje OI. Tako, potreba za profilaksom toksoplazmoze može biti određena serološkim

analizama, a tuberkuloze, kožnim probama i epidemiološkim ispitivanjem rizika. Međutim, potrebu za profilaksom drugih OI, kao što su kandidijaza, criptosporidioza i MAC, teže je odrediti na osnovu objektivnih parametara. Profilaktični režimi, za koje je pokazano da produžavaju vreme preživljavnja, kao što su profilaksa PCP, toksoplazmoze i MAC-a, imaju prioritet u odnosu na one za koje nije pokazano da utiću na preživljavanje. Jedan od najvećih problema antimikrobne profilakse kod HIV pozitivnih pacijenata je razvoj rezistencije na najčešće korišćene lekove. Ovaj problem se najčešće javlja u toku profilakse PCP, gljivičnih infekcija i MAC, kada se u lečenju akutnih manifestacija ovih infekcija moraju primenjivati alteRNKtivni, ponekad manje efikasni lekovi. Primena primarne profilakse zavisi i od potencijalne toksičnosti lekova, što značajno može smanjiti efekat često korišćenih lekova. Incidencu neželjenih efekata lekova uslovljena je vrstom i dozom leka i stadijumom HIV infekcije. Takođe, treba imati u vidu i interakciju između lekova, posebno kod pacijenata koji u isto vreme uzimaju veći broj lekova, uključujući i antiretrovirusne.

Imajući u vidu značaj, ali i moguće neželjene efekte primarne profilakse OI, određivanje optimalnog vremena za njeno započinjanje je od posebnog značaja. Zahvaljujući napretku tehnologije i mogućnosti merenja količine HIV RNK u krvi ("viral load") poslednjih godina, saznanja o patogenezi HIV infekcije su bitno uznapredovala. S druge strane, incidencu OI kod HIV pozitivnih osoba je obrnulo srazmeRNK broju CD4 ćelija. Tako, određivanje broja kopija HIV RNK u plazmi ima presudan značaj za praćenje uspešnosti antiretrovirusne terapije, dok se na osnovu broja perifemih CD4 limfocita procenjuje rizik od pojave OI. Pošto je broj CD4 limfocita prognostički parametar za pojavu OI u toku AIDS-a, utvrđen je "prag" vrednosti CD4 limfocita, ispod koga je neophodno započeti primarnu profilaksu. Obzirom na značaj primarne profilakse i potrebe za opšte prihvaćenim stavom, institucije *United States Public Health Service* (USPHS) i *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) sačinile su preporuke za prevenciju OI kod HIV-om zaraženih osoba. Preporuke sadrže uputstva za prevenciju izloženosti oportunističkih patogena, specifičnu profilaksu inicijalnih epizoda OI i prevenciju ponovnih manifestacija tih infekcija. Postoje tri kategorije preporuka za profilaksu prvih epizoda OI (*tabela 1*). U kategoriji I su preporuke koje se apsolutno preporučuju kao standard tretmana kod svih HIV pozitivnih pacijenata sa predispozicijom za

pojavu određenih OI. Kategoriji II pripadaju preporuke koje se odnose na profilaksu OI, koje treba ozbiljno razmatrati kod AIDS pacijenata. Preporuke iz III kategorije se ne preporučuju rutinski, ali se mogu razmatrati kod određenih pacijenata (*tabela 1*).

Tabela 1.

Preporuke za primenu primarne profilakse oportunisitičkih infekcija

Kategorija	Patogen / Bolest	Ciljana populacija za profilaksu
I Apsolutna preporuka kao standard lečenja	PCP M. tuberculosis T. gondii	CD4 < 200 poz. kožni test; rizik CD4 < 100; poz. At CD4 < 50-75 svi pacijenti > 2 godine
II Preporuka za razmatranje	Hepatitis B virus Influenza	At negativan; rizik rizik
III Preporuka samo za određene pacijente	Bakterije Cytomegalovirus Candida species Sistematske mikoze* Herpes virus	neuropenija CD4 < 50; poz. At CD4 < 50 CD4 < 50 CD4 < 200

*kriptokokoza, histoplazmoza, kokcidiodomikoza

Poslednjih godina veliku pažnju u tretmanu AIDS pacijenata privlači upotreba primarne profilakse jednim lekom protiv više OI u isto vreme (21). Koncept multiple profilakse bitno smanjuje toksičnost i olakšava lečenje. Pokazano je da trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX), koji se koristi za profilaksu PCP, takođe, prevenira toksoplazmozu i neke bakterijske infekcije. Rezultati kliničke studije, koja je ispitivala efikasnost klaritromicina u MAC profilaksi kod pacijenata sa AIDS-om, pokazuju da klaritromicin prevenira PCP, rekurentne respiratome bakterijske infekcije i, u izvesnoj meri, toksoplazmozu.

Efikasna antiretrovirusna terapija može dovesti do povećanja broja CD4 limfocita, ali nije sasvim jasno da li je moguće prekinuti profilaksu, čak i ako se broj CD4 stabilizuje iznad "praga" javljanja OI. Ritonavir,

proteazni inhibitor, izaziva povećanje memorijskih CD4 i citotoksičnih CD8 limfocita u toku prve dve nedelje terapije, a potom i do porasta broja naivnih CD4 ćelija. Smatra se da je mehanizam ove pojave klonalna ekspanzija u perifernoj cirkulaciji i da je u pitanju funkcionalna imunostimulacija. U poslednje vreme je sve više dokaza da uspešna i dovoljno dugotrajna primena visoko-aktivne antiretrovirusne terapije ("highly active antiretroviral therapy" - HAART) može dovesti ne samo do porasta ukupnog broja perifemih CD4 ćelija, već i do značajne imunske rekonstitucije ("popunjavanja rupa" u imunskom repertoaru). Rezultati nedavno objavljenih studija pokazuju da je bezbedno prekinuti profilaksu PCP, ako se primenom HAART-a postigne stabilno (u trajanju od 3 do 6 meseci) povećanje broja CD4 limfocita iznad $200/\text{mm}^3$. Ovome u prilog govore i naši rezultati. Iako mnogi kliničari smatraju da je u proceni potrebe za profilaksom OI ipak najsigurnije rukovoditi se najnižom vrednošću CD4 limfocita koja je kod pacijenta registrovana, mnogi stručnjaci iz ove oblasti se odlučuju za prekid primame profilakse OI kod pacijenata sa stabilnim povećanjem broja CD4 limfocita iznad $200 \text{ ćelija}/\text{mm}^3$. Rezultati njihovih studija pokazuju da se time ne povećava incidenca OI, odnosno da je prekid primame profilakse bezbedan.

Lečenje akutne manifestacije oportunističkih infekcija

Oportunističke infekcije i dalje predstavljaju najčešći uzrok morbiditeta i mortaliteta kod pacijenata sa poodmaklom HIV bolešču. Smatra se, na primer, da u SAD godišnje ima oko 60 000 slučajeva za AIDS karakterističnih OI. Uprkos izuzetnom napretku na polju antiretrovirusne terapije i značajnom efektu primarne profilakse, HIV-om zaražene osobe i dalje oboljevaju od brojnih OI, koje karakterišu AIDS. Hemoprofilaktički lekovi mogu sprečiti većinu OI, čak i u slučajevima teške imunodeficijencije. Ipak, kada izostane rezultat primarne profilakse, neophodno je primeniti adekvatno lečenje akutne epizode OI, kako bi se produžilo vreme preživljavanja i poboljšao kvalitet života AIDS pacijenata. Izbor lekova u terapiji najčešćih OI prikazan je u *tabelama 2A, B, C i D*.

Tabela 2A.
Lečenje pojedinih protozoalnih infekcija u toku AIDS-a

OI	Primarni izbor	Alternativni izbor
<i>Pneumocystis carinii</i> pneumonia	TPM 20 mg/kg/dan + SMX p.o. ili i.v. 21 dan	Pentamidin 4 mg/kg/dan i.v. 21 dan Klindamicin 600 mg/8h i.v. + primakvin 30 mg/dan p.o. 21 dan atovakvan 750 mg/12h p.o. 21 dan
<i>Toxoplasma gondii</i> encefalitis	Sulfadiazin 4-8 g/dan p.o. + pirimetamin 100 mg/dan p.o. + leukovorin 10 mg, 6 nedelja	Klindamicin 900-1200 mg/6h i.v. ili 300-450 mg/6h p.o. + pirimetamin i leukovorin kao kod prim. izb. azitromicin 1200-1500 mg/dan ili klaritromicin 1 g/12h ili atovakvan 750 mg/6h + pirimetamin i leukovorin kao prethodno
<i>Cryptosporidia parvum</i> enteritis	Paromomicin 500 mg/6h, 2 nedelje, potom 50-500 mg/12h paromomicin 1g/12h + azitromicin 600 mg/dan simptomatska terapija	Oktreotid 50-500 mg/8h sc ili i.v. atovakvan 750 mg/12h p.o.
<i>Isospora belli</i> enteritis	TMP 5-10 mg/kg/dan + SMX 2-4 nedelje	Pirimetamin 50-75 mg/dan p.o. + leukovorin 10 mg/dan 1 mesec

Tabela 2B.
Lečenje pojedinih gljivičnih infekcija u toku AIDS-a

OI	Primarni izbor	Alternativni izbor
<i>Aspergillosis</i>	Amfotericin B 1,0-1,4 mg/kg/dan +/- 5-FC 100 mg/kg/dan	Itrakonazol 200 mg/12h
<i>Candida albicans</i> oralna ezofagealna	Flukonazol 100 mg/dan ketonazol 200-400 mg/dan Flukonazol 200-400 mg/dan, p.o, 2-3 nedelje	Amfotericin B susp. p.o. 1-5 ml/6h amfotericin B 0,3-0,5 mg/kg/dan i.v. itrakonazol 200 mg/dan Ketokonazol 200 mg/12h irtakonazol 200 mg/12 h amfotericin B 0,3-0,5 mg/kg/dan i.v.
<i>Cryptococcus neoformans</i> meningitis	Amfotericin B 0,7 mg/kg/dan i.v. 2 nedelje, potom flukonazol 400 mg/dan, 8-10 nedelja	Flukonazol 400 mg/dan p.o, 6-10 nedelja itrakonazol 200 mg/8-12h
<i>Histoplasmosis</i>	Amfotericin B 0,5-1,0 mg/kg/dan i.v, 7-14 dana itrakonazol 300 mg/12h p.o. 3 dana, potom 200 mg/12h	Flukonazol 1600 mg/dan 7 dana, potom 800 mg/dan 12 nedelja

Tabela 2C.
Lečenje tipične i atipične tuberkuloze u toku AIDS-a

OI	Primarni izbor	Alternativni izbor
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	INH*5 mg/kg (max 300mg)/dan + RMP*10 mg/kg (max 600 mg)/dan + PZA*15-30 mg/kg (max 2g)/dan +/- EMB*15-25 mg/kg/dan, 2 meseca, potom INH + RMP 4 meseca	INH, RMP, PZA +/- EMB (STM*) 3x u nedelji 6 meseci tuberkulotici II reda: amikacin 15 mg/kg/dan ciprofloxacin 500 mg/12
<i>Mycobacterium avium complex (MAC)</i>	Klaritromicin 500 mg/12h + EMB 15 mg/kg/dan +/- rifabutin 300 mg/dan	Azitromicin 500 mg/dan + EMB 15 mg/kg/ dan +/- rifabutin 300 mg/dan

Tabela 2D.
Lečenje pojedinih virusnih infekcija u toku AIDS-a

OI	Primarni izbor	Alternativni izbor
herpes simplex "blaga" bolest "teška" bolest	Aciklovir 400 mg/8h, 7-10 dana famciklovir 250 mg/8h valaciclovir 1g/12h aciklovir 5 mg/kg/8h i.v.	Foskarnet 40 mg/kg/8h 21 dan
herpes zoster dermatomalni diseminovani aciklovir-rezist.	Aciklovir 800 mg x 5/dan 7 dana aciklovir 10 mg/kg/8h i.v. famciklovir 500 mg/8h aciklovir 10-12 mg/kg/8h i.v. 7 dana foskarnet 40 mg/kg/8h i.v.	Foskarnet 40 mg/kg/8h i.v. foskarnet 40 mg/kg/8h i.v.
citomegalovirus retinitis ili infekcija drugih organa	ganciklovir 5 mg/kg/12h i.v. 14-21 dan foskarnet 60 mg/kg/8h i.v. 14-21 dan intraokularno ganciklovir cidofovirus 5 mg/kg/7. dan i.v. 2 nedelje, potom 5 mg/kg/14. dan + probenecid	ganciklovir + foskarnet ganciklovir + foskarnet
Progresivna multifokalna leukoencefalopatija	HAART	cidofovirus (?)

Lečenje OI je često dugotrajno i kompleksno. Koristi se veći broj lekova u isto vreme i u većim dozama od uobičajenih, i sve to povećava mogućnost pojave toksičnih efekata terapije. Incidenca neželjenih dejstava lekova, koji se uobičajeno koriste u lečenju OI, veća je kod pacijenata sa AIDS-om, u odnosu na pacijente koji nemaju HIV infekciju. Posledica velike učestalosti pojave toksičnih reakcija često ograničava upotrebu dostupnih lekova. Takođe, poseban problem

predstavlja interakcija lekova koji se koriste u lečenju OI sa antiretrovirusnim lekovima (28). Tako, lekovi iz grupe proteaznih inhibitora povećavaju koncentraciju rifabutina, rifampicina i klaritromicina u krvi, što zahteva alteRNKtivni izbor lekova u toku lečenja tuberkuloze, odnosno diseminovane MAC infekcije. Povoljan ishod lečenja akutne manifestacije OI kod AIDS pacijenata može ugroziti i pojava rezistencije na antimikrobne lekove. Razlog pojave rezistencije je dug period primene primarne profilakse, kao i dugotrajno lečenje same akutne epizode OI, najčešće, istim lekom. Ishod lečenja OI je različit. Postoje oportunistički agensi, kao što su *P. carinii*, *M. tuberculosis*, *T. gondii* i dr, koji su, najčešće, osetljivi na uzročnu terapiju. Druge OI, kao što su MAC, CMV i dr, imaju svoju uzročnu terapiju, ali je ishod često nepovoljan. S druge strane, postoje OI, progresivna multifokalna leukoencefalopatija, kriptosporidioza i dr. koje nemaju adekvatnu uzročnu terapiju.

SekundaRNK profilaksa oportunističkih infekcija

Terapija održavanja ili sekundama profilaksa, predstavlja značajnu strategiju u tretmanu OI. Lečenje akutne manifestacije OI, i pored povoljnog ishoda u kliničkom smislu, najčešće ne dovodi do uklanjanja oportunističkog agensa. Takođe, imunodeficijencija koja je izražena u terminalnom stadijumu HIV infekcije, može biti uzrok ponovnom javljanju prethodno tretiranih OI. Prema tome, da bi se sprecila ponovna manifestacija OI, po oporavku od prve manifestacije, primenjuje se terapija održanja, odnosno sekundaRNK profilaksa. Poslednjih godina je sve više teško imunosuprimiranih pacijenata, koji su preležali više ozbiljnih OI i kod kojih je, potom, ipak bilo moguće postići izvesnu imunsку rekonstituciju, primenom visoko potentne antiretrovirusne terapije. Do skoro nije bilo usaglašenog stava o bezbednom prekidanju sekundarne profilakse kod pacijenata u terminalnom stadijumu HIV infekcije, kod kojih je postignuta imunska rekonstitucija antiretrovirusnom terapijom. Kod takvih pacijenata je preporuka bila primena doživotne sekundarne profilakse OI, bez obzira na broj CD4 limfocita. Međutim, najnovije kliničke studije su pokazale da je moguće prekinuti sekundarnu profilaksu za PCP i cerebralnu toksoplazmozu kod pacijenata kod kojih je HAART doprineo slabilnom (u periodu dužem od 3 do 6 meseci) porastu broja CD4 limfocita iznad 200, odnosno za MAC, kriptokokni meningitis i CMV retinitis, kod pacijenata sa porastom broja CD4 limfocita iznad 100 - 150.

U toku primene sekundarne profilakse potrebno je razmotriti toksičnosti i međusobne interakcije lekova, kao i pojavu rezistencije oportunističkih agenasa na lekove, na isti način kao što se ovi problemi razmatraju u toku primarne profilakse. Izbor lekova za sekundarnu profilaksu sličan je izboru lekova za primarnu profilaksu i lečenje akutnih manifestacija oportunističkih infekcija. Tako su uspostavljene opšte prihvaćene preporuke za primenu sekundarne profilakse oportunističkih infekcija kod AIDS-a (14) (*tabela 3*).

Tabela 3.

Preporuke za primenu sekundarne profilakse oportunističkih infekcija

TERAPIJA ODRŽANJA		
OI	Primarni izbor	Alternativni izbor
I Apsolutne preporuke kao standardni tretman		
PCP	TMP-SMX	dapson, dapson + pirimetamin
Toksoplazmoza	sulfadiazin + pirimetamin	Pentamidin klindamicin + pirimetamin
MAC	klaritro + EMB +/- RFB	azitro + EMB +/- RFB
CMV	ganciklovir	foskarnet, cidofovir
Kriptokokoza	flukonazol	amfotericin B, itrakonazol
Histoplazmoza	itrakonazol	amfotericin B, flukonazol
Kokcidiodoza	flukonazol	amfotericin B, itrakonazol
Salmoneloza	ciprofloksacin	nema
II Preporuke za česte i ozbiljne recidive		
HSV	aciklovir	nema
Kandidijaza	flukonazol	ketokonazol, itrakonazol

LITERATURA

1. CDC; 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults; MMWR; 1992; 41 (RR-17): 1-19
2. Moore RD, Chaisson RE; Natural history of opportunistic disease in an HIV-infected urban clinical cohort; Ann Intern Med; 1996; 124: 633-642
3. Kaplan JE, Masur H, Holmes KK, et al, and the USPHS/IDSA; Prevention of Opportunistic Infections Working Group; USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus: introduction; Clin Infect Dis; 1995; 21 (suppl. 1); S1-11
4. Kaplan JE, Hu D, Holmes KK, Jaffe HW, Masur H, De Cock KM; Preventing opportunistic infections in human immunodeficiency virus-infected persons: implications for the developing world; Am J Trop Med Hyg; 1996; 55: 1-11
5. Gallan L JE, Moore RD, Chaisson RE; Prophylaxis for opportunistic infections in patients with HIV infection; Ann Intern Med; 1994; 120: 932-944
6. Kaplan JE, Hanson DL, Navin TR, Jones JL; Risk factors for primary Pneumocystis carinii pneumonia in human immunodeficiency virus-infected adolescents and adults in the United States: reassessment of indications for chemoprophylaxis; J Infect Dis; 1998; 178: 1126-1132
7. Kaplan JE, Masur H, Jaffe HW, Holmes KK; Reducing the impact of opportunistic infections in patients with HIV infection; New guidelines; JAMA; 1995; 274: 347-348

8. Piscilelli SC, Flexner C, Minor JR, Polis MA, Masur H; Drug interactions in patients infected with human immunodeficiency virus; *Clin Infect Dis*; 1996; 23: 685-93
9. Hanson DL, Chu SY, Farizo KM, Ward JW, and the Adult and Adolescent Spectrum of HIV Disease Project Group; Distribution of CD4⁺T- lymphocytes at diagnosis of acquired immunodeficiency syndrome-defining and other human immunodeficiency virus-related illnesses; *Arch Intern Med*; 1995; 155: 1537-1542
10. Farizo KM, Buehler JW, Chamberland ME, et al; Spectrum of disease in persons with human immunodeficiency virus infection in the United States; *JAMA*; 1992; 267: 1798-1805
11. Kaplan JE, Masur H, Holmes KK, et al, and the USPHS/IDSA Prevention of Opportunistic Infections Working Group; USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus: an overview; *Clin Infect Dis*; 1995; 21 (suppl. 1): S12-31
12. Centers for Disease Control and Prevention; 1999; USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus; *MMWR*; 1999; 48 (No. RR-10): 1-59
13. Ranin J; Lečenje protozoalnih oportunističkih infekcija kod bolesnika sa AIDS-om; *Acta Infectologica Jugoslavica*; 2001; 6 (1): 107-13
14. Sepkowitz AK; Effect of Prophylaxis on the Clinical Manifestations of AIDS-Related Opportunistic Infections; *Clin Infect Dis*; 1998; 26: 806-10
15. Bartlett JG; Management of opportunistic infections in patients with HIV infection; In: Bartlett JG, eds; *Medical Management of HIV Infection*; Johns Hopkins University; Baltimore; 1998; 87-105

16. Polis AM, Masur H; Recent Developments in the Management of Opportunistic Infections; In: Gottlieb SM, Jeffries JD, Mildvan D, Pinching JA, Quinn CT, Weiss AR, eds; Current Topics in AIDS; John Wiley & Sons 1989; 207-233
17. Lee LB; Drug Interactions and Toxicities in Patients with AIDS; In: Sande AM, Volberding AP, eds; The Medical Management of AIDS; W.B. Saunders Company; 1997: 125-142
18. Ledergerber B, Mocroft A, Reiss P, Furrer H, Kirk O, Bickel M, Uberti-Foppa C, Pradier C, Arminio D, Monforte A, Schneider M, Lundgren J; Discontinuation of secondary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with HIV infection who have a response to antiretroviral therapy; NEJM; 2001; 344: 168-174
19. El-Sadr WM, Burman WJ, Grant LB, Matts JP, Hafner R, Crane L, Zeh D, Gallagher B, Mannheimer SB, Martinez A, Gordin F; Discontinuation of prophylaxis for *mycobacterium avium* complex disease in HIV-infected patients who have a response to antiretriviral therapy; NEJM; 2000; 342: 1085-1092
20. Mussini C, Cossarizza A, Pezzoti P, et al; Discontinuation or continuation of maintenance therapy for cryptococcal meningitis in patients with AIDS treated with HAART; (Abstr. 546); In: Program and Abstracts of the 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 4-8; 2001; Chicago; 1L
21. Jouan M, Saves H, Tubiana R et al; Discontinuation of maintenance therapy for cytomegalovirus retinitis in HIV infected patients receiving highly active antiretroviral therapy; Restimop Study Team; AIDS; 2001; 15: 23-31

GINEKOLOŠKA OBOLJENJA HIV POZITIVNIH ŽENA

Bojan Vasić, Spaso Andelić, Relja Lukić

Tok HIV infekcije i suštini se ne razlikuje mnogo među polovima, međutim, HIV infekcija žena ima izvesnih specifičnosti koje potiču, verovatno, iz bioloških razlika žene i muškarca. Osnovne karakteristike HIV infekcije žena odnose se na: specifičnosti vezane za stepen replikacije virusa (*viral load-VL*), različite oportunističke infekcije žena, farmakokinetiku i izbor lekova, češća udruženost sa seksualno prenosivim infekcijama (SPI) i pelvičnom inflamatornom bolešću (PID).

Stepen replikacije virusa je, kod viših vrednosti CD4, za 50% niži kod žena nego kod muškaraca, ali, bez obzira na to, progresija bolesti je ista, kao i uticaj terapije.

Od oportunističkih infekcija, kod žena su znatno češće kandidijaze, i vulvovaginitisi, koji su često rezistentni na standardnu terapiju. Značajan porast pokazuju i bakterijske infekcije, kao i bakterijske vaginoze. Kod žena je značajno smanjen procenat Kaposijevog sarkoma, ali je značajan porast vulvovaginalnih, cervikalnih i analnih neoplazija, kao i karcinoma grlića materice.

Centralno gomilanje masti, masna jetra, laktatna acidozna, pankreatitis, hepatotoksično dejstvo lekova, osipi, osteopenija i osteoporozna, sa značajno smanjenom hipertrigliceridemijom, najčešći su neželjeni efekti terapije.

Ženski organizam, generalno, karakteriše manja telesna masa sa nešto većim procentom masti, kao i nešto drugačija hepatična distribucija izoenzima p-450, što uslovljava i nešto drugačiju farmakokinetiku lekova kod žena.

Obzirom da je više od 50% HIV pozitivnih žena, uzrasta od 13 do 19 godina, kada je česta endocervikalna ektopija, procenat transmisije HIV-a je veći. Taj procenat takođe povećava česta promena seksualnih partnera i upotreba intrauterinih uložaka (IUD).

Po nekim autorima, značajno je veća učestalost nekih oportunističkih pojava kod HIV pozitivnih žena, npr: karcinoma grlića materice, cervikalnih intraepitelnih neoplazija, vulvovaginalnih intraepitelnih neoplazija, *Condylomata accuminata*, limfoma,

kandidijaze i bakterijskih vaginoza, seksualno prenosivih infekcija, pelvične inflamatorne bolesti.

U literaturi se kao zajednički kofaktor karcinoma grlića materice, vulvarnih, vaginalnih, cervikalnih i analnih intraepitelnih neoplazija (CIN, VIN, VAIN, AIN) pojavljuju humani papiloma virusi (HPV).

Oni dovode do hiperkeratotičnih i verukoznih papula u anogenitalnoj regiji (*Condylomata accuminata*), koje se prenose seksualnim kontaktom. Klinička manifestacija kod HIV pozitivnih se ne razlikuje mnogo u odnosu na imunokompetentne osobe, osim što promene mogu biti ekstremnije. Kliničke forme su *Condylomata accuminata*, *Condylomata plana*, Bonjenova bolest ("analna intraepitelna neoplazija"), kao i Buschke-Loenjensteinov tumor.

Poznato je da tipovi 16, 18, 31, 33, 35 HPV nishodnom regulacijom tumorskih supresorskih gena p-53 i p-RB mogu maligno da transformišu humane keratinocite i time postanu značajan faktor u razvoju premalignih i malignih lezija anogenitalnog sistema, što je posebno izraženo kod HIV pozitivnih žena. Zbog toga se savetuje šestomesecni i jednogodišnji pregled koji uključuje kolposkopiju, citologiju (PAP pregled), anoskopiju i, ako je potrebno, histopatologiju.

Terapija kondiloma uključuje vaporizaciju laserom, termokauterizaciju, kriohirurgiju, karbondioksid, trihlorsiréetnu kiselinu, tretman podofilinom. Poslednjih godina dobre rezultate pokazuje sistemska i lokalna primena imunomodulatora (terapija sa interferonom, imikvimod), ali je taj oblik lečenja i dalje jako skup. Uspešnost primene jedinog antivirusnog leka, koji deluje na HPV cilifovira, još nije dokazana kod HIV pozitivnih pacijenata.

Observacija i praćenje CIN, VIN, VAIN i AIN preporučena je samo kod lezija I stepena, dok se kod lezija II i III stepena preporučuje hiruški tretman.

Iako se dijagnoza *Condylomata accuminata* postavlja klinički, preporučuje se i direktna HPV detekcija, sa tipizacijom virusa, tj. detekcija tipova virusa, sa visokim rizikom za malignu alteraciju.

Kod HIV pozitivnih žena dokazana je veća prevalenca karcinoma grlića materice (2.23), veća prevalenca intraepitelnih neoplazija (2.35), kao i brža progresija premalignih lezija u maligne (10 godina kod HIV negativnih prema 2-5 godina kod HIV pozitivnih). Isto tako, kod obolelih od AIDS-a i CD4+ <200/mm³ češće je prisustvo podtipova visokog rizika.

Bakterijska vaginoza

Bakterijska vaginoza je klinički sindrom čija je glavna karakteristika prisustvo tipičnog vaginalnog sekreta neprijatnog mirisa. Smatra se da je, u slučaju postojanja BV, normalno dominirajuća flora *Laktobacilus* zamenjen mešovitom, predominantno anaerobnom florom koja prevazilazi broj aeroba 1000 puta. Zajedno sa kandidijazom vagine, predstavlja najčešći tip vaginalnih infekcija (1/3 svih vulvovaginalnih infekcija žena reproduktivnog doba), a više od dva puta je češća kod HIV pozitivnih žena (43% svih HIV pozitivnih), dok je taj broj kod obolelih od AIDS-a značajno veći. Smatra se da HIV infekcija stimuliše rast i razvoj patološke flore vagine, a da BV dovodi do porasta osjetljivosti na HIV infekciju. Danas se BV smatra markerom ili kofaktorom za trasmisiju HIV infekcije. BV je često udružema sa infekcijom HSV2 i HPV.

Dijagnoza se potvrđuje mikrobiološkim tehnikama.

BV je često udružena sa hlamidijom i mikoplazmom i odgovorna je za prevremeno prsnucu plodovih ovojaka, horioamnionitise, sa postpartalnim infekcijama, patološkim krvarenjima iz materice i inflamatornom bolešću male karlice (PID). BV povećava procenat vertikalne transmisije HIV-a sa majke na dete.

Terapija BV je jednokratna primena 2g metronidazola, a alternativno metronidazol 500mg na 12 sata, 7 dana.

Vulvovaginalna kandidijaza

Vulvovaginalna kandidijaza je vaginitis izazvan gljivicom najčešće roda *Candida albicans*. Osnovne karakteristike su pojačan vaginalni sekret neutralnog mirisa, sa okolnom iritacijom tkiva, svrabom, pečenjem, dispareunijom. Značajan porast pokazuje kod HIV pozitivnih žena, ali i u svim stanjima oslabljenog ćelijskog imuniteta, kao i stanjima neadekvatne glikoregulacije (dijabetogeni efekat proteaznih inhibitora HAART-a). Vrlo često je jedini simptom od strane genitalnih organa obolelih žena.

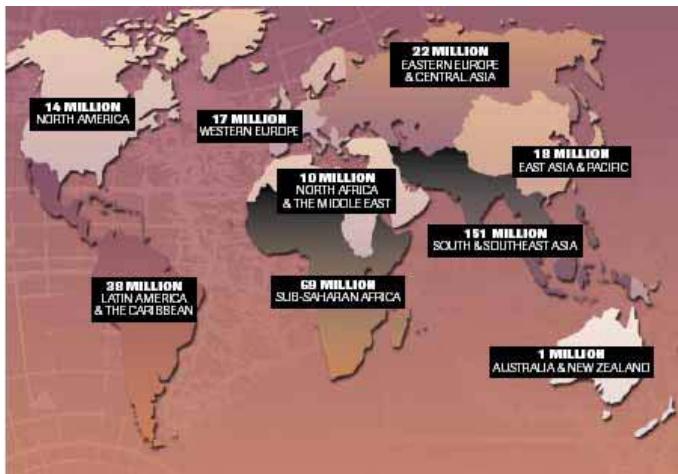
Dijagnoza se postavlja klinički, ali i detekcijom micelija, kao i kultivacijom gljivica.

Terapija izbora je jednokratna peroralna primena flukonazola (150 mg), kao i lokalna primena butoconazola (2% krema jednokratno), ili clotrimazola (vaginalete 100-500 mg).

SEKSUALNO PRENOSIVE INFEKCIJE (SPI/STI)

Termin seksualno prenosive infekcije odnosi se na infekcije koje se prenose intimnim kontaktom, pod kojim se podrazumeva seksualni odnos (analni, vaginalni), kontakt telima, ljubljenje polnih organa (*cunulungus, felacio*). Žene inficirane HIV-om imaju, često, udružene seksualno prenosive infekcije, ali i različita ginekološka oboljenja. Razlog tome je rizično ponašanje, kao bitan faktor sličnog načina prenosa gotovo svih seksualno prenosivih infekcija, a koje se opet smatraju značajnim kofaktorima u razvoju nekih benignih, ali i premlignih i malignih promena na genitalnim organima, koji, opet, pogadaju sličnu populaciju. Značajan porast ovih infekcija se registruje poslednjih godina u nerazvijenim zemljama i zemljama u razvoju zbog porasta broja seksualnih radnica, ali i konzumenata seksualnih usluga, što otvara vrata širenju svih seksualno prenosivih infekcija, a time i HIV-a.

Seksualno prenosive infekcije nisu neophodan faktor za prenošenje HIV-a, i obrnuto, ali su vrlo često udruženi i dovode do ozbiljnih ginekoloških problema, koji zbog svoje kompleksnosti zahtevaju angažovanje velikog tima profesionalaca, uz utrošak velikih materijalnih sredstava. Narušavajući prve linije odbrane (sluznice genitalnog sistema), ali i uticajem na imuni status domaćina, SPI stvaraju pogodno tlo za prijem HIV virusa i razvoj HIV infekcije. HIV infekcija, slabeći imuni sistem, stvara uslove za prijem i razvoj različitih infekcija, ali i benignih i malignih promena na genitalnim organima. Prevencija širenja seksualno prenosivih infekcija je prvi i najvažniji faktor, i to kroz edukaciju populacije, ali i profesionalaca koji se bave tom problematikom.



*Grafikon 2.
STI u svetu na kraju 2004. godine*

Najčešće STI HIV pozitivnih žena

Sifilis

Treponema pallidum je izazivač sifilisa, luesa. Mogućnost prenosa je veća u ranim stadijumima bolesti, posebno ako su prisutne promene na koži i sluzokoži. Rizik od prenosa nakon jednog nezaštićenog seksualnog kontakta je 30-60%. Sifilis, takođe, favorizuje prenos HIV-a lezijama na mukozi genitalnog trakta. Sifilis prolazi kroz 4 stadijuma, pri čemu su, udruženo sa HIV-om, periodi izmeđi II, kasnog III i IV stadijuma značajno kraći. Vrlo često su simptomi svih stadijuma izmešani. Opisane su i neuobičajene manifestacije sa kožnim ulceratozno nekrotičnim promenama na koži, sa visokom temperaturom i slabоšću - *Lues maligna*.

Serološka dijagnoza: VDRL, TPHA, TPPA je, udruženo sa HIV-om, nepouzdana. Objasnjenje za to verovatno leži u neadekvatnoj produkciji antitela, ili u supresiji IgM enormnim povećanjem IgG antitela kod infekcije HIV-om. FTA-ABS (za IgG i IgM), u slučaju sumnje, potvrđuju dijagnozu, kao i test direktnе dijagnoze TP iz ulcerativnih lezija. Posebno je važno neurološko ispitivanje sifilisa udruženog sa HIV-om, zbog načina primene terapije. Preporuka za terapiju sifilisa u ranim stadijumima uključuje benzathine penicillin 2,4

MU jedanput nedeljno, tri nedelje, a alternativno, tetracycline (500mg na 6 sati) ili erythromycin (500 mg na 6 sati), peroralno 4 nedelje.

Gonorrhea

Izazivač gonoreje je *Neisseria gonorrhoeae*, tipično locirana na sluzokoži genitourinarnog sistema, mada se infekcija može razviti i oralno i analno. Prenos infekcije je gotovo uvek seksualnim putem, izuzev neonatalnog konjunktivitisa. Inkubacija je od 2 do 10 dana i često je udružena sa infekcijom hlamidijama.

Kod žena vrlo često protiče asimptomatski (dizurija, purulentna sekrecija iz uretre, prostatitis, epididimitis kod muškarca), mada su dizurične smetnje i vaginalni sekret često prisutni. Retko zahvata uterus, PVU i adneksa, mada nelečeni slučajevi često vode u PID, sa sledstvenim infertilitetom i mogućnošću ektopične trudnoće.

Neisseria gonorrhoeae se dijagnostikuje direktno, bojenjem po Gram-u, ili methylen plavim. Serološka dijagnostika, PCR ili laboratorijske kulture su precizne, ali skupe i komplikovane.

Dokazana gonokokna infekcija tretira se jednokratno sa ciprofloxacin 500 mg oralno ili Levofloxacin 250mg ili Ofloxacin 400mg.

Kod populacije homoseksualaca česta je rezistencija na fluoroquinolone, pa se preporučuje jednokratno cefixime 400mg oralno ili ceftriaxone 125mg muskularno.

Spectinomycin se koristi kod urogenitalnih i anorektalnih infekcija (azithromycin 1g ili doxycycline 100mg dva puta tokom sedam dana), posebno kod koinfekcije sa hlamidijom.

Genitalna hlamidijalna infekcija

Infekcije izazvane hlamidijama su gotovo dva puta češće nego infekcije izazvane gonokokom. Podgrupe D i K izazivaju genitourinarne infekcije i, vertikalno prenesene, mogu izazvati konjunktivitis i/ili pneumoniju kod novorođenčadi.

Podgrupe L1 i L3 izazivaju *Lymphogranuloma venerum*, koja se smatra tropskom bolešću, relativno retkom u industrijski razvijenim zemljama, mada od 2003. godine pokazuje tendenciju širenja, posebno u Nemačkoj i Holandiji.

Kod muškaraca infekcija često ide asimptomatski, ili sa ureretalnim iscedkom i nespecifičnim bolovima genitalne regije, sa mogućim epididimitisom, prostatitisom i proktitisom, kao i Reiterovim sindrom (*arthritis, conjunctivitis, urethritis*).

Kod žena je infekcija često asimptomatska. Kod 20% se javlja nespecifičan vaginalni sekret, pečenje kod infekcije cerviksa, i poliurija, kao rezultat uretritisa.

Kod nekih žena infekcija hlamidijama rezultira pojavom pelvične inflamatorne bolesti (PID), koja uključuje i infekciju adneksa, sa mogućim kasnim komplikacijama, kao što su infertilitet i ektopična trudnoća, zbog okluzije jajovoda.

Lymphogranuloma venereum karakteriše primarna lezija na mestu prodora infekcije, sa unilateralnom limphadenopatijom nakon nekoliko nedelja, sa mogućim ulceracijama.

Bakterijske kulture su zlatni standard za dijagnozu infekcija chlamidijama. ELISA ili direktna imunoflorescencija su manje specifične metode. PCR i LCR pokazuju veliku senzitivnost, ali je specifičnost slična kao kod metode bakterijskih kultura.

Terapija izbora je doxycycline, 100mg na 12 sati, 7 dana, ili 1g azitromicina jednokratno (dva puta skuplje). Alternativno, ofloxacin 200mg na 12 sati, ili erythromycin 500mg na 6 sati, 7 dana.

Lymphogranuloma venereum zahteva tretman doksiciklinom 3 nedelje.

LITERATURA

1. Arbeitsgruppe fr STD und dermatologische Mikrobiologie der GDV; Richtlinien zur Therapie der klassischen Geschlechtskrankheiten und SexuallyTransmittedDiseases; <http://www.univie.ac.at/Immundermatologie/download/std.pdf>
2. Blocker ME, Levine WC, St Louis ME; HIV prevalence in patients with syphilis; United States; Sex Transm Dis; 2000; 27: 53-9
3. CDC; Increases in Fluoroquinolone-Resistant Neisseria gonorrhoeae Among Men Who Have Sex with Men --- United States, 2003, and Revised Recommendations for Gonorrhea Treatment, 2004; MMWR 2004; 53: 335-8 <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5316a1.htm>
4. CDC; Some facts about Chlamydia; http://www.cdc.gov/nchstp/dstd/Fact_Sheets/FactsChlamydiaInfo.htm
5. Deutsche STD-Gesellschaft; Diagnostik und Therapie sexuell bertragbarer Krankheiten Leitlinien 2001 (hrsg. von D. Petzoldt u. G. Gross); Springer Verlag, Berlin; Heidelberg; New York; 2001.
6. European Guidelines for the management of chlamydial infection; European STI-Guidelines; http://www.iusti.org/sti/European_Guidelines.pdf
7. Gross G, Von Krogh G. Human Papillomavirus Infections in Dermatovenereology; CRC Press; Boca Raton; New York; London; Tokyo; 1997.
8. Hagensee ME, Cameron JE, Leigh JE et al; Human papillomavirus infection and disease in HIV-infected individuals; Am J Med Sci; 2004; 328: 57-63 <http://amedeo.com/lit.php?id=15254442>

9. Koutsky L; Epidemiology of genital human papillomavirus infection; Am J Med; 1997; 102: 3-8;
<http://amedeo.com/lit.php?id=9217656>
10. Ledger WJ, Jeremias J, Witkin SS; Testing for high-risk human papillomavirus types will become a standard of clinical care; Am J Obstet Gynecol; 2000; 182: 860-865;
<http://amedeo.com/lit.php?id=10764463>
11. Vukašin P; Anal condyloma and HIV-associated anal disease; Surg Clin North Am; 2002; 82:1; 199- 211;
<http://amedeo.com/lit.phpid=12516848>
12. Steen R, Dallabetta G. Genital ulcer disease control and HIV prevention. J Clin Virol; 2004; 29: 143-166; Steigleder GK, Rasokat H. Haut - und Schleimhautveränderungen bei HIV-Infektion und AIDS.

Reproduktivne mogućnosti parova koji žive sa HIV/AIDS-om: medicinska, etička i pravna pitanja

Relja Lukić, Spaso Andelić, Bojan Vasić

Zvaničan stav Centara za kontrolu i prevenciju bolesti (CDC), SAD, 1990. godine bio je da parovi koji žive sa HIV/AIDS-om ne bi trebalo da ostvaruju potomstvo, pre svega zbog moguće horizontalne/vertikalne transmisije virusa, te skorog fatalnog ishoda inficirahih i obolelih. U današnje vreme, a posebno nakon uvođenja u rutinsku praksu visokoaktivne antiretrovirusne terapije (HAART), zvanični stavovi su značajno izmenjeni. Za veliki broj parova koji žive sa HIV/AIDS-om životni vek i kvalitet života se značajno poboljšavaju. Samim tim, i ambicije vezane za sticanje potomstva postaju realne, a rađanje neinficirane dece ovih parova značajan i mogući cilj.

Svi parovi inficirani HIV-om, konkordantni ili diskordantni, zahtevaju temeljnu prekoncepciju evaluaciju i planiranje jer postoji rizik od transmisije virusa i u horizontalnom i u vertikalnom smeru, bez obzira na to što su reproduktivne mogućnosti ovih parova često neizmenjene osnovnom bolešću. Samim tim, i zdravstveni radnici koji brinu o reproduktivnom zdravlju ljudi, a naročito ginekolozi, obstetričari, trebalo bi da budu obučeni u smislu adekvatnog savetovanja ovakvih parova, te da dosledno sprovode sve dostupne i preporučene mere perinatalne zaštite. Samo na taj način se može očekivati pozitivan ishod - rađanje zdrave/neinficirane dece i očuvanje reproduktivnog zdravlja.

Etičko pitanje, vezano za reprodukciju ljudi koji žive sa HIV/AIDS-om, veoma je kompleksno, ponajviše zbog prisustva tri nezavisne individue: majke, oca i nerodenog deteta. Zbog poštovanja svih postojećih etičkih principa, pristup svakom pojedinačnom paru trebalo bi da bude prilagođen i poseban.

Pravno pitanje je sadržano, pre svega, u potrebi za postojanjem pravnih normi, koje bi dale legalan okvir za adekvatan reproduktivni izbor parova koji žive sa HIV/AIDS-om, bilo u smislu očuvanja trudnoće

i porođaja, bilo u smislu prekidanja iste. Takva odluka je u direktnoj korelaciji sa adekvatnim i pravovremenim perinatalnim savetovanjem.

Sve do skoro, ideja o ostvarivanju koncepcije i potomstva parova koji žive sa HIV/AIDS-om smatrala se rizičnom i nepreporučljivom. Visoka stopa vertikalne transmisije (20-45%) i ograničeni životni vek HIV pozitivne majke bili su kontraindikacija za asistiranu reprodukciju. Radikalni perinatološki zaokret desio se 1994. godine, nakon objavljanja prvih podataka o značajnom smanjenju stope transmisije virusa sa HIV pozitivne majke na dete na 8%, upotrebom zidovudina (AZT), kao monoprofilakse. Primena visokoaktivne antiretrovirusne terapije (HAART), veliki napredak u broju i kvalitetu dostupnih antiretrovirusnih lekova, uz adekvatan način porođaja, dodatno smanjuju stopu vertikalne transmisije virusa na 1-2%.

Imajući u vidu značajne mogućnosti prevencije vertikalne transmisije virusa sa roditelja/majke na dete, fokus interesovanja stručne javnosti se prebacuje na smanjenje perikoncepcijske transmisije virusa sa inficiranog na neinficiranog partnera. HIV diskordantne parove bi trebalo informisati o značajnom riziku koji postoji kod pokušaja ostvarivanja koncepcije prirodnim putem, tj. nezaštićenim seksualnim odnosom. Kumulativni rizik horizontalne transmisije u tom slučaju iznosi 4-5%. Važno je skrenuti pažnju da je ovaj rizik nesumnjiv i u situacijama kada je HIV+ partner sa nedetektabilnim virusom u krvi. Takođe, nije poželjna prirodna koncepcija ni u slučajevima kada su oba partnera HIV pozitivna, ponajviše iz razloga superinfekcije i sticanja mutagenih sojeva virusa, sa posledičnim rizikom od razvoja rezistencije na terapiju. Sve pomenuto iznova ističe značaj prekonceptijskog savetovanja svih parova koji žive sa HIV/AIDS-om, bez obzira da li su u pitanju diskordantni ili konkordantni, tj. fertilni ili infertilni parovi.

Da bi se donela odluka po pitanju ostvarivanja koncepcije i potomstva HIV pozitivnih parova, neophodno je upoznati ih sa rizicima, kako po majku, tako i po novorođenče, koje sa sobom nose trudnoća i porođaj, te o značaju i mogućnostima primene antiretrovirusnih lekova u cilju prevencije i lečenja.

Upotrebom visokoaktivne antiretrovirusne terapije (HAART) u cilju lečenja i prevencije, uz adekvatan odabir načina završavanja trudnoće, stopa transmisije virusa sa HIV pozitivne majke na dete je prihvatljivi i iznosi 1-2%.

KLINIČKI SCENARIO: KONCEPCIJA PARA - HIV POZITIVAN MUŠKARAC/HIV NEGATIVNA ŽENA

Stopa horizontalne transmisije virusa sa HIV pozitivnog muškarca na HIV negativnu ženu po jednom seksualnom kontaktu, uz povremenu upotrebu prezervativa, procenjena je na 0,1-0,5%. U slučaju neprekidne upotrebe prezervativa tokom svih seksualnih aktivnosti, izuzev seksualnog odnosa u vreme ovulacije, stopa transmisije virusa se značajno smanjuje, ali se ne eliminiše u potpunosti. U objavljenoj studiji sa 94 HIV negativne žene, koje su pokušavale da ostvare koncepciju imajući nezaštićene seksualne odnose sa HIV pozitivnim muškarcima, kumulativna stopa serokonverzije je bila 4-5%. Neki diskordantni parovi su imali uspeha ostvarujuću koncepciju na ovaj način, ali to svakako nije metod izbora.

Muškarac sa nedetektibilnim virusom HIV u krvi/plazmi može imati značajan broj partikula virusa u semenoj tečnosti. Ovo saznanje je od suštinske važnosti: žena je pod značajnim rizikom od HIV infekcije, uprkos nedetektibilnom virusu u krvi muškarca. Znači, nedetektabilan *plasma viral load* (pVL) u krvi muškarca ne predstavlja adekvatan nivo zaštite HIV negativnog partnera. Neophodno je da pre koncepcije ni u krvi ni u semenoj tečnosti HIV pozitivnog muškarca nema detektabilnog virusa ($pVL < 50-100$ kopija/mL).

Važno je pomenuti da nedetektabilan rezultat testa ne znači da u ispitivanom uzorku apsolutno ne postoji prisustvo virusa, već da prisustvo partikula aktuelni test ne može dokazati. Znači, iako veoma retko, transmisija virusa se može desiti i u slučaju nedetektibilnog virusa u uzorku semene tečnosti HIV pozitivnog muškarca.

Trenutno, u svetu, većina bolnica i zdravstvenih ustanova nema laboratorijske mogućnosti za ispitivanje semene tečnosti na prisustvo HIV-a. Postoje, ipak, referentne laboratorije koje vrše testiranje uzorka semene tečnosti na HIV, koje, u slučaju nedetektibilnog broja kopija virusa ($< 50-100$ kopija/mL), pripremaju i prosleđuju pripremljene uzorke semene tečnosti ka matičnim laboratorijama, koje ih kasnije koriste u procedurama intracervikalne/intrauterine inseminacije, ili u vantelesnoj oplodnji.

U slučajevima kada je virus nedetektabilan u krvi, ali detektabilan u semenoj tečnosti, najčešći uzrok je postojeća infekcija urogenitalnog

trakta HIV pozitivnog muškarca. U slučaju kada nema vidljivih simptoma za ovaku infekciju, od značaja je prisustvo leukocita u semenoj tečnosti. Veoma često se upotrebom antibiotika, u cilju lečenja infekcije urogenitalnog trakta, postiže da broj virusnih kopija u semenoj tečnosti postane nedetektabilan.

"Sperm washing"

"Sperm washing" je metoda izbora pripreme semene tečnosti HIV pozitivnog muškarca u procedurama asistirane reprodukcije. Na ovaj način značajno se smanjuje rizik horizontalne transmisije virusa na partnera - HIV negativnu ženu, a, samim tim, i na nerodeno dete.

Ejakulat muškarca čine 3 frakcije: seminalna tečnost, spermatozoidi i nespermatozoidne nuklearne ćelije. Virus HIV-a je kod HIV pozitivnih muškaraca detektovan u seminalnoj tečnosti, nespermatozoidnim ćelijama i, često, u nepokretnim spermatozoidima. Mnoge studije dokazuju da virus HIV-a nije prisutan u pokretnim spermatozoidima (Weigel, 1999; Pena, 2003; Gilling-Smith, 2003).

Pokretni spermatozoidi, koji mogu biti upotrebljeni u procedurama asisitirane reprodukcije, bivaju izolovani iz ejakulata primenom standardnih "swim up" tehnika. Nakon odvajanja iz ejakulata, oni prolaze proceduru dvostrukog "pranja" u za to posebno pripremljenim medijumima, nakon čega bivaju vraćeni u sveže, unapred pripremljene, rastvore kulture medijuma. Nakon inkubacije od 20 do 60 minuta, oprani spermatozoidi ponovo uspostavljaju motilitet. Ovako pripremljeni uzorak semene tečnosti neophodno je iznova testirati na prisustvo virusa HIV-a, upotrebom aktuelnih PCR metoda. Uzorak u kome se ne detektuje prisustvo virusa može se smatrati sigurnim i, kao takav, može se koristiti u procedurama asisitirane reprodukcije.

Dosadašnja iskustva primene ovako pripremljene semene tečnosti HIV pozitivnih muškaraca veoma su ohrabrujuća. Najveća serija rezultata objavljena je od strane Semprinija i saradnika, koji su i pioniri u ovom pristupu. Do današnjih dana, a počev od 1991. godine, u *Centru za reprodukciju i HIV* u Milanu, tretirano je više od 1800 parova, sa oko 4500 stimulisanih ovarijalnih ciklusa, uz sledstvenu primenu različitih tehnika asistirane reprodukcije (IUI/ICI, IVF/ET, ICSI). Rođeno je više od 500 dece iz ovih programa i nije registrovan niti jedan slučaj serokonverzije kod novorođenčadi. Očekuju se dodatne studije na još

većem broju parova da bi se "sperm washing" proglašio apsolutno nerizičnom metodom primene, u smislu horizontalne transmisije virusa HIV.

KLINIČKI SCENARIO: KONCEPCIJA PARA - HIV POZITIVNA ŽENA/HIV NEGATIVAN MUŠKARAC

Način ostvarenja koncepcije između HIV pozitivne žene i HIV negativnog muškarca je jasnije određen, uz imperativ očuvanja HIV negativnog statusa muškog partnera. Stopa transmisije HIV virusa sa pozitivnog na negativnog partnera je približno ista u oba scenarija i iznosi 1-5/1000 seksualnih aktova. Stopa transmisije je u direktnoj korelaciji sa brojem virusnih kopija u krvi HIV pozitivnog partnera, kao i u odnosu na postojanje konkomitantnih genitourinarnih infekcija, upala ili abrazija genitalnih organa kod oba partnera.

Planirajući trudnoću, trebalo bi ostvariti nedetektibilan virusni status kod HIV pozitivne žene, upotrebom antiretrovirusne terapije. Metoda izbora asistirane reprodukcije u ovom scenariju je intrauterina ili intracervikalna inseminacija adekvatno pripremljenom semenom tečnošću HIV negativnog muškarca ("swim up", "sperm washing"), uz stimulaciju ovarijalnog ciklusa, po postojećim protokolima stimulacije.

KLINIČKI SCENARIO: KONCEPCIJA PARA - HIV POZITIVNA ŽENA/HIV POZITIVAN MUŠKARAC

Preporuka za HIV konkordantan par je da seksualni odnosi budu zaštićeni upotrebom prezervativa, u cilju izbegavanja transmisije mutiranih oblika virusa i superinfekcije. U ovakvim slučajevima poželjno je uraditi i genotipizaciju virusa oba partnera, sa istim ciljem. Planirajući potomstvo, oba partnera bi trebalo dovesti u status nedetektibilnosti virusa u krvi i semenoj tečnosti, upotrebom antiretrovirusnih lekova. Koncepcija prirodnim putem bi dolazila u obzir u slučaju očuvane fertилне sposobnosti oba partnera i infekcije istim subtipom virusa.

U slučaju postojanja jedinstvene mutacije virusa kod jednog ili oba HIV pozitivna partnera, jedini način ostvarivanja koncepcije je intracervikalna/intrauterina inseminacija, pri čemu je neophodno da semena tečnost bude adekvatno pripremljena, bez prisustva detektabilnih partikula virusa HIV.

U slučaju postojanja muškog ili ženskog faktora infertilite, jedini način ostvarivanja koncepcije konkordantnog HIV pozitivnog para je uz pomoć postojećih i priznatih tehnika asistirane reprodukcije, bilo vantelesne oplodnje sa embriotransferom (IVF/ET), bilo metodom intracitoplazmatske injekcije spermatozoida (ICSI), uz važeće kriterijume za odabir istih. I u ovom slučaju neophodan preduslov je nedetektabilnost partikula virusa u krvi i semenoj tečnosti.

ETIČKA I PRAVNA PITANJA

Uprkos značajnom poboljšanju kvaliteta i dužine života mnogih ljudi koji žive sa HIV/AIDS-om, neki od njih neće biti u prilici da ostvare potomstvo, uprkos izraženoj želji. Mnoge okolnosti utiču na to, pre svega medicinske i socijalne. Iz tog razloga, planiranje porodice mora biti prilagođeno svakom paru ponaosob, imajući u vidu sve činjenice koje mogu biti od značaja za doношење ovako važne odluke. Mesto i uloga zdravstvenih, ali i socijalnih radnika, u tom procesu je nesporno veoma važna, a pristup svakom paru jedinstven i multidisciplinaran. Etički principi podrazumevaju poštovanje prava pacijenta, ostvarivanje dobrobiti pojedinca i društva u celini, a odluka para mora biti na bazi informisanog pristanka, nakon predočavanja i pozitivnih i negativnih posledica.

U skladu sa iznetim, mediko-legalni pristup ovoj problematici podrazumeva postojanje i primenu zakonske legislative i regulative. Paru koji živi sa ovom infekcijom mora biti pružena mogućnost za reproduktivan izbor. HIV pozitivan status jednog ili oba partnera je prihvaćena medicinska indikacija za legalan prekid neželjene trudnoće, inkorporirana u postojeće zakonske okvire koji tretiraju ovu problematiku. U zavisnosti od gestacijske starosti trudnoće, odluka o prekidu neželjene trudnoće biva odobrena od strane nadležne višečlane Komisije, određene od strane relevantne institucije (trudnoća manja od 20 nedelja gestacije), ili je odluka odobrena od strane Etičkog komiteta,

u slučaju da je trudnoća starija od 20 nedelja gestacije. Obaveza je zdravstvenih radnika da aktivno učestvuju u donošenju informisane odluke para, u vidu savetovanja, baziranog na postojećim doktrinama, uz neophodnost očuvanja reproduktivnog zdravlja i adekvatne perinatalne nege i zaštite.

LITERATURA

1. AD Lyerly, J Anderson; Human immunodeficiency virus and assisted reproduction: reconsidering evidence, reframing ethics; *Fertil Steril*; 2001; 75: 843-858
2. Bragdon v Abbot; 524 U: 624; 118 S Ct 2196; 1996.
3. Americans with Disabilities Act of 1990; 104 Stat 327, 42 USC 12101 et seq; 1990.
4. E.M. Connor, R.S. Sperling, R. Gelber, P. Kiselev, G. Scott, M.J. O'Sullivan et al; Reduction of mateRNK-1 infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment; *N Engl J Med*; 1994; 332: 1173-1180
5. E.R. Cooper, M. Charurat, L. Mofenson, IC. Hanson, J. Pitt, C. Diaz et al; Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission; *J Acquir Immune Defic Syndr*; 2002; 29: 484-494
6. Dorenbaum A. Report of results of PACTG 316: an interRNKtional phase III trial of standard antiretroviral (ARV) prophylaxis plus nevirapine (NVP) for prevention of perinatal transmission (abstract); *Proceedings of the Eighth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*; 2001; Feb 4-8; Chicago, Ill; Chicago: The Conference; 2001; 277
7. Public Health Service Task Force recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for mateRNK-1 health and interventions to reduce perinatal HIV-1 transmission in the United States; *MMWR; Morb Mortal Wkly Rep*; 1998; 47: 130
8. American College of Obstetricians and Gynecologists. Scheduled cesarean delivery and the prevention of vertical transmission of

HIV infection. Washington (DC); The College; 2000; Committee Opinion No: 234.

9. L. Mandelbrot, I. Heard, E. Henrion-Geant and R. Henrion; Natural conception in HIV-negative women with HIV-infected partners; Lancet; 1992; 340: 1317-1319
10. H. Zhang, G. Domadula, M. Beumont, L. Livornese, B. Van Uitert, K. Henning et al; Human immunodeficiency virus type 1 in the semen of men receiving highly active antiretroviral therapy; N Engl J Med; 1998; 339: 1803-1809
11. D.H. Watts; Management of human immunodeficiency virus infection in pregnancy; N Engl J Med; 2002; 346: 1879-1891
12. M. Saada, J. Le Chenadec, A. Berrebi, A. Bongain, J.F. Delfraissy, M.J. Magaux et al; Pregnancy and progression to AIDS: results of the French prospective cohorts; AIDS; 2000; 14: 2355-2360
13. D.N. Burns, S. Landesman, H. Minkoff, D.J. Wright, D. Waters, R.M. Mitchell et al; The influence of pregnancy on human immunodeficiency virus type I infection: antepartum and post-partum changes in human immunodeficiency virus type I viral load; Am J Obstet Gynecol; 1998; 178: 355-359
14. M. Weisser, C. Rudin, M. Battegay, D. Pfluger, C. Kelly and M. Egger. Does pregnancy influence the course of HIV infection?; Evidence from two large Swiss cohort studies; J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol; 1998; 15: 404-410
15. P. Brocklehurst R. French; The association between maternal HIV infection and perinatal outcome: a systematic review of the literature and meta-analysis; BJOG; 1998; 105: 836-848
16. A. Bucceri, L. Luchini, L. Rancilio, E. Grossi, G. Ferraris and G. Rossi; Pregnancy outcome among HIV positive and negative intravenous drug users; Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol; 1997; 72: 169-174

17. European Collaborative, Study, Swiss Mother and Child HIV Cohort Study; Combination antiretroviral therapy and duration of pregnancy; AIDS; 2000; 14: 2913-2920
18. G. Bolan and L. Hoyt; STDs: Issues and answers; Audio-Digest Obstet/Gynecol; 49; 2002.
19. A.J. Quale, C. Xu, K.H. Mayer, D.J. Anderson; T lymphocytes and macrophages, but not motile spermatozoa, are a significant source of human immunodeficiency virus in semen; J Infect Dis; 1997; 176: 960-980
20. J. Pudney, H. Nguyen, C. Xu and D.J. Anderson; Microscopic evidence against HIV-1 infection in germ cells or attachment to sperm; J Reprod Immunol; 1999; 44: 57-77
21. B. Baccetti, A. Benedetto, G. Collodel, A. di Caro, A.R. Garbugla and P. Piomboni; The debate on the presence of HIV-1 in human gametes; J Reprod Immunol; 1998; 41: 41-67
22. M. Leruez-ville, M. de Almeida, A. Tachet, E. Duloust, J. Guibert, L. Mandelbrot; Assisted reproduction in HIV-1 serodifferent couples: the need for viral validation of processed semen; AIDS; 2002; 16: 2267-2273
23. Persico T, Savasi V, Semprini AE, Lanzani C, Serafini P, Di Grandi S. Assisted reproduction in HIV-1-discordant couples: detection of HIV-1 RNA and DNA in semen before and after semen washing by PCR and in situ-PCR (abstract); Proceedings of AIDS; 2002; XIV InteRNKtional AIDS Conference; 2002; July; 712; Barcelona, Spain; Barcelona: The Conference; 2002.
24. D. Loutradis, P. Drakakis, K. Konstantinos, E. Patsoula, R. Bletsas and M. Stylianos. Birth of two infants who were seronegative for human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) after intracytoplasmic injection of sperm from HIV-1-seropositive men; Fertil Steril; 2001; 75: 210-212
25. J. Politch and D. Andersen; Preventing HIV-1 infection in women; J Reprod Immunol; 2002; 13: 249-262

26. B. Baccetti, A. Benedetto, G. Collodel, N. Crisa, A. di Caro, A.R. Garbuglia; Failure of HIV-1 to infect human oocytes directly; *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovir*; 1999; 21: 355-361
27. I. DeVincenzi; A longitudinal study of human immunodeficiency virus transmission by heterosexual partners; *N Engl J Med*; 1994; 331: 341-346
28. Ethics Committee of the American Society of Reproductive Medicine, Human immunodeficiency virus and infertility treatment; *Fertil Steril*; 2002; 77: 218-222

PREVENCIJA VERTIKALNE TRANSMISIJE HIV-a SA MAJKE NA DETE

Spaso Andelić, Relja Lukic, Bojan Vasic

Bez obzira na relativnu nepouzdanost epidemioloških podataka vezanih za HIV i AIDS, naša zemlja spada u kategoriju zemalja sa niskom prevalencom HIV infekcije u celini. Sličan zaključak se može izreći i za kategoriju žena u reproduktivnom periodu i trudnica inficiranih ovim virusom. Sa druge strane, nesumnjiv je trend porasta učešća ženske populacije među registrovanim osobama koje žive sa HIV/AIDS-om, koji je na početku epidemije, sredinom osamdesetih godina 20. veka, u našoj sredini bio 5:1 u korist muškog pola, da bi se poslednjih godina ustalio na 2,5-3:1. Sve to, uz nesumnjivi trend porasta heteroseksualnog načina transmisije i predominaciju inficiranih mladih ljudi u reproduktivnom životnom dobu, ukazuje na realan rizik od prenosa virusne infekcije sa majke na dete - vertikalne transmisije HIV-a.

Vertikalna transmisija HIV virusa sa majke na dete može se desiti *in utero, intrapartalno i postnatalno*.

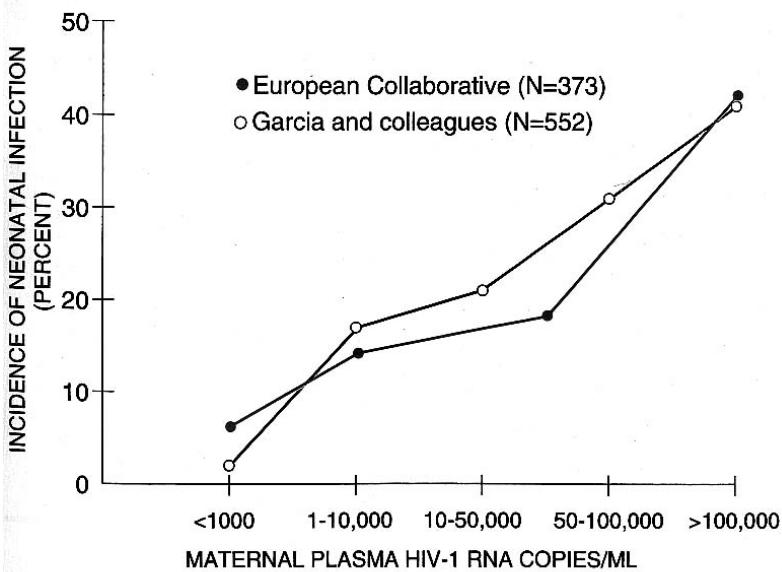
Rizik od vertikalne translacentne *in utero* transmisije HIV virusa je 25-40%. Ostvaruje se kontaktom mukoza fetusa sa amnionskom tečnošću, te transfuzijom majčine krvi, ponajviše jatrogeno, nakon invazivnih dijagnostičkih procedura (CVS, AC, CC). Rana infekcija *in utero* je izuzetno retka, iako opisana.

Rizik vertikalne transmisije HIV virusa je najveći *intrapartalno* i iznosi 60-75%. Ostvaruje se kontaktom mukoza fetusa sa cervikovaginalnim sekretom i jatrogeno, tokom primene akušerskih intervencija i operacija, direktnim kontaktom fetalne i majčine krvi. Genitourinarne infekcije i konkomitantne seksualno prenosive bolesti HIV pozitivnih trudnica značajno povećavaju rizik od vertikalne transmisije HIV-a u trudnoći i na porođaju.

Postnatalna transmisija virusa se odigrava putem dojenja i rizik od infekcije je oko 16%. Procena je da 1,7 miliona neonatusa u svetu godišnje biva inficirano dojenjem mlekom HIV pozitivnih majki.

Međusobni uticaj trudnoće na HIV infekciju, i obrnuto, razmatran je na veoma studiozan način. Istraživanja u velikim evropskim centrima i SAD-u su pokazala da nema značajnog uticaja trudnoće na progresiju osnovne bolesti. I obrnuto, HIV infekcija suštinski ne kompromituje trudnoću. Ni u vreme pre rutinske primene visokoaktivne antiretrovirusne terapije (HAART) nije dokazano da HIV infekcija utiče na povećanje prematuriteta, niti na povećanje broja novorođenčadi sa malom telesnom masom na rođenju ("small for date baby"), niti na povećanje broja intrauterusnog zastoja u rastu ploda (IUZR). Uticaj antiretrovirusnih lekova na trudnoću i njen ishod i dalje je predmet stručnih rasprava. Većina lekova, koji se koriste u tretmanu trudnica, spadaju u kategoriju B i C klasifikacije FDA. Zidovudin (AZT), kao lek koji je najviše ispitivan, je dokazano bezbedan za upotrebu u trudnoći. Teratogenost antiretrovirusnih lekova je dokazana samo za Efavirenz, u prvom trimestru trudnoće. Hidroksiureu treba izbegavati tokom čitave trudnoće, kao i Didanozin (ddI) i Stavudin (d4T) zbog toga što izazivaju pojavu laktične acidoze. Imajući u vidu dosadašnje iskustvo, većina antiretrovirusnih lekova ima pozitivan korist/rizik odnos, ali, obzirom na svakodnevno povećanje broja lekova koji su u upotrebi, može se očekivati i veći štetan uticaj lekova na trudnoću i njen ishod. U ovom trenutku, cilj prevencije i lečenja je da upotreba antiretrovirusnih lekova dovede do značajnog smanjenja broja virusnih partikula u plazmi trudnice (pVL), po mogućству na nedetektabilan nivo.

Uticaj plazma *viral load-a* (pVL) na vertikalnu transmisiju virusa je nesumnjiv i dokazan. Podaci objavljeni u *New England Journal of Medicine* iz 1999. godine ukazuju na direktnu zavisnost vertikalne transmisije virusa od broja partikula virusa u plazmi trudnice. Kada je pVL veći od 100 000 kopija/ml plazme stopa transmisije iznosi 41%; kada je broj kopija 1 000 - 10 000, stopa transmisije se smanjuje na 17%; kada je broj kopija manji od 1 000 kopija u ml plazme, stopa transmisije je 0-1%.



Stavovi u vezi primene elektivnog carskog reza, kao načina završavanja porođaja, sa aspekta prevencije vertikalne transmisije, u više navrata su razmatrani i menjani u kliničkoj praksi. U "pre HAART eri", prema jednoj metaanalizi rađenoj u USA, primena elektivnog carskog reza u 38-39-toj nedelji gestacije, pre početka porođaja i rupture plodovih ovojaka, smanjuje rizik vertikalne transmisije HIV-a za 50%, a rizik se povećava za 2%, za svaki sat od rupt ure plodovih ovojaka. Druga metaanaliza, rađena na 8533 porođaja, dokazuje efikasnost primene elektivnog carskog reza kod HIV pozitivnih porodilja sa pVL-om većim od 1000 kopija u ml plazme, pri čemu je primena carskog reza praćena upotrebom Zidovudina (AZT), u cilju profilakse, u trećem trimestru i intrapartalno. Rizik od transmisije se smanjuje na ispod 2%. Ovakav terapijski pristup postaje standard u tretmanu HIV pozitivnih trudnica.

Postoje različiti faktori rizika koji, nesumnjivo, povećavaju rizik od transmisije virusa sa majke na dete. Osim nepovoljnog imunološko-virusološkog statusa trudnice (visoke koncentracije HIV RNK u plazmi trudnice, mali broj CD4), u te faktore spadaju i konkomitantno prisustvo aktivnih genitourinarnih i seksualno prenosivih infekcija u trudnoći, kao i vreme od rupt ure plodovih ovojaka do porođaja (više od 4 sata), te nedonešenost ploda i pomenuti rizik od dojenja novorođenčeta.

Cilj primene antiretrovirusne terapije u trudnoći je maksimalno smanjenje replikacije i broja kopija virusa HIV u plazmi trudnice, u idealnom slučaju na nedetektibilan nivo za aktuelne komercijalne testove, to jest, na broj kopija virusa manji od 50 u mililitru plazme. Podjednako važan cilj je i izbegavanje mogućeg toksičnog uticaja lekova na trudnicu i teratogenog uticaja na plod. Uspesna antiretrovirusna terapija/profilaksa HIV pozitivne trudnice, uz adekvatan način završavanja trudnoće, dovodi do željenog cilja, tj. do rađanja zdravog i neinficiranog potomstva.

Mesto i uloga antiretrovirusne terapije tokom trudnoće, u odnosu na imunološki, virusološki i klinički status HIV pozitivnih trudnica, uklapa se u tri moguća klinička scenarija: - trudnici nije potrebna antiretrovirusna terapija zbog sopstvenog zdravlja;

- trudnici je potrebna antiretrovirusna terapija zbog sopstvenog zdravlja;
- trudnica nepoznatog HIV statusa.

1. Tretman trudnica kojima nije potrebna terapija radi sopstvenog zdravlja ($CD4 > 250/\text{ml}$, $\text{pVL} < 1000 \text{ kp/ml}$)

Razložno je odgoditi početak profilaktičke upotrebe antiretrivirusnih lekova do početka trećeg trimestra, tj. do 28. nedelje gestacije. Profilaksa vertikalne transmisije podrazumeva primenu HAART-a. Najčešća kombinacija lekova koji se primenjuju je zidovudin uz lamivudin, i nevirapin. Intrapartalna prevencija transmisije virusa na plod podrazumeva intravensku primenu zidovudina po standardima protokola 076. Način završavanja porođaja je, u ovom slučaju, u skalu sa akušerskim indikacijama, tj. bez elektivne primene carskog reza.

2. Tretman trudnica kojima je je potrebna terapija radi sopstvenog zdravlja

Razložno je razmotriti početak sprovodenja terapije nakon perioda organogeneze, tj. nakon 12-14-te nedelje gestacije, ukoliko to opšte stanje trudnice dozvoljava. Neophodno je izbeći upotrebu lekova u okviru HAART-a, koji imaju dokazano teratogeno i štetno dejstvo u trudnoći., uz mesečnu kontrolu imunološko-virusološkog statusa trudnice ($CD4$, pVL). Intrapartalna prevencija vertikanlene transmisije

je po istom terapijskom protokolu, kao i u prethodnom kliničkom scenariju. Način završavanja trudnoće je u direktnoj korelaciji sa uspehom primene HAART-a, tj. brojem virusnih partikula virusa u plazmi trudnice u terminu porođaja. Ako je broj virusnih partikula manji od 1000 kopija u mililitru plazme, tj HAART je uspešan, porodaj treba sprovesti isključivo u skalu sa akušerskim indikacijama. U slučaju neuspešnog HAART-a, kada je pVL veći od 1000 kopija partikula virusa u mililitru plazme trudnice, dokazana je efikasnost upotrebe elektivnog carskog reza u 38-39-toj nedelji gestacije.

3. Tretman trudnica nepoznatog HIV statusa

Razložno je ponuditi trudnici testiranje na HIV, po prihvaćenom modelu, tokom čitave trudnoće. Zahvaljujući mogućnosti upotrebe visokospecifičnih i visokosenzitivnih brzih testova na HIV ("rapid HIV screen test"), moguće je ustanoviti HIV status trudnice i u fazi neposredno pred porodaj. U slučaju pozitivnog HIV statusa, tretman trudnica je u skladu sa jednim od dva prikazana klinička scenarija.

STRATEGIJE ANTENATALNOG SKRININGA TRUDNICA NA HIV

Primarna strategija za prevenciju vertikalne transmisije HIV-a sa majke na dete je maksimalan obuhvat trudnica testiranjem na HIV, tokom prenatalnog perioda. Mnoge zemlje sveta, a naročito SAD, Kanada i zemlje zapadne i centralne Evrope, imaju usvojene strategije i akcione planove za skrining trudnica na HIV infekciju. Testiranje je besplatno, treba ga sprovesti što ranije, po mogućству u prvom trimestru. Preporuka je da bi trebalo testirati i partnere trudnica, kao i da bi trebalo u trudnoći obaviti i retestiranje HIV negativnih trudnica, nakon 3-6 meseci, koje bivaju prepoznate po svom rizičnom ponašanju, čime bi se izbegla mogućnost pojave lažno negativnog rezultata, zbog postojanja "perioda prozora" i serokonverzije. Način testiranja može biti trojak:

1. **Ciljano testiranje ili testiranje po epidemiološkim indikacijama.** Ovaj model testiranja nije efikasan jer je i procenat obuhvaćenih trudnica jako mali. U našoj zemlji je do 2004. godine ovaj model bio deo važeće zakonske regulative. Međutim, politika selektivnog testiranja trudnica na HIV, u skladu se procenjenim epidemiološkim indikacijama, pokazala se kao veoma neefikasna i rizična, imajući u vidu broj neidentifikovanih, a, samim tim, i netretiranih HIV pozitivnih trudnica i njihove dece.
2. **Obavezno ili mandatorno testiranje.** Ovaj način testiranja je napušten u skoro svim razvijenim zemljama jer je etički sporan i spada u kategoriju ugrožavanja osnovnih ljudskih prava zagarantovanih Poveljom Ujedinjenih nacija.
3. **Dobrovoljno poverljivo testiranje.** Ovaj model testiranja je način izbora. Postoje dve forme ovakvog načina testiranja i to "opt in" i "opt out". Razvijene zemlje koje, aktivno sprovode rutinsko dobrovoljno poverljivo testiranje trudnica na HIV, su SAD, Kanada, Velika Britanija, Italija, Švajcarska, Belgija, Francuska, Slovačka, Turska i mnoge druge. Trenutni obuhvat testiranih trudnica u Velikoj Britaniji je oko 80%. Proporcija žena koje prihvataju i testiraju se na HIV u Kanadi je 81-88%. Proporcija trudnica testiranih na HIV povećala se sa 75% na 88%, prelaskom na "opt out" strategiju testiranja u SAD. Medicinski institut SAD preporučio je nacionalnu politiku univerzalnog dobrovoljnog testiranja na HIV, "opt out" strategijom, a to je podržano i od strane Američkog koledža akušera i ginekologa, kao i od strane Američke akademije pedijatara.

Deo usvojene Nacionalne strategije za borbu protiv HIV-a/AIDS-a naše zemlje je i implementacija Programa prevencije vertikalne transmisije HIV-a sa majke na dete, a antenatalni skrining trudnica na HIV, po "opt out" modelu je uvršten u stručno metodološko uputstvo za rad ginekologa obstetričara na svim nivoima zdravstvene zaštite.

LITERATURA

1. Watts DH; Management of human immunodeficiency virus infection in pregnancy; N Engl J Med; 2002; 346: 1879-1891 (Free full text)
2. US Department of Health and Human Services; Public Health Services Task Force recommendation for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1 infected women for mateRNKI health and interventions to reduce perinatal HIV-1 transmission in the United States; Rockville (MD): HIV/AIDS Treatment Information Service; 2002.
3. Newell ML, Rogers M; Pregnancy and HIV infection: a European consensus of management; AIDS; 2002; 16: S1-18
4. Postma MJ, Beck EJ, Mandalia S, Sherr L, Walters MD, Houweling H; Universal HIV screening of pregnant women in Englend: cost effectivness analysis; BMJ; 1999; 318: 1656-60
5. Patrick DM, Money DM, Forbes J, Dobson SR, Rekart ML, Cook DA; Rotine prenatal screening for HIV in a low-prevalence setting; CMAJ; 1998; 159(8): 942-947
6. Peckham CS, Newell; Controversy in mandatory HIV screening of pregnant women; Curr Opin Infect Dis; 1997; 10: 18-21
7. Bitnun A, King SM, Arneson C, Read SE; Failure to prevent perinatal HIV infection (letter); CMAJ; 2002; 166(7): 904-905
8. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kesley P, Scott G, O'Sullivan MJ; Reduction of mateRNKI-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment; Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group; N Engl J Med; 1994; 331: 1173-1180

SIGURNOST PRIMENE ANTIRETROVIRUSNE TERAPIJE U TRUDNOĆI

U poslednje vreme, naročito u poslednjih deset godina, širom sveta je došlo do naglog porasta broja osoba inficiranih HIV-om, kao i osoba koje žive sa AIDS-om. U globalnoj pandemiji HIV infekcije niko nije posebno izuzet, pa, samim tim, ni populacija žena, bilo da su u reproduktivnom periodu, bilo da su u starijoj životnoj dobi. Shodno tome, danas je sve veći broj žena koje žive sa HIV-om, a među njima i onih koje su bile i/ili onih koje žele da ostanu trudne i na taj način ostvare želju za potomstvom. Žene inficirane HIV-om, koje su u drugom stanju, ili one koje žele da to postanu, predstavljaju izazov za lekare, kako u terapijskom smislu, tako i u cilju prevencije transmisije HIV infekcije sa majke na dete.

Lečiti trudnicu inficiranu HIV-om, danas predstavlja jedan od najvećih izazova koji zahteva jedinstven pristup u odlučivanju o primeni pojedinih antiretrovirusnih lekova, koji neće uticati samo na zdravlje majke, već i na zdravlje i razvoj samog ploda.

Zaustavljanje i sprečavanje perinatalne transmisije HIV-a je primarni zadatak svih ginekologa širom sveta. Vremenom je pokazano da je primena kombinovane antiretrovirusne terapije (ART) veoma efikasna u redukciji nivoa HIV RNK majke na nivo niži od 1000 kopija HIV RNK po mililitru, koji, samim tim, minimalizira rizik za perinatalnu transmisiju HIV-a sa majke na dete i, istovremeno, poboljšava zdravlje majke.

Visoko aktivna antiretrovirusna terapija (HAART), koja se, po pravilu, sastoji od kombinovane primene lekova iz grupe nukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze (NIRT), nenukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze (NNIRT) i proteaznih inhibitora (PI), trenutno predstavlja standardnu terapiju HIV infekcije. Pored navedenih antiretrovirusnih lekova, danas su u terapijskoj primeni lekovi iz grupe nukleotidnih inhibitora reverzne transkriptaze (tenofovir i emtricitabin) i inhibitora fuzije HIV-a (enfuvirtid). U novije vreme, preporuke za terapiju trudnica inficiranih HIV-om podrazumevaju primenu

kombinacije takvih antiretrovirusnih lekova koji će dovesti do poboljšanja zdravlja žene, uz istovremeno odsustvo teških neželjenih efekata koji bi ugrozili život majke, ploda i/ili novorođenčeta. Preporuke za primenu antiretrovirusne terapije kod trudnica inficiranih HIV-om zahtevaju posebno razmatranje, fokusirano prvenstveno na promene doznih režima ART-a, u skladu sa fiziološkim promenama u organizmu, izazvanim samom trudnoćom, kao i potencijalnim efektima na sam fetus i novorođenče.

Informacije o sigurnosti i toksičnosti primene lekova u trudnoći se dobijaju na osnovu podataka studija toksičnosti rađenih na životinjskim modelima, podataka iz registara, na osnovu podataka epidemioloških i observacionih studija, kao i na osnovu različitih kliničkih studija. Podaci o sigurnosti upotrebe anitretrovirusnih lekova u trudnoći podrazumevaju rezultate skrining testova *in vitro* i rezultate predkliničkih studija, rađenih na životinjskim modelima (studije kancerogenosti, mutagenosti i teratogenosti). Ovakve vrste podataka o primeni antiretrovirusnih lekova u trudnoći imaju isključivo prediktivnu vrednost, uz istovremenu ograničenost njihove upotrebe vrednosti u humanoj populaciji, koja i dalje ostaje velika nepoznanica.

Nažalost, i dalje postoji limitirajući broj podataka o prolasku antiretrovirusnih lekova kroz placentnu barijeru, kao i mali broj podataka o potencijalnoj taratogenosti i kancerogenosti ovih lekova pri njihovoј dugotrajnoј upotrebi na životinjskim modelima. Isto tako, malo je observacionih, kao i eksperimentalnih podataka o upotrebi antiretrovirusnih lekova u trudnoći, kao i podataka o neželjenim efektima antiretrovirusne terapije kod dece koja su bila izložena ART-u *in utero* i u prvim danima života. Podaci o toksičnosti ART-a u životinjskim modelima treba da predstavljaju bazično znanje lekarima u proceni potencijalnih rizika, ali i benefita ART-a.

SIGURNOST PRIMENE NIRT U TRUDNOĆI

Pojedini nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze, uključujući i zidovudin (ZDV), pokazali su mutageni potencijal u studijama *in vitro*, ali i kancerogeni potencijal u studijama rađenim na životinjskim modelima, tj., na kunićima. Studije transplentalne kancerogenosti

zidovudina pokazale su signifikantni porast broja tumora u različitim organskim sistemima kod miševa. Za razliku od ovih podataka, u observacionim studijama u humanoj populaciji nisu zabeleženi podaci o pojavi tumora kod dece koja su *in utero* bila izložena dejstvu ZDV. Podaci o upotrebi ostalih antiretrovirusnih lekova iz grupe NIRT (lamivudin, stavudin, didanozin) u humanoj populaciji govore o najmanje dvostrukom porastu ukupnog rizika za pojavu i razvoj malformacija na kardiovaskularnom i urogenitalnom traktu, koji nisu registrovani u studijama rađenim na životinjskim modelima. Još jedan problem koji se tiče upotrebe NIRT-a u trudnoći, je rizik za razvoj posebne vrste toksičnosti karakteristične za ovu grupu lekova, poznate pod nazivom mitohondrijska toksičnost.

SIGURNOST PRIMENE NNIRT U TRUDNOĆI

Upotreba lekova iz grupe NNIRT-a, odnosno primena efevirenza kod primata u koncentracijama komparabilnim sa sistemskim terapijskim koncentracijama kod čoveka, dovodi do signifikantnih malformacija na centralnom nervnom sistemu *in utero*. Pored toga, registrovan je slučaj mijelomeningocele kod deteta čija je majka, tokom trudnoće, lečena efavirenzom, u vreme koncepcije i za vreme prvog trimestra trudnoće. Upravo se zbog toga savetuje izbegavanje upotrebe efavirenza u prvom trimestru. Nasuprot tome, podaci o primeni nevirapina u prvom trimestru trudnoće ne ukazuju na pojavu deformiteta i malformacija ploda, pa se nevirapin sa sigurnošću može koristiti u trudnoći.

SIGURNOST PRIMENE PI U TRUDNOĆI

Kod gotovo svih lekova iz grupe proteaznih inhibitora, u studijama rađenim na životinjskim modelima (tj. na kunićima), registrovani su određeni oblici toksičnosti, ali ne i teratogeni efekti. U SAD je u toku je studija, čiji je cilj da utvrdi sigurnost primene svakog od četiri odobrena PI (indinavira, ritonavira, nelfinavira i sakvinavira) kod HIV inficiranih trudnica i kod njihove novorođenčadi.

SIGURNOST PRIMENE INHIBITORA FUZIJE HIV-a U TRUDNOĆI

S obzirom na činjenicu da je ovo relativno nova grupa lekova sa samo jednim jedinim predstavnikom u terapijskoj primeni, nažalost, i dalje nema rezultata kliničkih studija koji govore o njihovoj sigurnosti primene u trudnoći.

Evidentno je da još uvek ne postoji dovoljan broj rezultata dugoročnih studija o sigurnosti primene antiretrovirusnih lekova u trudnoći, o njihovom efektu *in utero*, kao i o efektima na novorođenče. Podaci kratkoročnih studija uveravaju i govore u prilog sigurnosti primene ART-a u trudnoći. Međutim, treba napomenuti da je kod navedenih studija jedini limitirajući faktor njihov kratak "follow-up" period, zbog čega je nephodno dalje praćenje, kako bi njihovi rezultati bili opšte prihvaćeni.

VAŽNI NEŽELJENI EFEKTI ANTIRETROVIRUSNE TERAPIJE U TRUDNOĆI

NEŽELJENI EFEKTI NIRT U TRUDNOĆI

Lekovi iz grupe NIRT, pored afiniteta vezivanja za virusnu reverznu transkriptazu, istovremeno imaju afinitet vezivanja i za mitohondrijsku gama-polimerazu. Pomenuti afinitet utiče na replikaciju mitohondrijske DNK i dovodi do oštećenja i posledične disfunkcije same mitohondrije. U uslovima *in vitro* NIRT imaju različit inhibitorni potencijal i u različitom stepenu utiču na replikaciju mitohondrijske DNK: najveći inhibitorni potencijal ima zalcitabin (ddC), pa didanozin (ddI), stavudin (d4T), lamivudin (3TC), zidovudin (ZDV) i, na kraju, abakavir (ABC). Toksičnost, uzrokovanu disfunkcijom mitohondrije, tzv. mitohondrijska toksičnost, zabeležena je kod pacijenata koji su duži vremenski period bili lečeni lekovima iz grupe NIRT. Mitohondrijska toksičnost može biti od posebnog značaja za samu trudnicu, ali i za novorođenče koje je *in utero* izloženo dejstvu lekova iz grupe NIRT.

Klinički poremećaji prouzrokovani pojmom mitohondrijske toksičnosti su razvoj periferne neuropatije, miopatije, kardiomiopatije, pankreatitisa, hepatičke steatoze i laktične acidoze. Među navedenim kliničkim poremećajima, simptomatska laktična acidozna i hepatička steatoza su često prisutni poremećaji u populaciji žena, pa samim tim i kod trudnica.

NEŽELJENI EFEKTI NNIRT U TRUDNOĆI

Teška, po život opasna, a u nekim slučajevima i fatalna, hepatotoksičnost, kao i hipersenzitivna reakcija kože, su registrovani neželjeni efekti kod HIV inficiranih trudnica koje su duži vremenski period lečene nevirapinom, kao jednim od lekova u sastavu kombinovane antiretovirusne terapije. Pomenuti neželjeni efekti nisu registrovani kod žena, kao ni kod novorođenčadi, koje su jednokratno, ili u kraćem vremenskom periodu, lečene nevirapinom, u cilju prevencije perinatalne transmisije HIV-a sa majke na dete.

NEŽELJENI EFEKTI PI U TRUDNOĆI

Hiperglikemija, razvoj dijabetes melitusa, egzacerbacija već postojećeg dijabetes melitusa i dijabetična ketoacidoza su registrovani neželjeni efekti terapijske primene proteaznih inhibitora kod trudnica lečenih kombinovanom aniretrovirusnom terapijom (13). Nažalost, i dalje je nepoznato da li terapijska upotreba PI može da pogorša i/ili poveća rizik za razvoj hiperglikemije izazvane trudnoćom, kao ni da se dokaže da li postoji dozno-zavisna povezanost.

ZAKLJUČAK

Jedan od najznačajnijih terapijskih uspeha u pandemiji HIV infekcije je upotreba antiretrovirusnih lekova, u cilju redukcije vertikalne transmisije HIV-a sa majke na dete. Uprkos sve većem broju HIV inficiranih trudnica, i dalje je prisutan jako mali broj podataka o farmakokinetici i sigurnosti primene antiretrovirusnih lekova u trudnoći. Trudnica inficirana HIV-om predstavlja ogroman izazov za ginekologe, ali i pedijatre, jer su i trudnica i novorođenče istovremeno izloženi benefitima, ali i štetnim efektima antiretrovirusne terapije. Prospektivne, randomizirane, duplo-slepe kliničke studije su neophodne da u budućnosti jasno utvrde dnevne doze antiretrovirusnih lekova, namenjene terapiji HIV inficiranih trudnica i prevenciji vertikalne transmisije HIV-a. Isto tako je neophodno dugotrajano praćenje novorođenčadi izložene dejству antiretrovirusne terapije za vreme trudnoće i neonatalnog perioda, u cilju određivanja sekvela antiretrovirusne terapije.

LITERATURA

1. Cooper ER, Charurat M, Mofenson L, et al; Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission; J Acquir Immune Defic Syndr; 2002; 29: 484-494
2. Centers for Disease Control; Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents; <http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines>
3. Perinatal HIV Guidelines Working Group; US Public Health Service Task Force recommendations on the use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for mateRNKI health and interventions to reduce perinatal HIV-1 transmission in the United States; <http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines>
4. Ayers KM, Clive D, Tucker WE Jr, et al; Nonclinical toxicology studies with zidovudine: genetic toxicity tests and carcinogenicity bioassays in mice and rats; Fundam Appl Toxicol; 1996; 32: 148-158
5. Ayers KM, Torrey CE, Reynolds DJ. A transplacental carcinogenicity bioassay in CD-1 mice with zidovudine; Fundam Appl Toxicol; 1997; 38: 195-198
6. Nightingale SL; From the Food and Drug Administration; JAMA; 1998; 280: 1472
7. De Santis M, Carducci B, De Santis L, et al; Periconceptional exposure to efavirenz and neural tube defects; Arch Intern Med; 2002; 162: 355
8. Moodley D, Moodley J, Coovadia H, et al; A multicenter randomized controlled trial of nevirapine versus a combination of zidovudine and lamivudine to reduce intrapartum and early

postpartum mother-to-child transmission of HIV-1; J Infect Dis; 2003; 187: 725-735

9. Brinkman K, Ter Hofstede HJM, Burger DM, et al; Adverse effects of reverse transcriptase inhibitors: mitochondrial toxicity as common pathway; AIDS; 1998; 12: 1735-1744
10. Centers for Disease Control and Prevention; Serious adverse events attributed to nevirapine regimens for postexposure prophylaxis after HIV-exposures worldwide; 1977-2000; MMWR; 2001; 49: 1153-1156

PEDIJATRIJSKA HIV INFEKCIJA

Srđan Pašić, Ljiljana Petrović i Đorđe Jevtović

Pedijatrijska HIV infekcija predstavlja kontinuirani izazov za lekare u primarnoj zaštiti. Vertikalna transmisija virusa sa majke na novorođenče danas predstavlja dominantni način ($>90\%$) prenošenja HIV infekcije u ovoj populaciji pacijenata.

U ovom poglavlju su prikazani osnovni principi dijagnostike pedijatrijske HIV infekcije kod odojčadi i dece, klinički simptomi bolesti, kao i osnovni principi kliničke evaluacije ovih bolesnika.

Rizik od prenošenja HIV infekcije sa inficirane majke na novorođenče varira, prema različitim kliničkim studijama, od 14,4% u jednoj evropskoj studiji, preko 20-28% u pojedinim gradovima SAD, do čak 45% u Africi. Istraživanje, koje je imalo za cilj da utvrdi stepen inficiranosti fetalnih timusa u periodu pre 15-te gestacione nedelje, pokazalo je da je rana intrauterina infekcija vrlo retka (2%). Vertikalna transmisija virusa se dešava u kasnijim fazama trudnoće, a naročito tokom samog porođaja. Od 30 do 50% novorođenčadi se inficira *in utero*, intrapartalno (40%) a postpartalno putem dojenja, usled toga što se HIV izlučuje, kako u kolostrumu, tako i u majčinom mleku (16-30%).

Stadijum HIV bolesti, odnosno stepen imunodeficit-a kod majke, kao i intenzitet replikacije HIV-a, direktno proporcionalno utiču na mogućnost vertikalne transmisije. Visok stepen viremije, prisutan u stadijumu uznapredovalog AIDS-a, i u toku same primoinfekcije HIV-om, povećava rizik za vertikalnu transmisiju HIV-a. Kod žena sa HIV infekcijom, a koje su imale niži titar viremije u vreme porođaja, manje od 1000 kopija/ml, stopa transmisije virusa na novorođenče je bila 0-2%.

Što je veći nivo replikacije virusa, veća je i stopa transmisije na novorođenče (1000-10 000 k/ml transmisija je 17%, a ako je nivo virusa veći od 100 000 k/ml, transmisija je 41%).

Takođe, pridružene polne bolesti majke, prisustvo horioamnionitisa, sve akušerske intervencije (amniocenteza, kordocenteza), nose povećan rizik za perinatalnu transmisiju.

DIJAGNOZA HIV INFEKCIJE

Mogućnost transmisije HIV-a u različitim stadijumima perinatalnog perioda, kao i činjenice da postoji aktivni transport IgG majčinog porekla kroz placentu, uz izvestan stepen nezrelosti imunskog sistema novorođenčeta, osnovni su faktori koji otežavaju razlikovanje HIV-om inficiranog od neinficiranog novorođenčeta.

Opšte uzevši, dijagnoza HIV infekcije se može postaviti na osnovu:

- a) nalaza specifičnih serumskih antitela;
- b) izolacije virusa i
- c) detekcijom genskog materijala virusa (RNK ili DNK).

Kod starije dece i adolescenata, dijagnoza HIV infekcije se postavlja na osnovu dokaza o postojanju specifičnih IgG antitela, ELISA i "Western blot" tehnikom. Svi serumi, reaktivni sa najmanje jednim od površinskih glikoproteina (gp41, ili gp120/160), ili sa jednim gag proteinom (p24 ili p55), smatraju se HIV pozitivnim. Kod dece mlađe od 15 meseci, ovi testovi su nepouzdani jer detektovana antitela mogu da budu i pasivno stečena od majke (transplacentalno preneta). Ponekad se infekcija može i ranije isključiti, s obzirom na to da se pasivno stečena IgG antitela kod oko 50% neinficirane odojčadi izgube do 10-tog meseca života.

Izolacija virusa iz krvi smatra se definitivnom dijagnozom HIV infekcije, no, kako je ovaj metod vrlo skup i zahteva dosta vremena, kao i posebnu opremljenost laboratorije, malo se koristi u kliničkoj praksi. Reakcija lančane polimerizacije (PCR) je tehnika kojom se i minimalne količine provirusne DNK ili virusne RNK mogu umnožiti do detektibilnih vrednosti. Ova tehnika je komercijalizovana i koristi se u kliničkoj praksi kod detekcije HIV infekcije dece mlađe od 15 meseci.

DIJAGNOZA HIV INFEKCIJE KOD DETETA HIV POZITIVNE MAJKE

Zlatni standard rane dijagnoze HIV infekcije, u toku prve godine života, je izolacija virusa ili detekcija njegovog genskog materijala iz perifernih monojedarnih ćelija novorođenčeta. Međutim, i kod ovih vrlo osetljivih (i specifičnih) metoda, potrebno je oprezno tumačenje

negativnih rezultata. S obzirom na to da nije tačno poznato vreme kada je do vertikalne transmisije HIV-a došlo, negativni nalazi ovih testova u prvim nedeljama života mogu značiti da je dete inficirano kasnije, tokom gestacije, u vreme porođaja, ili tokom postpartalnog perioda, pa se replikacija virusa odvija u limfoidnim organima, bez detektibilne viremije. Kod ovakvih beba će tek znatno kasnije doći do pojave virusa u perifernim limfocitima. Usled toga, neophodno je da se, u toku prvih meseci života, analiza na prisustvo DNK virusa ponovi više puta. Nalaz pozitivnog PCR HIV DNK u uzorku periferne krvi, 72 sata od rođenja, znak je intrauterine infekcija HIV-om, dok pozitivan PCR DNK u prvom, četvrtom i šestom mesecu života, znači da je do infekcije došlo tokom porođaja ili kasnije, putem dojenja. Obrnuto, dva negativna rezultata PCR na DNK HIV-a, uz nalaz gubitka pasivno prenešenih majčinih anti HIV antitela (seroreverzija), definitivno isključuje mogućnost infekcije deteta koje je rođeno od HIV pozitivne majke.

Pokazatelji imunske disfunkcije, kao "surogat" markeri HIV infekcije, takođe mogu biti od koristi u dijagnostikovanju HIV infekcije kod novorođenčadi. Tako, snižen broj CD4 limfocita, za odgovarajući uzrast, a posebno hipergamaglobulinemija, mogu da ukažu na infekciju.

	Nivo CD4+T limfocita/ mm ³		
Uzrast deteta	<12 meseci	1-5 godina	> 5 godina
BEZ imunosupresije	≥ 1500	≥ 1000	≥ 500
UMERENA imunosupresije	750-1500	500-1000	200-500
TEŠKA imunosupresije	≤ 750	≤ 500	≤ 200

PROTOKOL RADA SA DETETOM HIV + MAJKE U PORODILIŠTU

Ako je završetak porođaja planiran, napisati zahtev za nabavku Zidovudin sirupa (Infektivna klinika, Centar za HIV/AIDS, prof.dr Đorđe Jevtović). Obaviti razgovor sa porodiljom o predviđenom protokolu prevencije vertikalne transmisije HIV-a na novorođenče

Prihvatanje novorođenčeta se ne razlikuje od postupka sa drugom decom. Koristiti mantil i rukavice, dete aspirirati električnim aspiratorom (usni aspiratori se ne koriste), pelene deteta odlagati u posebno obeleženu kesu (peru se nakon 20-minutnog potapanja u 10-procentni rasvor varikine).

Zbrinjavanje novorođenčeta zavisi od kliničkog stanja i gestacije, a ne razlikuje se od zbrinjavanja ostale novorođenčadi sa sličnim problemima osim u sledećim slučajevima:

- **Ishrana adaptiranim mlekom** (HIV se izlučuje preko kolostruma i majčinog mleka pa je mogućnost da se novorođenče inficira putem dojenja 16-30%. Obustaviti laktaciju kod porodilje)
- **Ne davati BSG vakcinu u porodilištu** (preporučuje se u 4-tom mesecu života, nakon drugog negativnog HIV DNK, PCR tehnikom);
- **Vakcina protiv Hepatitisa B odmah nakon rođenja;**
- **Zidovudin sirup** 2mg/kg/tt pro doti na 6 sati per os. **Početi sa terapijom odmah** čim dete može da prihvati per os unos, ali najkasnije do 7 dana nakon rođenja. Terapija se daje 6 nedelja. Doza se koriguje prema telesnoj masi;
- **HIV DNK (PCR) u trećem danu života.** Krv uzeti iz periferne vene, 3ml (epruveta sa lila čepom). Krv proslediti na Infektivnu kliniku, prim. dr Sonji Žerjav. Rezultat ovog testa pokazuje da li je do transmisije HIV-a došlo u toku trudnoće;
- **PCR DNK na HIV nakon 7 dana od rođenja, sa mesec dana i u četvrtom mesecu života.** Postupak uzimanja krvi nepromenjen;
- **Uzeti sve biohemijske analize krvi, briseve, urin i urinokulturu;**
- **Uraditi ehosonografski pregled CNS-a i abdomena;**

Saveti na otpstu

- **Ishrana adaptiranim mlekom do 6 meseci**, a poželjno i do godinu dana života;
- **Kontrole u nadležnom Domu zdravlja i tercijarnim pedijatrijskim ustanovama** (sa mesec dana obavezan pregled neurologa, fizijatra, očnog lekara);
- **BCG u četvrtom mesecu života**, nakon drugog negativnog HIV DNK (PCR), po odluci lekara;
- **Vakcinacija deteta se ne razlikuje od kalendara vakcinacije za ostalu decu**, osim što se daje inaktivisana POLIO vakcina, i obavezno vakcina protiv *Hemopyilus influenzae tip B*;
- **Revakcina protiv Hepatitisa B** sa mesec dana, dva i dvanaest meseci života;
- **Imunološke analize** se sprovode 4-6 meseci nakon inicijalne evaluacije (prati se apsolutni broj CD4 limfocita);
- Ako bilo šta u kliničkom aspektu ili analizama deteta ukazuje na smanjen imunitet, uvodi se od 4-te nedelje profilaksa kotrimoksazolom (Bactrim sirup).

KLINIČKE MANIFESTACIJE HIV INFEKCIJE

Novorodenče, inficirano HIV-om, obično je u početku bez simptoma (asimptomatska HIV infekcija). Od 15 do 20% dece imaju brzu progresiju, sa razvojem ponavljanih bakterijskih infekcija, ali i tipičnih oportunističkih infekcija, tokom prve godine života, i nepovoljnom prognozom (brzi progresori). Preostala deca (80%) imaju spor razvoj HIV infekcije, sa nespecifičnim simptomima, kao što su usporeno napredovanje, limfadenopatija, uvećane parotidne žlezde i hepatosplenomegalija. Kod nekih će se razviti uporna mukokutana kandidijaza, zatim neobjasnjava hronična dijareja sa malapsorpcijom i/ili rekurentne bakterijske infekcije. Ovakvi simptomi se neretko viđaju i kod dece sa drugim kongenitalnim infekcijama i kod urođenih imunodeficijencija, što se mora imati u vidu u svakodnevnoj kliničkoj prakci.

Neke kliničke manifestacije jasno sugeriju HIV infekciju. Jedna od njih je i **limfocitna intersticijumska pneumonija (LIP)**. To je intersticijumska pneumonija subakutnog ili hroničnog toka, sa manje ili više izraženom dispnejom i znacima hronične hipoksije. Radiografski nalaz ukazuje na obostrane peribronhijalne retikulonodularne infiltrate, praćene hilarnom limfadenopatijom. Definitivna dijagnoza se postavlja na osnovu histološkog nalaza infiltracije peribronhijalnih prostora i interalveolarnih pregrada limfocitima i plazmocitima. Diferencijalno-dijagnostički je ponekad teško razlikovati kliničku sliku LIP od, takođe česte, *Pneumocystis carinii* pneumonije (PCP). LIP ima obično hronični tok, dok PCP ima akutni i teži klinički tok, sa hipoksemijom i progresivnim razvojem tahidispneje.

Ponavljane bakterijske infekcije su, vrlo često, prvi znak HIV-om izazvane imunosupresije. One su posledica smanjene i poremećene produkcije specifičnih antitela (hipo- ili disgamaglobulinemije), koja nastaje zbog toga što je disfunkcija CD4+T-limfocita praćena i poremećajem funkcije B limfocita. Nespecifična (poliklonska) stimulacija i hipergamaglobulinemija, sa poremećenim humoralnim odgovorom na neoantigene, dovode do funkcionalne hipogamaglobulinemije i zbog toga povećane osetljivosti na infekcije inkapsuliranim baterijama, kao što su *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, ili ponavljane epizode bakterijemije, uzrokovane sa *Salmonella sp.* Kod dece, koja razviju neutropenuju, u toku HIV infekcije je povećan i rizik od stafilokoknih i *Pseudomonas sp.* infekcija. Klinički, najčešće se sreću ponavljane infekcije respiratornog trakta, impetigo, a ponekad su odmah ispoljene i teške infekcije, kao što su meningitis, septička stanja, septički artritis i osteomijelitis.

Problem tuberkuloze kod pedijatrijskog AIDS-a ima posebnu dimenziju u zemljama u razvoju, koje su, ujedno, i zemlje sa visokim stepenom latentne i aktivne tuberkuloze u opštoj populaciji. Za razliku od odraslih, kod kojih tuberkuloza najčešće nastaje kao posledica reaktiviranja latentne infekcije u sklopu imunosupresije, kod dece sa HIV infekcijom je najčešće u pitanju multiorganska - diseminovana primaRNK tuberkuloza. Opisuju se i slučajevi diseminacije infekcije vakinalnim sojem posle BCG vakcinacije.

Profil oportunističkih infekcija kod starije dece i adolescenata sličniji je onome kod odraslih. Najčešća je *Pneumocystis carinii* pneumonija, a sreću se i kriptokokoza i cerebralna toksoplazmoza, u

zavisnosti od geografske rasprostranjenosti ovih (latentnih) infekcija u pojedinim populacijama stanovništva. Kod male dece je relativno retka pojava oportunističkih infekcija uzrokovanih herpes virusima, s obzirom na to da do primoinfekcije ovim virusima dolazi kasnije u životu. Herpetični stomatitis, kao znak akutne HSV infekcije, kod dece sa HIV infekcijom, može imati težak i produženi tok, kada je peroralno uzimanje hrane i tečnosti vrlo otežano. Takođe se opisuje hronična varičela, kao kod dece sa drugim imunodeficitnim stanjima. Kod starije dece i adolescenata, kod kojih herpes virusne infekcije već postoji u latentnom obliku, može doći do njegovog reaktiviranja, i tada je klinička slika slična onoj kod odraslih.

Neurološki poremećaji su česti kod dece sa HIV infekcijom i njihova učestalost raste sa progresijom HIV bolesti. Prema nekim statistikama, i do 90% dece sa simptomatskom HIV infekcijom ima simptome i znake zahvaćenosti centralnog i/ili perifernog nervnog sistema. Oportunističke infekcije CNS-a, koje nastaju reaktiviranjem latentnih infekcija (criptokokoza, toksoplazmoza i progresivna multifokalna leukoencefalopatija), inače česte kod odraslih i adolescenata, ređe se javljaju kod odojčadi i male dece, obzirom da do primoinfekcije ovim mikroorganizmima obično dolazi kasnije u životu.

Najznačajnija neurološka manifestacija pedijatrijske HIV infekcije je HIV encefalopatija. Ona dovodi do zaostajanja u psihomotornom razvoju, odnosno do zakasnelog dostizanja određenih razvojnih nivoa, ili gubitka onih već stečenih (razvojna regresija). Progresija bolesti može biti spora, ili se razvija subakutno, sa intermitentnim zamaskama. Česta je pojava stečene mikrocefalije. Kod starije dece i adolescenata, HIV encefalopatiju odlikuje kognitivna disfunkcija, koja se manifestuje gubitkom koncentracije, "popuštanjem" u školi, socijalnim povlačenjem i gubitkom inicijative. Motorni znaci su takođe izraženi i najčešće se sreće spastična parapareza sa mogućom evolucijom u pravcu kvadriplegije i pseudobulbarne paralize. Mogu se razviti i hipertonija ekstrapiramidnog tipa, cerebelarni znaci i konvulzivne krize. Posebno lošu prognozu ima HIV encefalopatija u prvoj godini života. "Imaging" neuroradiološke tehnike (kompjuterizovana tomografija mozga magnetna rezonanca) otkrivaju atrofiju mozga sa proširenim sulkusima i uvećanjem komora, zatim znake demijelinizacije i kalcifikacije u predelu bazalnih ganglija.

Kod dece sa AIDS-om sreću se još i miokardiopatija, sa kardiomegalijom i znacima kongestivne srčane insuficijencije, kao i HIV

nefropatija, sa razvojem nefrotskog sindroma i brzom progresijom bubrežne insuficijencije.

Gastrointestinalna i hepatobilijarna disfunkcija su česte kod dece obolele od AIDS-a, a najčešće su kandidijaza jednjaka, hronična dijareja, hepatitis i pankreatitis. Pored širokog spektra infektivnih uzročnika enteritisa i/ili kolitisa (*Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, rotavirus, adenovirus, zatim tipični oportunistički enteropatogeni - *Cryptosporidium* i *Isospora belli*), poseban klinički entitet predstavlja HIV enteropatija. Ona se klinički odlikuje hroničnom dijarejom tipa enteritisa, malapsorpcijom i kaheksijom. Pretpostavlja se da je ova vrsta enteropatije posledica infekcije enterocita HIV-om.

Hematološki poremećaji su vrlo česti kod dece sa HIV infekcijom, posebno u uznapredovaloj bolesti. Tada je najčešća anemija, a zatim trombocitopenija i leukopenija. Limfopenija, a posebno gubitak CD4+T-limfocita, osnovni je laboratorijski parametar za procenu uznapredovalosti imunosupresije, ali je potrebno imati na umu da je broj CD4+ ćelija periferne krvi višestruko veći kod male dece, nego kod adolescenata i odraslih. Na tabeli 4. su date preporuke za započinjanje primarne hemoprofilakse *P. carinii* pneumonije, u odnosu na broj CD4+ ćelija i uzrast deteta, a na tabelama 5. i 6. preporuke za antiretrovirusnu terapiju.

Prema klasifikaciji *Centra za kontrolu bolesti* u Atlanti, SAD (*Centers for Disease Control*, CDC), iz 1987. godine, HIV infekcija se kod dece mlađe od 13 godina može podeliti u tri osnovne grupe, sa više podgrupa (tabela 1).

Tabela 1.
CDC klasifikacija HIV infekcije kod dece mlađe od 13 godina

P-O	Nedeterminisani HIV status kod deteta mlađeg od 15 meseci, koje je bilo izloženo HIV infekciji u erinatalnom periodu
P-1	Asimptomatska infekcija
P-2	Simptomatska infekcija
A	Nespecifični znaci
B	HIV ecefalopatija
C	Limfocitna intersticijumska pneumonija (LIP)
D	Oportunističke infekcije

Pojava rekurentnih bakterijskih infekcija, LIP, i oportunističkih infekcija i tumora (koji su i kod odraslih kriterijumi za dijagnozu AIDS), kod HIV-om inficiranog deteta, smatraju se kriterijumima za dijagnozu pedijatrijskog AIDS-a.

TRETMAN DECE SA HIV INFEKCIJOM I AIDS-OM

Klinički tretman i lečenje dece sa HIV infekcijom i AIDS-om bi trebalo sprovoditi u specijalizovanim pedijatrijskim ustanovama, a najbolje je da se, u slučaju perinatalne HIV infekcije, organizuje istovremeno lečenje majke i deteta. Osnovni principi kliničkog tretmana su dati u *tabeli 2*.

Tabela 2.
Klinički tretman dece sa HIV infekcijom i AIDS-om

DOSTUPNOST TRETMANA
Energično lečenje uobičajenih pedijatrijskih infekcija
Agresivna i što ranija terapija oportunističkih infekcija
Imunizacija
Obezbeđivanje odgovarajućeg kalorijskog unosa
Obezbeđivanje pomoći u rešavanju psihosocijalnih problema
Profilaksa <i>P. carinii</i> pneumonije
Prevencija infekcija (imunoglobulini)
Antiretrovirusna terapija

HIV-om inficiranoj deci je neophodna kontinuirana (dvadesetčetvoročasovna) dostupnost specijalističkih službi, upravo zbog činjenice da i minimalni simptomi mogu biti znak teških i po život opasnih infekcija, pa ih je potrebno na vreme prepoznati.

Aktivna imunizacija dece sa HIV infekcijom je, takođe, značajan problem. Danas se smatra da je potrebno poštovati standardni kalendar vakcinacije za Di-Te-Per i morbili/mumps/rubela (MMR). Preporučuje se da se, umesto žive atenuisane (Sabinove) polio vakcine, upotrebljava mrtva (Salkova) vakcina, s obzirom na to da i dete i majka (pa i još neko od bliskih ukućana sa HIV infekcijom) mogu biti imunosuprimirani i, samim tim, u riziku od paralitičke bolesti koju bi mogla da izazove živa poliovakcina. Iz istog razloga, ni druga deca iz iste porodice, koja nisu inficirana HIV-om, ne bi trebalo da primaju živu poliovakcincu. Preporučuju se i konjugovana *H. Influenzae tip B* vakcina, pneumokokna vakcina, kao i vakcina protiv gripe. U industrijski razvijenim zemljama se izbegava i BCG vakcina, obzirom da su opisani slučajevi diseminovane infekcije vakcinalnim sojem, ali se, uprkos izvesnom riziku od komplikacija morbili vakcine, preporučuje živa atenuisana MMR vakcina. Kalendar vakcinacije je dat na *tabeli 3*.

Tabela 3.
Rutinska imunizacija HIV-om inficirane dece

Vakcina	Vreme davanja
Di-Te-Per	Uobičajeni kalendar
Inaktivirana polio vakcina (IPV)	Uobičajeni kalendar
Hepatitis B vakcina	Rođenje, 1, 2 ,12 meseci
Konjugovana <i>H. influenzae</i> tip B vakcina	Drugi mesec
Vakcina protiv gripa	Šesti mesec
Živa atenuisana MMR vakcina	Petnaesti mesec
Pneumokokna polisaharidna vakcina	Dvadeset i četvrti mesec

Lečenje i prevencija bakterijskih infekcija

Kao što je već napomenuto, kod dece sa HIV-om, izazvanom imunosupresijom, posebno je izražen rizik od bakterijskih infekcija, i to, pre svega, inkapsuliranim bakterijama (*S. pneumoniae* i *H. influenzae*) i salmonelama. Ove infekcije se obično javljaju u početku simptomatske HIV infekcije, pre pojave oportunističkih infekcija. Potrebno ih je agresivno lečiti baktericidnom antimikrobnom terapijom. Profilaksa bakterijskih (i nekih virusnih) infekcija visokim i.v. dozama imunoglobulina (400 mg/kg), jedanput mesečno, iako ne utiče na dužinu preživljavanja, smanjuje pojavu ovih infekcija kod dece sa < 200 CD4+ ćelija/mm. Ovakav način profilakse infekcija je vrlo skup i nedovoljno efikasan, a slični rezultati se postižu i primenom neuporedivo jeftinije intermitentne hemoprofilakse *P. carinii* pneumonije kotrimoksazolom (kombinacija trimetoprim-sulfametoksazol).

Lečenje i prevencija oportunističkih infekcija

Pored ostalih "klasičnih" oportunističkih infekcija, koje su, kao što je već istaknuto, mnogo češće kod adolescenata i odraslih, kod odojčadi i male dece su mukokutana kandidijaza i *P. carinii* pneumonija najčešće oportunističke infekcije. Terapijski izbor je, u slučaju ovih infekcija, isti kao i kod odraslih, no, najčešći problem predstavlja pravovremena etiološka dijagnoza, i to prvenstveno u slučaju plućnih komplikacija. Najčešće je potrebno diferencijalno-dijagnostički razlikovati *P. carinii*

pneumoniju od LIP, ali i od bakterijskih i virusnih pneumonija, koje sve mogu imati sličnu kliničku i radiološku prezentaciju. Simultana infekcija sa više mikroorganizama je takođe moguća (*P. carinii* i neka od bakterija, na primer). Zbog toga je potrebno, kada je god to moguće, definitivnu dijagnozu postaviti na osnovu mikrobiološkog i histološkog ispitivanja uzorka, dobijenog bronhoskopijom i bronhoalveolarnom lavažom i/ili transbronhijalnom biopsijom pluća.

Tabela 4.
*Preporuke za profilaksu *P. carinii* pneumonije*

Kod sve dece sa AIDS-om koja su već imala PCP
Seropozitivna odojčad mlađa od 12 meseci (nedefinisani HIV status) koja imaju < 1500 CD4+ ćelija/mm ³
Kod sve inficirane dece
1-12 meseci sa CD4+ ćelijama $< 1500/\text{mm}^3$
12-24 meseca sa CD4+ ćelijama $< 750/\text{mm}^3$
24-72 meseca sa CD4+ ćelijama $< 500/\text{mm}^3$
preko 6 godina sa CD4+ ćelijama $< 200/\text{mm}^3$

Trimetoprim-sulfametoksazol u visokim dozama (20 mg/kg TMP, podeljeno u četiri i.v. ili peroralne doze/dan, 2-3 nedelje) je lek izbora u lečenju *P. carinii* pneumonije. Alternativna terapija je pentamidin u dozi od 4 mg/kg/dan i.v. tokom 2 nedelje. Kratkotrajno (prvih 5-14 dana) davanje metilprednizolona i.v. u dozi od 0,5-1 mg/kg, na 6-12 sati pokazalo se korisnim u teškim slučajevima respiratorne insuficijencije.

Kod teških slučajeva LIP, može se postići povoljan terapijski efekat primenom kortikosteroida, pošto su prethodno isključeni drugi uzročnici plućnog infiltrata.

Mukokutanu kandidijazu je najbolje lečiti sistemskim antiglivičnim lekovima iz grupe azola (itrakonazol, flukonazol i ketokonazol), a u teškim slučajevima je indikovan i amfotericin B.

Antiretrovirusna terapija

Nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze HIV-a, od kojih prvi zidovudin (azidotimidin, AZT), kao i ne-nukleozidni inhibitori i

inhibitori proteaza, su lekovi koji čine osnovu visoko aktivne antiretrovirusne terapije pedijatrijskog AIDS-a (engl: "highly active anti-retroviral therapy" - HAART). Određivanje stepena viremije ("viral load") sve više postaje deo rutinske prakse u kliničkom praćenju HIV-om inficiranih osoba, pre svega zbog procene optimalnog vremena za započinjanje anti-retrovirusne terapije.

*Tabela 5.
Kriterijumi za započinjanje antiretrovirusne terapije*

OPORTUNISTIČKE INFEKCIJE KOJE SU KRITERIJUM ZA AIDS
"Wasting syndrome"
HIV encefalopatija
Maligne bolesti koje su u vezi sa HIV infekcijom
Rekurentna trombocitopenija

*Tabela 6.
Vrednosti CD4 limfocita na osnovu kojih se započinje
antiretrovirusna terapija*

Uzrast	Broj CD4+ ćelija/ mm³
< 1 godine	< 1750
1-2 godine	< 1000
2-6 godina	< 750
> 6 godina	< 500

Na tabelama 5. i 6. su prikazani klinički kriterijumi za započinjanje antiretrovirusne terapije, odnosno kriterijumi za započinjanje terapije na osnovu stepena imunosupresije, u slučaju asimptomatske HIV infekcije. AZT se daje peroralno na 6 sati, a za novorođenčad do druge nedelje starosti, pojedinačna doza je 2 mg/kg, od 2-4 nedelje 3 mg/kg, a od jednog meseca do 13 godina starosti, doza se obračunava prema telesnoj površini i iznosi 180 mg/m². Često je, zbog mijelotoksičnosti leka, potrebno smanjivati dozu, ili terapiju prekinuti. Sekvencijalna i

kombinovana terapija, pored AZT-a, uključuje i druge nukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze (didanozin, stavudin, lamivudin), kao i proteazne inhibitore HIV-a, i uvedena je u pedijatrijske protokole lečenja HIV infekcije od 1999. godine.

LITERATURA

1. European Colaborative Study Group; Risk factors for mother to child transmission of HIV type-1- Lancet; 1992; 339: 1007-1012
2. Simpson BJ, Andiman WA; Difficulties in assigning HIV type-1 infection and seroconversion status in a cohort of HIV exposed children using serologic criteria established by CDD; Pediatrics; 1994; 93: 840-842
3. Kline M, Hollinger H, Rosenblatt M, et al; Sensitivity, specificity and predictive value of physical examination; Culture, and other laboratory studies in the diagnosis during early infancy of vertically acquired HIV; Pediatr Infect Dis J
4. Rogers MF, Thomas PA, Starcher ET, et al; AIDS in children: report of the CDC national surveillance 1982-1985; Pediatrics; 1987; 79: 1008-1014
5. Kovach AT, Frederick J et al; CD4 T lymphocyte count and PCP pneumonia in pediatric HIV infection JAMA; 1991; 265: 1698-1703
6. Blanche S, Tardieu M, Duliege A et al; Longitudinal study of 94 symptomatic infants with perinatally acquired HIV infection: evidence for bimodal expression of clinical and biologic symptoms; Am J Dts Childhood; 1990; 144: 1210-1215
7. Kransinski K, Borkowski W, Holzman RS; Prognosis of the HIV infection in children and adolescent; Pediatr Infect Dts J; 1989; 8: 216-220
8. National Institute of child health and human development; Intravenous immunoglobulin study group: IVIG for prevention of bacterial infection in children with symptomatic HIV infection; N Eng J Med; 1991; 325: 73-80

9. Grubman S, Simons RJ; Preventing PCP infection in HIV infected children newguidelines for prophylaxis; Pediatr Infect Dts J; 1996; 15: 165-168
10. Center for HIV information; 2004; Women, children, and HIV: resources for prevention and treatment; 3th Ed; Retrieved 19 avgust 2004; from www.womenchildrenhiv.org
11. De Cock KM et al; Prevention of mother-to-child HIV transmission in resource-poor countries: Translating research into policy and practice; JAMA; 2000; 283(9): 1175-1182
12. Kriebs J; The global reash of HIV: Preventing mother-to-child transmission; J Perinat Neonatal Nurs; 2002; 16(3): 1-10
13. CDC; 1994; Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age; MMWR; 1994; 43 (RR-12): 1-10
14. Bhana N et al; Zidovudine: A review of its use in the management of vertically-acquired pediatric HIV infection; Paediatr Drugs; 2002; 4(8): 515-553
15. Nduati R et al; Effect of breast feeding and formula feeding on transmission of HIV-1: A randomized clinical trial JAMA; 2000; 283: 1167-1174
16. Rousseau CM et al; Longitudinal analysis of human immunodeficiency virus type 1 RNA in breast milk and of its relationship to infant infection and maternal disease; J Infect Dis; 2003; 187(5): 741-747
17. Taha TE et al; Short postexposure prophylaxis in newborn babies to reduce mother-to-child transmission of HIV-1: NVAZ randomized trial; Lancet; 2003; 362: 1171-1177
18. Moss WJ, CJ Clements, and N Halsey; Imnunization of children at risk of infection with human immunodeficiency virus; Buletin

of the World Health Organization; 2003; 81: 61-70; Retrieved 30
july 2004; from

[http://www.who.int/docstore/bulletin/pdf/2003/bul-1-E-
2003/81\(1\)61-70.pdf](http://www.who.int/docstore/bulletin/pdf/2003/bul-1-E-2003/81(1)61-70.pdf)

19. Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-infected Children; 2004; Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection; Retrieved 30 july 2004; from

http://aidsinfo.nih.gov/guedelines/pediatric/PED_012004.pdf

HIV INFEKCIJA

PREPORUKE ZDRAVSTVENIM RADNICIMA U ERI VIRUSA HUMANE IMUNODEFICIJENCIJE

Đorđe Jevtović

Epidemija infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV) i sindroma stečene imunodeficijencije (AIDS, SIDA), od vremena kada je pre oko dve decenije prepoznata, pa do današnjih dana, prati i epidemijom straha od ove smrtonosne bolesti. Strah od AIDS-a je, pored medicinskih laika, zahvatio i zdravstvene radnike, koji su, kao retko kada u istoriji moderne medicine, često iracionalno strahujući, doveli u pitanje svoju profesionalnost i osnovne principe medicinske etike. Na sreću, dvadesetogodišnja akumulacija znanja o biološkim odlikama HIV-a, mehanizmima nastanka infekcije, uz više velikih epidemioloških studija o profesionalnoj izloženosti zdravstvenih radnika ovoj infekciji, omogućavaju nam da na relativno jednostavnim merama prevencije smanjimo postojeći rizik od akcidentalne infekcije. Podjednako je važno da se istim merama predostrožnosti smanjuje i rizik od prenošenja drugih krvlju prenosivih bolesti.

Definicija profesionalne izloženosti HIV-u

Neobično je važno na samom početku definisati šta je rizik a šta nije, odnosno, koja vrsta ekspozicija i kojoj telesnoj tečnosti nosi rizik od HIV infekcije.

A) Tipovi ekspozicije koji se mogu smatrati rizičnim za prenošenje HIV infekcije su:

1. perkutane povrede (ubod na iglu, ubodi i posekotine prouzrokovane oštrim instrumentima);
2. kontaminacija sluzokoža (usta, konjunktiva);

3. kontaminacija ledirane kože (rane, abrazije, dermatitis).
4. Na osnovu velikog broja ispitanika, pokazano je da nije rizičan kontakt telesnih tečnosti i neledirane kože.

B) Izvori HIV-a koji mogu dovesti do prenošenja infekcije su:

1. krv;
2. sve telesne tečnosti koje imaju vidljive tragove krvi;
3. tkiva;
4. semena tečnost;
5. vaginalni sekret;
6. amnionska tečnost;
7. cerebrospinalna tečnost;
8. pleuralna tečnost;
9. peritonealna tečnost;
10. perikardna tečnost.

Ekspozicija ostalim telesnim tečnostima, u koje spadaju urin, znoj, suze, majčino mleko, pljuvačka i feces, osim u slučaju kada su kontaminirani vidljivom krvlju, ne smatra se rizikom.

Profesionalni rizik zdravstvenih radnika, pre svega od parenteralnog prenošenja HIV infekcije posle uboda na oštri instrument, brižljivo je istraživan od samih početaka epidemije AIDS-a. Mnogobrojne studije su jasno pokazale da je rizik od HIV infekcije, posle perkutane eksponicije krvi pacijenta inficiranog HIV-om, oko 0,3%. Najveći rizik nosi duboki ubod na šiljati instrument sa lumenom (igla, troakar i sl). Rizik od 0,3% se može smatrati prosečnim rizikom posle vrlo različitih oblika perkutane eksponicije krvi pacijenata u različitim stadijumima HIV infekcije, tako da je jasno da u nekim slučajevima rizik može biti i značajno veći, ili manji. Od posebnog začaja za stepen rizika su:

1. vrsta igle, odnosno instrumenta (hirurške igle za suture, igle za injekcije sa širim i užim lumenom, troakar, skalpel itd);
2. težina ozlede (dubina uboda, odnosno posekotine);
3. veličina inokuluma;
4. stepen viremije kod pacijenta čijom je krvlju instrument bio kontaminiran.

Veličina inokuluma zavisi od količine krvi i koncentracije virusa u inokulisanom materijalu. Tako je, na laboratorijskom modelu

ekspozicije ubodom na iglu, pokazano da od dubina uboda, debljina igle i vrsta igle (sa lumenom, ili hirurška igla za suture slične debljine) zavisi količina inokuluma. Takođe je pokazano da jedan ili više slojeva lateksa (rukavice) smanjuju stepen ekspozicije za 80%, u slučaju igala za suture i za oko 50%, kada su bile u pitanju igle sa lumenom. S druge strane, verovatnoća transmisije HIV-a je veća ako je stepen viremije kod pacijenta veći. Nezavisni prediktori transmisije HIV-a posle uboda i/ili ozlede oštrim instrumentom su bili duboki ubod, ubod u venu, vidljiva krv na instrumentu i ubod na iglu koja je prethodno bila u veni pacijenta.

Suočeni sa rizikom od prenošenja putem krvi ove nove infekcije, *Centri za kontrolu bolesti* (*Centers for Diseases Control, CDC*) iz Atlante su 1985. godine predložili da se krv svake osobe ima smatrati infektivnom, budući da nije uvek moguće znati ko je inficiran nekim od mikroorganizama koji se na taj način mogu preneti. Taj koncept je dobio naziv univerzalne mere predostrožnosti. U osnovi univerzalnih mera predostrožnosti je postavljanje barijera u odnosu na krv i druge rizične telesne tečnosti. Osnovna sredstva zaštite su rukavice, maske i zaštitne naočare, potom, kecelje i druga zaštitna odeća. *Pri tome, nivo zaštite zavisi samo od stepena očekivane ekspozicije telesnim tečnostima pacijenta, a ne od njegove dijagnoze.*

Prevencija povređivanja u rutinskom radu sa pacijentima

U rutinskom radu sa pacijentima, prevencija uboda na iglu je prioritetna mera predostrožnosti. Ona podrazumeva mere predostrožnosti u vreme korišćenja igle za njenu osnovnu namenu, kao i mere da se smanji mogućnost ozlede na iglu pošto je odbačena u smeće.

U jednoj studiji, koja je analizirala tip rizika koji je doveo do primene postekspozicione profilakse, pokazano je da je kod preko 50% slučajeva do akcidenta došlo zbog nepridržavanja osnovnih mera opreza. U rizične radnje spadaju: ponovno stavljanje zaštitne kapice na iglu, nesmotreno odlaganje iskorišćenih igala, nespretno baratanje sa sistemima za infuziju, naročito prilikom isključivanja infuzije. Odlaganje igala i ostalih odbačenih oštrih instrumenata za jednokratnu upotrebu u neprobojne kontejnere najbolja je mera zaštite za pomoćne zdravstvene radnike.

Bez permanentne edukacije zdravstvenih radnika nemoguće je sprovesti efikasne mere prevencije ozleda.

Prevencija povređivanja za vreme invazivnih hirurških procedura

Intraoperativne povrede su najčešće kada operacija traje duže od 2,5 do 3 sata i kada je intraoperativni gubitak krvi veći od 200 do 300ml. Ubod na igle za suture su najčešće povrede u operacionim salama. Iako rukavice nisu barijera protiv ozlede na oštре instrumente, pokazano je da nošenje dvostrukih lateks rukavica značajno smanjuje dalju intraoperativnu ekspoziciju kože, prethodno ozleđene ubodom na oštri instrument. Oštećene rukavice je potrebno, kada god to operativni postupak dozvoljava, zameniti novim rukavicama. Taktilna sposobnost je bolja kada je unutrašnji par rukavica nešto veći od spoljašnjeg para.

Takođe je pokazano da korišćenje zatupljenih igala za suture nosi značajno manji rizik od uboda, nego kada su u pitanju oštре igle.

"No-touch" tehnike podrazumevaju da se za eksploraciju koriste instrumenti, što je više moguće, a da se što manje to radi rukama, kao i da se izbegava istovremeno prisustvo ruku više operatera u operativnom polju. Glasno najavljivanje dodavanja oštřih instrumenata je takođe jedna od preventivnih tehniki.

Na rizik od ekspozicije krvi tokom hirurških intervencija nije uticalo prethodno saznanje o HIV statusu pacijenta. Ovo je neobično važno, budući da se u nekim zdravstvenim ustanovama sprovodi mandatorno testiranje pacijenata na HIV antitela pre hirurških intervencija. Medicinska logika kazuje da je ovakva praksa nepotrebna, a iznad svega opasna po zdravstvene radnike, jer može da dovede do opuštanja i neprimenjivanja mera opreza. **Konačno, nisu svi uzorci krvi, negativni na antitela na HIV, ili na HBsAg, odnosno HCV antitela, istovremeno i dokaz o odsustvu navedenih infekcija.**

Kao što se može iz gore opisanog zaključiti, svaki druga vrsta kontakta sa pacijentom, tokom kojega ne dolazi do kontakta sa krvljem i drugim rizičnim telesnim tečnostima, ne zahteva mere predostrožnosti. Tu spadaju, kako obični pregled pacijenta, tako i sve neinvazivne dijagnostičke procedure, kao što su rentgenske dijagnostičke tehnike, ehosonografija i druge, osim za vreme aplikacije kontrastnog sredstva intravenski.

Postekpoziciona profilaksa (PEP) HIV infekcije

U slučaju da je do uboda došlo na instrument kontaminiran HIV+ krvlju, indikovana je primena antiretrovirusnih lekova. Antiretrovirusnu terapiju je potrebno započeti odmah, odnosno bar u okviru 72 sata od akcidenta. Izbor lekova ponajviše zavisi od toga da li je izvor infekcije (pacijent) uzimao antiretrovirusne lekove. Ovo je zbog toga što kod lečenih osoba uvek postoji mogućnost da terapija nije dovoljno efikasna i da poseduju soj virusa rezistentan na lekove. Ako izvor infekcije nije lečen anti-HIV lekovima, onda je odluka jednostavnija. Koristi se jedna od kombinacija, u zavisnosti od stadijuma HIV bolesti izvora infekcije. Ako je u pitanju asimptomatska infekcija, a ozleda nije duboka, dozvoljena je upotreba kombinacija dva leka - AZT+3TC ili d4T+3TC, u standardnim dozama, tokom 4 nedelje. Ako je u pitanju duboka ozleda i/ili izvor infekcije ima poodmaklu HIV bolest, preporučuje se tripla kombinacija lekova, dva nukleozidna inhibitora reverzne transkriptaze, kao gore, uz jedan proteazni inhibitor (nelfinavir, indinavir, lopinavir/ritonavir), ili nenukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze (npr. efavirenz), tokom 4 nedelje, uz monitoring laboratorijskih i kliničkih pokazatelja toksičnosti lekova.

Ako je izvor moguće infekcije nepozntog HIV statusa, potrebno je to proveriti jednim od brzih testova za detkciju HIV antitela (*OraQuick*, je npr. odobrila FDA u SAD, budući da je test sa visokom osetljivošću i specifičnošću), koji daje rezultat za oko 20 minuta, dok je sa standardnim ELISA i EIA testovima rezultat dostupan za 24 do 48 sati. U nekim državama, sad je nophodno dobiti pristanak od pacijenta, mogućeg izvora infekcije, dok je u drugim, pak, testiranje na HIV tada dozvoljeno i bez odobrenja.

Pre započinjanja PEP neophodno je odrediti HIV status zdravstvenog rdnika, da bi tokom PEP trebalo ponoviti testiranje na HIV antitela posle 6 nedelja, posle 3 meseca i, konačno, posle 6 meseci.

PREPORUKE ZA RAD INVAZIVNIM METODAMA, BEZ OBZIRA NA HIV STATUS PACIJENT SU ISTE:

1. Korišćenje dvostrukih rukavica, maski, zaštitnih naočara, kecelje i još dodatno-nepromočivih kaljača, u slučaju operacije gde se očekuje veliko krvarenje;
2. "No-touch" tehnika, kada god je to moguće;
3. Najavljivanje dodavanja oštrog instrumenta;
4. Suva sterilizacija metalnih instrumenata;
5. Hemijska sterilizacija instrumenata koji ne mogu na suvu sterilizaciju - 10-toprocentni rastvor vrikine (npr. Gigasept);
6. Instrumenti za jednokrtnu upotrebu se pre bacanja potope u neki rastvor koji sadrži 10% varikine, tokom 20 minuta;
7. Krvlju zaprljane tkanine na obično pranje deterdžentom.

SVAKA OZLEDA NA OŠTRI INSTRUMENT ZAHTEVA DA SE PROVERI HIV, HBV I HCV STATUS PACIJENTA, SA NJEGOVOM DOZVOLOM, AKO JE MOGUĆE, A AKO NIJE, ONDA I BEZ DOZVOLE. ZA HIV SU NA RASPOLAGANJU BRZI TESTOVI, ALI SAMO ONI POUZDANI (vidi u tekstu). BRZI TESTOVI SE IZVODE U SVAKOJ LABORATORIJI. ZA HCV I HBV MOŽE DA SE SAČEKA NA REZULTAT NEKOLIKO DANA, A ZA HIV, U SLUČAJU DA JE NEOPHODNA, PEP SE MORA ZAPOČETI UNUTAR NEKOLIKO SATI OD OZLEDE (kombinacijom lekova, kao što je u tekstu objašnjeno). ZBOG TOGA SE BRZI TEST IZVODI ODMAH POSLE OZLEDE I PACIJENTU I LEKARU.

Za sve savete je potrebno javiti se na Infektivnu kliniku, tel: 011 / 2685 - 299, ŠTO PRE.

CIP – Каталогизација у публикацији
Народна библиотека Србије, Београд

616.98:578.828(035)

HIV infekcija : priručnik za lekare /
Spaso Andelić...[et al.]; urednik Đorđe
Jevtović. – Beograd : Institut za javno
zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović Batut",
Nacionalna kancelarija za HIV/AIDS, 2007
(Loznica : Grafika Tim). – 235 str. :
ilustr. : 25 cm

Tiraž 1.000. – Bibliografija uz svako
poglavlje.

ISBN 978-86-7358-034-0 (IZJZS "DMJB")

1. Анђелић, Ђорђе

а) Сида –Приручници

COBISS.SR-ID 137867276



РЕПУБЛИКА СРБИЈА
Комисија за борбу
против HIV/AIDS-a

Србија 

Национална канцеларија
за HIV/AIDS



Мрежа
за
превенцију
HIV-а



Институт за јавно здравље Србије
"Др. Милан Јовановић Батут"