

ACTA CLINICA

HIV infekcija

ĐORĐE JEVTIĆ, Gost urednik

VOLUMEN 1 • BROJ 1 • DECEMBAR 2001

Klinički centar Srbije, BEOGRAD

UREDNIK

Profesor dr sci Dragan Micić

SEKRETAR

Asistent dr sci Đuro Macut

REDAKCIJA

Profesor dr sci Slobodan Apostolski
Profesor dr sci Zorana Vasiljević
Profesor dr sci Dragoslava Đerić
Profesor dr sci Vojko Đukić
Profesor dr sci Petar Đukić
Profesor dr sci Vladimir Kostić, dopisni član SANU
Profesor dr sci Zoran Krivokapić
Profesor dr sci Zoran Latković
Profesor dr sci Tomica Milosavljević
Profesor dr sci Dragan Micić
Profesor dr sci Milorad Pavlović
Profesor dr sci Predrag Peško
Profesor dr sci Nebojša Radunović
Profesor dr sci Ruben Han

IZDAVAČKI SAVET

Akademik profesor dr sci Ljubiša Rakić, predsednik
Profesor dr sci Vladimir Bumbaširević, dopisni član SANU
Akademik profesor dr sci Živojin Bimbaširević
Profesor dr sci Felipe F. Casanueva, Španija
Profesor dr sci Bogdan Đuričić, dopisni član SANU
Akademik profesor dr sci Vladimir Kanjuh
Profesor dr sci Joseph Nadol, SAD
Profesor dr sci Miodrag Ostojić, dopisni član SANU
Profesor dr sci Michel Paparella, SAD
Akademik profesor dr sci Ivan Spužić
Akademik profesor dr sci Vojin Šulović
Akademik profesor dr sci Veselinka Šušić
Akademik profesor dr sci Vladimir Bošnjaković

RECENZENTI

Profesor dr sci Petar Đukić, Institut za kardiovaskularne bolesti, Klinički centar Srbije
Profesor dr sci Milorad Pavlović, Institut za infektivne i tropske bolesti, Klinički centar Srbije
Profesor dr sci Nebojša Radunović, Institut za ginekologiju i akušerstvo, Klinički centar Srbije

GOST UREDNIK

DORĐE JEVTIČIĆ, dr sci med., specijalista infektologije, docent na katedri za infektivne bolesti Medicinskog fakulteta u Beogradu, Institut za infektivne i tropske bolesti, Centar za HIV/AIDS, Klinički centar Srbije, Beograd

SARADNICI

MILOŠ KORAĆ, mr sci med., specijalista infektologije, asistent na katedri za infektivne bolesti Medicinskog fakulteta u Beogradu, Institut za infektivne i tropske bolesti, Klinički centar Srbije, Beograd

ANA MILINKOVIĆ, dr med., Infectious Diseases & AIDS Units, Clinical Institute of Infectious Diseases & Immunology, University of Barcelona

JOVAN RANIN, mr sci med., specijalista infektologije, asistent na katedri za infektivne bolesti Medicinskog fakulteta u Beogradu, Institut za infektivne i tropske bolesti, Centar za HIV/AIDS, Klinički centar Srbije, Beograd

DUBRAVKA SALEMOVIĆ, specijalista infektologije, Institut za infektivne i tropske bolesti, Centar za HIV/AIDS, Klinički centar Srbije, Beograd

SONJA ŽERJAV, dr sci med., specijalista mikrobiologije sa parazitologijom, primarijus, viši naučni saradnik, Institut za infektivne i tropske bolesti, Klinički centar Srbije, Beograd

SADRŽAJ

Reč urednika	7
Dragan Micić	
Predgovor	9
AIDS: Dvadeset godina posle	
Đorđe Jevtović	
Epidemiološke odlike infekcije virusom humane imunodeficijencije i sindroma stečene imunodeficijencije	11
Đorđe Jevtović	
Dijagnostika infekcije virusom humane imunodeficijencije	17
Sonja Žerjav	
Početni pristup i dalji tretman pacijenta sa infekcijom virusom humane imunodeficijencije	29
Đorđe Jevtović	
Respiratorne komplikacije u toku infekcije virusom humane imunodeficijencije	41
Dubravka Salemović	
Gastrointestinalne i hepatobilijarne manifestacije infekcije virusom humane imunodeficijencije	57
Đorđe Jevtović, Dubravka Salemović	
Neurološke manifestacije u toku infekcije virusom humane imunodeficijencije	70
Jovan Ranin	
Oportunistički tumori kod obolelih od sindroma stečene imunodeficijencije	92
Miloš Korać	

Savremeni pristup lečenju infekcije virusom humane imunodeficijencije	113
Dorđe Jevtović, Ana Milinković	
Tretman oportunističkih infekcija kod pacijenata sa virusom humane imunodeficijencije	134
Jovan Ranin	
PRILOG	
Preporuke zdravstvenim radnicima u eri virusa humane imunodeficijencije	145
Dorđe Jevtović	
Uputstvo autorima	149

REČ UREDNIKA

Na II sednici Naučnog saveta Kliničkog centra Srbije održanoj 11. juna 2001.g. odlučeno je da se pokrene izdavanje časopisa pod nazivom "Acta Clinica" čiji bi izdavač bio Klinički centar Srbije.

Na osnovu zaključka Naučnog saveta Kliničkog centra Srbije, časopis "Acta Clinica" izlazi tri puta godišnje u obliku tematskih svezaka koje se odnose na aktuelna pitanja iz oblasti kliničke medicine. Koncept časopisa je zamišljen tako da Redakcija časopisa "Acta Clinica" određuje za svaki pojedinačni broj gosta urednika koji bi odabirom stručnjaka iz određene oblasti dao pregled savremenih epidemioloških, etiopatogenetskih, dijagnostičkih i terapijskih stavova iz oblasti kojom se bave.

Pokretanjem ovakve vrste časopisa, Klinički centar Srbije proširuje svoje mogućnosti u oblasti kontinuirane medicinske edukacije lekara u našoj zemlji. U okviru ove publikacije nastojaćemo da kolegama ponudimo naše viđenje doktrinarnih stavova, algoritama terapije i dijagnostike, te pravila postupanja u različitim entitetima i stanjima. Pre svega, zbog toga što je dužnost Kliničkog centra Srbije da svoju ulogu stručno-metodološkog centra na ovaj način ispunjava, ali, i stoga da tamo gde prema našim stavovima ima skepse ili neslaganja, pokrenemo dijalog za koji smo otvoreni. Na dobrobit bolesnika i, nesumnjivo, same, pomalo uspavane struke.

Ovim prvim brojem Redakcija časopisa "Acta Clinica" predstavlja svoj koncept i svoju viziju časopisa. Logično je očekivati da prvi broj nikada nije savršen i da uvek može i više i bolje. Ambicije Redakcije i Naučnog saveta Kliničkog centra Srbije su da naš časopis jednog dana postane ozbiljna referalna publikacija, ukoliko nam to mogućnosti dozvole. Redakcija časopisa je otvorena za sve vrste sugestija za naredne brojeve.

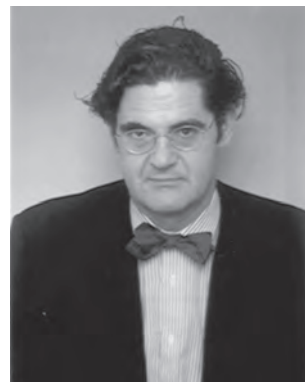
Prvi broj "Acta Clinica" je štampan u tiražu od 1000 primeraka, a prema interesu čitalaca kojima je namenjen biće planirani naredni tiraži. Naša namera je da u budućnosti časopis izlazi i u pretplati.

Iskreno verujem da Klinički centar Srbije ima u svom sastavu eksperte koji će moći da našu viziju realizuju u budućnosti.

DRAGAN MICIĆ
Urednik

PREDGOVOR

AIDS: Dvadeset godina posle



ĐORĐE JEVTIČIĆ
Gost urednik

Pisana istorija epidemije AIDS-a je zvanično počela u junu 1981. godine, kada je u časopisu *Morbidity and Mortality Weekly 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 fascinantno 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, antivirusne 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 porediti sa biblijskom pričom o Lazaru. 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.

DORĐE JEVTOVIĆ
Gost urednik

Institut za infektivne i tropske bolesti, KCS
Bulevar JNA 16, Beograd
djordjejevtovic@hotmail.com

EPIDEMIOLOŠKE ODLIKE INFEKCIJE VIRUSOM HUMANE IMUNODEFICIJENCIJE I SINDROMA STEČENE IMUNODEFICIJENCIJE

Doc. dr Đorđe Jevtović

*Klinički centar Srbije. Institut za infektivne i tropske bolesti, Centar za HIV/AIDS,
Bulevar JNA 16, Beograd, e-mail: djordjejevtovic@hotmail.com*

EPIDEMIOLOGY OF HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS AND ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY SYNDROME

Doc. dr Đorđe Jevtović

*Clinical Centre of Serbia. Institute of Infectious and Tropical Diseases. Centre for HIV/AIDS,
Bulevar JNA 16, Belgrade, e-mail: djordjejevtovic@hotmail.com*

ABSTRACT

Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) is the most severe manifestation of a clinical spectrum of illness caused by infection with human immunodeficiency virus (HIV). The rapid spread of HIV over the 20 years has exceeded all expectations in the severity and scale of its medical, demographic, social and economic impact. An estimated 36 million people world-wide are currently living with HIV, and some 20 million have already died. Over three-quarters of AIDS cases are in sub-Saharan Africa. The large increase of epidemic has also occurred in Latin America, Eastern Europe, and especially in South-East Asia. The major mode of transmission in the Third world is heterosexual sex where the number of infected males and females are approximately equal. This is in contrast to the pattern of transmission in most industrialised countries of Western Hemisphere where approximately 90% of infected individuals are homosexual men or intravenous drug users. However, there is evidence for an increasing rate of heterosexual transmission in industrialised countries over the past decade. The course of HIV disease in those already infected, even with the most optimistic scenarios about the efficacy of and accessibility of treatment, will have a profound impact on future human development, threatening life expectancy and economic growth, which may reverse progress in most severely affected countries by decades.

Key words: HIV, epidemiology

SAŽETAK

Sindrom stečene imunodeficijencije (AIDS) je najteža klinička manifestacija iz spektra bolesti koje izaziva infekcija virusom humane imunodeficijencije (HIV). Brzina širenja HIV-a je tokom protekle dve decenije prevazišla sva prvobitna očekivanja, ne samo u vezi razmera i težine ove epidemije, već i njenog demografskog, socijalnog i ekonomskog uticaja. Procenjuje se da je 36 miliona ljudi širom sveta inficirano HIV-om, a da je još oko 20 miliona umrlo od AIDS-a. Preko tri četvrtine žrtava AIDS-a je iz Podсахarske Afrike. Sve su veće razmere epidemije i u Latinskoj Americi, Istočnoj Evropi, a posebno u Jugoistočnoj Aziji. U zemljama Trećeg sveta je heteroseksualni kontakt najznačajniji način prenošenja HIV-a, sa podjednakim brojem inficiranih žena i muškaraca. Sasvim je drugačiji epidemiološki model u industrijski razvijenim zemljama zapadne hemisfere, u kojima 90% inficiranih čine homoseksualci i intravenski uživaoci narkotika. Međutim, i u razvijenim zemljama se tokom protekle decenije povećava stepen heteroseksualnog prenošenja HIV-a. Tok i ishod HIV infekcije kod već inficiranih osoba, čak i kada se uzme u obzir najoptimističiji scenarijo o efikasnosti i dostupnosti terapije, imaće snažan uticaj na budući razvoj ljudskog roda, preteći pre svega da značajno skрати životni vek, uz pogubni uticaje na ekonomski razvoj, što će za više decenija unazaditi progres najugroženijih zemalja.

Ključne reči: HIV, epidemiologija

Sindrom stečene imunodefijencije (na francuskom “syndrome d’immuno-deficence acquise - “SIDA, ili “acquired immunodeficiency syndrome”, AIDS, na engleskom) je terminalni stadijum hronične infekcije virusom humane imunodefijencije (“human immunodeficiency virus”, HIV). Od prodora HIV-a u organizam, pa do razvoja AIDS-a obično protekne više godina, čak i preko 15, iako je opisana i vrlo kratka inkubacija - od nekoliko meseci (1, 2, 3). Ove individualne razlike u dužini trajanja asimptomatske faze infekcije su najverovatnije posledica različitog imunskog odgovora na HIV (1, 2, 3, 4).

Tokom protekle dve decenije epidemija HIV infekcije i AIDS-a je nadmašila sve početne prognoze o njenim razmerama i uticaju na različite aspekte života humane populacije. AIDS ne samo da je stekao primat najznačajnije stečene imunodefijencije, već je, posebno u zemljama Trećeg sveta, doveo do dramatičnog skraćanja 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 morbiditeta i mortaliteta od AIDS-a (2, 3). Međutim, ovaj pad je dostigao plato koji se poslednjih godina održava, nagoveštavajući da 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 (2, 5).

Prema procenama Svetske zdravstvene organizacije (SZO), na kraju 2000. godine je oko 36 miliona ljudi širom sveta živelo sa HIV infekcijom, od kojih su mnogi već oboleli od AIDS-a (2). Od tog broja najviše je u zemljama podsaharske Afrike, gde se procenjuje da sada preko 25,3 miliona ljudi ima HIV infekciju ili AIDS. Takođe se procenjuje da je od početka epidemije preko 20 miliona ljudi umrlo od ove bolesti, što znači da je kumulativni broj inficiranih i obolelih preko 56 miliona (2). Samo tokom 2000. godine bilo 5,3 miliona novo-inficiranih (uključujući 600 000 dece mlađe od 15 godina). Istovremeno, u zemljama u razvoju su sveukupni zdravstveni resursi nedovoljni ne samo za lečenje, već i za postavljanje dijagnoze. Zbog toga nije iznenađujuće da broj prijavljenih slučajeva obolelih od AIDS-a daje “izvrnutu” sliku pandemije. Tako je u Severnoj Americi do sada prijavljen najveći broj obolelih od AIDS-a (oko 800 000), ili jedna trećine svih slučajeva do sada u svetu prijavljenih.

Tokom protekle decenije je do prave eksplozije epidemije HIV infekcije došlo u nekim zemljama Istočne Evrope i naročito Jugoistočne Azije (2, 5). Procenjuje se da je krajem 2000. godine u Istočnoj Evropi i Centralnoj Aziji bilo oko 700 000 ljudi sa HIV infekcijom i/ili AIDS-om, a u Južnoj i Jugoistočnoj Aziji blizu 6 miliona (2, 5). U zemljama u razvoju, posebno centralnoafričkim, epidemija AIDS-a već ima ogroman uticaj na demografske karakteristike stanovništva, a gubitak prevashodno radno sposobnih ima ogroman uticaj na dalji ekonomski razvoj ovih zemalja (2).

Iako je u visoko industrijski razvijenim zemljama zapadne hemisfere HIV infekcija i AIDS značajno manji zdravstveni problem, ipak je u mnogim velikim gradovima Zapadne Evrope, Severne Amerike i Australije, AIDS je postao vodeći uzrok smrti u populaciji odraslih (2, 5). I pored značajnih napora koji su učinjeni u ovom delu sveta da se epidemija HIV

infekcije suzbije, smatra se da je samo tokom 2000. godine oko 30 000 dece i odraslih inficirano HIV-om u Zapadnoj Evropi i oko 45 000 u Severnoj Americi, tako da je ukupni broj inficiranih na tom području oko 1,46 miliona (2).

U Jugoslaviji je do kraja 2000. godine od AIDS-a obolelo 900 osoba, od kojih je 669 umrlo. Dve trećine obolelih su pripadnici muškog pola. Dominantna rizična grupa su i.v. uživaoci narkotika koji čine 47,4% obolelih, dok je 19,2% i 14,2% obolelih HIV infekciju dobilo heteroseksualnim, odnosno homoseksualnim putem. Inficiranom krvlju i/ili krvnim produktima je HIV infekciju dobilo 11,6%, a kod 0,7% obolelih je do infekcije došlo vertikalno (6).

Molekularna epidemiologija HIV-a

Postoje dva tipa HIV-a, HIV-1 i HIV-2; oba uzrokuju hroničnu infekciju sa progresivnim oštećenjem imunskog sistema (7). Prvo je početkom osamdesetih identifikovan HIV-1, kao uzročnik AIDS-a i AIDS-u srodnih stanja u SAD, Evropi i Centralnoj Africi, a potom i širom sveta. Seroepidemiološke studije su pokazale da je Centralna Afrika koevka epidemije, a da su moderne socijalno-demografske promene omogućile brzo širenje HIV-1 na sve kontinente. HIV-2 je prvo pronađen i uglavnom se i zadržao u Zapadnoj Africi. 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 (7, 8, 9). Epidemiološki i genetski pokazatelji ukazuju da su ove virusne infekcije prisutne u ljudskoj populaciji najmanje nekoliko decenija, a HIV-2 je endemski prisutan u Zapadnoj Africi najverovatnije i znatno duže. HIV-2 je genetski sličniji majmunskom virusu imunodeficijencije, manje je virulentan i infekcija sporija progredira u AIDS (7).

HIV pokazuje visok stepen genetskih varijacija, upravo zbog svog velikog mutagenog potencijala (10). U okviru HIV-1 tipa razlikuju dve osnovne grupe - grupa M ("major") i, od ove vrlo različita, grupa O ("outliner"). Grupa M se na osnovu sekvencijalnih razlika u okviru *env* gena deli u više podtipova (genotipova) označenih od A do J (10, 11). U Evropi i Severnoj Americi je dominantan podtip B, u Tajlandu dominira podtip E, koji se nalazi i u centralnoj Africi, dok se podtip A registruje u istočnoj i zapadnoj Africi. Za sada nisu dovoljno jasne sve kliničke, epidemiološke i dijagnostičke implikacije ovih genetskih varijacija HIV-1, no postoje preliminarni rezultati, laboratorijski i epidemiološki, koji ukazuju na različit stepen transmisivnosti pojedinih podtipova (11). Otkriće podtipa O u zapadnoj Africi, koji ima značajne genetske razlike u odnosu na grupu M i standardnim testovima nije bilo moguće dokazati antitela na ovu genetsku varijantu HIV-1, dovelo je do toga da se u nove generacije testova uključe i O-specifični epitopi.

Načini prenošenja HIV-a

HIV se može preneti na tri načina: seksualnim odnosom, putem krvi i vertikalno, sa majke na potomstvo (12).

Seksualni način prenošenja. U zemljama industrijski razvijenog Zapada je u prvoj deceniji epidemije učestalost HIV infekcije bila daleko veća među muškarcima nego među ženama, prevashodno zbog toga što je ova nova epidemija prvo zahvatila promiskuitetne

homoseksualce (2, 5, 12). 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 (5, 12). Tokom poslednjih godina je sve više inficiranih žena i u razvijenim zemljama, što govori u prilog međusobnog približavanja epidemijskih modela HIV infekcije u razvijenim zemljama i zemljama u razvoju (12). 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 muškarca, a slično je i kod analnog seksualnog odnosa (5, 12). S druge strane, rizik od prenošenja HIV-a je direktno proporcionalan stepenu viremije, dok seksualno-transmisiona infekcija dodatno povećavaju rizik od transmisije ovog virusa, zbog toga što narušavaju integritet sluzokožine barijere (12). Urogenitalne infekcije povećavaju i broj aktiviranih i zbog toga za HIV prijemčivih limfocita *in situ* (12).

Vertikalno prenošenje. Do infekcije ploda može doći intrauterno, tokom porođaja kao i dojenjem (12, 13). Rizik od perinatalne transmisije HIV-a u razvijenim zemljama je početkom 90-ih bio 13-32%, dok je u zemljama u razvoju bio 24-48% (12, 13). Ove razlike se mogu ponajpre pripisati dodatnim faktorima rizika u nerazvijenim zemljama, kao što su česte urogenitalne infekcije i infekcije placente, nutritivne deficijencije, naročito vitamina A (koji utiče na očuvanje integriteta površine sluzokože) i dojenje. Novija istraživanja su potvrdila ranije pretpostavke da je rizik od vertikalne transmisije direktno proporcionalan težini imunodeficijencije, odnosno stepenu viremije kod majke (12, 13). Polovinom 90-ih je dokazano da AZT, primenjen u drugom i trećem trimestru trudnoće, tokom porođaja i potom kod novorođenčeta, smanjuje rizik od perinatalnog prenošenja za 67%, kao i da porođaj carskim rezom i veštačka ishrana novorođenčeta dodatno smanjuju ovaj rizik (12, 13, 14). Na osnovu ovih saznanja, kao i na osnovu drugih istraživanja faktora rizika za vertikalnu transmisiju HIV-a, jasno je da do infekcije ploda najčešće dolazi u periodu pred porođaj i tokom samog porođaja (12, 13, 14). U poslednje vreme je sve više dokaza i o dodatnoj efikasnosti kombinovane antiretrovirusne terapije u prevenciji vertikalne transmisije HIV-a (11, 12, 13). Za zemlje u razvoju su posebno ohrabrujući rezultati pilot studije koja je pokazala visoku efikasnost preventivnog davanja jedne doze nevirapina tokom porođaja, uz takođe samo jednu dozu leka novorođenčetu (13). Uprkos dobrih rezultata primene antiretrovirusne terapije u prevenciji vertikalnog prenošenja, globalni porast incidence ove infekcije među ženama predstavljaće i u budućnosti rizik za sve učestaliju infekciju među decom (5, 12).

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 (12). Korišćenje nesterilnih instrumenata, posebno višestruko korišćenje istih špricova kontaminiranih HIV-om inficiranom krvlju, bili su uzrok nozokomijalnih epidemija u Rusiji i Rumuniji (15). Ipak, 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 i 15 godine pošteđena infekcije. Ova činjenica takođe

govori i protiv drugih (“alternativnih”) načina prenošenja povezanih sa niskim higijenskim nivoom, kao i prenošenja HIV-a hematofagnim insektima (12).

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 (12.) 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 grupe rizika, ipak može postići smanjenje broja novoinficiranih (5, 12).

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 najveći rizik nosi duboki ubod na šiljati instrument sa lumenom (igla, troakar i sl.), dok značajno manji rizik predstavlja bilo koji drugi, ne-parenteralni kontakt (kože i sluzokože) s krvlju HIV-om inficirane osobe (12). Tako se smatra da je rizik od serokonverzije, posle uboda na kontaminirani šiljati instrument sa lumenom, oko 0.3%, a rizik posle izlaganja sluzokože (konjunktive, usna duplja) kontaminiranoj krvi 0.09%, dok nema dokaza da je kontakt krvi i kože rizičan (12).

Pažnju javnosti i medija je oduvek najviše privlačila mogućnost prenošenja HIV infekcije različitim oblicima “običnih” - socijalnih kontakta među ljudima. Pod ovim, “običnim” kontaktima se podrazumeva svaka vrsta kontakta među ukućanima, isključujući seksualne kontakte, dojenje i rizik od prenošenja putem krvi. 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 (12). Upotreba zajedničke posteljine, peškira, potom kupatila, klozeta, kuhinje, kao i upotreba bazena za plivanje i sl. nije rizično za prenošenje HIV infekcije (12). Isto tako, osobe koje rukuju sa hranom ne mogu radeći svoj posao da prenesu HIV infekciju drugoj osobi (12).

LITERATURA

1. Volberding PA. Clinical spectrum of HIV infection. U DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (edit.) AIDS. Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention. Third edition. J.B. Lippincott Comp., Philadelphia, 1992: 123-140
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 Livingstone. New York, 2000: 1398-1415

4. Cohen O, Cicala C, Vaccarezza M, Fauci A. The Immunology of Human Immunodeficiency Virus Infection . U U Mandell G.L, Bennett JE, Dolin R (edit.) Mandel, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Fourth Edition. Churchill Livingstone. New York, 2000: 1374-1397
5. Piot P, Bartos M, Ghys PD, Walker N, Schwartländer. The global impact of HIV/AIDS. Nature 2001; 410: 968-973
6. SZUZ. Izveštaj o kretanju bolesti HIV u SR Jugoslaviji u periodu od 1985-31.12.2000. godine.
7. Essex M. Origin of AIDS. U DeVita V.T., Hellman S., Rosenberg S.A.(edit.). AIDS. Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention. Fourth Edition. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997: 3-14
8. Cichutek K. and Norley S. Lack of immune suppression in SIV-infected natural host. AIDS 1993; 7(suppl 1): S25-S35
9. Allan JS. Human immunodeficiency virus-related infections in animal model system. U DeVita V.T, Hellman S, Rosenberg S.A.(edit.) AIDS. Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention. Fourth edition. Lippincott-Raven, Philadelphia 1997: 15-27
10. Pavlakis G.N. The Molecular Biology of HIV-1. U DeVita V.T., Hellman S., Rosenberg S.A. (edit.). AIDS. Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention. Fourth Edition. J.B. Lippincott Comp. Philadelphia, 1997: 45-74
11. Lukashov VV, Goudsmith J. HIV heterogeneity and disease progression in AIDS: a model of continuous virus adaptation. AIDS 1998; 12 (suppl A): S43-S52
12. Del Dio C, Curran JW. Epidemiology and Prevention of Acquired Immunodeficiency Syndrome and 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 Livingstone. New York, 2000: 1340-1368
13. 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: 469-473
14. Gibb DM, Toss BH. Interventions to reduce mother-to-child transmission of HIV infection: new developments and current controversies. AIDS 1999; 13(suppl A): S93-S102
15. Hamers FF, Downs AM, Infuso A, Brunet J-B. Diversity of the HIV/AIDS epidemic in Europe. AIDS 1998; 12 (suppl A): S63-S70

LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA INFEKCIJE VIRUSOM HUMANE IMUNODEFICIJENCIJE

Prim Dr Sci Med Sonja Žerjav

*Institut za infektivne i tropske bolesti "Dr K. Todorović" KCS-a, Beograd
telefon: 011/683-366/59, e-mail: franc@www.yu*

LABORATORY DIAGNOSIS OF HIV INFECTION

Prim Dr Sci Med Sonja Žerjav

*Institute for Infectious and Tropical Diseases "Dr K. Todorović" CCS, Belgrade
phone: 011/683-366/59, e-mail: franc@www.yu*

SAŽETAK

Laboratorijska dijagnoza HIV infekcije ima za cilj što sigurnije utvrđivanje ili isključenje HIV infekcije. Indirektni testovi za detekciju specifičnih antitela obuhvataju testove za skrining (ELISA, EIA) i potvrdne testove (Western blot), koji se odlikuju visokim stepenom osetljivosti i specifičnosti. Prisustvo specifičnih antitela na HIV ukazuje na infekciju.

Direktnim testovima detektuje se prisustvo virusa, njegovih proteina ili genetskih komponenata. U ove testove spadaju ELISA test za HIV antigen p24, izolacija virusa u kulturi i PCR. Kvantitativno određivanje HIV RNA ima značajnu ulogu u lečenju HIV inficiranih pacijenta jer omogućava rano postavljanje dijagnoze, predviđanje prognoze, donošenje odluke o započinjanju antiretrovirusne terapije, praćenje uspeha primenjene terapije i ukazuje na razvoj rezistencije virusa na lekove, prvenstveno na AZT (Retrovir).

Cljučne reči: HIV, AIDS, ELISA, Western blot, HIV antigen p24, PCR

SUMMARY

The purpose of HIV diagnosis is to establish safety whether there is an infection or not. Indirect tests for antibody detection comprise screening (ELISA, EIA) and confirmatory assays (Western blot), which are characterized by their high degrees of sensitivity and specificity. Presence of antibodies to HIV indicate exposure to and infection by the virus.

Direct tests detect the presence of the whole virus, its proteins or its genetic components. They include the p24 antigen capture assay, viral culture and PCR. HIV RNA measurements have an important role in the management of HIV infected patients, including early diagnosis, predicting prognosis, determining when to initiate antiretroviral therapy, assessing response to therapy and detecting resistance of virus to drugs, especially to AZT (Retrovir).

Key words: HIV, AIDS, ELISA, Western blot, HIV antigen p24, PCR

UVOD

Sindrom stečene humane imunodeficijencije (AIDS) prvi put je opisan 1981, a virus prouzrokovatelj ovog oboljenja izolovan je 1983. (HTLV-III ili LAV, kasnije nazvan virus humane imunodeficijencije-HIV) (1, 2). Prvi testovi za detekciju specifičnih antitela pojavili su se 1984., a obavezno testiranje krvi u transfuzijama uvedeno je 1985. (3). Nedovoljna osetljivost i specifičnost ELISA testova koji su tada bili u upotrebi ukazala je na potrebu za

razvojem potvrdnih Western blot testova i dalje usavršavanje testova za skrining (4). Širenje infekcije i pojava sve većeg broja obolelih zahtevali su uvođenje testova za rano postavljanje dijagnoze i utvrđivanje prognoze (5, 6). Proizvodnja i upotreba antiretrovirusnih lekova ukazala je na neophodnost testova za praćenje uspešnosti terapije, a pojava rezistentnih sojeva virusa i na neophodnost testova za ispitivanje osetljivosti virusa na pojedine lekove (7).

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 skrining (EIA, ELISA, brzi precipitacioni testovi) (8, 9, 10) ili potvrdni, konfirmacioni testovi (Western blot, IFA i RIPA) (4, 11). Najčešće se kao skrining testovi primenjuju EIA i ELISA, a kao potvrdni test Western blot.

U **direktnim testovima** spadaju izolacija virusa, test za dokazivanje HIV antigena p24, PCR test za detekciju delova virusnog genoma kao i testovi za ispitivanje rezistencije.

INDIREKTNII TESTOVI

1. Testovi za prvi pregled (za skrining)

Imunoenzimski testovi (ELISA, EIA) se odlikuju visokom osetljivošću i specifičnošću, jednostavni su za izvođenje, imaju visoku reproducibilnost, pogodni su za automatizaciju i time skrining velikog broja uzoraka, i imaju nisku cenu. Prvi testovi detekovali su samo HIV-1 infekciju i pojavili su se 1985. (3). Prvenstveno su bili namenjeni za skrining davalaca krvi (transfuzije). 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 2 infekcije pojavili su se 1992. (10, 12), a 1999. pojavio se i test za istovremenu detekciju HIV 1 i 2 antitela (uključujući i ona za podtip O HIV-a 1) (12, 13).

Po principu imunoenzimski testovi mogu biti indirektni, kompetitivni ili "sendvič". Za čvrstu fazu (mikrotitraciona 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 (3, 8, 9), serum (3, 8, 9), plazma (3, 8, 9), ispirak sasušene kapi krvi (14, 15, 16), urin (17, 18), pljuvačka (19, 20), cerebrospinalna tečnost (21, 22, 23).

Testovi koji su se prvi pojavili kao antigen su koristili 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 viruse, bakterije, gljivice ili limfocite). Rekombinantni proteini koji se proizvode genetskim inženjeringom na bakterijama ili gljivicama takođe mogu dati mada u manjem procentu, lažno pozitivne rezultate zbog prisustva bakterijskih ili gljivičnih komponenata (24). Sintetski peptidi imaju najmanju mogućnost razvoja lažno pozitivnih rezultata, imaju povećanu osetljivost i raniju mogućnost detekcije serokonverzije (8, 9, 10). Poseban problem lažne pozitivnosti predstavlja dijagnostika ove infekcije kod novorođenčadi HIV-om inficiranih majki, kod kojih se majčina antitela održavaju i do 18 meseci (8, 9, 10). Ovaj problem se rešava PCR testom za detekciju provirusne DNK, a potom i virusne RNK (25, 26).

Drugi problem sa testovima za skrining je pojava lažno negativnih rezultata. Uzrok može biti mala količina antigena primenjenog 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 O predstavlja najveći problem). Testovi koji se primenjuju od 1998. imaju oznaku da li detektuju i podtip O. Serološki testovi postaju pozitivni tek 22-27 dana posle akutne infekcije, a u proseku posle 6 nedelja do 6 meseci (3, 9, 12, 13, 24, 27).

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

2. Potvrdni test (Western blot)

U slučaju pozitivnog imunoenzimskog testa, potrebno je ponoviti isti test ili uraditi imunoenzimski test drugog proizvođača, a potom iz istog uzorka ili još bolje iz novog uzorka seruma pacijenta uraditi potvrdni, Western blot test (4, 11). 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), moguća je vizualizacija pojedinačnih antitela. Očitavanje se vrši golim okom komparacijom sa kontrolama ali je moguće 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 (-, +, ++). Rezultati Western blota tumače se kao negativni, pozitivni i neodređeni (indeterminantni). Kriterijumi za izdavanje pozitivnih rezultata su različiti, ali se najčešće primenjuje onaj po kome je pozitivan onaj nalaz koji ima prisutna bar tri antitela: 1. jedno od antitela na gag antigene (p17, p24 ili p55), 2. antitelo za transmembranski glikoprotein omotača (gp41) i 3. jedno od antitela na antigene velikih glikoproteina omotača (gp120 ili gp160) (13). Prisustvo ostalih antitela olakšava tumačenje. Sve ostale kombinacije označavaju se kao neodređene ili indeterminantne (28, 29, 30, 31) i zahtevaju ili praćenje na 3-6 meseci (11, 32) ili primenu PCR testa za detekciju virusne DNK ili RNK (25, 26) .

Western blot test je veoma značajan i za praćenje progresije HIV infekcije (33). U toku serokonverzije prvo dolazi do razvoja antitela na antigene virusnog omotača i virusnog jezgra (env i gag), a poslednja se stvaraju antitela za virusne enzime (pol). Kod vertikalne transmisije u serumu novorođenčeta prvo izčezavaju majčina antitela za antigene virusnih enzima, a ukoliko je dete inficirano ova antitela se poslednja sintetišu. Koncentracija antitela za antigene virusnog jezgra (p17, p24 i p55) govori indirektno i o imunološkom statusu (25, 26). Sa napredovanjem HIV infekcije i progresijom imunosupresije postepeno opada koncentracija antitela za antigene virusnog jezgra (prvo za p17 a potom i p24 i p55), da bi kod razvijenog AIDS-a ona bila nedetektibilna. Western blot analiza cerebrospinalne tečnosti uporedo sa analizom seruma može da ukaže na HIV infekciju CNS (34).

3. Testovi aviditeta specifičnih antitela

Relativno jednostavna dijagnostička metoda koja može biti veoma korisna u određivanju prognoze HIV infekcije je određivanje aviditeta specifičnih antitela na antigene virusnog jezgra (p17 i p24) i na transmembranski glikoprotein (gp41). Prisustvo antitela visokog aviditeta je veoma značajno za kontrolu virusne replikacije (35). Na devetogodišnjim studijama sprovedenim među hemofilicima dokazano je da su asimptomatski HIV inficirani pacijenti više godina imali antitela visokog aviditeta, dok je kod progresora vrlo rano dolazilo do pojave nisko aviditetnih antitela za p17 i p24 (36, 37). Aviditet antitela za gp41 nema prognostički značaj, ali ukazuje na starost infekcije. Pacijenti sa svežom infekcijom ili nedavnom serokonverzijom imaju nisko aviditetna antitela za gp41, dok pacijenti sa starom infekcijom imaju visoko aviditetna antitela za gp41. Održavanje niskoaviditetnih antitela za p17 i p24 u ranoj fazi infekcije ukazuje na lošu prognozu i skori razvoj ARC-a i AIDS-a. Titar i aviditet antitela za antigene virusnog jezgra (p17 i p24) su raniji prognostički markeri od antigena p24 i broja CD4 limfocita (35, 36, 37).

DIREKTNI TESTOVI

1. ELISA test za HIV antigen p24

Značajno skraćuje period "prozora" i omogućava ranu dijagnozu HIV infekcije. U odnosu na tehnike amplifikacije je nedovoljno osetljiv i detektuje antigen tek u koncentraciji >3pg/ml (38, 39, 40). Određivanje HIV antigena 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 antigena (500-1 000pg/ml) i tako prouzrokuje lažno negativan rezultat (41). Disocijacijom imunih kompleksa pre određivanja koncentracije p24 antigena, povećava se osetljivost testa 4-5 puta, mada može doći i do delimične razgradnje antigena primenjenom kiselinom, posebno kod dece (32). 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 (43, 44).

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 (1, 2). 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 (45). 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 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 primenjene 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 pacijenata sa brojem CD4 limfocita >400 , pošto je prag osetljivosti testa najmanje 10 kopija DNK na 150 000 limfomonocita (46, 47).

Određivanje infektivnog titra plazme pre uvođenja PCR tehnike bilo je moguće kvantitativnom kulturom limfomonocita. Povišen titar virusa u plazmi ukazuje na kliničku progresiju, dok njegovo opadanje prati uspešno primenjenu terapiju (36, 37). Međutim manje od 50% pacijenata sa više od 200 CD4+ limfocita/mikrolitru ima pozitivnu kulturu, a potrebno je da dođe do promene kvantiteta od 25 puta da bi se to odrazilo u kliničkoj slici. Za razliku od ove metode, HIV RNK određena molekularnim tehnikama (PCR) pozitivna je praktično kod svih HIV inficiranih pacijenata, nezavisno od kliničkog stadijuma. Ovim testom se najranije postavlja dijagnoza akutne HIV infekcije (38, 39). 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 premašuju vrednosti od 50 000 kopija, pa i nekoliko stotina hiljada ili nekoliko miliona (27, 48, 49). Koncentracija virusne RNK u plazmi podložna je veoma dinamičnim promenama i u značajnoj je korelaciji sa stadijumom bolesti, a brzo opada nakon započinjanja efektivne terapije. Određivanje plazma koncentracije RNK je važan **prognostički marker** progresije bolesti. U fazi akutne serokonverzije kao i kod pacijenata sa razvijenom kliničkom slikom AIDS-a (i manje od 100 CD4 limfocita) koncentracija RNK je između 100 i 10 000 TCID/ml, dok je kod asimptomatskih pacijenata (sa >300 CD4 limfocita) ova koncentracija niska ili nedetektibilna (50, 51, 52, 53). Titar virusa u plazmi najviši je u aktnoj (primarnoj) infekciji (CDC stadijum I) i kasnoj fazi bolesti (CDC IV), a umeren u CDC stadijumu II i III (50, 54, 55).

Broj CD4 limfocita prihvaćen je kao najbolji prognostički marker HIV bolesti. Tako je dokazano da je rizik od razvoja bolesti i umiranja u periodu od 24 meseca $<5\%$ kod pacijenata sa >500 CD4 limfocita, dok je taj rizik $>70\%$ kod pacijenata čiji je broj CD4 limfocita <50 (52, 55). Visok početni nivo HIV RNK je u korelaciji sa niskim brojem CD4 limfocita i njihovim brzim padom, kao i sa brzom progresijom bolesti. Pacijenti sa $>100 000$ kopija RNK/ml u toku 6 meseci nakon serokonverzije imaju 10 puta više šanse da u roku od 5 godina razviju AIDS nego oni sa $<100 000$ kopija/ml (50). Pacijenti koji održavaju koncentraciju $<10 000$ kopija/ml u ranoj fazi infekcije neće progredirati u AIDS u toku sledećih pet godina.

Nedavno sprovedeno ispitivanje na 181 pacijentu pokazalo je da i samo jedno određivanje koncentracije RNK pruža važne prognostičke informacije. Pacijenti sa početnom koncentracijom plazma RNK $>10 000$ kopija/ml iako im je broj CD4 >500 , u $>70\%$ slučajeva razvili su AIDS i umrli u desetogodišnjem periodu. Nasuprot njima oni čiji je početni nivo plazma RNK bio $<10 000$ razvili su AIDS i umrli u $<30\%$ slučajeva (50, 55). Trostruko veći početni nivo plazma RNK daje 60% povećan rizik smrtnosti. Ovo ukazuje da je početni plazma RNK nivo značajan prognostički marker za dugotrajni period, dok je broj CD4 limfocita

značajan prognostički marker za sadašnju situaciju (napr. oportunističke infekcije). Neki autori (45, 47, 52, 55) kao prognostički sigurniji smatraju nivo RNK u plazmi određen dve godine posle serokonverzije, pošto se u tom periodu nakon visokog nivoa u akutnoj infekciji koncentracija virusne RNK ustali na nivou koji ima prognostički značaj. Praćenje koncentracije virusne RNK kod hroničnih asimptomatski HIV inficiranih hemofilicara, sa niskom koncentracijom RNK (<5 000 kopija/ml) i sa CD4 limfocitima >500, pokazalo je da je do povećanja koncentracije RNK u toku 11 godina došlo kod 14% pacijenata, i to kod onih čija je koncentracija bila 2 000-5 000 kopija, a ne niža (48, 56).

Preporučuje se određivanje koncentracije RNK u plazmi kao početno dva puta, u razmaku od dve nedelje, a potom se prati uporedo sa određivanjem broja CD4 limfocita na 3 do 4 meseca. Kada se započne specifična terapija koncentraciju RNK treba kontrolisati posle 3-4 nedelje od početka terapije, ili posle promene terapije (26).

Većina autora ne primenjuje *antiretrovirusnu terapiju* kod koncentracija od 5 000-10 000 kopija/ml. Terapija kod pacijenata sa koncentracijom HIV RNK između 10 000-30 000 kopija/ml započinje se u zavisnosti od broja CD4 limfocita i kliničke slike. Kod pacijenata čiji je nivo RNK >30 000-50 000 kopija/ml terapija se započinje bez obzira na broj CD4 limfocita i klinički status. Minimalni odgovor koji ukazuje na povoljan efekat terapije je trostruki pad koncentracije RNA (0.5 log) (25, 50). Idealno je postići nedetektibilan nivo RNK, ali to kod većine pacijenata nije moguće. Povratak koncentracije RNK na preterapijski nivo, potvrđeno sa bar dva određivanja, ukazuje na neuspeh terapije. Porast koncentracije (i to >100-300 puta) zapažen je posle vakcinacije (influenza, tetanus, pneumokok) ili u toku reaktivacije genitalnog herpesa ili tuberkuloze. Kod ovih pacijenata plazma koncentracija RNK se vraća na prevakcinalni nivo u periodu od četiri nedelje.

Efektivna antivirusna terapija dovodi do značajnog pada plazma koncentracije RNK u toku nedelju dana od započinjanja terapije. Ukoliko ne dođe do značajnih promena u tom periodu primenjena terapija nema uspeha. Kod pacijenata kod kojih dođe do pada koncentracije a potom do ponovnog porasta, gubitak antivirusnog efekta terapije vezan je za razvoj rezistentnih sojeva virusa.

U tom slučaju se posle amplifikacije može odrediti osetljivost virusnog soja odnosno dokazati *razvoj rezistencije* na primenjeni lek i na vreme korigovati terapiju.

4. Testovi za ispitivanje rezistencije

Ispitivanje rezistencije je posebno značajno kod HIV infekcije s obzirom da pravovremena izmena terapije može imati bitan efekat na ishod bolesti. Stoga su usavršeni tehnički postupci za fenotipizaciju i genotipizaciju prvenstveno HIV-a iz uzoraka plazme, a moguće ih je automatizovati i primenjivati u kliničkoj praksi. Ovakvim testiranjem sprovedenim pre primene terapije može se izabrati adekvatan lek, a testiranjem u toku terapije odrediti uzrok neuspeha primenjenog leka i promeniti lek ili kombinaciju lekova. Ovakvim postupcima sprečava se i širenje rezistentnih izolata.

Testovi za ispitivanje HIV rezistencije mogu biti genotipski i fenotipski (57, 58, 59).

4a. Testovi za određivanje genotipske rezistencije

Genotipski testovi dokazuju promene aminokiselina u delu virusnog genoma koji je odgovoran za sintezu aktivne komponente virusa na koju je usmereno dejstvo retrovirusnog leka (napr. virusne polimeraze ili proteaze). Ovim testovima se određuju nukleotidne sekvence gena (odnosno njihov aminokiselinski sastav) odgovornih za sintezu reverzne transkriptaze (RT) i polimeraze (PR) kod HIV-a. Izvođenju ovog testa prethodi amplifikacija (PCR) RT i PR gena iz RNK plazme ili iz provirusne DNK. Ovako dobijen PR-RT amplikon raščlanjuje se (sekvencionira) različitim uglavnom automatizovanim tehnikama, hibridizacijom (LiPA) ili dalje amplifikuje upotrebom selektivnih genetskih proba ili proba za tačkastu mutaciju. Automatskim sekvencioniranjem dobija se veći broj podataka o izmenama u genima za RT i PR, dok se LiPA testom, selektivnim PCR i testom tačkaste mutacije dobijaju podaci samo o izmenama u određenom kodonu koji je odgovoran za rezistenciju. LiPA testovima se mogu detektovati i prisustvo minor varijanti HIV virusa i mutantnih formi čija je zastupljenost u populaciji manja od 10%, dok je za sekvencioniranje potrebna zastupljenost od 25-50% (57).

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 virusne koncentracije. Nedostaci su neosetljivost testa na minor varijante, interpretacija zahteva prethodno poznavanje genetskih determinanti odgovornih za rezistenciju i ne može predvideti izmene u fenotipu koje nastaju zbog mutacije.

4b. Testovi za određivanje fenotipske rezistencije

Fenotipski testovi dokazuju ponašanje preovlađujućeg soja virusa u prisustvu rastuće koncentracije 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 virusa 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 koji se dobijaju od zdravih, seronegativnih davalaca a potom stimulišu lektinom. Međutim ćelije dobijene od različitih davalaca imaju različite karakteristike u pogledu podsticanja razmnožavanja HIV-a, te su dobijane značajne razlike u testovima. Uvođenjem rekombinantnih testova ove razlike su prevaziđene. Kod rekombinantnog testa RT i PR geni se amplifikuju (PCR) iz RNK dobijene iz plazme i ugrade (insecija) u molekularni klon HIV-a. Ovako dobijen rekombinantni virus ima gene za kodiranje proteina omotača i regulatornih proteina kao ceo klon, dok su geni za RT i PR specifični za određeni izolat. Na taj način izbegnuta je potreba da se izoluje virus, pa je vreme za izvođenje testa skraćeno, a zbog zajedničkog virusnog nosača svedene su na minimum i razlike između testova. $IC_{50} > 4$ puta veća za ispitivani virus u odnosu na kontrolni soj ukazuje na rezistenciju. Ovaj test je podesan za automatsko izvođenje, a njime se dokazuje i ukrštena rezistencija. Nedostatak mu je

neosetljivost na prisustvo minor varijanti, dugotrajnost i visoka cena, složenost izvođenja testa te je pristupačan samo malom broju laboratorija, kao i neophodno vreme za izvođenje (i nekoliko nedelja). Većini kliničara su testovi fenotipske rezistencije jednostavniji za tumačenje izraženi kroz IC_{50} ili IC_{90} .

Nedostatak i genotipskog i fenotipskog testa rezistencije je neosetljivost na prisustvo minor varijanti, što znači da rezistentni sojevi treba da budu zastupljeni sa 20% ili više u virusnoj populaciji da bi bili detektovani. Pored toga da bi amplifikacija RT i PR gena iz RNK bila uspešna, neophodno je da koncentracija HIV RNK u plazmi bude bar 1000 kopija/ml (57, 59).

Bez obzira na nedostatke i poteškoće očekuje se da genotipski i fenotipski testovi rezistencije, posebno za HIV infekciju postanu rutinski postupci u lečenju i praćenju ovih pacijenata.

Zaključak

Testovi za detekciju anti-HIV antitela veoma su efikasni i značajni u smanjenju rizika prenosa HIV infekcije putem krvi i krvnih prerađevina, kao i za postavljanje dijagnoze kod asimptomatskih, HIV-om inficiranih osoba. Usavršavanjem ELISA testova povećana je mogućnost rane detekcije HIV infekcije sa osetljivošću od preko 99% ali je potrebno proširiti detektibilnost testova na što veći broj podtipova. Potvrdnim testovima (Western blot) isključuje se lažna pozitivnost. Testovima za detekciju virusnog genoma (provirusne DNK) ili virusnih antigena (p24) skraćuje se period lažne negativnosti (rana faza serokonverzije) i omogućava rano postavljanje dijagnoze, posebno kod neonatalne HIV infekcije.

Testovima za detekciju i kvantifikaciju slobodne virusne RNK omogućeno je određivanje aktivnosti HIV infekcije, dijagnoza HIV infekcije CNS-a, prognoza HIV infekcije, donošenje odluke o započinjanju terapije, praćenje uspešnosti primenjene terapije i otkrivanje razvoja rezistencije virusa na primenjenu terapiju.

Kombinacijom indirektnih i direktnih testova za HIV može se rano postaviti dijagnoza ili isključiti infekcija. Saznanje o postojanju HIV infekcije omogućava da se preduzmu mere za sprečavanje daljeg širenja infekcije (putem krvi, seksualnim putem i vertikalna transmisija). Savremeni dijagnostički postupci pružaju mogućnost uspešnije primene i praćenja uspešnosti antiretrovirusne terapije.

Literatura:

1. Barre-Sinoussi F., Nugeyre M., Dauguet C.: Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome, *Science* 1983, 220:868-871
2. Popovic M., Sarndgadhan M.G., Read E., Gallo R.C.: Derection, isolation and continuous production of cytopathic retrovirus (HTLV-III) 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. VonSydow M., Gaines H., Sonnerborg A.: Antigen detection in primary HIV infection. *Br Med J* 1988, 296:238-240
6. 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
7. Durant J., Clevenbergh P., Halfon P., Delgiudice P., Porsin S., Simonet P.: Drug-resistance genotyping in HIV-1 therapy: the VIRADAPT randomised controlled trial, *Lancet* 353:2195-2199, 1999.
8. Nuwayhid N.: Laboratory tests for detection of human immunodeficiency virus type 1 infection, *Cl Diag Lab Immunology* 1995,2:637-645
9. 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
10. McAlpine L., Gandhi J., Parry J., Mortimer P.: Thirteen current anti-HIV-1/HIV-2 enzyme immunoassays: how accurate are they?, *J Medic Virol* 1994, 42:115-118
11. Neifer S., Molz B.: Retrospective bewertung des Western blot zur erfassung fruher HIV-infektionen, *Das Gesundheitswesen* 1995, 57:489-493
12. Urassa W., Matunda S., Bredberg-Raden U., Mhalu F., Biberfeld G.: Evaluation of the WHO human immunodeficiency virus (HIV) antibody testing strategy for the diagnosis of HIV infection, *Cl Diag Virol* 1994, 2:1-6
13. 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 assesment of clinical laboratory results*, TH-Books-Verl. Ges., Frankfurt/Main 1998:1240-1244
14. Beebe J., Briggs L.: Evaluation of enzyme-linked immunoassay systems for detection of human immunodeficiency virus type 1 antibody from filter paper disks impregnated with whole blood, *J Clinic Microbiopl* 1990, 28:808-810
15. Evengard B., Ehrnst A., von Sydow M., Pehrson P., Lundberg P., Linder E.: Effect of heat on extracted HIV viral infectivity and antibody activity using filter paper technique of blood sampling, *AIDS* 1989, 3:591-595
16. Evengard B, von Sydow M., Ehrnst A., Pehrson P., Lundberg P., Linder E.: Filter paper sampling of blood infected with HIV: effect of heat on antibody activity and viral infectivity, *BJM* 1988, 297:1178
17. Holmstrom P., Syrjanen S., Laine P., Valle S., Suni J.: HIV antibodies in whole saliva detected by ELISA and Western blot assays, *J Medic Virol* 1990, 30:245-248
18. Van den Akker R., van den Hoek A., van den Akker W., Kooy H., Vijege E., Roosendaal G., Coutinho R., van Loon A.: Detection of HIV antibodies in saliva as a tool for epidemiological studies, *AIDS* 1992, 6:953-957
19. Cao Y., Hosein B., Borkowsky W., Mirabile M., Baker L., Baldwin D., Poiesz B., Friedman-Kein A.: Antibodies to Human Immunodeficiency Virus type 1 in the urine specimens of HIV-1-seropositive individuals, *AIDS Res Hum Retrov* 1989, 5:311-319

20. Reagan K., Lile C., Book G., Devash Y., Winslow D., Binscik A.: Use of urine for HIV-1 antibody screening, *Lancet* 1990, 335:421-422
21. O'Shea S., Cordery M., Barrett W.: HIV excretion patterns and specific antibody responses in body fluids, *J Med Virol* 1990. 31:291-296
22. Resnik L., diMarzo-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 Engl j Med* 1985, 313:1498-1504
23. Chiodi F., Sonnerborg A., Albert J., Gaines H., Norkrans G., Hagberg L., Asjo B.: Human immunodeficiency virus infection of the brain. I. Virus isolation and detection of HIV specific antibodies in cerebrospinal fluid of patients with varying clinical conditions. *J Neurol Sci* 1988, 85:245-257
24. Falke D.: Erworbenes Immunodefektsyndrom (AIDS), in: Falke D.: *Virologie am Krankenbett, Klinik, Diagnostik, Therapie*, SpringerBerlin 1998:239-269
25. 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
26. Saag M., Holodniy M., Kurtzkes D., O'Brien W.i dr: HIV viral load markers in clinical practice, *Nature Med* 1996, 2:625-629
27. Kahn J., Walker B.: Acute Human Immunodeficiency Virus type 1 infection, *N Engl J Med* 1998, 339:33-39
28. Drabich J., Baker J.: HLA antigen contamination of commercial Western blot strips for detecting human immunodeficiency virus, *J Infect Diseases* 1989, 159:357-358
29. Sayre K., Dodd R., Tegtmeier G., Layug L., Alexsander S., Busch M.: False-positive human immunodeficiency virus type 1 Western blot tests in noninfected blood donors, *Transfusion* 1996, 36:45-52
30. 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
31. Moss A.: Laboratory markers as potential surrogates for clinila outcomes in AIDS trials, *J AIDS* 1990, 3(S2):69-71
32. Pepin J., Dalby M., Gaye I., Berry N., Whittle H.: Long-terme follow-up of subjects with an indeterminate HIV-2 Western blot, *AIDS* 1991, 5:1274-1275
33. Farzadegan H., Henrard D., Kleeberger 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
34. Žerjav S.: Markeri HIV infekcije centralnog nervnog sistema, Doktorska disertacija, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, 1994.
35. Thomas H., Wilson S., O,Toole C., Lister C., Saeed A., Watkins R., Morgan-Capner P.: Differential maturation of avidity of IgG antibodies to gp41, p24 and p17 following infection with HIV-1, *Clin Exp Immunol* 1996, 103:185-191

36. Chargelegue D., Stanley C., O'Toole C., Colvin B., Steward M.: The affinity of IgG antibodies to gag p24 and p17 in HIV-1-infected patients correlates with disease progression, *Clin Exp Immunol* 1995, 99:175-181
37. Chargelegue D., Stanley C., O'Toole C., Colvin B., Steward M.: The absence or loss of antibodies of high affinity to human immunodeficiency virus (HIV) is associated with disease progression in HIV-1 infected patients, *J Infect Dis* 1995, 172:897-898
38. Lange J., Patil D., Huisman H.: Persistent HIV antigenemia and decline of HIV core antibodies associated with transition to AIDS, *Br Med J* 1986, 293:1459-1462
39. Claydon E.J., Bennett J., Gor D.: Transient elevation of serum HIV antigen levels associated with intercurrent infection. *AIDS* 1991, 5:113-114
40. Hendrix C.W., Volberding P.A., Chaisson R.E.: HIV antigen variability in ARC/AIDS. *J AIDS* 1991, 4:847-850
41. 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
42. Dennin R., Dalhoff K.: HIV p24 antigen concentration in serum of 11 anti-HIV 1 positive patients before and after immune-complex dissociation: a study of a 5-year period, *CI Diag Virol* 1995, 3:131-137
43. Melvin A., Mohan K., Dragavon J.: ICD p24 antigen in HIV-infected children with low HIV-specific antibody, *Pediatric AIDS and HIV Infect* 1995, 6:356-357
44. Potera M., Vitale F., LaLicata R., Alesi D., Lupo G., Bonura F., Romano N., DiCuonzo G.: Free and antibody-complexed antigen and antibody profile in apparently healthy individuals and in AIDS patients, *J Medic Virol* 1990, 30:30-35
45. Nkenngasong J., Peeters M., Nys P., Piot P., van der Groen G.: Infectious virus titer, replicative and syncytium-inducing capacity of human immunodeficiency virus type 1, *J Medic virol* 1995, 45:78-81
46. Clewley J.: The polymerase chain reaction, a review of the practical limitations for human immunodeficiency virus diagnosis, *J Virol Methods*, 1989, 25:179-188
47. Ho D.: Viral counts count in HIV infection, *Science* 1996, 272:1124-1125
48. Daar E.S., Moudgil T., Meyer R.D., Ho D.D.: Transient high levels of plasma viremia in patients with primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1991, 324:961-964
49. 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
50. Mellors J., Rinaldo C., Gupta P., White R., Todd J., Kongsley L.: Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma, *Science* 1996, 272:1167-1170
51. Schnittman S., Greenhouse J., Psallidopoulos M., Baseler M., Salzman N., Fauci A.: Increasing viral burden in CD4⁺ T cells from patients with human immunodeficiency virus (HIV) infection reflects rapidly progressive immunosuppression and clinical disease, *ann Intern Med* 1990, 113:438-443

52. Hogersvorst E., Jurriaans S., de Wolf F., van Wijk A., Wiersma A., Valk M., Roos M. i dr.: Predictors for non- and slow progression in human immunodeficiency virus (HIV) type 1 infection: low viral RNA copy numbers in serum and maintenance of high HIV-1 p-24-specific but not V3-specific antibody levels, *JID* 1995, 171:811-821
53. Garcia F., Vidal C., Gatell J., Miro J., Soriano A., Pumarola T.: Viral load in asymptomatic patients with CD4⁺ lymphocyte count above 500x10⁶/l. *AIDS* 1997, 11:53-57
54. Caliendo A.: Methods, interpretation and applications of HIV-1 viral load measurements, *CI Microb Newslett* 1997, 19:1-5
55. Katzenstein T., Pedersen C., Nielsen C., Lundgren J., Jacobson P., Gerstoft J.: Longitudinal serum HIV RNA quantification: correlation to viral phenotype at seroconversion and clinical outcome, *AIDS* 1996, 10:167-173
56. Vidal C., Garcia F., Romeu J., Ruiz L., Miro J., Cruceta A., Soriano A., Pumarola T., Clotet B., Gatell J.: Lack of evidence of a stable viral load set-point in early stage asymptomatic patients with chronic HIV-1 infection, *AIDS* 1998, 12:1285-1289
57. Kurtzkes D.: Drug resistance testing: Time to be used in clinical practice?, *AIDS Res* 1:45-50, 1999
58. Wilson J., Bean P.: Drug resistance: A physician's primer to antiretroviral drug resistance testing. *AIDS Reader* 2000, 10:469-478
59. Moyle G.: Viral resistance patterns selected by antiretroviral drugs and their potential to guide treatment choice, *Exp Opin Invest drugs* 1997, 6:943-964

POČETNI PRISTUP I DALJI TRETMAN PACIJENTA SA INFEKCIJOM VIRUSOM HUMANE IMUNODEFICIJENCIJE

Doc. dr Đorđe Jevtović

*Klinički centar Srbije. Institut za infektivne i tropske bolesti. Centar za HIV/AIDS
Bulevar JNA 16, Beograd, e-mail: djordjejevtovic@hotmail.com*

INITIAL EVALUATION OF AND HEALTH CARE MAINTENANCE FOR THE HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS INFECTED PATIENT

Doc. dr Đorđe Jevtović

*Clinical Centre of Serbia. Institute of Infectious and Tropical Diseases. Centre for HIV/AIDS,
Bulevar JNA 16, Belgrade, e-mail: djordjejevtovic@hotmail.com*

ABSTRACT.

Infection with human immunodeficiency virus (HIV) induces an insidious, progressive loss of immune system function, which ultimately results in the opportunistic infections and malignancies of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). The median time from the primary infection to the development of AIDS is approximately 10 years. However, the rate of disease progression varies substantially among patients, which is difficult to predict in infected individuals. Multiple possible HIV disease predictors have been studied, and the most reliable clinical factors are the development of "minor" opportunistic infections, along with the CD4 cell count, that emerged as the best laboratory predictor of disease progression. This review article provides a basic framework to guide the clinician for the initial evaluation of a patient, including the system for disease staging, and for further monitoring of the course of the disease. Recommendations for the initiation of opportunistic infections prophylaxis and/or antiretroviral therapy are also included.

Key words: HIV, natural history, approach to the patient

SAŽETAK.

Infekcija virusom humane imunodeficijencije (HIV) postepeno i podmuklo izaziva progresivnu disfunkciju imunskog sistema, da bi konačno došlo i do pojave oportunističkih infekcija i tumora koji označavaju sindrom stečene imunodeficijencije (AIDS). Srednje vreme koje protekne od primoinfekcije do pojave AIDS-a je oko 10 godina. Međutim, postoje velike individualne varijacije u stepenu progresije, koje je teško predvideti. Ispitivan je značaj mnogih prognostičkih faktora i najpouzdanijim kliničkim pokazateljem progresije se smatra pojava "minor" oportunističkih infekcija, a kao najbolji laboratorijski marker se smatra broj CD4+ T limfocita. U ovom preglednom članku je dat jedan osnovni okvir za optimalni početni pristup pacijenata sa HIV infekcijom, uključujući i klasifikacioni sistem HIV bolesti, kao i uputstva za dalju evaluaciju toka bolesti i procenu potrebe za profilaksom oportunističkih infekcija i/ili započinjanjem antiretrovirusne terapije.

Ključne reči: HIV, prirodni tok, pristup pacijentu.

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 (1-4). 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 (1-4).

Sindrom stečene imunodefijencije (SIDA, AIDS) je najteža klinička forma hronične infekcije virusom humane imunodefijencije (HIV), koju karakterišu po život opasne oportunističke infekcije. Ono se još nazivaju i “major” oportunističkim infekcijama (2). Mikroorganizmi izazivači “major” oportunističkih infekcija su: herpes virusi, neke gljivice (*Candida spp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*), parazite (*Toxoplasma gondii*, *Pneumocystis carinii*, *Cryptosporidium*, *mikrosporidije*), potom mikobakterije (*M. tuberculosis*, *M. avium complex-MAC*), salmonele itd (2).

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 intraepitelna neoplazija/invazivni karcinom cerviksa kod žena (2).

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”) (2).

Interakcija HIV-a i ćelija CNS-a započinje vrlo rano u toku HIV infekcije, da bi kod nekih pacijenata sa razvojem imunodefijencije došlo i do pojave HIV encefalopatije koju karakterišu u različitom stepenu izraženi kognitivni poremećaji, poremećaji ponašanja (slika subkortikalne demencije) i motorni poremećaji (2, 6). U motorne poremećaje, koji nekada mogu da dominiraju kliničkom slikom, spadaju ataksija i spastična parapareza. Sa progresijom motornih poremećaja dolazi i do razvoja kvadrilegije i dualne inkotinencije. Motorni znaci nastaju i kao posledica vakuolarne 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 neuropatija, od kojih su najznačajnije distalna senzomotorna polineuropatija, akutni i hronični oblici poliradikuloneuritisa, kao i mononeuritis multiplex (6). U terminalnoj fazi bolesti se javlja i cotomegalovirusna lumbosakralna radikulopatija (6)

Kliničkoj slici AIDS-u 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, seboreični dermatitis, oralna “hairy” leukoplakija, moluskum, potom cervikalna intraepitelna neoplazija (CIN) kod žena (2) 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 važno 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 postići izvestan stepen imunske rekonstitucije, na koji način pacijent izlazi iz “zone rizika” za pojavu težih komplikacija HIV bolesti (2, 5)

DIJAGNOZA HIV INFEKCIJE I AIDS-a

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

Detekcija HIV infekcije

Izolacija virusa iz uzorka perifernih monojedarnih ćelija inficirane osobe i dalje je najpouzdanija metoda za dijagnozu HIV infekcije, ali je vrlo je skupa i zahteva dosta vremena, pa se u današnje vreme retko koristi u kliničkoj praksi (7, 8) 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 Wester blot tehnike za detekciju HIV-specifičnih antitela (7, 8).

Detekcija HIV specifičnih antitela. HIV specifična serumska antitela se detektuju ELISA tehnikom, a neophodna je potvrda nalaza Western blot tehnikom. Svi serumi pozitivni na najmanje dva od sledećih antitela – p24, gp41 ili gp160/120, smatraju se pozitivnim (6, 7). Negativan nalaz označava odsustvo bilo kojih antitela, a “indeterminantni” nalaz Western blota je onaj kada ispitivani serum reaguje samo sa jednim od antigena, najčešće sa produktom *gag gena* (obično p24) (6, 7). 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 (6, 7). 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 s toga preporučuje da se kod svih nejasnih slučajeva ipak primeni i PCR dijagnostička metode (7). Nema tačnog objašnjenja za ovaj fenomen, ali je najverovatnije da je u pitanju poremećaj specifičnog humoralnog imunskog odgovora, a ne izmenjene fenotipske osobine (antigenska svojstva) virusa.

Detekcija nukleinskih kiselina virusa. Za dokazivanje genetskog materijala virusa u plazmi (ređe u drugim telesnim tečnostima) se koristi PCR tehnika (“polymerase chain reaction”, reakcija lančane polimerizacije). Ovom tehnikom se i minimalna količina (jedna kopija HIV-a na 100000 ćelija) provirusne DNK, serijom binarnih replikativnih ciklusa, može amplifikovati do detektibilnih vrednosti. Može se primeniti i na HIV RNK (6, 7). Ova modifikacija podrazumeva reverznu transkripciju RNK u DNK (uz pomoć reverzne transkriptaze nekog životinjskog retrovirusa), da bi se potom amplifikovala dobijena DNK (6, 7). Tako su danas u rutinskoj upotrebi testovi za HIV provirusnu DNK i genomsku RNK. Takođe su komercijalizovani i testovi za kvantitativno određivanje genomske RNK, na koji način se dobija uvid u stepen virusne replikacije (“plasma viral load”) (7). Osetljivost novijih generacija amplifikacionih tehnika je sve veća, tako da se može izmeriti i nivo viremije od čak ispod 50 kopija RNK/ml plazme.

U kliničkoj praksi se "plasma viral load" prevashodno koristi za procenu efikasnosti antiretrovirusne terapije. Efikasnom antiretrovirusnom terapijom se smatra ona s 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 ultrasenzitivnih PCR testova) (9, 10).

Modifikacije PCR tehnike se koriste i za detekciju genotipova HIV-a rezistentnih na lekove (11). S druge strane modifikovana tehnika kultivisanja virusa u prisustvu lekova se koristi za određivanje "antivirograma", tj. fenotipske rezistencije HIV-a na lekove (11).

Interpretacija rezultata virusoloških testova. Kod starije dece i odraslih se dijagnoza HIV infekcije postavlja na osnovu dokaza o postojanju specifičnih IgG antitela, 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 je teško interpretirati serološke 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. meseca. Definitivna rana dijagnoza HIV infekcije je moguća izolacijom virusa, ili detekcijom nukleinskih kiselina virusa u perifernim monojedarnim 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 materijala virusa, još uvek ne znače 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 (12). 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 (12). Ovo se tumači mogućom "kontaminacijom" bebine krvi majčinskim inficiranim ćelijama, pa čak i mogućnošću da, kod nekih beba, zahvaljujući protektivnom imunskom odgovoru, dođe do eliminacije virusa (12).

Procena stadijuma HIV infekcije

Za procenu uznapredovalosti HIV infekcije se, pored detaljnog fizikalnog pregleda, uz upotrebu različitih mikrobioloških metoda i "imaging" tehnika za dokazivanje oportunističkih infekcija, koriste sledeće laboratorijske metode (13).

Hematološke analize: kompletna krvna slika, retikulociti, serumsko gvožđe, 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 studija, za razliku od leukopenije (limfopenije) i anemije, ne spada u loše prognostičke pokazatelje.

Biohemijske 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 intersticijskih pneumonija, a aktivnost serumske AF kod TB, na primer.

Imunološki parametri: Stadijum HIV infekcije se, pored kliničkih pokazatelja, određuje na osnovu broja perifernih CD4+limfocita, tako da je ovo osnovna prognostička (i dijagnostička) laboratorijaka analiza. Apsolutni i relativni broj perifernih 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 (10). Određivanjem broja CD4+ ćelija, na 3-6 meseci, moguće je pratiti dinamiku njegovog opadanja, što se još uvek smatra najboljim prognostičkim pokazateljem napredovanja imunosupresije (10).

Gubitak CD4+ ćelija je osnovni pokazatelj razvoja imunosupresije, 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 dizbalans memorijskih ćelija (CD45RO+), a posebno povećana ekspresija markera aktiviranosti (HLA-DR i CD38 na CD8+ ćelijama), su od važnog prediktivnog značaja (3). Još minucioznija ispitivanja, kao npr. određivanje repertoara T-ćelijskog receptora (TCR), mogu da daju uvid u mogućnost ovih ćelija da odgovore na različite patogene, pa i na sam HIV (3). 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”) (3, 4). S druge strane, praćenje ovih imunoloških parametara daju uvid i u stepen imunske rekonstitucije tokom lečenja anti-retrovirusnom terapijom (3).

Za sada ostaje da se vidi u kojoj će meri određivanje i drugih parametara imunske disfunkcije, pored broja CD4+ ćelija, u budućnosti postati deo rutinske kliničke prakse.

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

Klasifikacioni sistem za HIV infekciju. Postoji više klasifikacionih sistema sa određivanjem stadijuma HIV infekcije. Prema definiciji CDC-a (“Centers for Diseases Control”, Atlanta) iz 1993. godine, koja je u najširoj upotrebi uzima u obzir dokaz o postojanju HIV infekcije, broj perifernih CD4+ T limfocita i pojavu “minor” i “major” oportunističkih infekcija i/ili tumora, kao i drugih kliničkih entiteta povezanih sa HIV infekcijom i (Tabela 1) (14).

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 asimptomatska, PGL ili akutna HIV infekcija	B** simptomatska (koja ne pripada A i C)	C AIDS dijagnoze prema reviziji definicije 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, bilo prema predhodnim kriterijumima za dijagnozu AIDS (videti tabelu 2), bilo na osnovu broja CD4+ limfocita < 200/mm³(<14%)

** Ovde spadaju dijagnoze koje označavaju blaži stepen imunosupresije, kao što su orofaringealna i vaginalna kandidijaza, bacilamba angiomatoza, vlasasta (“hairy”) leukoplakija, herpes zoster, cervikalna displazija/ carcinoma in situ, ITP, listerioza, a potom i HIV-om uzrokovana periferna neuropatija)

*** AIDS dijagnoze su prikazane na tabeli 2.

Tabela 2. AIDS dijagnoze

<p>Cervikalni karcinom, invazivni CMV-bilo kog organa, osim jetre, slezine i limfnih žlezda HSV infekcija, hronična mukokutana, ili visceralnih organa Histoplazmoza, ekstrapulmonalna HIV “wasting syndrome” HIV encefalopatija (“AIDS dementia complex”, ADC) Izosporijaza Kriptokokoza, ekstrapulmonalna Kokcidioidomikoza, ekstrapulmonalna Kandidijaza jednjaka, traheje, bronha ili pluća Kriptosporidioza Kapošijev sarkom Limfom, NHL Mikobakterioze M. avium ili M. kanzasi, diseminovana M. tuberculosis, ekstrapulmonalna i/ili diseminovana M. tuberculosis, plućna Mikrosporidioza Nokardijaza Pneumocistoza, plućna Pneumonija, rekurentna, bakterijska</p>

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)
 Salmonelozna sepsa (ne i *S. typhi*)
 Strongiloidoza, ekstraintestinalna
 Toksoplazmoza, visceralna

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 (15).

Tabela 3. Korelacija apsolutnog broja CD4+ limfocita sa komplikacijama

Broj Cd4+ćelija	Infekcije	Neinfektivne komplikacije
>500/mm ³	vaginalna kandidijaza	Perzistentna 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 Izosporijaza PML Mikrosporidioza Histoplazmoza, diseminovana	“Wasting” Kardiomiopatija Periferna neuropatija HIV encefalopatija Primarni limfom CNS-a HIV nefropatija
<50/mm ³	CMV bolest <i>M. avium complex</i> , diseminovana	

Tabela 4. Osnovna diferencijalno-dijagnostička razmatranja po organskim sistemima

Klinička stanja	CD4>300/mm ³	CD4<200/mm ³
Limfadenopatija	PGL, lues, limfom, KS, TB	PGL, TB, CMV, KS, MAC
Očno dno eksudat+hemoragija “cotton wool spots”	HIV retinopatija	CMV retinitis HIV retinopatija
Usna duplja/ždrelo Bele naslage Ulceracije Crvenkasto-lividne nodularne promene	kandidijaza, HL HSV, aftozne ulceracije KS	kandidijaza, HL HSV, aftozne ulceracije, CMV KS
Jednjak disfagija		kandidijaza, CMV, HSV (aftozne ulceracije)
Abdomen dijareja hepatomegalija i/ili patološki testovi jetrine funkcije splenomegalija	<i>Salmonella, Shigella, Campylobacter, Cryptosporidium, C.difficile</i> , virisi hepatitisi virusni (HCV, HBV, HDV) neželjeni efekti lekova HIV	Cryptosporidium, I.belli, mikrosporidije, MAC, CMV, neželjeni efekti lekova, C.difficile, HIV enteropatija, limfom. hepatitisi virusni (HBV, HCV, HDV), TB, masna jetra / malnutricija, CMV, limfom, HIV, holangiopatija / kriptosporidioza, MAC, mikrosporidioza. TB, limfom, HIV, ciroza, MAC, histoplazmoza, kalaazar
koža lividni nodulusi vezikule makulopapulozne promene eritemo-skvamozne promene umbilikovane papule petehije, purpura nodulusi	KS, bacilarna angiomatoza, prurigo nodularis. HSV, VZV. neželjeni efekti lekova, lues. seboreja, psorijaza, ekcem. moluskum. ITP	KS, bacilarna angiomatoza, prurigo nodularis. HSV, VZV, CMV. neželjeni efekti lekova, lues. seboreja, psorijaza, ekcem. moluskum, kriptokokoza. ITP. kriptokokoza, histoplazmoza, pruritus nodularis
pluća pneumonija kavitacije, nodularne lezije	<i>S.pneumoniae, H. influenzae,</i> TB, aspiraciona, atipična. TB, S. aureus kod i.v. zavisnika od droga	PCP, bakterijske, TB, LIP, KS, CMV, kriptokokoza, MAC. TB, kriptokokoza, KS, limfom, Aspergillus, MAC, atipična PCP, <i>Rhodococcus</i>

Klinička stanja	CD4>300/mm ³	CD4<200/mm ³
opšte tegobe nejasna febrilnost, gubitak u težini, noćno znojenje...	limfom, TB	TB, limfom, kriptokokoza, PCP, CMV, MAC, histoplazmoza
nervni sistem aseptični meningitis hronični meningitis demencija fokalne cerebralne lezije	neuroles, virusi i HIV. TB, neurosifilis. tumor, trauma, depresija, hipotiroidizam. cerebrovaskularne lezije, toksoplazmoza, tuberkulom	kriptokokoza. kriptokokoza, TB, neuroles. HIV encefalopatija, kriptokokoza, TB, CMV. toksoplazmoza, PML, limfom, kriptokokom, tuberkulom

Procena potrebe za terapijskim intervencijama

Lečenje HIV infekcije podrazumeva primenu antimikrobnih lekova u cilju lečenja i profilakse oportunističkih infekcija i antiretrovirusnu terapiju (9, 10, 16).

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

Postoje primarna i sekundarna profilaksa oportunističkih infekcija (16). Primarna profilaksa se svakako započinje kod svih pacijenata koji već imaju simptome i znake imunodeficijencije (16). Kod slučajeva asimptomatske HIV infekcije profilaksa se započinje kada absolutni broj CD4+limfocita padne ispod 200/mm³ i to za *P. carinii* pneumoniju, kotrimoksazolom. To je ujedno i profilakse za *T. gondii*. Kada je broj CD4+ćelija manji od 100/mm³ započinje se profilaksa *C. neoformans* infekcije. Primarna profilaksa *MAC* i *CMV* se preporučuje sa padom broja CD4+ ćelija ispod 50/mm³. Primarna profilaksa TB je korisna u sredinama gde postoji visok stepen latentne TB (ili kada je PPD>5mm, ili je poznato da je PPD ranije bio pozitivan, ili kada postoji visok rizik od ekspozicije infekciji; interpretacija pozitivnog PPD je problematična u zemljama gde je obavezna BCG vakcina) (16).

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 (16). Terapija održavanja se preporučuje i kod hronične *HSV* infekcije (16).

U današnje vreme, kada se primenom antiretrovirusne terapije može postići značajan stepen imunske rekonstitucije, dozvoljeno je i prekidanje primarne i sekundarne profilakse oportunističkih infekcija (16). Ova strategija prekidanja profilakse će biti na drugom mestu detaljno objašnjena.

Antiretrovirusna terapija. U današnje vreme nije moguće dati preporuke za protokole antiretrovirusne terapije koji bi bile dogotrajnije važnosti, budući da se stalno uvode novi lekovi i stižu nova klinička iskustva (9, 10). Za sada nema ni rezultata prospektivnih kliničkih studija

koji bi pokazali kada je u toku razvoja HIV infekcije najoptimalnije započeti lečenje (9, 10). 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 (9, 10, 17). Sa biološkog aspekta posmatrano, ovakav koncept lečenja bi omogućio dugotrajnu kontrolu virusne replikacije, poput odnosa virus-domaćin koji prirodno postoji kod malog broja HIV-om ificiranih osoba kod kojih, ni posle više od 10 godina, ne dolazi do progresije HIV infekcije (9, 10, 17). 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 HIV infekcije, iako najverovatnije ne može da rekonstituiše već izgublenu protektivnu anti-HIV imunsku reaktivnost, može da spreči dalji razvoj imunodeficijencije i čak omogućiti “popunjavanje nekih rupa” u imunskom repertoaru (9, 10, 17). 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 imenskog statusa pacijenta (<500 CD4+ ćelija/mm³) (9, 10, 17). Pri tome postoji konsenzus da lečenje svakako treba započeti kombinovanom visoko aktivnom antiretrovirusnom terapijom (HAART, “highly active anti-retroviral therapy”). Monoterapiju, kao ni kombinaciju dva nukleozidna inhibitora RT (NIRT), više ne bi trebalo primenjivati (9, 10, 17). Tako je danas sasvim izvesno da primena HAART dovodi do produženja asimptomatske faze bolesti, a kod već obolelih od AIDS-a značajno produžava život (9, 10, 18).

Osnovni nedostatak HAART je u tome što još uvek nema lekova kojima se, bezbedno i efikasno, lečenje može sprovesti dugo (godinama, decenijama, pa možda i do kraja života). Ovo je zbog toga što i najefikasnija terapija ipak dovodi do selekcije i potom predominacije kvazisojeva HIV-a koji su rezistentni na lekove (9, 10, 17). 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 što su mijelosupresivno delovanje, pankreatitis, GI netolerancija, lipodistrofija, dijabetes, miozitis, simptomi od strane CNS-a, polineuropatija, potom teška laktična acidoza itd., kao i zbog razvoja rezistencije na lekove ograničen je broj novih i potencijalno efikasnih kombinacija (9, 10, 17, 18).

Zbog svega navedenog postoji i konzervativniji 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, možda je bolje odložiti lečenje do one faze imunosupresije kada postoji rizik od pojave prvih komplikacija ($250-300$ CD4+ ćelija/mm³) (10, 18)

LITERATURA

1. Staprans SI, Feinberg MB. Natural history and immunopathogenesis of HIV/1 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. Norris PJ, Rosenberg ES. Cellular immune response to human immunodeficiency virus. *AIDS* 2001; 15 (suppl 2): S15-S21
5. Jacobson MA, French M, Altered natural history of AIDS-related opportunistic infections in the era of potent combination antiretrovital therapy. *AIDS* 1998; 12 (suppl A): S157-S163
6. Holloway RG, Kiebertz KD. Neurologic manifestations of 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. Churchil Livingston. New York, 2000:1432-1438
7. Metcalf JA, Davey RT, Lane HC. Acquired immunodeficiency syndrome: Serologic and virologic tests. U DeVita V.T., Hellman S., Rosenberg S.A. (edit.). *AIDS. Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention*. Fourth Edition. J.B. Lippincot Comp. Philadelphia, 1997: 177-195
8. 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. Churchil Livingston. New York, 2000: 1369-1374
9. 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
10. 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
11. Hirsch MS, Brun-Vézinet F, D'Aquila RT, et al. Antiretroviral drug resistance testing in adult HIV-1 infection. *JAMA* 2000; 283: 2417-2426
12. 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. Churchil Livingston. New York, 2000:1467-1479
13. Hollander H. Initiating routine care for the HIV-infected adult. U Sande MA, Volberding PA. (eds.) *The Medical Management of AIDS*. Fifth edition. WB Saunders Comp. Philadelphia 1997; 107-112
14. 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

15. Clement M, Hollander H. Initial evaluation of and health care maintenance for HIV-infected adult. In Sande MA, Volberding PA. *The Medical Management of AIDS*. Fourth Edition. W.B. Saunders Company. Philadelphia, 1995: 130-140
16. 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
17. Hanna GJ, Hirsch MS. Antiretroviral therapy of 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: 1479-1500
18. Jevtović Đ. Savremeni koncept antiretrovirusne terapije. *Acta Infectol Yugoslav* 2001; 1: 145-149

RESPIRATORNE KOMPLIKACIJE U TOKU HIV INFEKCIJE

dr Dubravka Salemović

*Klinički centar Srbije. Institut za infektivne i tropske bolesti. Centar za HIV/AIDS
Bulevar JNA 16, Beograd*

RESPIRATORY COMPLICATIONS DURING HIV INFECTION

dr Dubravka Salemović

*Clinical Centre of Serbia. Institute of Infectious and Tropical Diseases. Centre for HIV/AIDS,
Bulevar JNA 16, Belgrade*

ABSTRACT:

Pulmonary disease is the leading cause of morbidity and mortality in patients infected with the human immunodeficiency virus (HIV). The greatest proportion of such complications affecting the lungs is due to infectious agents. Lung complications due to other conditions are less common. The type of complication is closely associated with the level of immune deficiency related to HIV infection and varies, to some extent, with the environment in which the infected person lives. Some of the opportunistic infections in AIDS patients cause disease in the individual by reactivation of latent infections, which the individual had previously contracted. A patient's CD4 cell count is very useful in the establishment of a differential diagnosis. Pulmonary disease at higher CD4 cell counts is more likely to be bacterial or tuberculous. *Pneumocystis carinii* pneumonia is rare among patients with CD4 cell counts above 200 cells/mm³. Patients with aspergillosis, *Mycobacterium avium* complex (MAC), or cytomegalovirus (CMV) disease have very low CD4 cell counts-usually below 50 cells/mm³. Nonetheless, a CD4 cell count above 200 cells/mm³ does not exclude *Pneumocystis carinii* pneumonia, especially in patient with thrush or persistent fever. An important part of the management of a patient with HIV infection and pulmonary disease is considering the diagnosis of tuberculosis. Although less common in industrialised countries, *Mycobacterium tuberculosis* infection is one of the most important HIV-associated pulmonary diseases in our country. The incidence and spectrum of HIV-associated pulmonary disease is changing as a result of the use of both effective prophylaxis strategies against opportunistic infection and newer combination antiretroviral therapies. Although potent antiretroviral treatment has led to a dramatic decrease in HIV-associated morbidity and mortality, AIDS-related opportunistic illnesses continue to occur and risk factors for clinical progression during potent therapy are ill-defined at present.

Key words: pulmonary disease, HIV infection

SAŽETAK:

Respiratorne komplikacije su vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta u pacijenata inficiranih virusom humane imunodeficijencije (HIV). Najveći procenat ovih komplikacija nastaje zbog infektivnih uzročnika. Plućne komplikacije uzrokovane drugim stanjima su mnogo ređe. Uzročnik plućnih komplikacija je u bliskoj korelaciji sa stepenom imunodeficijencije izazvane HIV infekcijom i varira, u određenoj meri, sa okolinom u kojoj pacijent živi. Neki od oportunističkih patogena uzrokuju bolest u pacijenata reaktivacijom latentne infekcije, koju je pacijent stekao ranije u toku života. Broj CD4+T limfocita je veoma koristan parametar u diferencijalnoj dijagnozi plućnih infekcija. Bakterijske infekcije i plućna tuberkuloza su češće kod pacijenata sa višim brojem CD4+T limfocita. *Pneumocystis carinii* pneumonija se retko vidi kod pacijenata sa brojem CD4+T limfocita iznad 200/mm³. Pacijenti sa aspergilozom, *Mycobacterium avium* complex (MAC), ili citomegalovirusnom (CMV) infekcijom imaju veoma snižen broj CD4+T limfocita-najčešće manji od 50/mm³. Ipak, broj CD4+T limfocita iznad 200/mm³ ne isključuje dijagnozu plućne pneumocistoze, posebno u pacijenata sa orofaringealnom kandidijazom ili dugotrajnom febrilnošću. Razmatranje plućne tuberkuloze je od posebnog značaja kod pacijenata sa infekcijom pluća u kontekstu HIV infekcije. Iako se ređe sreće u industrijski razvijenim zemljama, tuberkuloza pluća je jedna od

najčešćih komplikacija u našoj zemlji. Promena učestalosti i spektra oportunističkih infekcija rezultat su primene efikasnih protokola profilakse za pojedine oportunističke infekcije i uvođenja kombinovane antiretrovirusne terapije. Uprkos činjenici da je primena kombinovane antiretrovirusne terapije dovela do dramatičnog pada morbiditeta i mortaliteta u toku HIV infekcije, oportunističke infekcije se i dalje javljaju, a faktori rizika za progresiju bolesti u toku antiretrovirusne terapije su do danas slabo definisani.

Ključne reči: plućne bolesti, HIV infekcija

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-anti-retrovirusne-terapije («highly-active-antiretroviral therapy, »HAART«), posebno protokola koji u sebi sadrže inhibitore proteaze (1,2).

Brojne postmortalne studije su pokazale da su pluća organ koji je oštećen u preko 90% pacijenata obolelih od AIDSa, uključujući veliki broj infektivnih (i oportunističkih i ne-oportunističkih) i neinfektivnih komplikacija (tabela 1 i tabela 2) (3,4). Ovako širok spektar oboljenja javlja se kao posledica poremećenih lokalnih i sistemskih odbrambenih mehanizama domaćina u prisustvu HIV-a (1,2).

Tabela 1. Infektivni uzročnici plućnih komplikacija

Bakterije	Gljivice	Paraziti	Virusi
<i>M. tuberculosis</i> <i>M. avium complex</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>S. aureus</i> <i>Klebsiella spp.</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Enterobacter spp</i> <i>Salmonella spp</i> <i>Legionella spp</i> <i>Nocardia asteroides</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>	<i>Pneumocystis carinii</i> <i>Cryptococcus neof.</i> <i>Histoplasma caps.</i> <i>Candida albicans</i> <i>Coccidioides immitis</i> <i>Aspergillus spp.</i>	<i>Toxoplasma gondii</i> <i>Cryptosporidium spp.</i> <i>Microsporidium spp.</i> <i>Leishmania spp.</i> <i>Strongyloides spp.</i>	<i>Citomegalovirus</i> <i>Herpes simplex virus</i> <i>Varicella zoster virus</i> <i>Epstein-Barr virus</i> <i>HHV-6</i> <i>JC virus</i> <i>RSV</i>

Imunologija pluća i HIV

Normalan imunski odgovor u plućnom tkivu podrazumeva udruženo dejstvo anatomskih barijera, mehaničkih mehanizama, brojnih hemijskih supstanci, imunoglobulina i ćelijskih

Tabela 2. Neinfektivni uzročnici respiratornih komplikacija

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

komponenti. Strani antigeni koji probiju lokalne mehanizme odbrane nailaze na makrofage i dve populacije cirkulišućih limfocita: T i B limfocite. Postoje dve određene subpopulacije T limfocita: CD4+T ćelije i CD8 citotoksični limfociti, čije su funkcije, interakcija i međusobni odnos veoma kompleksni. 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) (3). U odbrani organizma od patogena veoma je važna očuvana funkcija makrofaga, koji nastaju od monocita iz periferne krvi. Putem sekrecije citokina i prezentiranja antigena 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 nastaje od monocita iz periferne krvi a potom migrira do plućnog tkiva. Fagocitna sposobnost makrofaga je olakšana prisutnim opsoninima a smanjena u prisustvu hipoksije, duvana, intoksikacije etanolom i HIV-a (3,4).

Centralni imunološki događaji koji u toku HIV infekcije dovode do progresije bolesti u manifestan AIDS su 1. infekcija CD4+ ćelija HIV-om, posebno T limfocita i makrofaga; 2. rano i kontinuirano oštećenje funkcija CD4+ ćelija; i 3. opadanje broja CD4+T limfocita (5). Sva dosadašnja istraživanja imunskog odgovora u plućima ograničena su na ispitivanje ćelijskih populacija, bilo iz uzoraka plućnog tkiva, ili bronhoalveolarnog lavata, dobijenih u toku bronhoskopije. Na osnovu ispitivanja korelacije kliničkih parametara sa morfološkim i imunofenotipskim karakteristikama imunokompetentnih ćelija dobijenih bronhoalveolarnom lavezom i onih iz periferne krvi, ispostavilo se da je nizak nivo CD4+T ćelija u bronhoalveolarnom lavatu nezavisni loš prognostički faktor (6). 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 služe kao 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* (3,5).

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 imunске disregulacije i poliklonalne stimulacije. Pored povišenog nivoa cirkulišućih imunoglobulina postoji i funkcionalna hipogamaglobulinemija, odnosno smanjena sposobnost specifičnog humoralnog imunološkog odgovora 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 (3,5,7).

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 perifernoj krvi (1,2). Ovo je veoma važno, sa kliničkog aspekta, zbog diferencijalno dijagnostičkih razmatranja plućnih komplikacija. Naime, oportunističke infekcije obično počinju da se javljaju kada vrednost CD4+T limfocita padne ispod 200-300/ mm³. Infekcije izazvane patogenijim mikroorganizmima (*C. albicans*, *M. tuberculosis*, *Herpes simplex virus*) javiće se ranije u toku imunosupresije, dok su druge oportunističke infekcije znak već uznapredovale imunodeficijencije (*P. carinii*, *T. gondii*, *C. neoformans*, *CMV* itd.). Primarna profilaksa za određene oportunističke infekcije (*P. carinii*, *T. gondii*) se uvodi kod pacijenata čiji je broj CD4+T limfocita manji od 200/ mm³.(8).

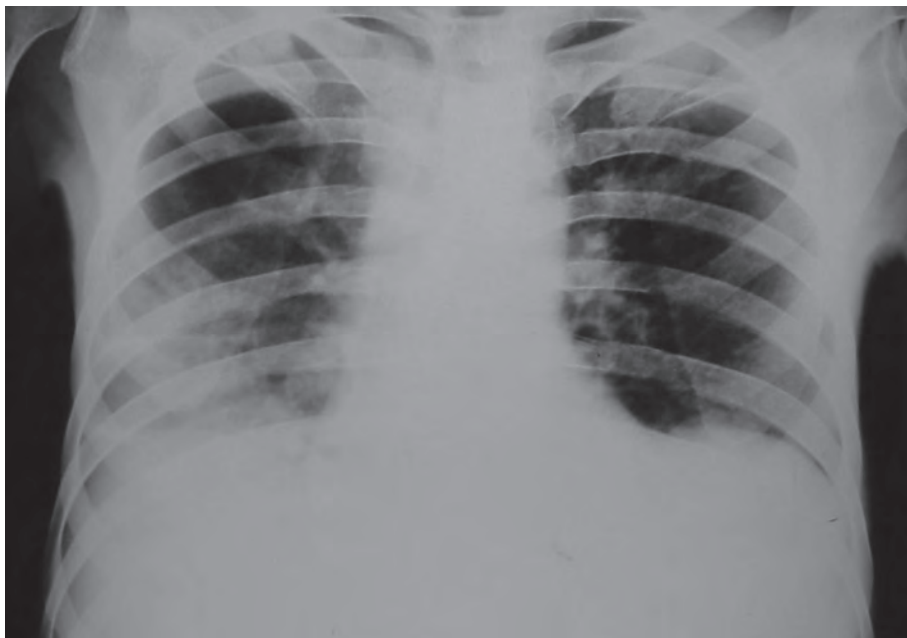
Bakterijske infekcije

Učestalost bakterijskih infekcija gornjih i donjih respiratornih puteva je znatno 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 u 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) (10).

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 su slične kao i kod HIV negativne populacije, 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 uočavanjem tipičnih simptoma, radiografijom paranazalnih šupljina, a nekada je neophodno ispitivanja dopuniti kompjuterizovanom tomografijom, pa i magnetnom rezonancom, posebno kada su zahvaćene etmoidalne i sfenoidalne sinusne šupljine, jer se one ne vizualiziraju standardnom radiografijom. Terapija je uobičajena, antibiotska, ali se lečenje produžava na oko 3 nedelje. (7,9,11).

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 equi* i *Nocardia asteroides* a stvarna učestalost plućnih infekcija sa *M.*

pneumoniae i *Legionella spp.* nije poznata u populaciji HIV-om inficiranih osoba.(1,7,9,11). Kod većine pacijenata klinički tok bolesti je akutan, sa visokom temperaturom, produktivnim kašljem, pleuritičnim bolom, dispnejom. Jedina značajna rezlika u prezentaciji pneumokokne pneumonije kod HIV-om inficiranih osoba u poređenju sa HIV negativnom populacijom je vrlo česta bakterijemija (u preko 60% pacijenata).(9). 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 u tih pacijenata je važno u diferencijalnoj dijagnozi razmotriti tuberkulozu pluća. U slučajevima prisutnih kavitacija treba sumnjati na *S. aureus*, *Klebsiella*-u, *R. equi*, *Nocardia*-u ili na mešovitu infekciju.(12,13). Intrahospitalne pneumonije kod HIV-om inficiranih pacijenata 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 bronhoalveolarnog lavata. Izolacija uzročnika je naročito važna sa aspekta neuspeha uobičajene empirijske antibiotske terapije, zbog mogućnosti izrade antibiograma.(9,11). Pokazano je od strane određenih autora (Mayer, 1993) da široka upotreba ko-trimoksazola u cilju redukcije *P. carinii* pneumonije (primarna profilaksa) doprinosi smanjenju učestalosti bakterijskih infekcija pluća. (9).



Slika 1. Bakterijska pneumonija

Tuberkuloza

Od svih do sada poznatih faktora rizika za reaktivaciju 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.(11). U poređenju sa generalnom populacijom HIV-om inficirane osobe su u 100 puta, a osobe sa AIDS-om u 200 puta većem riziku za infekciju tuberkuloze.(1). 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 bolesti. Takođe, aktivna tuberkuloza može ubrzati progresiju HIV infekcije jer dovodi do dodatne stimulacije ćelijskog imuniteta a HIV se replikuje u aktiviranim limfocitima. Ovakav biološki odnos dve infekcije doprinosi produblivanju imunosupresije.(11,14). Pored reaktivacije latentne infekcije, tuberkuloza može nastati i direktnom progresijom primoinfekcije, kao i progresijom egzogene reinfekcije.(14).

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 AIDSa, pored ostalih uvršćenih oportunističkih infekcija, kriterijum za AIDS je i plućna tuberkuloza, a do tada je bila samo ekstrapulmonalna.(10).

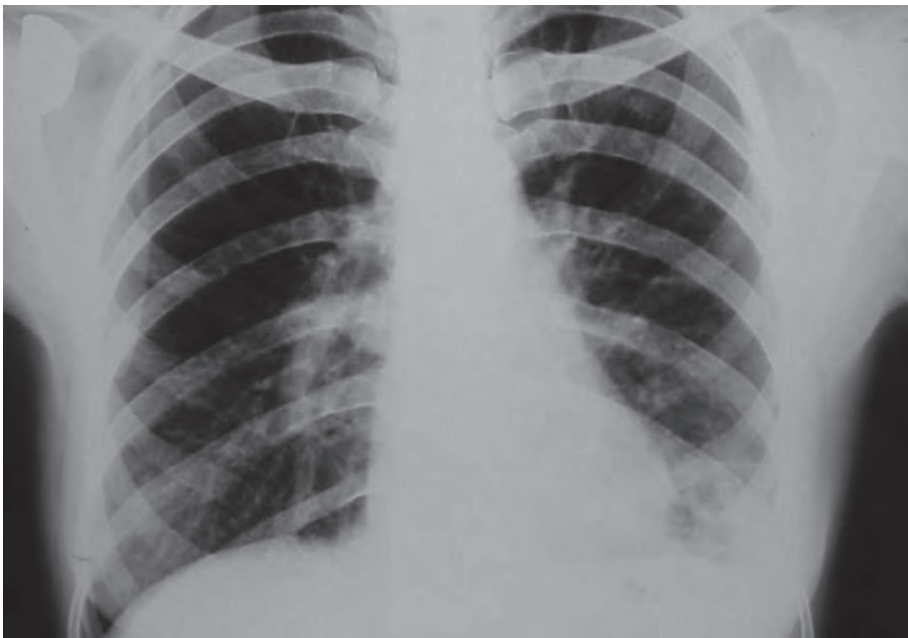
Kod osoba sa relativno očuvanim brojem CD4+T limfocita (preko 200/ mm³), odnosno očuvanim inflamatornim odgovorom klinička slika tuberkuloze će ličiti na postprimarnu tuberkulozu u HIV-om neinficiranih osoba, pa se mogu dijagnostikovati kavitarna plućna tuberkuloza ili eksudativni pleuritis. Kod HIV-om 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, kostna srž) a često se viđa i diseminovani tip infekcije.(1,11,14).

Klinički simptomi koji mogu pobuditi sumnju na tuberkulozu su povišena temperatura koja dugo traje, čak i nedeljama, bez značajnijeg poremećaja opšteg stanja pacijenta, noćno znojenje, gubitak apetita i gubitak telesne težine, produktivan kašalj. Bol u grudima može označavati afekciju parijetalne pleure sa ili bez prisutnog izliva. Dijagnoza mora biti precizno i brzo postavljena jer odlaganje započinjanja antituberkulozne terapije doprinosi povećanju morbiditeta, mortaliteta i širenja infekcije. Veoma često smo u kliničkoj praksi prinuđeni da empirijski započnemo antituberkuloznu terapiju.(14).

Prilikom razmatranja tuberkuloze kao moguće dijagnoze kod različitih patoloških radiografskih nalaza na plućima veoma je važno poznavati broj CD4+T limfocita kod pacijenta. Infiltracija gornjeg lobusa kao i kavitacije se češće viđaju kod pacijenata sa većim brojem CD4+T limfocita, dok se milijarne senke, infiltrati u srednjim, pa i donjim plućnim poljima, intratorakalna limfadenopatija viđaju u pacijenata sa nižim brojem CD4+T limfocita. U pacijenata sa podmaklom imunosupresijom radiografski nalaz na plućima može biti i uredan. Hilarna adenopatija, kavitacije i plućni izliv su veoma važni radiografski znaci tuberkulozne infekcije (slika 2 i slika 3) i veoma se retko viđaju u *P. carinii* pneumoniji. Apsolutni dokaz je

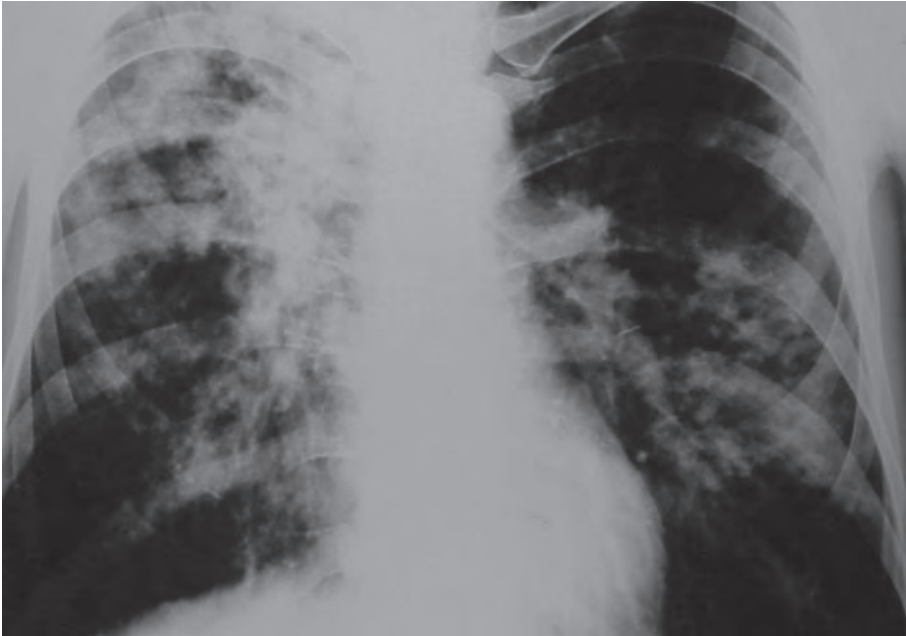
pozitivan nalaz acidorezistentnih bacila u sputumu, pozitivna kultura sputuma ili bronhoalveolarnog lavata, punktata limfne žlezde, bioptata jetre ili kostne srži. Dijagnoza se takođe može postaviti i histološkim pregledom pluća, pleure, limfnog čvora, jetre, kostne srži.(11,14),

Protokoli lečenja (tabela 3) koji se primenjuju u lečenju tuberkuloze kod HIV negativne populacije su isti kao i kod HIV-om inficiranih pacijenata . Dovoljno je da lečenje traje šest meseci. Primena novih lekova kao što su fluorokinoloni i rifabutin nije još uvek potisnula standardne principe lečenja. Veliki interes istraživača je pobudio problem pojave multi-rezistentne tuberkuloze (multi drug resistant- MDR-TB), koja se prvo pojavila u SAD, a potom i u mnogim evropskim zemljama, pa i 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.(16). Konkomitantna primena »visoko aktivne antiretrovirusne terapije- HAART« i antituberkulozne terapije stvara dodatne, komplikovane i još nedovoljno ispitane probleme. Specifična imunska rekonstitucija, koja se postiže ovom savremenom kombinovanom antiretrovirusnom terapijom, povećava 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 pravilnim vremenskim razmacima, čest je slučaj da se suočavamo sa nepravilnim uzimanjem od strane pacijenta i potom nepovoljnim ishodom lečenja, kao i pojavom problema rezistencije. Danas su već dobro poznate brojne interakcije među lekovima, pa tako, na primer, primena



Slika 2. Plućna tuberkuloza

proteaznih inhibitora povećava koncentraciju rifampicina i rifabutina. Ovo dovodi do većeg rizika toksičnosti lekova, a dobro je poznata činjenica da je rizik od toksičnosti lekova inače veći u HIV-om inficiranoj populaciji. (11).



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 HIV-om inficiranih 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 čak i povoljan terapijski odgovor prognoza kod ovakvih pacijenata je uglavnom veoma loša. (17).

Pneumocystis carinii pneumonija

Uspešna primena primarne profilakse, kao i uvođenje »visoko aktivne antiretrovirusne terapije-HAART« značajno su redukovali incidencu *P. carinii* pneumonije.(1). Uprkos tome, ova plućna komplikacija je i dalje jedna od najznačajnijih oportunističkih infekcija u toku HIV infekcije, a u posebno velikom riziku su pacijenti kojima je nepoznat njihov 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, seboroični dermatitis ili »hairy leukoplakia«, što je činjenica od velikog značaja u rutinskoj kliničkoj praksi iz dva razloga: 1. kod svih pacijenata koji imaju »minor« oportunističke infekcije i nejasnu

pneumoniju treba razmatrati *P. carinii* pneumoniju kao moguću dijagnozu i 2. kod svih pacijenata HIV-om inficiranih sa znacima »minor« oportunističkih infekcija, bez obzira na broj CD4+T limfocita treba započeti primarnu profilaksu kao i savetovati uvođenje »visoko aktivne antiretrovirusne terapije-HAART«.(1,4,11).

Većina ljudi je još od detinjstva (uzrast pre 4 godine) latentno inficirana pneumocistom ali za razliku od HIV-om inficiranih osoba, kod imunokompetentnih osoba nikada ne dolazi do reaktivacije ove infekcije. Nije sa sigurnošću utvrđen značaj reinfekcije.(4). Interhumani prenos infekcije nije još uvek jasno definisan i za sada se ne preporučuje izolacija pacijenata obolelih od *P. carinii* pneumonije od drugih imunosuprimiranih osoba. (18).

Do nedavno je *P. carinii* smatrana protozoon, 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.(18,19).

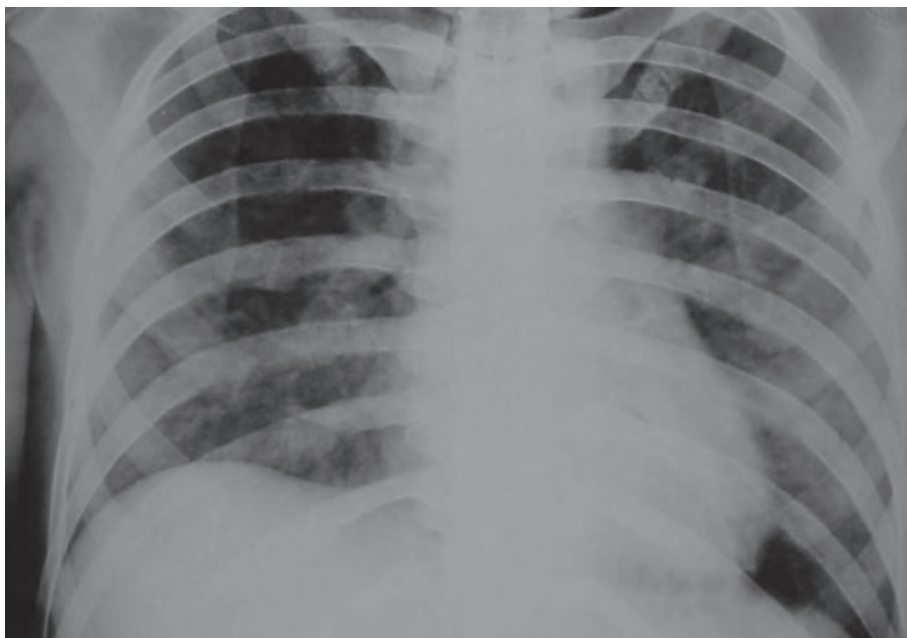
Gubitak imunskog nadzora nad pneumocistom dovodi do njene značajnije proliferacije u alveolarnom prostoru, vezivanja za alveolarne ćelije tipa I , a potom i oštećenja tih ćelija. Gubitak ovih ćelija dovodi do povećanja propustljivosti alveolarno-kapilarne membrane, eksudacije tečnosti u alveolarni prostor, poremećaja surfaktanata i do intrapulmonalnog šanta krvi, sa posledičnim smanjenjem plućne elastičnosti (komplijanse).(11).

Klinički tok ove infekcije je često indolentan, pa tako konstitucionalni simptomi kao što su temperatura, znojenje, gubitak 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 udruženu bakterijsku infekciju.(4,18,19).

U ranoj fazi bolesti radiografski nalaz na plućima je često normalan, a kasnije se javlja bilateralni difuzni intersticijalni infiltrat (slika4). Dalji spontani razvoj dovodi do konfluentnog zasenčenja alveolarnog tipa . Neuobičajena je radiografska slika lobarne konsolidacije, kavitacija, pneumatokele, atelektaze ili nodularnih senki. Hilarna limfadenopatija i pleuralni izliv nisu odlike *P. carinii* pneumonije i najčešće su znak truberkuoze u našem podneblju. (12,13). 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 (4). 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 je neophodna etiološka ili histološka potvrda. Indukcija sputuma je neagresivna, veoma jednostavna tehnika za dobijanje dovoljne količine sputuma i ima osetljivost oko 90%.(4,11). Međutim, većina autora ipak snatra da je neophodno uraditi bronhoskopiju sa bronhoalveolarnom lavažom (BAL), čija je osetljivost i do 95%, ili transbronhijalnu biopsiju (TBB) sa oko 97% pouzdanosti, prevashodno zbog mogućih propusta konkomitantnih infekcija (tuberkuoza, kriptokokoza, bakterijske infekcije). U jednoj studiji primenom obe metode (bronhoskopija sa BAL i TBB) osetljivost je bila čak 100%, ali ipak treba imati na umu da TBB nosi rizik od pneumotoraksa i krvavljenja. (1,11,19).

Za lečenje *P. carinii* pneumonije dostupno je nekoliko terapijskih protokola. Terapija izbora (tabela 3) je primena ko-trimoksazola (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 oko 50% pacijenata će imati ozbiljnije neželjene reakcije na navedeni lek (supresija kostne srži, ospa, febrilnost, hepatitis, nefrotoksičnost) ali ipak više od 2/3 pacijenta uspešno će dovršiti lečenje. Alternativna terapija kod pacijenata koji su preosetljivi na ko-trimoksazol podrazumeva primenu pentamidina ili klindamicina sa primakvinom, ili trimetoprima sa dapsonom, ili retko 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 < 9 kPa) 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 60%. (4,11).

Primarna profilaksa podrazumeva prevenciju prve epizode *P. carinii* pneumonije, a sekundarna profilaksa podrazumeva prevenciju nakon uspešno završenog lečenja *P. carinii* pneumonije. Najbolji rezultati se postižu primenom ko-trimoksazola, koji je ujedno dobra profilaksa i za toksoplazmozu i bakterijske infekcije. U pacijenata koji su preosetljivi na ovaj lek postoje alternative. Apsolutna indikacija za uvođenje profilakse je broj CD4+T limfocita



Slika 4. *P. carinii* pneumonija

manji od $200/ \text{mm}^3$, kao i pojava »minor« oportunističkih infekcija«. (18). Upotreba »visoko aktivne antiretrovirusne terapije-HAART« omogućila je svojim uticajem na imunsku rekonstituciju bezbedno prekidanje kako primarne, tako i sekundarne profilakse kod pacijenata kod kojih se broj CD4+T limfocita popeo iznad $200/ \text{mm}^3$, što potvrđuju i naša iskustva. (1,11).

Ostale gljivične infekcije

Učestalost pojave gljivičnih infekcija u HIV-om inficiranoj populaciji varira u zavisnosti od endemičnog područja. Tako se na primer infekcije sa *Aspergillus fumigatus*, *histoplasma capsulatum*, *coccidioides immitis* sreću u pojedinima zemljama SAD i Africi, a *cryptococcus neoformans* i u Evropi. (1,22).

Aspergiloza se u toku HIV infekcije javlja u podmaklim fazama bolesti kod teško imunosuprimiranih pacijenata. Klinički simptomi su uporan, nepruduktivan kašalj, povišena temperatura, dispneja, 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 alternativa je itrakonazol. Prognoza je veoma loša, srednje preživljavanje posle postavljene dijagnoze plućne aspergiloze je oko 3 meseca. (22).

Histoplazmoza se u HIV-om inficiranoj 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 doživotnom terapijom održavanja sa itrakonazolom ili flukonazolom. (1,22).

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 u oko 4 do 10% pacijenata. U okviru diseminovane kriptokokne infekcije pluća su zahvaćena u oko 30 do 40% pacijenata. Najčešći simptomi su povišena temperatura, kašalj, dispneja i retko, hemoptizije. (11,22). Radiografski nalaz teško diferencira kriptokoknu pneumoniju od drugih gljivičnih infekcija pluća pa se tako mogu videti lokalizovani infiltrati, nodularni infiltrati sa ili bez kavitacija, difuzni intersticijalni infiltrati, a ređe pleuralni izliv i milijarni tip senki. (12,13). 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 profilaksa sa flukonazolom, mada je pokazano da kod pacijenata kod kojih je postiguta uspešna imunska rekonstitucija primenom »visoko aktivne antiretrovirusne

terapije- HAART« je moguće bezbedno ukinuti ovu profilaksu ukoliko je broj CD4+T limfocita iznad 200/ mm³.

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, u pacijenata sa izraženom imunosupresijom, koji imaju broj CD4+T limfocita manji od 100/ mm³. Klinički simptomi, kao i radiografski nalaz na plućima su veoma slični *P. carinii* pneumoniji (21).

Virusne pneumonije

Od svih virusnih infekcija pluća citomegalovirusna (CMV) pneumonija ima najveći klinički značaj. Reaktivacija ove latentne infekcije najčešće se javlja u formi CMV horio-retinitisa, CMV ezofagitisa i/ili kolitisa ili infekcije CNSa, uglavnom u stadijumu poodmakle imunodeficijencije (CD4+T limfociti <50/ mm³). 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 etiološki uzročnik , onda su to kriterijumi za CMV pneumoniju. Klinički tok i radiografski nalaz podseća na *P. carinii* pneumoniju. Lečenje CMV pneumonije (tabela 3) se može sprovesti monoterapijom ganciklovirom ili foskarnetom, ili kombinacijom oba leka.(1,11).

Tabela 3. Terapija plućnih oportunističkih infekcija

Uzročnik	Lek izbora/doza	Alternativna terapija	Dužina lečenja
<i>Pneumocystis carinii</i>	TMP/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
<i>C. neoformans</i>	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

Uzročnik	Lek izbora/doza	Alternativna terapija	Dužina lečenja
M. tuberculosis	INH 300-400 mg/dan (+ vit B6 25mg) + RMP 600 mg/dan + PZA 15-25 mg/kg/dan +/- EMB 15 mg/kg/dan	lekovi drugog reda: etionamid cikloserin fluorokinoloni	6-9 meseci 6-9 meseci 2 meseca 2 meseca
M. avium complex	klaritromicin 500mg/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 60mg/kg/8h ili ganciklovir 5mg/kg/12h i.v.	foskarnet + ganciklovir	2-3 nedelje 2-3 nedelje

Neinfektivne plućne komplikacije

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

Pulmonarna limfoidna hiperplazija (PLH) je fokalna a limfocitni intersticijalni pneumonitis (LIP) difuzna limfocitna infiltrativna bolest pluća. LIP je mnogo češća klinička manifestacija HIV infekcije u pedijatrijskoj populaciji nego u odraslih. Dijagnoza LIP se često postavi rutinskom radiografijom pluća u 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*-ovim virusom (EBV). Klinički, bolest se manifestuje progresivnim i postepenim razvojem kašlja, dispneje, a česta je i generalizovana limfadenopatija, hepatosplenomegalija i parotidno bubrenje.(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 zidovudina i pronisona. Prognoza je uglavnom dobra. (22).

Oportunistički tumori

Kaposi-jev sarkom (KS) je najčešći oportunistički tumor u HIV-om inficiranoj populaciji, 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 medijastinalne limfne žlezde. Simptomi bolesti su progresivna dispneja, kašalj, ređe hemoptizije a radiografski nalaz može otkriti bilateralni intersticijalni infiltrat, multipla nodularna zasnčenja ili fokalnu alveolarnu infiltraciju. Definitivna dijagnoza postavlja se transbronhijalnom biopsijom. Prognoza visceralnih formi KS, pa i plućne forme je loša, srednje vreme preživljavanja je manje od šest meseci. Terapijske opcije su primena hemioterapije i radioterapije, a postoje prikazi o dramatičnom poboljšanju plućnih formi KS nakon uvođenja »visko-aktivne-antiretrovirusne terapije-HAART. (23,24).

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 u HIV-om inficiranoj populaciji.(23,24).

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 Livingstone. New York, 2000:415-1426.
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. Zumla A.,Rowland-Jones S. and McMichael A. Lung immunology and HIV U:Zumla A.,Johnsori M., Miller R. ed. AIDS and Respiratory Medicine. London:Champan& Hall Medicine, 1997: 15-41.
4. 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.
5. Staprans SI., Feinberg MB., Natural History and Immunopathogenesis of HIV-1 Disease U: Sande MA., Volberding PA., ed: The Medical Management of AIDS 5th Edition. Philadelphia. W.B. Saunders Company, A Division of Harcourt &Company, 1997: 29-57.
6. 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.

7. Zurlo JJ. , Lane HC. Other bacterial infections. U: DeVita VT., Hellman S., Rosenberg SA. ed. AIDS. Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention. 4th Edition. Lippincott-Raven Publishers., Philadelphia, 1997: 259-266.
8. Crowe SM., Carlin JB., Karen IS., Lucas RC., Hoy JF.: Predictive value of CD4 lymphocyte numbers for the development of opportunistic infections and malignances in HIV-infected persons. *J Acquir Immune Defic Syndr.*,1991: 4 , 770-776.
9. Gilks CF. Acute bacterial infections U:Zumla A.,Johnson M., Miller R., ed. AIDS and respiratory medicine. Chapman&Hall Medical, London,1997: 235-251.
10. CDC: Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR*, 1993: 41 (RR-17), 1-19.
11. Jevtović Đ. , : Terapijski pristup respiratornim komplikacijama HIV infekcije. U: Varagić V.,Stevanović M., ured. Farmakoterapija u pulmologiji. 2. izdanje. Beograd: Elit Medica, 1998: .332-352.
12. Goodman PC., : The chest film in AIDS. U: Sande MA., Volberding PA., ed. The medical menagement of AIDS 4th Edition . W.B., Saunders and Company Philadelphia, 1995: 592-613.
13. Armstrong P., Dee P. Radiology of the lung in AIDS U: Zumla A., Johnson M., Miller R., ed. AIDS and respiratory medicine. Chapman&Hall Medical, London, 1997: .41-59.
14. Malin AS. and De Cock KM. Clinical aspects of adult tuberculosis in HIV-infected patients U: Zumla A., Johnson M., Miller R., ed. AIDS and respiratory medicine. Chapman&Hall Medical, London, 1997: 143-153.
15. Antonucci G., Girardi E., Raviglione MC. et al.: Risk Factors for Tuberculosis in HIV Infected Persons: a Prospective Cohort Study. *JAMA*, 1995: 274: 143-148.
16. Salomon N., Perlman DC., Friedman P., Buchstein S., Kreiswirth BN., Mildvan D.: Predictors and outcome of multi-drug-resistant tuberculosis. *Clin Inf. Dis*, 1995, 21, 1245-1252.
17. Pozniak A.: Atypical mycobacteria in AIDS. U: Zumla A., Johnson M., Miller R., ed. AIDS and respiratory medicine. Chapman&Hall Medical, London, 1997: 199-235.
18. Lipman MCI.,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.
19. Miller R., HIV- associated respiratory diseases. *Lancet*, 1996, 348, 307-312.
20. Saag MS., Cryptococcosis and other fungal infections (histoplasmosis, coccidioidomycosis). U: Sande MA., Volberding PA. ed. The medical management of AIDS. 4th Edition W.B. Saunders and Company Philadelphia, 1995, 437-459.
21. Peters BS., Parasitic pulmonary infections, U: Zumla A., Johnson M., Miller R., ed. AIDS and respiratory medicine. Chapman&Hall Medical, London, 1997, 277-283.
22. Salemović D., Oboljenja pluća kod dece inficirane virusom humane imunodeficijencije U:Pešić V., Varagić V., Prostran M., Rončević N. ured. Farmakoterapija u dečjoj pulmologiji. 1. izdanje. Beograd: Grafo Žig, 2000: 295-303.

23. 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. 4th Edition. Lippincott-Raven Publishers., Philadelphia, 1997, 405-421.
24. 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. 4th Edition. Lippincott-Raven Publishers., Philadelphia, 1997: 321-330.

GASTROINTESTINALNE I HEPATOBILIJARNE MANIFESTACIJE HIV INFEKCIJE

Doc. dr Đorđe Jevtović, dr Dubravka Salemović

*Klinički centar Srbije. Institut za infektivne i tropske bolesti, Centar za HIV/AIDS,
Bulevar JNA 16, Beograd*

GASTROINTESTINAL AND HEPATOBILIARY MANIFESTATIONS OF HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS INFECTION

Doc. dr Đorđe Jevtović, dr Dubravka Salemović

*Clinical Centre of Serbia. Institute of Infectious and Tropical Diseases. Centre for HIV/AIDS,
Bulevar JNA 16, Belgrade*

ABSTRACT:

Diseases of the gastrointestinal (GI) system frequently complicate human immunodeficiency virus (HIV) infection and mark its progression to the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). About 50% of all patients have GI manifestations with consequent morbidity and sometimes mortality. HIV infection can affect the entire GI tract and the hepatobiliary system. The major GI disorders in HIV infection and AIDS are diarrhea, weight loss, swallowing disturbance and abdominal pain. GI disease is caused by opportunistic infections, aggressive tumours and direct HIV effects on the gut. Many HIV-related GI diseases, such as *Candida* esophagitis, biliary cryptosporidiosis, and cytomegaloviral colitis, represent opportunistic infections that are the result of advanced immunosuppression. Other GI processes, such as chronic viral hepatitis and HIV-related medication toxicity, may occur at any stage of HIV disease. Some of GI signs and symptoms, such as weight loss, dysphagia, anorexia, and diarrhea, are almost universally found at some point in the course of the disease among patients with AIDS. Other GI signs and symptoms, such as odynophagia, hemorrhage, jaundice, or abdominal pain, are infrequent but important manifestations of AIDS-related conditions. Although some of these GI manifestations (weight loss, anorexia, large volume diarrhea) are often difficult to diagnose and treat specifically, many other manifestations of HIV infection, particularly those in the esophagus, liver, biliary tract, and rectosigmoid, can be expeditiously evaluated, definitively diagnosed, and specifically treated.

Key words: gastrointestinal and hepatobiliary disease, HIV infection, AIDS.

SAŽETAK: Oboljenja gastrointestinalnog (GI) trakta često komplikuju infekciju virusom humane imunodeficijencije (HIV) i označavaju progresiju bolesti u AIDS. Oko 50% pacijenata imaju neku od GI manifestacija, sa značajnom stopom mortaliteta. HIV može da ošteti sve delove GI trakta, kao i hepatobilijarni sistem. Glavni GI poremećaji u toku HIV infekcije su dijareja, gubitak težine, poremećaji gutanja i bol u trbuhu. GI oboljenja su uzrokovana oportunističkim infekcijama, oportunističkim tumorima ili direktnim dejstvom HIV-a. Mnoga od GI oboljenja, kao što su kandidijaza jednjaka, bilijarna kriptosporidioza i citomegalovirusni kolitis se javljaju u stadijumima podmakle imunosupresije. Druga, kao što su hronični virusni hepatitis ili stanja uzrokovana toksičnošću lekova mogu se javiti u bilo kom stadijumu bolesti. Neki od GI simptoma i znakova, kao što su, disfagija, anoreksija i dijareja, će se javiti u toku bolesti kod najvećeg broja. Drugi GI znaci i simptomi, kao što su odinofagija, krvavljenje, žutica ili bol u abdomenu su ređe, ali važne manifestacije određenih stanja. Iako je za neka od ovih GI stanja (gubitak težine, anoreksija, profuzni prolivi) teško definisati etiološki uzročnik i lečiti ga, za mnoga druga stanja, naročito oboljenja jednjaka, jetre, bilijarnog trakta i rektosigmoidnog dela creva postoje precizni dijagnostički kriterijumi i efikasan tretman.

Cljučne reči: gastrointestinalna i hepatobilijarna oboljenja, HIV infekcija, AIDS.

Infekcija virusom humane imunodeficijencije (HIV) je povezana sa širokim spektrom kliničkih manifestacija koje su posledice afekcije gastrointestinalnog (GI) trakta, a do kojih može doći učešćem više različitih patogenetskih mehanizama, pojedinačno i/ili simultano. Zajednički imenitelj ovih patogenetskih mehanizama je sistemska imunodeficijencija, ali i poremećaj imunološke reaktivnosti na nivou sluznice GI trakta, nastale u okviru globalnog poremećaja “mukozne imunosti” kod HIV-om izazvane imunodeficijencije (1, 2). 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 imunosupresije, 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-dijagnostička razmatranja mogućih uzročnika i terapijski pristup.

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

OPORTUNISTIČKE INFEKCIJE	
Paraziti	
Kriptosporidijaza	hepatitis B
Mikrosporidijaza	hepatitis D
Izosporijaza	hepatitis C
Đardijaza	
Amebijaza	
Gljivice	Bakterije
Kandidijaza	Salmoneloza
Histoplazmoza	Šigeloza
Kriptokokoza	Kampilobakterioza
	Helikobakterioza
	Mikobakterioze
	C. difficile
Virusi	OPORTUNISTIČKI TUMORI
Citomegalovirus	Kaposi-jev sarkom
Herpes simpleks virus	Non-Hodgkin-ov limfom
HIV	Karcinom skvamoznih ćelija
Adenovirus	
Epstein-Barr-ov virus	
humani papiloma virusi	HIV ENTEROPATIJA

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 istovremenom afekcijom različitih nivoa GI trakta: oportunističke infekcije i tumori GI trakta i primarna HIV enteropatija (1-4). Različiti patogenetski mehanizmi mogu dovesti do sličnih kliničkih, organ-specifičnih manifestacija (1-4). Najčešće gastrointestinalne manifestacije, uporna i obilna dijareja, praćena anoreksijom i gubitkom u težini, obično predstavljaju najteži diferencijalno dijagnostički izazov za lekara praktičara (1-5). 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 su mnogo 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 HIV-om izazvane imunodeficijencije i zbog toga imaju vrlo važan dijagnostički i prognostički značaj (6, 7, 8). Dijagnoza neke od oralnih pokazatelja imunodeficijencije kod predhodno 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 (7). Tako je, prema našim kliničkim istraživanjima i istraživanjima drugih autora, srednje preživljavanje od pojave orofaringealne kandidijaze i/ili "hairy" leukoplakije, u eri pre primene visoko-aktivne antiretrovirusne terapije, bilo oko 3 godine (6, 7, 8). U toku jednog relativno dugog razdoblja u razvoju strategije lečenje HIV infekcije, prevladavalo je mišljenje da je upravo pojava oralnih pokazatelja klinički manifestne imunodeficijencije optimalno vreme za započinjanje anti-retrovirusne terapije i hemoprofilakse oportunističkih infekcija (7, 8).

Orofaringealna kandidijaza. Orofaringealna kandidijaza je često asimptomatska, zbog čega je posebno važan detaljni pregled usne duplje i ždrela uz dobro osvetljenje. Kod nekih pacijenata je kandidijaza usne duplje 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 ždrele. Ovaj, pseudomembranozni tip (klinički oblik) orofaringealne kandidijaze se najčešće sreće i najlakše ga je prepoznati (6). Subtilnije kliničke forme oralne kandidijaze obično zadaju veće dijagnostičke poteškoće, a važno ih je na vreme uočiti, budući da imaju isti prognostički značaj kao i lako prepoznatljivi psudomembranozni oblik (6, 8). 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 angularni heilitis (6). 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 pitanju (6). Iako 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 (6, 9).

Lečenje kandidijaze usne duplje i ždrela, bar u početku, ne predstavlja veći terapijski problem. Topični anti-gljivični preparati, kao nistatin i mikonazol oralni gel, obično nisu dovoljni, ili dovode do samo prolaznog poboljšanja (6). Efikasna je peroralna primena ketokonazola u dozi od 200-400mg dnevno (4, 10, 17). 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 itraconazola u dozi od 100mg na 12h, ili još bolje, flukonazola peroralno ili intravenski (10, 11). Potrebna dnevna doza flukonazola varira od 100-400mg, ređe i 800mg, u zavisnosti od razvoja rezistencije (11). Nažalost, posle ekstenzivne upotrebe flukonazola, neophodno je, ponekad, primeniti i amfotericin B i.v., posebno kada je izražena i kandidijaza jednjaka (10).

Gingivitis i periodontitis. Akutni nekrotizirajući ulcerativni gingivitis, kao i agresivni periodontitis se često sreću kod obolelih od AIDS-a (6). 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) (6).

Herpes virusne infekcije. Vezikule koje brzo egzulcerišu, na nepcu i jeziku, sa ili bez znakova labijalnog herpesa, česte su mukokutane kliničke manifestacije reaktivacije latentne herpes simpleks virusne (HSV) infekcije u sklopu HIV-om izazvane imunodeficijencije (6, 12). S druge strane, primoinfekcija HSV-om može imati teži i produženi tok kod dece sa HIV infekcijom (6, 12). Dijagnoza se potvrđuje izolacijom HSV-a iz lezije. Step en imunosupresije 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 se dobar terapijski odgovor postiže primenom peroralnog aciklovira u dozi od 400mg na 8h. Alternativna terapija je foskarnet, u slučaju rezistencije HSV-a na aciklovir (10, 12). 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 (13).

Kod oralno-facijalnog zoster a vezikulozne i ulcerativne lezije prate tok jedne ili više grana trigeminalnog nerva, sa jedne strane, uz moguću afekciju facijalnog nerva (Ramsey Hunt-ov sindrom) (6). Slično kao i kod HSV infekcije, ulcerativne lezije mogu biti ekstenzivne i dugotrajne, posebno u slučaju teške imunosupresije (6). Tada je indikovana terapija visokim peroralnim dozama aciklovira (4g/dan u 5 pojedinačnih doza) (12).

Reaktivacija Epstein-Barr virusa (EBV) daje vrlo karakteristične oralne lezije u sklopu HIV-om izazvane imunodeficijencije. U pitanju je „hairy leukoplakia“ (vlasasta ili čupasta leukoplakija), prvi put otkrivena kao klinički entitet u toku HIV infekcije, da bi kasnije bila opisana i kod drugih stečenih imunodeficijencija (posle transplantacija) (6). Tipične lezije su na bočnim staranama 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 (4, 6). 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 (6). Histološki, u pitanju je hiperplazija epitela sa zadebljanjem parakeratinskog sloja, a EBV je identifikovan u epitelnim ćelijama. Ova leukoplakija nije premaligna lezija (6). Za sada nije jasno da li EBV dospeva pljuvačkom do epitelih ćelija, ili putem inficiranih B limfocita koji infiltrišu epitel, ili su, pak, ovim virusom latentno inficirane ćelije bazalnog sloja epitela (6). 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 (6, 8). Vlasasta leukoplakija je obično asimptomatska, pa terapija najčešće nije potrebna (6). Ukoliko izaziva smetnje, onda se savetuje lečenje visokim peroralnim dozama aciklovira (6). 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-retrovirusnom 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 (14). Tako se kod nekih pacijenata registruje povlačenje vlasaste leukoplakije, već posle nekoliko nedelja lečenja, pa i povlačenje orofaringealne kandidijaze.

Kod HIV-om inficiranih osoba se povremeno viđaju i oralne lezije uzrokovane humanim papiloma virusom (HPV) - bradavice, ponekad karfiolsatog izgleda (5). Lečenje je hirurškom ekscizijom.

Idiopatske orofaringealne ulceracije. Rekurentne aftozne ulceracije u ustima i hipofaringsu, veličine do 1cm, ponekad vrlo duboke i bolne, često se javljaju kod HIV-om inficiranih osoba. Nejasna je etiologije ovih lezija, a histološka slika otkriva samo nespecifično zapaljenje. Topična primena kortikosteroida je obično efikasna i dovodi do zalečenja, no ponekad je potrebna i kratkotrajna sistemska kortikosteroidna terapija, ili anti-inflamatorna terapija talidomidom (15). Ekstenzivne solitarne ulceracije u hipofaringsu bi uvek trebalo diferencijalno-dijagnostički razmatrati u smislu limfoma (6, 16).

Maligne bolesti usne duplje i ždrela. U sklopu HIV-om izazvane imunodeficijencije su česte i oralne manifestacije diseminovanog Kapošijevog sarkoma (KS); retko će se oralne lezije javiti kao primarne (6). 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. 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 (6).

HIV infekcija je povezana sa povećanom učestalosti ekstranodularnog non-Hodgkin-ov limfoma (NHL), visokog stepena maligne alteracije, sa posebnom predilekcijom lokalizacije u GI traktu i centralnom nervnom sistemu (16). Lezije u usnoj duplji i hipofaringsu su relativno česte, mogu biti u vidu zadabljavanja -otoka gingivalne, ili sluznice nekog drugog dela usne duplje, ili su u pitanju bolne ulcerativne lezije najčešće praćene "B" simptomima (6, 16).

JEDNJAK I ŽELUDAC

Širok je spektar patofizioloških zbivanja koja mogu da dovedu do ezofagusnih - od infekcija do oportunističkih tumora (2, 4). 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 (2, 4). Simptomatologijom dominiraju disfagija i odinofagija, kao i retrosternalni bol, sa malo diferencijalno dijagnostičkih razlika u odnosu na različite uzročnike ezofagitisa (2, 4, 14). Najčešća je kandidijaza jednjaka, koja se, po pravilu javlja kada apsolutni broj CD4+ limfocita padne ispod 200/mm³ i obično kod osoba koje su predhodno već neko vreme imale upornu orofaringealnu kandidijazu. Topična antigljivična terapija orofaringealne kandidijaze može da ublaži orofaringealne simptome, ali ne i da prevenira razvoj kandidijaze jednjaka. Zbog toga je sistemski antigljivična terapija mnogo pouzdanija. Ređe se kandidijaza jednjaka javlja u odsustvu orofaringealne kandidijaze. Definitivna dijagnoza zahteva ezofagoskopiju koja otkriva pseudomembranozne naslage na sluzokoži jednjaka i histološku potvrdu invazivnih pseudomicela (2, 4, 17). Ipak ova invazivna dijagnostička metoda najčešće nije potrebna. Preporučuje se empirijska sistemski antigljivična terapija kod svih pacijenata sa orofaringealnom kandidijazom i disfagijom/odinofagijom (2, 4). 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 antigljivične lekove, indikovana je endoskopija (2, 4, 17). Dioferencijalno dijagnostičko razmatranje uključuje ponajpre citomegalovirusni i herpesni ezofagitis.

Virusni ezofagitis su češće praćeni retrosternalnim 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 citomegalovirusnog ezofagitisa može postići poboljšanje i.v. terapijom ganciklovikom, česti su recidivi, a slično je i sa herpesnim ezofagitisom, kod koga se koristi aciklovir dat peroralno ili i.v. Kod slučajeva rezistentnih na ove lekove vredi pokušati sa foskarnetom i.v. (10, 12).

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* se ponekad dijagnostikuju kod obolelih od AIDS, no relativno mala učestalost ove infekcije se tumači čestim uzimanjem antibiotika u toku HIV infekcije (2). Iako je kontroveržno 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 (18, 19). Naime, u terminalnoj fazi bolesti je ahlorhidrija češća, kao odlika gladovanja, sistemskih infekcija i "wasting syndrome"-a (18). S druge strane, do dispeptičnih tegoba može dovesti prekomerna upotreba nesteroidnih antireumatika, tako česta kod obolelih od AIDS-a (2). Diseminovane oportunističke infekcije, kao što su CMV i neke atipične

mikobakterije, mogu zahvatiti i želudac (2, 4). Non-Hodgkin-ov limfom može da zahvati antrum, uz druge multifokalne lezije u GI traktu (2, 4). Diseminovani Kaposi-jev sarkom može da zahvati želudac, kada su promene u submukozi i mogu biti asimptomatske. No, može doći do razvoja opstrukcije, ili ulceracija sa krvarenjem i perforacijom (2, 4). Doboka submukozna lokalizacija lezija ih čini nedostupnim biopsiji (2, 4).

DIJAREJA

Hronična dijareja je jedan od najznačajnijih faktora morbiditeta i mortaliteta u toku AIDS-a i javlja se kod 1/3 - 1/2 obolelih (2, 4, 18). Kod većine pacijenata sa dijarejom upornim traganjem se može otkriti najverovatniji etiološki uzročnik, dok su kod preostalih odgovorni, HIV *per se*, neki još uvek neidentifikovani entoropatogeni mikroorganizmi, ili neki drugi patogenetski mehanizmi (18). Tako je kod nekih pacijenata sa hroničnom dijarejom postignut povoljan efekat primenom dijete bez glutena (18). Od infektivnih uzočnika najznačajnije su protozoe i CMV (2, 4, 18).

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 konkomitantne sistemske infekcije, nego simptom povezan sa dijarejom. U ovakvim slučajevima se najčešće mogu identifikovati kriptosporidijum, izospora, ili mikrosporidije kao etiološki uzročnici (2, 4, 18, 17). Za sada je nedovoljno jasna patogeneza protozoalnih dijareja (18). Na nivou istestinalnih ćelija se zapaža oskudna tkivna reakcija u slučaju mikrosporidijoze, dok kriptosporidijozu prati umerena atrofija vilusa, kriptni apscesi i apoptoza (18); vilusna atrofija nikada nije tako teška kao kod tropskog sprua (18). Ovo bi moglo da ukazuje na patogenetsku ulogu enterotoksina, iako za sada ima malo dokaza za hipotezu o sekretornom mehanizmu dijareje (18). Iako bi povećana adherencija bakterija zbog ahlorhidrije i "overgrowth"-a bakterija, mogli delimično da objasne patogenezu vilusne atrofije, povećane crevne propustljivosti i povećanog inflamatornog odgovora (povećana sekrecija citokina), malo je dokaza u i prilog ove hipoteze; čak neka istraživanja nisu pokazala "overgrowth" bakterija u jejunumu obolelih od AIDS-a (2, 4, 18). Ćardijaza nije praćena vilusnom atrofijom i malapsorpcijom, kao ni CMV infekcija, kod koje se patogenetski proces odvija u lamini propriji (2, 4, 18). Malapsorpcija ugljenih hidrata, koja postoji i kod HIV-om inficiranih bez dijareje, pogoršava se sa razvojem protozoalnih crevnih infekcija (18). 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 aktivnošću makrofaga u indukciji sinteze NO, ne-adrenergičkog i ne-holinergičkog neurotransmitera (18).

Za dijagnozu protozoalnih proliva je najčešće dovoljan višestruki pregled uzoraka stolice. Pregled šest uzastopnih uzoraka stolice (naspram standardna tri) poboljšava osetljivost tehnike (18). Za *Cryptosporidium* se koristi modifikacija bojenja po Ziehl-Neelsen (2, 4, 18, 20), no kod oko 10% pacijenata se dijagnoza može postaviti tek biopsijom tankog creva (2, 4).

Mikrosporidije se mogu dijagnostikovati različitim tehnikama bojenja, uključujući i bojenje po Giemsa-i, no najsigurnija je elektronsko-mikroskopska potvrda u biopsijskom materijalu (2, 4, 18). Tehnikama bojenja se u stolici mogu dijagnostikovati još i lamblija, ciklospora i izospora, kao i *E. histolytica* (2, 4, 15).

U lečenju izosporijaze efikasna je produžena terapija ko-trimoksazolom (9). Lečenje kriptosporidijoze je uglavnom neefikasno, no izvesno poboljšanje se može postići primenom paromomicina, azitromicina i klaritromicina (2, 4, 18). Efikasne kauzalne terapije nema ni za mikrosporidijozu, a poboljšanje se kod nekih pacijenata može postići primenom albendazola (18). 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 (2, 4, 18). Teška anoreksija i “wasting” po pravilu prate kriptosporidijozu kod pacijenata sa poodmaklom imunosupresijom, označavajući lošu prognozu. Kod nekih pacijenata, kod kojih postoji relativna očuvanost imunskog odgovora, kriptosporidijozu može i spontano da se sanira (2, 4).

Više je uzročnika enterokolitisa 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* (2, 4, 18). Ponekad se sreće i bakterijskim toksinom izazvan kolitis (*C. difficile*), posle dugotrajne primene antibiotika (2, 4, 18). Ređi uzročnik kolitisa može biti kriptosporidijum, kada bolest nije praćena malapsorpcijom, potom adenovirus i mikobakterije (2).

Najznačajniji uzročnik kolitisa je CMV (2, 4, 12, 18). Bolest se odlikuje subakutnim ili hroničnim-intermitentnim tokom, sa učestalim i ne uvek krvavo-sluzavim stolicama, bolom i napetošću trbuha, izraženom bolnom osetljivošću na palpaciju i infektivnim sindromom. Kod teških slučajeva su moguće i perforacije i akutni abdomen, ali bolest može proticati i sa mnogo blažim simptomima (2, 4, 18). Važno je istaći da se citomegalovirusna bolest javlja tek u poodmakloj imunosupresiji, kada je apsolutni broj CD4+ ćelija ispod 100/mm³ (2, 4, 7, 12, 18). Zbog toga je citomegalovirusna bolest loš prognostički pokazatelj (7, 12).

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) (18). Kultura virusa ima nizak stepen osetljivosti, dok su hibridizacione tehnike pak preosetljive, budući da detekcija virusnog genoma može da znači i latentnu infekciju (12, 18). S druge strane, hibridizacione tehnike mogu da budu od presudnog značaja za isključenje CMV infekcije (18). Dijagnostički “zlatni standard” akutne CMV infekcije je histološki dokaz citomegalovirusnih inkluzija (2, 4, 12, 18). 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 uzrokovanog CMV-om (10, 12). Slično je i sa foskarnetom (10, 12). U toku su klinička ispitivanja hemoprofilakse i/ili preventivnog lečenja, kod pacijenata sa rizikom od CMV bolesti, uz istovremeno ispitivanje najpouzdanijih laboratorijskih pokazatelja tog rizika (21). Za sada postoje ohrabrujući rezultati pravovremene primene peroralnog oblika ganciklovira, kao i i.v. oblika cidofovira, koji se može davati na 7-14 dana (21).

HIV enteropatija. Kod pacijenata sa upornom dijarealnom bolešću i malapsorpcijom difrencijalno dijagnostički dolazi u obzir i HIV (2, 4, 18). Definicija HIV enteropatije podrazumeva jasne funkcionalne i histološke znake lezije tankog creva, u odsustvu neke od oportunističkih infekcija ili tumora GI trakta. Vilusna 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, enterohromafinske ćelije, kao i crevne makrofage i limfocite, uz tkivni citokinski dizbalans (18). 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 (18).

Tabela 2. Uzročnici dijareje kod AIDS-a

<p>ENTERITIS SA MALAPSORCIJOM</p> <p>Kriptosporidijoz Izosporijaza Mikrosporidijoz</p> <p><i>M. avium</i> kompleks HIV</p> <p>ENTEROKOLITISI</p> <p>Citomegalovirusna infekcija Kriptosporidijoz <i>M. avium</i> kompleks <i>M. tuberculosis</i> Adenovirusna infekcija <i>Salmonella sp.</i> infekcija <i>Shigella sp.</i> infekcija <i>Campylobacter sp.</i> infekcija <i>C. difficile</i> infekcija</p>
--

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 slično kao i kod HIV-negativnih osoba (gonoreja, infekcije hlamidijama), u sklopu HIV-om izazvane imunodeficijencije, herpes virusna infekcija (HSV-2) i papilomavirus-na infekcija mogu imati posebne kliničke odlike (2, 4).

Za razliku od vezikuloznog dermatitisa koji HSV infekcija uzrokuje kod imunokompetentnih osoba, hronične perianalne ulceracije su osnovna odlika genitalnog (perianalnog)

herpesa kod imunosuprimiranih (2, 12). Tada je indikovana produžena terapija aciklovirom; u slučaju rezistencije na aciklovir indikovana je foskarnet (2, 11, 12).

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) (2, 4).

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 (2, 4, 23). Hronični virusni hepatiti 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 se uglavnom mogu razlikovati tri tipa oštećenja: difuzno hepatocelularno oštećenje, granulomatozni hepatitis i sklerozirajući holangitis (2, 4).

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 (2, 4, 22, 23). Hepatitis C virusna infekcija je posebno česta 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% (24). Nedavno je pokazano da je progresija HIV-om izazvane imunosupresije brža kod osoba koje imaju i HCV infekciju (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) (24). 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 (24).

S druge strane, važno je 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 (2, 4, 22). Naša ispitivanja su pokazala da je većina pacijenata sa histološki potvrđenim hroničnim aktivnim B hepatitisom, 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 inflamatornom reakcijom na ponovljenoj biopsiji (23).

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

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 (2, 4). 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 (2, 4, 21, 22). Izmenjena histološka slika granulomatoznog hepatitisa, odnosno slika slabo formiranih granuloma, posledica je smanjenog inflamatornog odgovora u sklopu imunosupresije (2, 22, 23).

Kod većine pacijenata se bolest manifestuje febrilnošću, gubitkom u težini, hepatomegalijom, a ponekad i znacima retroperitonealne limfadenopatije (na nekoj od "imaging" tehnika) (2, 4, 25). Retko se tuberkuloza manifestuje kao fokalna lezija sa hemoragijom (27). Laboratorijska ispitivanja otkrivaju umereno povišenu aktivnost serumskih transaminaza i povišenu aktivnost alkalne fosfataze i gama-glutamil transpeptidaze (2, 4, 22, 25). Kod većine pacijenata postoje i jasni pokazatelji afekcije drugih organskih sistema, dok se kod manjeg broja do dijagnoze dolazi tek biopsijom jetre (2, 4, 22, 25, 26).

Bolest bilijarnog stabla je najčešće povezana sa oportunističkim infekcijama - crevnom kriptosporidijozom, mikrosporidijozom i CMV infekcijom i ima odlike sklerozirajućeg holangitisa (2, 4). Bolest karakteriše teško opšte stanje, febrilnost, bol u gornjem desnom kvadrantu abdomena, progresivna holestaza (2, 4). Ehosonografski i CT pregled abdomena, kao i endoskopska retrogradna ispitivanja obično otkrivaju višestruka mesta dilatacije i suženje intra i ekstrahepatičnih žučnih puteva sve do periampularne regije, kao i ulceracije mukoze (2, 4). Bolest ima izrazito lošu prognozu (2, 4).

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 Klatskin-ov tumor ili sklerozirajući holangitis (29).

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 (2). Pankreatitis kao posledica primene pojedinih lekova, uključujući i neke nukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze, potom pojava dijabetes melitusa posle primene pentamidina i nekih anabolnih steroida, pa i proteaznih inhibitora, takođe mogu predstavljati značajan klinički problem (2).

LITERATURA

1. Sulkowski MS, Chaisson RE. Gastrointestinal and hepatobiliary manifestations of 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 Livingstone. New York, 2000: 1426-1432
2. Kotler DP. Gastrointestinal manifestations of human immunodeficiency virus infection. U DeVita 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 imunodefijencije (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. Saag MS. Clinical spectrum of human immunodeficiency virus infection. U DeVita V, Hellman S, Rosenberg SA (edit.) *AIDS. Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention.* Fourth edition. Lippincott, Philadelphia 1997: 203-13
8. Jevtović Đ. Prognostički značaj pojedinih oportunističkih infekcija za razvoj HIV bolesti. Doktorska disertacija, Beograd, 1992.
9. Mitrović S, Radović V, Kranjčić-Zec I, et al. Oral candidiasis in HIV infected patients caused by *Candida albicans* and associated *Candida* species. 10th Mediterranean Congress of Chemotherapy 1996: 293-96
10. Polis MA, Masur H. Recent developments in the management of opportunistic infections. U Gottlieb MS et al. (eds.) *Current Topics in AIDS - Vol 2.* J. Wiley & Sons, Chichester 1989: 207-34
11. Robinson PG. The oral manifestations of HIV infection. *Inter J STD & AIDS* 1997; 8: 668-74
12. Schacker T, Corey L. Herpesvirus infections in human immunodeficiency virus-infected persons. U DeVita V, Hellman S, Rosenberg SA (edit.) *AIDS. Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention.* Fourth edition. Lippincott, Philadelphia 1997: 267-80
13. 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
14. BHIVA Writing Committee on behalf of BHIVA Executive Committee. British HIV Associated (BHIVA) guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy. *HIV Med* 2001; 2: 276-313
15. Jacobson JM, Greenspen JS, Spritzler J et al. Thalidomide for the treatment of oral aphthous ulcers in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1997; 336: 1487-93
16. Kaplan LD, Northfelt DW. Malignancies 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
17. 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

18. Gazzard BG, Sharpstone D. Management of diarrhea in HIV infection. *AIDS* 1995; 9(suppl A): S213-19
19. Lake-Barker G, Quadros E, Beidas S, et al. Gastric secretory failure in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Ann Intern Med* 1988;109: 502-4
20. Ranin J, Salemović D, Brmbolić B, Mišić S, Jevtović Đ. Cryptosporidial enteritis in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) in Yugoslavia. *Arch Gastroenterohepatol* 1996; 16: 2-4
21. Spector SA. Detection and quantification of human cytomegalovirus (CMV) as a marker for development of CMV disease and survival in patients with AIDS. *Anivir Ther* 1997; 2: 200-5
22. Schneiderman DJ, Arenson DM, Cello JP, et al. Hepatic disease in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Hepatology* 1987; 7: 925-30
23. 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
24. Piroth L, Duong M, Quantin C, et al. Does hepatitis C co-infection accelerate clinical and immunological evolution of HIV-infected patients? *AIDS* 1998; 12: 381-388
25. Brmbolić B, Jevtović Đ, 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
26. Boričić I, Begić-Janeva A, Brmbolić B, et al. Patohistološka slika oportunističkih infekcija u jetri pacijenata inficiranih virusom humane imunodeficijencije (HIV). *Acta Infectol Yugoslav* 1997; 2: 25-34
27. Brmbolić B, Boričić 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
28. Podbielski FJ, Pearsall GF, Nelson DG, et al. Lymphoma of the extrahepatic biliary ducts in acquired immunodeficiency syndrome. *Amer Surg* 1997; 63: 807-10

NEUROLOŠKE MANIFESTACIJE U TOKU INFEKCIJE VIRUSOM HUMANE IMUNODEFICIJENCIJE

Jovan Ranin

Institut za infektivne i tropske bolesti, KCS, Beograd, e-mail: nenar@eunet.yu

NEUROLOGIC COMPLICATIONS OF HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS INFECTION

Jovan Ranin

Institute of Infectious and Tropical Disease, Belgrade, e-mail: nenar@eunet.yu

SAŽETAK

Obdukcijski nalazi su pokazali da se histopatološke promene u CNS mogu registrovati kod 85% pacijenata sa HIV infekcijom. Prema vremenu ispoljavanja, neurološke bolesti u toku HIV infekcije se mogu podeliti na rane i kasne. Rano u toku HIV infekcije, u inficiranim monocitima/makrofagima, virus hematogenim putem dospeva u CNS, gde inficira makrofage, mikrogliju, astrocite i endotelne ćelije mozga, ali su ozbiljni neurološki poremećaji u toj fazi relativno retki. U uznapredovaloj HIV infekciji određeni faktori imunske disregulacije izvan CNS-a dovode do aktivacije mikroglijalnih ćelija CNS-a koje proizvodeći neurotoksine, indukuju apoptozu neurona, što predstavlja osnovni patogenetski mehanizam razvoja AIDS demencije kompleks. Istovremeno, zbog izražene imunodeficijencije dolazi do reaktivacije latentnih infekcija. Ovi oportunistički mikroorganizmi, od kojih su mnogi neurotropni, izazivaju fokalne i difuzne bolesti CNS-a. U celom toku HIV infekcije, a posebno u terminalnom stadijumu, javljaju se i bolesti perifernog nervnog sistema izazvane neurotoksičnim dejstvom HIV-a, oportunističkim infekcijama, autoimunim mehanizmima ili je u pitanju neurotoksičnost lekova.

Cljučne reči: HIV, AIDS, neurološke bolesti

ABSTRACT

Neuropathological abnormalities are found in 85% of HIV positive patients at autopsy. Neurological disease during HIV infection can be divided into early and late complications. Monocytes and macrophages infected in the blood carry HIV into the CNS early in the course of infection, and the virus resides in microglia, astrocytes, macrophages and endothelial cells of the brain. However, infection of these cells may not be sufficient to initiate neurodegeneration. It has been proposed that factors associated with advanced HIV infection in the periphery (non-CNS) are important triggers for microglial activation which cause neuronal apoptosis and dementia by production of neurotoxins. Also, in advanced HIV infection, many opportunistic infections of the CNS may appear because of severe immunodeficiency. Peripheral neuropathies of several types can complicate the various stages of HIV infection, but they are most prevalent in late phase.

Key words: HIV, AIDS, neurological disease

Infekcija virusom humane imunodeficijencije (»human immunodeficiency virus«, HIV), često je 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 (»acquired immunodeficiency syndrome«, AIDS) (1). Istovremeno je pokazano da 85% pacijenata sa HIV infekcijom ima u obdukcijском nalazu histopatološke promene u CNS-u.

Infekcija HIV-om, sama po sebi, može uzrokovati određene neurološke bolesti, na primer AIDS demenciju kompleks (2, 3). Ostale neurološke bolesti su sekundarna komplikacija HIV infekcije i javljaju se zbog izražene imunodeficijencije izazvane HIV-om, a posledica su reaktivacije latentne infekcije neurotrofnim oportunističkim agensima (3, 4)

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 (5). Prema ovoj hipotezi »Trojanskog konja«, ključnu ulogu u ovom procesu ima hemoencefalna barijera. Monocitni hemoatraktni protein ("monocyte chemoattractant protein", MCP) – 1 i drugi hemokini, koje proizvode astrociti i mikroglijalne ćelije, regulišu migraciju mononuklearnih ćelija iz periferne krvi kroz hemoencefalnu barijeru. Takođe, smatra se da inflamatorni citokin, faktor nekroze tumora (»tumor necrosis factor«, TNF)- α , podspešuje migraciju HIV-om inficiranih mononuklearnih ćelija kroz hemoencefalnu barijeru u CNS. Pored toga, ovi autori su pokazali pojačanu ekspresiju molekula vaskularne ćelijske adhezije (»vascular cell-adhesion molecule«, VCAM)-1 na endotelnim ćelijama krvnih sudova mozga, što podspešuje migraciju HIV-om inficiranih mononuklearnih ćelija iz periferne krvi u CNS.

Opisani mehanizmi infekcije mikroglije i makrofaga CNS-a, najčešće nisu dovoljni za nastanak neurodegenerativnih promena (5). 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 hemoencefalne barijere, mogu pokrenuti brojne neurotoksične procese. Međutim, cirkulišući virus ili proteini omotača virusa mogu, takođe, izazvati oštećenje hemoencefalne barijere u toku viremične faze primarne infekcije (6). 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 više od 45% za nespecifične manifestacije, kao što je glavobolja (6). Neurološke manifestacije u toku primoinfekcije mogu biti udružene sa bolešću tipa infektivne mononukleoze, ili se javljaju samostalno, bez sistemskih simptoma i znakova (7).

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 (3). Nalazi u cerebrospinalnoj tečnosti (CSF) u toku pomenutih bolesti su najčešće nespecifični i pokazuju blagu pleocitozu sa predominacijom limfocita i umerenu hiperproteinuriju, dok je nalaz kompjuterizovane tomografije (CT) bez patoloških promena (3). Bolesti PNS-a se mogu javiti samostalno ili udruženo sa bolestima CNS-a, najčešće, u vidu kranijalne neuropatije ili brahijalne plexopatije (3). Simptomi i znaci neuroloških komplikacija u toku akutne HIV infekcije se, najčešće, spontano povlače u toku nekoliko nedelja, iako kod malog broja pacijenata sa encefalitisom može dugo perzistirati kognitivni deficit.

Neurološke komplikacije u toku “asimptomatske” faze HIV infekcije

Ispoljavanje neuroloških bolesti u asimptomatskoj fazi HIV infekcije je izrazito retko, ali već u toj ranoj fazi postoje biološki pokazatelji HIV infekcije u CNS-u. Rezultati pojedinih studija ukazuju na patološke nalaze u CSF-i kod HIV pozitivnih osoba bez neuroloških simptoma. Registrovane su pleocitoza, proteinurija i povišen nivo imunoglobulina (8). Takođe, pojedini autori su u asimptomatskoj fazi HIV infekcije pokazali da je moguće izolovati HIV iz CSF-i, uz intratekalnu sintezu anti-HIV antitela (9). 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 najčešće su demijelinizirajuće neuropatije (10). Može imati subakutni tok, kada podseća na Guillain-Barré sindrom, a može imati i hronični tok u vidu 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 imunске regulacije podrazumeva i poliklonsku stimulaciju humoralnog dela imunskog odgovora i hipergamaglobulinemiju (4). 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 izraženije povećanje nivoa proteina u CSF-i (10). Tretman HIV-om inficiranih bolesnika sa demijelinizirajućom polineuropatijom podrazumeva primenu plazmafereze, imunoglobulina za intravensko davanje i u pojedinim slučajevima kortikosteroidnu terapiju (10). Ishod ove neurološke komplikacije u toku HIV infekcije može biti nepovoljniji u odnosu na ishod slične bolesti kod osoba koje nisu inficirane HIV-om, ali je, s druge strane, moguć i spontani oporavak.

Izuzetno retko u toku asimptomatske HIV infekcije se može ispoljiti sindrom sličan multiploj sklerozi (12). Iako objavljeni slučajevi ovog sindroma u toku HIV infekcije mogu predstavljati pojavu dve nezavisne bolesti, verovatnija je pretpostavka da je sindrom sličan multiploj sklerozi, kao i demijelinizirajuće neuropatije, posledica autoimunskih mehanizama izazvanih HIV-om. Klinička slika ovog sindroma ima odlike multiple skleroze kod HIV seronegativnih bolesnika. Lečenje ovog sindroma podrazumeva primenu kortikosteroida, ali je ishod nepovoljniji u odnosu na ishod multiple skleroze kod pacijenata koji nemaju HIV infekciju (12).

KASNE NEUROLOŠKE BOLESTI U TOKU HIV INFEKCIJE

U podmakloj 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 periferne nerve.

Meningitis

U toku podmakle, 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 CD4 manjim od $200/\text{mm}^3$, neophodno je u diferencijalnoj dijagnozi razmatrati meningitis.

Aseptični meningitis

Iako se može javiti u periodu akutne HIV bolesti, aseptični meningitis se češće javlja u kasnoj fazi HIV infekcije kod pacijenata sa umerenom imunodeficijencijom (broj CD4 limfocita $200 - 500/\text{mm}^3$) i bez drugih simptoma vezanih za HIV infekciju (3). Smatra se da je u osnovi patogeneze direktna infekcija leptomeningealnom HIV-om, obzirom da se u CST-i pacijenata sa aseptičnim meningitisom može izolovati ovaj virus, a ne i drugi neurotrojni mikroorganizmi (3).

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) (2, 3). Pregled CST-i pokazuje nespecifičan patološki nalaz u vidu blage mononuklearne pleocitoze, lake hipoglikorahije i hiperproteinorahije. Antiretrovirusni lekovi nemaju posebnog uticaja na tok aseptičnog meningitisa, ali je bolest sama po sebi, najčešće, benignog toka, sa povoljnim ishodom.

Kriptokokni meningitis

Najznačajnija meningealna infekcija kod pacijenata sa AIDS-om uzrokovana je gljivicom *Cryptococcus neoformans*, sa prevalencom 5-10% (13). Prirodni rezervoari ove gljivice su golubovi i druge ptice iz čijih sekreta aerogenim putem može dospeti u respiratorni trakt

čoveka. Meningitis se može ipoljiti i kod imunokompetentnih, ali je češće kod imunodeficientnih osoba. Nastaje hematogenom diseminacijom posle, najčešće asimptomatske, plućne infekcije (13).

Bolest se ispoljava kao subakutni ili hronični meningitis, praćen intenzivnom glavoboljom, povišenom temperaturom i poremećajem svesti. Obzirom da se kriptokokoza kod obolelih od AIDS-a manifestuje u terminalnom stadijumu HIV infekcije, koga karakteriše teška imunodeficijencija i inflamatorni odgovor je slabo izražen. Zbog toga znaci meningealnog sindroma mogu biti slabije ispoljeni ili čak odsutni (13). Tako, ukočenost vrata često nije prisutno, a ostali meningealni znaci mogu biti pozitivni tek kasno u toku razvoja kriptokoknog meningitisa. Prema tome, simptomi kao što su »uporna« glavobolja ili nejasna febrilnost, sami po sebi su indikacija za lumbalnu punkciju radi pravovremenog uspostavljanja dijagnoze, jer u suprotnom dolazi do poremećaja svesti i tada bolest ima lošu prognozu (14).

Dijagnoza se zasniva na mikrobiološkim analizama CST-i. (3). 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 – 15 dana. Pregled sedimenta CST-i daje nespecifični nalaz, »blagu« mononuklearnu pleocitozu sa diskretnom hiperproteinorahijom i hipoglikorahijom, a mogu biti i u granicama normalnih vrednosti. Kompjuterizovana tomografija (CT) i magnetna rezonanca (MRI) obično ne otkrivaju patološke promene, osim retko, u slučaju kriptokokoma (3).

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

Uz adekvatno lečenje je ishod bolesti povoljan kod oko 60% pacijenata (15). Ukupno srednje preživljavanje pacijenata sa kriptokoknim meningitisom lečenih u Centru za AIDS, Instituta za infektivne i tropske bolesti, Klinički centar Srbije, Beograd, bilo je 5 meseci, a 80% pacijenata je imalo verovatnoću preživljavanja više od 3 godine ako je dijagnoza pravovremeno uspostavljena (manje od 10 dana od pojave prvih simptoma), odnosno ako nije bilo poremećaja svesti (Kaplan-Meierova kriva preživljavanja) (16). Istovremeno, nije bilo statistički značajne razlike u pre-

življavanju u zavisnosti da li je indukciona terapija sprovedena amfotericinom B ili flukonazolom ($p=0,9$; Koksova regresiona analiza), kao što nije bilo ni razlike u učestalosti recidiva ($p=0,6$; Koksova regresiona analiza). Ovo jasno ukazuje da je za povoljan ishod presudno pravovremeno uspostavljanje dijagnoze. Ipak, tek je primena HAART značajno uticala na ishod ove teške oportunističke infekcije. Svih šest pacijenata, koji su posle dijagnoze kriptokoknog meningitisa započeli HAART, su i dalje živi (rang vremena preživljavanja: 14 meseci – 6 godina). S druge strane, srednje vreme preživljavanja pacijenata koji nisu primali HAART je bilo 3 meseca (16).

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, može biti manifestacija reaktivacije latentne infekcije (3).

Ako do reaktivacije latentne infekcije dolazi relativno rano u razvoju HIV-om izazvane imunosupresije, dok je inflamatorni odgovor još očuvan, klinička slika i nalaz u CST-i biće sličan kao kod HIV negativnih osoba (14). Sa poodmaklom imunosupresijom tuberkulozni meningitis ima indolentniji tok, sličan onome kod kriptokoknog meningitisa, a citološki i biohemijski nalazi u CST-i su minimalno izmenjeni. Dijagnoza se postavlja izolacijom *M. tuberculosis* na Lowenstein podlozi, a prethodno od koristi može biti identifikacija acidorezistentnih bacila u direktnom preparatu CST-i bojenom po Ziel-Neelsen-u. 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 etiologiju meningitisa (17).

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 300 mg, rifampicin 10 mg/kg/dan, maksimalno 600 mg/dan i pirazinamid 15 – 30 mg/kg/dan maksimalno 2g/dan ± etambutol 15 – 25 mg/kg/dan, maksimalno 1600 mg/dan ili streptomycin 15 mg/kg/dan, maksimalno 1g/dan) uz postepenu redukciju terapije. Poslednjih godina sve je učestaliji problem rezistencije *M. tuberculosis* na postojeće tuberkulotike, što je uslovljeno nepravilnim izborom lekova i njihovim neadekvatnim doziranjem (17). Pored toga, problem može predstavljati i izbor antituberkuloznih lekova kod pacijenata koji primaju HAART, obzirom na neželjene efekte interakcije rifampicina i proteaznih inhibitora (18). Ishod lečenja pomenutom strategijom najčešće je povoljan, osim u slučajevima multirezistentnog soja *M. tuberculosis* kada prognoza može biti loša (17).

Druge vrste meningitisa

Zahvatanje moždanica u trećem stadijumu sifilisa kod osoba sa HIV infekcijom može imati formu akutnog meningitisa ili meningovaskularnog sifilisa (2). Infekcija HIV-om može izmeniti prirodni tok neurosifilisa, te se meningovaskularni sifilis javlja češće i ranije posle

primoinfekcije *Treponeme pallidum* kod osoba sa HIV infekcijom. Citološki i biohemijski nalaz u CST-i kod pacijenata sa pozitivnim serološkim testovima na lues nema dijagnostički značaj, obzirom da slične patološke promene u CST-i izaziva i sama HIV infekcija. Prema tome, sve je više autora koji preporučuju agresivniju strategiju lečenja, odnosno primenu visokih doza kristalnog penicilina u slučaju sumnje na neurolues (2).

Drugi uzročnici meningitisa kod pacijenata obolelih od AIDS-a su retki (3). Sistemski limfom u toku HIV infekcije može se sekundarno proširiti u CNS i zahvatiti moždanice, što je praćeno izrazitim povećanjem intrakranijalnog pritiska (19). Limfomatozni meningitis se najčešće karakteriše, u kliničkom smislu, pojavom glavobolje i pareze kranijalnih nerava. Gnojni meningitis je obično komplikacija sepse, često, jatrogenog porekla. *Lysteria monocytogenes* meningitis se opisuje u literaturi, ali je izuzetno redak.

Fokalne lezije mozga

U toku podmakle HIV infekcije česta je pojava oboljenja mozga sa fokalnim znacima koji se javljaju pored febrilnosti, glavobolje i poremećaja stanja svesti (3). Najčešći uzročnici fokalnih oboljenja mozga su toksoplazmozni encefalitis (TE), progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML) i primarni limfom CNS-a (PLCNS), dok se ostale oportunističke infekcije i cerebrovaskularna oboljenja ređe ispoljavaju. 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 uspostavljanje dijagnoze neophodno pratiti efekat empirijski sprovedene antitoksoplazmозne terapije ili uraditi biopsiju mozga.

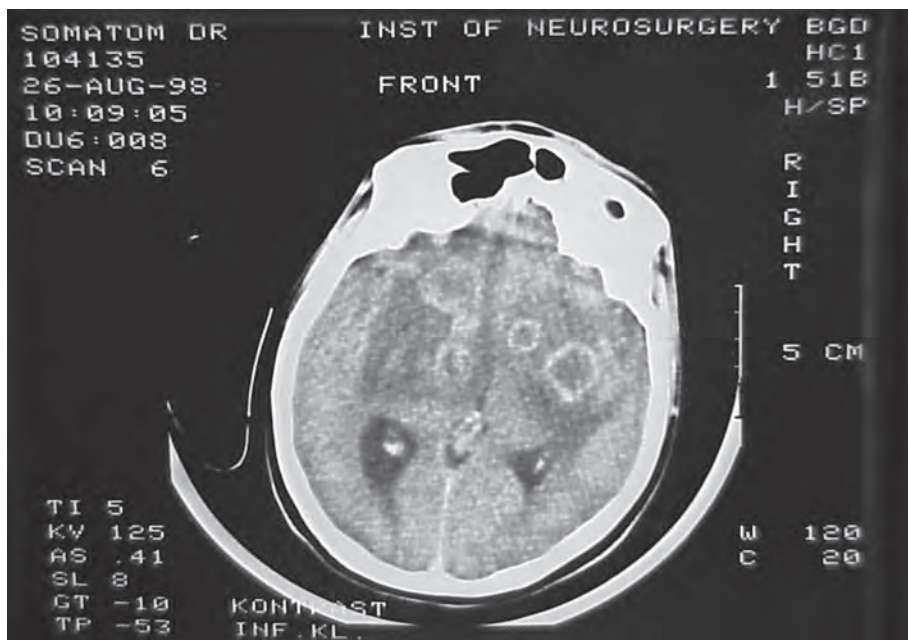
Tabela 1. Kliničke i neuroradiološke karakteristike fokalnih bolesti mozga u toku AIDS-a

FOKALNA BOLEST MOZGA			
	TE*	PLCNS-a**	PML***
period razvoja	dani	dani/nedelje	nedelje
stanje svesti	poremećena	promenljivo	očuvana
visoka temperatura	često	NE	NE
broj lezija	multiple	jedna/dve	multiple
tip lezija	kružna	neppravilna	neppravilna
vezivanje kontrasta	DA	slabo	NE
kompresivni efekat	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 leukoencefalopatija

Vremenski period u kome se razvija bolest sa fokalnom simptomatologijom je od posebnog značaja za uspostavljanje dijagnoze (3). 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 ishemijske ili čak “šlog” sa posledičnim oštećenjima mozga. Većina tih cerebrovaskularnih bolesti u toku AIDS-a imaju povoljan ishod (3).

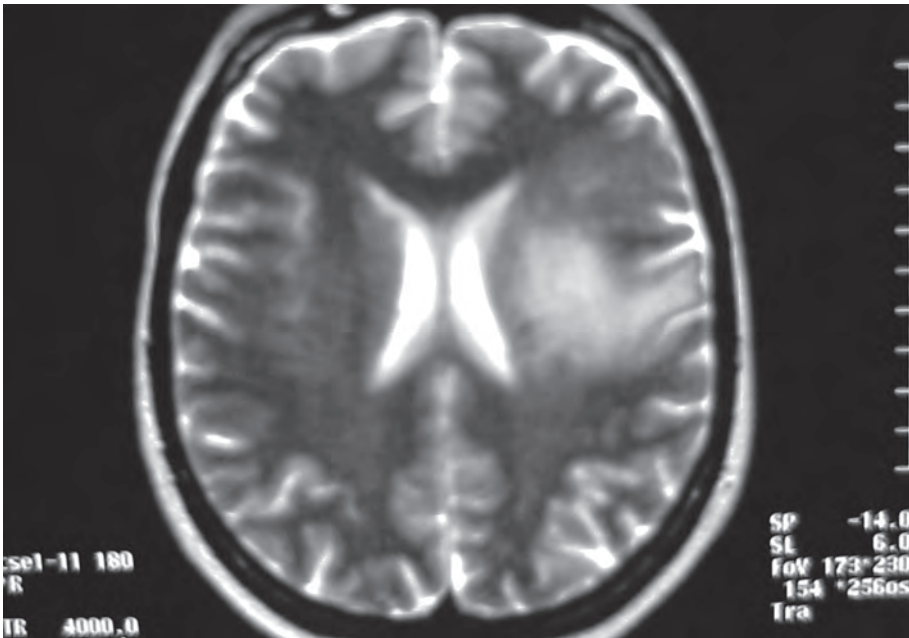
Najčešće fokalne bolesti mozga imaju subakutni tok, od kojih se najbrže razvija TE (nekoliko dana), najsporije PML (nekoliko nedelja), a tok PLCNS-a je negde između navedenih perioda. Pomenute fokalne bolesti mozga praćene su sličnim tipom neurološkog poremećaja, ali se razlikuju u drugim kliničkim osobinama (2). 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 paraventrikularno.



Slika 1. Multifokalni toksoplazmozni apscesi mozga

Poseban diferencijalno-dijagnostički značaj imaju neuroradiološke tehnike – CT i MRI, obzirom da, uz primenu kontrasta, mogu da determinišu morfologiju i karakter fokalne lezije u moždanom parenhimu, pri čemu je MRI tehnika osetljivija (Tabela 1) (2, 3). Multifokalne lezije u korteksu i/ili u dubokim strukturama (talamus, bazalne ganglije), sa perifokalnim edemom i

pojačanim vezivanjem kontrasta, obično prstenasto oko lezije upućuje na dijagnozu TE (Slika 1) (2,3). 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 se bitno razlikuje u odnosu na prethodno opisane, pri čemu MRI tehnika zbog veće senzitivnosti ima prednost. U relaksacionom T2 vremenu na snimku MRI tehnikom kod pacijenata sa PML-om 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 uspostavljanja definitivne dijagnoze fokalne lezije mozga (2, 3). 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 antitoksoplazmoznom terapijom, obzirom da je kod obolelih od AIDS-a TE mnogo češća dijagnoza (14). 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 (20). Prevalenca ovog neurološkog oboljenja u populaciji pacijenata sa AIDS-om je različita i

zavisna je od prokuženosti celokupne populacije jedne geografske regije protozoon *Toxoplasma gondii*, a u Jugoslaviji iznosi 6 – 9 % (21). Manifestacija TE je posledica imunodeficijencije 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 primarna profilaksa u cilju sprečavanja kliničke manifestacije TE. Najčešće se u tu svrhu koristi trimetoprim-sulfametoksazol 160/800 mg dnevno ili 3 x 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 (2). 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 (2, 3). Tako, pozitivan titar čini dijagnozu TE verovatnijom. 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. Obzirom na sinergističko dejstvo sa sulfadiazinom i klindamicinom, standardnu terapijsku shemu čine pirimetamin sa jednim od ova dva leka i efikasnost tih kombinacija je približno ista (22). Antitoksoplazmozna terapija je udružena i sa visokom incidencijom 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. Standardnom antitoksoplazmoznom terapijom se ne može eliminisati uzročnik, te su mogući recidivi. Obzirom na to, posle uspešne indukcione faze lečenja TE, neophodno je sprovesti sekundarnu profilaksu (terapija održanja) dok se uz HAART ne uspostavi imunska rekonstitucija. Najčešće se koristi pirimetamin 25-50 mg/dan u kombinaciji sa sulfadiazinom 500-1000mg/6h ili klindamicinom 300-450/6-8h.

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 (20, 22). S druge strane, za sada nije u potpunosti jasno od kakvog je značaja imunska rekonstitucija postignuta primenom HAART za dalji tok TE. Imajući u vidu značaj imunskih mehanizama u patogenezi TE, pojedini autori navode da bi primenom HAART i oporavkom specifičnog imunskog odgovora na toksoplazmu moglo da dođe i do intenziviranja inflamatorne reakcije (23). Ipak, pokazano je da se produžava vreme do pojave recidiva ako se HAART započne zajedno sa antitoksoplazmoznom terapijom ili neposredno po završetku lečenja akutne faze bolesti. Rezultati naših istraživanja, takođe, ukazuju na lošu prognozu TE, kao i na povoljan uticaj HAART na ishod TE (21, 24). U eri pre HAART smrtnost je bila 43,7%, dok je srednje vreme

preživljavanja posle akutne faze bolesti bilo 20 nedelja. U periodu 1997 – 2000. godine, praćeno je 27 pacijenata sa TE. Smrtnost je bila i dalje visoka – 63,0%. Kod 6 obolelih je HAART započeta u toku ili posle indukciono faze lećenja. U ovoj podgrupi posle više od 100 nedelja praćenja nije dostignuta medijana vremena preživljavanja, a verovatnoća dvogodišnjeg preživljavanja je bila čak 80% (Kaplan-Meierova kriva). Medijana vremena preživljavanja pacijenata koji nisu primali HAART je bila 4 nedelje. Ova razlika je bila visoko statistički značajna ($p < 0,01$). Kako niko od praćenih pacijenata pre pojave cerebralne toksoplazmoze nije primao HAART, nije moguće komentarisati uticaj HAART na incidencu ove neuroinfekcije, ali 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 *Papovaviridae* (25). Patohistološke promene, najčešće, zahvataju belu masu moždanog parenhima, 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 infektivnog sindroma i povišenog intrakranijalnog pritiska (25). Dijagnoza PML-a zasniva se na radiološkom pregledu glave, pri čemu je MRI tehnika osetljivija u otkrivanju fokalne lezija bele mase, u odnosu na CT. Definitivno uspostavljanje dijagnoze 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 imala neminovni smrtni ishod (25). 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 (26, 27).

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 (2). 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 (25). U populaciji pacijenata obolelih od AIDS-a u Jugoslaviji PLCNS je bila najčešća ektranodalna lokalizacija limfoma (31,6%), a ukupna prevalenca ovog oboljenja u populaciji naših pacijenata sa AIDS-om je iznosila 1,1% (28). Većina PLCNS-a, u histološkom smislu, predstavljaju tumore velikih ćelija porekla B limfocita, sa visokim stepenom malignosti. Razvoj PLCNS vezan je za izraženu imunodefijenciju izazvanu HIV-om 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 (29).

Bolest ima subakutan tok, a najčešće se ispoljavaju letargija, konfuznost, poremećaj pamćenja i izmenjeno ponašanje (25). 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 MRI tehnika) čine osnovu dijagnostičke procedure. Pregled CST-i može pomoći u uspostavljanju 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 imaju infiltraciju leptomeningeja malignim ćelijama (25).

Lečenje PLCNS nije standardizovano. Primenjuje se radioterapija čiji je uspeh neizvestan, a praćena je brojnim neželjenim efektima. Obzirom na to, a imajući u vidu i da je za definitivnu dijagnozu PLCNS-a neophodna stereotatska biopsija mozga i patohistološka potvrda, koja se u kliničkoj praksi retko izvodi, odluka o započinjanju radioterapije se retko donosi (29). Ipak, postoje studije koje pokazuju pozitivne kliničke i neuroradiološke efekte radioterapijom celog mozga, kao i produženje mediane vremena preživljavanja na 4-5 meseci (30). Ishod PLCNS-a kod pacijenata praćenih našom studijom je bio, takođe, nepovoljan (28). U periodu 1985-1996. bilo je 6 pacijenata sa PLCNS-a. Jedan pacijent je ispunjavao kriterijume za sprovođenje radioterapije, ali sa lošim terapijskim odgovorom. Srednje vreme preživljavanja naših pacijenata bilo je 2,5 meseca, što je bilo statistički značajno manje ($p < 0,05$) od srednjeg vremena preživljavanja pacijenata sa sistemskim non-Hodgkin limfomom.

Drugi uzročnici fokalnih lezija mozga

Retko u toku podmakle HIV infekcije, varicella-zoster virus (VZV) izaziva oštećenja 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 oftalmični herpes zoster i uzrokuje kontralateralnu hemiplegiju, ali se može javiti i posle zosteru 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 (3).

Difuzna oštećenja mozga

Difuzna oštećenja mozga mogu biti izazvana različitim metaboličkim i toksičnim procesima, kao i brojnim mikrobiološkim uzročnicima (2, 3, 14). 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* i drugi) mogu istovremeno izazvati i difuzna oštećenja mozga, kao i što cerebralna toksoplazmoza koja najčešće ima fokalnu neurološku simptomatologiju može imati difuznu, encefalitičnu formu. Takođe, CMV infekcija mozga je vrlo česta kod pacijenata sa AIDS-om, što se najčešće konstatuje 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 poremećajm svesti, konvulzijama i hiponatremijom. Kliničku dijagnozu je teško postaviti, mada može pomoći CT ili MRI nalaz koji ukazuje na ventrikularni ependimitis (32). Neophodna su dalja klinička ispitivanja koja bi utvrdila efekat ganciklovira i foskarneta 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 (33). U eri HAART prevalenca ADC se smanjuje na 10,5%, ali se povećava incidenca ADC kao prve manifestacije progresije HIV infekcije u AIDS (34). Takođe, ove studije pokazuju porast broja ADC kod pacijenata sa brojem CD4 limfocita većim od 200/mm³. Prema tome, HAART ne može prevenirati razvoj ADC iako doprinosi smanjenju incidence ovog oboljenja (35). Mnogi antiretrovirusni lekovi, uključujući i inhibitore HIV proteaze, slabo prolaze hematoencefalnu barijeru, te CNS vremenom postaje zaštićeni “rezervoar” za HIV (36). Imajući to u vidu, možemo očekivati ponovni porast ukupne prevalencije ADC, obzirom na produženje života HIV pozitivnih osoba zbog uspešne kontrole replikacije HIV-a u krvi i efikasnog lečenja oportunističkih infekcija.

U patohistološkom smislu HIV infekcija u moždanom parenhimu karakteriše se intenzivnom distribucijom aktiviranih astrocita, bledilom mijelina i infiltracijom mononuklearnih ćelija (makrofaga porekla iz krvi i autohtone mikroglije CNS-a) i multinuklearnih džinovskih ćelija (35). Klinički znaci ADC su u korelaciji sa patohistološkim karakteristikama, kao što su: povećan broj mikroglijalnih ćelija, povećanje nivoa mRNA 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 (37). Prema tome, presudnu ulogu u razvoju ADC imaju ćelijski produkti, a ne sam virus. U topografskom smislu distribucija apoptoze neurona i markera mikroglijalne aktivacije zapaža se u subkortikalnim dubokim strukturama sive mase, predilekcionom mestu za atrofiju mozga u toku ADC (35).

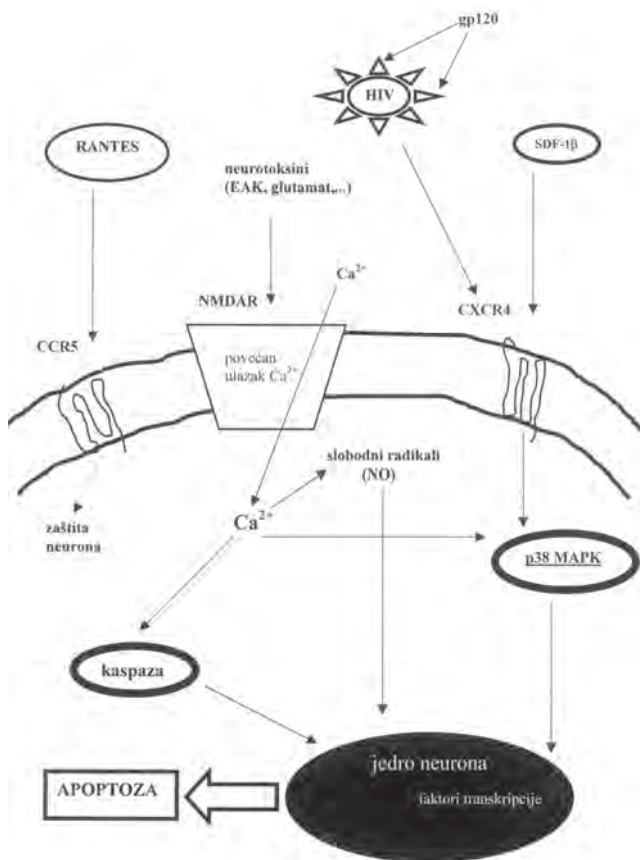
Postoje dve hipoteze koje objašnjavaju patogenetske mehanizme ADC: “direktno oštećenje” (direktno dejstvo proteina HIV-a na neurone) i “indirektni efekat” (efekat HIV-a na neurone posredovan aktivacijom mikroglijalnih ćelija), od kojih indirektna forma neurotoksičnosti ima više podrške (35). Makrofagi i mikroglijalne ćelije su ključne u patogenezi ADC (38). Mononuklearne ćelije inficirane HIV-om migriraju iz krvi u mozak i aktiviraju mikroglijalne ćelije mozga inficirajući ih ili produkcijom solubilnih faktora (citokini i virusni protein -gp120). Aktivirane mikroglijalne 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 β , TNF- α , arahidonat i faktor aktivacije trombocita (»platelat-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 mikroglijalne ćelije oslobađaju ekscitatorne amino kiseline (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) (39). Ovaj proces se zove ekscitotoksičnost. Takođe, pokazana je i uloga hemokinskih receptora (sa odgovarajućim ligandima), ispoljenih na površini mikroglijalnih ćelija, neurona i astrocita, u apoptozu neurona, od kojih su tri od posebnog značaja (40). Vezivanje hemokina, stromalnog faktora (“stromal-derived factor”, SDF) – 1β , liganda za CXCR4, indukuje aktivacijski signal za p38 MAPK, što ima za posledicu apoptozu neurona (Shema 1). Suprotno prethodnom, CCR5 ima protektivnu ulogu u apoptozu 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 (41). Aktivirani makrofagi i/ili mikroglija produkcijom arahidonske kiseline i $TNF-\alpha$ 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 gp120 imaju direktan efekat na oštećenje neurona, bez posredovanja mikroglije i astrocita (42). Protein HIV-a, gp120, se može 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 prihvatiti s rezervom, obzirom da su uslovi podrazumevali odsustvo mikroglije i astrocita, dominantnih ćelija u patogenezi ADC, a doze virusnih proteina korišćene u eksperimentima su bile mnogo veće od onih koje se nalaze u *in vivo* uslovima.

Klinička manifestacija ADC se odlikuje kognitivnim poremećajima, motornim deficitom i izmenjenim ponašanjem (43). Ispoljavanje pomenutih poremećaja je veoma različito i individualno za svakog pacijenta. 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 (14, 43). 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 (43). Pacijenti i njihova okolina pomenute poremećaje primećuju prilikom čitanja novinskih članaka, kada više puta moraju da pročitaju prethodne pasuse da bi razumeli tekst, kao i prilikom konverzacije kada se primećuje sporost u razmišljanju i neobičajeno duga pauza pre odgovara na postavljeno pitanje. U toj početnoj fazi mogu se javiti i rani motorni poremećaji u vidu oslabljene koordinacije, nestabilnog hoda,

usporenih pokreta ekstremiteta i tremora 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 (43). 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 podmakloj fazi ADC i motorni poremećaji mogu biti izraženiji, u vidu pojave teške ataksije, sakadiranih pokreta očnih jabučica, parapareze sa pojačanim miotatskim refleksima, dezinhibicionih fenomena i patoloških refleksa. U terminalnom stadijumu, ADC se odlikuje razvojem teške globalne demencije sa potpunim mutizmom i pojavom paraplegije i dualne inkontinencije (14).

Dijagnoza ADC se uspostavlja na osnovu kliničke slike, psihološkog testiranja, neuroradioloških pregleda i laboratorijskog ispitivanja CST-i (14, 43). Psihološki testovi u početku bolesti pokazuju normalne rezultate uz izvesnu psihomotornu usporenost (14). 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. Neuroradiološka 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 (14). 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 se ponekad mogu zapaziti i difuzne ili »mrljaste« promene periventrikularno, u predelu bazalnih ganglija i u belo



Shema 1.

Prikaz signala koji dovode do apoptoze neurona u toku ADC

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 moguć 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 moguć samo sa pomagalima, ili uz asistenciju.

masi moždanih hemisfera. Laboratorijske analize CST-i su, takođe, prevashodno od diferencijalno-dijagnostičkog značaja, radi isključenja drugih stanja koja mogu dati sličnu kliničku sliku (14, 43). Prilikom tumačenja rezultata citološkog i biohemijskog pregleda CST-i, potrebno 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 da nije pokazana jasna korelacija između stepena virusne replikacije i težine kliničke slike ADC, tehnike detekcije HIV-a nisu od posebnog dijagnostičkog značaja. Nasuprot tome, pokazana je dobra korelacija između progresije ADC i nivoa β 2-mikroglobulina i neopterina, markera imunske aktivnosti. 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 (43). Takođe, od dijagnostičkog značaja može biti i određivanje koncentracije markera povećane aktivnosti makrofaga, TNF- α , 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 (14).

Imajući u vidu patogenezu ADC, neophodno je razmatrati više pristupa za prevenciju i lečenje neurološkog deficita kod pacijenata sa ovom bolešću. Pokazano je da monoterapije zidovudinom, a posebno kombinovana antiretrovirusna terapija (HAART) može doprineti ublažavanju neuroloških simptoma i znakova kod pacijenata sa ADC (45, 46). 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. Ovo tim pre, jer je pokazano da većina antiretrovirusnih lekova slabo prolaze hematoencefalnu barijeru, te ne postižu zadovoljavajuću

koncentraciju u CNS-u (18). Prema tome, antiretrovirusni lekovi ne mogu biti jedina strategija u preveniranju i lečenju ADC, 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 (47). Prethodno, u manjoj kliničkoj studiji, nimodipin, blokator Ca^{2+} kanala i inhibitor PAF, imao je povoljan efekat kod pacijenata sa ADC (48). Takođe, antioksidantni lek, selegilin se pokazao efikasan u sprečavanju ekscitotoksičnosti, minimiziranjem uticaja slobodnih radikala (49). Eksperimentalno je pokazano da inhibitori kaspaze i kinaze p38 MAPK sprečavaju apoptozu neurona, te se u tom smislu očekuju klinička ispitivanja (50). Takođe, predstoje ispitivanja koja bi potvrdila mogući terapijski efekat β -hemokina i antagonista receptora za α -hemokine, CXCR4 (51).

Mijelopatije

Mijelopatije koje se javljaju u toku HIV infekcije mogu imati segmentnu (fokalnu) i difuznu formu (3). Segmentne forme mijelopatija imaju akutan ili subakutan tok i relativno su retke. Kliničku sliku parcijalnog ili kompletnog transverzalnog mijelitisa u toku AIDS-a mogu ispoljiti toksoplazmoza, varicela-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 (52).

Najčešća mijelopatija difuzne forme je vakuolarna mijelopatija, koja ima sporiju progresiju u odnosu na prethodno navedene mijelopatije (53). Ovo oboljenje se najčešće javlja zajedno sa kognitivnim i motornim poremećajima u okviru ADC, obzirom na iste patogenetske mehanizme. Kod nekih pacijenata se može javiti samostalno i tada se odlikuje pojavom ataksije i spastične parapareze donjih ekstremiteta, što je ponekad praćeno poremećajem funkcije sfinktera (3). Dijagnoza se uspostavlja na osnovu kliničke slike, obzirom da standardne procedure, MRI i mijelografija, ne ukazuju na patološke nalaze. Pored navedenog, u toku HIV infekcije može se ispoljiti i difuzna mijelopatija izazvana drugim tipom retrovirusa, humanim limfotropnim virusom T ćelija, tipa I (»human T cell lymphotropic virus type I«, HTLV-I) (54). U kliničkom smislu, ovo oboljenje je vrlo slično vakuolarnoj mijelopatiji. Ipak, uspostavljanje dijagnoze (HTLV-I serologija) je neophodno, obzirom da mijelopatija izazvana HTLV-I infekcijom može imati povoljan ishod uz imunosupresivnu terapiju, uključujući i plazmaferezu (3).

Periferne neuropatije

Pored različitih oblika neuropatija koje se javljaju u toku akutne i klinički latentne faze HIV infekcije, koji su prethodno opisani, periferne neuropatije se mogu javiti i kasnije u toku razvoja HIV infekcije (55). U prelaznoj fazi, kada je broj CD4 limfocita $200 - 500/\text{mm}^3$, se javljaju 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 (56). Multipli mononeuritis izazvan CMV infekcijom ima maligni tok i indikovana je agresivna anti-CMV terapija. Lumbosakralna poliradikulopatija je retka neurološka komplikacija, koja se javlja kod oko 1% obolelih od AIDS-a (56). Bolest počinje akutno, ponekad i fulminantno, ili subakutno, parestezijama donjih ekstremiteta i sakralne regije, da bi se potom razvila progresivna flakcidna parapareza, arefleksija, ascendentni gubitak senzibiliteta i poremećaj funkcije sfinktera (52). U CST-i se registruju hiperproteorahija i pleocitoza sa predominacijom polimorfonukleara (52, 56). 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 (57). Svi pacijenti sa CMV poliradikulopatijom su bili u izraženoj imunodeficijenciji, a medijana broja CD4 limfocita je iznosila 50/mm³ (rang 12 – 170) i u 50% slučajeva ovo oboljenje se javljalo u kontekstu diseminovane CMV infekcije. Ishod bolesti kod naših pacijenata je bio nepovoljan. Svi pacijenti su umrli sa kliničkom slikom encefalitisa, a medijana vremena preživljavanja je bila 65 dana (rang 12 – 82).

Najčešće neuropatije u toku AIDS-a su distalne, prevashodno senzorne neuropatije (2, 3). Patogeneza ovog oboljenja nije u potpunosti razjašnjena, ali se pretpostavlja 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 triciklični antidepressivi (2, 3).

Poslednjih godina, u eri novih antiretrovirusnih lekova, primećen je toksični tip periferne neuropatije, koji ima sve veći značaj u kliničkoj praksi (18). Toksičnu neuropatiju izazivaju nukleozidi, posebno dideoksiinozin (ddI) i dideoksicitidin (ddC). Oba ova leka izazivaju dozno-zavisnu aksonalnu neuropatiju. Klinički se ispoljava slično distalnoj senzornoj polineuropatiji. Ove neuropatije su reverzibilne i ako se pravovremeno prekine sa upotrebom navedenih lekova simptomi se ublažavaju ili potpuno nestaju (3).

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: DeVita 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. Staprans SI, Feinberg MB. Natural history and immunopathogenesis of HIV-1 disease. In: Sande MA, Volberding PA, eds. *The medical management of AIDS* 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1997: 29-55.
5. Tyor WR, Wesselingh SL, Griffin JW, McArthur JC, Griffin DE. Unifying hypothesis for the pathogenesis of HIV-associated dementia complex, vacuolar myelopathy, and sensory neuropathy. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology* 1995; 9: 379-88.
6. Tindall B, Cooper D. Primary HIV infection: Host responses and intervention strategies. *AIDS* 1991; 5: 1-19.
7. Wiselka M, Nicholson K, Ward S, Flower A. Acute infection with human immunodeficiency virus associated with facial nerve palsy and neuralgia. *J Infect* 1987; 15: 189.
8. Marshall D, Brey R, Cahill W, et al. Spectrum of cerebrospinal fluid findings in various stages of human immunodeficiency virus infection. *Arch Neurol* 1988; 45: 954-7.
9. Resnick L, Berger J, Shapshak P, et al. Early penetration of the blood-brain barrier by HIV. *Neurology* 1988; 38: 9-14.
10. Cornblath D, Chaudhry V, Griffin J. Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with intravenous immunoglobulin. *Ann Neurol* 1991; 30: 104.
11. Simpson dm, Olney RK. Peripheral neuropathies associated with human immunodeficiency virus infection. *Neurol Clin* 1992; 10 (3): 685-711.
12. Gray F, Chimelli L, Mohr M, et al. Fulminating multiple sclerosis-like leucoencephalopathy revealing human immunodeficiency virus infection. *Neurology* 1991; 41: 105-107.
13. Powderly WG. Cryptococcal meningitis and AIDS. *Clin Infect Dis* 1993; 17 (5): 837-842.
14. Jevtović Đ. Neurološke manifestacije HIV infekcije i AIDS-a. U: Šašić M, ed. *Infekcije nervnog sistema, Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd, 2000: 137-171.*
15. Portegies P. Cryptococcal meningitis. In Portegies P, ed. *The neurology of HIV-1 infection*, MediTech Media Ltd, London, 1995: 66-67.
16. Salemović D. Lečenje gljivičnih infekcija kod obolelih od AIDS-a. *Acta Infectologica Yugoslavica* 2001; 6: 73-77.
17. 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.
18. Lee BL. Drug interactions and toxicities in patients with AIDS. In Sande MA, Volberding P (eds). *The medical management of AIDS*. WB Saunders Comp., Philadelphia 1997: 125-142.
19. Enting RH, Esselink 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.
20. 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.

21. Ranin J. Lečenje protozalnih oportunističkih infekcija kod bolesnika sa AIDS-om. *Acta Infectologica Yugoslavica* 2001; 6: 107-113.
22. Katlama C, DeWit S, O'Doherty E, et al. Pyrimethamine-clindamycin vs. pyrimethamine-sulfadiazine as acute and long-term therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 268-275.
23. Carr A, Kelleher AD, Cooper DA. Can antiretroviral therapy treat HIV-associated opportunistic infections. *HIV Advances in Research and Therapy* 1998; 2 (8): 19-23.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. Antinori A, Ammassari A, Giancola ML, Cingolani A, Griseti S, Murri R, Alba L, Ciancio B, Soldani F, Larussa D, Ippolito G, De Luca A. Epidemiology and prognosis of AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in the HAART era. *J Neurovirol* 2001; 7 (4): 323-328.
28. 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. *Journal of BUON* 1998; 2: 123-128.
29. Goldstein JD, Dickson DW, Moser FG, et al. Primary central nervous system lymphoma in acquired immunodeficiency syndrome: a clinical and pathology study with results of treatment with radiation. *Cancer* 1991; 67: 2756-2767.
30. Baumgartner JE, Rachlin JR, Beckstead JH et al. Primary central nervous system lymphomas: natural history and response to radiation therapy in 55 patients with acquired immunodeficiency syndrome. *J Neurosurg* 73: 206-211.
31. Gray I, Belec L, LescsMC, et al. Varicella-zoster virus infection of the central nervous system in the acquired immune deficiency syndrome. *Brain* 1994; 117: 987-999.
32. Vinters H, Kwok M, Ho H, et al. Citomegalovirus in the nervous system of patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Brain* 1989; 112: 245-252.
33. McArthur J.C. Dementia in AIDS patients: incidence and risk factors. *Multicenter AIDS cohort study. Neurology* 1993; 43: 2245-2252.
34. Sacktor N. HIV-associated neurologic disease incidence changes. *Multicenter AIDS cohort study, 1990-1998. Neurology* 2001; 56: 257-260.
35. Kaul M, Garden GA, Lipton SA. Pathways to neuronal injury and apoptosis in HIV-associated dementia. *Nature* 2001; 410: 988-994.
36. Enting RH. Antiretroviral drugs and the central nervous system. *AIDS* 1998; 12: 1941-1955.

37. Fox L, Alford M, Achim C, Mallory M, Masliah E. Neurodegeneration of somatostatin-immunoreactive neurons in HIV encephalitis. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997; 56: 360-368.
38. Gartner S. HIV infection and dementia. *Science* 2000; 287: 602-604.
39. Yeh MW. Cytokine-stimulated, but not HIV-infected, human monocyte-derived macrophages produce neurotoxic levels of L-cysteine. *J Immunol* 2000; 164: 4265-4270.
40. Kaul M, Lipton SA. Chemokines and activated macrophages in HIV gp120-induced neuronal apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 8212-8216.
41. Bezzi P. Prostaglandins stimulate calcium-dependent glutamate release in astrocytes. *Nature* 1998; 391: 281-285.
42. Nath A, et al. Synergistic neurotoxicity by human immunodeficiency virus proteins Tat and gp120: protection by memantine. *Ann Neurol* 2000; 47: 186-194.
43. Portegies P. Clinical presentation and diagnosis of AIDS dementia complex. In Portegies P, ed. *The neurology of HIV-1 infection*, MediTech Media Ltd, London, 1995: 35-51.
44. 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.
45. Portegies P. AIDS dementia complex: a review. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1994; 7 (suppl 2): S38-S49
46. Ferrando S, von Gorp W, McFlhiney, et al. Highly active antiretroviral treatment in HIV infection: benefits for neuropsychological function. *AIDS* 1998; 12: F65-F70.
47. Lipton SA. Memantine prevents HIV coat protein-induced neuronal injury in vitro. *Neurology* 1992; 42: 1403-1405.
48. Navia BA, et al. A phase I/II trial of nimodipine for HIV-related neurologic complications. *Neurology* 1998; 51: 221-228.
49. Sacktor N, et al. Transdermal selegiline in HIV-associated cognitive impairment: pilot, placebo-controlled study. *Neurology* 2000; 54: 233-235.
50. Yuan J, Yankner BA. Apoptosis in the nervous system. *Nature* 2000; 407: 802-809.
51. Bruno V, Copani A, Besong G, Scoto G, Nicoletti F. Neuroprotective activity of chemokines against N-methyl-D-aspartate or b-amyloid-induced toxicity in culture. *Eur J Pharmacol* 2000; 399: 117-121.
52. Anders HJ, Goebel FD. Neurological manifestations of cytomegalovirus infection in the acquired immunodeficiency syndrome. *Int J STD AIDS* 1999; 10: 151-159.
53. Tan SV, Guiloff RJ, Scaravilli F. AIDS-associated vacuolar myelopathy. A morphometric study. *Brain* 1995; 118: 1247-1261.
54. Rosenblum M, Brew B, Hahn B, et al. Human T-lymphotropic virus type I associated myelopathy in patients with the acquired immune deficiency syndrome. *Hum Pathol* 1992; 23: 513-519.
55. 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.

56. McCutchan JA. Clinical impact of cytomegalovirus infections of the nervous system in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1995; 21 (Suppl 2): S196-S201.
57. Ranin J, Perović M, Čupić M, Žerjav S, Salemović D, Jevtović Đ. Lumbosakralna poliradikulopatija izazvana citomegalovirusom kod pacijenata sa sindromom stečene imunodeficijencije. *Acta Infectologica Yugoslavica* 2000; 5: 173-178.

OPORTUNISTIČKI TUMORI KOD OBOLELIH OD SINDROMA STEČENE IMUNODEFICIJENCIJE

Ass dr Miloš Korac

*Klinički centar Srbije, Institut za infektivne i tropske bolesti
Bulevar JNA 16, 11 000 Beograd, e-mail: korac-mt@eunet.yu*

ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY SYNDROME-ASSOCIATED OPPORTUNISTIC TUMORS

Ass dr Miloš Korac

*Clinical Centre of Serbia. Institute of Infectious and Tropical Diseases. Centre for HIV/AIDS,
Bulevar JNA 16, Belgrade, e-mail: korac-mt@eunet.yu*

SAŽETAK.

Oportunistički tumori kod bolesnika sa AIDS-om su Kaposi-jev sarkom (KS), non-Hodgkin-ov limfom (NHL) i invazivni cervikalni karcinom. Ovi tumori se pojavljuju sa većom učestalošću nego u opštoj populaciji i predstavljaju indikativne dijagnoze za AIDS. Najzastupljeniji tumor je KS, u čijoj patogenezi značajnu ulogu ima humani herpes virus tip 8 (HHV-8). Faktori loše prognoze su nizak broj CD4+T-limfocita i prethodne oportunističke infekcije, kao i lokalizacija na sluznicama i u unutrašnjim organima. Pored hemioterapije, u današnje vreme se može postići regresija KS i primenom antiretrovirusne terapije (HAART). NHL su neoplazme koje potiču od limfnog tkiva. Oko 90% potiču od B ćelija, mogu biti visokog i srednjeg stepena maligniteta, a najzastupljeniji su difuzni limfom velikih ćelija, imunoblastni i Burkitt-ov limfom. Oko 80% limfoma su primarno lokalizovani ekstranodalno i u vreme postavljanja dijagnoze bolest je već u IV stadijumu. Najčešće su lokalizovani u centralnom nervnom sistemu, digestivnom traktu, potkožnom tkivu, plućima, jetri, kosnoj srži itd. Pored primarnog limfoma CNS-a, loši prognostički pokazatelji su nizak broj CD4+T-limfocita, prethodne oportunističke infekcije, IV stadijum bolesti i visoke vrednosti LDH. U terapiji sistemskih limfoma koriste se redukovane doze hemioterapeutika, a limfomi CNS-a se leče zračnom terapijom. Invazivni cervikalni karcinom i prekancerozno stanje-cervikalna intraepitelna neoplazija, pojavljuju se među HIV-pozitivnim ženama mnogo češće nego u opštoj populaciji.

Ključne reči: AIDS, oportunistički tumori

ABSTRACT.

Opportunistic tumors associated with AIDS are Kaposi's sarcoma (KS), Non-Hodgkin's lymphoma (NHL) and invasive cervical carcinoma. These malignancies are more common than in general population and represents the AIDS-defining conditions. Among them, the most frequent one is KS. The most important role in KS pathogenesis has a human herpes virus type 8 (HHV-8). Poor prognosis is associated with low CD4+T-lymphocyte count, prior history of opportunistic infections and initial presentation that involves mucosal surface or visceral organs. Except chemotherapy, regression of KS can be made by using antiretroviral therapy (HAART) alone. NHL are neoplasms originating from lymphoid tissue. 90% of them are high-grade or intermediate-grade B-cell lymphomas, and most of them are classified as diffuse large cell, immunoblastic and small-noncleaved (Burkitt's) cell types. 80% of patients have extranodal involvement and stage IV disease at presentation. The most common sites of disease are central nervous system, gastrointestinal and respiratory tract, subcutaneous tissue, liver, bone marrow etc. Poor prognosis is associated with low CD4+T-lymphocyte count, prior opportunistic infections, stage IV disease, elevated LDH and primary central nervous system involvement. Systemic lymphomas are treated with a lower-dose chemotherapeutic regimens and primary central nervous lymphomas with whole-brain radiotherapy.

Invasive cervical carcinoma and precancerous lesion-cervical intraepithelial neoplasia are more common among HIV-infected women than in a general population.

Key words: AIDS, opportunistic tumors

Sindrom stečene imunodefijencije (“acquired immunodeficiency syndrome”, AIDS) 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 Kaposi-jevog sarkoma na teritoriji Los Anđelesa i Njujorka, kod prethodno zdravih homoseksualaca (1). 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, pretpostavljalo se da je u pitanju neki - do tada još uvek neidentifikovani mikroorganizam, što je kasnije i potvrđeno izolacijom virusa humane imunodefijencije 1983. godine (2).

Povezanost imunodefijencija i neoplazmi je poznata skoro jednu deceniju pre pojave AIDS-a. Rizik da se razvije maligni tumor kod pacijenata sa genskim imunodefijencijama i kod imunosuprimiranih primalaca transplantata različitih organa je mnogo veći nego u opštoj populaciji. Od svih tumora koji se razvijaju kod imunodefijentnih osoba, najčešći su oni koji potiču od limfnog tkiva. Povećana incidenca maligniteta kao i njihov uticaj na preživljavanje obolelih od AIDS-a su bili razlog da se određeni tipovi malignih tumora smatraju kriterijumom za AIDS, a prema reviziji definicije AIDS-a iz 1993. godine, to su Kaposi-jev sarkom, non-Hodgkin-ov limfom i invazivni cervikalni karcinom (3).

Direktna povezanost imunodefijencije i neoplazmi, kao što je to slučaj kod AIDS-a, je od velikog značaja, ne samo zbog kliničkih implikacija (problema dijagnostike, lečenja, preživljavanja itd.), 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 brzom invaziji i diseminaciji, rezistentni su na terapiju i često recidiviraju. Osim Kaposi-jevog sarkoma i non-Hodgkin-ovog limfoma i drugi tumori se pojavljuju sa većom učestalošću (npr. Hodgkin-ov limfom, seminom, planocelularni karcinom, melanom itd.), ali za sada nisu svrstani u grupu oportunističkih.

KAPOSI-JEV SARKOM

Kaposi-jev sarkom (KS) je multicentrična neoplazma koja se klinički manifestuje multiplim 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 istočno-evropskog porekla” (4). Iako ova originalna deskripcija još uvek važi, različite kliničke manifestacije, ove do skoro retke bolesti, zatim predisponirajući faktori i geografska predilekcija doveli su do podele ovog entiteta na četiri vrste:

1. "Evropska" ili "nodularna" forma odgovara tipu koji je opisao M. Kaposi, javlja se kod starijih muškaraca, u Mediteranu, sa incidencom oko 0,02%. Karakteriše se pojavom 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). Nodularni KS se vrlo retko ponaša agresivno kada zahvata limfne čvorove ili unutrašnje organe (4).

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

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

4. KS kod AIDS-a: osamdesetih godina ovog veka, prvi slučajevi AIDS-a su se manifestovali pojavom KS kod homoseksualaca sa raznovrsnim 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 (1).

Epidemiologija

Glavna epidemiološka karakteristika KS kod obolelih od AIDS-a je činjenica da se bolest u velikom broju slučajeva javlja u transmisivnoj grupi homoseksualaca. Podatak da je KS vidjen i kod HIV-negativnih homoseksualaca, kao i da mu je učestalost veća kod žena koje su imale seksualne odnose sa biseksualcima, doveo je do pretpostavke da bi neki infektivni agens, koji se prenosi seksualnim putem, mogao da bude kofaktor u nastanku KS. U tom smislu je razmatran uticaj različitih mikroorganizama, posebno humanih herpes virusa (5). Ono što može potkrepiti teoriju o "kofaktoru" je trend opadanja incidence KS 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 transmisije (6). Smatra se da je pad incidence KS delimično i posledica korišćenja visoko aktivne antiretrovirusne terapije (HAART). Antiretrovirusnim lekovima se može postići izvestan stepen imunske rekonstitucije čime se odlaže pojava novih oportunističkih infekcija (7). Naime, u periodu od 1994. do 1997. godine u SAD je broj novih slučajeva KS 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 (8). Ipak, u populaciji homoseksualaca, incidenca KS je ostala još uvek visoka, oko 40%, dok u drugim rizičnim grupama ima znatno niže vrednosti: npr. kod zaraženih heteroseksualnim putem je 11%, kod žena 2% (9). Ono što povećava rizik za pojavu KS medju homoseksualcima je česta promena partnera, neke vrste seksualnog ponašanja i kontakt sa onima koji već imaju KS.

Posle prvih saopštenja objavljenih 1994., 1995. i 1996. godine o humanom herpes virusu tip 8 (HHV-8) kao mogućem uzočniku KS, 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 (10). Međutim, kasnije je ovaj virus otkriven i u lezijama KS 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 tonzilama zapravo “target” ćelije za HHV-8, sa kasnijim širenjem infekcije u epitelne ćelije oralne mukoze i pojavu virusa u pljuvački (11). Tako je moguće objasniti i pojavu KS 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 recipivni analni odnos (11).

Etiologija i patogeneza

Histološka slika lezija KS 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 ćelijama glatkih mišića krvnih sudova (12). 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 (13).

Dugo vremena nije bila jasna veza između HIV-a i KS, a onda je otkriveno da produkt HIV gena, Tat, može u kulturi mišijih germinativnih ćelija da stvori lezije slične KS. Smatra se da citokini u kooperaciji sa produktima tat gena učestvuju u indukciji i razvoju KS (13).

U svetlu nedavnih otkrića HHV-8 u lezijama KS pretpostavlja se da ovaj virus stvara različite produkte koji indirektno dovode do deregulacije aktivnosti citokina u tkivu KS, ubrzavajući rast specifičnih vretenastih ćelija. Takođe je pokazano da ovaj virus ima i izvestan potencijal da transformiše endotelne ćelije (13).

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. Ipak, šansa za pojavu KS je veća što je broj CD4+ T-limfocita niži.



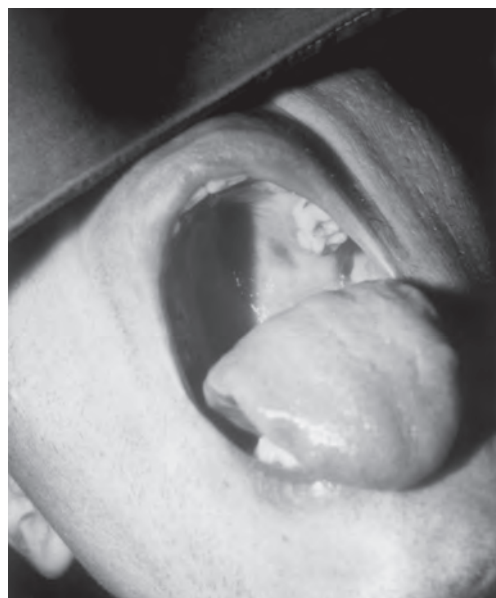
Slika 1. Kaposi-jev sarkom: promene na koži trupa

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 crne (Slika 1). Lezije na vratu i leđima mogu biti linearnog oblika. Početne promene su najčešće izdignute makule (“patch”), koje zahvataju superficialni dermis, glatke površine, ponekad skvamozne 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 egzulcerišu, sa čestom promenom boje lezije u tamniju, a kod

KS agresivnijeg toka mogu i primarno nastati bez prethodne faze makule ili plaka (14). (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 dovesti do pojave još većih edema, posebno na glavi i u predelu donjih ekstremiteta. Limfedem može ometati kretanje bolesnika, a takođe i dovesti do pojave lokalnog bola, koji inače nije karakterističan za kožne promene kod KS. 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 (15).

KS se često pojavljuje u usnoj duplji, ponekad i kao inicijalna promena. Čak 30% bolesnika u momentu postavljanja dijagnoze već ima i promene u usnoj duplji (16). Lokalizacija je naj-



Slika 2. Kaposi-jev sarkom: promene na oralnoj sluznici

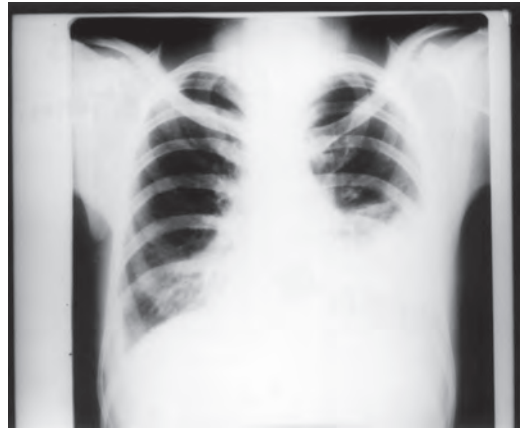
češće u predelu tvrdog nepca, u visini drugog molara, zatim na desnima, gde simulira epulis i na tonzilama. Retko se komplikuje submukoznim krvavljenjem i lokalnim bolom. (Slika 2)

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 gastrointestinalnog 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 promena na koži (16).

Smatra se da čak u 40% osoba sa KS postoje promene i u gastrointestinalnom traktu. Kod pojedinih pacijenata ove promene mogu prethoditi 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 vaskularnog porekla, retko dovode do gastrointestinalnog krvavljenja (17). 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 bilijarnog trakta, sa infiltracijom žučne kesice i žučnih puteva i znacima opstruktivnog ikterusa (17).

Lokalizacija promena u respiratornom sistemu, za razliku od one u gastrointestinalnom traktu, dovodi vrlo brzo do pojave kliničkih simptoma. Obično se pojavljuju suv kašalj, dispneja, bronhospazam, hemoptizije kao i znaci respiratorne insuficijencije (18). Proces može biti lokalizovan u bilo kom delu respiratornog trakta, ali se najčešće radiografski manifestuje kao pleuralni izliv (kod skoro 70% bolesnika), zatim kao bilateralna retikulonodularna infiltracija donjih plućnih režnjeva i hilarna adenopatija (Slika 3). Ova forma bolesti se pojavljuje češće kada je broj CD4+ T-limfocita ispod 100/mm³ i kada postoje ekstenzivne kožne lezije. Plućni KS dovodi do smrtnog ishoda u roku od 2-6 meseci, ali su ipak najčešći uzrok smrti kod bolesnika sa KS druge oportunističke infekcije (18). (Slika 3)



Slika 3. Kaposi-jev sarkom: radiografija pluća pokazuje zasenčenje levog plućnog krila koje odgovara pleuralnom izlivu.

Dijagnoza

Dijagnoza KS kod AIDS-a zasniva se na biopsiji sumnjivih kožnih lezija i promena na sluznicama i pažljivom histološkom pregledu bioptiranog materijala. Karakteristična histološka slika proliferisanih vretenastih ćelija sa ostalim prethodno opisanim histološkim detaljima, pretstavlja sigurnu dijagnozu KS. Jedno vreme je postojala tendencija postavljanja dijagnoze

na osnovu tipičnog izgleda lezija, bez biopsije. Međutim, pošto u diferencijalnoj dijagnozi KS dolaze u obzir i drugi entiteti, kao što su bacilarna angiomatoza, limfom, razne gljivične kožne infekcije, kožna mikobakterijska infekcija, dermatofibrom, ipak se za definitivnu i sigurnu dijagnozu preporučuje biopsija (19).

Dijagnoza plućnog i gastrointestinalnog KS se postavlja endoskopskim pregledom (20). 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 ustanovile su postojanje faktora koji su značajni za preživljavanje. Tako je utvrđeno da niži apsolutni broj 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, predstavljaju loše prognostičke faktore (21).

Na osnovu ovih podataka, Oncology Committee of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)-sponsored AIDS Clinical Trials Groups (ACTG) u SAD je predložio 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 dijareja u trajanju dužem od dve nedelje).

Tabela 1. Klasifikacija KS kod obolelih od AIDS-a.

Bolesnicima se stadijum bolesti određuje kao TxIxSx, gde x odgovara 0 ili 1 za svaku kategoriju.

<p>TUMOR (T) To (dobra prognoza) T1 (loša prognoza)</p>	<p>Ograničen na kožu i (ili) limfne čvorove i (ili) minimalne promene na oralnoj sluznici. Tumor udružen sa edemom ili ulceracijom; opsežne promene na oralnoj sluznici; gastrointestinalni Kaposi-jev sarkom; Kaposi-jev sarkom u drugim ekstralimfatičnim organima</p>
<p>IMUNSKI SISTEM (I) Io (dobra prognoza) I1 (loša prognoza)</p>	<p>Broj CD4+T-limfocita $\geq 200/\text{mm}^3$ Broj CD4+T-limfocita $< 200/\text{mm}^3$</p>
<p>SISTEMSKA BOLEST (S) So (dobra prognoza) S1 (loša prognoza)</p>	<p>Bez prethodnih oportunističkih infekcija ili oralne kandidijaze; nema B simptoma; Karnofsky status ≥ 70 Prethodne oportunističke infekcije i (ili) oralna kandidijaza; B simptomi prisutni; Karnofsky status < 70; ostale bolesti povezane sa HIV-om (npr. neurološka bolest, limfom).</p>

Terapija

Terapija KS kod AIDS-a je složen problem, i još uvek nije zauzet definitivni stav o lečenju ovih pacijenata. Još na samom početku epidemije AIDS-a utvrđeno je da manje od 10% ovih pacijenata umire od posledica samog KS, a da je smrt u najvećem broju slučajeva posledica drugih oportunističkih infekcija, čime se postavlja pitanje svrsishodnosti primene agresivne hemoterapije. Prema nekim studijama ne postoji značajna razlika preživljavanja lečenih i nelečenih bolesnika (23). Stoga, terapija retko ima kurativni, a češće palijativni karakter i mora biti tako planirana da dovede do regresije tumora uz minimalna oštećenja imunskog sistema (19). Za sada se ne preporučuje hemioterapija u slučajevima minimalnih kožnih ili oralnih promena, koje ne predstavljaju funkcionalni ili kozmetički 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 (24).

Ako lezije KS predstavljaju određeni kozmetički 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: 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 sa obiljem respiratornih simptoma, ili simptomi crevne opstrukcije kod gastrointestinalne forme KS takođe mogu biti razlog otpočinjanja terapije. Takođe i bolesnici kod kojih se očekuje progresivan tok bolesti, a koji su još uvek bez određene simptomatologije su kandidati za primenu odgovarajućih terapijskih procedura (25).

Lokalna terapija

Glavni klinički problem koji se može razrešiti lokalnom terapijom, je kozmetička 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 fracioniranim dozama, pri čemu ukupna doza zračenja iznosi od 1800 do 3000 rad-a. 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 kod lečenja kožnih promena (25). Da bi se izbegli toksični efekti ove terapije, za lečenje lezija u usnoj duplji preporučuje se laserska hirurgija (16).

Terapija tečnim azotom se koristi za sanaciju kožnih lezija na licu, ako su lezije u vidu plakova (25).

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 (25).

Konačno, hirurška intervencija, odnosno ekscizija promena na nogama, kožnim naborima, u područjima fleksije i ekstenzije i na konjunktivi je relativno jednostavna. Na žalost, klinički rezultat je tranzitoran, a sama ekscizija može dovesti do sekundarne infekcije.

Imunoterapija

Kod relativno asimptomatskog KS, gde je problem kozmetske prirode, predlaže se interferon alfa. Najbolji rezultati se postižu kod bolesnika sa relativno očuvanim imunskim statusom (broj CD4+T-limfocita iznad 200/mm³), kod kojih nema podataka o prethodnim oportunističkim infekcijama i “B” simptomima (16). Klinička ispitivanja kombinacije interferona alfa i HAART su u toku (16).

Sistemska hemoterapija

Kod bolesnika sa brzo progresivnom, ekstenzivnom simptomatskom ili viseralnom formom bolesti, posebno sa lošijim imunskim statusom, preporučuje se sistemska hemioterapija. Nekoliko medikamenata primenjenih kod bolesnika obolelih od KS 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 kratkotrajan. Kompletan odgovor na terapiju se vidi retko i to kod primene kombinovane hemioterapije (16).

Hemioterapija 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 (26).

Naпредak 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 (27). Novi lek, paclitaxel, pokazao je dobre rezultate kod bolesnika sa refraktornom bolešću (28).

Kombinovana hemioterapija 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 hemioterapija je efikasnija uz istovremeno smanjenje toksičnosti. Ipak, generalno, ova terapija nije uspeła da produži život obolelima od KS kod AIDS-a, ali je dokazala svoju palijativnu vrednost (25). Kombinacija Adriamycin/bleomicin/vinkristin (ABV) se dobro toleriše i pokazuje dobre rezultate, posebno kod plućne forme KS (18).

Posle sprovedene hemioterapije preporučuje se obavezno nastavak primene HAART-a, čime se značajno odlaže relaps bolesti (29).

Primećeno je da upotreba ganciklovira kod bolesnika sa CMV retinitisom smanjuje učestalost pojavljivanja KS. S obzirom na činjenicu da HHV-8 ima značajnog uticaja na patogenezu KS, u toku su pokušaji lečenja bolesnika antivirusnom terapijom (cidofovir, foskarnet, ganciklovir), ali rezultati nisu preterano optimistični (30).

Prosečno preživljavanje obolelih sa KS kao indeksom AIDS dijagnozom početkom devedesetih je bilo oko 17 meseci, a ako su prethodno već imali neku od drugih oportunističkih bolesti 6-9 meseci (31). U eri HAART-a, to preživljavanje je danas duže (16).

NON-HODGKIN-OV 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-Hodgkin-ovog limfoma (NHL) kod homoseksualaca inficiranih HIV-om (32). Sa širenjem epidemije AIDS-a, broj obolelih od limfoma je bio 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 što su NHL, i to oni visokog i srednjeg stepena maligniteta, još 1985. godine, kao jedna od indikativnih bolesti, uvršćeni u CDC klasifikacionu grupu D (25).

Limfomi predstavljaju kasnu manifestaciju AIDS-a i najčešće se javljaju kada je broj CD4+ T-limfocita ispod 200/mm³ (15). 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 incidencom i preko 5%, što se odnosi na limfome kao indeksnu AIDS dijagnozu, ali i na one koji se pojavljuju kasnije tokom HIV bolesti, pa se smatra da će se pojaviti kod 8-16% bolesnika (33). To je svakako u vezi sa produženjem života HIV-pozitivnih bolesnika, zbog 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 takodje 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 (35).

Etiologija i patogeneza

Etiologija limfoidne neoplazije u okviru HIV infekcije je još uvek nerazjašnjena. Heterogenost molekularnih karakteristika ovih neoplazmi pretpostavlja 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 deficita.

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 imunosuprimiranih bolesnika sa transplantatima (36). Zastupljenost EBV je veća kod histološkog podtipa limfoma velikih ćelija nego kod Burkitt-ovih. 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 (36).

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 poliklonskom 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 (36). Posebno veliki značaj u izazivanju proliferacije B ćelija ima Epstein-Barr nuklearni antigen (EBNA). Tako je u grupi Burkitt-ovih limfoma pokazana ćelijska ekspresija EBNA-1 genskog produkta, dok se kod difuznih limfoma velikih ćelija pored EBNA-1 nalazi i LMP ("Latent membrane protein") (36).

Kao posledica proliferacije B ćelija moguće su genske greške koje dovode do aberantne ekspresije onkogeni ili tumorskih supresorskih gena, često putem hromozomskih translokacija. Kod Burkitt-ovih 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 onkogeni 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 (36).

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 Burkitt-ovih limfoma, ali su zapažene i kod drugih epitelijalnih i mezenhimalnih tumora (37).

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 inflamatornih citokina (IL-6, IL-10), koji mogu uticati na proliferaciju, stimulaciju i aktivaciju B limfocita (36).

Tokom infekcije HIV-om dolazi do postepenog razvoja imunske disfunkcije. Sa narušavanjem arhitektonike germinativnih centara limfnih folikula, odnosno sa gubitkom folikularnih dendritičnih ćelija, dolazi 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 limfocita i slaba supresorska uloga CD8+T-limfocita, kao i dizbalans 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 (36).

Patohistološke karakteristike

Limfomi kod obolelih od AIDS-a su većinom NHL. Primećena je povećana incidenca Hodgkin-ovih limfoma, posebno u rizičnoj grupi intravenskih korisnika droge, ali za sada ovi tumori nisu svrstani u oportunističke (38).

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 maligniteta. Međutim, skoro svi limfomi kod AIDS-a se biološki ponašaju kao limfomi visokog stepena maligniteta (36).

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 (36). Sa zastupljenošću od oko 60%, limfom velikih ćelija imunoblastnog tipa je najčešći histološki podtip, a limfom malih ćelija neusećenog jedra (Burkitt's like) se otkriva u oko 20% slučajeva. Preostali limfomi su iz podgrupe sa velikim ćelijama, difuzni, srednjeg stepena maligniteta (36).

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 (36). Češći su kod osoba starijeg uzrasta, kada je broj CD4+T-limfocita ispod $100/\text{mm}^3$, i koje su prethodno već imale neku od oportunističkih infekcija (60%) (39). Što se tiče lokalizacije, obično su to ektranodalni tumori. Mogu biti monoklonalni i poliklonalni. Poliklonalni limfomi nikada nisu udruženi sa EBV infekcijom, za razliku od onih sa primarnom lokalizacijom u centralnom nervnom sistemu, koji su po pravilu monoklonalni i sadrže EBV u velikom procentu (36).

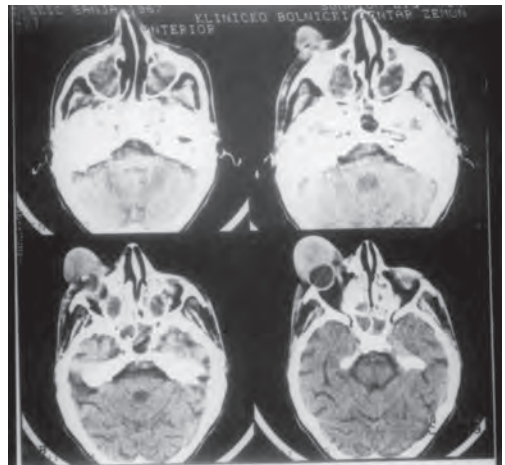
Burkitt-ovi limfomi se uglavnom pojavljuju kod osoba mlađeg uzrasta, relativno očuvanog imunskog statusa (kada je broj CD4+T-limfocita iznad $250/\text{mm}^3$), obično im ne prethode oportunističke infekcije i imaju tendenciju rane diseminacije (39). Kod Burkitt-ovih limfoma frekvencija EBV infekcije je oko 40%, a deregulacija c-myc gena viđa se u čak 75% slučajeva. Takođe, ovi tumori poseduju u velikom procentu inaktivaciju p 53 supresorskog gena (37).

Kliničke karakteristike

Za razliku od HIV-negativne populacije, kod bolesnika sa AIDS-om oko 80% limfoma je primarno lokalizovano u ektranodalnim regionima (40). Takođe približno isti procenat obolelih ima "B" simptome, a u trenutku postavljanja dijagnoze bolest je već u IV stadijumu (40).

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, paranazalnim sinusima, orbiti, plućima, zatim srcu i drugim organima (Slika 4).

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



Slika 4. Non-Hodgkin-ov limfom: kompjuterizovana tomografija glave pokazuje ekspanzivnu formaciju koja ispunjava gornji deo desne orbite.

Primarni limfomi centralnog nervnog sistema

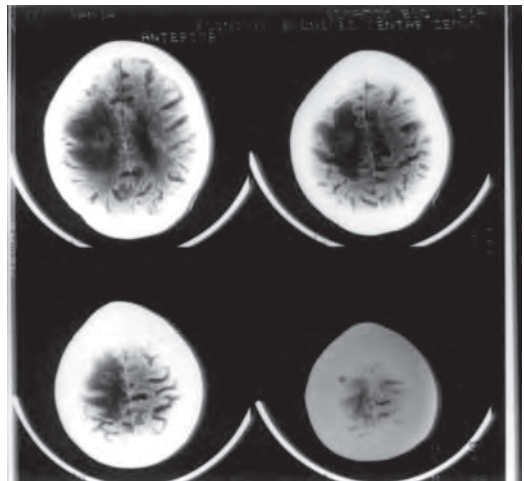
Primarni limfomi centralnog nervnog sistema se pojavljuju kod bolesnika sa odmaklom imunodeficijencijom, kada je broj CD4+ T-limfocita nizak (oko 50/mm³) i kada je već postojala neka od oportunističkih infekcija indikativnih za AIDS (40). Čine oko 20% svih limfoma kod AIDS-a (41).

Histološki, ovi limfomi su najčešće porekla B ćelija, uglavnom velikih imunoblastnih ćelija (41). 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 itd. Ostali simptomi obuhvataju hemipareze, afazije, konvulzije, ispade kranijalnih nerava i poremećaj ponašanja (36).

Dijagnoza ovih limfoma se može postaviti kompjuterizovanom tomografijom ili nuklearnom magnetnom rezonancom. Obično se vide lezije, često pojedinačne, a rđe 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 vidjaju krvavljenja i nekroze u središtu tumora. Retko imaju karakter tzv. prstenastih lezija, sa pojačanim vezivanjem kontrasta na periferiji, koje su međutim više karakteristične za toksoplazmozni 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 toksoplazmoze, a tek ako nema efekta, pristupiti biopsiji lezije (35). Veliku ulogu ima i serologija na toksoplazmu, koja nas opredeljuje u postavljanju indikacije za biopsiju. Ove neoplazme takodje imaju sklonost širenja u moždane komore i subarahnoidalni prostor što pretpostavlja 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 tečnosti PCR metodom (42). Ovom metodom se sa velikom verovatnoćom dokazuje prisustvo limfoma i neinvazivna je. Druga metoda je thallium-201 sken glave, koji je takođe visoko specifičan za limfome (43).

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 (15).



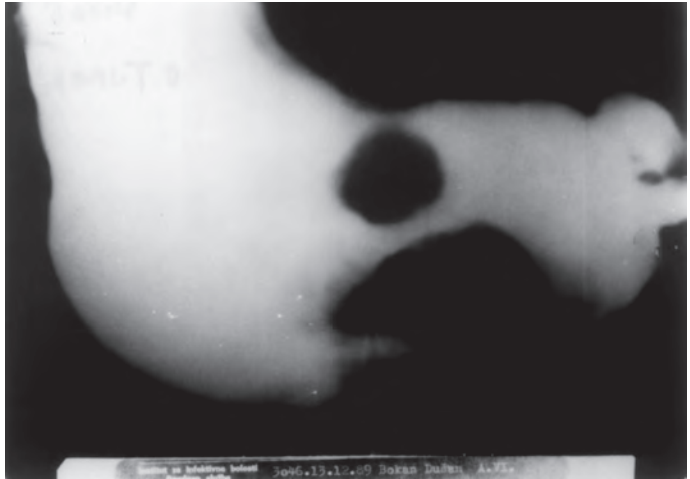
Slika 5. Non-Hodgkin-ov limfom: kompjuterizovana tomografija glave pokazuje fokalnu promenu u desnoj moždanoj hemisferi.

Sistemske limfome

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

U grupi sistemskih limfoma najzastupljeniji su oni lokalizovani u gastrointestinalnom traktu (25). Praktično svaki deo gastrointestinalnog trakta može biti mesto razvoja limfoma: gingiva, tonzile i farinks, sluznica želuca, tankog creva, debelog creva, a posebno anorektalni region kod rizične grupe homoseksualaca. Nije neobično da pacijent ima istovremeno limfomatoznu infiltraciju cele dužine gastrointestinalnog trakta. Endoskopska slika varira od nalaza žučkasto-beličastih granuloma, veličine do 5mm, pa do limfnih cistica koje lako prominiraju iz površine sluznice, što je dokaz kompromitovanog limfotoka (25).

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, eventualno može doći i do perforacije (Slika 6). U donjim partijama gastrointestinalnog trakta limfom se može manifestovati kao palpabilna tumefakcija, praćena lokalnim bolom, eventualno i znacima krvavljenja, opstrukcije ili malapsorpcije. Ukoliko su zahvaćeni jetra i žučna kesica može doći do pojave ikterusa. Anorektalni apsces i fistula mogu biti jedan od znakova anorektalne lokalizacije limfoma (35).



Slika 6. Non-Hodgkin-ov limfom: radiografija želuca pokazuje defekt punjenja kontrastom - tumor želuca

Limfom u plućima mogu činiti solitarne ili multiple lezije. Vrlo često se manifestuje i kao pleuralna efuzija. Nije retka ni hilarna i medijastinalna limfadenopatija (44).

Odredjeni broj limfoma zahvata i kosnu srž (oko 20%). Praćeni su pancitopenijom. Najteži oblik se manifestuje kao leukemija visokog stepena malignosti (35).

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. (35).

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

Dijagnoza se zasniva na sledećim elementima:

1. Anamneza (posebno se vodi računa o prisustvu opštih simptoma)
 2. Fizikalni pregled (posebno limfne žlezde, jetra i slezina)
 3. Laboratorijske pretrage (sedimentacija eritrocita, krvna slika, biohemijske analize, imunski status itd.)
 4. Radiološke studije (radiografije pluća, skeleta, kompjuterizovana tomografija, nuklearna magnetna rezonanca itd.)
 5. Ultrasonografija
 6. Endoskopija
 7. Biopsija (limfnih žlezda, kosne srži i drugih organa)
 8. Lumbalna punkcija (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 Karnofsky 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 (40,46).

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 hematopoetskim faktorima 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 hemioterapija 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 hemioterapije, čak i u punoj dozi, bez većeg rizika od pancitopenije (47).

ACTG ("AIDS Clinical trials group") je sproveda ispitivanje kojim je trebalo utvrditi da li je bolja upotreba redukovanih doza hemioterapeutika ili pune doze sa hematopoetskim faktorima rasta (48). Bolesnici su lečeni protkolom m-BACOD (metotreksat, bleomicin,

doksorubicin-adriamycin, ciklofosfamid, onkovin-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 su bili izloženi većoj toksičnosti terapije (48). Takođe je zaključeno da je osnovni faktor koji utiče na preživljavanje prethodni imunski status.

Tokom lečenja je neophodno pridržavati se odgovarajućih pravila profilakse oportunističkih infekcija, posebno *Pneumocystis carinii* pneumonije, jer je uočena povećana incidenca 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 lečenja, naravno vodeći računa o eventualnoj toksičnosti u kombinaciji sa hemioterapijom (16).

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 srednje preživljavanje je 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, onkovin, prednizon), ProMACE-MOPP (prednizon, metotreksat, adriamicin, ciklofosfamid, epipodofilotoksin-VP-16, nitrogen mustard, onkovin, prokarbazin i prednizon u ciklusima), CDE (ciklofosfamid, doxorubicin, etoposid) itd. (16,25).

Za lečenje primarnih limfoma centralnog nervnog sistema se koristi radioterapija celog mozga. Mnogi pacijenti će imati kratkotrajno kliničko poboljšanje, ali je preživljavanje i dalje svega 2-3 meseca zbog razvoja novih oportunističkih infekcija. 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 (16).

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 (3).

Incidenca ovog tumora još uvek nije tako velika, ali se, s obzirom na produženje života obolelih od AIDS-a korišćenjem antiretrovirusne terapije (HAART) i profilakse oportunističkih infekcija, može u budućnosti očekivati veći broj slučajeva.

Istraživanja pokazuju da seksualno transmisivni Humani papiloma virus (HPV) u uslovima imunodeficijencije izazvane HIV-om 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 (52). 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 (52). 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 p 53 i retinoblastoma proteinom, čime remete regulaciju ćelijskog ciklusa i dovode do genske nestabilnosti u ćelijama što može voditi daljoj ćelijskoj transformaciji (53). Prolongirano imunodeficientno stanje svakako povećava verovatnoću nastanka citoloških abnormalnosti posredovanih HPV-om.

Cervikalna neoplazija i cervikalni 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), 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 neoplazija je veći kod određenih vidova seksualnog ponašanja (rani prvi seksualni odnos, često menjanje partnera). Lokalizacija promena na cervikalnoj sluznici je često multipla, a neretko su zahvaćeni i delovi spoljnih genitalija (vagina, vulva i perianalni region) (54).

Upoređeni su 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 nižim brojem CD4+T-limfocita, odnosno stepenom imunodeficijencije (55,56).

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 (57).

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% (19).

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. Pacijentkinje sa većim brojem CD4+T-limfocita (posebno preko 500/mm³) imaju bolju prognozu. Kod rane bolesti se preporučuju

radikalna histerektomija i pelvična limfadenektomija. Kod odmakle bolesti koristi se hemioterapija (cisplatin, bleomicin i vinkristin) u kombinaciji sa zračnom terapijom (16).

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

LITERATURA

1. CDC: Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men- New York City and California. MMWR. 1981; 25: 305-308.
2. Barre- Sinousi F, Chermann JC, Rey F et al. Isolation of T- lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) . Science 1983; 220: 868-871.
3. CDC: Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. MMWR (Suppl 1) :1, 1987; MMWR 41, no.RR-17,1993.
4. Shiels RA, Mlitt MB. A history of Kaposi's sarcoma. J Royal Soc Med 1986; 79: 532-533.
5. Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, et al. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. Science. 1994;266:1865-1869.
6. Selik RM, Chu SY, Ward JW. Trends in infectious disease and cancers among persons dying of HIV infection in the United States from 1987 to1992. Ann Intern Med 1995; 123:933-936.
7. Jacobson L. Impact of highly effective antiretroviral therapy on recent trends in cancer among HIV-infected individuals. Presented at the Second National AIDS Malignancy Conference, Bethesda, Md, April 6-8, 1998. Abstract S5.
8. Quinn TC. The global HIV/AIDS pandemic. Program and abstracts of the 5th International AIDS Malignancy Conference; April 23-25, 2001; Bethesda, Maryland. Abstract S23.
9. Morlat P, Parneix P, Douard D, et al. Women and HIV infection: a cohort study of 483 HIV-infected women in Bordeaux, France, 1985-1991. The Groupe d'Epidemiologie Clinique du SIDA en Aquitaine. AIDS. 1992;6:1187-1193.
10. Schulz TF, Boshoff CH, Weiss RA. HIV infection and neoplasia. Lancet 1996;348:587-591.
11. Pauk J, Huang ML, Brodie SJ, et al. Mucosal shedding of human herpes virus 8 in men. N Engl J Med. 2000;343:1369-1377.
12. Gottlieb GJ, Ackerman AB. Kaposi's sarcoma: An extensively disseminated form in young homosexual men. Hum Pathol 1982; 3: 882-892.
13. Lee FC, Mitsuyasu RT, Miles SA. Kaposi's sarcoma: relationship to a novel herpesvirus and advances in therapy. AIDS 1996,10 (suppl A): S173-S179.
14. Farthing CF, Brown SE, Staughton RCD, et al. Kaposi's sarcoma. In A Colour Atlas of AIDS. London, Wolfe, Medical Pub, 1986; pp25-37.
15. Fauci AS, Lane HC. Human Immunodeficiency Virus (HIV) Disease : AIDS and related Disorders. U: Isselbacher KJ, Wilson JD, Braunwald E, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL

- ed. Harrison's Principles of The Internal Medicine. Volume 2. Mc Graw-Hill, inc. New York, 1994: 1566-1617.
16. Trubowitz PR, Volberding PA. Malignancies in Human Immunodeficiency Virus Infection. U: Mandell GL, Bennett JF, Dolin R. ed. Principles and Practice of Infectious Diseases. Fifth edition. Volume II. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p.1439-1452.
 17. Friedman SL. Gastrointestinal and hepatobiliary neoplasms in AIDS. *Gastroenterol Clin North Am* 1988; 17:465-486.
 18. Gill P, Akil B, Colletti P, et al. Pulmonary Kaposi's sarcoma: Clinical findings and results of therapy. *Am J Med.* 1989; 87: 57-61.
 19. Northfelt DW. Focus on HIV- Related Malignancies. *AIDS File* 1992; 6 : 1-11.
 20. Friedman SL, Wright TL, Altman DF. Gastrointestinal Kaposi's sarcoma in patients with acquired immunodeficiency syndrome- endoscopic and autopsy findings. *Gastroenterology* 1985; 89: 102-108.
 21. Myskowski PL, Niedzweicki D, Shurgot BA, et al. AIDS-associated Kaposi's sarcoma: Variable associated with increased survival. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 1299-1306.
 22. Krown SE, Metroka C, Wernz 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.
 23. 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.
 24. Parra R, Leal M, Delgado J, et al. Regression of invasive AIDS-related Kaposi's sarcoma following antiretroviral therapy. *Clin Infect. Dis.* 1998; 26:218-219.
 25. 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.
 26. Lilenbaum RC, Ratner L. Systemic treatment of Kaposi's sarcoma: current status and future directions. *AIDS* 1994; 8: 141-151.
 27. Northfelt DW, Dezube BJ, Thommes JA, et al. Efficacy of pegylated-liposomal doxorubicin in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma after failure of standard chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1997; 15:653-659.
 28. Saville M, Lietzau J, Pluda J, et al. Activity of placlitaxel (Taxol) as therapy for HIV-associated Kaposi's sarcoma. *Lancet.* 1995; 346:26-28.
 29. Volm M, Wernz J. Patients with advanced AIDS-related Kaposi's sarcoma (KS) no longer require systemic therapy after introduction of effective antiretroviral therapy. Abstract 162. Presented at the Thirty-third Annual ASCO meeting, Denver, May 17-20, 1997.
 30. Little RF, Merced-Galindez F, Humphrey R, et al. A clinical trial of cidofovir in patients with Kaposi's sarcoma. Program and abstracts of 5th International AIDS Malignancy Conference; April 23-25, 2001; Bethesda, Maryland. Abstract 52.
 31. Payne SF, Lemp GF, Rutherford GW. Survival following diagnosis of Kaposi's sarcoma for AIDS patients in San Francisco. *J Acq Immun Def Sy* 1990; 3(Suppl.1):S14-S17.

32. Ziegler JL, Drew DL, Miner RC, et al. Outbreak of Burkitt's like lymphomas in homosexual men. *Lancet* 1982; ii:631-633.
33. Mocroft A, Katama C, Johnson AM, et al. AIDS across Europe, 1994-1998: The EuroSIDA Study. *Lancet*.2000;356:291-296.
34. Kirk O, Mocroft A, Barton S, et al. Non-Hodgkin's lymphoma among HIV-infected patients in the era of HAART. Program and Abstracts of the 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment; July 8-11,2001; Buenos Aires, Argentina. Abstract 69
35. Levine AM. AIDS-associated malignant lymphoma. *The Medical Clinics of North America* 1992;76:253-268.
36. Herndier BG, Kaplan LD, McGrath MS. Pathogenesis of AIDS lymphomas. *AIDS* 1994; 8:1025-1049.
37. Ballerini P, Gaidano G, Gong JZ, et al. Multiple genetic lesions in AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1993; 81:166-176.
38. Bernstein L, Hamilton AS. The epidemiology of AIDS-related malignancies. *Curr Opin Oncol* 1993;5:822-830.
39. Roithmann S, Toledano M, Tourani JM, et al. HIV-associated non-Hodgkin's lymphomas: clinical characteristics and outcome. The experience of the French Registry of HIV-associated tumors. *Ann Oncol* 1991; 2:289-295.
40. Levine AM, Sullivan-Halley J, Pike MC, et al. AIDS related lymphoma: prognostic factors predictive of survival. *Cancer* 1991; 68:2466-2472.
41. 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.
42. 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.
43. Ruiz A, Ganz WI, Post MJ, et al. Use of thallium -201 brain SPECT to differentiate cerebral lymphoma from toxoplasma encephalitis in AIDS patients. *AJNR.* 1994; 15:1885-1894.
44. Poelzleitner D, Huebsch P, Mayerhofer S, et al. Primary pulmonary lymphoma in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. *Thorax* 1989; 44:438-439.
45. Carbone PP, Kaplan HS, Musshof K, et al. Report of the Comitee on Hodgkin's disease staging. *Cancer Res* 1971; 31: 1860.
46. Straus DJ, Huang J, Testa MA, et al. Prognostic factors in the treatment of human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma: Analysis of AIDS Clinical Trials Group protocol 142- Low-dose versus standard dose-dose m-BACOD plus granulocyte-macrophage colony stimulating factors. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. *J Clin Oncol.* 1998;16:3601-3606.
47. Kaplan L, Kahn JO, Crowe S, et al. Clinical and virologic effects of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients receiving chemotherapy for

- human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma: results of randomized trial. *J Clin Oncol* 1991; 9:929-940.
48. Kaplan L, Straus D, Testa M, et al. Randomized trial of standard-dose mBACOD with GM-CSF vs. reduced dose mBACOD for systemic HIV-associated lymphoma: ACTG 142. *Proc Am Soc Clin Oncol*, Los Angeles, CA, 1995, p 288.
 49. Bermudez M, Grant K, Rodvien R, Mendes F. Non-Hodgkin's lymphoma in a population with or at risk for acquired immunodeficiency syndrome: Indications for intensive chemotherapy. *Am J Med* 1989;86:71-76.
 50. Forsyth PA, Yahalom J, DeAngelis LM. Combined-modality therapy in the treatment of primary central nervous system lymphoma in AIDS. *Neurology*.1994;44:1473-1479.
 51. Coggin JR, zur Hausen H. Workshop on papillomaviruses and cancer. *Cancer Res* 1979; 39:545-546.
 52. Vernon S, Holmes K, Reeves W. Human papilloma virus infection and associated disease in persons infected with human immunodeficiency virus . *Clin Infect Dis*. 1995;(Suppl 1):S121-S124.
 53. 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.
 54. Northfelt DW, Palefsky JM. Human papillomavirus-associated anogenital neoplasia in persons with HIV infection. U: Volberding P, Jacobson MA, ed. *AIDS Clinical Review*. Marcel Dekker, inc. New York - Basel - Hong Kong, 1992.
 55. Maiman M, Fructer RG, Guy L, et al. Human immunodeficiency virus infection and invasive cervical carcinoma. *Cancer* 1993;71:402-406.
 56. Maiman M, Fructer RG, Serur E, et al. Human immunodeficiency virus infection and cervical neoplasia. *Gynecol Oncol* 1990;38:377-382.
 57. Palefsky J. Human papillomavirus infection among HIV-infected individuals. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1991;5:357-370.
 58. Khanna N, Taylor G, Langerberg P, Furth PA. HAART and its influence on HPV related cervical disease in women with HIV. Program and abstracts of the 5th International AIDS Malignancy Conference; April 23-25, 2001; Bethesda, Maryland. Abstract 6.

SAVREMENI PRISTUP LEČENJU INFEKCIJE VIRUSOM HUMANE IMUNODEFICIJENCIJE

Doc dr Đorđe Jevtović¹, dr Ana Milinković²

¹Klinički centar Srbije

Institut za infektivne i tropske bolesti, Centar za HIV/AIDS,

Bulevar JNA 16, Beograd, e-mail: djordjejevtovic@hotmail.com

²*Infectious Diseases & AIDS Units. Clinical Institute of Infectious Diseases & Immunology,
University of Barcelona*

THE CURRENT CONCEPT OF ANTIRETROVIRAL THERAPY

Doc dr Đorđe Jevtović¹, dr Ana Milinković²

Clinical Centre of Serbia. Institute of Infectious and Tropical Disease, Centar za HIV/AIDS,

Bulevar JNA 16, Beograd, e-mail: djordjejevtovic@hotmail.com

²*Infectious Diseases & AIDS Units. Clinical Institute of Infectious Diseases & Immunology,
University of Barcelona*

ABSTRACT.

The pace of scientific advance has been fascinating since the first descriptions of AIDS in early 80s, the discovery of HIV- the etiologic agent of the new immunodeficiency syndrome only few years later, and antiretroviral monotherapy with zidovudine followed by dual therapy with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) till the end of the decade. Antiretroviral therapy clearly showed promising results in prolonging life after the development of terminally phase of HIV diseases. However, dual therapy could not achieve substantial, long enough, and sustained recovery of the immune system functioning in most of the treated patients. A further major advance coincided with the introduction of highly active antiteroviral treatment (HAART) in 1996. HAART protocols comprises two NRTIs and an HIV protease inhibitor (PI), a rather complicated regiments, but potent enough for complete and prolonged cessation of viral replication to allow the immune system reconstitution. It has even been possible to achieve the immune recovery in terminally ill patients, and the flush of enthusiasm has swept through AIDS community and medical professionals. An overall reduction in late stage complications of HIV infection, including death, dramatically decreased number of hospital admissions, and the impressive improvement in quality of life are obvious. However, even though many patients continue to derive substantial benefit from HAART after 3-4 years of treatment, we are all now witnessing the another side of the medal. Cumulative long-term toxicity, and the problem of the development of HIV resistance to all drug classes, is threatening nowadays to jeopardize the benefit of treatment. After few years on HAART many patients are left without treatment options, and a number of them already died as a consequence of severe drugs toxicity or from redevelopment of AIDS. This is why better concept for management of toxicity of the currently used agents are urgently needed, in particular of HAART-induced hyperlipidemia and lipodistrophy, along with new drugs, less toxic, and active against drug-resistant HIV strains.

Key words: HIV, HAART

SAŽETAK.

Od vremena prvih opisa AIDS-a početkom 80-ih, pa do kraja te decenije je učinjen ogroman napredak u razumevanju mehanizama bolesti, a posebno u lečenju. Tu svakako spadaju otkriće HIV-a kao uzročnika novog sindroma stečene munodeficijencije i antiretrovirusne monoterapije zidovudinom, pa potom dualne terapije nukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze (NIRT). Antiretrovirusna terapija je nesumnjivo produžila život

obolelima kada je primenjavana u odmakloj fazi bolesti, no monoterapijom, kao ni dualnom terapijom nije bilo moguće postići značajniji i dugotrajni oporavak imunskog sistema. Sledeći veliko korak napred je bila visoko-aktivna antiretrovirusna terapija (HAART), koja je podrazumevala kombinacije dva NIRT i jednog proteaznog inhibitora (PI). Ova, iako relativno komplikovana za uzimanje, vrlo potentna terapija je omogućila snažnu i dugotrajnu supresiju virusne replikacije, uz mogućnost rekonstitucije imunskog sistema, čak i kod slučajeva teške imunodeficijencije. Bljesak entizijazma se brzo proširio među obolelima i njihovim lekarima, posebno kada je postalo jasno a je HAART dovela do dramatičnog smanjenja broja hospitalizacija i produženja vremena preživljavanja. Ipak, posle 3-4 godine HAART-ere postajemo sve više svesni i druge strane medalje. Kumulativna toksičnost i problemi sa razvojem rezistencije HIV-a na sve klase lekova su doveli do toga da za mnogobrojne pacijente više nema terapijskih opcija, dok su mnogi već i umrli od AIDS-a ili komplikacija lečenja. Zbog toga su neophodni, kako novi pristupi lečenju toksičnih manifestacija HAART, kao što su lipodistrofija i hiperlipidemija, tako i novi lekovi, manje toksični i aktivni protiv rezistentnih sojeva HIV-a.

Gljučne reči: HIV, HAART

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 rasvetlile 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. Stepem 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 eradikacija 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 kopija HIV RNK/mL plazme (1, 2). Kao i kod nekih drugih virusnih infekcija, postoje bar dva mehanizma kojim specifični CD8 CTL postižu inhibiciju virusne replikacije (1, 3, 4, 5). HIV-specifični CTL prepoznaju virusom inficirane ćelije tro-molekularnom interakcijom između T-ćelijskog receptora (TCR) na efektornoj ćeliji i fragmenta virusnog peptida vezanog za molekul glavnog histokompatibilnog kompleksa (MHC) klase I eksprimiranog na površini inficirane ćelije (3, 4). Tada usledi

kaskada događaja sa konačnim oslobađanjem proteaza, granzima A i B i perforina, koji dovode do lize inficirane ćelije (4). Istovremeno sa litičkom aktivnošću, specifični CTL deluju i solubilnim antivirusnim faktorima (α -hemokinima), kao što su RANTES, MIP-1 α i MIP-1 α , koji suprimiraju diseminaciju virusa i suprimiraju virusnu transkripciju (4). Vremenom, gubitak HIV-specifičnih CD4+T-limfocita praćen je i smanjivanjem specifične CTL aktivnosti, što je praćeno gubitkom kontrole nad virusnom replikacijom (1).

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 (7, 8). 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 (8, 9, 10). 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 AIDS u narednih nekoliko godina, dok su vrednosti >60.000 kopija/mL loš prognostički pokazatelj (9, 10).

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 (4, 5, 6, 7). Na taj način virus sebi obezbeđuje opstanak u inficiranom organizmu. Posle 6. meseca od primoinfekcije se kod većine pacijenata više ne registruje HIV-specifična imunska aktivnost *in vitro*, ili je ona vrlo slaba (1, 4). 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) (8). Ova još uvek enigmatična koegzistencija virusa i domaćina je predmet intenzivnih istraživanja, sa ciljem da se odgonetne suština protektivnog imunskog odgovora i kako ga indukovati kod onih koji ga prirodno nemaju.

Imajući u vidu patogenetska zbivanja u ranoj fazi HIV infekcije, smatra se da bi započinjanjem kombinovane antiretrovirusne 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 (3-7, 11). Međutim, pokazano je i da snažna supresija virusne replikacije i gubitak antigenske stimulacije dovode i do gubitka HIV specifične CTL aktivnosti, pa i klonalne delecije indukcijom apoptoze (1, 3-7). 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) (5). 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 (5, 11). Ovakvom “autovakcinacijom” su postignuti promjenjivi 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 (5, 11, 12). Ova klinička zapažanja su potkrepljena i *in vitro* dokazima o snažnom HIV-specifičnom T-ćelijskom odgovoru kod ovih pacijenata (5, 11, 12).

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 njeno kliničko ispoljavanje vrlo atipično, po tipu nespecifične epizode febrilnosti, po nekad nalik na infektivnu mononukleozu, a kod bar trećine inficiranih protiče asimptomatski (1, 12).

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? (12).

Hronična HIV infekcija.

Ovu fazu infekcije prevashodno odlikuje perzistentna virusna replikacija, uz postepeno produblјivanje 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” (5, 6). Rani gubitak HIV- specifičnih CD4+ limfocita je najverovatnije jedan od najvažnijih faktora koji ograničavaju efikasnost protektivne CTL aktivnosti (4, 5, 6, 7). Mutacije na *env* genu, koji kodira imunodominantne epitope na površini virusa, omogućavaju mu stalno izmicanje imunskom nadzoru (4). Tako tokom hronične faze infekcije dolazi do neprestane mobilizacije novih klonova limfocita, što vodi postepenom iscrplјivanju imunskog sistema (1, 7).

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 (1, 2).

Pretpostavlja se da do eliminacije CD4+ limfocita dolazi različitim mehanizmima, u koje spadaju direktno citopatogeno delovanje HIV-a na inficirane ćelije, potom aktivnost HIV-specifičnih citotoksičnih limfocita (CTL), kao i generalizovana aktivacija i indukcija apoptoze neinficiranih ćelija (1-4).

Pored imunodefijencije 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 (2). Imunosupresija nastaje kao posledica generalizovane imunske aktivacije, koja potom, po principu *citculus 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 *Tat* (1, 2). I na ovaj način je onemogućena normalna ekspanzija antigen-specifičnih CD4+ klonova limfocita (1, 2). 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 (2, 3). Takođe je pokazana i povećana ekspresija Fas, koji CD4+ ćelije čini osetljivijim za apoptozu, pa tako bivaju eliminisane i neinficirane («nevine») CD4+ ćelije (2, 3, 4). 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) (1, 2).

Replikacija virusa je praćena i zadržavanjem (“sekvestracijom”) CD4+ i CD8+ ćelija u sekundarnim limfoidnim organima, zbog povećanog oslobađanja intercelulanog adhezionog molekula (ICAM)-1 i adhezionih molekula vaskularnih ćelija (VCAM)-1 (5).

HIV infekcija je praćena i poremećenom hematopoezom i diferencijacijom limfocita u timusu, pa je smanjena produkcija naivnih limfocita (CD45RA) (1, 2). Zbog toga imunski sistem ne može da odgovori na infektivne agense s kojima se prvi put susreće (1, 2).

Osnovni zadatak antiretrovirusne terapije u hroničnoj fazi infekcije je da zaustavi virusnu replikaciju, pa tako i sve patogenetske mehanizme koji dovode do imunodefijencije i anergije (2-6, 12-16). I zaista, pokazano je da snažna i dugotrajna supresija virusne replikacije može dovesti do izvesnog oporavka imunske funkcije. U toku prvih nedelja lečenja je ova imunska rekonstitucija posledica “deaktivacije” i oslobađanja preostalih klonova memorijskih limfocita sekvestriranih u limfnim žlezdama, koji sada mogu ponovo da recirkulišu i odgovore na specifičnu antigensku stimulaciju (2, 3, 16). Posle više meseci uspešne antivirusne terapije dolazi i do pojave novih naivnih limfocita, uz postepenu korekciju poremećenog repertoara T-ćelijskih receptora (2, 16). 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 (2, 3, 5, 16). Ovo je, kao je već istaknuto, posledica ne samo gubitka HIV-specifičnih klonova limfocita, već i nedostatka antigenske stimulacije posle maksimalne supresije virusne replikacije (2-5, 7, 11, 14). Zbog toga prekid terapije odmah dovodi do skoka viremije i ponovnog pokretanja patogenetskog procesa. Za sada nema pouzdanih dokaza da strategija STI može biti od koristi i kod pacijenata sa uznapredovalom HIV bolešću (12). Zbog toga se u lečenju hronične HIV infekcije u današnje vreme pokušava sa adjuvantnom imunoterapijom interleukinom -2 (IL-2)) (12). Naime, poznato je da IL-2 u

sekundarnim limfoidnim organima stimuliše proliferaciju T-limfocita i NK-ćelija, kao i diferencijaciju citotoksičnih efektorskih ćelija, potom i inhibira apoptozu antigenima aktiviranih CD8+ T-limfocita (13). Antigen-specifični ćelijski imunski odgovor započinje aktivacijom T-ćelijskog receptora, koji dovodi do prolazne ekspresije IL-2 receptora (IL-2R) upravo na aktiviranim ćelijama (13). 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, T-limfociti više ne eksprimiraju IL-2R, ne reaguju na IL-2 i smanjuje se broj HIV-specifičnih CD4+ i CD8+ limfocita (13). 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 subkutano dobro podnosi, kao i da je moguće postići izvesno poboljšanje imunске funkcije kod pacijenata koji su prethodno postigli dobar antivirusni odgovor primenom antiretrovirusne terapije, za sada IL-2 nije u zvaničnim protokolima lečenja (13).

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. Iz biološkog aspekta posmatrano, klasični koncept antimikrobne terapije, tj. lečiti infekciju čim se postavi dijagnoza, imao bi itekako smisla i kod HIV infekcije. Što ranije započeto i što potentnijom terapijom, pre nego što je imunski sistem teško oštećen, mogao bi lakše i brže da se postigne oporavak imunskog sistema (2, 9, 10, 14). Ali problem je u tome što još uvek ne postoje lekovi koji se mogu efikasno i bezbedno koristiti tokom više godina (pa i decenija) (9, 10).

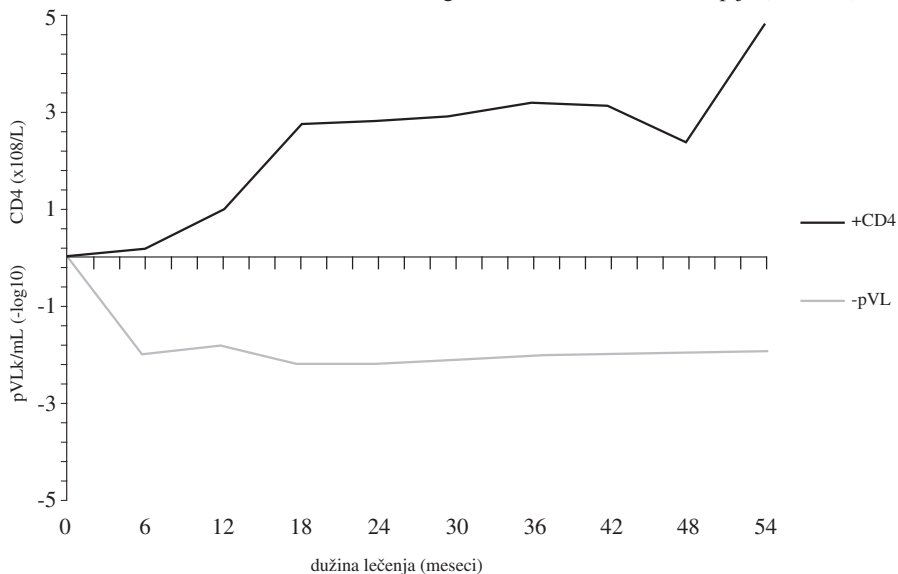
Spontane mutacije na genu za RT mogu dovesti do rezistencije na pojedine antiretrovirusne lekove, iako oni do tada nisu primenjivani (17-20). Samo jedna "tačkasta" mutacija na regionu za RT *pol* gena je nekada dovoljna za razvoj fenotipske rezistencije na lek. Tako je M184V mutacija dovoljna za razvoj rezistencije na epivir(3TC) (17). 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% (inhibitorna koncentracija-IC₅₀) (19, 20). 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 (9, 10). 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 mogućstvu deluju na više ranjivih mesta u životnom ciklusu HIV-a. Na tabeli 1 su prikazani svi registrovani antiretrovirusni lekovi, svrstani u tri klase – nukleozidni inhibitori RT (NIRT), ne-nukleozidni inhibitori RT (NNIRT) i proteazni inhibitori (PI).

Tabela 1. Antiretrovirusni lekovi

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

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



Standardna HAART podrazumeva primenu dva leka iz grupe NIRT sa jednim PI (9, 10). Novija istraživanja ukazuju da bi podjednako efikasna mogla da bude i kombinacija dva NIRT sa jednim NNIRT, kao i kombinacija tri NIRT, na koji način se PI, pa i NNIRT “štede” za kasnije faze lečenja (9, 10).

Kada svi lekovi iz kombinacije deluju na jednom mestu u životnom ciklusu HIV-a, kao što je to RT npr., 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 prevladava “konzervativni” pristup započinjanju HAART, što znači da je optimalno započeti lečenje u asimptomatskoj fazi HIV infekcije, kada je broj perifernih CD4+limfocita između 300-500/mm³ (10, 21). Budući da se prve oportunističke infekcije obično javljaju kada je apsolutni broj CD4+ ćelija = 200/mm³, HAART bi trebalo najkasnije započeti kada je ovaj broj oko 250-300/mm³, da bi se sprečila pojava oportunističkih infekcija (10, 21). Još uvek postoje izvesne nedoumice oko toga da li bi visok “viral load” (>60.000 kopija HIVRNK/mL plazme) trebalo smatrati nezavisnom indikacijom za započinjanje antiretrovirusne terapije, sa ciljem da se uspori ritam progresije u klinički manifestnu imunodeficijenciju (9). 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 1-2 godine. Rana terapijska intervencija je pokazala da se kod osoba sa očuvanjem 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 (10). Konzervativniji pristup započinjanju terapije uzima u obzir ograničenosti ovih lekova, uključujući probleme sa toksičnošću, rezistencijom i komplijansom.

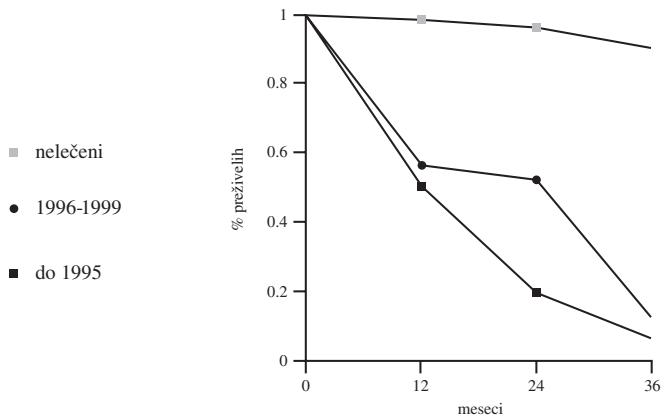
HAART je uvek indikovana kod već značajno imunosuprimiranih pacijenata, koji obično već imaju oportunističke infekcije (9, 10). I u ovoj populaciji inficiranih se primenom HAART može postići značajna imunska rekonstitucija, koja se ogleda u regresiji oportunističkih infekcija, upravo zbog oporavka imunskog nadzora nad tim patogenima (10, 16, 21, 22). Međutim, imunska rekonstitucija može biti praćena i demaskiranjem nekih subkliničkih infekcija, kao što su hepatitis B i C, kriptokokoza i tuberkuloza, pa i CMV – uz pojavu retinitisa i vitritisa (2, 22). Ovo je jedan od argumenata u prilog koncepta rane terapijske intervencije, odnosno u ranijem stadijumu imunodeficijencije, dok još nije došlo do reaktivacije oportunističkih infekcija.

Kod 166 pacijenata lečenih u Institutu za infektivne i tropske bolesti, kod kojih je bilo moguće pratiti sve potrebne kliničke i laboratorijske parametre (21), srednja vrednost perifernih CD4+limfocita pre započinjanja terapije je bila 105/mm³ i srednja vrednost viremije 4.6 log₁₀ (>40 000) kopija HIV RNK/mL plazme, što ukazuje da je to bila populacija teško imunosuprimiranih pacijenata. Većina, 91.6%, je primala triplu terapiju. Posle 25.5±12.8 meseci (rang 3-57) lečenja postignut je srednji porast broja CD4+ limfocita od +186/mm³, uz pad viremije od 2.1 log₁₀, a klinički pokazatelji imunske rekonstitucije su registrovani kod 91.5% lečenih. Kod 38.7% je postignut porast CD4+ limfocita do vrednosti >400/mm³. Nedetektibilnu viremiju tj.<200 kopija HIVRNK/mL je imalo 66.1%.

Na grafikonu 1. su prikazani imunološki i virusološki rezultati koji ukazuju da se povoljan antivirusni odgovor održava i posle 54. nedelje lečenja, uz stalni trend porasta broja CD4+ ćelija. Ovi rezultati jasno pokazuju da se vrlo dobar efekat lečenja može postići i kada se terapija započne u podmakloj fazi bolesti.

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 toksičnosti lekova i problemi sa komplikacijom posle dugotrajne primene, kao i neminovni razvoj rezistencije virusa na sve klase lekova (17). Zbog toga se tokom poslednjih godina sve više razrađuje strategija indukciono terapije sa 3-4 leka, a potom se terapijski protokol pojednostavljuje primenom manje toksičnih i jednostavnijih protokola (9, 10, 23). 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 (24-26). Kod nekih pacijenata se tokom primene HAART može razviti i hiperlaktikemija, pa i laktična acidoza, kao retka, ali često fatalna komplikacija (27).

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), hipertrofiju dojki, uvećanje visceralnog masnog tkiva abdomena, kao i nakupljanje masnog tkiva u dorzocervikalnoj regiji ("buffalo hump") (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 (24-26). Diabetes melitus se

češće sreće kod osoba sa pozitivnom porodičnom anamnezom. Listi metaboličkih poremećaja nedavno je pridodata i hipoleptinemija. Ponekad se lipodistrofija javlja i bez metaboličkih poremećaja, ili metabolički poremećaji nisu praćeni morfološkim promenama, tako da ostaje nejasno da li su oni u potpunosti povezani (24-26).

Dugotrajna primena ART je jedan od najvažnijih ko-faktora za razvoj lipodistrofije. U prilog tome govore i nedavno objavljeni rezultati kliničkih studija koje su proučavale ulogu planiranih prekida terapije (“structured treatment interruptions”-STI), kao jedne od mogućih terapijskih opcija u slučaju pojave lipodistrofije (28, 29). Pokazano je da prekidanje ART dovodi do brzog poboljšanja metaboličkih 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 (24-26). 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 doprinose pojavi lipodistrofije (24-26).

Pojava lipodistrofije je prvi put primećena kod HIV pozitivnih pacijenata nakon uvođenja proteaznih inhibitora (PI) u kliničku praksu (24-26). Takođe je pokazano da PI indukuju i pojavu metaboličkih poremećaja - hiperlipidemiju i rezistenciju na insulin (24-27). Otuda i inicijalna hipoteza da su upravo PI osnovni uzrok lipodistrofije (24-27). Međutim, danas je poznato da do pojave lipodistrofije može doći i kod pacijenata koji su primali samo NIRT, kao kombinacije sa NNIRT (30, 31). Ipak, dosadašnja iskustva pokazuju da upotreba PI povećava rizik i skraćuje vremenski period do pojave znakova lipodistrofije (24-26). 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) (27, 32, 33). Kod dugotrajne primene NIRT su najopasnija komplikacija pankreatitis i steatoza jetre sa laktičnom acidozom, verovatno kao posledice inhibicije mitohondrijalne DNK polimeraze (27, 32, 33). 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 virološki odgovor na HAART, imunska rekonstitucija bi mogla da bude jedan od mogućih ko-faktora za razvoj lipodistrofije (24-26). Da je imunska rekonstitucija jedan od mogućih ko-faktora rizika, kao i da stadijum bolesti nije od presudnog značaja, ukazuje i pojava lipodistrofije kod pacijenata koji su HAART započeli u fazi primoinfekcije, kada je imunski odgovor još uvek relativno očuvan (32). I disbalans citokina (interferon- α , interleukini, TNF) najverovatnije ima ulogu u pojavi dislipidemije (25).

U biološkoj osnovi lipodistrofije je najverovatnije disregulacija balansa između gubitka masnih ćelija (apoptozom) i njihove diferencijacije (25). Za diferencijaciju adipocita je neophodna medijatorska uloga heterodimernog receptorskog kompleksa koga čine receptor za aktivaciju proliferacije peroksizoma (PPAR) i retinoid X receptor (RXR) (25). 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 (25). 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 citoplazmatskog tip 1 proteina koji vezuje retinoičnu kiselinu (CRABP-1) (25). 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 koja 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 lipodistrofiju. 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 (24-26). 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 (24-26). 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 1-6%), no ipak znatno veća nego u opštoj populaciji (36). Nije za sada razjašnjena patogeneza netolerancije glikoze koja se može registrovati kod čak 50% lečenih kombinovanom antiretrovirusnom terapijom (25). Netolerancija glikoze može biti posledica smanjene sekrecija insulina, njegove povećane razgradnje, ili periferne rezistencije na insulin, koja, opet, može biti posledica defekta na receptorskom ili post-receptorskom nivou, ili je u pitanju poremećeni transport glikoze. *In vitro*, na ćelijskoj kulturi, je pokazano 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 (25).

Starija dob pacijenata, ženski pol, način ishrane, stepen fizičke aktivnosti, identifikovani su kao predisponirajući faktori za pojavu lipodistrofije (33, 34). Genetske karakteristike kao faktori rizika su još uvek nedovoljno ispitane (35).

Hipertrigliceridemija, hiperholesterolemija, sa povišenim vrednostima HDL holesterola su već dobro poznati faktori rizika prevremene smrti zbog kardiovaskularnih oboljenja kod HIV negativnih osoba (38, 39). Nedavno sprovedene studije ukazuju da kardiovaskularna oboljenja sve češće 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 (25, 40).

Kliničke promene, u smislu redistribucije masnog tkiva, javljaju kod 5% HIV pozitivnih pacijenata tokom prve godine primene HAART, da bi tokom druge godine lečenja prevalenca lipodistrofije bila oko 25%, a tokom narednih godina dostiže 30-80% (24-26, 32). Ona ne pretstavlja 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 (41, 42).

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. Ni jedna od navedenih tehnika nije prihvaćena u kliničkoj praksi (24). 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. Farmakokinetičke studije su pokazale da PI utiču na metabolizam simvastatina i atovarstatina, najverovatnije preko interakcije s citohrom CYP3A4 (44), što može dovesti do povećane koncentracije statina u serumu i rabdomiolize. Pravastatin se ne metaboliše enzimima citohroma P450, te se može smatrati lekom izbora (43). Pokazano je da je kombinacija statina i gemfibrozila vrlo efikasna u redukovanju hiperholesterolemije i hipertrigliceridemije, no sa povećanim rizikom od miopatije (25).

Jos uvek nije utvrđen optimalni terapijski pristup poremećajima metabolizma glukoze, ali dijeta i vežbanje su prihvaćena terapija prve linije (44, 45). Oralni antidijabetici, kao što su metformin i glitazoni, dovode do povećane osetljivosti na insulin, regulisanja hipertrigliceridemije i umerenog gubitka težine (46). Ipak terapija metforminom može dovesti do gastrointestinalne intolerancije i laktičke acidoze. Dok terapija glitazonima u određenom broju slučajeva može prouzrokovati hepatotoksičnost. Terapija insulinom sprovodi se kod pacijenata sa dijabetes melitusom.

Konvergentna terapija sa 3NIRT, kao i sa 2 NIRT i jednim NNIRT, može biti podjednako potentna kao i protokoli sa PI, a pojava metaboličke toksičnosti je znatno ređa (9, 10, 24-25). Zbog toga se u poslednje vreme ispituje zamena PI s nekim NNIRT, ili NIRT (48, 49). 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 dostupnog akumuliranog masnog tkiva dorzocervikalne regije, abdomena i grudi (49). Korekcija lipoatrofije lica se vrši implantacijom subkutanog masnog tkiva abdomena (50), kolagena, polilaktičke kiseline (New-Fill) ili metakrilata (51, 52). Iako efikasne, ove metode se ne mogu smatrati definitivnim rešenjem zbog toga što nemaju dugotrajni efekat.

Na tabeli 2 su prikazani naši rezultati o učestalosti najčešćih toksičnih manifestacija antiretrovirusne terapije.

Od ukupno 178 inficiranih HIV-om, koliko je obuhvaćeno ispitivanjem toksičnosti antiretrovirusne terapije, 148 je uzimalo PI, a 30 nije (26). Do pojave lipodistrofije i/ili

Tabela 2. Učestalost toksičnosti antiretrovirusnih lekova

lipodistrofija	32.6%
gastrointestinalno nepodnošenje	29.7%
periferna neuropatija	21.8%
nefrolitijaza	18%
hematološka toksičnost	14.1%
hepatotoksičnost	13.8%
pankreatitis	6.6%
laktična acidoza	2.3%

hiperlipidemije došlo je kod 32,6% posle srednjeg vremena praćenja od $26.9 \pm 13,3$ meseca. Lipodistrofija je kod 42,7% slučajeva bila povezana sa hiperlipidemijom. Netolerancija glikoze i/ili dijabetes melitus su registrovani kod dva ispitanika. Lipodistrofija je bila prevalentnija kod ispitanika koji su uzimali i PI (38.5% vs. 3.4% kod onih koji su uzimali samo NITIs; $p < 0.01$, chi-kvadrat test). Multivarijantnom logističkom regresijom je pokazano da su u našoj populaciji pacijenata najznačajniji faktori rizika za pojavu LD bili lečenje kombinacijama koji su sadržale PI + d4T ($p < 0.01$; OR 9.2, 95%CI 3.6-23.2) i dužina lečenja preko godinu dana ($p < 0.05$, OR 1.0, 95%CI 1.0-1.07). Istovremeno je postojala verovatnoća da će se, posle 50 meseci lečenja s PI, lipodistrofija razviti kod 70% pacijenata (Kaplan-Meierova kriva).

Sudeći prema povećanju aktivnosti serumskih transaminaza, srednji i/ili teži stepen hepatotoksičnosti je registrovan kod 13.7% pacijenata i bio je povezan sa multiplom upotrebom NIRT ($p < 0.01$; OR 5.3, 95%CI 1.4-19.6), NVP ($p < 0.05$; OR 3.6, 95%CI 1.2-10.6), i HCV koinfekcijom ($p < 0.01$; OR 4.8, 95%CI 1.6-14.4). Multipla upotreba PI, kao i imunska rekonstitucija nisu bili faktori rizika za razvoj hepatotoksičnosti. Kod jedne pacijentkinje sa cirozom jetre kao komplikacijom HCV infekcije je došlo do smrtnog ishoda zbog razvoja dekompenzacije i hepatičke encefalopatije posle lečenja s više kombinacija NIRT. Prevalenca laktične acidoze je bila 2,3% sa visokom smrtnošću (tri od četiri pacijenata je umrlo).

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 (27).

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

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

Lek	Toksičnost	Interakcije
zidovudin	<p>Najznačajniji toksični efekti:</p> <p>1) glavobolja, insomnija, astenija (dozno-zavisni i imaju prolazni karakter, tako da retko iziskuju prekidanje terapije)</p> <p>2) mijelosupresivno dejstvo je praćeno anemijom (makrocitnom) i/ili neutropenijom, 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 < 7.5g/dl. Alternativa je davanje transfuzija Er, EPO i/ili G-CSF (u slučaju neutropenije).</p> <p>Retki neželjeni efekti: miopatija, hepatitis, laktična acidoza sa fulminantnim otkazivanjem jetre, kardiomiopatija, tamna pigmentacija noktiju na rukama.</p>	<p>Smatra se da je kontraindikovano kombinovati ga sa gancikloviro, kao i drugim lekovima koji imaju mijelosupresivno delovanje. Ne kombinuje se sa d4T (takode analogom timidina) zbog kompeticije za ćelijsku kinazu u procesu fosforilacije.</p>
didanozin	<p>Najznačajniji toksični efekti:</p> <p>1) pankreatitis, kod 1-9% pacijenata, a fatalan kod 6% onih koji ga dobiju. Češći je kod osoba u uznapređovalom HIV bolešću, ili ako su ranije već imali pankreatitis i kod alkoholičara. Ako je aktivnost serumskih amilaza > 1.5-2x, isključiti lek</p> <p>2) periferna neuropatija, koja je dozno-zavisna (i od kumulativne doze), javlja se kod 5-12% pacijenata. Ukoliko smanjivanje doze ne daje efekta, lek je potrebno isključiti</p> <p>3) GI netolerancija (ukus leka, veličina tableta, dijareja)</p> <p>Retki neželjeni efekti: mijelosupresija, hepatitis, ospa</p>	<p>Lekove koji zahtevaju želudačni aciditet za resorpciju 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), takode i alkohol</p> <p>Oprezno davati ili izbegavati lekove koji mogu uzrokovati perifernu neuropatiju (ddC, INH, fenitoin, vinkristin, ali je kombinacija sa d4T relativno bezbedna)</p>

Lek	Toksičnost	Interakcije
zalcitabin	Najznačajniji toksični efekti: Periferna neuropatija kod 17-13% pacijenata, dozno je zavisna (i od kumulativne doze). Tada smanjiti dozu ili, po potrebi, isključiti lek. Retki neželjeni efekti: stomatitis, aftozne ulceracije, pankreatitis, hepatitis	Kao i u slučaju ddI, oprezno davati ili izbegavati lekove koji mogu da daju perifernu neuropatiju.
stavudin	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. Retko se opisuju hepatitis (iako se blago povećanje transaminaza vida kod 8% lečenih), ezofagusne ulceracije, pankreatitis i neutropenija	Lekove koji izazivaju perifernu neuropatiju oprezno koristiti ili ih izbegavati
lamivudin	Retko se javljaju glavobolja, mučnina, dijareja, bol u truhu i insomnija	Konkomitantna primena TMP/SMX povećava serumsku koncentraciju 3TC, ali nije potrebno modifikovati doze. Kod osoba sa HBV i HIV koinfekcijom je, posle prekida terapije, opisano pogoršanje hepatitisa
abakavir	Dobro se podnosi i jedina neželjena reakcija je hipersenzitivna reakcija kod oko 3% lečenih (posle 1-4 nedelje lečenja se javlja ospa, obično praćena febrilnošću, malaksalošću, mialgijama, artralgijsama, dijarejom – nalik na neku epizodu virusne infekcije). Po prestanku terapije se simptomi brzo povuku, ali ako se lek ponovo da, može nastati fatalna hipotenzija i respiratorna insuficijencija.	Za sada još uvek nepoznate.

Lek	Toksičnost	Interakcije
efavirenz	Dobro se podnosi. Simptomi od strane CNS-a, iako se javljaju kod 20-40% lečenih, su prolaznog karaktera (blaža glavobolja, osećaj vrtoglavice, omaglica, "gubitak kontrole", panične reakcije, osećaj umora, osećaj "pijanstva" ili "drogiranošći", "ružni snovi", gubitak koncentracije, ili depresija; obično se javljaju 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 oko 18% lečenih se javlja ospa, koja je retko teže prirode. Povišena serumska aktivnost transaminaza (>5x) je moguća kod HBV ili HCV koinfekcije.	Zbog interakcije sa jetrinim enzimima citohrom grupe se izbegava kombinovanje sa SGV, RMP i klaritromicinom.
delivirdin	Dobro se podnosi. Ospa 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, karbamazepin, fenitoin, amfetamin, RMP, rifabutin, nifedipin, astemizol, cisaprid, midazolam, triazolam, alprezolam. Povećava nivo IDV za 50% (redukovati dozu IDV na 600mg/8h. Apsorpcija leka je smanjena sa antacidima, tako da mora proći >1h od davanja ddi.
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 povišena temperatura, glavobolja, mučnina, malaksalost i pospanost, a registrovana je i povišena serumska aktivnost gama-glutamil transpeptidaze i alkalne fosfataze.	Indukuje CYP3A, što dovodi do ubrzanja metabolizma nekih PI. Npr., dozu IDV povećati na 1000mg/8h.

Lek	Toksičnost	Interakcije
sakvinavir	GI intolerancija (mučnina, grčevi u trbuhu, proliv) kod 4-6% pacijenata, glavobolja	Ima lošu biološku iskoristljivost, a RMP i rifabutin dodatno smanjuju serumski nivo sakvinavira 80 i 40%, tako da konkomitantno davanje nije preporučljivo. Isto je i sa fenobarbitonom, fenitionom, deksametazonom i karbamazepinom. SQV inhibira metabolizam astemizola, terfenadina, midazolama i triazolama, pa može doći do teških neželjenih reakcija predoziranja ovim lekovima. Lekovi koji inhibiraju citohrom p450 povećavaju serumski nivo sakvinavira (ketokonazol, itrakonazol i flukonazol). RTV 20x povećava serumski nivo sakvinavira, pa se zbog njegove loše biološke iskoristljivosti smatra da ga je indikovano primenjivati samo u kombinaciji sa RTV.
nelfinavir	Okolo 10% pacijenata ima prolivaste stolice, ali kod samo 1,6% je proliv bio razlog prekidanja terapije.	Inhibicija enzima citohrom P450, posebno CYP3A moraju se izbegavati astemizol, terfenadina, cisaprida, midazolama i triazolama. Ketokonazol nema uticaj na nivo nelfinavira. RMP značajno smanjuje nivo nelfinavira i 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.

Lek	Toksičnost	Interakcije
ritonavir	GI intolerancija, dozno- zavisna, cirkumoralna i periferne parestezije, povećanje serumske aktivnosti transaminaza, hiperholesterolemija i hipertrigliceridemija, lipodistrofija, rezistencija na insulin, hiperglikemija, dijabetes melitus	Inhibicija enzima citohrom p450 je razlog kontraindikovane konkomitantne primene sledećih lekova: astemizol, alprazolam, amiodaron, bepridil, cisaprid, klozapin, hlorazepat, diazepam, fluorozeepam, estazolam, meperidin, midazolam, propafenon, rifabudin, terfenadin, triazolam, zolpidem.

Komplikjansa

Lečenje s PI značajno usložnjava terapijsku shemu, kako zbog velikog broja tableta, tako i zbog režima ishrane, što za posledicu ima slabu komplikjansu (9, 10, 53). Neredovno uzimanje lekova (“preskakanje doza”) snižava koncentraciju leka u organizmu i dozvoljava virusu da se replikuje, pa je neminovna selekcija rezistentnih sojeva (9, 10, 53).

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. Staprans SI, Feinberg MB. Natural history and immunopathogenesis of HIV/1 disease. In Sande MA, Volberding PA. (eds.) The Medical Management of AIDS. Fifth edition. WB Saunders Comp. Philadelphia 1997; 29-55
2. Gea-Banacloche JC, Lane CH. Immune reconstitution in HIV infection. AIDS 1999; 13 (suppl A): S25-S38
3. Norris PJ, Rosenberg ES. Cellular immune response to human immunodeficiency virus. AIDS 2001; 15 (suppl 2): S15-S21
4. Goulder PJR, Rowland-Jones SL, McMichael AJ, Walker BD. Anti-HIV cellular immunity: recent advances towards vaccine design. AIDS 1999; 13 (suppl A): S121-S136
5. Saag MS. The impact of highly active antiretroviral therapy on HIV-specific immune function. AIDS 2001; 15 (suppl 2): S4-S10
6. Lederman MM. Immune restoration and CD4+T-cell function with antiretroviral therapies. AIDS 2001; 15 (suppl 2): S11-S15

7. John M, Rowland-Jones S, Moore C, Mallal S. Control of HIV replication by CTL response. *J HIV Ther* 1999; 4: 91-97
8. Gazzard B. Natural history of HIV infection and laboratory markers. *J HIV Ther* 1999; 4: 83-86
9. 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
10. 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: 76-10
11. Garcia F, Miró JM, Gatell JM. Structured antiretroviral therapy interruption as a form of immune-based therapy in HIV-1 infection. *AIDS Rev* 2000; 2: 3-8
12. Bucy PR, Kilbz MJ. Perspectives on inducing efficient immune control of HIV-1 replication - a new goal for HIV therapeutics? *AIDS* 2001; 15 (suppl 2): S36-S4
13. Smith KA. Low-dose daily interleukin-2 immunotherapy: accelerating immune restoration and expanding HIV-specific T-cell immunity without toxicity. *AIDS* 2001; 15 (suppl 2): S28-S35
14. Pantaleo G, Perrin L. Can HIV be eradicate? *AIDS* 1998; 12 (suppl A): S175-S18
15. Hammer SM, Yeni P. Antiretroviral therapy: where are we? *AIDS* 1998; 12 (suppl A): S181-S18
16. Carcelain G, Li T, Autran B. Immune reconstitution under highly active antiretroviral therapy (HAART). *AIDS Rev* 1999; 1: 51-56
17. Moyle GJ. Viral resistance patterns selected by antiretroviral drugs and their potential to guide treatment choice. *Exp Opin Invest Drugs* 1997; 6: 943-964
18. Miller V. The prevalence of drug-resistance HIV as revealed by cohort studies. *HIV & AIDS Cur Tren* 2000; 6: 1-3
19. Kuritzkes DR. Drug resistance testing: time to be used in clinical practice ? *AIDS Rev* 1999; 1: 45-50
20. Hirsch MS, Brun-Vézinet F, D'Aquila RT, et al. Antiretroviral drug resistance testing in adult HIV-1 infection. *JAMA* 2000; 283: 2417-2426
21. Jevtović Đ. Savremeni koncept antiretrovirusne terapije. *Acta Infectol Yugoslav* 2001; 1: 145-149
22. Jacobson MA, French M, Altered natural history of AIDS-related opportunistic infections in the era of potent combination antiretrovital therapy. *AIDS* 1998; 12 (suppl A): S157-S16
23. Parades R, Ruiz L. Changing from a protease inhibitor to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor. *J HIV Ther* 2000; 5: 64-66
24. Carr A. HIV protease inhibitor-induced lipodystrophy syndrome. *AIDS Rew* 1999; 1: 29-36
25. Mauss S. HIV-associated lipodystrophy syndrome. *AIDS* 2000; 14 (suppl 3): S197-S207
26. Jevtović Đ, Milinković A, Salemović D, Ranin J, Brmbolić B. Učestalost lipodistrofije kao komplikacije visoko-aktivne antiretrovirusne terapije. *Acta Infectol Yugoslav* 2000; 5: 29-37
27. Boxley S, Taylor C. Mitochondrial toxicity and raised venous lactate in clinical practice. *HIV&AIDS Cur Tren* 2000; 1: 9-11

28. Hatano H, Miller K, Yoder C et al.: Metabolical and anthropometrical consequences of interruption of HAART. *AIDS* 2000; 14:1935-1942.
29. Milinkovic A, Martinez E, Vidal S et al: The structural treatment interruptions on the evaluation of lipid abnormalities and body fat in patients with primary HIV-1 infection. 3rd International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV. Athens, Greece 2001, Abs.94.
30. Magde S, Kinloch-De-Loes S, Mercey D et al.: Lipodystrophy in patients naive to HIV protease inhibitors. *AIDS* 1999; 13:735-737.
31. Brinkman K, Smeitink J, Romijn JA, Reiss P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. *Lancet* 1999; 354: 1112-1115.
32. Goujard D, Boufassa F, Deveau C et al.: Incidence of clinical lipodystrophy in HIV-1 infected patients treated during primary infection. *AIDS* 2001, 15: 282-284.
33. Martinez E, Mocroft A, Garcia MA et al.: Risk of lipodystrophy in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitors: a prospective cohort study. *Lancet* 2001, 357:592-598.
34. Batterham MJ, Garsia R, Greenop PA: Dietary intake, serum lipids, insulin resistance and body composition in the era of HAART. Diet FRS study. *AIDS* 2000, 14:1839-1843.
35. Samaras K, Kelly PJ, Chiano MN et al.: Genetic and environmental influences on total-body and central abdominal fat: the effect of physical activity on female twins. *Ann Intern Med* 1999, 130:873-882.
36. Dube MP: Disorders of glucose metabolism in-patient infected with HIV. *Clin Infect Dis* 2000, 31: 1467-1475.
37. Zylberberg H, Nalpas B, Pol S et al.: Is there a relationship between hepatitis C virus infection and antiretroviral associated lipoatrophy. *AIDS* 2000,14: 2055.
38. National Cholesterol Education Program: Second report of the expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. *Circulation* 1994, 89:1329-1445.
39. Hokanson JE, Austin MA: Plasma triglycerid levels is a risk factor independent of HDL cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc* 1996, 3:213-219.
40. 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. WePeB4231.
41. Martinez E, Garcia MA, Blanch J et al.: Lipodystrophy syndrom in patients with HIV infection:quality of life issues. *Drug Safety* 2001, 24:157-166.
42. Collins E, Wagner C, Walmsley S: Psychological impact of the lipodystrophy syndrome in HIV infection. *The AIDS Reader* 2000, 10:546-551.
43. Fichtenbaum C, Gerber J, Rosenkranz S et al.:Pharmacokinetic interactions between protease inhibitors and selected HMG-CoA reductase inhibitors. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, 2000, Abs. LB6.

44. Grundy SM: Dietary therapy in diabetes mellitus. Is there a single best diet? *Diabetes Care* 1991, 14: 796-801.
 45. Parillo M, Coulston A, Hollenbeck C et al.: Effect of a low fat diet on carbohydrate metabolism in patients with hypertension. *Hypertension* 1988, 11:244-248.
 46. 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.
 47. 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.
 48. 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.
 49. Ponce-De-Leon S, Iglesias M, Ceballos J: Liposuction for protease-inhibitor associated lipodystrophy. *Lancet* 1999, 353:1244.
 50. Levan P, Girard PM, Rozembaum W: Plastic surgery: facial recontouring in lipodystrophic HIV-infected patients under HAART: our experience. *European Symposium on Lipodystrophy and HIV Infection. Marrakech, Maroco 2000, Abs. 6*
 51. Saint-Marc T: Effect of polyactic acid (New-Fill) on bichat fat pads atrophy in HIV-infected patients under HAART. *European Symposium on Lipodystrophy and HIV infection, Marrakech, Maroco 2000, Abs. 8.*
 52. Amard P, Saint-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.*
 53. Leake H, Horne R. Optimising adherence to combination therapy. *J HIV Ther* 1998; 3: 67-71
- Tabela 1. Antiretrovirusni lekovi

TRETMAN OPORTUNISTIČKIH INFEKCIJAKOD PACIJENATA SA SINDROMOM STEČENE IMUNODEFIJENCIJE

Jovan Ranin

Institut za infektivne i tropske bolesti, KCS, Beograd

THE MANAGEMENT OF OPPORTUNISTIC INFECTIONS OF AIDS

Jovan Ranin,

Institute of Infectious and Tropical Disease, Belgrade

SAŽETAK

Oportunističke infekcije (OI) se javljaju u terminalnom stadijumu HIV infekcije. Većina OI se ispoljava kao reaktivacija latentne, prethodno stečene infekcije. Incidenca pojave OI je u korelaciji sa brojem CD4 limfocita, obzirom da je njihovo ispoljavanje posledica oštećenja imunskog sistema izazvanog HIV-om. Tretman OI podrazumeva: primenu primarne profilakse, lečenje akutne manifestacije određene OI i sekundarnu profilaksu. Obzirom na latentni tok, primena primarne profilakse za određene OI u stanjima izražene imunodeficijencije može odložiti ili sprečiti njihovu pojavu i time produžiti vreme preživljavanja AIDS pacijenata. Imajući u vidu značaj primarne profilakse i potrebe za opšte prihvaćenim stavom, sačinjene su preporuke za prevenciju OI kod HIV-om zaraženih osoba. Ispoljavanje svake OI iziskuje sprovođenje adekvatnog lečenja. Lečenje akutne manifestacije OI i pored povoljnog ishoda u kliničkom smislu, najčešće ne dovodi do uklanjanja oportunističkog agensa, te je po završetku lečenja neophodno nastaviti prevenciju ponovne manifestacije OI, odnosno primeniti sekundarnu profilaksu. Istovremeno sa uputstvima za primenu primarne profilakse sačinjene su i preporuke za primenu sekundarne profilakse OI u tretmanu AIDS pacijenata. Uprkos razvoju različitih mera profilakse i pronalaženju novih antiretrovirusnih lekova, OI predstavljaju najčešći uzročnik morbiditeta i mortaliteta u toku HIV infekcije, te su potrebna dalja istraživanja u oblasti tretmana OI, koja bi doprinela poboljšanju kvaliteta života obolelih od AIDS-a.

Ključne reči: HIV, oportunističke infekcije, lečenje, profilaksa

SUMMARY

Opportunistic infections (OI) occur in advanced HIV infection. Most of them are reactivation of latent, previous acquired infection in setting of immunodeficiency caused by HIV. Accordingly, incidence of OI is in negative correlation with CD4 cells count, and risk for developing of opportunistic events increase when CD4 cells count decrease below 200 cells/ μ l. Treatment of OI include: primary prophylaxis, cure of acute episode of OI, and maintenance therapy. Primary prophylaxis can delayed or prevent occurrence of OI and so improved quality of life of AIDS patients. Having in mind importance of primary prophylaxis and necessity for consensus, United States Public Health Service (USPHS) and Infectious Diseases Society of America (IDSA) made guidelines for prevention OI. When primary prophylaxis strategy fail, opportunistic illness occur. Then is necessary to use adequate drugs with consideration about resistance of opportunistic agent, toxicity of used drugs, and interaction with antiretroviral and other drugs. Treatment of acute episode of OI does not eradicate opportunistic agent inspite of clinical improvement. Accordingly, it is necessary to continue maintenance therapy after completed treatment of acute episode to prevent recurrence of OI. There is also recommendations for maintenance therapy given by USPHS and IDSA. In spite development of various measure for prevention of OI and new antiretroviral drugs, OI are still the most frequent cause of morbidity and mortality among AIDS patients. A further investigations in field of treatment of OI are necessary to improve quality of life of AIDS patients.

Key words: HIV, opportunistic infection, treatment, prophylaxis

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 (1,2). 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 incidenca OI u korelaciji sa brojem CD4 limfocita. Tako, pacijenti čiji je broj CD4 limfocita u perifernoj krvi ispod 200 ćelija/ μ l su u značajnom riziku za infekciju izazvanu različitim oportunističkim patogenima (3). Studije su pokazale da pri vrednostima broja CD4 limfocita manjim od 200, rizik za razvoj OI koje označavaju početak AIDS-a je 33% u toku godinu dana i 58% u roku od dve godine od trenutka kada je utvrđena tako izražena imunodeficijencija (4).

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 replikacije HIV-a u toku razvoja OI, izazvano imunskom aktivacijom i proinflamatornim citokinima, što ubrzava progresiju HIV bolesti i produbljuje imunosupresiju, povećavajući rizik za razvoj novih infekcija (5).

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) primarne profilakse; 2) lečenja akutne manifestacije određene OI; 3) sekundarne profilakse.

Primarna profilaksa oportunističkih infekcija

Prevenција 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 hemoterapeutska profilaksa (hemoprofilaksa) sprečava ili odlaže pojavu *Pneumocystis carinii* pneumonije (PCP) (6) i bakteriemije izazvane *Mycobacterium avium* complex (MAC) (7). Takođe, flukonazol može značajno smanjiti incidencu invazivne gljivične bolesti kod HIV pozitivnih pacijenata (8). 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 prevenirati, pri donošenju odluke o upotrebi profilakse, moraju se razmotriti: incidenca ili prevalenca 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 antiretrovirusnim i drugim lekovima (5). Primarna profilaksa se primenjuje za OI sa visokom incidencom (9). S druge strane, kod infekcija sa niskom incidencom, odluka o upotrebi primarne profilakse donosi se na osnovu objektivnih parametara koji pokazuju individualni rizik za ispoljavanje OI (10). Tako, potreba za profilaksu toksoplazmoze može biti određena serološkim analizama, a tuberkuloze kožnim probama i epidemiološkim ispitivanjem rizika. Međutim, potreba za profilaksu drugih OI, kao što su kandidijaza, kriptosporidioza i MAC, je teže odrediti na osnovu objektivnih parametara. Profilaktični režimi za koje je pokazano da produžavaju vreme preživljavanja, kao što su profilaksa PCP-a, toksoplazmoze i MAC-a (11, 12), imaju prioritet u odnosu na one za koje nije pokazano da utiču na preživljavanja (8,13). Jedan od najvećih problema antimikrobne profilakse kod HIV pozitivnih pacijenata je razvoj rezistencije na najčešće korišćene lekove (14). Ovaj problem se najčešće javlja u toku profilakse PCP, gljivičnih infekcija i MAC, kada se u lečenju akutnih manifestacija ovih infekcija moraju primenjivati alternativni, manje efikasni, lekovi. Primena primarne profilakse zavisi i od potencijalne toksičnosti lekova, što značajno može smanjiti efekat često korišćenih lekova (15). Incidenca 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 (16).

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 unapredovala (17). S druge strane, incidenca OI kod HIV pozitivnih osoba je obrnuto srazmerna broju CD4 ćelija. Tako, određivanje broja kopija HIV RNK u plazmi ima presudan značaj za praćenje uspešnosti antiretrovirusne terapije, dok se na osnovu broja perifernih CD4 limfocita procenjuje rizik od pojave OI (3, 17, 18, 19). Pošto je broj CD4 limfocita prognostički parametar za pojavu OI u toku AIDS-a, utvrđen je "prag" vrednosti CD4 limfocita ispod kog 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 (14, 20). 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). Kategorija I preporuka su one 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).

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

Tabela 1. Preporuke za primenu primarne profilakse oportunističkih infekcija

Kategorija	Patogen/Bolest	Ciljana populacija za profilaksu
I Apsolutna preporuka kao standard lečenja	PCP <i>M. tuberculosis</i> <i>T. gondii</i> MAC <i>S. pneumoniae</i>	CD4 < 200 poz. kožni test; rizik CD4 < 100; poz. At CD4 < 5 0-75 svi pacijenti > 2 godine
II Preporuka za razmatranje	Hepatitis B virus Influenza	At negativna; rizik rizik
III Preporuka samo za određene pacijente	Bakterije Cytomegalovirus <i>Candida species</i> Sistemske mikoze* Herpes virus	neutropenija CD4 < 50; poz. At CD4 < 50 CD4 < 50 CD4 < 200

* kriptokokoza, histoplazmoza, kokcidioidomikoza

smanjuje toksičnost i olakšava lečenje. Pokazano je da trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX) koji se koristi za profilaksu PCP-a, takođe, prevenira toksoplazmozu i neke bakterijske infekcije (21). Takođe, rezultati kliničke studije koja je ispitivala efikasnost klaritromicina u MAC profilaksi kod pacijenata sa AIDS-om, pokazuju da klaritromicin prevenira PCP, rekurentne respiratorne bakterijske infekcije i u izvesnoj meri toksoplazmozu (12).

Efikasna antiretrovirusna terapija može dovesti do povećanja broja CD4 limfocita, ali nije 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 (22). 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 perifernih 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 postigne stabilno (u trajanju od 3-6 meseci) povećanje broja CD4 limfocita iznad 200/ μ l (23). Ovome u prilog govore i naši rezultati (24). Naime, posle oko 7 meseci (srednja vrednost) praćenja toka bolesti kod pacijenata kod kojih je primenom HAART postignut povoljan antivirusni i imunski odgovor, nije registrovan ni jedan slučaj PCP ni toksoplazmoznog cerebritisa, kako među onima koji su prekinuli primarnu ili sekundarnu profilaksu (grupa 1), tako i u grupi ispitanika koji su nastavili sa započetom hemoprofilaksom (grupa 2) (Tabela 2). Tako, 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 primarne profilakse OI kod pacijenata sa stabilnim povećanjem broja CD4 limfocita iznad 200 ćelija/ μ l. Rezultati njihovih studija pokazuju da se time ne povećava incidenca OI, odnosno da je prekid primarne profilakse bezbedan.

Tabela 2. Efekat prekidanja profilakse PCP-a i toksoplazmoze kod pacijenata sa AIDS lečenih HAART

pacijenti	grupa 1	grupa 2
broj pacijenata (No)	23	27
profilaksa prim/sek (No)	15/8	21/6
HAART (meseci, SV)	28,0	24,3
CD4 pre HAART (SV \pm SD)	93,4 \pm 50,2	74,7 \pm 47,7
CD4 uz HAART (SV \pm SD)	428,3 \pm 152,8	365,7 \pm 150,9
HIV RNA uz HAART kopije/ml – medijana	148	268
PCP/toksoplazmoza	0	0

Lečenje akutne manifestacije oportunističkih infekcija

Oportunističke infekcije i dalje predstavljaju najčešći uzrok morbiditeta i mortaliteta kod pacijenata sa poodmaklom HIV bolešću. Smatra se, na primer, da u SAD godišnje ima oko 60.000 slučajeva za AIDS karakterističnih OI (25). Uprkos izuzetnom napretku u 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 (26) prikazan je u tabelama 3A, B, C i D.

Lečenje OI je često dugotrajno i kompleksno. Koriste se veći broj lekova u isto vreme i u većim dozama od uobičajenih, što sve povećava mogućnost pojave toksičnih efekata terapije. Incidenca neželjenih dejstava lekova koji se uobičajeno koriste u lečenju OI je veća kod pacijenata sa AIDS-om, u odnosu na pacijente koji nemaju HIV infekciju (27). 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 alternativni 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 (14). Razlog pojave rezistencije je

Tabela 3A. Lečenje pojedinih protozoalnih infekcija u toku AIDS-a

OI	primarni izbor	alternativni izbor
<i>Pneumocystis carinii</i> pneumonia	TMP 20mg/kg/dan +SMX po ili iv, 21 dan	pentamidin 4mg/kg/dan iv, 21 dan klindamicin 600mg/8h i. v. + primakvin 30mg/dan po, 21 dan atovakvan 750mg/12h po, 21 dan
<i>Toxoplasma gondii</i> encefalitis	sulfadiazin 4-8g/dan po+ pirimetamin 100mg/dan po+ leukovorin 10mg, 6 nedelja	klindamicin 900-1200mg/6h iv ili 300-450mg/6h po+pirimetamin i leukovorin kao kod prim. izb. azitromicin 1200-1500mg/dan ili klaritromicin 1g/12h ili atovakvan 750mg/6h + pirimetamin i leukovorin kao prethodno
<i>Cryptosporidia parvum</i> enteritis	paromomicin 500mg/6h, 2 nedelje, potom 50-500mg/12h paromomicin 1g/12h+ azitromicin 600mg/dan simptomatska terapija	oktreotid 50-500mg/8h sc ili iv atovakvan 750mg/12h po
<i>Isospora belli</i> enteritis	TMP 5-10mg/kg/dan+SMX 2-4 nedelje	pirimetamin 50-75mg/dan po + leukovorin 10mg/dan 1 mesec

Tabela 3B. Lečenje pojedinih gljivičnih infekcija u toku AIDS-a

OI	primarni izbor	alternativni izbor
<i>Aspergillosis</i>	amfotericin B 1,0-1,4mg/kg/dan ± 5-FC 100mg/kg/dan	itrakonazol 200mg/12h
<i>Candida albicans</i> oralna ezofagealna	flukonazol 100mg/dan ketokonazol 200-400mg/dan flukonazol 200-400mg/dan, po, 2-3 nedelje	amfotericin B susp. po 1-5ml/6h amfotericin B 0,3-0,5mg/kg/dan iv itrakonazol 200mg/dan ketokonazol 200mg/12h itrakonazol 200mg/12h amfotericin B 0,3-0,5mg/kg/dan iv
<i>Cryptococcus neoformans</i> meningitis	amfotericin B 0,7mg/kg/dan iv 2 nedelje, potom flukonazol 400mg/dan, 8-10 nedelja	flukonazol 400mg/dan po, 6-10 nedelja itrakonazol 200mg/8-12h
<i>Histoplasmosis</i>	amfotericin B 0,5-1,0mg/kg/dan iv, 7-14 dana itrakonazol 300mg/12h po 3 dana potom 200mg/12h	flukonazol 1600mg/dan 7 dana, potom 800mg/dan 12 nedelja

dug period primene primarne profilakse, kao i dugotrajno lečenje same akutne epizode OI, najčešće, istim lekom.

Tabela 3C. Lečenje tipične i atipične tuberkuloze u toku AIDS-a

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

*INH – izoniazid, RMP – rifampicin, PZA – pirazinamid, EMB – etambutol, STM - streptomycin

Tabela 3D. Lečenje pojedinih virusnih infekcija u toku AIDS-a

OI	primarni izbor	alternativni izbor
herpes simplex »blaga« bolest »teška« bolest	aciklovir 400mg/8h, 7-10 dana fanciklovir 250mg/8h valaciklovir 1g/12h aciklovir 5mg/kg/8h iv	foskarnet 40mg/kg/8h 21 dan
herpes zoster dermatomalni diseminovani aciklovir-rezist.	aciklovir 800mg x 5/dan 7 dana aciklovir 10mg/kg/8h iv fanciklovir 500mg/8h valaciklovir 1g/8h aciklovir 10-12mg/kg/8h iv 7 dana foskarnet 40mg/kg/8h iv	foskarnet 40mg/kg/8h iv foskarnet 40mg/kg/8h iv
citomegalovirus retinitis ili infekcija drugih organa	ganciklovir 5mg/kg/12h iv 14-21 dan foskarnet 60mg/kg/8h iv 14-21 dan intraokularno ganciklovir cidofovir 5mg/kg/7.dan iv 2 nedelje potom 5mg/kg/14.dan+probenecid	ganciklovir + foskarnet ganciklovir + foskarnet
progresivna multifokalna leukoencefalopatija	HAART	cidofovir (?)

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 idr. koje nemaju adekvatnu uzročnu terapiju.

Sekundarna profilaksa oportunističkih infekcija

Terapija održanja ili sekundarna profilaksa, predstavlja značajnu strategiju u tretmanu OI u toku AIDS-a (14). 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 sprečila ponovna manifestacija OI, po oporavku od prve manifestacije primenjuje se terapija održanja, odnosno sekundarna 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 imunsku 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 (14). Međutim, najnovije kliničke studije su pokazale da je moguće prekinuti sekundarnu profilaksu za PCP i cerebralnu toksoplazmozu kod pacijenata kod kojih je HAART doprineo stabilnom (u periodu dužem od 3 – 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 (29, 30, 31, 32, 33). U toku primene sekundarne

Tabela 4. 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, Pentamidin
Toksoplazmoza	sulfadiazin+pitimetamin	klindamicin+pirimetamin
MAC	klaritro+EMB±RFB	azitro+EMB±RFB
CMV	ganciklovir	foskarnet, cidofovir
Kriptokokoza	flukonazol	amfotericin B, itraconazol
Histoplazmoza	itraconazol	amfotericin B, flukonazol
Kokcidioidoza	flukonazol	amfotericin B, itraconazol
Salmoneloza	ciprofloksacin	nema
II Preporuke za česte i ozbiljne recidive		
HSV	aciklovir	nema
Kandidijaza	flukonazol	ketokonazol, itraconazol

profilakse potrebno je razmoriti 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 pacijenata (14) (Tabela 4).

Zaključak

Uprkos napretku u razumevanju patogeneze HIV infekcije i AIDS-a, OI i dalje predstavljaju značajan uzrok morbiditeta i mortaliteta u ovoj populaciji pacijenata, sa nesumnjivo negativnim implikacijama na kvalitet života. Sve efikasnija antiretrovirusna terapija omogućava oporavak imunskog sistema, na koji način se smanjuje i učestalost OI. Primenom određenih epidemioloških mera je moguće smanjiti rizik od sticanja potencijalno oportunističkih patogena, dok primena primarne i sekundarne profilakse pozitivno utiče na smanjenje incidence kliničkih manifestacija OI. Problemi sa neželjenim farmakološkim interakcijama među lekovima, njihova toksičnost i razvoj rezistencije posle dugotrajne primene, obavezuju istraživače da i dalje tragaju za još efikasnijom antiretrovirusnom i imunomodulatornom terapijom, kao i novim i bezbednijim antimikrobnim lekovima za lečenje i profilaksu OI.

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. Saag MS. Natural history of HIV-1 Disease. In Broder S, Merigan TC, Bolognesi D (eds). *Textbook of AIDS medicine*, Baltimore: Williams & Wilkins, 1994: 45.
3. Moore RD, Chaisson RE. Natural history of opportunistic disease in an HIV-infected urban clinical cohort. *Ann Intern Med* 1996; 124: 633-42.
4. 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.
5. Chaisson ER, Moore DR. Prevention of opportunistic infections in the era of improved antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr and Hum Retrovir* 1997; 16 (suppl 1): S14-22.
6. Bozzette SA, Finkelstein DM, Spector SA, et al. A randomized clinical trial of three anti-pneumocystis agents in patients with advanced HIV infection. *N Engl J Med* 1995; 332 (11): 693-9.
7. Benson CA, Williams PL, Cohn DL, and the ACTG 196/CPCRA 009 Study Team. Clarithromycin or Rifabutin alone or in combination for primary prophylaxis of *Mycobacterium avium* complex disease in patients with AIDS: a randomized, double-blinded,

- placebo-controlled trial. The AIDS Clinical Trials Group 196/Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS 009 Protocol Team. *J Infect Dis* 2000; 181 (4): 1289-97.
8. Powderly WG, Finkelstein DM, Feinberg J, et al. A randomized clinical trial of fluconazole versus clotrimazole troches for the prevention of fungal infections in patients with advanced HIV infection. *N Engl J Med* 1995; 332(1): 700-5.
 9. Kaplan JE, Hu DJ, 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.
 10. Gallant JE, Moore RD, Chaisson RE. Prophylaxis for opportunistic infections in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 1994; 120: 932-44.
 11. 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: 1126-32.
 12. Pierce M, Crampton S, Henry D, et al. A randomized trial of clarithromycin as prophylaxis against disseminated *Mycobacterium avium* complex infection in patients with advanced acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1996; 335: 384-91.
 13. Spector SA, McKinley GF, Lalezari JP, et al. Oral ganciclovir for the prevention of cytomegalovirus disease in persons with AIDS. *N Engl J Med* 1996; 334: 1491-7.
 14. Kaplan JE, Masur H, Jaffe HW, Holmes KK. Reducing the impact of opportunistic infections in patients with HIV infection. New guidelines. *JAMA* 1995; 274: 347-8.
 15. Moore RD, Fortgang I, Keruly J, Chaisson RE. Adverse events from drug therapy for human immunodeficiency virus disease. *Am J Med* 1996; 101: 34-40.
 16. Piscitelli 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.
 17. Saag MS, Holodniy M, Kuritzkes DR, et al. HIV viral load markers in clinical practice. *Nature Med* 1996; 2: 625-9.
 18. 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: 1537-42.
 19. 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: 1798-805.
 20. 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.
 21. Chaisson RE. Potential role of rifabutin in prophylaxis for tuberculosis and infections due to multiple opportunistic pathogens. *Clin Infect Dis* 1996; 22 (suppl 1): S61-9.

22. Kelleher AD, Carr A, Zaunders J, Cooper DA. Alterations in the immune response of human immunodeficiency virus (HIV)-infected subjects treated with an HIV-specific protease inhibitor, ritonavir. *J Infect Dis* 1996; 173: 321-9.
23. 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.
24. Ranin J. Lečenje protozoalnih oportunističkih infekcija kod bolesnika sa AIDS-om. *Acta Infectologica Yugoslavica* 2001; 6 (1): 107-13.
25. Sepkowitz AK. Effect of Prophylaxis on the Clinical Manifestations of AIDS-Related Opportunistic Infections. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 806-10.
26. 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.
27. 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; 207-33.
28. 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: 125-42.
29. 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.
30. Miro JM, Podzamcer D, Pena JM, Alberdi J, et al. Discontinuation of primary and secondary *Toxoplasma gondii* prophylaxis is safe in HIV-1 infected patients after immunological recovery with HAART. Final results of the GESIDA 04/98 Study (Abstract). In: Abstracts of the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, CA: American Society for Microbiology, 2000. Abstract No. L16.
31. 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 antiretroviral therapy. *NEJM* 2000; 342: 1085-92.
32. Mussini C, Cossarizza A, Pezzotti 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, IL.
33. 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.

PREPORUKE ZDRAVSTVENIM RADNICIMA U ERI VIRUSA HUMANE IMUNODEFICIJENCIJE

Doc dr 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, praćena je 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 profesioj 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 profesione 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)

Na osnovu velikog broja ispitanika je pokazano da kontakt telesnih tečnosti i neledirane kože nije rizičan.

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

1. Krv

2. Sve telesne tečnosti koje imaju vidljive primese 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 istraživano od samih početaka epidemije AIDS-a. Mnogobrojne studije su jasno pokazale da je rizik od HIV infekcije posle perkutane ekspozicije 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 ekspozicije 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 značaja 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 dubine uboda, debljine igle i vrste 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 predložile 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.*

Prevenција povređivanja u rutinskom radu sa pacijentima

U rutinskom radu sa pacijentima je prevencija uboda na iglu prioritarna 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 ruzične radnje spadaju ponovno stavljanje zaštitne kapice na iglu, nesmotreno odlaganje iskorišćenih igala, nespretno baratanje sa sistemima za infuziju, naročiti prilikom isključivanja infuzije. Odlaganje igala i ostalih odbačenih oštih instrumenata za jednokratnu upotrebu u neprobojne kontejnere je najbolja mera zaštite za pomoćne zdravstvene radnike.

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

Prevenција 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 300 mL. Ubodi na igle za suture su najčešće povrede u operacionim salama. Iako rukavice nisu barijera protiv ozlede na oštre 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 oštre igle.

“No-tuch” 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 najavlјivanje dodavanja oštih instrumenata je takođe jedna od preventivnih tehnika.

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.

Kao što se može iz gore opisanog zaključiti, svaki druga vrsta kontakta sa pacijentom, tokom kojega ne dolazi do kontakta sa krvlju 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.

Postekspoziciona profilaksa

Koncept postekspozicione profilakse se temelji na imunopatogenetskim mehanizmima primoinfekcije HIV-om. Po prodoru virusa u organizam, bilo preko urogenitalne sluznice, ili parenteralno, prve ciljane ćelije s kojima HIV stupa u interakciju su dendritične ćelije u koži ili sluznicama. Tokom narednih oko 24-48 sati dendritične ćelije će preneti HIV do regionalnih limfnih čvorova i doći će do transfera virusa CD4+ limfocitima. Ovaj “prozor” daje izvesnu

moгуćnost da se pravovremenom primenom antiretrovirusne terapije spreči produktivna infekcija CD4+ limfocita u regionalnim limfnim žljezdama. Nije moguće sprovesti prospektivnu studiju koja bi pokazala efikasnost hemoprofilakse HIV infekcije posle akcidentalne ekspozicije, pre svega zbog niskog stepena transmisivnosti HIV-a tim putem i bilo potrebno uključiti veliki broj ispitanika, što bi sve potrajalo više godina. Zbog toga su zaključci izvedeni iz retrospektivne analize. Pokazano je da se primenom zidovudina tokom prvih 24h od akcidenta za 81% smanjuje rizik od infekcije. U današnje vreme je sasvim izvesno da je kombinovana antiretrovirusna terapija neuporedivo efikasnija u kontroli virusne replikacije od monoterapije. I pored toga što nema kliničkih studija koje bi to potvrdile, najnovije preporuke za postekspozicionu profilaksu ipak daju prednost kombinaciji antiretrovirusnih lekova i za tu indikaciju.

Osnovna kombinacija lekova koja se preporučuje za postekspozicionu profilaksu i to samo kada postoje dokazi da je bila u pitanju ekspozicija HIV pozitivnoj krvi (ili nekoj drugoj rizičnoj telesnoj tečnosti) je *zidovudin + lamivudin*. Profilaksu je potrebno započeti odmah posle akcidenta ili najkasnije tokom 24h. Zidovudin se koristi u dozi 300mg na 12h, a lamivudin 150mg na 12h, tokom 4 nedelje. Kada postoji povećan rizik, zbog inokulacije veće količine krvi, ovoj kombinaciji lekova se dodaje i jedan od proteaznih inhibitora. Koriste se *nelfinavir* u dozi 750mg na 8h, ili *indinavir* 800mg na 8 h. Ukoliko je izvor infekcije pacijent koji je dugo na antiretrovirusnoj terapiji, zbog mogućnosti postojanja rezistencije virusa na primenjivane lekove, najsigurnije je za postekspozicionu profilaksu koristiti lekove koje pacijent (izvor infekcije) nije do tada koristio.

UPUTSTVO AUTORIMA

Uredništvo časopisa “Acta Clinica” moli autore da se prilikom pripreme i obrade tekstova pridržavaju sledećih uputstava.

Časopis je namenjen lekarima opšte medicine, specijalistima pojedinih medicinskih grana i stručnjacima iz drugih biomedicinskih oblasti. Časopis objavljuje stručne i naučne radove po pozivu gosta urednika za svaki tematski broj. Radovi treba da budu pripremljeni u formi preglednih radova. Gost urednik kontaktira saradnike tematske sveske tokom procesa pripreme tekstova, vrši stilsko i tehničko usklađivanje tekstova prema zahtevima u uputstvu časopisa, a zatim ih dostavlja uredništvu. Gost urednik dostavlja uredništvu časopisa i korigovane verzije radova prema zahtevima recenzentskog tima.

Radovi se dostavljaju u dva primerka, odštampani na laserskom štampaču, samo na jednoj strani bele hartije formata A4, dvostrukim proredom sa najviše 30 redova po strani i sa marginom od najmanje 3 cm. Dozvoljeni obim rukopisa koji uključuje sažetak, sve priloge i spisak literature treba da iznosi do 15 stranica. Pored štampane verzije, tekstualna verzija rada se šalje u obliku elektronske forme, na disketi od 3.5” (inča) za PC kompatibilne računare uz korišćenje Word for Windows programa za obradu teksta.

Prilozi u obliku tabela, crteža, grafikona i sl. trebalo bi da budu izrađeni u nekom od PC kompatibilnih programa, snimljeni u nekom od uobičajenih grafičkih formata i odštampani na laserskom štampaču ili nacrtani tušem na paus papiru. Svaki prilog treba da bude pripremljen na posebnom listu papira, odnosno snimljen u posebnom dokumentu na disketi koja sadrži tekstualnu verziju rada. Na poledini svakog odštampanog priloga treba ispisati broj koji će prilog nositi u radu kao i naziv rada uz koji se prilaže. Na posebnoj strani se navode naslovi i legende uz svaki prilog, otkucani dvostrukim proredom. Svaka tabela se priprema na posebnoj strani, dvostrukim proredom, uključujući i naslov kome prethodi redni broj tabele. U rukopisu treba označiti mesto na kome bi trebalo da se nalazi prilog. Uz rad se dostavljaju originali slika (fotografije, slajdovi, rentgenski, CT i MR snimci, itd). Troškove štampanja kolor slika u radu snosi sam autor teksta.

Prva strana rukopisa sadrži **Naslov** rada na srpskom jeziku koji treba biti kratak, jasan i bez skraćenica. Zatim slede puna imena i prezimena autora, bez titula ili akademskih zvanja. U sledećem redu se navode ustanove u kojima pojedini autori rade uz njihovo povezivanje sa odgovarajućim imenima autora brojevima u superskriptu. Na ovoj stranici se naznačava i kratki naslov rada do 40 karaktera. U dnu stranice se navodi “Adresa autora” uz navođenje imena i prezimena prvog autora, titule, pune poštanske adrese i eventualno e-mail adrese.

Sažetak na srpskom jeziku i **Abstract** na engleskom jeziku dužine do 250 reči predstavljaju sledeće dve strane rukopisa. U vrhu strana se navodi pun naziv rada na srpskom,

odnosno engleskom jeziku bez imena autora i naziva njihovih institucija. Na kraju ovih stranica se navodi do pet ključnih reči (Key words).

Predlaže se da sadržaj rukopisa bude podeljen odgovarajućim podnaslovima na manje celine. Ukoliko se u tekstu rada koriste skraćenice, potrebno je da se pri prvom njihovom pominjanju u tekstu ispišu punim nazivom. Predlaže se korišćenje generičkih naziva lekova, a ukoliko je neophodno, zaštićena imena lekova u tekstu navoditi velikim slovima. Predlaže se korišćenje SI mernih jedinica ukoliko nije međunarodno drugačije prihvaćeno.

Literatura se u tekstu označava arapskim brojevima u srednjoj zagradi prema redosledu pojavljivanja. U popisu literature na kraju teksta, citirane literature podatke poređati po redosledu po kojem se prvi put pojavljuju u tekstu. Nazivi časopisa se skraćuju kao u *Index Medicus*. Koristiti Vankuverski stil citiranja (za detalje videti *N Engl J Med* 1997; 336 (4): 309-15). Ukoliko je preko šest autora, navesti prvih šest i dodati "et al".

Članci u časopisima:

Originalni rad:

Williams CL, Nishihara M, Thalabard J-C, Grosser PM, Hotchkiss J, Knobil E. Corticotropin-releasing factor (CRF) inhibits gonadotropin-releasing hormone pulse generator activity in the rhesus monkey. *Neuroendocrinology* 1990; 52: 133-7.

Editorial:

Tomkin GH. Diabetic vascular disease and the rising star of Protein Kinase C (editorial). *Diabetologia* 2001; 44: 657-8

Volumen sa suplementom:

Magni F, Rossoni G, Berti F. BN-52021 protects guinea pig from heart anaphylaxis. *Pharmacol Res Commun* 1988; 20 Suppl 5: 75-8.

Sveska sa suplementom:

Myers BD. Pathophysiology of proteinuria in diabetic glomerular disease. *J Hypertens* 1990; 8 (1 Suppl): 41S-46S

Sažetak u časopisu:

Fuhrman SA, Joiner KA. Binding of the third component of complement C3 by *Toxoplasma gondii* (abstract). *Clin Res* 1987; 35: 475A.

Knjige i druge monografije:

Jedan ili više autora:

Eisen HN. *Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response*. 5th ed. New York: Harper and Row, 1974: 406.

Poglavlje u knjizi:

Weinstein L, Shwartz MN. Pathologic properties of invading microorganisms. U: Soderman WA Jr, Soderman WA, eds. Pathologic physiology: mechanisms of disease. Philadelphia: Saunders, 1974: 457-72.

Rad u zborniku radova:

Harley NH. Comparing radon daughter dosimetric and risk models. U: Gammage RB, Knye SV, eds. Indoor air and human health. Proceedings of the Seventh Life Sciences Symposium: 1984 Oct 29-31; Knoxville (TN). Chelsea (MI): Lewis, 1985: 69-78.

Disertacije i teze:

Cairns RB. Infrared spectroscopis studies of solid oxygen. Disertacija. Berkley, California: University of California, 1965.

Rukopisi koji uključuju sve priloge u papirnoj formi i elektronskoj formi na disketi, kao i originale slika, šalju se na adresu:

Uredništvo ACTA CLINICA**Klinički centar Srbije****Pasterova 2****11000 Beograd**

Rukopisi i ostali priloženi materijali se ne vraćaju autorima.

Klinički centar Srbije, Beograd

ACTA CLINICA
Volumen 1, Broj 1
Decembar 2001

ISBN 86-7117-064-0

Tiraž: 1000 primeraka

Štampa: PRIZMA, Kragujevac

Štampano u Saveznoj Republici Jugoslaviji