

Zakażenia HIV i AIDS – poradnik dla lekarzy



pod redakcją
Andrzeja Gładysza i Brygidy Knysz

WYDAWNICTWO
Continuo

Zakażenia HIV i AIDS – poradnik dla lekarzy

*pod redakcją
Andrzeja Gładysza i Brygidy Knysz*

WYDAWNICTWO
Continuo
Wrocław 2014

Autorzy:

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Gładysz
Prof. dr hab. n. med. Brygida Knysz
Prof. dr hab. n. med. Tomasz Konopka
Prof. dr hab. n. med. Magdalena Marczyńska
Prof. dr hab. n. prawnych Elwira Marszałkowska-Krześ
Dr hab. n. med. Małgorzata Inglot
Dr hab. n. med. Anita Olczak
Dr hab. n. med. Miłosz Parczewski
Dr hab. n. med. Wojciech Polak
Dr hab. n. med. Witold Rongies
Dr n. biol. Małgorzata Zalewska
Dr n. farm. Łukasz Łapiński
Dr n. med. Marcin Czarnecki

Dr n. med. Jacek Gąsiorowski
Dr n. med. Wiesława Kwiatkowska
Dr n. med. Magdalena Leszczyszyn-Pynka
Dr n. med. Dorota Rogowska-Szadkowska
Dr n. med. Weronika Rymmer
Dr n. med. Aleksandra Szymczak
Dr n. med. Maria Wesołowska
Lek. med. Katarzyna Fleischer-Stępniewska
Lek. med. Elżbieta Mularska
Lek. med. Bartosz Szetela
Lek. med. Beata Zawada
Lek. med. Anna Zubkiewicz-Zarębska
Mgr n. prawnych Sławomir Krześ



Krajowe Centrum ds. AIDS
ul. Samsonowska 1
02-829 Warszawa
tel.: 22 331 77 55
fax: 22 331 77 76
www.aids.gov.pl

Telefon Zaufania HIV/AIDS: 801 888 448 (połączenie płatne tylko za pierwszą minutę) oraz 22 692 82 26

Egzemplarz bezpłatny. Wydanie zostało sfinansowane przez Krajowe Centrum ds. AIDS ze środków Ministerstwa Zdrowia

© Copyright by Wydawnictwo Continuo, Wrocław 2014

ISBN 978-83-62182-45-9

Projekt okładki: Wojciech Kuźma
Redaktor Wydawnictwa: Jan Kuźma
Redakcja techniczna i łamanie: Anna Derbin

WYDAWNICTWO
Continuo

ul. Lelewela 4, pok. 325, 53-505 Wrocław
tel./fax: 71 791 20 30, tel. kom. 601 774 733
e-mail: wydawnictwo@continuo.pl
www.continuo.pl

Wydrukowano we Wrocławskiej Drukarni Naukowej PAN
im. S. Kulczyńskiego Sp. z o.o.

Spis treści

Wprowadzenie

Andrzej Gładysz 5

Rozdział 1

Epidemiologia zakażeń HIV w Polsce i na świecie

*Katarzyna Fleischer-Stępniewska, Miłosz Parczewski, Bartosz Szetela,
Anna Zubkiewicz-Zarębska, Andrzej Gładysz* 9

Rozdział 2

Biologia wirusa, patogenеза zakażeń HIV-1

Miłosz Parczewski, Weronika Rymer, Brygida Knysz 17

Rozdział 3

Historia naturalna zakażenia HIV

Dorota Rogowska-Szadkowska, Magdalena Marczyńska 31

Rozdział 4

Wpływ zakażenia HIV na układy i narządy

*Wiesława Kwiatkowska, Magdalena Leszczyszyn-Pynka,
Małgorzata Inglot, Marcin Czarnecki, Anita Olczak* 51

Rozdział 5

Zmiany w jamie ustnej w przebiegu infekcji HIV i jej leczenia

Tomasz Konopka 71

Rozdział 6

Testowanie w kierunku zakażenia HIV

Bartosz Szetela, Dorota Rogowska-Szadkowska, Łukasz Łapiński, Małgorzata Zalewska 89

Rozdział 7

Profilaktyka zakażenia HIV

Bartosz Szetela, Łukasz Łapiński, Jacek Gąsiorowski, Weronika Rymer 101

Rozdział 8

Leczenie antyretrowirusowe

Jacek Gąsiorowski, Łukasz Łapiński 109

Rozdział 9

Działania niepożądane terapii antyretrowirusowej

Aleksandra Szymczak, Wiesława Kwiatkowska 125

Rozdział 10	
Kobieta żyjąca z HIV	
<i>Anita Olczak</i>	139
Rozdział 11	
Zakażenie HIV u dzieci	
<i>Magdalena Marczyńska</i>	147
Rozdział 12	
Koinfekcje HIV/HBV i HIV/HCV	
<i>Małgorzata Ingot</i>	157
Rozdział 13	
Zakażenie HIV u osób uzależnionych od substancji psychoaktywnych – problemy kliniczne, ograniczenia terapii antyretrowirusowej	
<i>Elżbieta Mularska</i>	165
Rozdział 14	
Inne zakażenia przenoszone drogą kontaktów seksualnych występujące u osób żyjących z HIV	
<i>Łukasz Łapiński, Bartosz Szetela, Katarzyna Fleischer-Stępniewska</i>	171
Rozdział 15	
Inwazje pasożytnicze u osób zakażonych HIV – wybrane aspekty	
<i>Maria Wesółowska</i>	187
Rozdział 16	
Przeszczepianie narządów u osób zakażonych HIV	
<i>Wojciech G. Polak</i>	195
Rozdział 17	
Wybrane zagadnienia prawne związane z zakażeniem HIV i leczeniem AIDS	
<i>Elwira Marszałkowska-Krześ, Sławomir Krześ</i>	205
Rozdział 18	
Wybrane elementy rehabilitacji u osób żyjących z HIV	
<i>Witold Rongies</i>	217
Rozdział 19	
Program leczenia antyretrowirusowego w Polsce	
<i>Beata Zawada</i>	225
Dodatek	
Punkty Konsultacyjno-Diagnostyczne – prowadzenie poradnictwa okołotestowego w zakresie HIV/AIDS	233
Nota o Redaktorach	237
Nota o Autorach	238

Wprowadzenie

Mijają 33 lata od chwili pojawienia się pierwszych doniesień (*NEJM*, grudzień 1981 r.) o tajemniczych zakażeniach i śmiertelnej chorobie, która początkowo dotyczyła określone osoby populacji ludzkiej – mężczyzn uprawiających seks z mężczyznami (MSM) – które nazwano grupą ryzyka. Niebawem jednak okazało się, że infekcja szybko przybiera rozmiary pandemii i zagraża każdemu, niezależnie od płci, orientacji seksualnej, a nawet wieku czy zachowań. Okazało się też, że zakażenie następowało drogą wertykalną, przez transmisję krwi czy preparatów krwiopochodnych, a także w wyniku ekspozycji (w tym zawodowych) zakażonym materiałem biologicznym uszkodzonych tkanek. Przyczyną był ludzki wirus niedoboru odporności (ang. *human immunodeficiency virus* – HIV), który dotychczas spowodował zakażenie około 75 milionów ludzi na całym świecie. W Polsce liczba potwierdzonych zakażeń przekroczyła 18 tysięcy osób, ale, niestety, świeżych zakażeń przybywa, mimo prowadzonych, w sposób ciągły, akcji oświatowo-edukacyjnych i mimo sprawnej oraz wysoce kompetentnej, kompleksowej opieki medycznej, a także rozwiniętej sieci poradni specjalistycznych i punktów diagnostyczno-terapeutycznych oraz w pełni dostępnego leczenia dla osób kwalifikujących się do terapii.

Nowoczesna, wysoce skuteczna, skojarzona terapia antyretrowirusowa (cART) i ciągle doskonała, mimo że nie jest w stanie wyeradykować całkowicie wirusa z zakażonego organizmu, to jednak znamienne zmniejszała progresję samego zakażenia i śmiertelność związaną z HIV. Wpłynęła też korzystnie na jakość życia osób HIV(+) w takim stopniu, że mogą oni żyć zarówno produktywnie, jak i twórczo w pełnym zakresie zawodowo-społecznym, a także rodzinnym, realizując przy tym, niekiedy, dalekosiężne i wielokierunkowe projekty. Natomiast, obserwuje się obecnie zwiększoną częstość występowania chorób układu krążenia, nerek, wątroby oraz nowotworów niezwiązanych z AIDS, które zaczynają stanowić główną przyczynę zgonów u osób żyjących z HIV, nawet u tych, które uzyskały wysoką liczbę limfocytów T CD4⁺. Powyższe zjawisko jest wynikiem przyspieszonego procesu starzenia się tych pacjentów, obciążonych dodatkowo koinfekcjami i toksycznością leków antyretrowirusowych czy, niestety, kontynuowanymi ryzykownymi zachowaniami.

Dokonujący się wciąż, w zawrotnym tempie, postęp w badaniach nad etiopatomechanizmem zakażenia HIV/AIDS, dostarczający nam wciąż nowych, coraz skuteczniejszych, a przede wszystkim, lepiej tolerowanych leków, w tym preparatów ograniczających ryzyko transmisji zakażenia podczas ryzykownych kontaktów seksualnych, stał się dla Autorów niniejszej monografii implikacją do podzielenia się z PT Czytelnikami najbardziej aktualną wiedzą, dotyczącą tego zagadnienia, którą przedstawiono wieloaspektowo i interdyscyplinarnie. Dlatego, oprócz ewoluują-

cej klinicznie historii naturalnej zakażenia, postępów w zakresie profilaktyki przed- i poekspozycyjnej, a przede wszystkim w odniesieniu do farmakoterapii zakażenia HIV/AIDS, omówiono też nowe problemy, które są wynikiem znaczącego wydłużenia się życia osób HIV(+) i osiągania przez nich rzeczywiście starszego wieku niż to obserwowano dotychczas. Postawiło to nowe wyzwania nie tylko przed instytucjami medycznymi (starość i patogenetycznie związana z nią chorobowość, rehabilitacja), ale również przed ich rodzinami i społeczeństwem, a także przed instytucjami socjalnymi, zobowiązanymi zapewnić im opiekę już innego rodzaju i jakości niż dotychczas.

Również postęp w opiece nad kobietą żyjącą z HIV, dalsza poprawa ochrony jej potomstwa przed zakażeniem w czasie ciąży i porodu, a także istniejąca możliwość zapewnienia bezpiecznej (wolnej od zakażenia) prokreacji i to zarówno w przypadku istnienia zakażenia jednego, jak i obu partnerów oraz związane z tym problemy, zaskutkowało zaproszeniem prawników do grona Autorów. Ustosunkowali się oni nie tylko do wyżej wymienionych zagadnień, ale też i dotyczących praw człowieka żyjącego z HIV i jego partnerów, jak również do rozumienia i zakresu odpowiedzialności związanej z naruszeniem praw ludzkich, szczególnie obejmujących prewencję zakażenia, dostępność i zakres opieki medycznej oraz wsparcia, a także problemów spotykanych przy zatrudnianiu osób żyjących z HIV. Codzienne, negatywne doświadczenia Autorów monografii, a dotyczące respektowania praw osób żyjących z HIV i wyrażające się różnymi problemami, napotykanymi przez pacjentów HIV(+), w tym niestety, również w kontaktach z instytucjami ochrony zdrowia, a nierzadko też z samymi pracownikami medycznymi, skłoniły redaktorów dzieła do szerszego omówienia wybranych aspektów prawnych, a dotyczących określonych sytuacji napotykanych w praktyce klinicznej. Było to tym bardziej konieczne, że zbyt często, nadal spotykamy się z naruszaniem zapisów zawartych w Ustawie o Prawach Pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta, która wyklucza jakiegokolwiek przejawy dyskryminacji w udzielaniu wymaganej opieki medycznej, a warunkowanej zakażeniem.

Jesteśmy przekonani, że przekazana również w tym zakresie wiedza stanie się przyczynkiem nie tylko do doskonalenia polityki Polski jako Państwa w zakresie praw człowieka, do czego zachęca Deklaracja Zobowiązań w Sprawie HIV/AIDS, przyjęta przez wszystkie Państwa członkowskie ONZ, ale również w dążeniu do zapewnienia równości dostępu i poprawy jakości usług zdrowotnych, świadczonych na rzecz osób żyjących z HIV.

Zadanie nie jest łatwe z codziennego, jednoosobowego punktu widzenia i dlatego dzieło niniejsze zostało napisane przez Zespół Autorów o sprawdzonym i specjalistycznym doświadczeniu, posiadających przy tym długoletnią praktykę edukacyjno-dydaktyczną. Nadrzędnym celem współtwórców opracowania jest dostarczenie PT Kolegom Lekarzom i pozostałym zainteresowanym tematem pracownikom medycznym, a także PT Studentom wysokiej jakości wiedzy naukowej, opartej na najnowszych faktach badawczych, zweryfikowanych klinicznie, aby móc zminimalizować zakres pandemii i zjawiska chorobowe, wynikające z zakażenia HIV.

Przejrzysta struktura tematyczna monografii oraz doświadczenie kliniczne i ekspercka wiedza Autorów – merytorycznych twórców – oddawanej do rąk PT Czytelników monografii, spełni, mam głęboką nadzieję, nie tylko cel edukacyjny, będąc pomocnym i pożądanym podręcznikiem zarówno dla lekarzy, jak i dla wszystkich pracowników medycznych, sprawujących codzienną, zawodową opiekę nad osobami żyjącymi z HIV, ale także będzie źródłem aktualnej wiedzy dla wszystkich osób zainteresowanych tematem.

Jestem przekonany, że przekazywana PT Czytelnikom najnowsza wiedza o HIV/AIDS stanie się przyczynkiem do zapewnienia sukcesu w walce z epidemią przełomu XX i XXI wieku oraz będzie wartościową składową zestawu narzędzi, wykorzystywanych w tej batalii.

Naszym celem jest aktualizacja stanu wiedzy lekarzy, generalnie, a tym samym zapewnienie społeczeństwu kompetentnego i udzielonego w porę procesu diagnostycznego i zaordynowania leczenia przyczynowego.

Autorzy w tym dziele zawarli esencję niezbędnej wiedzy o HIV/AIDS, uwzględniając bogate doświadczenie własne, wyniesione z wielu, długich lat pracy z osobami żyjącymi z HIV i zweryfikowane uczestniczeniem w licznych, corocznych kongresach, konferencjach i zjazdach oraz spotkaniach naukowych zagranicznych i krajowych, poświęconych wybiórczo tematyce HIV/AIDS. Naszym celem, przy opracowywaniu tego wydania, w pięć lat po też wieloautorskim opracowaniu pt. *Diagnostyka, profilaktyka, klinika i terapia zakażeń HIV/AIDS – współczesne możliwości i problemy* jest dostarczenie PT Czytelnikom najświeższej i najwyższej jakości wiedzy naukowej, bardzo przystępnie podanej, która jest niezbędna do dokonania pozytywnych zmian w walce z pandemią HIV. W żadnej innej dziedzinie medycznej współpraca interdyscyplinarna nie jest tak ważna i tak niezbędna, jak w odniesieniu do HIV/AIDS, stąd udział wśród autorów także: farmakologów, internistów, chirurgów–transplantologów, pediatrów, stomatologów, rehabilitantów oraz biologów, i również prawników.

Wyrażamy swoją najgłębszą wdzięczność wszystkim Autorom i Współautorom tekstów, składających się na to dzieło, dziękując im za przyjęcie zaproszenia do współpracy, a Krajowemu Centrum ds. AIDS, szczególnie Kierownictwu – Paniom: lek. Annie Marzec-Bogusławskiej, dr Barbarze Daniluk-Kuli i Zespołowi, za zlecenie nam niniejszego zadania i sfinansowanie jego wykonania.

Panu redaktorowi Janowi Kuźmiej i Jego Zespołowi składamy szczególne podziękowanie za pomoc redaktorsko-wydawniczą, za liczne, twórcze dyskusje doskonalące formę wydawniczą dzieła i za oryginalny projekt strony tytułowej tej monografii.

Przekazując niniejsze dzieło do rąk PT Czytelników wierzymy, że spełni ono zarówno oczekiwania poznawcze, jak i edukacyjne i stanie się pomocą dla praktykujących kolegów w codziennym poradnictwie dotyczącym HIV/AIDS.

Prof. dr hab. med. Andrzej Gładysz

Epidemiologia zakażeń HIV w Polsce i na świecie

*Katarzyna Fleischer-Śtepniewska, Miłosz Parczewski,
Bartosz Szetela, Anna Zubkiewicz-Zarębska,
Andrzej Gładysz*

Zakażenie HIV

Według szacunków Światowej Organizacji Zdrowia na świecie żyje 35,3 mln (32,2–38,8 mln) osób zakażonych HIV. Od początku epidemii, tj. od 1981 r., zakażenie HIV rozpoznano u około 75 mln osób. Regionem świata najbardziej dotkniętym przez epidemię pozostaje obszar Afryki Subsaharyjskiej, w którym mieszka obecnie 69% wszystkich osób seropozytywnych na świecie. W Polsce od początku epidemii do 31 sierpnia 2014 r. zakażenie HIV potwierdzono u 18 204 osób, przy czym szacunkowa liczba osób żyjących w Polsce z HIV sięga obecnie około 40–45 tys. osób.

Dynamika rozwoju epidemii wskazuje na zmniejszającą się liczbę nowo rozpoznanych zakażeń HIV w większości regionów świata: w 2012 r. zakażenie HIV potwierdzono u 2,3 mln (1,9–2,7 mln) osób dorosłych i u 260 tys. (230–320 tys.) dzieci, podczas gdy w 2001 r. liczby te sięgały odpowiednio: 3,4 mln (3,1–3,7 mln) dorosłych i 550 tys. (500–620 tys.) dzieci. Na przestrzeni minionych kilkunastu lat obserwuje się natomiast 35% wzrost liczby nowo wykrytych zakażeń HIV na obszarze Środkowego Wschodu i Afryki Północnej, a w ciągu kilku ostatnich lat również w Europie Wschodniej i w Azji Centralnej. Powyższa sytuacja epidemiologiczna nie pozostaje bez wpływu na liczbę zakażeń w naszym kraju. W Polsce liczba nowo wykrywanych zakażeń w latach 2009–2013 wzrosła w porównaniu z okresem 2000–2002. Obecnie najwyższy wskaźnik nowych rozpoznań na 100 000 mieszkańców stwierdza się w województwach: mazowieckim, dolnośląskim, lubuskim i zachodniopomorskim. W 2013 r. odnotowano najwyższą od początku epidemii liczbę nowych zakażeń HIV (1055). Wzrost liczby nowych zakażeń dotyczy głównie mężczyzn, podczas gdy liczba nowo wykrywanych zakażeń wśród kobiet nieznacznie spadła.

Podobnie jak na świecie, w Polsce wśród zakażonych HIV dominują osoby młode, w wieku rozrodczym, tj. 20.–49. r.ż. Stanowią one około 84% zakażonych HIV i chorych na AIDS.

Analizując epidemiologię HIV-1, szczególną uwagę należy zwrócić na tendencje dotyczące drogi zakażeń, obserwowane w ostatnich latach w krajach rozwiniętych, w tym również w Polsce. W latach 1988–1993 w Polsce narkomania dożylna stanowiła najczęstszą drogę transmisji HIV. Od 2001 r. obserwuje się tendencję spadkową transmisji zakażenia tą drogą, a zwykłą – na korzyść przenoszenia HIV drogą płciową u osób bez narkomanii dożylniej w wywiadzie, lecz przyznających się do podejmowania ryzykownych kontaktów seksualnych, połączonych często ze stosowaniem środków psychoaktywnych. W 2013 r. w UE odsetek osób uzależnionych od stosowania dożylnych środków odurzających (ang. *intravenous drug user*, IDU) wśród osób z nowo wykrytym zakażeniem nie przekraczał 4%. Wpłynęło to dość wyraźnie na epidemiologię wirusowych zapaleń wątroby: obserwuje się spadek liczby zakażeń HCV oraz wzrost liczby zakażeń HAV u zakażonych HIV (obserwacje własne).

Szczególnie niepokojącym zjawiskiem jest dynamiczny i stały przyrost liczby nowych zakażeń HIV (także krętkiem bladym, dwoinką rzeżączki i *Chlamydia trachomatis*) wśród mężczyzn mających kontakty seksualne z mężczyznami (ang. *men having sex with men*, MSM). Zjawisko to dotyczy zwłaszcza młodych osób, mających licznych partnerów seksualnych, często odwiedzających dyskoteki i używających narkotyków z grupy amfetaminy (amfetamina, metamfetamina), ekstazy czy mefedronu. U części z nich można podejrzewać również uzależnienie od seksu. Dość powszechną tendencją społeczną, nie tylko wśród MSM, jest niechęć do używania prezerwatyw, jednak przyczyny tego zjawiska nie są wyjaśnione. Można przypuszczać, że gotowość do podejmowania kontaktów seksualnych z przypadkowym partnerem bez prezerwatywy i bez wykonania badania w kierunku zakażenia HIV wynika z używania substancji zmieniających świadomość (narkotyków, alkoholu) lub uzależnienia od seksu. Ważną rolę odgrywać może również potrzeba bliskości i akceptacji, szczególnie mocno odczuwana w okresie dojrzewania i przez osoby wykluczone społecznie (np. w związku z brakiem akceptacji społecznej dla związków homoseksualnych).

Z danych Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny wynika, że stabilnie od kilku lat wzrasta liczba osób zakażonych HIV drogą kontaktów MSM, które stanowią obecnie 23% wszystkich osób ze świeżo rozpoznanym zakażeniem. Zakażenia nabyte drogą kontaktów heteroseksualnych stanowią mniej niż 10%. Trudnym do interpretacji jest natomiast brak jednoznacznego określenia prawdopodobnej drogi zakażenia w przypadku aż 50% nadsyłanych formularzy zgłoszeniowych. Wynika to z faktu braku wpisywania tej informacji zarówno na skierowaniu diagnostycznym (brak możliwości przekazania pełnego raportu przez laboratorium diagnostyczne), jak i niezgłaszania pełnych raportów do Stacji Sanitarno-Epidemiologicznych przez lekarzy. Dane te są niezbędne dla prawidłowej oceny epidemiologicznej, a w efekcie dla kształtowania polityki zdrowotnej kraju. Z jednej strony raporty mogą być sporządzane anonimowo bez podawania nazwiska, adresu zamieszkania czy numeru PESEL pacjenta, ale szczegółowe dane epidemiologiczne dotyczące osób zgłaszających się na badanie posiadają punkty anoni-

mowego testowania, tzw. punkty konsultacyjno-diagnostyczne (PKD), których cała sieć funkcjonuje w największych miastach w Polsce począwszy od 2001 r. i to one winny dążyć do zamieszczania w kartach zgłoszeniowych i raportach tej ważnej informacji. Z danych PKD jednoznacznie też wynika, że z roku na rok coraz więcej zakażeń wykrywanych jest wśród MSM (homo- i biseksualnych). Wśród osób mających wyłącznie kontakty heteroseksualne lub używających narkotyków dożylnie odsetek nowo wykrywanych zakażeń jest stabilny i wynosi odpowiednio: 30 i 10%. Należy podkreślić, że większość szczegółowych informacji epidemiologicznych dotyczących zakażenia HIV w Polsce pochodzi z punktów anonimowego testowania, a także z placówek medycznych i laboratoriów diagnostycznych. Opisana sytuacja epidemiologiczna dotyczy zatem tylko wykrytych zakażeń HIV, nie dysponujemy natomiast pełnymi danymi z badań sentinelowych opisujących sytuację w pozostałej części populacji, która nie korzysta powszechnie z diagnostyki przesiewowej zakażenia HIV. Jest to o tyle istotny brak, że w Polsce, według danych Europejskiego Centrum ds. Kontroli Zakażeń, ponad 60% osób zakażonych HIV nie wie o swoim zakażeniu – co dotyczy najwyższego odsetka osób spośród wszystkich krajów Unii Europejskiej. Jednocześnie w Polsce lekarze zlecają najmniej badań przesiewowych w kierunku zakażenia HIV ze wszystkich krajów Unii Europejskiej. Od kilkunastu lat jest to niezmiennie 5 badań na 1000 mieszkańców na rok w porównaniu ze średnio 30–60 badaniami na 1000 mieszkańców na rok w innych krajach Unii Europejskiej. Jedynie około 10% Polaków kiedykolwiek wykonało badanie w kierunku HIV. Z tych względów powyższe obserwacje dotyczące dróg transmisji HIV należy interpretować z ostrożnością. W przypadku łatwego dostępu do diagnostyki, MSM uznający swoje zachowania seksualne i zachowania związane z używaniem narkotyków za ryzykowne zgłaszają się kilkakrotnie na badanie w kierunku zakażenia HIV, co może istotnie zaburzać statystykę. Czy wśród osób nieświadomych swojego zakażenia w Polsce przeważają osoby zakażone drogą kontaktów hetero-, homo-, biseksualnych czy podczas używania narkotyków nie jest wyjaśnione. Pewną wskazówką może być fakt, że wśród MSM ze świeżo rozpoznany zakażeniem HIV przeważają osoby z wysoką liczbą limfocytów T CD4⁺, co sugeruje niedawne zakażenie. Z kolei wśród osób zakażonych podczas kontaktów hetero-, biseksualnych lub podczas używania narkotyków, w momencie rozpoznania, immunosupresja jest bardzo zaawansowana (obserwacje własne).

Modele predykcyjne, jakkolwiek ułomne ze względu na niepełne dane epidemiologiczne, przewidują w ciągu najbliższych 15 lat 3–4-krotny przyrost liczby osób żyjących z HIV, jeśli w porozumieniu z zagrożonymi środowiskami nie zostaną rozpoczęte: poważna dyskusja, edukacja i działania profilaktyczne. Działania te muszą być oparte na rzetelnej wiedzy naukowej, uwzględniać zmianę postaw społecznych, a także wyposażać osoby zagrożone w umiejętności i wiedzę umożliwiające redukcję ryzyka zakażenia. W związku z powrotem takich chorób, jak kiła czy rzeżączka, w Polsce konieczne staje się zracjonalizowanie oraz odbudowa systemu diagnostyki i leczenia zakażeń przenoszonych drogą płciową. Obecnie bowiem poradnie dermatologiczno-wenerologiczne albo nie są w stanie sprostać temu zapo-

trzebowaniu z powodu braku odpowiedniej liczby specjalistów, albo sami specjaliści nie są zainteresowani udzielaniem tego typu porad. Jako środowisko medyczne powinniśmy wszędzie, gdzie to możliwe, kierować się wiedzą medyczną i nie ulegać presjom komercyjnym i światopoglądowym.

AIDS

Pierwszy znany medycynie przypadek zachorowania na AIDS dotyczył 25-letniego marynarza z Europy, który zmarł w Manchesterze w 1959 r. W archiwalnych próbkach jego tkanek, w badaniach wykonanych w 1990 r. wykryto HIV. Pod koniec 1981 r. w Europie odnotowano 36 przypadków nieznanej jeszcze choroby, a w 1982 r. ustalono jej nazwę i rozpoznano 771 przypadków AIDS. W Polsce pierwsze zachorowanie na AIDS zdiagnozowano w 1986 r., tj. rok po potwierdzeniu pierwszego przypadku zakażenia HIV w kraju. Od początku epidemii do 31 sierpnia 2014 r. AIDS rozpoznano u 3163 chorych, z których 1283 zmarło. Jedną z najczęstszych chorób wskaźnikowych AIDS zarówno w Polsce, jak i na świecie pozostaje od wielu lat gruźlica, jakkolwiek liczba zgonów w jej przebiegu spada.

Jak szacuje WHO, od początku epidemii do końca 2013 r. z powodu AIDS zmarło około 36 mln (30–42 mln) zakażonych osób. W 2012 r. liczba zgonów w przebiegu AIDS na świecie wyniosła 1,6 mln (1,4–1,9 mln) i była o 30% niższa niż w 2005 r., kiedy odnotowano najwyższą od początku epidemii umieralność, sięgającą 2,3 mln (2,1–2,6 mln) osób. W latach 2005–2012 liczba zgonów spadła w Afryce Subsaharyjskiej (o blisko 1/3) oraz na Karaibach (o 48%) i w Oceanii (41%). W kilku regionach zanotowano jednak znaczący wzrost liczby zgonów związanych z AIDS: w Europie Wschodniej i w Azji Centralnej (21%) oraz na Środkowym Wschodzie i w Afryce Północnej (17%).

Według raportów WHO ponad 8 mln osób żyjących z HIV ma dostęp do terapii ARV. Oznacza to, że terapię otrzymuje jedna z trzech dorosłych osób oraz jedno na czworo dzieci żyjących z HIV. Mimo poprawy dostępności terapii antyretrowirusowej, aż 72% dzieci żyjących z HIV, które powinny otrzymać leki, nie ma do nich dostępu. W Polsce w 2013 r. leczeniem ARV objętych było 6297 osób, w tym 118 dzieci.

Rozwój terapii antyretrowirusowej z zastosowaniem schematów skojarzonych spowodował, że u pacjentów leczonych skutecznie ryzyko wystąpienia AIDS oraz zgonu istotnie się zmniejszyło. Obecnie obserwuje się zwiększoną częstość występowania chorób układu krążenia, nerek, wątroby oraz nowotworów niezwiązanych z AIDS, które stanowią główną przyczynę zgonów u osób zakażonych HIV, również u pacjentów z wysoką liczbą limfocytów T CD4⁺. Powyższe zjawisko jest wyrazem przyspieszonego procesu starzenia, koinfekcji, toksyczności leków antyretrowirusowych czy ryzykownych zachowań w populacji żyjącej z HIV. W przypadku zgonów związanych z AIDS największą śmiertelność obserwuje się w przebiegu chłoniaków nieziarniczych, a w dalszej kolejności – postępującej wieloogniskowej leukoencefa-

lopatii, postaci trzewnej mięsaka Kaposiego, toksoplazmozy, histoplazmozy, kryptokozy, MAC, uogólnionego zakażenia cytomegalowirusowego oraz zespołu wyniszczenia. Na śmiertelność istotnie wpływa późne rozpoznanie zakażenia HIV.

Okres przeżycia pacjenta zakażonego HIV, ryzyko zgonu oraz rozwoju AIDS i/lub ciężkiej choroby niezwiązanej z AIDS (tj. choroby sercowo-naczyniowe, w tym zawał serca i udary mózgu, niewydolność nerek, marskość wątroby) zależą nie tylko od wieku, ale również od szeregu innych czynników, w tym od liczby limfocytów T CD4⁺, kumulatywnego czasu leczenia antyretrowirusowego, otyłości, obecności dyslipidemii, a także od współzakażeń wirusami hepatotropowymi. Udowodniono, że wyższa liczba limfocytów T CD4⁺ jest związana z mniejszą częstością występowania chorób niezwiązanych z AIDS i z mniejszym ryzykiem zgonu. Uważa się, że kumulatywny okres życia z wysokimi wartościami limfocytów T CD4⁺ będzie jednym z kluczowych czynników prognostycznych dla oceny ryzyka zgonu osób żyjących z HIV. Z dotychczasowych badań wynika, że przeżycie około 7 lat z limfocytami T CD4⁺ na poziomie co najmniej 500 komórek/ μ l zrównuje ryzyko zgonu do poziomu obserwowanego w populacji ogólnej.

Kolejnym dobrze przebadanym czynnikiem prognostycznym dla oceny przeżycia pacjentów zakażonych HIV jest najniższa obserwowana w przebiegu zakażenia HIV liczba limfocytów T CD4⁺. Niższe wartości nadir komórek T CD4⁺ związane są z wyższym ryzykiem zgonu w przebiegu AIDS, ale nie z wystąpieniem chorób i zgonów niezwiązanych z AIDS. Ponadto, wśród czynników zwiększających ryzyko zgonu w długoterminowej obserwacji wymienia się opóźnienie leczenia antyretrowirusowego, niską liczbę limfocytów T CD4⁺ w płazmie, ostatnią odnotowaną liczbę limfocytów T CD4⁺ < 100 komórek/ μ l oraz rozpoznanie AIDS (badania populacji polskiej).

Celem terapeutycznym w opiece nad pacjentami żyjącymi z HIV jest indywidualizacja leczenia antyretrowirusowego w taki sposób, by zminimalizować działania niepożądane długotrwałej terapii uwzględniające również choroby współistniejące, potencjalne interakcje lekowe, działania niepożądane leków, ze szczególnym uwzględnieniem osobniczej zmienności genetycznej, warunkującej odpowiedź na dany lek czy prawdopodobieństwo wystąpienia jego działań niepożądanych.

Działania profilaktyczne

Polityka państwa polskiego w zakresie zapobiegania HIV i zwalczania AIDS została określona w Krajowym Programie Zapobiegania Zakażeniom HIV i Zwalczania AIDS, który prowadzony jest w kolejnych edycjach od 1996 r. Zakłada on podjęcie działań w pięciu obszarach:

- 1) zapobiegania zakażeniom HIV wśród ogółu społeczeństwa,
- 2) zapobiegania zakażeniom HIV wśród osób o zwiększonym poziomie zachowań ryzykownych,

- 3) wsparcia i opieki zdrowotnej dla osób zakażonych HIV i chorych na AIDS,
- 4) współpracy międzynarodowej,
- 5) monitoringu.

Podstawę powyższych działań stanowi rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 15 lutego 2011 r. w sprawie Krajowego Programu Zapobiegania Zakażeniom HIV i Zwalczenia AIDS (Dz.U. nr 44, poz. 227) oraz Harmonogram realizacji Krajowego Programu Zapobiegania Zakażeniom HIV i Zwalczenia AIDS opracowany na lata 2012–2016, przyjęty przez Radę Ministrów w dniu 3 kwietnia 2012 r.

Podsumowanie

Zakażenie HIV stanowi trudne i aktualne od ponad 30 lat wyzwanie, zarówno epidemiologiczne, jak i terapeutyczne.

Mimo, że na przestrzeni minionej dekady liczba nowych rozpoznań na świecie zmniejszyła się o 33% wśród dorosłych i o 52% wśród dzieci, to, na obszarze Środkowego Wschodu i Afryki Północnej, jak również w Europie Wschodniej i w Azji Centralnej obserwuje się 35% wzrost liczby nowo wykrytych zakażeń HIV.

Liczba wykonywanych badań w kierunku zakażenia HIV w Polsce sięga rocznie 200–300 tys., co świadczyć może o niedostatecznej wiedzy lekarzy, którzy w 6–12-krotnie rzadziej niż lekarze z innych z krajów Unii Europejskiej w diagnostyce różnicowej uwzględniają zespół nabytego niedoboru odporności.

Do punktów konsultacyjno-diagnostycznych (PKD) zgłaszają się przede wszystkim osoby młode, w wieku 20–29 lat, podczas gdy wykrywalność zakażenia HIV jest największa u osób w wieku 30–39 lat. Z uwagi na zmieniającą się drogę transmisji zakażenia, które częściej niż przed laty, przenoszone są drogą kontaktów seksualnych, celowe wydaje się więc poszerzenie zakresu badanej populacji o osoby w 4. i 5. dekadzie życia, które nigdy nie stosowały dożylnych środków odurzających. Podejmowanie działań edukacyjnych wydaje się mieć szczególne znaczenie w odniesieniu do populacji kluczowych, takich jak MSM, czy osób świadomie rezygnujących ze stosowania prezerwatyw.

Piśmiennictwo

1. Achhra AC, Amin J, Law MG, et al. Immunodeficiency and the risk of serious clinical endpoints in a well studied cohort of treated HIV-infected patients. *AIDS* 2010; 24(12): 1877–1886. PMID: 290266.
2. *2013 Global fact sheet*. The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS), Geneva 2013. <http://www.unaids.org>.
3. *Guidelines for second generation HIV surveillance: an update. Know your epidemic*. Genewa: WHO; 2013. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>.
4. Krajowe Centrum ds. AIDS, Agenda Ministra Zdrowia. <http://www.aids.gov.pl>.

5. Lewden C. *Time with CD4 cell count above 500 cells/mm³ allows HIV-infected men, but not women, to reach similar mortality rates to those of the general population: a 7-year analysis*. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco; 2010.
6. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny (NIZP-PZH). <http://www.pzh.gov.pl>.
7. Neuhaus J, Angus B, Kowalska JD, et al. Risk of all-cause mortality associated with nonfatal AIDS and serious non-AIDS events among adults infected with HIV. *AIDS* 2010; 24(5): 697–706. PMID: 2897168.
8. Niedźwiedzka-Stadnik M, Rosińska M. HIV and AIDS in Poland in 2011. *Przegl Epidemiol* 2013; 67(2): 267–272, 369–372.
9. Parczewski M, Bander D, Leszczyszyn-Pynka M, et al. Risk of all-cause mortality in HIV infected patients is associated with clinical, immunologic predictors and the CCR5 Delta32 deletion. *PLoS One* 2011; 6: e22215.

Biologia wirusa, patogeneza zakażeń HIV-1

Miłosz Parczewski, Weronika Rymer, Brygida Knysz

Taksonomia i pochodzenie wirusa HIV-1

HIV jest aktualnie klasyfikowany jako przedstawiciel rodziny retrowirusów (*retroviridae*), która obejmuje otoczkowe wirusy zawierające dwie kopie jednoliciowego RNA i jest podzielona na dwie podrodziny – *orthoretroviridae* i *spumaviridae*. Sztandarowymi cechami retrowirusów jest odwrotna transkrypcja wirusowego RNA na dwuniciowe DNA, a następnie jego integracja z genomem gospodarza. HIV należy do rodzaju *Lentiviridae* i jest wirusem o typowej strukturze zawierającej obok genów typowych dla retrowirusów, takich jak *gag* (białka strukturalne kapsydu, matriksowe i nukleokapsydu), *pol* (odwrotna transkryptaza, proteaza, integraza i RNA-za H), *env* (białka otoczki), regiony kodujące białka dodatkowe: *tat*, *rev*, *nef*, *vpr*, *vpu*, *vif*, genom oflankowany jest sekwencjami powtórzonymi (*long terminal repeat*, LTR) umożliwiającymi integrację z DNA gospodarza.

Grupa lentivirusów naczelnych obejmuje zarówno gatunki małych wirusów nabytego niedoboru odporności (*simian immunodeficiency virus*, SIV), jak i retrowirusy ludzkie (HIV-1 i HIV-2), przy czym należy podkreślić, że większość gatunków małp posiada unikatowy genetycznie podgatunek wirusa oznaczony stosownym kodem (na przykład SIV_{ptt} to *simian immunodeficiency virus Pan troglodytes* – wirus nabytego niedoboru odporności pochodzący od szympansa gatunku *Pan troglodytes*). Obecnie uważa się, że HIV-1 jest wynikiem transmisji międzygatunkowej z szympansa właśnie gatunku *Pan troglodytes*, a HIV-2 z mangaby szarej, natomiast HIV-0, wciąż jeszcze klasyfikowany jako podgatunek HIV-1, pochodzi prawdopodobnie od goryli. Transmisja najczęstszego w populacji ludzkiej HIV-1 grupy M odbyła się prawdopodobnie około roku 1910–1920 w Afryce, będąc prawdopodobnie infekcją lokalną do lat 50–60 ubiegłego wieku, kiedy to doszło do rozsiania zakażenia i logarytmicznego wzrostu liczby nowych zakażeń, a z powodu niezależnej ewolucji wirusa w populacjach lokalnych, dywersyfikacji genetycznej wirusa i powstania subtypów HIV-1.

Do tej pory zdefiniowano następujące subtypy i sub-subtypy HIV-1: A1, A2, A3, A4, B, C, D, F1, F2, G, H, J oraz K opierając się na dystansie genetycznym między poszczególnymi wariantami. Często subtypy te łączy pochodzenie geograficz-

ne lub epidemiologiczne, a zmienność genetyczna w obrębie subtypu może wynosić 15–20% sekwencji, natomiast zmienność między subtypami zazwyczaj nie przekracza 35%. Ze względu na fakt, że w genomie HIV występują 2 niezależne nici RNA oraz możliwość przełączania nici w trakcie odwrotnej transkrypcji, w przypadku nadkażenia jednej komórki dwoma różnymi wariantami może dochodzić do rekombinacji wirusa i powstawania mozaik genetycznych. Najczęściej występującym na świecie subtypem HIV-1 grupy M jest subtyp C, powiązany z łatwiejszymi transmisjami *in utero*, oraz wyższymi stężeniami wirusa w wydzielinach waginalnych (większe ryzyko transmisji heteroseksualnych) w porównaniu z subtypami A czy D. Najczęstszym w Europie i w USA, a przez to najdokładniej przebadanym, używanym jako wariant podstawowy do produkcji testów diagnostycznych oraz podczas projektowania nowych leków, jest subtyp B. Mimo że odpowiedź wirusowa w leczeniu antyretrowirusowym jest podobna między subtypami, istnieją różnice w immunogenności, szybkości rozwoju lekooporności na leki antyretrowirusowe oraz czasie progresji zakażenia, wyrażonego jako szybkość spadku liczby limfocytów T CD4⁺, czy wyższego ryzyka wystąpienia klinicznych objawów niedoboru odporności, w tym chorób wskazujących na AIDS. Dotychczas jednoznacznie udowodniono większą częstość występowania zaburzeń neuropoznawczych i większą częstość występowania mutacji lekooporności na newirapinę u osób zakażonych subtypem D w porównaniu z subtypem A, _ENREF_6 oraz szybszy spadek liczby limfocytów T CD4⁺ i większe ryzyko zgonu u osób zakażonych tym subtypem.

Cykl replikacyjny HIV z uwzględnieniem interakcji wirus–gospodarz

Połączenie HIV z komórką docelową wymaga interakcji z receptorem CD4 oraz koreceptorem – głównie CCR5 i CXCR4 na powierzchni komórki. Po zakotwiczeniu glikoproteiny powierzchniowej gp120 do CD4 dochodzi do zmiany struktury trzeciorzędowej gp120 i gp41, przemieszczenia regionów hiperzmiennych V1–V3 otoczki. Regiony te stanowią molekularne „przynęty” chroniące wirus przed układem immunologicznym, a mogące ulegać ewolucji pod wpływem presji selekcyjnej wywieranej przez przeciwciała. Po zmianie struktury odsłaniane są regiony konserwatywne, umożliwiające wiązanie z koreceptorem, a w efekcie zakotwiczenie i fuzję wirusa z komórką. Chociaż wirus obok koreceptorów głównych może wykorzystywać również inne receptory chemokin, np. CCR2, CX3CR1 (receptor dla fraktalkiny), CCR3, CCR8, jednakże z mniejszą efektywnością, to ze względu na tropizm do koreceptorów głównych HIV dzielimy na wirusy R5-tropowe (o powinowactwie głównie do CCR5, zakażające głównie makrofagi, nie tworzące syncytiów w hodowlach komórkowych, przeważające we wczesnych stadiach zakażenia), X4-tropowe (wiążące się z CXCR4, limfocytotropowe, tworzące syncytia i obserwowane głównie w objawowych stadiach infekcji, związane z niższą liczbą limfocy-

tów T CD4⁺ w plazmie) oraz wirusy o podwójnym/mieszanym tropizmie (*dual-mixed tropic*).

Na poziomie molekularnym tropizm do koreceptora warunkuje sekwencja aminokwasów regionu V3 otoczki wirusa, a szybkość zakażenia komórek jest zależna od ilości dostępnego koreceptora na powierzchni komórkowej. Zmienność genetyczna wirusa w regionie otoczki będzie więc warunkowała tropizm do koreceptora oraz będzie wynikiem interakcji z układem immunologicznym.

Po fuzji dochodzi do inicjacji odwrotnej transkrypcji i produkcji dwuniciowego DNA. Z powodu braku zdolności naprawy błędów odwrotna transkryptaza jest głównym czynnikiem warunkującym zmienność genetyczną wirusa – błędy w transkrypcji powstają przypadkowo z częstością $3,4 \times 10^{-5}$ na każdą parę zasad w 1. cyklu replikacyjnym, co jest związane nie tylko z opisanym powyżej rozwojem zmienności subtypowej, ale również z pojawianiem się i narastaniem oporności na leczenie antyretrowirusowe, a więc przekładając się praktycznie na nieskuteczność terapii.

W hamowaniu replikacji HIV-1 na różnych etapach tego cyklu biorą udział w mechanizmach odpowiedzi nieswoistej czynniki restrykcyjne (w większości białka), które nie są jednak wystarczająco skuteczne i nie zapobiegają całkowicie namnażaniu HIV. Do najlepiej poznanych należą: cyklofilina A, APOBEC3G, TRIM 5 α (motyw trójdzielny 5 α), SAMHD1, MX-2 oraz BST-2/teteryna, a także niektóre miRNA (miR-17-5p i miR20 powodują istotny spadek replikacji HIV). W cytoplazmie dwuniciowy wirusowy DNA jest podatny na degradację przez komórkowe czynniki antywirusowe – białko TRIM 5 α (hamowany przez cyklofilinę) i APOBEC3G (hamowany przez wirusowe białko Vif). TRIM 5 α hamuje ponadto odpłaszczanie się wirusowego RNA i jego transport do jądra komórkowego. Cyklofilina A (CypA), przez wiązanie z kapsydem wirusa zwiększa jego zakaźność, natomiast łącznie z TRIM 5 α obserwuje się efekt przeciwny – obniżenie zakaźności HIV-1. APOBEC3G (deaminaza cytydyny) powoduje w ujemnej nici cDNA deaminację cytozyny do uracylu i hipermutację w nici dodatniej, w konsekwencji zaburzając powstawanie wirusowego DNA. Z kolei SAMHD1 (hydroksylaza deoksynukleotydów) hamuje syntezę wirusowego DNA przez obniżenie poziomu nukleotydów poniżej niezbędnego do syntezy wirusowego DNA poprzez odwrotną transkryptazę, również w spoczynkowych limfocytach T CD4⁺. Enzym ten znajduje się w cytoplazmie i w jądrze spoczynkowych limfocytów T CD4⁺, komórkach dendrytycznych, makrofagach, monocytach. Wirusowe białko Vpx powoduje degradację SAMHD1. Natomiast MX-2 (*myxovirus resistance 2*) jest białkiem indukowanym przez interferony typu I, hamuje import materiału genetycznego wirusa do jądra i destabilizuje HIV DNA.

Na dalszych etapach cyklu komórkowego dochodzi do przemieszczenia kompleksu złożonego z dwuniciowego HIV-DNA, wirusowego białka Vpr, P7, P17 oraz integrazy do jądra komórkowego i integracji z genomem gospodarza wspomaganą przez epitelialny czynnik wzrostowy LEDGF/p75, umożliwiającą zakotwiczenie integrazy do ludzkiej chromatyny. Po wbudowaniu w genom gospodarza wirus ulega transkrypcji do mRNA i translacji, z następową obróbką białek wirusowych (mi-

rystylacja, glikozylacja, fosforylacja), proteolizą, w której konieczna jest obecność wirusowej proteazy oraz pączkowaniu w miejscach zwiększonego stężenia sfingolipidów i cholesterolu w błonie komórkowej (tzw. platformy lipidowe – *lipid rafts*). BST-2 (*bone marrow stromal cell antigen 2*)/tetryna jest białkiem błonowym, które hamuje bezpośrednio uwalnianie cząstek HIV posiadających otoczkę. Dimery tetryny łączą fizycznie błonę komórkową i otoczkę wirionu, uniemożliwiając uwalnianie wirusa. Antagonistą tetryny jest białko wirusa Vpu.

Lekooporność HIV

Rozwój lekooporności jest skutkiem dynamiki replikacyjnej wirusa pod działaniem presji selekcyjnej leku: dziennie średnio 10^9 – 10^{12} wirionów jest produkowanych i wydzielanych do przestrzeni pozakomórkowej. Każdy cykl replikacyjny pozwala na zwiększenie zmienności genetycznej wirusa generując od 10^{-3} do 10^{-4} mutacji (jedna do dwóch mutacji na jedną replikację genomu HIV-1). Klinicznie istotnym skutkiem rozwoju oporności na leki antyretrowirusowe jest nie tylko ryzyko oporności krzyżowej na kilka leków z jednej grupy i zwiększenie ryzyka progresji zakażenia HIV, ale także konieczność takiej modyfikacji leczenia, które z dużym prawdopodobieństwem będzie oparte na schemacie bardziej złożonym, o większej liczbie tabletek i wymagające częstszego dawkowania, większym potencjale toksycznych działań niepożądanych i często droższym. Ponadto lekooporność skutkuje skróceniem czasu skuteczności kolejnego schematu terapeutycznego, zwiększa ryzyko akumulacji kolejnych mutacji i transmisji wariantów opornych.

Mutacje lekooporności można podzielić na:

- warianty wpływające niekorzystnie na włączanie analogów nukleozydowych do łańcucha DNA (M184V, kompleks Q151M oraz K65R),
- mutacje związane z usuwaniem analogu nukleozydowego z łańcucha DNA (*thymidine analogue mutations* – M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y, T215F)_ENREF_1,
- mutacje związane z opornością na leki nienukleozydowe – L100I, K103N, V106A, Y181C, Y188C, G190A, G190S,
- mutacje związane z opornością na inhibitory proteazy – wymieniając tylko kluczowe: D30N, V32I, M46I/L, G48V, I50V, I54M/L, I84V, N88S, L90M,
- mutacje związane z opornością na inhibitory integrazy Q148H/R/K, N155H,
- mutacje związane z opornością na inhibitor fuzji G36D/E/S, V38A/M/E, Q40H i N43D.

W Europie i w Polsce częstość występowania wariantów lekoopornych wynosi od 5 do 15% u osób z nowo zdiagnozowanym zakażeniem oraz od około 10 do 15% u osób z udokumentowaną ostrą infekcją retrowirusową, a wśród osób przeleczonych z nieskutecznością wirusową – do kilkunastu procent. Badania na kohortach europejskich i polskich dowodzą, że w ostatnich latach częstość transmisji mutacji lekooporności jest stabilna, natomiast obserwowane są grupy transmisji z jednego

źródła – tzw. klastry (grupy) transmisji. Klastry typowo obserwuje się wśród osób zakażonych drogą kontaktów seksualnych między mężczyznami oraz drogą narkomani dożylną (badania przeprowadzone w Kanadzie, USA, ale także w Polsce) oraz wśród osób zakażonych heteroseksualnie subtypem D w Polsce.

Zjawiska immunologiczne zachodzące w zakażeniu HIV

Obecnie wiadomo, że replikujący się wirus nie jest w bezpośredni sposób odpowiedzialny za powstanie stanu immunosupresji, ale uruchamia i uczestniczy w szeregu procesów, które w konsekwencji doprowadzają do pełnej dysfunkcji układu odpornościowego. Zjawiska immunologiczne zachodzące w czasie zakażenia HIV są bardzo złożone i można wyróżnić tu kilka poziomów skomplikowania zachodzących procesów:

- 1) wynikający z tropizmu wirusa do komórek T-pomocniczych, co w konsekwencji doprowadza do zmniejszenia ich liczby, a przez to ma wpływ na dysregulację procesów immunologicznych, w których te komórki uczestniczą (w tym odpowiedź limfocytów T-cytotoksycznych, limfocytów B, makrofagów itd.);
- 2) złożoność biologii wirusa (w tym procesu odwrotnej transkrypcji) i bezpośredniego wpływu jego białek na zaburzenie procesów immunologicznych, co w konsekwencji doprowadza do utrzymania się przewlekłego zakażenia;
- 3) powstawanie latentnych rezerwuarów;
- 4) przewlekła aktywacja immunologiczna związana zarówno z przetrwaniem samego zakażenia HIV, jak i wpływem dodatkowych zakażeń, których ryzyko wystąpienia wzrasta ze względu na dysregulację odpowiedzi odpornościowej;
- 5) wpływ czynników wirusowych oraz gospodarza na indywidualny przebieg zakażenia: szybkość progresji, manifestację kliniczną oraz ryzyko wystąpienia procesu autoimmunologicznego.

Bogata symptomatologia AIDS jest poniekąd dowodem na to, że zjawiska patogenetyczne występujące w zakażeniu HIV dotyczą niemal wszystkich procesów i zachodzą na każdym etapie odpowiedzi immunologicznej.

Głównymi komórkami docelowymi dla HIV są te posiadające na swojej powierzchni receptory CD4 i niezbędne do zakażenia koreceptory (CCR5, CXCR4 i inne). Im większa gęstość receptorów i koreceptorów, tym większe ryzyko zakażenia danej komórki. Istnieje również możliwość transmisji cząstek zakaźnych między zakażonymi a niezakażonymi komórkami przez tworzenie syncytiów.

Głównymi komórkami docelowymi dla HIV są limfocyty T helper (CD4⁺), jednak w badaniach *in vitro* i *in vivo* wykazano, że również inne komórki mogą ulec zakażeniu. Są to między innymi: monocyty i makrofagi, komórki dendrytyczne, ko-

mórki Langerhansa, komórki Kupffera, limfocyty B, komórki NK, megakariocyty, eozynofile, promielocyty, komórki macierzyste, tymocyty, komórki nabłonkowe (w tym jelita, nerek, gruczoły, szpiku, dróg rodnych), endotelium, astrocyty, oligodendrocyty, komórki spłotu naczyńnowłókowego, fibroblasty i inne. Ta różnorodność komórek i tkanek, w których może zostać zarchiwizowany HIV w postaci latentnej ma przełożenie na tworzenie rezerwuarów wirusa i sprawia, że jak dotychczas nie jest możliwa eradykacja HIV. Co więcej, tak duża liczba kompartmentów, w których znajdują się zakażone komórki, wiąże się z trudnościami terapeutycznymi (zróżnicowana dostępność leków antyretrowirusowych) oraz ma związek z przetrwaniem zakaźności osoby skutecznie leczonej antyretrowirusowo (wirus może być obecny w nasieniu i treści dróg rodnych oraz OUN, mimo niewykrywania go w krwi).

Obecnie trwają intensywne badania nad eradykacją HIV-1. W dużej mierze skupiono się na opracowaniu skutecznych aktywatorów komórkowych powodujących ekspresję wirusową w rezerwuarach latentnych. Autorzy chcieliby zwrócić również uwagę na badania nad niszczeniem genomu HIV-1 w komórkach latentnie zakażonych za pomocą układu Cas9/gRNA.

Nieswoista odpowiedź immunologiczna na HIV

Zanim dojdzie do uruchomienia swoistej odpowiedzi immunologicznej na zakażenie w kontakcie z wirusem biorą udział komórki odpowiedzi nieswoistej i prezentujące antygeny. W przypadku zakażenia HIV są to: komórki Langerhansa dróg rodnych i skóry, limfocyty $T\gamma\delta^+$ zlokalizowane w zakresie błony śluzowej odbytu i pochwy oraz makrofagi, komórki dendrytyczne (DCs) i komórki NK zlokalizowane podnabłonkowo. Z jednej strony odgrywają one rolę w ograniczeniu infekcji (komórki NK, limfocyty $T\gamma\delta^+$), z drugiej przyczyniają się do rozsiania HIV (makrofagi, DCs).

Monocyty/makrofagi

Monocyty/makrofagi i komórki dendrytyczne odgrywają znaczącą rolę w prezentacji antygenów i wzbudzeniu odporności swoistej. Są one jednak również komórkami docelowymi dla HIV, który wykorzystuje je do transportu do okolicznych węzłów chłonnych (gdzie następuje zakażenie limfocytów T-pomocniczych) i innych tkanek (np. OUN). Makrofagi znajdujące się w ośrodkowym układzie nerwowym są obecnie również uważane za istotny czynnik występujących w zakażeniu HIV-1 zaburzeniach neuropoznawczych. Mimo że same neurony nie są komórkami docelowymi HIV, to jednak proces zapalny toczący się w obrębie tkanki nerwowej prowadzi w konsekwencji do zaburzenia ich pracy i uszkodzenia. Wykazano zróżnicowanie pod względem immunofenotypu makrofagów (M1 i M2) i miejsca ich lokalizacji w OUN, również w zależności od fazy zakażenia HIV-1. Stanowią one także miejsce replikacji wirusa w tym narządzie.

Komórki dendrytyczne

Jedną z kluczowych ról w regulacji odpowiedzi odpornościowej odgrywają komórki dendrytyczne (DCs). HIV-1 przez pośredni i bezpośredni wpływ na ich funkcję dodatkowo zaburza efektywną swoistą odpowiedź immunologiczną oraz nasila proces aktywacji. Mieloidalne komórki dendrytyczne (mDCs) są jednymi z najważniejszych komórek prezentujących antygen (APCs), ukierunkowującymi odpowiedź ze strony limfocytów T (zarówno $CD4^+$, jak i $CD8^+$). Ukierunkowują limfocyty T-dziewicze na specyficzną odpowiedź na antygen. Zlokalizowane są głównie w skórze i błonach śluzowych, ale również w tkance podskórnej, węzłach chłonnych i krwi. Ze względu na pełnienie funkcji „strażników” wyposażone są w szereg białek i receptorów pozwalających na szybkie rozpoznanie obcych antygenów (m.in. receptory Toll-podobne (TLR), lektyny, receptory Nod-podobne (NLR) itp.). HIV-1 pośrednio i bezpośrednio (przez m.in. gp120 i Vpr) powoduje zaburzenie ich dojrzewania, co w dalszej kolejności ma wpływ na słabą odpowiedź przeciwwirusową oraz rozwój komórek T-regulatorowych. Co więcej, w efekcie zakażenia dochodzi również do rozregulowania odpowiedzi na tradycyjne czynniki stymulujące (np. ligandy dla TLR). We wczesnej fazie zakażenia dochodzi do zaburzenia wydzielania cytokin (w tym Il-12) dla stymulacji odpowiedzi Th1-zależnej i pobudzenia komórek NK. To z kolei ma przełożenie na zaburzenie odpowiedzi komórek NK i swoistej odpowiedzi immunologicznej. W późniejszych fazach zakażenia dochodzi z kolei do hiperaktywacji tych komórek, co wywiera dodatkowy wpływ na podtrzymanie przewlekłej aktywacji immunologicznej i replikacji wirusa. Zwiększają one również produkcję IP-10, co wiąże się z opornością na lizę zakażonych komórek związaną z działaniem komórek NK.

Z kolei limfoidalne/plazmocytoidalne DCs (pDCs) wykazują działanie pleiotropowe. Są głównym producentem interferonów typu I ($IFN-\alpha$, $IFN-\beta$), przez co hamują replikację wirusów, wzmagają odpowiedź komórek NK i wpływają na aktywację immunologiczną. Mogą również wzmacniać ekspresję cząstek MHC i białek kostymulujących oraz wydzielać cytokiny prozapalne ($TNF-\alpha$ i Il-6). W zakażeniu HIV-1 dochodzi do redystrybucji tych komórek – zmniejsza się ich liczba w krwi, a zwiększa w narządach limfatycznych. Również w przypadku pDCs dochodzi tylko do częściowego ich dojrzewania. To z kolei sprawia, że tracą swe właściwości prezentowania antygeny. Pośrednio wpływają również na słabą odpowiedź proliferacyjną limfocytów T $CD4^+$ i $CD8^+$. Za to produkowany w efekcie pobudzenia przez wirusa $IFN-\alpha$ mający wprowadzić z jednej strony działanie przeciwwirusowe, z drugiej jednak nasila proces aktywacji immunologicznej prowadzący do wyczerpania układu odpornościowego. Zwiększa również pośrednio częstość apoptozy niezakażonych komórek T $CD4^+$ przez zwiększenie TNF -zależnych ligandów indukujących apoptozę.

Komórki NK

We wczesnej fazie infekcji wirusowych (w tym HIV) komórki NK odgrywają zasadniczą rolę w odpowiedzi odpornościowej przez produkcję cytokin prozapalnych i zabijanie zakażonych komórek. Produkują one cytokiny Th1 i Th2 zależne i powodują lizę zakażonych komórek. Produkują również (podobnie jak i inne komórki wczesnej odpowiedzi immunologicznej) czynniki przeciwwirusowe: MIP-1 α , MIP-1 β i RANTES, które przez zmniejszenie ekspresji koreceptora CCR5 zmniejszają ryzyko zakażenia wrażliwych komórek. Z drugiej jednak strony RANTES nasilają aktywację immunologiczną, co z kolei sprzyja replikacji HIV.

Swoista odpowiedź immunologiczna w zakażeniu HIV

Limfocyty B i odpowiedź humoralna

Odpowiedź humoralna nie odgrywa istotnej roli z zwalczaniu zakażenia HIV-1. Przeciwciała anti-HIV są skierowane przeciw antygenom powierzchniowym wirusa. Jednak przeciwciała o właściwościach neutralizujących powstają rzadko. Dzieje się tak, ponieważ miejsca aktywne gp120 są zamaskowane przez dużą cząsteczkę węglowodanową, poza tym do ich odsłonięcia dochodzi na bardzo krótki czas w okresie procesu łączenia z receptorami gospodarza. Dodatkowo białka wirusowe charakteryzują się dużą zmiennością i mimo istnienia regionów konserwatywnych – rzadko w przyrodzie dochodzi do powstania przeciw nim przeciwciał. Również z tych samych powodów jak dotychczas, nie udało się stworzyć skutecznej szczepionki opartej na przeciwciałach neutralizujących.

Mimo że limfocyty B nie są głównymi komórkami docelowymi dla HIV, u osób zakażonych dochodzi do zaburzeń funkcjonowania i wyczerpania również tego kompartmentu układu odpornościowego. Następują zmiany w zakresie subpopulacji limfocytów B, jak i upośledzenie ich funkcji – poliklonalnej aktywacji, hipergamaglobulinemii, przy jednocześnie zmniejszonej odpowiedzi na antygen, limfopenii i anergii komórek B. Dzieje się tak zarówno w związku z bezpośrednim działaniem HIV (przez białka gp120, Nef), jak i pośrednio przez zaktywowane makrofagi oraz wydzielane cytokiny. W konsekwencji u pacjentów żyjących z HIV-1 istnieje wyższe ryzyko zakażeń bakteryjnych (np. nawracające zapalenie płuc) oraz słabsza odpowiedź humoralna na szczepienie.

Limfocyty T-cytotoksyczne

Zasadniczą rolę w zwalczaniu zakażenia HIV przez organizm odgrywają limfocyty cytotoksyczne CD8⁺ (CTLs). Po zaktywowaniu na drodze prezentacji anty-

genów przy współudziale MHC klasy I zabijają zakażone komórki przez indukcję apoptozy, przy współudziale takich molekuł, jak perforyny i granzymy, lub przez reakcję z udziałem białka FasL (ang. *Fas ligand*). Mimo iż odpowiedź ta nie jest wystarczająca do naturalnej eliminacji wirusa, utrzymuje się ona przez cały czas zakażenia i jest odpowiedzialna za ograniczenie replikacji w ostrej fazie infekcji i w okresie bezobjawowym. Wyrazem jej działania jest spadek wirerii HIV-1 w przebiegu historii naturalnej zakażenia. Obserwuje się ekspansję HIV specyficznych limfocytów CTL i odwrócenie stosunku limfocytów CD4/CD8. CTL zabijają zaktiwowane zakażeniem limfocyty T CD4⁺ czynnie replikujące wirusa, nie są jednak aktywne wobec komórek zakażonych latentnie.

HIV-1 wykształcił szereg mechanizmów pozwalających na uniknięcie skutecznej odpowiedzi z udziałem cytotoksycznych limfocytów T. Wirusowe białka Nef, Tat, Vpu hamują ekspresję białek MHC klasy I, przez co prezentacja antygenów wirusowych limfocytom CTL przez zakażone komórki jest mniej nasiloną. Dodatkowo białko Nef zwiększa ekspresję białek HLA-C i HLA-E, co z kolei chroni zakażone komórki przed atakiem komórek NK. Duża zmienność antygenowa wirusa dodatkowo pozwala na unikanie prezentacji antygenów za pomocą MHC-I przez zmniejszenie siły, z jaką epitopy wirusowe przylaczają się do tych cząsteczek (nie są one właściwie prezentowane) oraz zmniejszenie możliwości rozpoznania antygenów przez receptory TCR limfocytów CTL, przez co nie następuje aktywacja komórek efektorowych. W podobnym mechanizmie może dochodzić również do przekazywania limfocytom cytotoksycznym sygnałów antagonistycznych, przez co również nie dochodzi do ich aktywacji.

Limfocyty T CD4⁺

Rolą limfocytów T-pomocniczych CD4⁺ (Th) jest koordynacja pracy odpowiedzi odpornościowej na wielu etapach jej działania. Dzieje się to przez szereg cytokin wydzielanych przez zaktiwowane limfocyty Th. Jednak w przypadku zakażenia HIV zaktiwowane limfocyty Th są szczególnie podatne na infekcję ze względu na zwiększenie ekspresji koreceptorów. Co więcej, w zaktiwowanych i replikujących się komórkach następuje również zwiększona replikacja HIV. Zaktiwowane proliferujące limfocyty Th specyficzne wobec HIV są wykrywane tylko na początku zakażenia, w późniejszych stadiach stanowią bardzo niewielką populację komórek. (Wyjątek stanowią osoby w sposób naturalny kontrolujące zakażenie – *elite controllers*). Co więcej, większość limfocytów Th HIV-specyficznych wydziela głównie IFN- γ , rzadko stwierdza się komórki wydzielające Il-2. To też sprzyja szerzeniu się zakażenia HIV. W trakcie postępowania zakażenia zmniejsza się nie tylko liczba limfocytów Th HIV-swoistych, zmniejsza się również liczba limfocytów Th-swoistych dla innych patogenów (masywna destrukcja limfocytów T CD4⁺ pamięci zachodzi już we wczesnej fazie zakażenia HIV). To dodatkowo nasila stan immunosupresji.

W populacji limfocytów T CD4⁺ wyróżnia się subpopulację limfocytów Th17 (o działaniu prozapalnym). Produkują one IL-17 i odgrywają istotną rolę w mechanizmach obronnych przed zakażeniami bakteryjnymi, grzybiczymi i wirusowymi błon śluzowych. Szczególnie w dużej ilości występują w przewodzie pokarmowym (GALT). Zniszczenie GALT powoduje zwiększenie ryzyka translokacji bakterii jelitowych do różnych narządów i układów, co dodatkowo sprzyja aktywacji immunologicznej.

Inną ważną populacją limfocytów T CD4⁺ odgrywającą rolę w patogenezie HIV są limfocyty T-regulatorowe (Treg). Są one głównym producentem transformującego czynnika wzrostu (TGF- α), który nasila włóknienie i ma wpływ na ograniczenie rekonstrukcji układu odpornościowego. Zaobserwowano korelację między wzrostem populacji tych komórek, a aktywacją limfocytów T CD4⁺ i szybką progresją choroby.

Zmiany w zakresie drugorzędnych narządów limfatycznych

Obserwowana w toku zakażenia HIV-1 postępująca degradacja drugorzędowych narządów limfatycznych, jakimi są węzły chłonne, jest jednym z elementów zmiany w liczebności limfocytów T CD4⁺. Mimo że krew jest konwencjonalnym materiałem biologicznym służącym do pomiaru liczebności limfocytów T CD4⁺, znajduje się w niej tylko niewielki odsetek całej populacji tych komórek (ok. 0,3–0,5%). To właśnie w węzłach chłonnych przede wszystkim zachodzi proces replikacji HIV. W konsekwencji toczącego się tam procesu zapalnego dochodzi do pobudzenia procesu włóknienia. Istotną rolę odgrywają w nim limfocyty T-regulatorowe (Treg) przez wydzielanie TGF- β . Postępujące zwłóknienie doprowadza w konsekwencji do strukturalnych, a co jest z tym związane – funkcjonalnych zaburzeń węzłów chłonnych. Efektem tego jest ograniczenie procesu rekonstrukcji układu odpornościowego, nawet mimo wprowadzenia skutecznej terapii przeciwwirusowej.

Aktywacja immunologiczna

Istotnym czynnikiem odgrywającym rolę w wyczerpaniu układu odpornościowego jest przewlekłe pobudzenie układu immunologicznego. Jest to proces złożony i wieloczynnikowy. Wyczerpanie to charakteryzuje się utratą właściwości proliferacyjnych oraz efektorowych przez limfocyty T, zwiększeniem stężenia białek hamujących (jak CTLA-4 i PD-1) oraz wzmożoną apoptozą. Apoptoza dotyczy nie tylko limfocytów T, ale również limfocytów B i komórek NK. Zaburzony zostaje stosunek wydzielanych cytokin – dominuje produkcja cytokin prozapalnych (TNF- α , IL-1, IL-6), co sprzyja nasileniu replikacji HIV, natomiast zmniejsza się produkcja cytokin charakterystycznych dla odpowiedzi Th1 (IL-2, IL-12, IFN- γ).

Najważniejszym aktywatorem jest sam wirus. Działa on zarówno bezpośrednio (przez gp120, bezpośrednią indukcję komórek jednojądrzastych krwi do produkcji TNF) oraz pośrednio przez zaburzenia ilościowe i aktywację różnych populacji komórek odpowiedzi odpornościowej swoistej i nieswoistej, promując procesy zapalne i hamując regulatorowe (co opisano powyżej). Większość cytokin prowadzących do powstania i nasilających aktywację immunologiczną jest wydzielana przez różne komórki (IP-10 przez limfocyty T, TGF- β przez Treg, IFN- α przez pDCs). Jednak jeszcze nie wszystkie biorące w nim udział komórki i cytokiny zostały rozpoznane. Mimo skutecznej terapii antyretrowirusowej, ograniczenie przewlekłej aktywacji immunologicznej jest możliwe tylko w częściowym zakresie. Poza HIV czynnikami wpływającymi na przewlekłą aktywację immunologiczną są przewlekłe zakażenia (HCV, HSV, CMV, EBV) oraz nasilenie translokacji bakterii jelitowych, wynikające ze zniszczenia GALT we wczesnym okresie zakażenia HIV.

Przewlekła aktywacja immunologiczna ma związek głównie z niszczeniem pobudzonych komórek niezakażonych (tzw. sąsiadujących), w odróżnieniu od infekcji pierwotnej HIV, kiedy ulegają zniszczeniu przede wszystkim komórki zakażone.

Czynniki genetyczne wpływające na przebieg zakażenia HIV

Biorąc pod uwagę czas trwania bezobjawowego zakażenia, poza typowym przebiegiem, wyróżnia się również 2 populacje osób zakażonych – o niezwykle szybkim postępie choroby (*rapid progressors*, PR) i wolnym postępie choroby (*long term non-progressors*, LTNP, *elite controllers*). Przy czym grupa LTNP nie jest jednorodna – klasyfikują się tu osoby zarówno z niską wiremią (niekiedy poniżej progu wykrywalności), jak i pacjenci normalnie replikujący HIV, u których jednak spadek liczby limfocytów T CD4⁺ następuje zdecydowanie wolniej w porównaniu do typowego przebiegu. Wyróżnia się też grupę tzw. *long-term survivors* (LTS) – osoby, u których liczba limfocytów T CD4⁺ pozostaje na stabilnym poziomie przez wiele lat, podobnie jak niska wiremia HIV, jednak obserwuje się kliniczne objawy progresji choroby i wystąpienie chorób wskaźnikowych.

Na przebieg zakażenia HIV, poza czynnikami zależnymi od wirusa i czynnikami środowiskowymi, bardzo istotny wpływ mają również osobnicze predyspozycje uwarunkowane genetycznie.

Najwięcej opisano wariantów genetycznych dla HLA typu I mających wpływ na przebieg zakażenia, ale również dla HLA typu II i receptorów KIR. Wybrane warianty HLA i ich wpływ na przebieg zakażenia zestawiono w tabeli 1.

Czynniki genetyczne mają również wpływ na ryzyko zakażenia HIV. Homozygoty w zakresie delekcji 32 pary zasad (CCR5- Δ 32) w obrębie genu kodującego CCR5 są niewrażliwe na zakażenie, a heterozygoty dla CCR5- Δ 32, dzięki temu, że mają obniżoną ekspresję tego koreceptora, należą do grupy LTNP. Wyróżnia się również grupę, u której wprawdzie dochodzi do zakażenia i powstania swoistej od-

powiedzi immunologicznej opartej o limfocyty T-cytotoksyczne, jednak nie dochodzi do rozwoju infekcji, ani wzbudzeniu odpowiedzi humoralnej – *highly exposed persistently seronegative* (HEPS).

Tabela 1. Warianty HLA a przebieg zakażenia HIV

Wariant HLA	Wpływ na przebieg zakażenia HIV
Bw4	zwolnienie progresji
B*13	zwolnienie progresji
B*27	zwolnienie progresji
B*51	zwolnienie progresji
B*57	zwolnienie progresji
B*81:01	zwolnienie progresji
B*58:01	zwolnienie progresji
B*58:02	przyspieszenie progresji
B*35-Px	przyspieszenie progresji
DRB1*01	mniejsze podatności na zakażenie
DRB1*13:03	wpływ na zmniejszenie wirerii
DRB1*15:03	zwiększenie podatności na zakażenie

Podsumowanie

Przez swoje działanie na różne procesy i fazy odpowiedzi odpornościowej w konsekwencji zakażenie HIV doprowadza do stanu immunosupresji. W efekcie zachodzących zjawisk immunologicznych dochodzi do wyczerpania układu immunologicznego, następuje upośledzenie prezentacji antygenów, upośledzenie odpowiedzi immunologicznej, zwiększenie wrażliwości na zakażenia i znacznej replikacji HIV. Tak szerokie upośledzenie pracy układu odpornościowego wiąże się ze zwiększeniem ryzyka zakażeń wirusowych, bakteryjnych, pasożytniczych, grzybiczych i nowotworów. Dlatego też symptomatologia AIDS jest tak bogata. Odpowiednio wczesne rozpoczęcie leczenia antyretrowirusowego pozwala na zahamowanie wyczerpania układu odpornościowego, częściowej jego odbudowy i zminimalizowania ryzyka następstw.

Piśmiennictwo

1. Amu S, Ruffin N, Rethi B, et al. Impairment of B-cell functions during HIV-1 infection. *AIDS* 2013; 27: 2323–2334.
2. Coffin JM, Hughes SH, Varmus HE. *Taxonomy and sequence relatedness of retroviruses*. [In:] Coffin JM, Hughes SH, Varmus HE, eds. *Retroviruses*. Cold Spring Harbor (NY); 1997.

3. Cuevas MT, Munoz-Nieto M, Thomson MM, et al. HIV-1 transmission cluster with T215D revertant mutation among newly diagnosed patients from the Basque Country, Spain. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 51: 99–103.
4. Guha D, Ayyavoo V. Innate immune evasion strategies by human immunodeficiency virus Type 1. *ISRN AIDS* 2013 Aug 12; 2013: 954806. doi: 10.1155/2013/954806.
5. Hemelaar J, Gouws E, Ghys PD, et al. Global trends in molecular epidemiology of HIV-1 during 2000–2007. *AIDS* 2011; 25(5): 679–689.
6. Hu W, Kaminski R, Yang F, et al. RNA-directed gene editing specifically eradicates latent and prevents new HIV-1 infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111(31): 11461–11466.
7. Martin MP, Carrington M. Immunogenetics of HIV disease. *Immun Rev* 2013; 254: 245–264.
8. McCutchan FE. Understanding the genetic diversity of HIV-1. *AIDS* 2000; 14(Suppl 3): S31–S44.
9. Miller E, Bhardwaj N. Dendritic cell dysregulation during HIV-1 infection. *Immunol Rev* 2013; 254: 170–189.
10. Okoye AA, Picker LJ. CD4+ T-cell depletion in HIV infection: mechanisms of immunological failure. *Immunol Rev* 2013; 254: 54–64.
11. Paiardini M, Muller-Trutwin M. HIV-associated chronic immune activation. *Immunol Rev* 2013; 254: 78–101.
12. Parczewski M. Genomics and transcriptomics in HIV and HIV/HCV coinfection – Review of basic concepts and genome-wide association studies *HIV & AIDS Review* 2013; 12: 97–101.
13. Parczewski M, Bander D, Urbanska A, et al. HIV-1 integrase resistance among anti-retroviral treatment naive and experienced patients from Northwestern Poland. *BMC Infect Dis* 2012; 12: 368.
14. Parczewski M, Leszczyszyn-Pynka M, Bander D, et al. Characteristics of HIV-1 non-B subtype infections in Northwest Poland. *J Med Virol* 2010; 82: 1306–1313.
15. Parczewski M, Leszczyszyn-Pynka M, Bander D, et al. HIV-1 Subtype D infections among Caucasians from Northwestern Poland-Phylogenetic and clinical analysis. *PLoS One* 2012; 7: e31674.
16. Silvestri G. Embracing the complexity of HIV immunology. *Immun Rev* 2013; 254: 5–9.
17. Taylor BS, Sobieszczyk ME, McCutchan FE, et al. The challenge of HIV-1 subtype diversity. *N Engl J Med* 2008; 358(15): 1590–1602. PMID: 2614444.

Historia naturalna zakażenia HIV

Dorota Rogowska-Szadkowska, Magdalena Marczyńska

Dorośli

Pierwsze zachorowania młodych, zdrowych ludzi na trudne do zdiagnozowania choroby prowadzące szybko do śmierci obserwowano w Europie i USA w drugiej połowie lat 70. XX wieku. Pierwszy opis 5 przypadków zachorowań na pneumocystowe zapalenie płuc¹ młodych, homoseksualnych mężczyzn opublikowano w prestiżowym czasopiśmie medycznych *New England Journal of Medicine* 10 grudnia 1981 r. U wszystkich stwierdzono znaczny niedobór odporności. W tym samym czasie opisano też przypadki zachorowań na mięsaka Kaposiego². Od tego momentu wiadano, że pojawił się nowy zespół chorobowy, który w 1982 r. nazwano AIDS (ang. *acquired immunodeficiency syndrome*, zespół nabytego upośledzenia odporności).

Początkowo AIDS dotyczył wyłącznie homoseksualnych mężczyzn. Ale w ciągu dwóch lat okazało się, że dotyczy także heteroseksualnych mężczyzn i kobiet, osób przyjmujących narkotyki w iniekcjach, chorych na hemofilię, biorców transfuzji, a także dzieci matek chorych na AIDS.

Wykazano, że nieznanym jeszcze czynnikiem zakaźnym powodującym AIDS przenosi się tylko 3 drogami:

- 1) przez krew i czynniki krwiopochodne,
- 2) przez kontakty seksualne, zarówno homo-, jak i heteroseksualne (już od dawna wiadomo, że znacznie łatwiej wirus przenosi się z mężczyzn na kobiety, niż z kobiet na mężczyzn),
- 3) z zakażonej matki na jej dziecko.

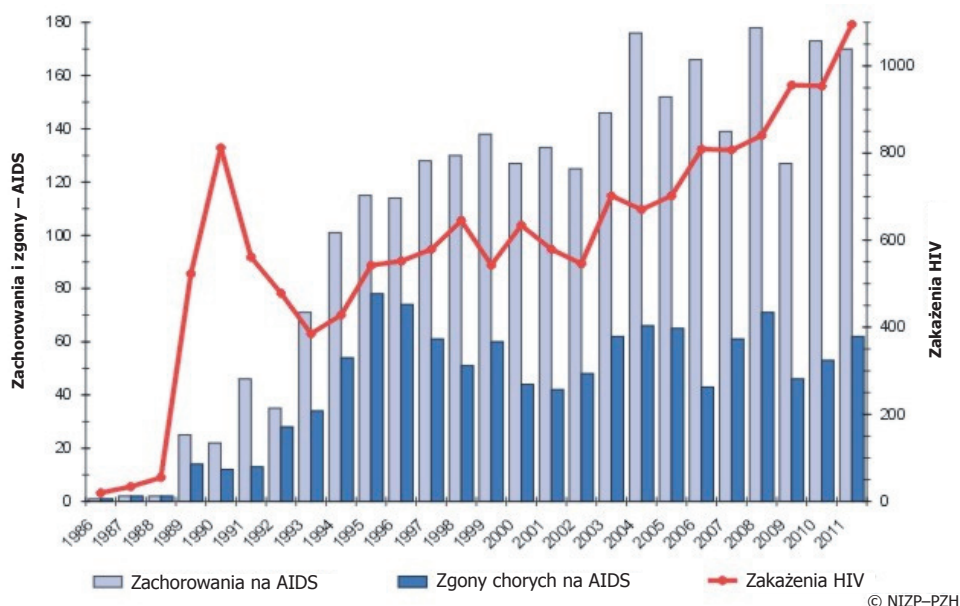
¹ Zapalenia płuc wywołane drobnoustrojem *Pneumocystis jiroveci* (wcześniej *Pneumocystis carinii*) obserwowano w Europie wśród małych, osłabionych chorobami, niedożywieniem lub urodzonych przedwcześnie dzieci podczas i po zakończeniu II wojny światowej („dżuma wcześniaków i słabych noworodków”). W USA od 1956 do 1967 r. rozpoznano je w 107 przypadkach – u chorych z nowotworami lub przyjmujących leki immunosupresyjne biorców przeszczepów. W ciągu 6 lat, od 1981 do 1987 r., pneumocystowe zapalenie płuc zdiagnozowano u 30 000 chorych.

² Mięsak Kaposiego był dotychczas rzadkim nowotworem dotyczącym przede wszystkim starszych mężczyzn pochodzących z okolic Morza Śródziemnego, powodującym zmiany na skórze, przebiegającym łagodnie; u młodych mężczyzn w latach 80. XX w. mięsak pojawiał się także na skórze, ale atakował też błony śluzowe jamy ustnej, przewód pokarmowy, płuca.

Przez ponad 30 lat trwania epidemii nie zidentyfikowano innych dróg przenoszenia się zakażenia.

W początkach epidemii, kiedy nie było możliwości leczenia przyczynowego, AIDS był chorobą śmiertelną. Po 15 latach, kiedy do powszechnego stosowania w krajach rozwiniętych wprowadzono skojarzoną terapię antyretrowirusową, HIV stał się zakażeniem przewlekłym, pozwalającym na życie tak długie, jak osób niezakażonych.

W większości krajów rozwiniętych wprowadzenie w latach 1996/1997 skojarzonej terapii antyretrowirusowej sprawiło, że liczba zgonów spowodowanych AIDS uległa zmniejszeniu. Niestety w Polsce zakażenie HIV coraz częściej rozpoznawane jest niemal równocześnie z AIDS. Liczba zgonów spowodowanych AIDS nie uległa radykalnemu obniżeniu (ryc. 1). Spowodowane jest to niską świadomością ryzyka zakażenia wśród Polaków, a co jest z tym związane – rzadkim wykonywaniem testów diagnostycznych. Świadczy to też o tym, że lekarze, do których zgłaszają się pacjenci w objawowym stadium zakażenia, rzadko myślą, że w tle dolegliwości, które podaje pacjent, może być HIV. Tyle tylko, że leczone mogą być tylko osoby, które wiedzą o swoim zakażeniu HIV!



Rycina 1. Zakażenia HIV, zachorowania i zgony na AIDS w Polsce w latach 1996–2011

Według danych Narodowego Instytutu Zdrowia – Państwowego Zakładu Higieny z 30.06.2014 r. (www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/hiv_aids/Ryc_1d.jpg).

Późne rozpoznania zakażeń HIV nie zmniejszają się od czasu wprowadzenia także w Polsce skojarzonej terapii antyretrowirusowej, co ilustruje tabela 1. W 2011 r. aż w 60% przypadków zakażenie HIV rozpoznano niemal równocześnie z AIDS. Spo-

śród 170 chorych z AIDS tylko 36 osób (20,6% chorych) było leczonych lekami antyretrowirusowymi lub podjęto próbę leczenia.

Tabela 1. Późne rozpoznania zakażeń HIV w latach 1996–2013

Rok rozpoznania AIDS	Rozpoznanie równoczesne (zachorowanie w ciągu 3 miesięcy od rozpoznania zakażenia HIV)		Liczba przypadków AIDS ogółem
	liczba	% wśród rozpoznanych przypadków AIDS	
1996	40	35,1	114
1997	34	26,8	127
1998	42	32,1	131
1999	43	31,4	137
2000	52	40,9	127
2001	61	45,9	133
2002	43	34,7	124
2003	66	45,8	144
2004	96	55,2	174
2005	83	54,9	151
2006	91	55,8	163
2007	71	51,1	139
2008	102	58,6	174
2009	76	60,8	125
2010	87	52,4	166
2011	102	60,0	170
2012	86	55,4	155
2013	–	–	214*

* Na podstawie danych publikowanych co roku w *Przeglądzie Epidemiologicznym* – w 2013 r. rozpoznano 214 przypadków AIDS – brak informacji o czasie rozpoznania.

Klasyfikacja stadiów infekcji HIV

Niemal od początku epidemii AIDS tworzone systemy klasyfikacji stadiów zakażenia do celów nadzoru epidemiologicznego.

Najczęściej używana na świecie jest klasyfikacja amerykańskich Ośrodków Kontroli Chorób (ang. *Centers for Disease Control, CDC*), którą przedstawiono w tabeli 2.

W USA AIDS rozpoznawany jest nie tylko na podstawie rozpoznania którejs z chorób definiujących AIDS, ale także liczby komórek T CD4⁺. Niższa od 200/μl

liczba tych komórek, niezależnie od stanu klinicznego pacjenta, upoważnia w tym kraju do rozpoznania AIDS. To kryterium wprowadzono, by osobom zakażonym ułatwić dostęp do opieki medycznej.

W Europie (i w Polsce) AIDS rozpoznaje się wyłącznie po definitywnym rozpoznaniu jednej z chorób wskaźnikowych AIDS.

Klasyfikacja stadiów zakażenia HIV nie mówi o rokowaniu chorych, zwłaszcza od czasu wprowadzenia skojarzonej terapii antyretrowirusowej. Wprowadzono ją wyłącznie dla celów nadzoru epidemiologicznego.

Tabela 2. Klasyfikacja stadiów zakażenia HIV u osób > 13. roku życia (CDC, 1993 r.).

Kryteria laboratoryjne (komórki CD4/ μ l)	Kryteria kliniczne		
	A bezobjawowa, ostra (pierwotna) infekcja HIV lub PGL*	B choroby, stany nie należące do A lub C	C choroby wskaźnikowe AIDS (u osoby z potwierdzonym zakażeniem HIV)
> 500/ μ l ($\geq$ 29%)	A1	B1	C1
200–499/ μ l (14–28%)	A2	B2	C2
< 200/ μ l (< 14%)	A3	B3	C3
* PGL – <i>persistent generalized lymphadenopathy</i> – przetrwała uogólniona limfadenopatia			
Kategoria kliniczna A	Kategoria kliniczna B	Kategoria kliniczna B	
- bezobjawowe zakażenie HIV, - przetrwała uogólniona limfadenopatia (PGL), - ostra (pierwotna) infekcja HIV (ostra choroba retrowirusowa) z towarzyszącymi objawami lub ostra infekcja HIV w wywiadzie.	- objawy ogólne, jeśli nie mogą zostać przypisane żadnej określonej chorobie i utrzymują się przynajmniej przez miesiąc, jak gorączka $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ lub biegunka utrzymująca się ≥ 1 miesiąc, - choroby zapalne miednicy, szczególnie, gdy powikłane są ropniami jajników lub jajowodów, <i>angiomatosis bacillaris</i>, - kandydoza jamy ustnej lub pochwy (przewlekłe nawracająca lub źle reagująca na leczenie), - dysplazja, rak szyjki macicy (<i>in situ</i>), - infekcja <i>Herpes zoster</i> (> 2 dermatomy, > 2 epizody), - idiopatyczna czerwienica trombocytopeniczna,	- bakteryjne, powtarzające się zapalenia płuc (2 lub więcej epizodów w czasie 12 miesięcy)*, - chłoniak immunoblastyczny, - chłoniak Burkitta, - chłoniak pierwotny mózgu, - encefalopatia związana z zakażeniem HIV, - histoplazmoza (pozapłucna lub rozsiana), - inwazyjny rak szyjki macicy* - izosporiaza (biegunka utrzymująca się ≥ 1 miesiąc), - kandydoza oskrzeli, tchawicy lub płuc, - kandydoza przełyku, - kokeydioidomikoza (pozapłucna lub rozsiana), - kryptokoza, pozapłucna,	

	▪ listerioza, ▪ leukoplakia włochata jamy ustnej, ▪ neuropatie obwodowe, ▪ inne choroby, które nie definiują AIDS, przypisywane infekcji HIV i wskazujące na znaczne upośledzenie odporności komórkowej.	▪ kryptosporidioza (biegunka utrzymująca się ≥ 1 miesiąc), ▪ mięsak Kaposiego, ▪ posocznica salmonellozoza, nawracająca, ▪ postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia, ▪ toksoplazmoza mózgu, ▪ zakażenie <i>Herpes simplex</i>: przewlekłe owrzodzenia (utrzymujące się ≥ 1 miesiąc), zapalenia oskrzeli, płuc, przełyku, ▪ zakażenie <i>Mycobacterium avium complex</i> lub <i>Mycobacterium kansasii</i>, rozsiane lub pozapłucne, ▪ zakażenie innymi gatunkami lub niezidentyfikowanymi dotąd mykobakteriami, ▪ zakażenie <i>M. tbc</i> – płuc* lub pozapłucne, ▪ zakażenie wirusem cytomegalii: zapalenie siatkówki z utratą widzenia lub inne lokalizacje (poza wątrobą, śledzioną, węzłami chłonnymi) ▪ zapalenie płuc spowodowane, <i>P. jiroveci</i> (dawniej <i>P. carinii</i>) ▪ zespół wyniszczenia związany z HIV.
--	---	---

* Jednostki dodane do klasyfikacji w roku 1992.

Tabela 3. Klasyfikacja stadiów zakażenia HIV (CDC, 2008 r.)

Stadium	Kryteria laboratoryjne	Kryteria kliniczne
Stadium I	T CD4 ⁺ $\geq 500/\mu\text{l}$ lub $\geq 29\%$	niewymagane (ale brak chorób definiujących AIDS)
Stadium II	T CD4 ⁺ 200–499/ μl lub 14–28%	niewymagane (ale brak chorób definiujących AIDS)
Stadium III	T CD4 ⁺ $< 200/\mu\text{l}$ lub $< 14\%$	lub udokumentowana choroba definiująca AIDS
Stadium nieznane	potwierdzone zakażenie HIV, ale brak danych o liczbie komórek T CD4 ⁺	oraz brak danych o istnieniu chorób definiujących AIDS

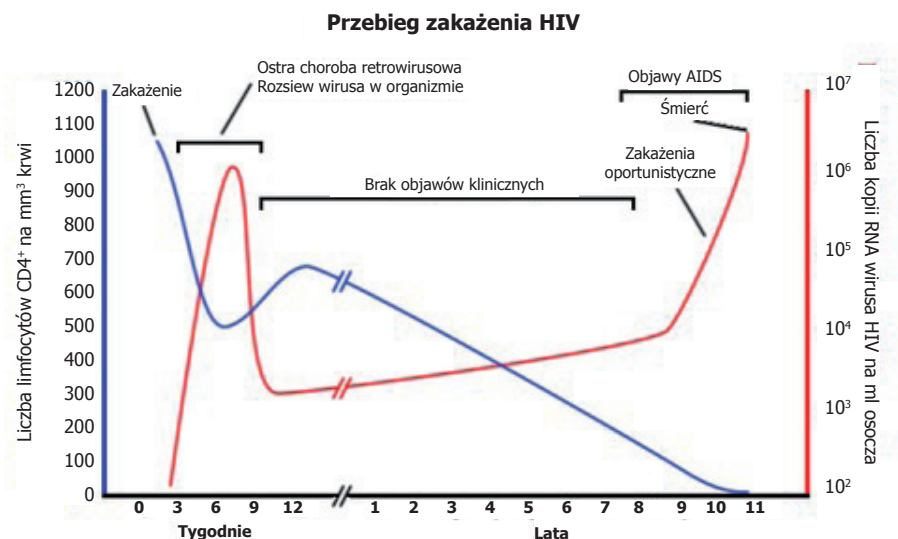
W 2008 r. CDC nieco zmieniło klasyfikację stadiów dla osób > 13. roku życia, co przedstawiono w tabeli 3. W każdym przypadku niezbędne jest laboratoryjne potwierdzenie zakażenia HIV (testem Western blot lub innym testem potwierdzenia).

W tej zmienionej nieco klasyfikacji lista chorób wskaźnikowych AIDS jest taka sama, jak w klasyfikacji z 1993 r. W dalszym ciągu w USA AIDS rozpoznaje się u osób zakażonych HIV z liczbą komórek T CD4⁺ niższą od 200/μl. W Europie (i w Polsce) do rozpoznania AIDS niezbędne jest również definitywne rozpoznanie choroby wskaźnikowej AIDS.

Przebieg zakażenia HIV u osób nieleczonych lekami antyretrowirusowymi

Niezależnie od drogi, którą wirus dostanie się do organizmu człowieka, zaczyna się namnażać w organizmie. Z badań doświadczalnych u zwierząt wiadomo, że w ciągu 2 dni od zakażenia wirus trafia do okolicznych węzłów chłonnych, a po kolejnych 5 tygodniach jest w krwi i narządach wewnętrznych.

Na rycinie 2 przedstawiono komórki T CD4⁺ i poziom wirerii w przebiegu zakażenia HIV u osób nieleczonych lekami antyretrowirusowymi.



Rycina 2. Przebieg zakażenia HIV u osób nieleczonych

Na podstawie Pantaleo G, Graziosi C, Fanci AS. The immunopathogenesis of human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1993; 328: 327–335.

Pierwotna infekcja retrowirusowa

2–6 tygodni później u większości osób zakażonych pojawiają się objawy **infekcji pierwotnej** (ostrej choroby retrowirusowej), które utrzymują się zwykle oko-

ło 14 dni i ustępują, niezależnie od podejmowanych lub nie prób leczenia. Rzadko ostra choroba retrowirusowa utrzymuje się dłużej. Jej objawy są bardzo niecharakterystyczne i na ich podstawie niemożliwe jest rozpoznanie (bądź wykluczenie) zakażenia HIV.

Do najczęstszych objawów należą:

- gorączka (zwykle nie przekracza 38,9°C, choć może też sięgać 39–40,4°C),
- zmęczenie,
- utrata wagi ciała (nawet do 10 kg),
- nocne poty,
- bóle stawów i/lub mięśni, bóle głowy,
- nudności, wymioty, biegunka,
- zapalenie gardła.

Tym objawom często towarzyszy wysypka, czerwonawa, nieswędząca, odro- lub różyczkopodobna, czasem plamisto-grudkowa, obejmująca początkowo tułów, później kończyny, także dłonie i stopy, może się pojawić również na twarzy. Jej rozległość jest zmienna, od kilku wykwitów, łatwych do przeoczenia zarówno przez pacjenta, jak i lekarza, do mnogich zmian skórnych, może być także uogólniona, co prowadzić może do błędów diagnostycznych.

Wysypka i gorączka są najbardziej charakterystycznymi objawami ostrej infekcji pierwotnej.

Podczas infekcji pierwotnej mogą też wystąpić objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego. Poza aseptycznym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych (objawiającym się zwykle gorączką, bólami głowy, światłowstrętem i sztywnością karku) występować mogą także silne, utrzymujące się długo bóle głowy, neuropatie obwodowe, porażenia nerwu twarzowego, zespół Guillaina-Barrégo, a także psychozy. Objawy neurologiczne mogą się pojawić kilka tygodni po ustąpieniu innych objawów związanych z infekcją pierwotną. Opisywano również pojawianie się objawów sugerujących stwardnienie rozsiane, leukoencefalopatię oraz ostre rozsianie zapalenia mózgu i rdzenia kręgowego.

Infekcji pierwotnej HIV towarzyszyć mogą zakażenia oportunistyczne (dotyczy to osób, u których występuje przejściowe obniżenie się liczby limfocytów T CD4⁺ < 200/μl), takie jak: zapalenie płuc wywołane *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*), kandydoza jamy ustnej lub przełyku, toksoplazmoza mózgu, gruźlica płuc.

W badaniach laboratoryjnych stwierdzana bywa dość często leukopenia, trombocytopenia lub niewielki wzrost aktywności aminotransferaz. Gorączka jest najczęstszym objawem infekcji pierwotnej, zwykle nie przekracza 38,9°C, choć może też sięgać 39–40,4°C. W przypadkach leukopenii z trombocytopenią i towarzyszącą im gorączką w diagnostyce różnicowej powinna zostać uwzględniona pierwotna infekcja HIV.

Najczęściej pojawiające się objawy kliniczne przedstawiono w tabeli 4.

- Liczba objawów, a także ich nasilenie podczas pierwotnej infekcji HIV jest zmienna, u większości pacjentów pojawia się zwykle więcej niż jeden objaw.
- Objawy kliniczne ostrej infekcji HIV ustępują całkowicie, niezależnie od czasu ich utrzymywania się i nasilenia, bez lub pomimo jakiegokolwiek leczenia.

- Przebieg kliniczny ostrej infekcji HIV jest taki sam, niezależnie od dróg zakażenia. Osoby, u których objawy ostrej infekcji są ciężkie lub utrzymują się dłużej, zwykle wykazują szybszy postęp do AIDS, jeśli nie są leczone lekami antyretrowirusowymi.

Tabela 4. Najczęściej występujące objawy podczas pierwotnej infekcji HIV

Objaw	Częstość występowania (%)
Gorączka	> 80–90
Poczucie zmęczenia	> 70–90
Wysypka	> 40–80
Bóle głowy	32–70
Powiększenie węzłów chłonnych	40–70
Zapalenie gardła	50–70
Bóle mięśni i/lub stawów	50–70
Nudności, wymioty lub biegunka	30–60
Nocne poty	50
Aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	24
Owrodzenia jamy ustnej	10–20
Owrodzenia okolic narządów płciowych	5–15
Trombocytopenia	45
Leukopenia	40
Podwyższona aktywność aminotransferaz	21

Diagnostyka kliniczna

Rozpoznanie infekcji pierwotnej na podstawie objawów klinicznych jest bardzo trudne. Objawy są na tyle nieswoiste, że na tym etapie infekcji zakażenie rozpoznawane bywa u mniej niż 1–3% osób zakażonych HIV, choć większość pacjentów z objawową infekcją poszukuje pomocy lekarza, a część z nich bywa hospitalizowana z powodu znacznego nasilenia dolegliwości. W badaniach pacjentów z kohorty przygotowywanej do badań nad szczepionką profilaktyczną rozpoznano ostrą infekcję HIV tylko u 8 spośród 50 pacjentów poszukujących w tym czasie pomocy medycznej, u pozostałych rozpoznawano infekcje górnych dróg oddechowych, przeziębienie, infekcje wirusową, zapalenie zatok i streptokokowe zapalenie gardła.

Wczesne rozpoznanie zakażenia HIV jest także trudne ze względu na konieczność zebrania wywiadu obejmującego zachowania seksualne pacjenta. Nie zawsze lekarze przygotowani są do zadawania tego rodzaju pytań, sami pacjenci też niechętnie mówią o swoich zachowaniach seksualnych. Niekiedy pacjenci angażują się w kontakty, które – jak są przekonani – nie pociągają za sobą ryzyka zakażenia HIV (jak na przykład seks oralny lub analny, w celu uniknięcia nieplanowanej ciąży), nie

należy więc sądzić, żeby było to istotnym tematem do rozmów z lekarzem. Często dopiero po poproszeniu o zgodę na wykonanie testu w kierunku zakażenia HIV podają, iż w ostatnim czasie zdarzył im się kontakt seksualny bez zabezpieczenia. Jednakże każdy, kto prowadzi życie seksualne (lub przyjmuje narkotyki w iniekcjach) wykazuje ryzyko zakażenia HIV.

Ważne jest, by na podstawie wieku pacjenta nie wykluczać możliwości zakażenia HIV. Sam wiek nie chroni przed zakażeniem HIV. Nieletni podejmują kontakty seksualne, bywają też ofiarami gwałtów. Osoby starsze też nie są wolne od ryzyka zakażenia, ale u osób powyżej 60. roku życia zakażenie HIV rozpoznawane jest zwykle bardzo późno, już w stadium objawowym, gdyż lekarzom nieprawdopodobniej zdaje się, iż nie ma możliwości takiej infekcji u osób będących w wieku ich dziadków. Ale okres aktywności seksualnej wydłuża się dla żyjących coraz dłużej kobiet i mężczyzn, zwłaszcza od czasu pojawienia się „niebieskiej tabletki”.

Rozpoznanie pierwotnej infekcji HIV możliwe jest tylko wówczas, kiedy lekarz pomyśli o takiej możliwości. Jak już wspomniano, gorączka i towarzysząca jej wysypka powinna powodować podejrzenie infekcji pierwotnej HIV.

Diagnostyka laboratoryjna

W tym czasie w organizmie osoby zakażonej nie ma jeszcze przeciwciał anty-HIV (od momentu zakażenia do pojawienia się przeciwciał skierowanych przeciw wirusowi HIV w ilościach wykrywalnych dostępnymi obecnie metodami musi minąć pewien czas – jest to tak zwane okienko serologiczne, trwające w przypadku HIV około 12 tygodni). Dlatego testy ELISA poszukujące tylko przeciwciał anty-HIV mogą być ujemne, mimo istniejącego już zakażenia. Test Western blot (będący potwierdzeniem dodatnich wyników testów przesiewowych, ale czasem wykonywany przez pacjentów jako pierwsze badanie) może być także ujemny lub nieokreślony u osoby z typowymi objawami klinicznymi ostrej infekcji. Wcześniejsze rozpoznanie zakażenia możliwe jest dzięki testom, w których poza przeciwciałami poszukuje się antygeny p24 wirusa HIV, potwierdzonych testem Western blot.

Najczulszą, choć ze względu na koszty, wykorzystywaną w pojedynczych przypadkach, jest metoda reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR), w której poszukuje się RNA wirusa. Ostrej chorobie retrowirusowej towarzyszy zwykle wysoka wiremia, przekraczająca nawet kilka milionów kopii RNA HIV/ml. W interpretacji wyników określających liczbę kopii RNA HIV w badanej surowicy należy brać pod uwagę możliwość występowania wyników fałszywie dodatnich (pojawiających się u 2–3% badanych osób), szczególnie gdy stwierdzana liczba kopii RNA HIV jest mniejsza od 3000 do 10 000/ml. Wyniki < 5 000 kopii RNA/ml powinny być uważane za nieokreślone, wymagające dodatkowych badań.

Rozpoznanie infekcji HIV na podstawie poziomu HIV RNA powinno zostać potwierdzone testem Western blot.

Wczesne i bezobjawowe stadium zakażenia

Po ustąpieniu objawów infekcji pierwotnej następuje powrót do pozornie pełnego zdrowia. W ciągu pierwszych 6 miesięcy (**wczesna infekcja**) początkowo bardzo wysoki poziom wirerii obniża się do względnie stałego poziomu (ang. *set point*) i pozostaje na względnie stabilnym poziomie przez wiele lat. Wielkość wirerii na tym etapie zakażenia determinuje szybkość postępu zakażenia. Większość pacjentów z wirerią wynoszącą 1000 kopii RNA HIV/ml zwykle nie zapada na AIDS przez ponad 10 lat, ale wireria przekraczająca 100 000 kopii/ml może prowadzić do wystąpienia chorób wskaźnikowych AIDS w czasie 2 lat.

W czasie wczesnej infekcji liczba limfocytów T CD⁺, która obniża się krótko po zakażeniu, wzrasta, ale na ogół nie do wartości sprzed zakażenia. Im wyższy jest względnie ustalony poziom wirerii, tym szybciej obniża się liczba komórek T CD⁺. Prawidłowa liczba limfocytów T CD⁺ jest różna w różnych laboratoriach, ale najczęściej zdrowi ludzie mają ich od 500 do 1600/ μ l (31–60% limfocytów).

Później rozpoczyna się okres **bezobjawowego zakażenia HIV**, który może trwać średnio 10–12 lat. Przez ten czas osoba zakażona czuje się zupełnie dobrze, nie ma żadnych objawów, dolegliwości. Jeżeli nie jest świadoma ryzyka i nie robi testu w kierunku obecności przeciwciał anti-HIV, nie będzie wiedzieć o swoim zakażeniu.

W badaniach laboratoryjnych może w tym okresie wystąpić obniżenie stężenia hemoglobiny, nie dające często objawów klinicznych – obniża się zwykle tak wolno, że pacjent adaptuje się do tego.

Może pojawić się też trombocytopenia, zwykle też niedająca objawów klinicznych.

Obniżone stężenie hemoglobiny i/lub trombocytopenia, których etiologii nie udaje się ustalić, powinno lekarzowi nasunąć podejrzenie zakażenia HIV.

W czasie bezobjawowej infekcji liczba komórek T CD⁺ ulega systematycznemu obniżeniu, najszybszemu w ciągu pierwszego roku. Obniżenie się liczby komórek T CD⁺ o ponad 100/ μ l w ciągu 6 miesięcy zwiększa ryzyko szybkiego postępu zakażenia, ryzyko jest umiarkowane, jeśli liczba tych komórek zmniejsza się o 20–50/ μ l rocznie, niewielkie – przy obniżaniu się ich liczby o mniej niż 20/ μ l rocznie. Ryzyko wystąpienia infekcji oportunistycznych definiujących AIDS rośnie, gdy ich liczba obniży się poniżej 200/ μ l.

Jeśli zakażenie nie zostanie rozpoznane w stadium bezobjawowym, wówczas po średnio 10 latach rozpoczyna się stadium objawowe infekcji HIV.

Stadium objawowe zakażenia HIV

Okres objawowy zakażenia (stadium kliniczne B) obejmuje następujące stany chorobowe:

- objawy ogólne, jeśli nie mogą zostać przypisane żadnej określonej chorobie i utrzymują się przynajmniej przez miesiąc, jak gorączka $> 38,5^{\circ}\text{C}$ lub biegunka utrzymująca się dłużej niż 1 miesiąc;
- choroby zapalne miednicy, szczególnie, gdy powikłane są ropniami jajników lub jajowodów;
- *angiomatosis bacillaris*;
- kandydoza jamy ustnej lub pochwy (przewlekłe nawracająca lub źle reagująca na leczenie);
- dysplazja, rak szyjki macicy (*in situ*);
- infekcja *Herpes zoster* (> 2 dermatomy, > 2 epizody w ciągu 12 miesięcy);
- idiopatyczna czerwienica trombocytopeniczna;
- listerioza;
- leukoplakia włochata jamy ustnej:
 - występuje u około 25% osób zakażonych HIV, zwykle mających już znacznie obniżoną liczbę komórek CD4 ($< 200/\mu\text{l}$);
 - klinicznie obserwuje się szarawo-białawe, lekko wyniosłe fałdy na bocznych powierzchniach języka (najczęściej obustronne), o pomarszczonej powierzchni, włochate; zmian nie można oddzielić od podłoża, są zwykle bezobjawowe, choć niekiedy pacjenci szukają pomocy z powodu niewielkiego bólu, nieprzyjemnego odczuwania, zaburzeń odczuwania smaku lub nieakceptowanego wyglądu;
 - za ich przyczynę uważa się reaktywację zakażenia wirusem Epsteina-Barr (EBV);
 - mogą samoistnie ustępować, ale mogą też nawracać;
 - zwykle ustępują pod wpływem leczenia antyretrowirusowego;
- neuropatie obwodowe;
- owrzodzenia jamy ustnej;
- łojotokowe zapalenie skóry (*dermatitis seborrhoica*);
- łuszczyca (*psoriasis*);
- zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (*human papilloma virus* – HPV);
- inne choroby, które nie definiują AIDS, przypisywane infekcji HIV i wskazujące na znaczne upośledzenie odporności komórkowej.

AIDS

Po wielu latach trwania bezobjawowego stadium i średnio po 2 latach objawowego stadium zakażenia HIV zaczynają się pojawiać choroby wskaźnikowe AIDS. Bez rozpoznania zakażenia HIV i włączenia skojarzonej terapii antyretrowirusowej prowadzą nieuchronnie do śmierci.

Od kilku lat najczęściej rozpoznawaną chorobą wskaźnikową AIDS w Polsce jest **zespół wyniszczenia**. Zespół wyniszczenia definiowany jest jako nieplanowana utrata wagi ciała o $\geq 10\%$ wagi wyjściowej, której towarzyszy przewlekła biegunka

ka lub gorączka, której etiologii nie udaje się ustalić. Zespół wyniszczenia był często rozpoznawany w początkach epidemii, przyczyniał się do znacznie śmiertelności chorych. W erze skutecznego leczenia antyretrowirusowego w krajach rozwiniętych rozpoznawany jest coraz rzadziej.

W Polsce w 2011 r. rozpoznano 175 przypadków AIDS i w 51 przypadkach (29,14%) chorobą wskaźnikową był właśnie zespół wyniszczenia. A przecież zanim pacjent, w nieplanowany przez siebie sposób, w krótkim czasie znacząco schudnie ($\geq 4,5$ kg lub $> 10\%$ wyjściowej wagi), z pewnością odwiedza lekarzy.

Drugą co do częstości rozpoznawania chorobą wskaźnikową AIDS jest **kandydoza przełyku** (18,3% przypadków). To choroba najłatwiejsza do rozpoznania: pacjent skarży się na bóle przy połykaniu, najpierw pokarmów stałych, później też płynnych i mówi, że ma uczucie, że połykany pokarm zatrzymuje się w środku przełyku. Takie informacje są wskazaniem do wykonania gastroskopii. Kandydoza jest łatwo widoczna – ściany przełyku są często niemal całkowicie pokryte białym nalotem *Candida albicans*, łatwo też poddaje się leczeniu, ale jeżeli nie zostanie rozpoznane zakażenie HIV, to albo po pewnym czasie nawróci, albo pacjent zachoruje na kolejną chorobę wskaźnikową AIDS, która może być znacznie trudniejsza diagnostycznie i terapeutycznie.

Z taką samą częstością rozpoznawano w 2011 r. **zapalenie płuc wywołane *Pneumocystis jiroveci***. Ale rozpoznanie tego zapalenia płuc jest znacznie trudniejsze. Rozwija się wolno. Dolegliwości, które zgłasza pacjent, nie są zbyt charakterystyczne. Najczęściej zgłasza się do lekarza wówczas, kiedy spostrzega, że coraz mniejszy wysiłek fizyczny powoduje duszność. Często nie mówi, jeśli się go nie dopyta, że od pewnego czasu czuje się osłabiony, ma suchy kaszel. Czasem, ale nie zawsze, pojawia się gorączka. Częściej stany podgorączkowe. Badaniem przedmiotowym długo nie stwierdza się żadnych zmian. Rtg płuc też długo nie wykazuje nieprawidłowości. Dość często pojawiają się pleśniawki w jamie ustnej. Często pacjenci chudną. Ale jeśli pacjent wraca do swojego lekarza po raz kolejny, skarżąc się, że teraz już najmniejszy nawet wysiłek (jak zawiązanie butów) powoduje duszność, dobrze, by lekarz pomyślał o wykonaniu testu na HIV.

Zanim postawione zostanie właściwe rozpoznanie może minąć kilka tygodni, nawet miesięcy. Ale niewydolność oddechowa, jak w każdym śródmiąższowym zapaleniu płuc, może wystąpić wcześniej. Nierzadko pacjent wymaga nagle wspomagania oddechu po tygodniach antybiotykoterapii przepisywanej przez lekarza rodzinnego, szczególnie wówczas, kiedy nawet szeroko wachlarzowe antybiotyki nie pomagają. Pacjent ze znaczną dusznością wysiłkową i spoczynkową powinien być natychmiast skierowany do szpitala.

Od 1992 r. **gruźlica płuc** została wpisana na listę chorób wskaźnikowych AIDS. W 2011 r. była chorobą wskaźnikową AIDS w 13,7% przypadków.

U osób zakażonych HIV, będących we wczesnym stadium zakażenia HIV, objawy kliniczne są podobne do objawów występujących u osób niezakażonych HIV: gorączka, zmęczenie, nocne poty, utrata wagi ciała. Ale u osób z upośledzoną odpornością może przebiegać piorunująco (postać prosówkowa gruźlicy).

Rozpoznanie gruźlicy płuc obliuguje do wdrożenia diagnostyki zakażenia HIV. Gruźlicy pozapłucnej także.

Nawracające, bakteryjne zapalenia płuc – przynajmniej dwa zachorowania w ciągu 12 miesięcy, udokumentowana etiologia bakteryjna – powinny zwracać uwagę na możliwość zakażenia HIV pacjenta. Ich obraz kliniczny i etiologia nie różnią się istotnie od zapaleń płuc występujących w populacji ogólnej. Najczęściej rozpoznawane są zakażenia *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, nieco rzadziej *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*. Bakteryjne zapalenia płuc występują 25-krotnie częściej niż w populacji ogólnej, ale atypowe zapalenia płuc wywoływane przez *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia* spp. u osób zakażonych HIV występują rzadziej.

Chorobą wskaźnikową AIDS występującą także w Polsce jest **toksoplazmoza mózgu**, która zawsze powodowana jest przez reaktywację latentnego zakażenia *Toxoplasma gondii*.

Objawy kliniczne zależą od lokalizacji zmian w mózgu, mogą rozpoczynać się w sposób ostry lub podostry (w ciągu kilku dni). Najczęściej są to ogniskowe deficyty neurologiczne, jak: niedowłady, trudności w mówieniu, utrata czucia. Bóle głowy, niekiedy bardzo silne, z gorączką lub stanami podgorączkowymi powinny budzić podejrzenie toksoplazmozy. Niekiedy pierwszym objawem bywa napad padaczkowy, któremu nie towarzyszą inne objawy. Objawy oponowe stwierdzane są rzadko.

Toksoplazmoza mózgu rzadko występuje u pacjentów z liczbą komórek T CD4⁺ wyższą od 100/μl. W 2011 r. rozpoznano ją u 14 pacjentów, co dowodzi późnych rozpoznań zakażenia HIV.

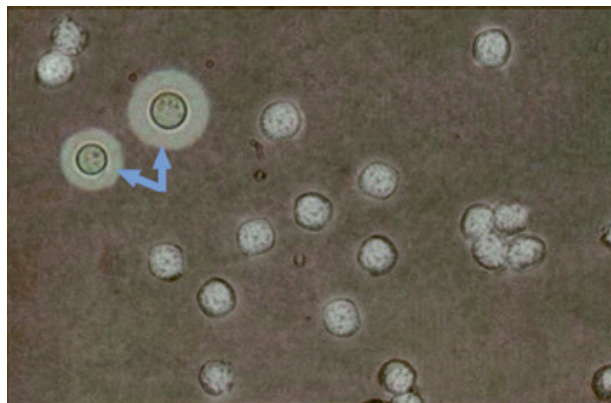
Diagnostyka opiera się na diagnostyce obrazowej ośrodkowego układu nerwowego, w MR zwykle stwierdza się kilka zmian, które po podaniu kontrastu ulegają obrączkowatemu wzmocnieniu. Obecność przeciwciał w klasie IgG przeciw *Toxoplasma gondii* i dodatni wynik testu PCR z płynu mózgowo-rdzeniowego potwierdzają rozpoznanie.

W erze skojarzonego leczenia antyretrowirusowego toksoplazmoza mózgu zdarza się niezwykle rzadko.

Kryptokokoza niemal zawsze występuje u pacjentów z zaawansowanym deficytem immunologicznym, zwykle pacjenci mają komórek T CD4⁺ mniej niż 100/μl.

Najczęściej objawia się jako zapalenie mózgu. Pacjenci zwykle skarżą się na bóle głowy spowodowane znacznym wzrostem ciśnienia śródczaszkowego, występuje gorączka, nudności, wymioty, nadwrażliwość na światło, senność, splątanie.

Kryptokokoza jest chorobą zagrażającą życiu. Pewne rozpoznanie możliwe jest po barwieniu preparatu płynu mózgowo-rdzeniowego tuszem indyjskim i obejrzeniu go pod mikroskopem – kryptokoki posiadają niezwykle charakterystyczną otoczkę. Badanie w kierunku obecności antygeny kryptokokowego w krwi powinno być wykonane szczególnie u pacjentów z niską liczbą komórek T CD4⁺, a miano > 1:8 potwierdza rozpoznanie rozsianej kryptokokozy. Hodowle z krwi są często dodatnie.



Rycina 3. *Cryptococcus neoformans* widoczny pod mikroskopem w preparacie z płynu mózgowo-rdzeniowego (strzałki)

[Http://www.oerafrica.org/ftpfolder/Health/cases_in_microbiology/content/cryptococcus.html](http://www.oerafrica.org/ftpfolder/Health/cases_in_microbiology/content/cryptococcus.html).

Nieleczona kryptokokoza jest zawsze śmiertelna. Leczenie powinno być prowadzone w warunkach szpitalnych. W czasach przed wprowadzeniem terapii antyretrowirusowej dość często występowały nawroty choroby. W ostatnich latach rokowanie uległo znaczącej poprawie.

Zakażenia wirusami *Herpes simplex* (HSV) występują często u osób zakażonych HIV, szczególnie z zaawansowanym upośledzeniem odporności (liczbą komórek T CD4⁺ niższą od 100/μl). Spośród dwóch wirusów – HSV-1 przenoszony jest zwykle we wczesnym dzieciństwie, powodując najczęściej opryszczkę wargową, natomiast HSV-2 przenoszony jest w następstwie kontaktów seksualnych i wywołuje zmiany dotyczące narządów płciowych i odbytu.

W ciężkich przypadkach może powodować owrzodzenia przełyku, zapalenia mózgu, spojówek, rogówki, zapalenie płuc i/lub oskrzeli. W takich postaciach zakażenia i w przypadku przetrwania zmian na narządach płciowych i w odbycie powyżej 4 tygodni zakażenie *Herpes simplex* jest chorobą wskaźnikową AIDS.

Rozpoznanie prawdopodobnie ustalane jest zwykle na podstawie obrazu klinicznego. Rozpoznanie pewne następuje po wykazaniu obecności DNA wirusa, antygenów HSV lub izolacji wirusa ze zmian na skórze. W przypadku zmian narządowych konieczne jest badanie histopatologiczne. Rozpoznanie jest trudne w przypadku zapalenia mózgu spowodowanego HSV, gdyż badanie płynu mózgowo-rdzeniowego nie jest pomocne, a badania serologiczne użyteczne są tylko wówczas, gdy są ujemne.

W 2011 r. przewlekłe owrzodzenia spowodowane HSV rozpoznano u 5 chorych z AIDS. W 4 przypadkach chorobą wskaźnikową AIDS była **postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia** (ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML). Jest to ciężka, demielinizacyjna choroba ośrodkowego układu nerwowego wywołwana przez wirus *polioma* nazwany JC (od inicjałów pierwszego pacjenta, od które-

go wyizolowano wirus – Johna Cunninghama). Wirus JC występuje na całym świecie, po zakażeniu prawdopodobnie pozostaje w stanie utajenia w nerkach i kościach, a upośledzenie odporności komórkowej prowadzi do jego reaktywacji i wystąpienia objawów choroby. Najczęściej dotyka osób zakażonych HIV, ale może być także działaniem niepożądanym leków będących przeciwciałami monoklonalnymi, stosowanych między innymi w terapii stwardnienia rozsianego, choroby Crohna, reumatoidalnego zapalenia stawów (rituksimab, natalizumab, efalizumab).

Objawy kliniczne zależą od lokalizacji zmian, które najczęściej występują podkorowo, w istocie białej płótów czołowych, skroniowych i potylicznych, rzadziej w mózdzku i pniu mózgu. Należą do nich: zaburzenia funkcji poznawczych, zaburzenia mowy, niedowład połowiczy, zaburzenia koordynacji i chodu, zaburzenia widzenia (niedowidzenie połowicze, kwadrantowe, ślepotą korowa).

W czasach przed wprowadzeniem leczenia antyretrowirusowego rokowanie było bardzo złe – średnio od wystąpienia pierwszych objawów do śmierci mijało od 3 do 6 miesięcy. W czasach istniejącej terapii rokowanie jest nieco lepsze, ale w dalszym ciągu poważne. Swoistego leczenia PML w dalszym ciągu nie ma.

Rozpoznanie jest trudne. Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego nie jest przydatne. Stwierdzenie obecności JC DNA w płynie mózgowo-rdzeniowym potwierdza rozpoznanie, ale negatywny wynik PCR nie wyklucza rozpoznania, dodatkowo leczenie antyretrowirusowe zmniejsza czułość badania PCR.

Mięsak Kaposiego w początkach epidemii AIDS był najczęstszym nowotworem występującym u osób zakażonych HIV. Klasyczna postać nowotworu opisanego ponad 100 lat temu występowała przede wszystkim u starszych mężczyzn, poza tym zdrowych, pochodzących z obszary wschodniego wybrzeża Morza Śródziemnego. Zmiany pojawiały się zwykle tylko na skórze kończyn dolnych, przebieg choroby był łagodny.

Mięsak związany z zakażeniem HIV powoduje zmiany na skórze, błonach śluzowych, umiejscawia się w węzłach chłonnych, przewodzie pokarmowym, płucach, wątrobie. Może powodować małe zmiany, stabilne przez wiele lat, ale też przebiegać bardzo agresywnie, prowadząc do śmierci w ciągu kilku miesięcy.

Obecnie częstość występowania mięsaka Kaposiego uległa znacznemu zmniejszeniu. W Polsce nigdy nie rozpoznawano go często, w 2011 r. był chorobą wskaźnikową AIDS u 2 chorych.

Mięsak związany z zakażeniem HIV może się pojawić w każdym miejscu skóry, ale też na błonach śluzowych jamy ustnej, narządów płciowych lub oka. Początkowo stwierdza się zwykle niewiele czerwono-fioletowych plamek lub guzków. Przebieg może być powolny (zmiany nie powiększają się miesiącami, latami) lub rosnąć szybko w ciągu kilku tygodni i ulegać rozsianiu.

Zmiany na skórze rozpoznawane są zwykle na podstawie obrazu klinicznego, ale potwierdzenie rozpoznania wymaga badania histopatologicznego.

Pierwotny chłoniak mózgu występuje zwykle późno w przebiegu zakażenia HIV. Objawy powodowane przez guz zależą od jego lokalizacji. Pierwszym objawem

mogą być napady padaczkowe. Często występują też zmiany osobowości, bóle głowy, neurologiczne objawy ogniskowe. Gorączki zwykle nie ma. A ponieważ pacjenci mają zwykle bardzo upośledzoną odporność, objawy wyniszczenia i inne objawy towarzyszące zaawansowanej infekcji HIV mogą maskować rzeczywisty problem.

Rozpoznanie polega przede wszystkim na stwierdzeniu obecności patologicznej masy w tomografii komputerowej, rezonansie magnetycznym oraz na podstawie biopsji mózgu.

Większość **chłoniaków nieziarniczych** należy do nowotworów o dużej złośliwości, wywodzących się z komórek B. Najczęstszym objawem jest powiększenie obwodowych węzłów chłonnych, które są twarde, nieprzesuwalne wobec podłoża, niebolesne, występują też takie objawy, jak: gorączka, nocne poty i/lub spadek wagi ciała. Stan kliniczny pacjenta ulega szybkiemu pogorszeniu. W większości przypadków rozpoznanie chłoniaka następuje późno, w stadium III–IV skali Ann Arbor.

Częste są także zmiany występujące poza węzłami chłonnymi. Mogą być znajdowane niemal w każdej części organizmu – w oczodołach, jądrach, sercu, piersiach, pęcherzu moczowym, nerkach, mięśniach lub kościach. Szczególnie często zajęty jest przewód pokarmowy, wątroba i szpik, wtórne zmiany mogą wystąpić w ośrodkowym układzie nerwowym.

Jeśli zmiany poza węzłami chłonnymi wystąpią, wówczas dolegliwości zależą od ich lokalizacji: bóle brzucha pojawiają się w przypadku hepatosplenomegalii, krwotoki lub niedrożność – w przypadku zajęcia przewodu pokarmowego itd.

Szybkie rozpoznanie jest niezbędne dla skutecznej terapii.

Przebieg zakażenia HIV u osób dorosłych leczonych lekami antyretrowirusowymi

W początkach epidemii HIV/AIDS zakażenie HIV było wyrokiem śmierci. Poprawa rozpoznawania i leczenia najczęstszych zakażeń oportunistycznych, wprowadzenie profilaktyki pierwotnej wielu infekcji, a później stosowanie jednego lub dwóch leków antyretrowirusowych tylko w niewielkim stopniu poprawiały rokowanie osób zakażonych HIV.

Przełomem stało się wprowadzenie do powszechnego stosowania na przełomie roku 1996/1997 nowej grupy leków silnie hamujących replikację wirusa (inhibitorów proteazy HIV) i stosowanie skojarzonej terapii antyretrowirusowej – przynajmniej trzy leki jednocześnie, hamujące na różnych etapach cykl namnażania wirusa HIV.

Od tego czasu w krajach rozwiniętych leczone lekami antyretrowirusowymi zakażenie HIV stało się zakażeniem przewlekłym, dającym szansę na długie życie osobom zakażonym.

Jedyną szansą na wykorzystanie własności istniejących leków, a dzięki temu poprawę jakości życia i jego znaczące wydłużenie, jest rozpoznanie zakażenia HIV.

W dobre skutecznej terapii antyretrowirusowej nikt nie powinien chorować, ani tym bardziej umierać na AIDS.



Rycina 4. Kampania profilaktyczna Krajowego Centrum ds AIDS

[Http://www.aids.gov.pl](http://www.aids.gov.pl).

Dzieci

Głównym (90%) źródłem zakażenia HIV dzieci są ich matki. Do zakażenia dochodzi przede wszystkim w czasie porodu (70% zakażeń następuje w trakcie porodu) i w ostatnich 2 tygodniach ciąży (≥ 38 tygodnia). Karmienie piersią niesie około 14% ryzyko, wzrasta ono wraz z dłuższym czasem karmienia (> 6 miesięcy). W Polsce, tak jak we wszystkich krajach rozwiniętych, matki HIV(+) nie karmią piersią.

Wertykalne zakażenie jest modelem ostrej infekcji HIV, dotyczy jednak bardzo jeszcze niedojrzałego organizmu. Rozpoznanie u noworodka można postawić w ciągu pierwszych dni od zakażenia. Noworodki wyróżniają się istotnie wyższą liczbą limfocytów receptorowych T CD4⁺ będących celem dla wirusa, co wpływa na tempo mnożenia się HIV. U dzieci rezerwuuar wirusa jest zdecydowanie większy niż u nastolatków czy osób dorosłych i znacznie szybciej dochodzi do rozwoju AIDS. Zagrożone są one najwyższym ryzykiem zgonu ($>10\%$ w pierwszym roku życia). Niedojrzałość immunologiczna dzieci wpływa na obraz kliniczny ostrej infekcji – z reguły jest ona bezobjawowa. Jedna czwarta niemowląt (25%) to tzw. *rapid progressors* (z gwałtownym przebiegiem zakażenia). U pozostałych dzieci w ciągu pierwszych miesięcy występują łagodne objawy choroby (powiększenie węzłów chłonnych, wątroby, śledziony, częste infekcje górnych dróg oddechowych, biegunki), szybko dochodzi do zahamowania rozwoju psychomotorycznego. Niemowlęta niezdiagnozowane i w związku z tym nieleczone zagrożone są pneumocystozowym zapaleniem płuc. Do PCP może dojść niezależnie od niedoboru odporności. Ryzyko zgonu w przebiegu PCP wynosi około 70%. Część dzieci nie ma objawów zaka-

żenia przez kilka lat i rozpoznanie stawiane jest podobnie jak u dorosłych – dopiero na etapie AIDS.

Badania w kierunku HIV powinny być wykonane dwukrotnie u każdej ciężarnej. Ich wyniki umożliwiają zapobieganie transmisji wirusa z matki na dziecko oraz wczesną diagnostykę. Prawdłowo prowadzona profilaktyka zmniejsza ryzyko zakażenia dziecka < 1%. Badania z pierwszych godzin/dni życia pozwalają na rozpoznanie i bardzo wczesne zastosowanie terapii antyretrowirusowej. Efektem jest szybkie całkowite zahamowanie replikacji wirusa. Może to zmodyfikować przebieg zakażenia. Dzieci nie wytwarzają wówczas własnych przeciwciał anti-HIV. Do 18 miesięcy w surowicy krwi dziecka mogą utrzymywać się matczyne przeciwciała. Oznaczanie przeciwciał anti-HIV u niemowląt nie ma wartości diagnostycznej, wykonuje się badania PCR HIV: w pierwszych 2 dobach życia, w wieku 1 oraz 4 miesięcy. Pozwala to na zidentyfikowanie dzieci zakażonych wertykalnie. Brak badań w czasie ciąży pozbawia szansy zastosowania profilaktyki, a ryzyko zakażenia dziecka wynosi od 15–30 do blisko 50% przy karmieniu piersią przez > 6 miesięcy.

Rozpoznanie zakażenia HIV u dzieci, które ukończyły 1. rok życia, związane jest z wystąpieniem objawów klinicznych choroby.

U nastolatków źródła zakażenia są takie same, jak u dorosłych. Młodzież, poza pełną informacją na temat chorób przenoszonych drogą płciową (w tym HIV), jeśli jest aktywna seksualnie, raz w roku powinna otrzymać ofertę testowania w kierunku HIV. Przebieg infekcji w tej grupie wiekowej jest identyczny, jak u dorosłych.

Podsumowanie

Zakażenie HIV i AIDS stanowi nadal jeden z ważniejszych problemów zdrowotnych na świecie, dotyczący pacjentów w każdym wieku, związany z postępującym spadkiem odporności u osób nieleczonych, możliwością rozwoju zakażeń oportunistycznych i nowotworów. Klasyfikacja AIDS według CDC jest przydatna z praktycznego punktu widzenia, ściśle określa zależności kategorii klinicznych i immunologicznych, co pozwala na jednoznaczne rozpoznanie AIDS i ułatwia nadzór epidemiologiczny nad zakażeniem HIV.

Piśmiennictwo

1. Ancelle-Park R. Expanded European AIDS case definition. *Lancet* 1993; 341: 441.
2. Centres for Disease Control and Prevention. 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR* 1992; 41 (No. RR-17).
3. Centres for Disease Control and Prevention. Revised surveillance case definitions for HIV infection about adults, adolescents, and children aged < 18 months and for HIV infection and AIDS among children aged 18 months to < 13 years – United States, 2008. *MMWR* 2008; 57 (No. RR-10).

4. European Centre for the Epidemiological Monitoring of AIDS. *1993 revision of the European AIDS surveillance case definition. AIDS Surveillance in Europe. Quarterly Report 1993*. www.eurohiv.org/report-37/aids-euro-definition-eng.pdf.
5. *Guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2012*. Writing Group Members: de Ruiter A, Taylor GP, Clayden P, Dhar J, Gandhi K, Gilleece Y, Harding K, Hay P, Kennedy J, Low-Beer N, Lyall H, Palfreeman A, Tookey P, Welch S, Wilkins E. VERSION 7. 30 April 2012. www.bhiva.org/documents/Guidelines/Treatment/2012/120430PregnancyGuidelines (01.07.2014).
6. Hoffman C, Rockstroch JK, eds. *HIV 2012/2013*. Hamburg: Medizin Fokus Verlag; 2012. www.hivbook.com.
7. Horban A, Podlasin R, Cholewińska G, i wsp. *Zasady opieki nad osobami zakażonymi HIV. Zalecenia PTN AIDS 2014*. Warszawa: Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS; 2014.
8. Kahn JO, Walker BD. Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1998; 339: 33–39.
9. Niemiec T, Kotarski J, Radowski S, i wsp. Rekomendacje grupy ekspertów PTG. Zalecenia zapobiegania perinatalnej transmisji HIV z dnia 24.10.2008 r. *Ginekolog po Dyplomie* 2008;108–110.
10. *Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children*. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection, August 11, 2014; 1-268 <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PaediatricGuidelines.pdf> (01.07.2014).
11. Rogowska-Szadkowska D. Lack of the proper diagnosis during primary HIV infection – case study. *HIV AIDS Rev* 2008; 7(2): 23–25.
12. Rogowska-Szadkowska D, Borzuchowska A, Prokopowicz D, i wsp. Różnorodność przebiegu klinicznego zapalenia mózgu wywołanego *Toxoplasma gondii* u dwóch chorych zakażonych ludzkim wirusem upośledzenia odporności. *Neur Neurochir Pol* 1997; 41: 161–168.

Wpływ zakażenia HIV na układy i narządy

*Wiesława Kwiatkowska, Magdalena Leszczyszyn-Pynka,
Małgorzata Inglot, Marcin Czarnecki, Anita Olczak*

Wstęp

Istnieje przekonanie, że osoby żyjące z HIV starzeją się szybciej, a zakażeni będący w wieku powyżej 50. roku życia częściej demonstrują objawy występowania u nich wielu chorób, szczególnie ze strony układu sercowo-naczyniowego, nerek, metabolicznych, np. cukrzycy czy złamań. Starsi pacjenci również zdecydowanie gorzej reagują na ART, trudniej im uzyskać pełną supresję replikacji wirusa.

Wpływ zakażenia HIV na układ krążenia¹

Do chorób układu krążenia, w patogenezie których istotną rolę odgrywa zakażenie HIV, należą choroby serca – kardiomiopatia rozstrzeniowa, wysiękowe zapalenie osierdzia, infekcyjne zapalenie wsierdzia, a ponadto zapalenia naczyń i nadciśnienie płucne. Nadciśnienie tętnicze i choroby rozwijające się na podłożu miażdżycy wykazują bardziej złożony patomechanizm, w którym istotne miejsce zajmuje zakażenie HIV, jak również starzenie się i działania niepożądane leków antyretrowirusowych.

Kardiomiopatia rozstrzeniowa

W okresie przed wprowadzeniem wysokoaktywnej terapii antyretrowirusowej (*highly active antiretroviral therapy*, HAART) zakażenie HIV i AIDS było przyczyną kardiomiopatii rozstrzeniowej u 15,9/1000 osób zakażonych. W krajach rozwiniętych wprowadzenie i dostęp do HAART spowodowały spadek zachorowalności na tę chorobę o 30%. Przypuszcza się, że w etiopatogenezie zapalenia mięśnia serca i kardiomiopatii ważną rolę odgrywa zakażenie miocytów serca przez HIV lub

¹ Podrozdział opracowany przez Wiesławę Kwiatkowską.

inwazja *Toxoplasma gondii*, zakażenia przez wirusy Coxackie B3 czy cytomegalii. W przebiegu zakażenia HIV stwierdzono wysokie miano autoprzeciwciał sercowych – przeciw alfa-miozynie, podnosząc rolę procesów autoimmunologicznych w patologii serca. Niedożywienie, niedobór seleniu, witamin z grupy B, zaburzenia hormonalne uważane są za czynniki sprzyjające rozwojowi choroby. Śmiertelność pacjentów z kardiomiopatią w przebiegu zakażenia HIV jest wyższa w porównaniu z pacjentami niezakażonymi z idiopatyczną kardiomiopatią, a skorygowany współczynnik śmiertelności wynosi 5,85.

Występowanie kardiomiopatii jest mniejsze w dobie cART, jednak nawet u bezobjawowych osób zakażonych HIV w badaniu echokardiograficznym stwierdza się obecność wielu nieprawidłowości – dysfunkcję skurczową lub rozkurczową mięśnia lewej komory serca, nadciśnienie płucne, przerost mięśnia lewej komory i powiększenie lewego przedsionka. Tradycyjne czynniki ryzyka sprzyjają rozwojowi tych patologii, ale w przypadku nadciśnienia płucnego istotnym czynnikiem ryzyka jest aktualne leczenie rytonawirem; przerost mięśnia lewej komory wiąże się dodatkowo z leczeniem abakawirem, a powiększenie lewego przedsionka – poza nadciśnieniem tętniczym – również ze stosowaniem marihuany.

Wysiękowe zapalenie osierdzia

Wysiękowe zapalenie osierdzia, którego częstość w erze HAART wyraźnie spadła, najczęściej jest związane z zakażeniem oportunistycznym lub chorobą nowotworową, w późniejszych okresach zakażenia – z zapaleniem błon surowiczych, często jednak przyczyna jest nieznana. Wyсіęk ustępuje samoistnie w 42% przypadków. Pacjent może wymagać perikardiocentezy w celach diagnostycznych lub leczniczych. Wyсіękowe zapalenie osierdzia u pacjentów zakażonych HIV, nawet w przypadku samoistnej remisji, jest złym czynnikiem rokowniczym i zwiększa ryzyko zgonu.

Infekcyjne zapalenie wsierdzia

Występowanie infekcyjnego zapalenia wsierdzia u osób zakażonych HIV wykazuje podobną częstość jak w innych grupach ryzyka. U seropozytywnych osób, uzależnionych od stosowanych dożylnie środków odurzających, ocenia się występowanie choroby na około od 6,3 do 34%. Zmiany zapalne dotyczą najczęściej zastawek prawej połowy serca, czynnikiem zakaźnym jest w 3/4 przypadków gronkowiec złocisty, mogą to być zakażenia paciorkowcowe, grzybicze. Rokowania są podobne, jak u osób niezakażonych HIV z zapaleniem wsierdzia. Zapalenia wsierdzia zwiększa śmiertelność o 30% w stosunku do bezobjawowych osób zakażonych HIV. Obecnie w dobie HAART bardzo rzadko (3–5%) występuje związane z AIDS nieinfekcyjne, zakrzepowe zapalenie wsierdzia, w przebiegu zespołu wyniszczenia. Zmiany dotyczą zastawek lewej połowy serca i wiążą się z ryzykiem zatorowości obwodowej.

Nadciśnienie płucne

Nadciśnienie płucne występuje u 0,5% osób zakażonych HIV, jednocześnie zakażenie HIV wydaje się być obecnie wiodącą przyczyną nadciśnienia płucnego na świecie. Przed erą HAART rokowanie było złe, współczynnik zgonów wynosił 50% na rok. Stosowanie cART i rozwój farmakologicznego leczenia nadciśnienia płucnego spowodowały znaczącą redukcję śmiertelności, odnotowuje się 5-letnie przeżycie u ponad 70% chorych. Przyczyna rozwoju choroby wciąż jest nieznana, uważa się, że istotną rolę odgrywa przewlekły proces zapalny naczyń, uwarunkowania genetyczne nadciśnienia płucnego, jak i inne czynniki: współistnienie koinfekcji HBV lub HCV, zakażenia wirusem *Herpes* typu 8, uzależnienie od stosowanych dożylnie środków odurzających. Nie wykazano związku ze stadiem zakażenia HIV czy z liczbą limfocytów T CD4⁺. Częściej chorują mężczyźni i osoby uzależnione od stosowanych dożylnie środków odurzających. Główne objawy to: postępująca duszność, kaszel, spadek wydolności fizycznej, obrzęki kończyn dolnych, bóle w klatce piersiowej. Osoby zakażone HIV z niewyjaśnioną dusznością wymagają badania echokardiograficznego i dalszej diagnostyki. W leczeniu nadciśnienia płucnego stosuje się analogi prostacykliny dożylne lub wziewne (epoprostenol, treprostinil, iloprost, beraprost), leki z grupy antagonistów receptora endoteliny (bosentan, ambrisentan), które są bezpieczne w połączeniu z terapią antyretrowirusową. Wpływ cART na przebieg nadciśnienia płucnego jest niewyjaśniony, według niektórych autorów leczenie to spowalnia przebieg choroby i redukuje związaną z nią śmiertelność.

Nadciśnienie tętnicze

Zakażenie HIV wiąże się ze zwiększoną częstością występowania nadciśnienia tętniczego w porównaniu z populacją ogólną (21% vs. 16%). Uważa się, że rozwój nadciśnienia u osób zakażonych HIV może być następstwem powikłań naczyniowych zakażenia HIV (dysfunkcja śródbłonna, zapalenie naczyń, tętnic, tętniakowatość, upośledzenie przepływu w tętnicach nerkowych). Podkreśla się rolę niekorzystnych następstw naczyniowych i metabolicznych leczenia antyretrowirusowego. Leczenie nadciśnienia tętniczego jest podobne jak w ogólnej populacji, istotne różnice dotyczą ograniczeń związanych z interakcjami lekowymi: wszystkie PIs mogą podwyższać stężenie pochodnych dihydropirydyny, przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie diltiazemu i abakawiru.

Choroby naczyń krwionośnych

Zmiany w naczyniach w przebiegu zakażenia HIV można podzielić na choroby naczyń niezwiązane z miażdżycą (infekcyjne lub zapalne) i choroby tętnic na podłożu miażdżycy.

Do grupy zapalnych chorób naczyń zalicza się infekcyjne zapalenia tętnic (*arteritis*) oraz zapalenia naczyń (*vasculitis*), są one zwykle związane z głębokimi zaburzeniami odporności.

Zapalenia tętnic mogą rozwijać się na tle koinfekcji z CMV, wirusem ospy wietrznej i półpaśca, mykobakteriami, grzybami. Zakażenie HIV *per se* wydaje się być przyczyną zapalenia tętnic, na co wskazują badania histopatologiczne tętnic osób zakażonych HIV oraz obecność sekwencji HIV-1 w zmienionych zapalnie ścianach tętnic wieńcowych. Szczególną formą są zapalenia tętnic mózgowych z rozlanymi, wrzecionowatymi tętniakami obszaru koła Willisa, najczęściej występujące u dzieci z AIDS, rzadziej u dorosłych. Następstwem mogą być niedokrwienny udar mózgu lub krwawienie podpajęczynówkowe.

Zapalenia naczyń występują rzadko w przebiegu zakażenia HIV, ale prezentują szeroki zakres patologii. Wyróżnia się 4 kategorie zapaleń naczyń (tab. 1). Związek rozwoju zapalenia naczyń z zakażeniem HIV jest nieznany, podnosi się rolę przetrwałej infekcji wirusowej, toksycznego działania białek wirusa na ścianę naczyń (gp120, Tat), przewlekłej aktywacji immunologicznej z oddziaływaniem cytokin prozapalnych czy odbudowy immunologicznej z obfitymi naciekami aktywowanych limfocytów T eksponujących antygen CD25 w ścianach naczyń mózgowych (*immune restoration-associated cerebral vasculitis*) dokonującej się pod wpływem cART. W leczeniu tego ostatniego zespołu skuteczny okazał się daclizumab – rekombinowane przeciwciało przeciw antygenowi CD25, wykazano również skuteczność sterydów w zapaleniu tętnic szyjnych.

Objawy ze strony mikrokrażenia: oziebienie kończyn, sinica, rumień palców, objaw Raynauda występują często u osób zakażonych HIV, a w kapilaroskopii obserwuje się liczne patologiczne zmiany.

Tabela 1. Klasyfikacja zapaleń naczyń u pacjentów zakażonych HIV (wg Johnson i wsp., 2003)

Kategoria 1 Prawdopodobnie incydentalne zapalenie naczyń	Zespoły: Behçeta, Churga-Straussa, pierwotna mieszana kryoglobulinemia, zapalenie tętnic Takayasu, olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic, ziarniniak Wegenera
Kategoria 2 Zapalenia naczyń wywołane immunologiczną reakcją na leki	
Kategoria 3 Zapalenia naczyń związane z określonym czynnikiem zakaźnym	<i>Cytomegalovirus</i> , <i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Pneumocystis jiroveci</i> czy zakażenie HBV (guzkowe zapalenie tętnic)
Kategoria 4 Zapalenia naczyń promowane patogenezą HIV	Leukocytoklastyczne zapalenie naczyń ze zmianami rumieniowymi (<i>erythema elevatum diutinum</i>), mikroskopowe zapalenie naczyń, guzkowe zapalenie tętnic nie-HBV, <i>Kawasaki-like syndrome</i> , pierwotne zapalenie naczyń centralnego układu nerwowego, ostre zespoły okluzyjne

Miażdżyca

Zakażenie HIV, cechując się szerokim wachlarzem interakcji wirusa z ustrojem gospodarza z prozapalnym działaniem molekuł adhezyjnych, cytokin i naciekających ścianę naczyń zakażonych limfocytów, monocytów lub makrofagów w roli głównej, stanowi czynnik uszkadzający śródbłonek naczyń. W patomechanizmie rozwoju miażdżycy u osób zakażonych HIV rolę czynnika inicjującego kaskadę zdarzeń pełnią białka wirusowe Tat, gp120 oraz Nef. Wykazują one właściwości prozapalne i aterogenne przez pobudzanie sekrecji cytokin prozapalnych, indukcję ekspresji molekuł adhezyjnych. Białko Tat może wzmacniać angiogenezę. W obrębie zmian zapalnych towarzyszących blaszkom miażdżycowym gromadzi się więcej komórek dendrytycznych zakażonych HIV, niż w ścianach naczyń o mniej zaawansowanym schorzeniu. Istotną rolę odgrywa także apoptoza komórek śródbłonna indukowana białkiem gp120. Uszkodzenie komórek śródbłonna oraz połączeń między nimi skutkuje zwiększeniem przepuszczalności ścian naczyń, co ma krytyczne znaczenie w patogenezie miażdżycy i stanu zapalnego ścian naczyń.

Podsumowanie

Choroby układu krążenia, w patogenezie których istotną rolę odgrywa zakażenie HIV i związane z nim zaburzenia odporności, występują z coraz mniejszą częstością w krajach, w których zapewniony jest dostęp do nowoczesnego leczenia antyretrowirusowego. Ciągły postęp w leczeniu zakażenia HIV, zakażeń oportunistycznych oraz w leczeniu chorób współistniejących, prawdopodobnie spowodują, że niektóre z opisanych chorób przestaną stanowić większy problem epidemiologiczny niż w populacji ogólnej (zapalenie wsierdza, osierdza, kardiomiopatia rozstrzeniowa, nadciśnienie płucne). Natomiast będziemy obserwować częściej choroby układu krążenia związane ze starzeniem się populacji osób żyjących z HIV (nadciśnienie tętnicze, choroby związane z miażdżycą).

Wpływ zakażenia HIV na układ nerwowy²

Jak wirus ludzkiego niedoboru odporności uszkadza układ nerwowy? – uwagi wstępne

- Zakażenie HIV od pierwszych dni infekcji jest uogólnione.
- Oznacza to, że zarówno w ośrodkowym, jak i w obwodowym układzie nerwowym dochodzi do zakażenia komórek obecnych w tych strukturach (komórek mikrogleju, monocytów i makrofagów).

² Podrozdział opracowany przez Magdalenę Leszczyszyn-Pynka.

- Uwalniane przez zakażone komórki cytokiny prozapalne uszkadzają neurony – to działanie HIV na komórki nerwowe jest więc pośrednie, choć wynika z obecności wirusa w tkance nerwowej.

Neurologiczne i neuropsychiatryczne obrazy kliniczne infekcji HIV

- Manifestacja kliniczna – różna w różnych okresach choroby.
- Zespoły i choroby z zajęciem ośrodkowego, jak i obwodowego układu nerwowego wynikają z:
 - wirusa HIV *per se*,
 - niedoboru odporności – neuroinfekcje i nowotwory oportunistyczne,
 - wywołane przez leki i inne substancje przyjmowane przez chorych.
- Schorzenia z manifestacją neurologiczną i/lub neuropsychiatryczną mają etiologię:
 - „zakaźną” – neuroinfekcje wywołane przez HIV oraz patogeny oportunistyczne (chłoniak pierwotny mózgu jest nowotworem „wskaźnikowym” AIDS – w jego rozwoju bierze udział wirus Epsteina-Barr);
 - „niezakaźną” – poli- i mononeuropatie, zaburzenia neuropoznawcze o różnym nasileniu (określane jako *HIV-associated neurological disorders*, HAND) oraz udary mózgu.

W tle „niezakaźnych” zespołów i chorób układu nerwowego są procesy autoimmunologiczne i zapalne – indukowane przez przewlekłą infekcję HIV.

Zespół HAND ma spektrum zaburzeń od bezobjawowych, wykrywanych jedynie w specjalistycznych testach psychologicznych odchyśleń, do jawnego głębokiego otępienia (na które mogą nakładać się organiczne uszkodzenia wywołane neuroinfekcjami lub substancjami zmieniającymi świadomość będącymi neurotoksynami, np. alkoholem czy narkotykami).

W przypadku postępującego otępienia trzeba uwzględnić „maskę” depresji u chorego z przewlekłą chorobą oraz wykluczyć niedobór witaminy B₁₂.

Zwiększająca się liczba udarów mózgu u chorych HIV(+) ma kilka przyczyn:

- małopłytkowość jako częstą nieprawidłowość także we wczesnym okresie infekcji HIV,
- nasilenie procesów prozakrzepowych (efekt przewlekłej infekcji),
- wydłużenie czasu przeżycia i częstsze współwystępowanie nadciśnienia tętniczego, cukrzycy oraz miażdżycy.

Kiedy zlecić test „na HIV”?

Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS wskazuje, w jakich stanach chorobowych **należy zlecić badanie w kierunku HIV**:

- zmiany ogniskowe o morfologii „ropnia” w badaniach obrazowych głowy,
- „nieropne” zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i lub mózgu,

- neuroinfekcje oportunistyczne: neurotoksoplazmoza i grzybicze (*Cryptococcus* sp., *Aspergillus* sp.) zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i/lub mózgu; postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML) wywołana przez wirus JC; zapalenie mózgu o etiologii CMV,
- poli- i mononeuropatie,
- zespół Guillaina-Barrégo,
- poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego,
- chłoniak pierwotny mózgu,
- encefalopatia o nieznannej przyczynie,
- postępujące otępienie.

Uwaga: gruźlica ośrodkowego układu nerwowego i kiła OUN są częstsze u chorych HIV(+) – tu powodem testowania w kierunku HIV **jest rozpoznanie zakażenia *Mycobacterium* lub rozpoznanie choroby przenoszonej drogą płciową.**

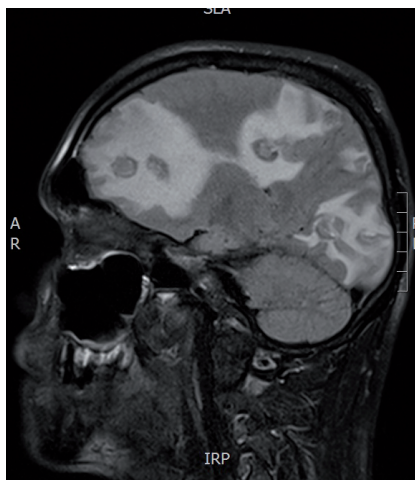
Test „na HIV” zleca lekarz, który rozpoznaje którąkolwiek z przedstawionych patologii. Przykłady rozpoznań chorych z klinik i oddziałów neurologii i psychiatrii, z Poradni Nabytych Niedoborów Immunologicznych w Szczecinie ilustrują fakt występowania zaburzeń neurologicznych na kilka lat przed wystąpieniem ciężkiej, jednoznacznie definiującej AIDS choroby. Są tu także nieprawidłowe rozpoznania schorzeń, które były niepotrzebnie leczone:

z oddziałów psychiatrii

- łagodne zaburzenia neuropoznawcze;
- zespół otępienny o nieznannej przyczynie;

z oddziałów neurologii

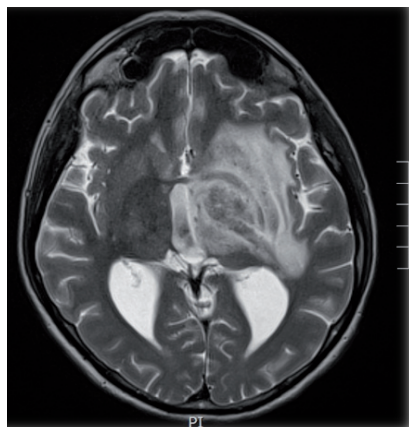
- zespół Guillaina-Barrégo;
- stwardnienie rozsiane;
- neuroborelioza;
- udar krwotoczny u chorego z małopłytkowością.



Fotografia 1. 33-letni mężczyzna, neurotoksoplazmoza, rozpoznanie *ex iuvantibus*



Fotografia 2. 41-letni mężczyzna, gruźlica CUN i kości (strzałka wskazuje destrukcję kości skalistej). Rozpoznanie – dodatnia hodowla *Mycobacterium tuberculosis* z płynu mózgowo-rdzeniowego



Fotografia 3. 37-letni mężczyzna, neurotoksoplazmoza rozpoznana histopatologiczną przyżyciową biopsją

Diagnostyka obrazowa neuro-AIDS – Zakład Diagnostyki Radiologicznej SP WSZ w Szczecinie. Kierownik: dr med. Adam Krzyształowski.

Podsumowanie

- W zakażeniu HIV występuje wiele zróżnicowanych zespołów i chorób układu nerwowego – infekcja HIV „postarza” mózg o co najmniej 10 lat (50-latek z HIV wykonuje testy neuropsychologiczne na poziomie osoby 60+ bez zakażenia HIV).
- Badanie w kierunku HIV należy wykonać **wcześnie w procesie diagnostyki różnicowej – nie jako badanie ostatnie**.
- Starszy wiek nie może być przeszkodą w wykonaniu testu „na HIV”.
- Wczesne rozpoznanie infekcji HIV jest profilaktyką inwalidztwa związanego z ubytkami neurologicznymi i zaburzeniami neuropoznawczymi związanymi z HIV.

Wpływ HIV na wątrobę³

Uruchamiana przez HIV aktywacja immunologiczna jest procesem przewlekłym, który w konsekwencji stanowi podłoże wielu powikłań narządowych, w tym także włóknienia wątroby.

Włóknienie to proces obronny, który uruchamiany jest jako mechanizm naprawczy wtórnie do zmian zapalno-uszkodzeniowych i prowadzi do zastępowania uszkodzonych tkanek przez elementy tkanki łącznej. Pojawia się w wielu chorobach przebiegających pierwotnie z uszkodzeniem miększu, w szczególności stanowi niekorzystne zjawisko w ewolucji przewlekłych zapaleń wątroby związanych z zakażeniami wirusami hepatotropowymi – HBV i/lub HCV. Proces włóknienia postępuje, gdy dochodzi do zaburzenia równowagi między fibrogenezą a fibrolizą, co prowadzi do przebudowy zrębu, a w konsekwencji powoduje zaburzenia naczyniowe i upośledzenie czynności wątroby klinicznie manifestujące się jako marskość. Najważniejszym źródłem kolagenu w wątrobie są komórki Ito, częściej określane jako komórki gwiaździste HSC – *hepatic stellate cells*, ważną rolę odgrywają też miofibroblasty pochodzenia szpikowego, fibroblasty przestrzeni wrotnych, komórki endotelialne, komórki nabłonka dróg żółciowych i same hepatocyty. Pod wpływem różnych czynników uszkadzających wątrobę, niezależnie od ich charakteru, dochodzi do uwalniania wielu mediatorów, które inicjują, a następnie podtrzymują proces aktywacji HSC, w wyniku czego komórki te uzyskują właściwości prozapalne i fibrogenne.

Proces fibrogenezy rozwijający się w przebiegu zakażenia HIV jest wynikiem złożonych interakcji między komórkami immunologicznie kompetentnymi oraz wypadkową efektu rozregulowanej sieci cytokinowo-chemokinowej. Dysregulacja wydzielania cytokin w wyniku aktywacji immunologicznej prowadzi do nasilenia sekrecji cytokin o działaniu profibrogennym IL-4, -5, 13 i TGF- β . Istotny dla procesu włóknienia jest też spadek sekrecji IL-7, cytokiny niezbędnej do utrzymania funkcji komórek pamięci.

Niszczenie limfocytów T CD4⁺ w obrębie tkanki chłonnej przewodu pokarmowego powoduje wydzielanie do krwiobiegu lipopolisacharydów bakteryjnych. Wykazano, że LPS przez oddziaływanie na komórki Kupffera stymuluje fibrogenezę, potwierdzono ten efekt także w koinfekcji HIV/HCV.

Do niedawna brakowało dowodów na to, by HIV mógł zakażać komórki gwiaździste. Udowodniono natomiast, że działanie profibrogenne wywierają glikoproteiny powierzchniowe HIV, szczególnie gp 120. Działając przez receptor CCR-5 pobudzają one komórki gwiaździste, czego wyrazem jest zwiększona ekspresja MCP-1, TIMP-1, MMP-1 i IL-6.

Jednak Tuyama i wsp. wykazali potencjalny mechanizm, jakim HIV może, działając na aktywowane uprzednio HSC, nasilać progresję włóknienia. Autorzy dowiedli, że HIV – zarówno izolat laboratoryjny, jak i szczep kliniczny – może zakażać

³ Podrozdział opracowany przez Małgorzatę Inglot.

aktywowane HSC. Wirus wnika do komórek gwiaździstych w mechanizmie poza-receptorowym, a ekspozycja na HIV powoduje w HSC nasilenie ekspresji kolagenu I oraz sekrecję silnej prozapalnej chemokiny MCP-1. Dowodzi to bezpośredniego związku między zakażeniem HIV a włóknieniem wątroby. Prawdopodobnie spoczynkowe, nieaktywowane HSC nie są permissive dla HIV. Cytowani wyżej badacze używali w swych badaniach linii komórkowych aktywowanych (LX-2) lub aktywowanych HSC. Fenotyp tych komórek jest zmieniony, mają zwiększoną ekspresję powierzchniowych receptorów i zmiany w cytoskeletonie. Autorzy sugerują, że w przypadku koinfekcji HIV/HCV, zakażenie HCV lub inny czynnik działa jak sygnał inicjujący aktywację HSC, co stwarza warunki do wnikania HIV do HSC.

Podsumowanie

Mamy zatem coraz więcej dowodów na to, że akceleracja procesu włóknienia wątroby zależy od aktywnej replikacji HIV odbywającej się, jak się okazuje, także w wątrobie. Kilkunastoletnie doświadczenia z prowadzeniem cART potwierdzają, że skuteczne leczenie antyretrowirusowe, skutkujące zahamowaniem replikacji HIV i dające w efekcie poprawę funkcjonowania układu immunologicznego, przyczynia się do hamowania progresji włóknienia wątroby.

Wpływ HIV na nerki⁴

Schorzenia nerek u osób żyjących z HIV

Pomimo sukcesu odniesionego dzięki HAART, wyrażającego się spadkiem śmiertelności związanej z chorobami definiującymi AIDS oraz wydłużeniem życia, osoby zakażone HIV nadal obarczone są podwyższonym ryzykiem zgonu, a choroby nerek są jednym z wiodących czynników. Według danych EUROSIDA, wśród chorych zakażonych HIV z klirensiem kreatyniny > 90 ml/min częstość zgonów wynosiła 11/1000, podczas gdy w grupie chorych z klirensiem < 30 ml/min sięgała blisko 200/1000, a więc dwudziestokrotnie więcej. Upośledzenie funkcji nerek może dotyczyć nawet do 30% osób zakażonych HIV.

U osób żyjących z HIV rozwinąć się może zarówno ostra (*acute kidney diseases*, AKI), jak i przewlekła (*chronic kidney diseases*, CKD) choroba nerek. Z uwagi na udział HIV w patogenezie uzasadniony jest podział przedstawiony w tabeli 2.

Wprowadzenie HAART zmieniło również epidemiologię chorób nerek. Znacznie zmalała, szczególnie w USA, liczba chorych cierpiących na schorzenia bezpośrednio związane z zakażeniem HIV, jak HIVAN. Leki antyretrowirusowe z jednej strony chronią nerki przed replikującym wirusem, ograniczają progresję wywołane-

⁴ Podrozdział opracowany przez Marcina Czarneckiego.

go nim uszkodzenia nerek, a jednocześnie niektóre z nich nie są pozbawione działań nefrotoksycznych. Starzenie się osób skutecznie leczonych ARV powoduje wydłużenie czasu ekspozycji na leki ARV, a tym samym także większe skumulowane nażenie na ich działanie nefrotoksyczne. W przypadku osób żyjących z HIV niejednokrotnie występuje więc kilka nakładających się czynników uszkadzających nerki.

Planując długoterminową opiekę nad chorym należy:

- 1) dążyć do eliminacji lub jak najlepszej kontroli już istniejących czynników negatywnie wpływających na funkcję nerek – w tym przede wszystkim zakażenia HIV;
- 2) unikać postępowania lekarskiego, które mogłoby dodatkowo w sposób nieodwracalny upośledzić funkcję nerek.

Tabela 2. Podział schorzeń nerek u osób zakażonych HIV ze względu na etiologię

A. Schorzenia wywoływane bezpośrednio przez HIV ▪ HIVAN – <i>HIV associated nephropathy</i>, ▪ związane z HIV zapalenie kłębków z kompleksami immunologicznymi, ▪ związana z HIV mikroangiopatia zakrzepowa.
B. Schorzenia niezwiązane bezpośrednio z zakażeniem HIV 1. Toksyczne uszkodzenia nerek przez leki antyretrowirusowe. 2. Toksyczne uszkodzenie nerek przez substancje inne niż leki ARV ▪ środki odurzające (heroina), ▪ leki stosowane w terapii chorób definiujących AIDS (np. antybiotyki). 3. Schorzenia nerek wynikające z zakażenia innymi wirusami ▪ HCV, ▪ HBV, ▪ parwowirus B19. 4. Schorzenia wynikające z chorób definiujących AIDS (gruźlica). 5. Schorzenia wynikające z chorób metabolicznych (cukrzyca) lub nadciśnienia tętniczego.

Patogeneza schorzeń nerek bezpośrednio wywołanych przez HIV. Wirus jako jeden z czynników neurotoksycznych

W badaniach prowadzonych *in vitro* potwierdzono, że HIV zakaża zarówno komórki nabłonka trzewnego (podocyty) oraz komórki epitelialne cewek nerkowych. Nerki stają się więc kolejnym rezerwuarem HIV.

HIVAN (*HIV associated nephropathy*)

Już trzy lata po opisie pierwszych na świecie przypadków AIDS opublikowano doniesienia o zachorowaniach na nieznaną wcześniej chorobę nerek wśród zakażonych HIV afro-amerykańskich obywateli USA. Schorzenie było główną przyczyną (90%) schyłkowej niewydolności nerek u zakażonych wirusem przedstawicieli

rasy czarnej. Histopatologicznie HIVAN odpowiada ogniskowemu segmentowemu stwardnieniu kłębuszków nerkowych (FSGS).

Czynniki ryzyka rozwoju choroby:

- rasa czarna (polimorfizm ApoL1),
- głęboki niedobór odporności (< 200 limfocytów T CD 4⁺/μl),
- wysoka wiremia (> 4000 kopii/ml).

50% chorych z HIVAN ma ponadto wywiad chorobowy obciążony dożywlnym przyjmowaniem środków odurzających. Przebieg choroby u nieleczonych ARV pacjentów jest gwałtowny (od kilku tygodni do kilku miesięcy) i prowadzi do krańcowej niewydolności nerek. Charakterystyczny jest masywny białkomocz. Rozpoznanie choroby ustalane jest na podstawie obrazu klinicznego oraz wyniku badania histopatologicznego biopsji nerki, który jednak tylko w połowie przypadków pozwala na potwierdzenie diagnozy.

Po wprowadzeniu HAART w krajach rozwiniętych drastycznie obniżyła się liczba zachorowań na HIVAN. Ze względu na uwarunkowania genetyczne (polimorfizm ApoL1), a także ograniczony dostęp do leków schorzenie stanowi nadal duży problem epidemiologiczny w krajach rozwijających się. W terapii osób z HIVAN zasadniczą rolę odgrywa eliminacja głównego czynnika sprawczego, czyli szybkie rozpoczęcie leczenia ARV. Zastosowanie znajdują także inhibitory ACE oraz blokery receptora angiotensyny.

Związane z HIV zapalenie kłębków z kompleksami immunologicznymi (HIV-associated immune complex kidney disease, HIVICK)

Termin HIVICK odnosi się do szerokiej grupy schorzeń nerek u chorych HIV(+), które są związane z kompleksami immunologicznymi. Można tu wyróżnić:

- poinfekcyjne kłębkowe zapalenie nerek – kzn,
- nefropatia IgA,
- błoniaste kzn,
- błonistorozplemowe kzn,
- toczniopodobne kzn.

Podkreślić należy, że błoniaste i błonistorozplemowe kzn mogą być indukowane także przez HCV i HBV, których rozpowszechnienie wśród osób żyjących z HIV jest wyższe niż w populacji ogólnej. U podłoża patomechanizmu schorzenia leżą kompleksy immunologiczne składające się z przeciwciał przeciw antygenom HIV lub HBV czy HCV, które indukują kzn. Klinicznie schorzenie objawiać się może proteinurią oraz krwinkomoczem.

Mikroangiopatia zakrzepowa związana z HIV (HIV-associated thrombotic microangiopathy, HIV-TMA)

Patomechanizm choroby, pomimo że jej przypadki opisywane są niemal od początku epidemii HIV, nie jest poznany. U podłoża leży najpewniej ekspozycja komó-

rek śródbłonna naczyń kłębuszka na krążące białka wirusowe, leki, cytokiny prozapalne, a nie replikacja wirusa w *epitelium*. Niektórzy autorzy wskazują również na cytopatyczny efekt wirusa. Dochodzi do patologicznej aktywacji płytek krwi i ich agregacji, rozwija się małopłytkowość oraz mikroangiopatyczna niedokrwistość hemolityczna. W badaniach laboratoryjnych obserwuje się wzrost stężenia bilirubiny pośredniej, kreatyniny, białkomocz oraz krwinkomocz. Do czynników ryzyka rozwoju choroby należą:

- wysoka wiremia,
- głęboki niedobór immunologiczny.

Leczenie obejmuje cART, sterydoterapię, a w skrajnie ciężko przebiegających przypadkach plazmaferezę.

Ostre uszkodzenie nerek (*acute kidney injury*, AKI)

Jest to zespół kliniczny rozwijający się w następstwie nagłego upośledzenia czynności nerek. Obraz zaburzeń może być zróżnicowany – od przejściowego wzrostu stężenia kreatyniny i spadku eGFR oraz diurezy do ostrej niewydolności nerek. Oprócz zakażenia HIV, do czynników ryzyka rozwoju AKI należą:

- przewlekła choroba nerek,
- niska liczba limfocytów T CD4⁺.

Także niektóre leki antyretrowirusowe mogą spowodować AKI. Obiecującym markerem ostrego uszkodzenia nerek wydaje się być NGAL (*neutrophil gelatinase-associated lipocalin*), produkowana przez neutrofile i komórki epitelialne, której stężenie szybko wzrasta u chorych z rozwijającym się AKI.

Schorzenia nerek u pacjentów z koinfekcją HIV/HCV i HIV/HBV

Współwystępowanie zakażenia HIV/HCV wiąże się z większym ryzykiem rozwoju CKD. Według danych z EUROSIDA, wysoka wiremia HCV jest czynnikiem, który przyspiesza rozwój CKD. Takiego związku nie wykazano natomiast w USA (NA-ACCORD), gdzie ryzyko rozwoju CKD zależało nie od wysokości wiremii, lecz związane było z obecnością przeciwciał anti-HCV. Zapalenie kłębuszków nerkowych w tej grupie chorych najczęściej przebiega pod postacią błonistorozpłomowego KZN, uszkodzenie kłębuszków nerkowych związane z kompleksami immunologicznymi obserwuje się rzadko. Eliminacja zakażenia HCV u tych pacjentów jest więc także postępowaniem zmierzającym do ochrony funkcji nerek.

Choroby kości u osób zakażonych HIV⁵

Osteoporoza

Zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), osteoporoza jest chorobą układową szkieletu, charakteryzującą się niską masą kostną, zaburzeniami mikroarchitektury i zwiększoną podatnością na złamania. Wyniki prowadzonych badań wskazują, że osteopenię lub osteoporozę rozpoznaje się u 29–67% osób zakażonych HIV, ryzyko złamań jest o 30–70% większe w porównaniu z osobami niezakażonymi w podobnym wieku. Różnice te ujawniają się w grupie 30-letnich mężczyzn i 40-letnich kobiet i ulegają pogłębianiu w późniejszych przedziałach wiekowych. W świetle tych niepokojących danych eksperci z NOF (*National Osteoporosis Foundation USA*) uznali w 2013 r. zakażenie HIV oraz terapię antyretrowirusową za niezależny czynnik ryzyka osteoporozy. Wyższa zapadalność osób zakażonych HIV w porównaniu z populacją ogólną jest wynikiem częstego występowania tradycyjnych czynników ryzyka, przewlekłego zakażenia HIV oraz szeroko pojętych zaburzeń regulacji układu immunologicznego.

Najistotniejsze znaczenie mają zaburzenia równowagi cytokinowej, przewlekły stan o umiarkowanym nasileniu, zaburzenia hormonalne, niedobór witaminy D, niedożywienie oraz działania niepożądane leków antyretrowirusowych (ARV). W kontekście terapii antyretrowirusowej częściej dotyczy to osób leczonych tenofowirem lub inhibitorami proteazy HIV. W przypadku pierwszego z wymienionych leków, podłoże zaburzeń mineralizacji tkanki kostnej jest wtórne do uszkodzenia kanalików proksymalnych, nadmiernej utraty fosforanów z moczem, hypofosfatemii i wzrostem sekrecji PTH. Inną postulowaną przyczyną u chorych z zaburzeniami czynności nerek jest obniżenie hydroksylacji witaminy D w poczyści 1- α . Rola terapii ARV w rozwoju zaburzeń kostnych jest niejednoznaczna. Wykazano, że rozpoczęciu terapii towarzyszy gwałtowne, ale krótkotrwałe obniżanie BMD (2–6%), po którym następuje okres stabilizacji, a następnie wzrasta gęstość kości.

Zakażenie HIV a wiek. Starzenie się z HIV⁶

Dlaczego zakażenie HIV dotyczy ludzi w każdym wieku? – uwagi wstępne

- Na całym świecie wydłuża się czas życia ludzi. Wydłuża się również czas funkcjonowania w dobrym zdrowiu i z zachowaną aktywnością w wielu aspektach życia.

⁵ Podrozdział opracowany przez Anitę Olczak.

⁶ Podrozdział opracowany przez Magdalenę Leszczyszyn-Pynka.

- Zakażenie HIV pozostaje bezobjawowe przez kilka, kilkanaście lat i jeśli dojdzie do niego u osoby 40-letniej, objawy kliniczne niedoboru odporności mogą wystąpić dopiero w 6. dekadzie życia.
- Wśród zakażonych HIV coraz częściej spotykamy osoby, które skończyły 50. rok życia, w tym:
 - a) chorych zakażonych kilkadziesiąt lat temu, ale skutecznie leczonych anty-retrowirusowo, wówczas mamy do czynienia z tzw. osobami „starzejącymi się na leczeniu”,
 - b) chorych po 50. roku życia, z późną diagnozą infekcji HIV, z objawami niedomogi odporności lub pełnoobjawowego zespołu nabytego niedoboru odporności,
 - c) partnerów seksualnych osób wskazanych w podpunkcie b) – nierzadko zakażonych bezobjawowo.
- Ryzyka zakażenia się HIV w wieku 50+ nie wolno ignorować. W przypadku kobiet podejmowanie kontaktów seksualnych nie wiąże się z istotnym ryzykiem ciąży, natomiast zmiany w obrębie narządów płciowych w okresie menopauzalnym sprzyjają łatwiejszemu zakażeniu HIV. Również w tym wieku stabilizacja materialna i zawodowa, niekiedy wdowieństwo, a także zmniejszenie obciążeń wynikające z usamodzielnienia się dzieci są czynnikami, które sprzyjają podejmowaniu ryzykownych zachowań seksualnych zarówno przez kobiety, jak i mężczyzn.

Skala zjawiska

- Epidemiolodzy z Centrum Kontroli Chorób w Atlancie szacują, że w 2015 r. połowa osób żyjących z HIV w USA osiągnie wiek 50 lat.
- Do 31 sierpnia 2014 r. wśród 7590 leczonych ART w Polsce około 16% osób miało ukończony 50. rok życia (informacja personalna, dr Beata Zawada, Krajowe Centrum ds. AIDS). Z kolei już w 2013 r. wśród leczonych ART w ośrodku szczecińskim chorzy > 50. roku życia stanowili 19,1% (w 2009 r. – 15%), a więc odsetek ten jest zróżnicowany regionalnie. U ponad połowy tych chorych współistniało nadciśnienie tętnicze i dyslipidemia (dane własne, niepublikowane).

Przebieg infekcji HIV w populacji osób starszych

Wiek jest jednym z najważniejszych czynników prognostycznych – wpływa na szybkość progresji zakażenia do pełnoobjawowego AIDS i przyspiesza zgon. Wiek ma również znaczenie dla utrzymania wydolności immunologicznej – im starszy pacjent, tym w krótszym czasie po zakażeniu HIV „traci” limfocyty T CD4⁺. Ma to również związek z naturalnym procesem starzenia się układu immunologicznego.

Wśród chorych żyjących z HIV/AIDS coraz częściej widzimy zniedołężnienie. Pojęcie fenotypu niedołężności, „kruchości” (*frailty phenotype*) odnosi się do zespo-

łu objawów lub markerów zależnej od wieku utraty masy i dysfunkcji w obrębie narządu ruchu (mięśnie szkieletowe i kości), co może powodować zwiększone ryzyko zgonu, inwalidztwo i uzależnienie od osób trzecich. Rozpoznaje się to wtedy, gdy stwierdza się powyżej 3 z poniżej wymienionych stanów:

- wyczerpanie,
- wolniejsze poruszanie się,
- niski poziom aktywności,
- osłabienie,
- utrata wagi.

Proces ten jest szybszy u osób HIV(+) w porównaniu z osobami seronegatywnymi. 60-latek HIV(+) nierzadko prezentuje sprawność psychoorganiczną przypisywaną niezakażonemu 70-latkowi.

Choroby współistniejące u osób żyjących z HIV

- cukrzyca,
- choroby układu krążenia,
- choroby nerek,
- osteoporoza,
- nowotwory niezwiązane z HIV,
- hipogonadyzm,
- dyslipidemia,
- depresja.

Częstość występowania tych schorzeń wzrasta wraz z wydłużaniem się czasu przeżycia z HIV – są to choroby „zależne od wieku”. Na ich przebieg wpływ, często negatywny, wywiera samo zakażenie HIV oraz leczenie antyretrowirusowe. Starsi pacjenci z HIV z reguły wymagają wielospecjalistycznego leczenia i przyjmowania różnorodnych leków związanych z chorobami współistniejącymi.

Leczenie

PTN AIDS rekomenduje cART u każdego chorego powyżej 50. roku życia niezależnie od stopnia zaawansowania niedoboru odporności. Wiek negatywnie wpływa na występowanie działań niepożądanych leczenia antyretrowirusowego. Z wiekiem związane jest również częstsze występowanie chorób układu sercowo-naczyniowego wśród osób leczonych ART.

Wiedza na temat HIV/AIDS w ramach ciągłej edukacji lekarzy

Lekarze niezależnie od specjalizacji muszą być świadomi, że „objawowe” zakażenie HIV naśladuje schorzenia internistyczne spotykane u osób 50+. Zlecenie testu

powinno bardziej wynikać „ze wskazań klinicznych” niż opierać się na ocenie ryzyka infekcji HIV.

W ramach kształcenia lekarzy rodzinnych, a także innych specjalności, należy:

- wprowadzić element edukacji pacjentów w wieku dojrzałym o ryzyku zakażenia HIV związanym z aktywnością seksualną;
- szkolić ustawicznie w zakresie obrazu klinicznego infekcji HIV („objawy niedoboru odporności”) ze szczególnym uwzględnieniem populacji powyżej 50. roku życia.

Powinno się wykonać test w kierunku HIV u każdej osoby dorosłej przynajmniej raz w życiu. W przypadku pacjenta po 50. roku życia lekarz rodzinny powinien zlecić to badanie także wówczas, gdy objawy chorobowe nie odpowiadają – w ocenie lekarza – niedoborowi odporności (a pacjent nie był uprzednio testowany).

Podsumowanie

- Pacjent żyjący z HIV i będący w wieku przekraczającym 50 lat częściej niż młodszy:
 - ma rozpoznawaną infekcję HIV już w fazie zaawansowanego AIDS,
 - i również ma postawioną diagnozę zakażenia HIV dopiero podczas rozpoznania/leczenia innej poważnej choroby,
 - a także ma trudniejszy dostęp do testowania w kierunku HIV.
- Lekarze rzadko podejmują tematykę HIV/AIDS i czynników ryzyka stwarzających możliwość, aby nie ulegać tej infekcji. W erze skutecznej ART oczekiwana długość życia zakażonych HIV zbliża się do populacji seronegatywnej i dlatego należy spodziewać się zwiększania się liczby starszych pacjentów żyjących z HIV/AIDS.

Piśmiennictwo

1. Ances BM, Vaida F, Yeh MJ, et al. HIV infection and aging independently affect brain function as measured by functional magnetic resonance imaging. *J Infect Dis* 2010; 201(3): 336–340. doi: 10.1086/649899.
2. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet* 2008; 372: 293–299.
3. Balagopal A, Philips FH, Astemborski J, et al. Human immunodeficiency virus-related microbial translocation and progression of hepatitis C. *Gastroenterology* 2008; 135(1): 226–233.
4. Barbaro G. Cardiovascular manifestations of HIV infections. *Circulation* 2002; 106, 1420, 10; 106(11): 1420–1425.
5. Bhavan KP, Kampalath VN, Overton ET. The aging of the HIV epidemic. *Curr HIV/AIDS Rep* 2008; 5: 150–158.
6. Bilgrami M, O’Keefe P. Neurologic diseases in HIV-infected patients. *Handb Clin Neurol* 2014; 121: 1321–1344. doi: 10.1016/B978-0-7020-4088-7.00090-0.

7. Blanco JR, Inmaculada J, Vallejo M, et al. Definition of advanced age in HIV infection: looking for an age cut-off. *AIDS Res Hum Retrovir* 2012; 28: 1000–1006.
8. Bobryshev YV. Identification of HIV-1 in the aortic wall of AIDS patients. *Atherosclerosis* 2000; 152: 529–530.
9. Boccarda F, Lang S, Meuleman C, et al. HIV and coronary disease. Time for better understanding. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(5): 511–523.
10. Brew BJ, Chan P. Whoic update on HIV dementia and HIV-associated neurocognitive disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2014 Aug; 14(8): 468. doi: 10.1007/s11910-014-0468-2.
11. Bruno R, Galastri S, Sacchi P, et al. gp120 modulates the biology of human hepatic stellate cells: a link between HIV infection and liver fibrogenesis. *Gut* 2010; 59(4): 13–52.
12. Centers for Disease Control and Prevention. *HIV/AIDS among persons aged 50 and older. Atlanta; 2008 Feb.* CDC HIV/AIDS facts. <http://www.cdc.gov/hiv/topics/over50/resources/factsheets/pdf/over50.pdf>.
13. Clifford DB, Ances BM. HIV-associated neurocognitive disorder. *Lancet Infect Dis* 2013 Nov; 13(11): 976–986. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70269-X.
14. Crossley KM, Brew BJ. Neurological complications in controlled HIV infection. *Curr Infect Dis Rep* 2013 Dec; 15(6): 564–568. doi: 10.1007/s11908-013-0375-8.
15. Crum-Cianflone NF, et al. Low prevalence of neurocognitive impairment in early diagnosed and managed HIV-infected persons. *Neurology* 2013 Jan 22; 80(4): 371–379. doi: 10.1212/WNL.0b013e31827f0776. Epub 2013 Jan 9.
16. Das S. Risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 368–389.
17. Desquilbet L, Jacobson LP, Fried JP, et al. HIV-1 infection is associated with earlier occurrence of a phenotype related to frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007; 62: 1279–1286.
18. Desquilbet L, Margolick JB, Fried JP, et al. Relationship between a frailty related phenotype and progressive deterioration of the immune system in HIV-1 infected men. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 50: 299–306.
19. Dutoit V, Ciuffreda D, Comte D, et al. Differences in HCV-specific T cell response between chronic HCV infection and HIV/HCV co-infection. *Euro J Immunol* 2005; 35: 3493–3504.
20. Ellis R. HIV and antiretroviral therapy: impact on the central nervous system. *Prog Neurobiol* 2010 Jun; 91(2): 185–187. doi: 10.1016/j.pneurobio.2009.10.016. Epub 2009 Oct 24.
21. Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology* 2008; 134(6): 1655–1669.
22. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, et al. Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clin Infect Dis* 2011; 53(11): 1120.
23. Hardy DJ, Vance DE. The neuropsychology of HIV/AIDS in older adults. *Neuropsychol Rev* 2009; 19: 263–272.
24. Hasse B, Lederberger B, Egger M, et al. *Aging and Non-HIV-associated Co-morbidity in HIV+ Persons: The SHCS*. Program and abstracts of the 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 27–March 2, 2011; Boston, MA. Abstr. 792.
25. Hong F, Saiman Y, Si C, et al. X4 human immunodeficiency virus type 1 gp120 promotes human hepatic stellate cell activation and collagen I expression through interactions with CXCR4. *PLoS One* 2012; 7(3): e33659.

26. Johnson RM, Barbarini G, Barbaro K. Kawasaki-like Syndromes and other Vasculitic Syndromes in HIV Infected Patients. *AIDS* 2003; 17(Suppl.): S77–S82.
27. Joseph J, et al. Global NeuroAIDS roundtable. *J Neurovirol* 2013 Feb; 19(1): 1–9. doi: 10.1007/s13365-012-0143-9. Epub 2013 Jan 26.
28. Kalinowska S, Trześniowska-Drukała B, Samochowiec J. Zaburzenia neuropoznawcze w przebiegu zakażenia wirusem HIV. *Psychiatr Pol* 2013 May–Jun; 47(3): 453–463.
29. Lindau ST, Schumm LP, Laumann EO, et al. A study of sexuality and health and older adults in the United States. *N Engl J Med* 2007; 357: 762–774.
30. Mallipattu SK, Salem F, Wyatt CM. The changing epidemiology of HIV-related chronic kidney disease in the era of antiretroviral therapy. *Kidney Int* 2014 Feb 26. doi: 10.1038/ki.2014.44.
31. Margolick J, Li X, Detels R, et al. *Earlier occurrence of the frailty phenotype in HIV+ men than in HIV-men: MACS*. Program and abstracts of the 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 27–March 2, 2011; Boston, MA. Abstr. 794.
32. Mocroft A, Ryom L, Begovac J, Monforte AD, Vassilenko A, Gatell J, Florence E, Ormaasen V, Kirk O, Lundgren JD; for EuroSIDA in EuroCOORDAIDS. Deteriorating renal function and clinical outcomes in HIV-positive persons. *AIDS* 2014 Mar 13; 28(5): 727–737. doi: 10.1097/QAD.0000000000000134.
33. Monsuez J-J, Charniot JC, Escaut L, et al. HIV-associated Vascular Diseases: structural and functional changes, clinical implications. *Int J Cardiol* 2009; 133: 293–306.
34. Norman SP, Kommareddi M, Kaul DR. Update on kidney transplantation in HIV-infected recipients. *AIDS Rev* 2012 Jul–Sep; 14(3): 195–207.
35. Rodriguez-Penney AT, et al. Co-morbidities in persons infected with HIV: increased burden with older age and negative effects on health-related quality of life. *AIDS Patient Care STDS* 2013 Jan; 27(1): 5–16. doi: 10.1089/apc.2012.0329.
36. Ross MJ. Advances in the pathogenesis of HIV-associated kidney diseases. *Kidney Int* 2014 May 14. doi: 10.1038/ki.2014.167.
37. Scarpino M, Pinzone MR, Di Rosa M, et al. Kidney disease in HIV-infected patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013 Oct; 17(19): 2660–2667. Review.
38. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013 24; 62(25 Suppl.): D34–D41.
39. Sullivan AK, et al. Feasibility and effectiveness of indicator condition-guided testing for HIV: results from HIDES I (HIV indicator diseases across Europe study). *PLoS One* 2013; 8(1): e52845. doi: 10.1371/journal.pone.0052845. Epub 2013 Jan 15.
40. Tan IL, McArthur JC. HIV-associated neurological disorders: a guide to pharmacotherapy. *CNS Drugs* 2012 Feb 1; 26(2): 123–134. doi: 10.2165/11597770-000000000-00000.
41. The HIV and Aging Consensus Project. *Recommended treatment strategies for clinicians managing older patients with HIV*. American Academy of HIV Medicine, AIDS Community Research Initiative of America, American Geriatrics Society. <http://aahivm.org>.
42. Tuyama AC, Hong F, Saiman Y, et al. Human immunodeficiency virus (HIV)-1 infects human hepatic stellate cells and promotes collagen I and monocyte chemoattractant protein-1 expression: implications for the pathogenesis of HIV/hepatitis C virus-induced liver fibrosis. *Hepatology* 2010; 52(2): 612–622.
43. Valcour VG. HIV, aging and cognition. *Top Antivir Med* 2013 Jul–Aug; 21(3): 119–123.
44. Weiskopf D, Weinberger B, Grubeck-Loebenstien B. The aging of the immune system. *Transplant International* 2009; 22: 1041–1050.

45. Welch K, Morse A. Predictors of survival in older men with AIDS. *Geriatr Nurs* 2002; 23: 62–68.
46. Zasady opieki nad osobami zakażonymi HIV. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS 2014. Warszawa–Wrocław 2014.

Zmiany w jamie ustnej w przebiegu infekcji HIV i jej leczenia

Tomasz Konopka

Wstęp

Zmiany w jamie ustnej u osób zarażonych wirusem HIV są częste, mogą występować we wszystkich fazach zakażenia, poza pierwszą, i w niektórych przypadkach mogą być pierwszym jego objawem klinicznym. W badaniach osób dorosłych z lat od 2006 do 2012 r. częstość ich występowania wahała się od 5,5% opisywanych w Brazylii do 74,5% w Iranie i 86,1% w Chinach. Wraz z progresją zakażenia HIV i pogarszaniem się stanu układu immunologicznego spektrum tych zmian się poszerza, wpływając w istotny sposób na jakość życia. Wiele z nich ma znaczenie diagnostyczne i prognostyczne. Obecność jednej z nich lub koincydencja kilku nakazują uwzględnienie w diagnostyce różnicowej zmian w jamie ustnej, także zakażenia HIV. Spektrum rozpoznań i objawów klinicznych w jamie ustnej znacząco różni się w nabytym zakażeniu HIV u osób dorosłych a wrodzonym występującym u dzieci. Po wprowadzeniu skojarzonej terapii antyretrowirusowej (cART) częstość występowania, a także obraz kliniczny tych zmian znacząco się zmienił, co obserwowane jest szczególnie w krajach rozwiniętych. Jednocześnie w następstwie rozwoju zespołu rekonstrukcji immunologicznej oraz w wyniku niepożądanego działania leków antyretrowirusowych symptomatologia zakażenia HIV w jamie ustnej także się zmieniła.

Symptomatologia infekcji HIV u dorosłych

Ostatnie dwie klasyfikacje zmian występujących w jamie ustnej u osób dorosłych zakażonych HIV to poprawiona w 2002 r. klasyfikacja EC-Clearinghouse (tab. 1) oraz WHO z 2007 r. (tab. 2).

Kandydoza jamy ustnej

To najczęstsza choroba błony śluzowej jamy ustnej stwierdzana u zakażonych HIV z krajów rozwiniętych i rozwijających się. Najczęściej jest ona wywoływana przez *Candida albicans*, ale opisywano również zakażenia spowodowane przez

Tabela 1. Klasyfikacja zmian w jamie ustnej w przebiegu HIV u dorosłych według EC-Clearinghouse

Zmiany najbardziej znacząco związane z HIV	Zmiany mniej znacząco związane z HIV	Zmiany występujące w HIV
Kandydoza jamy ustnej • rzekomobłoniasta • rumieniowa • kątowe zapalenie ust	Zakażenia bakteryjne • <i>Mycobacterium avium</i> • <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Zakażenia bakteryjne • <i>Actinomyces israelii</i> • <i>Escherichia coli</i> • <i>Klebsiella pneumonia</i>
Leukoplakia włochata	Plamy melanotyczne	Choroba kociego pazura
Mięsak Kaposiego	Wrzodzące zapalenie jamy ustnej	Reakcje polekowe • wrzodzące • rumień wielopostaciowy • liszajowe • toksyczna nekroliza
Chłoniak nieziarniczy	Objawy ze strony ślinianek • kserostomia prawdziwa • powiększenie przyusznicy	Naczyniakowatość bakteryjna
Periodontopatie • liniowy rumień dziąsłowy • wrzodzące zapalenie dziąsła • wrzodzące zapalenie przyzębia	Małopłytkowość samoistna	Zakażenia grzybicze inne niż kandydoza • <i>Cryptococcus neoformans</i> • <i>Geotrichum candidum</i> • <i>Histoplasma capsulatum</i> • <i>Mucoraceae</i> sp. • <i>Aspergillus flavus</i>
	Nieswoiste owrzodzenia	Zaburzenia neurologiczne • porażenie n. twarzowego • neuralgia n. trójdzielnego
	Zakażenia wirusowe • wirusem z grupy <i>Herpes</i> • wirusem z grupy brodawczaka ludzkiego	Zakażenia wirusowe • mięczak zakaźny

Tabela 2. Klasyfikacja zmian w jamie ustnej w przebiegu HIV u dorosłych według WHO

Stopień kliniczny	Rozpoznanie
Pierwszy	–
Drugi	kątowe zapalenie ust, nawracające nieswoiste owrzodzenia
Trzeci	kandydoza, leukoplakia włochata, wrzodzące zapalenie dziąsła lub przyzębia
Czwarty – AIDS	mięsak Kaposiego, chłoniak nieziarniczy, zakażenie wirusem <i>Herpes simplex</i>

C. glabrata i *C. dubliniensis*. Najczęstszą z kolei odmianą kliniczną kandydozy jest postać rzekomobłoniasta (od 55,8 do 69,7%), następnie rumieniowa (od 25,7% do 50%) i kątowe zapalenie ust (od 13,7 do 27,1%). Postać rzekomobłoniasta polega na występowaniu na błonie śluzowej białawych lub kremowych wykwitów kożuchowatych (fot. 1), które można usunąć, ale pozostawiają wówczas rumieniowe lub krwawiące podłoże. Zmiany te mogą występować w całej jamie ustnej i rozprzestrzeniać się na górne drogi oddechowe lub przełyk. Z kolei w odmianie rumieniowej dochodzi do żywoczerwonych i bolesnych plam spowodowanych ścięnczeniem nabłonka lub zanikiem brodawek języka (fot. 2). Czasami zakażenie w dość typowy sposób obejmuje podniebienie twarde i pojawia się w miejscu kontaktu powierzchni grzbietowej języka z podniebieniem, tworząc tam czerwone i bolesne plamy. Kątowe zapalenie ust związane z kandydozą początkowo charakteryzuje obecność bolesnych (szczególnie podczas otwierania ust) czerwonych pękających plam występujących z reguły obustronnie w kątach ust (fot. 3). W późniejszej fazie mogą występować nadżerki, rozpadliny, łuski i strupy.



Fotografia 1. Kandydoza rzekomobłoniasta u pacjenta z HIV

Dzięki uprzejmości dr n. med. O. Androsz-Kowalskiej z Zakładu Chorób Błony Śluzowej i Przyzębia UM w Warszawie.



Fotografia 2. Kandydoza rumieniowa u pacjenta z HIV

Dzięki uprzejmości dr n. med. O. Androsz-Kowalskiej z Zakładu Chorób Błony Śluzowej i Przyzębia UM w Warszawie.



Fotografia 3. Zapalenie kątów ust u dziecka z HIV

Materiał własny.

Zarówno występowanie postaci rzekomobłoniastej, jak i rumieniowej koreluje istotnie z liczbą limfocytów T CD4⁺ poniżej 200/μl i wysoką wiremią HIV. Szczególnie dotyczy to odmiany rzekomobłoniastej, której występowanie oszacowano jako 18,6 razy częstsze niż w przypadku pacjenta z liczbą limfocytów T CD4⁺ powyżej 200/μl. Spośród innych czynników usposabiających do występowania kandydozy jamy ustnej u zakażonych HIV są: najczęściej wiek poniżej 35 lat, dożylna narkomania, częsta antybiotykoterapia ogólna, kserostomia oraz nikotynizm.

Miejscowe leczenie kandydozy u pacjentów z HIV jest tylko wspomagające. W przynajmniej 14-dniowym leczeniu wykorzystywany bywa mikonazol (żel stomatologiczny), itraconazol w zawieszynie (10 mg/10 ml) lub nystatyna w zawieszynie (500 000 j.m.) podawana ze związkami fluoru (profilaktyka próchnicy zębów). Dostunnie stosowany jest flukonazol (100 mg 2 razy dziennie przez 14 dni), worykonazol (200 mg 2 razy dziennie przez 14 dni) lub posakonazol (100 mg 1 raz dziennie przez 14 dni). W przypadku coraz częściej opisywanej oporności grzybów z rodzaju *Candida* na azole rekomendowana jest anidulafungina (100 mg) podawana dożylnie.

Leukoplakia włochata

Leukoplakia włochata jest kliniczną manifestacją infekcji wirusem Epsteina-Barr (EBV). Bezobjawowe zmiany występują jednostronnie lub obustronnie na bokach języka (czasami powiększają się na powierzchnie grzbietową i dolną języka) w postaci nierównych białych lub szarawych plam o skośnym pofałdowaniu (fot. 4) zwykle o słabo zaznaczonych granicach. Wykwity te nie dają się mechanicznie oddzielić od podłoża. W przeciwieństwie do klasycznej leukoplakii jamy ustnej, leukoplakia włochata nie jest zmianą przednowotworową. Z reguły wystarczająca bywa diagnostyka kliniczna, tylko niekiedy wykorzystuje się metody molekularne (hybrydyzację *in situ* lub PCR w czasie rzeczywistym dla uwidocznienia wirusów EB we wnętrzu jąder balonowatych komórek) lub serologiczne.



Fotografia 4. Leukoplakia włochata języka u pacjenta z HIV

Materiał własny.

Zależność występowania leukoplakii włochatej od zakresu wartości liczby limfocytów T CD4⁺ i wirerii HIV jest kontrowersyjna. Spośród wszystkich rozważanych koincydencji zmian w jamie ustnej najwyższym prawdopodobieństwem istnienia zakażenia HIV charakteryzowało się współwystępowanie leukoplakii włochatej języka i kandydozy rzekomobłoniastej w całej jamie ustnej. Leukoplakia włochata języka może być wczesną chorobą wskaźnikową niezdiagnozowanego zakażenia HIV oraz związaną z lekoopornością i brakiem adherencji ze strony leczonych. Innymi czynnikami predysponującymi do występowania leukoplakii włochatej języka są: płeć męska, homoseksualizm i brak terapii lub nieprawidłowo realizowane protokoły cART.

Ponieważ leukoplakia włochata nie daje dolegliwości, nie jest zmianą przednowotworową i szybko ustępuje po cART, najczęściej nie wymaga leczenia. Jeżeli istnieje taka konieczność, to stosuje się leczenie tylko miejscowe, podając 25% roztwór podofilny lub 1% pencyklowir.

Mięsak Kaposiego

Jest to wieloogniskowy nowotwór złośliwy o zróżnicowanym przebiegu klinicznym, wywodzący się ze śródbłonna naczyń krwionośnych i limfatycznych. Najczęściej występuje postać skórna lub trzewna (płuca, przewód pokarmowy). Może dotyczyć również jamy ustnej, ale w ostatniej dekadzie obserwowano znaczący spadek jego tam występowania, co jest związane z efektywną cART. Nowotwór ten jest wywołwany przez HHV-8 (tzw. γ 2-herpes wirus), który najczęściej przenoszony jest drogą kontaktów seksualnych (transmisja ustno-genitalna) lub przez krew ewentualnie ślinę. W jamie ustnej może występować wszędzie, najczęściej lokalizuje się na granicy podniebienia miękkiego i twardego, a także na podniebieniu twardym, w okolicy przebiegu tętnicy podniebiennej oraz na dziąśle w przednim odcinku szczęki. Tylko bardzo rzadko można go spotkać w dnie jamy ustnej oraz na bocznych powierzchniach języka. Początkowo ma postać bezobjawowej, pojedynczej lub mnogiej czerwonej (fot. 5), purpurowej lub fioletowo-niebieskawej plamy będącej konsekwencją neowaskularyzacji nowotworowej (zmiana ciemnieje im dłużej się utrzymuje). Plama się powiększa, a następnie zmiana staje się egzofityczna i przechodzi w postać grudkową lub guzkową, która się rozpada, ewoluując w kierunku bolesnego, powiększającego się i niszczącego okoliczne tkanki owrzodzenia. W tym stadium może dochodzić do wielu powikłań, np. krwawienia po urazie, wtórnego nadkażenia bakteryjnego lub grzybiczego, a nawet zniszczenia kości wyrostka zębodołowego, jeżeli nowotwór pierwotnie rozwijał się w dziąśle. W diagnostyce niezbędne i rozstrzygające jest pobranie materiału do badania histopatologicznego.

Wcześniej mięsak Kaposiego w jamie ustnej był uważany za zmianę ściśle związaną z AIDS. Bardziej współczesne obserwacje nie zawsze to potwierdzają. W przebiegu AIDS mięsaka Kaposiego najczęściej spotyka się w wieku pomiędzy 30. a 39. rokiem życia u płci męskiej i wśród homoseksualistów.



Fotografia 5. Mięsak Kaposiego u pacjenta z HIV

Dzięki uprzejmości dr n. med. O. Androsz-Kowalskiej z Zakładu Chorób Błony Śluzowej i Przyzębia UM w Warszawie.

Najlepszą profilaktyką mięsaka Kaposiego w jamie ustnej u pacjentów zakażonych HIV jest cART.

Chłoniak nieziarniczy

Drugim, co do częstości występowania, nowotworem w przebiegu zakażenia HIV są chłoniaki nieziarnicze, a spośród nich: rozlany chłoniak z dużych komórek B, chłoniak plazmablastyczny, chłoniak Burkitta i chłoniak ośrodkowego układu nerwowego. Chłoniaki w jamie ustnej mogą być ogniskami pierwotnymi lub być wyrazem zaawansowania i rozsiewu choroby. Przyjmują postać elastycznych i szybko rosnących guzów, niekiedy lekko czerwonych, bez lub z owrzodzeniem. Początkowo zmiany są bezobjawowe, później pojawiają się bóle, szczególnie silne w przypadku nacieczenia nerwów obwodowych i destrukcji tkanki kostnej. Zmiany te najczęściej występują w tylnej części podniebienia twardego, na dziąsła oraz na błonie śluzowej policzków. W jednej trzeciej przypadków występują objawy systemowe: uogólnione, powiększenie węzłów chłonnych, gorączka, utrata masy ciała oraz powiększenie wątroby i śledziony. W diagnostyce niezbędne i rozstrzygające jest pobranie materiału do badania histopatologicznego, immunohistochemicznego oraz do badań molekularnych.

Periodontopatie

Symptomatologia periodontologiczna zakażenia HIV obejmuje dwa rodzaje zmian dotyczących wyłącznie dziąsła–liniowy rumień dziąsła (ang. *linear gingival erythema*, LGE) oraz wrzodziejące zapalenie dziąsła (ang. *necrotizing ulcerative gingivitis*, NUG), a także zmiany dotyczące całego aparatu zawieszeniowego zę-

bów jako wrzodziejące zapalenie przyzębia (ang. *necrotizing ulcerative periodontitis*, NUP). LGE związany jest z poddziąsłową obecnością grzybów z rodziny *Candida*. Klinicznie cechuje go rumieniowe zapalenie brzegu dziąsła (zawsze w zakresie zębów przednich, czasami również bocznych), któremu z reguły towarzyszą złogi płytki nazębnej (fot. 6) lub nawet kamienia naddziąsłowego. Z kolei w NUG dochodzi do inwazji dziąsła przez saprofitujące w jamie ustnej pałeczki o kształcie wrzeciona *Fusobacterium* sp., krętki (*Treponema: vincenti, orale i denticola*) i pałeczki z rodzaju *Selenomonas* sp. Powoduje to charakterystyczny obraz miejscowego zapalenia dziąseł z martwiczym rozpadem szczytu brodawek międzyzębowych (fot. 7), czemu towarzyszy silny ból i słodkawy nieprzyjemny zapach z ust (*foetor ex ore*). Dochodzi również do ostrego odczynu ze strony okolicznych węzłów chłonnych, ślinotoku i podwyższonej temperatury ciała. Następstwem nieleczzonego lub źle lezonego NUG jest ubytek brodawek międzyzębowych, tzw. czarne trójkąty, lub odwrócenie konfiguracji dziąsła w postaci kraterów międzyzębowych, recesje dziąsła i rozwój martwiczego zapalenie przyzębia. Kontrowersyjna jest nadal kwestia specyfiki mikrobiota kieszonek przyzębnych w zapaleniu przyzębia u zakażonych HIV. Większość badań wskazuje na brak swoistego biofilmu bakteryjnego w tych przypadkach i występowanie klasycznych periopatogenów, np. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema forsythia*, *Prevotella intermedia*. Natomiast w NUP dochodzi do martwiczego ubytku dziąsła (w najcięższych przypadkach z sekwestracją kostną), powstania kieszonek przyzębnych, utraty przyczepu łącznotkankowego, resorpcji kości wyrostka zębodołowego oraz narastającej ruchomości zębów. Diagnostyka polega na bezinwazyjnym badaniu periodontologicznym, niekiedy wykonuje się badania mikrobiologiczne z kieszonek dziąsłowych (najlepiej z wykorzystaniem wysokoczułych metod molekularnych) lub mykologiczne i ocenę oporności wyizolowanych organizmów.



Fotografia 6. Liniowy rumień dziąsła w uzębieniu resztkowym pacjenta z HIV

Materiał własny.



Fotografia 7. Typowy obraz wrzodziejącego zapalenia dziąseł

Ze zbiorów Zakładu Periodontologii
i Chorób Błony Śluzowej Jamy Ustnej
UM w Łodzi.

Występowanie LGE, NUG i NUP ma niską czułość jako choroba wskaźnikowa dla zakażenia HIV, ich swoistość jest natomiast wysoka. Obecnie periodontopatie te występują zasadniczo u pacjentów z HIV w krajach rozwijających się, przy czym nawet tam związek tych zmian periodontologicznych z zakażeniem HIV jest współcześnie kontrowersyjny. Należy uwzględnić też współoddziaływanie takich czynników ryzyka periodontopatii, jak: zła higiena jamy ustnej, nikotynizm, uwarunkowania socjalno-ekonomiczne i stres, które mogą być klasycznymi czynnikami zakłócającymi te obserwacje. cART także drastycznie zmniejszył częstość występowania tych periodontopatii.

Leczenie LGE polega na poprawie higieny jamy ustnej, usunięciu złogów nazębnych i miejscowym zastosowaniu antyseptyków (0,2% chlorheksydyna lub 0,5% jodopowidon). W przypadku NUG i NUP, oprócz klasycznego mechanicznego leczenia periodontologicznego, konieczne jest ogólne podawanie chemioterapeutyków (w NUG metronidazolu 250 mg 3 razy dziennie przez 7 dni, w NUP stosuje się połączenia amoksycyliny z metronidazolem po 500 mg 3 razy dziennie przez 7 dni lub cyprofloksacyny z metronidazolem po 500 mg 2 razy dziennie przez 8 dni).

Nieswoiste owrzodzenia

Są objawem mniej znacząco związanym z infekcją HIV (grupa 2). Nie do końca ustalono kryteria diagnostyczne dla tego objawu. Zalicza się tutaj idiopatyczne nadżerki lub owrzodzenia przypominające afty małe Mikulicza lub afty duże Suttona. Mogą to być również nieswoiste owrzodzenia pochodzenia polekowego. W przypadku płytszych białawo-żółtawych zmian nadżerkowych otoczonych rąbkami zapalnym z reguły jest ich kilka, występują na błonie śluzowej nierogowaczącej (błona śluzowa policzków, warg, dna jamy ustnej), a ich średnica wynosi od 2 do 5 mm. Częściej pojedyncze owrzodzenia (fot. 8) mogą występować w całej jamie ustnej i wówczas mają średnicę ponad 5 mm, są bardzo bolesne, a okres gojenia trwa ponad dwa tygodnie i z reguły kończy się bliznowaceniem. Zmiany te najczęściej mają charakter nawrotowy i mogą występować już w drugim stadium klinicznym zakażenia HIV. W przypadku owrzodzeń konieczne jest badanie histopatologiczne w celu wykluczenia zmian nowotworowych i swoistych (gruźlica, kiła). Konieczne są także rutynowe badania w kierunku zaburzeń hematologicznych, gastroenteropatii, nadwrażliwości na gluten i inne alergeny pokarmowe. Objawy te cechuje bardzo niska czułość jako markera diagnostycznego seropozytywności HIV.

Leczenie jest wyłącznie objawowe i najczęściej nie przerywa nawrotowości zmian. Poprawę kliniczną można uzyskać w przypadku mniejszych zmian nadżerkowych stosując miejscowo antyseptyki (np. 1% chlorheksydynę w żelu) lub preparaty steroidowe (klobetazol, betametazon, triamcynolon). W większych owrzodzeniach stosuje się też miejscowo steroidy (najlepiej w postaci adhezyjnej, niekiedy w postaci iniekcji do zmiany) i leki przeciwbólowe (np. beznydamina, lidoka-

ina). W owrzodzeniach nie gojących się po zastosowaniu leków miejscowych można rozważać ogólne podawanie steroidów (np. prednizon) lub immunomodulatorów (np. talidomid).



Fotografia 8. Nieswoiste owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej

Materiał własny.

Zakażenia wirusowe

Zakażenia jamy ustnej wirusami z grupy *Herpes* w przebiegu HIV/AIDS u osób dorosłych są wynikiem reaktywacji HHV z ich rezerwuarów w gruczołach ślinowych, zwojach nerwowych i tkance limfatycznej z obszaru głowy i szyi. Są to zakażenia dość częste, chociaż ich występowanie w dobie cART, przynajmniej w krajach rozwiniętych, bardzo znacząco spadło. Zakażenie HHV-1 i rzadziej HHV-2 (także przenoszone drogą oralno-genitalną) wywołują opryszczkowe zapalenie jamy ustnej i opryszczkę wargową. W tym pierwszym przypadku na rogowaciejącej błonie śluzowej (podniebienie twarde, dziąsło i powierzchnia grzbietowa języka) dochodzi do powstania drobnych pęcherzyków, które następnie się zlewają i przechodzą w bolesne nadżerki z bardzo nieznaczną otoczką rumieniową. Niekiedy zmiany obejmują również błonę śluzową nierogowaciejącą. Wykwitom tym towarzyszy podwyższona temperatura ciała i ostry odczyn ze strony okolicznych węzłów chłonnych. Może również współwystępować opryszczka wargowa z typowymi wykwitami pęcherzykowymi przechodzącymi w strupy. Zmiany te nawracają. Do rozpoznania wystarczający jest najczęściej obraz kliniczny, tylko niekiedy konieczne jest badanie serologiczne czy pobranie płynu pęcherzykowego dla identyfikacji wirusa w badaniu PCR lub wymaz cytologiczny z dna pęcherza i poszukiwanie charakterystycznych komórek Tzancka. Leczenie opryszczkowego zapalenia jamy ustnej w przebiegu HIV wymaga doustnego podania acyklowiru (800 mg 4 razy dziennie przez 7 dni) lub walacyklowiru (500 mg 2 razy dziennie przez 7 dni) ewentualnie famcyklowiru (250 mg 3 razy dziennie przez 5 dni).

Inne rzadsze symptomy w jamie ustnej związane z zakażeniami wirusami *Herpes* u osób dorosłych z HIV to półpasiec dotyczący nerwu trójdzielnego wy-

wołany przez reaktywację wirusów HHV-3 ze zwojów czuciowych (jednostronne zmiany wrzodziejące na podniebieniu i w przedsionku szczęki lub na błonie śluzowej policzka i języka, niekiedy zmiany są obustronne), anginowy typ mononukleozy zakaźnej wywołanej przez HHV-4 (wybroczyny na podniebieniu miękkim towarzyszące zapaleniu gardła) oraz inkluzyjne zapalenie gruczołu ślinowego i owrzodzenia jamy ustnej wywołwane przez wirusa cytomegalii (HHV-5, CMV) w AIDS.

Obecnie obserwuje się wzrost częstości występowania zmian w jamie ustnej wywołanych przez wirusy brodawczaka ludzkiego (HPV). Występowanie w jamie ustnej osób z HIV seropozytywnych wirusów brodawczaka ludzkiego szacuje się na około 39% chorych (u osób zdrowych dochodzi maksymalnie do 20%). Typy HPV wskazują na oralno-genitalną drogę ich transmisji. W jamie ustnej dominują typy HPV niskiego ryzyka nowotworzenia (1, 6, 11, 13, 32, 74) w 65,4%, typy wysokiego ryzyka (16, 18, 31) występują od 4 do 11,5% zakażonych HIV. W jamie ustnej tych pacjentów mogą one bezobjawowo i bez charakterystycznej lokalizacji powodować: ogniskowe przerosty nabłonka jamy ustnej, znane jako choroba Hecka, mnogie niezapalne zmiany grudkowe błony śluzowej wywoływane przez HPV13 lub 32, brodawki zwykłe (pojedyncze lub mnogie grudki nabłonkowe w kolorze zdrowej błony śluzowej o nierównej powierzchni wywoływane przez HPV1, 2, 4, 7, 9, 10, 12, 41), brodawczaki płaskokomórkowe (uszypułowane i różowe, a w przypadku zrogowacenia – białawe guzki z mnogimi wyrostkami (fot. 9), indukowane przez HPV6, 7, 11, 16, 32) oraz kłykciny kończyste (od niewielkich nieuszypułowanych płaskich guzków włókniakopodobnych do kalaforowatych brodawek wywołanych przez HPV6, 11, rzadziej 18, 53, 58). Czynnikiem ryzyka tych zmian są: płeć męska, homoseksualizm, ryzykowne zachowania seksualne i seropozytywność HHV-2. Zmiany wywołane przez wirusy HPV w jamie ustnej (z wyjątkiem choroby Hecka) traktowane są jako zmiany przednowotworowe, natomiast zakażenia wirusami wysokiego ryzyka stwarzają możliwość rozwoju raków jamy ustnej i gardła. Leczenie wyłącznie chirurgiczne wraz z badaniem histopatologicznym. W przypadku choroby Hecka wystarczająca jest obserwacja.



Fotografia 9. Typowy obraz brodawczaka w jamie ustnej

Materiał własny.



Fotografia 10. Plama melanotyczna

Materiał własny.

Plamy melanotyczne

U osób z HIV częstym objawem szczególnie widocznym na błonie śluzowej policzków, na granicy czerwieni wargowej i na podniebieniu, są brązowe plamy, które powstają w następstwie zwiększenia produkcji melaniny przez melanocyty w warstwie podstawnej nabłonka. Etiologia nadmiernej pigmentacji w przebiegu infekcji HIV nie została jednoznacznie wyjaśniona. Rozważana jest nadmierna produkcja melaniny pod wpływem hormonu stymulującego melanocyty α na skutek dysregulacji wydzielania cytokin w infekcji HIV, niepożądane działanie leków stosowanych w cART i przeciwgrzybiczych, a także związek ze stanem funkcjonalnym nadnerczy. Zwykle dochodzi do powstania kilku plam barwnikowych w odcieniu od szarego do brązowo-czarnego (fot. 10), które są bezbolesne oraz nie zmieniają zbyt szybko barwy i kształtu. Diagnostyka jest oparta na obrazie klinicznym. Zmiany te wymagają jedynie obserwacji.

Objawy ze strony ślinianek

W zakażeniu HIV obserwuje się jednostronne lub obustronne bezbolesne powiększenie ślinianek przyusznych w połączeniu lub bez zmniejszenia wydzielania śliny (kserostomii). Etiologia tych zmian nie została do końca wyjaśniona, być może w mechanizmie patofizjologicznym rolę odgrywają dodatkowo czynniki infekcyjne, np. wirusy CMV, EBV, HHV-6 wraz z immunologicznymi i onkogennymi. Najczęściej dochodzi do miękkiego obustronnego obrzęku tych ślinianek w połączeniu z uogólnionym powiększeniem węzłów chłonnych, przetrwałą limfocytozą obwodowych limfocytów T CD8⁺ i nacieczeniem ślinianek przez te komórki. Rzadziej uogólniona limfadenopatia towarzyszy wielotorbielowatemu łagodnemu rozrostowi tkanki limfatycznej wewnątrz ślinianek (łagodny limfatyczno-nabłonkowy guz ślinianki, ang. *benign lymphoepithelial lesions*, BLLs), co prowadzi do upośledzenia drożności przewodów wyprowadzających. Niekiedy bezobjawowe powiększenie ślinianek może być objawem chłoniaka nieziarniczego. Diagnostyka wymaga wykonania szeregu badań ślinianek: ultrasonograficznego, tomograficznego, biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej z oceną histopatologiczną pobranego materiału podczas zabiegu chirurgicznego. Część przerostów ślinianek wycofuje się pod wpływem cART. W leczeniu wykorzystuje się steroidy, jak również metody chirurgiczne w połączeniu z radioterapią w zależności od wyniku histopatologicznego.

Innym częstym objawem w zakażeniu HIV związanym ze śliniankami jest zmniejszone wydzielanie śliny prowadzące nawet do braku śliny w jamie ustnej (kserostomii prawdziwej). Objaw suchości jamy ustnej opisywano nawet u 31% pacjentów z HIV. Jest on też wyrazem niepożądanego oddziaływania cART oraz innych leków wymagających zastosowania w infekcjach oportunistycznych i przyjmowanych leków antydepresyjnych. Kserostomia sprzyja rozwojowi próchnicy, kandy-

dozie, urazom mechanicznym błony śluzowej oraz zmianom związanym z użytkowaniem uzupełnień protetycznych. Rozpoznanie jest łatwe, ale może wymagać wykonania badania sialometrycznego. Leczenie jest objawowe – stosowane są różne substytuty śliny. Konieczna jest także profilaktyka fluorkowa próchnicy zębów oraz optymalizacja higieny jamy ustnej.

Inne zmiany występujące w jamie ustnej w przebiegu HIV

W AIDS **gruźlica wrzodziejąca** (najczęściej towarzysząca gruźlicy płuc) występuje głównie jako płytkie owrzodzenie o nieregularnych brzegach, rozwijające się najczęściej na języku lub błonie śluzowej warg. W gęstej wydzielinie pokrywającej zmianę znajdują się charakterystyczne żółtawe ziarnistości (Trélata). Podstawa owrzodzenia jest miękka i nienacieczona, cechuje go znaczna bolesność, węzły chłonne podżuchwowe są powiększone i twarde, brak tendencji do gojenia zmiany.

Kila pierwotna – objaw pierwotny powstaje w miejscu wnikięcia krętków. W jamie ustnej jest to najczęściej błona śluzowa warg, język i dziąsło; powstaje pojedyncze niebolesne owrzodzenie o gładkich brzegach i twardym niekiedy błyszczącym dnie. Węzły chłonne podżuchwowe ulegają powiększeniu, są twarde i niebolesne. Owrzodzenie goi się przez wiele tygodni bez pozostawienia blizny. Obecnie obserwuje się generalnie wzrost liczby przypadków kily w zakażeniu HIV.

Rozsiana histoplazmoza – wywołwana przez dimorficzne grzyby *Histoplasma capsulatum*. W AIDS w wielonarządowej postaci rozsianej w około 35–45% przypadków dochodzi również do zmian w jamie ustnej. Są one pojedyncze lub mnogie, przebiegają pod postacią bolesnych i niegojących się owrzodzeń o twardym dnie lub w postaci guzkowej lokalizującej się na powierzchni grzbietowej języka, dnie jamy ustnej i w przedsionku.

Małopłytkowość samoistna – występuje we wczesnym i ostrym zakażeniu HIV i w jamie ustnej, objawia się w formie punkcikowatych czerwonych wybroczyn, szczególnie widocznych w miejscu urazu mechanicznego, np. w przejściu podniebienia twardego w miękkie.

Symptomatologia infekcji HIV w jamie ustnej u dzieci

Spektrum zmian w jamie ustnej u dzieci HIV seropozytywnych dość znacząco różni się od spotykanego u dorosłych. W klasyfikacji EC-Clearinghouse dotyczącej dzieci wśród zmian w jamie ustnej najsilniej związanych z HIV, oprócz zakażeń grzybiczych z rodzaju *Candida*, znajdują się zakażenia wirusem opryszczki zwykłej, powiększenie ślinianek oraz nawrotowe wykwity aftopodobne, natomiast zmia-

ny nowotworowe w postaci mięsaka Kaposiego i chłoniaków nieziarniczych oraz leukoplakii włochatej dotyczą dzieci z zaawansowanym, bo 3. stopniem klinicznym rozwoju zakażenia i stadium AIDS. Dodatkowo u dzieci widoczne jest przesunięcie w kierunku wzrostu zakażeń HHV (ospa wietrzna i mononukleozą zakaźną) oraz HPV (brodawki zwykłe i brodawki płaskie). Natomiast klasyfikacja WHO wskazuje zmiany w jamie ustnej, które u dzieci mogą pojawiać się wcześniej. Już w 2. stopniu klinicznego zakażenia HIV należy zwrócić uwagę na liniowy rumień dziąseł, brodawki zwykłe i przetrwałe powiększenie ślinianek.

Klasyfikację tych zmian u dzieci zgodnie z modyfikacją podziału EC-Clearinghouse z 2002 r. oraz WHO z 2007 r. przedstawiają tabele 3 i 4.

Najczęstszą zmianą w jamie ustnej u dzieci z HIV jest kandydoza jamy ustnej. Najczęściej spotykana jest postać rzekomobłoniasta, natomiast postać rumieniowa charakteryzuje wcześniejsze stadia zakażenia HIV. Są także dowody na związek podziaśłowej kolonizacji *Candida* (*C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*) z liniowym rumieniem dziąsła i szczególnie częstą ich izolację u dzieci z liczbą limfocytów T CD4⁺ poniżej 200/μl. Warto mieć na uwadze, że u dzieci z AIDS może odgrywać znaczącą rolę w powstawaniu grzybic układowych *Penicillium marneffe*.

Pierwotne i wtórne opryszczkowe zapalenie jamy ustnej należą do częstych zmian spotykanych w jamy ustnej dzieci z HIV. W pierwotnym zakażeniu u dzieci zmiany występują w całej jamie ustnej (nie mają predylekcji do błony śluzowej rogowaciejącej, charakterystycznej dla nawrotowej postaci wtórnej), a ogólne objawy grypopodobne mogą być wyrażone bardziej zdecydowanie. Zmiany wywoływane przez HHV-1 u dzieci z HIV mają zawsze charakter nawrotowy i rozprzestrzeniają się w kierunku rejonów śluzówkowo-skórnych. U dzieci i młodzieży z HIV infekcje innymi wirusami HHV mogą także przybierać postać uogólnioną ospy wietrznej lub mononukleozy. W ospie wietrznej mogą występować zmiany w jamie ustnej w postaci wykwitów nadżerkowo-wrzedziejących, które nie lokalizują się na dziąsłach. Wpływ na powstawanie owrzodzeń aftopodobnych na błonie śluzowej dzieci z HIV ma koinfekcja CMV i EBV, podobnie jak współwystępowanie HSV-1 i CMV.

Symptomatologia HPV u dzieci i młodzieży z HIV polega na występowaniu głównie brodawek zwykłych lub płaskich.

Utrzymujące się powiększenie ślinianek przyusznych u dzieci i młodzieży może być pierwszym objawem zakażenia HIV związanym już z drugim stopniem klinicznym rozwoju zakażenia HIV według WHO. Objaw ten występował u dzieci z HIV w 19,6% w Tanzanii, gdzie był najczęstszym objawem w jamie ustnej i w 25% w Ugandzie. Ciekawym spostrzeżeniem etiopatogenetycznym jest obserwacja, że wraz z wprowadzeniem cART częstość powiększenia ślinianek wzrosła ponad dwukrotnie. W etiologii tych zmian nie wyklucza się współuczestnictwa występowania wirusów HHV, na co wskazują badania *in vitro*. Objaw ten współwystępuje często z uogólnionym powiększeniem węzłów chłonnych oraz hepatosplenomegalią.

Tabela 3. Klasyfikacja zmian w jamie ustnej w przebiegu HIV u dzieci według EC-Cleringhouse

Zmiany najbardziej znacząco związane z HIV	Zmiany mniej znacząco związane z HIV	Zmiany występujące w HIV
Kandydoza jamy ustnej • rzekomoblioniasta • rumieniowa • kątowe zapalenie ust	Łojotokowe zapalenie skóry	Nowotwory • mięsak Kaposiego • chłoniak nieziarniczy
Zakażenie wirusem <i>Herpes simplex</i>	Martwiczno-wrzodziejące zapalenie jamy ustnej	Leukoplakia włochata
Liniowy rumień dziąsłowy	Periodontopatie • wrzodziejące zapalenie dziąseł • wrzodziejące zapalenie przyzębia	Owrzodzenia gruzlicze
Powiększenie przyusznic	Zakażenia wirusowe • ospa wietrzna • mononukleozą zakaźną • HPV • mięczak zakaźny	
Nawrotowe wykwity aftopodobne • małe • duże • opryszczkopodobne	Kserostomia	

Tabela 4. Klasyfikacja zmian w jamie ustnej w przebiegu HIV u dzieci według WHO

Stopień kliniczny	Rozpoznanie
Pierwszy	–
Drugi	kątowe zapalenie ust, liniowy rumień dziąsłowy, brodawki zwykłe, nawrotowe wykwity aftopodobne, przetrwałe powiększenie przyusznic
Trzeci	kandydoza, leukoplakia włochata, wrzodziejące zapalenie dziąseł lub przyzębia
Czwarty – AIDS	mięsak Kaposiego, chłoniak nieziarniczy, zakażenie wirusem <i>Herpes simplex</i>

Periodontopatie u dzieci i młodzieży z HIV przebiegają z reguły pod postacią zapaleń dziąseł (liniowy rumień dziąsłowy, zapalenie dziąseł związane z płytką nazębną i wrzodziejące zapalenie dziąsła). Rozwijają się praktycznie wraz z pojawieniem się zębów mlecznych, a później stałych. Najczęściej przybierają postać uogólnioną z zajęciem dziąseł w szczęcie i zuchwie. Nie mają tendencji do szybkiego przechożenia w zapalenie przyzębia, co jest charakterystyczne dla osób dorosłych z HIV.

Występują głównie wśród dzieci z krajów rozwijających się i w dużym stopniu zależą od złej higieny jamy ustnej i czynników socjalno-ekonomicznych, np. niedożywienia. Natomiast wrzodziejące zapalenie przyzębia u dzieci jest rzadkie i występuje częściej u młodzieży.

Obrazu zmian w jamie ustnej dzieci żyjących z HIV dopełnia częstsze występowanie próchnicy zębów mlecznych i stałych, niekiedy próchnica kwitnąca (*rampant caries*). Nie jest to bezpośrednio związane z chorobą podstawową, lecz w części zakażonych ze złą higieną jamy ustnej, czynnikami socjalno-ekonomicznymi, częstym stosowaniem leków bogatych w sacharozę (np. zydowudyna), nadmierną podażą węglowodanów i kserostomią.

Zmiany polekowe w jamie ustnej w infekcji HIV

Bezdiskusyjnym faktem jest, że cART przyniosło bardzo znaczące zmniejszenie występowania objawów w jamie ustnej związanych z HIV/AIDS. Już wczesne obserwacje kliniczne po wdrożeniu tego leczenia pokazały, że trójklewa terapia redukowała znacząco występowanie kandydozy rzekomobłoniastej i rumieniowej, leukoplakii włochatej i wrzodziejącego zapalenia dziąseł. Bardziej współczesne badania pokazują, że długoterminowa (powyżej 3 lat) cART może całkowicie zapobiegać powstawaniu wszystkich odmian klinicznych kandydozy w jamie ustnej i linowego rumienia dziąsłowego, a także NUG i NUP. Leczenie antyretrowirusowe całkowicie zmieniło częstość występowania tzw. chorób wskaźnikowych w jamie ustnej, ich ciężkość i przebieg, poprawiając tym samym jakość życia zakażonych HIV, ale jednocześnie stworzyło ryzyko działań niepożądanych związanych z długoterminową cART. Działania te mogą również dotyczyć jamy ustnej.

Działania niepożądane cART w jamie ustnej

Do najczęstszych objawów związanych z cART należą melanotyczne przebarwienia błony śluzowej jamy ustnej, które wywołuje najczęściej zydowudyna, ale też, choć rzadziej, inhibitory proteazy (PIs), np. indynawir.

Innym częstym objawem jest suchość jamy ustnej (NRTIs – dydanozyna, lamiwudyna; NNRTIs – delawirdyna, etrawiryna; PIs – indynawir, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir). Badania sialometryczne potwierdziły, że długotrwała cART istotnie obniża wydzielanie śliny spoczynkowej i stymulowanej. Ryzyko kserostomii wzrasta w przypadku przerwania leczenia lub wyłączenia składowych terapii. Inhibitory proteazy wywołują zespół obwodowej lipodystrofii, czego wyrazem może być również odkładanie się tłuszczu w śliniankach przyusznych, postępujące ich zwyrodnienie tłuszczowe i powiększanie. Inne działania niepożądane PIs to parestezje twarzy (fosamprenawir, rytonawir), zapalenie czerwieni warg (indynawir) i zaburzenia smaku (indynawir, rytonawir).

Pochodzenia polekowego mogą być również zmiany wrzodzące błony śluzowej jamy ustnej występujące podczas cART w zakażeniu HIV. Właściwości takie mają następujące leki antyretrowirusowe: NRTIs (zydowudyna, lamiwudyna), NNRTIs (newirapina, delawirdyna), PIs (nelfinawir).

Ciężkim objawem niepożądanym będącym formą reakcji alergicznej na cART jest zespół Stevensa-Johnsona mogący przechodzić w toksyczną nekrolizę naskórka. Zespół Stevensa-Johnsona daje dość charakterystyczne zmiany na wargach (krwotoczne strupy) i na błonie śluzowej – *enanthema* polimorficzna (plamy rumieniowe, pęcherze przechodzące szybko w nadżerki) w połączeniu z zapaleniem spojówek, błony śluzowej cewki moczowej i objawami ogólnymi. Zmiany takie mogą występować po: NRTIs (zydowudyna, dydanozyna, abakawir), NNRTIs (newirapina, efawirenz, delawirdyna, etrawiryna) i PIs (indynawir, sakwinawir, darunawir). Najczęściej zmiany tego typu były obserwowane po newirapinie, której nietolerancję wiąże się z allelem HLA-DRB1*01.

Zespoły rekonstrukcji immunologicznej (IRS)

U niektórych pacjentów otrzymujących cART realny wzrost liczby limfocytów T CD4⁺ i spadek do poziomu niewykrywalnego wirerii HIV powodował paradoksalnie wystąpienie objawów klinicznych i chorób wskaźnikowych oraz innych niezwiązanych z AIDS (np. oportunistycznych infekcji, nowotworowych lub autoimmunologicznych), które nie zależały od toksyczności używanych leków czy interakcji lekowych. Występujące zespoły (IRS) cechowała bardzo bogata symptomatologia kliniczna, która również dotyczy jamy ustnej. Najwięcej przypadków pojawienia się choroby wskaźnikowej AIDS związanej z prawidłowo prowadzoną cART opisano dla mięsaka Kaposiego, który rozwija się 8–12 tygodni po rozpoczęciu cART, szczególnie u osób młodych, u których cART wdrożono przy liczbie limfocytów T CD4⁺ poniżej 100/μl. Opisywano również wzrost występowania w jamie ustnej brodawek zwykłych u dzieci, a u dorosłych kłykcin kończystych oraz także brodawek zwykłych, które się rozwinęły kilka miesięcy po wdrożeniu cART, co tylko po części traktowano jako objaw IRS. Wzrost tych infekcji HPV wystąpił przy redukcji wirerii i z jednoczesnym wzrostem liczby limfocytów T CD4⁺, co było dowodem skutecznej terapii. Nie można wykluczyć, że nastąpiło to w efekcie nadmiernej reprezentacji antygenów HPV przez komórki Langerhansa w błonie śluzowej jamy ustnej przy jednocześnie niedostatecznej sprawności funkcjonalnej odpowiedniej liczby odbudowanych komórek T CD4⁺. Niektóre przypadki półpaśca dotyczące twarzoczaszki występujące kilka tygodni po rozpoczęciu skutecznej cART także wiązano z IRS. Wielu z pacjentów miało dość nietypowy przebieg półpaśca. Zmiany wyrażały się zajęciem kilku dermatomów skórnych, obwodowym porażeniem nerwów i ostrą martwicą siatkówki.

Do zespołów dotyczących jamy ustnej u zakażonych HIV wiązanych z IRS zaliczono powiększenie ślinianek przyusznych, które następowało 3 miesiące po rozpoczęciu cART, zakażenie HHV-1 pojawiające się 2–3 tygodnie po wdrożeniu cART oraz chłoniaki nieziarnicze.

Podsumowanie

Błona śluzowa jamy ustnej może być miejscem zarówno chorób infekcyjnych oraz nowotworowych związanych z zakażeniem HIV, jak też z jego leczeniem. Jama ustna *per se* może być także źródłem zagrożeń dla zdrowia ogólnego tych pacjentów. Spektrum obrazów klinicznych i związanych z nimi dolegliwości rzeczywistych i subiektywnych jest bardzo szeroki. Dlatego poradnictwo i metodyczna opieka stomatologiczna nad tymi pacjentami powinna być częścią kompleksowego leczenia pacjentów z HIV/AIDS.

Piśmiennictwo

1. Anaya-Saavedra G, Flores-Moreno B, Garcia-Carrancá A, et al. HPV oral lesions in HIV-infected patients: the impact of long-term HAART. *J Oral Pathol Med* 2013; 42: 443–449.
2. Bhayet A, Yengopal V, Rudolph M. Predictive value of group I oral lesions for HIV infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010; 109: 720–723.
3. Bodhade A, Ganvir S, Hazarey VK. Oral manifestations of HIV infection and their correlation with CD4 count. *J Oral Sci* 2011; 53: 203–211.
4. Dos Santos Pinheiro R, Tenorio Franca T, Beder Ribeiro CM, et al. Oral manifestations in human immunodeficiency virus infected children in highly active antiretroviral therapy era. *J Oral Pathol Med* 2009; 38: 613–622.
5. Flint S, Glick M, Patton L, et al. Consensus guidelines on quantifying HIV related oral mucosal disease. *Oral Dis* 2002; 8(Suppl. 2): 115–119.
6. Gonçalves LS, Lopo Gonçalves BM, Vascocellos Fontes T. Periodontal disease in HIV-infected adults in the HAART era: clinical, immunological, and microbiological aspects. *Arch Oral Biol* 2013; 58: 1385–1396.
7. Hamza O, Matee M, Simon E, et al. Oral manifestations of HIV infection in children and adults receiving highly active anti-retroviral therapy [HAART] in Dar es Salaam, Tanzania. *BMC Oral Health* 2006; 6: 6–12.
8. Kuteyi T, Okwundu CI. Topical treatments for HIV-related oral ulcers (review). *The Cochrane Library* 2012; Issue 1: 1–23. doi:10.1002/14651858.CD007975.pub2.
9. Leao JC, Ribeiro CMB, Carvalho AAT, et al. Oral complications of HIV disease. *Clinics* 2009; 64: 459–470.
10. Mataftsi M, Skoura L, Sakellari D. HIV-infection and periodontal diseases: an overview of the post-HAART era. *Oral Dis* 2010. doi:10.1111/j.1601-0825.2010.01727.x.
11. Nittayananta W, Talungchit S, Jaruratanasirikul S, et al. Effects of long-term use of HAART on oral health status of HIV-infected subjects. *J Oral Pathol Med* 2010; 39: 397–406.

12. Pantanowitz L, Khammissa RAG, Lemmer J, et al. Oral HIV-associated Kaposi sarcoma. *J Oral Pathol Med* 2013; 42: 201–207.
13. Patton L, Ramirez-Amador V, Anaya-Saavedra G, et al. Urban legend series: oral manifestations of HIV infection. *Oral Dis* 2013; 19: 533–550.
14. Rwenyonyi CM, Kutesa A, Muwazi L, et al. Oral manifestations in HIV/AIDS- infected children. *Eur J Dent* 2011; 5: 291–298.
15. Shiboski CH, Patton L, Webster-Cyriaque JY, et al. The Oral HIV/AIDS Research Alliance: updated case definitions or oral disease endpoints. *J Oral Pathol Med* 2009; 38: 481–488.
16. Sroussi HY, Epstein JB. Changes in the pattern of oral lesions associated with HIV infection: implications for dentists. *JCDA* 2007; 73: 949–952.
17. Steinau M, Reddy D, Sumbry A, et al. Oral sampling and human papillomavirus genotyping in HIV-infected patients. *J Oral Pathol Med* 2012; 41: 288–291.
18. Tappuni AR, Fleming GJP. The effect of antiretroviral therapy on the prevalence of oral manifestations in HIV-infected patients: a UK study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 92: 623–628.
19. Tsang CSP, Samaranayake LP. Immune reconstruction inflammatory syndrome after highly active antiretroviral therapy: a review. *Oral Dis* 2010; 16: 248–256.
20. World Health Organization (2007): WHO Case Definitions of HIV for Surveillance and Revised Clinical Staging and Immunological Classification of HIV-Related Disease in Adults and Children. Geneva. <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/HIVstaging150307>.
21. Zhang X, Reichart P, Song Y. Oral manifestations of HIV/AIDS in China: a review. *Oral Maxillofac Surg* 2009; 13: 63–68.

Testowanie w kierunku zakażenia HIV

*Bartosz Szetela, Dorota Rogowska-Szadkowska,
Łukasz Łapiński, Małgorzata Zalewska*

Wstęp

W celu poprawy niekorzystnej w Polsce sytuacji epidemiologicznej związanej ze stałym wzrostem liczby nowych zakażeń HIV od wielu lat funkcjonuje w naszym kraju sieć Punktów Konsultacyjno-Diagnostycznych, gdzie można anonimowo i bezpłatnie wykonać badanie w kierunku zakażenia HIV.

Ze względu na niekorzystną sytuację epidemiologiczną i dostęp do skutecznej profilaktyki okołoporodowej HIV istnieją również akty prawne i rekomendacje zobowiązujące osoby sprawujące opiekę nad kobietą w ciąży do zaproponowania i umożliwienia wykonania badania w kierunku HIV:

1. Rozporządzenie MZ z 20 września 2012 r. w sprawie standardów postępowania oraz procedur medycznych przy udzielaniu świadczeń zdrowotnych z zakresu opieki okołoporodowej sprawowanej nad kobietą w okresie fizjologicznej ciąży, fizjologicznego porodu, położu oraz opieki nad noworodkiem: lekarz ma obowiązek zaproponować pacjentce w ciąży badanie w kierunku HIV, które powinno zostać wykonane do 10. tygodnia ciąży oraz między 33. a 37. tygodniem ciąży.
2. Harmonogram realizacji Krajowego Programu Zapobiegania Zakażeniom HIV i Zwalczania AIDS opracowany na lata 2012–2016 zawiera również zagadnienia dotyczące usprawnienia opieki nad kobietami w wieku prokreacyjnym i w ciąży oraz zapobiegania zakażeniom wertykalnym.
3. Rekomendacje grupy ekspertów powołanych przez Polskie Towarzystwo Ginekologiczne w zakresie perinatalnej transmisji HIV zalecające proponowanie, podczas pierwszej wizyty u ginekologa–położnika, badań w kierunku HIV wszystkim kobietom ciężarnym.

Innym działaniem podejmowanym w Polsce, jak i w całej Europie, jest zaangażowanie lekarzy rodzinnych, jak również innych specjalności w diagnostykę przesiewową zakażenia HIV – w Polsce jak dotąd z miernym skutkiem (przy średniej europejskiej wynoszącej 20–60 badań na 1000 mieszkańców, w Polsce niezmiennie od

20 lat liczba ta wynosi 5 badań na 1000 mieszkańców!). Przyczyny tej niekorzystnej sytuacji są złożone i należy ich poszukiwać głównie w lęku lekarzy przed rozmową ze swoimi pacjentami o ryzyku seksualnym i związanym z używaniem narkotyków, a także lękiem związanym z rozmową o HIV i AIDS (niepełna wiedza, brak doświadczenia w poradnictwie i wsparciu kryzysowym). Lekarze, którzy choć raz zlecieli badanie w kierunku zakażenia HIV i oswoiли się z procedurą, w późniejszym okresie z mniejszymi oporami zlecali kolejne badania innym pacjentom.

Wychodząc naprzeciw potrzebom lekarzy i pacjentów, a także w odpowiedzi na niekorzystne trendy epidemiologiczne, Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS opracowało wytyczne w zakresie diagnostyki przesiewowej i celowanej zakażenia HIV. Wytyczne te wyróżniają trzy najważniejsze obszary wskazań do przeprowadzenia diagnostyki w kierunku zakażenia HIV (zawsze po uzyskaniu dodatkowej, choćby ustnej, zgody pacjenta):

- analiza z każdym pacjentem powyżej 15. roku życia czynników ryzyka związanych z indywidualnym trybem życia i zachowaniami (zarówno seksualnymi, jak i związanymi z używaniem narkotyków) i w razie konieczności zlecenie badania; konieczne wyposażenie pacjenta w narzędzia pozwalające zmniejszyć ryzyko zakażenia w przyszłości (edukacja, zachęta do stosowania prezerwatyw, rękawiczek, chusteczek lateksowych, własnych jednorazowych igieł i strzykawek, sprzętu dodatkowego do przygotowania narkotyku, własnych rurek do wciągania narkotyku i in.;
- jeśli rozpowszechnienie niewykrytych zakażeń HIV w danej populacji przekracza 0,1% (obecnie w Polsce) lub wykrytych 0,2% (pacjenci programów terapii uzależnień od narkotyków, mężczyźni mający kontakty seksualne z mężczyznami, więźniowie, pacjenci z innymi zakażeniami przenoszonymi drogą płciową), badania w kierunku zakażenia HIV należy zalecać wszystkim pacjentom powyżej 15. roku życia;
- wskazania kliniczne do wykonania badania w kierunku zakażenia HIV; najbardziej ogólnym wskazaniem jest „każda choroba przebiegająca nietypowo, nie poddająca się leczeniu lub nawracająca”, natomiast bardziej szczegółowe wskazania obejmują wymienione poniżej stany i sytuacje kliniczne zgrupowane według specjalności medycznych (za wytycznymi PTN AIDS 2014).

Ginekologia

- ciąża (w tym partner ciężarnej); w razie braku badania test należy zaoferować bezpośrednio po porodzie, a jeśli kobieta nie wyrazi zgody, należy zaproponować wykonanie badania u noworodka,
- nawracająca drożdżycza pochwy,
- zakażenia przenoszone drogą płciową,
- inwazyjny i nieinwazyjny rak szyjki macicy,
- dysplazja szyjki macicy > 2 stopnia,
- zakażenie HPV,
- kłykciny, wysypka.

Pulmonologia

- mykobakteriozy płucne lub rozsiane,
- nawracające bakteryjne zapalenia płuc,
- śródmiąższowe zapalenia płuc,
- zapalenie płuc o niejasnej etiologii,
- drożdżycza tchawicy i/lub oskrzeli,
- aspergiloza.

Dermatologia

- zakażenia przenoszone drogą płciową, opryszczka narządów płciowych,
- wysypka uogólniona,
- łojotokowe zapalenie skóry,
- nawracająca drożdżycza jamy ustnej,
- półpasiec,
- mięsak Kaposiego,
- nowotwory skóry,
- kłykciny, mięczak zakaźny.

Choroby wewnętrzne

- gorączka o niejasnej etiologii, poty,
- utrata masy ciała o niejasnej etiologii,
- trombocytopenia i/lub leukopenia o niejasnej etiologii,
- drożdżycza przełyku i żołądka,
- biegunka przewlekła,
- zapalenie jelit o niejasnej etiologii,
- nawracające bakteryjne zapalenie płuc,
- śródmiąższowe zapalenie płuc,
- limfadenopatie,
- zespół wyniszczenia niejasnego pochodzenia, utrata wagi ciała,
- lipodystrofia.

Neurologia

- pojedyncze ropnie mózgu,
- neurotoksoplazmoza,
- encefalopatia o niejasnej etiologii,
- PML,
- kryptokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych,
- postępujące otępienie,
- polineuropatia,
- chłoniak pierwotny mózgu,
- zespół Guillaina-Barrégo,
- poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego.

Choroby zakaźne

- półpasiec zajmujący > 2 dermatomy/nawracający,
- gorączka o niejasnej etiologii,
- mięczak zakaźny,
- zaburzenia hematologiczne,
- drożdżycy układu oddechowego, pokarmowego,
- zespół mononukleozopodobny,
- biegunka przewlekła,
- nawracające zapalenie płuc,
- toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego,
- kryptokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych,
- gruźlica, inne mykobakteriozy,
- wirusowe zapalenie wątroby HCV, HBV, HAV,
- inne choroby z listy chorób wskaźnikowych AIDS.

Onkologia/hematologia

- chłoniaki nieziarnicze,
- rak/dysplazja nabłonkowa odbytu/szyjki macicy,
- rak płuc,
- nasieniak (seminoma),
- ziarnica złośliwa,
- choroba Castelmanna,
- limfopatie niejasnego pochodzenia,
- małopłytkowość, neutropenia, limfopenia.

Pediatrya/Neonatologia

- wszystkie noworodki urodzone przez matki, które nie poddały się badaniu przed ciążą lub podczas jej trwania,
- zapalenie ślinianek niejasnego pochodzenia,
- ciężkie zakażenia bakteryjne,
- nawracająca kandydoza jamy ustnej,
- pneumocystodoza,
- gruźlica,
- zakażenie cytomegalowirusowe,
- śródmiąższowe zapalenie płuc,
- nawracające bakteryjne zapalenie płuc,
- encefalopatia niejasnego pochodzenia,
- upośledzenie rozwoju psychoruchowego,
- limfadenopatie niejasnego pochodzenia,
- małopłytkowość,
- zapalenie siatkówki o etiologii zakaźnej.

Okulistyka

- zapalenie błony naczyniowej i siatkówki (CMV, HSV, toksoplazmowe i inne),

- retinopatie niejasnego pochodzenia,
- półpasiec nawracający,
- mięsak Kaposiego,
- żółtaczka.

Laryngologia

- zapalenie ślinianek o niejasnej etiopatogenezie, szczególnie u dzieci,
- nowotwory okolicy głowy i szyi,
- grzybica jamy ustnej, przełyku lub krtani,
- limfadenopatia niejasnego pochodzenia.

Stomatologia

- nawracająca drożdżyca jamy ustnej i przełyku,
- zmiany dysplastyczne błony śluzowej jamy ustnej, wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej czy niecharakterystyczne owrzodzenia, nawracające przewlekłe afty, zapalenie kątów ust,
- zakażenie HPV,
- opryszczkowe zapalenie jamy ustnej nawracające,
- zmiany wskazujące na inne niż HIV zakażenia przenoszone drogą kontaktów seksualnych, np. kiła,
- chłoniak Burkitta,
- mięsak Kaposiego,
- leukoplakia włochata,
- zmiany dotyczące przyzębia.

Nefrologia/urologia

- nefropatie kłębuszkowe,
- choroby przenoszone drogą płciową,
- brodawczak pęcherza moczowego,
- nasieniak (*seminoma*).

Endokrynologia

- zaburzenia endokrynologiczne o niejasnej etiopatogenezie dotyczące przyśadki, tarczycy i gonad.

Poradnictwo okołotestowe

Rozmowa przed testem

Test w kierunku zakażenia HIV powinien być takim samym badaniem diagnostycznym, jak wiele innych, ale wciąż nie jest. HIV/AIDS ma tak złą opinię, że już informacja o samym wykonaniu takiego testu może być dla pacjenta wstrząsem. Zwłaszcza, że wielu ludzi w Polsce w dalszym ciągu uważa HIV za wyrok śmierci.

W dodatku konsekwencje dodatniego wyniku testu, zwłaszcza jeśli informacja o tym wydostanie się poza mury placówki medycznej, może mieć dla pacjenta fatalne konsekwencje. Dlatego test na HIV nie powinien być wykonywany bez wiedzy i świadomej zgody pacjenta.

Zanim lekarz zaproponuje wykonanie testu na HIV powinien:

- pacjenta przygotować, wyjaśnić niezbędność tego badania dla diagnostyki i późniejszej terapii;
- wyjaśnić, że rozpoznanie zakażenia HIV daje szansę na długie życie (tak samo długie, jak populacji ogólnej), że HIV zabija tylko wówczas, kiedy zostanie za późno rozpoznany;
- poinformować, że możliwe jest wykonanie testu anonimowo (w Punktach Konsultacyjno-Diagnostycznych nadzorowanych i finansowanych przez Krajowe Centrum ds. AIDS; w warunkach szpitalnych także możliwe jest zapewnienie poufności badania, jeśli lekarz będzie miał świadomość potencjalnych konsekwencji dodatniego wyniku dla dalszego życia swojego pacjenta);
- wyjaśnić, na czym polega badanie;
- przygotować na możliwość pojawienia się fałszywie dodatniego wyniku testu, co wymaga od pacjenta dłuższego czasu oczekiwania na wynik (dodatni wynik testu przesiewowego nie świadczy o zakażeniu!);
- uzyskać świadomą zgodę (ustną lub pisemną) na badanie (pacjent ma prawo nie wyrażenia zgody na test, co nie może mieć dla niego niekorzystnych konsekwencji, jak zmiana decyzji terapeutycznych czy zaprzestanie wykonywania badań diagnostycznych).

Rozmowa po teście – wynik dodatni

- rozmowa powinna być prowadzona w warunkach gwarantujących poczucie bezpieczeństwa i poufność, bez obecności osób trzecich (czy to innych pacjentów, czy innych osób należących do personelu medycznego), bez pośpiechu;
- wynik powinien zostać przekazany pacjentowi bez zbędnej zwłoki;
- dobrze jest dać pacjentowi czas na oswojenie się z wiadomością;
- im więcej pacjent będzie wiedział o rokowaniu osób zakażonych HIV, tym łatwiej będzie mu przyjąć do wiadomości fakt zakażenia, ale zawsze jest to duży wstrząs;
- nawet jeśli wcześniej pacjent dopuszczał myśl o możliwym zakażeniu, to dalej pozostawał cieniem nadziei, że może nic się nie stało; informacja o zakażeniu tę nadzieję odbiera;
- warto przypomnieć, że jedyną osobą, która musi być poinformowana o zakażeniu HIV, to bieżąca/y partnerka/partner seksualny, a poza tym nikt nie musi o tym wiedzieć – ani członkowie rodziny, ani koledzy z pracy, ani inni znajomi;

- warto też umówić pacjenta z lekarzem pracującym w ośrodku, w którym leżeni są zakażeni HIV (listę ośrodków znaleźć można na stronie Krajowego Centrum ds. AIDS);
- jeśli pacjent ma pytania dotyczące nowej sytuacji w jego życiu, trzeba na nie odpowiedzieć, ale jeśli lekarz nie ma dostatecznych informacji, wówczas powinien poinformować pacjenta o telefonie zaufania HIV/AIDS oraz o poradni internetowej, gdzie można uzyskać niezbędne informacje (numer telefonu i poradnia internetowa są na stronie internetowej Krajowego Centrum ds. AIDS: www.aids.gov.pl).

Emocje towarzyszące odbieraniu dodatniego wyniku testu na HIV mogą być tak duże, że nie wszystko z tego, co mówi lekarz, pacjent zapamięta. Dobrze byłoby umówić się z pacjentem na kolejną rozmowę, jeśli będzie tego potrzebował.

Można też zaproponować pacjentowi ściągnięcie ze strony Krajowego Centrum ds. AIDS (z zakładki „publikacje”) książeczki zatytułowanej „*Życie z wirusem...*”, która może pomóc oswoić się z zakażeniem.

Rozmowa po teście – wynik ujemny

Wydawać się może, że wynik ujemny jest dobrą wiadomością, nie budzącą emocji. Ale zła opinia, jaką ma HIV, sprawia, że – jak uczą doświadczenia z punktu konsultacyjno-diagnostycznego – odbierający wynik ujemny z radości rzucają się na szyję doradcy (często miałam wrażenie, że połamiał mi żebra – D.Sz.). Ale z pewnością jest to łatwiejsza rozmowa, która:

- powinna być prowadzona w warunkach gwarantujących poczucie bezpieczeństwa i poufność, bez obecności osób trzecich (czy to innych pacjentów, czy innych osób należących do personelu medycznego), bez pośpiechu;
- wynik powinien zostać przekazany pacjentowi bez zbędnej zwłoki;
- należy upewnić się, czy od momentu, w którym mogło dojść do zakażenia a zrobieniem testu minęło 12 tygodni, bo dopiero wtedy ujemny wynik jest wiarygodny;
- jeśli pacjent ma pytania, należy na nie odpowiedzieć, a jeśli to trudne – odeśłać do telefonu zaufania lub poradni internetowej Krajowego Centrum ds. AIDS (www.aids.gov.pl);
- należy przypomnieć, że to, czy wynik ujemny będzie do końca życia, zależy od pacjenta, przypomnieć o zasadach bezpieczniejszego seksu i bezpieczniejszego używania narkotyków.

Zalecane testy

Obecnie w diagnostyce zakażenia HIV są stosowane testy serologiczne (standardowe oraz testy szybkie) i w wyjątkowych sytuacjach testy molekularne. Spo-

śród metod serologicznych badanie można wykonywać za pomocą testów III lub IV generacji. Pierwsze z nich umożliwiają wykrycie przeciwciał anti-HIV po 4–12 tygodniach od zakażenia, natomiast testy IV generacji dodatkowo wykrywają antygen p24 HIV, który pojawia się już po 2–3 tygodniach od zakażenia. Jednak wykluczenie zakażenia HIV jest możliwe dopiero po upływie 12 tygodni od ekspozycji. W wyjątkowych sytuacjach (m.in. lekowa profilaktyka poekspozycyjna HIV, jednoczasowa koinfekcja HIV z HCV, EBV lub CMV) okres ten może ulec wydłużeniu do 6 miesięcy.

W przypadku dwukrotnego wyniku dodatniego stwierdzonego testem przesiewowym, ze względu na możliwość uzyskania wyniku fałszywie dodatniego, wymagane jest jego potwierdzenie testem Western blot/LIA lub ewentualnie za pomocą testu molekularnego. Rozpoznanie zakażenia HIV jest możliwe jedynie w sytuacji dodatniego wyniku testu potwierdzenia. Zawsze bezwzględnie można wydać pacjentowi jedynie wynik ostateczny, czyli ujemny testu przesiewowego (podkreślając 12-tygodniowy okres okna serologicznego), dodatni testu potwierdzenia lub ujemny testu potwierdzenia po jego weryfikacji po 4–8 tygodniach. W przypadku podejrzenia ostrej choroby retrowirusowej należy niezwłocznie skierować pacjenta do Poradni Profilaktyczno-Leczniczej w celu jak najszybszego wyjaśnienia stanu klinicznego i ewentualnie wdrożenia leczenia. Jedynie w tej sytuacji można wydać pacjentowi nieokreślony wynik testu potwierdzenia WB/LIA, z podkreśleniem konieczności jego weryfikacji. Nie zastosowanie się do tych zasad jest błędem w sztuce lekarskiej.

Szybkie testy anti-HIV w diagnostyce zakażenia HIV

Od 2014 r. Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS zaleca stosowanie w diagnostyce zakażenia HIV również szybkich testów (tzw. *rapid tests*). Jednak muszą one posiadać certyfikat CE, charakteryzować się zbliżoną do standardowych badań czułością i swoistością, a placówki je wykonujące powinny bezwzględnie poddawać się okresowo kontroli specjalistycznej i uczestniczyć w szkoleniach.

Pamiętać również należy, że szybkie testy do wykrywania przeciwciał anti-HIV nie są alternatywą dla referencyjnych testów laboratoryjnych, gdyż wskazania do wykonania szybkich testów są zawężone i nie zawsze jest możliwe zastąpienie testu laboratoryjnego testem szybkim. Obecnie dostępne w Polsce szybkie testy należą do testów III generacji. Stąd też należy unikać wykonywania szybkich testów w grupie osób, u których nie upłynęło 12 tygodni od ostatniej ryzykownej sytuacji (minimalny czas od sytuacji ryzykownej musi wynosić 4 tygodnie), z wyjątkiem sytuacji gdy:

- istnieje duże prawdopodobieństwo niezgłoszenia się pacjenta po wynik testu laboratoryjnego,
- pacjent chce wyjaśnić sytuację sprzed więcej niż 12 tygodni,
- oczekiwanie na wynik testu laboratoryjnego znacznie pogorszyłoby jego stan psychiczny,
- są problemy z pobraniem krwi żyłnej u pacjenta.

Ponadto należy pamiętać, że bez względu na czas, jaki upłynął od ostatniego ryzykownego zachowania, szybkie testy nie powinny być stosowane w diagnostyce zakażenia HIV u kobiet ciężarnych, chyba że czas do porodu jest krótszy niż czas potrzebny na otrzymanie wyniku testu laboratoryjnego. W przypadku wyniku dodatniego (reaktywnego) szybkiego testu, bezwzględnie należy pacjentce wykonać standardowe badanie laboratoryjne.

Z powodu sporadycznego wykonywania badania przesiewowego w kierunku zakażenia HIV z drugiego pobrania, szybkie testy mogą być również wykorzystane do weryfikacji dodatniego wyniku badania Western blot/LIA anty-HIV. Pozwala to na: dodatkową weryfikację pacjenta (czy próbka krwi pobrana podczas ostatniego badania pochodziła od pacjenta odbierającego wynik) oraz dodatkową weryfikację próbki (czy nie doszło do zamiany próbek krwi podczas ostatniego pobrania lub wykonania badania).

Należy również pamiętać o ograniczeniach szybkich testów. Ujemny wynik nie wyklucza możliwości zakażenia HIV, jeśli od momentu zakażenia upłynęło mniej niż 12 tygodni lub test został przeprowadzony nieprawidłowo – niezgodnie z instrukcją dostarczoną przez producenta, osoba znajduje się w zaawansowanym stadium AIDS, wirus, którym został zakażony pacjent, nie jest wykrywany za pomocą danego testu (mutacja, inne serotypy niż HIV-1 grupy M i O oraz HIV-2) oraz u osób z głęboką hipo- i agammaglobulinemią

Wynik dodatni testu przesiewowego (laboratoryjny lub szybki)

Należy również pamiętać, że dodatni (reaktywny) wynik badania testem przesiewowym nie zawsze świadczy o zakażeniu HIV. Do czynników mogących fałszować oznaczenie należą m.in.:

- zakażenia (*Toxoplasma gondii*, CMV, EBV, HAV, HCV, HBV, HSV, *Treponema pallidum*),
- obecność autoprzeciwciał (anty-Gag, przeciwwądrowe, czynnik reumatoidalny, pojawiające się w przebiegu choroby nowotworowej),
- szczepienia w ciągu 1 miesiąca przed badaniem,
- ciąża,
- przetoczenia krwi i immunoglobulin,
- stan po przeszczepie.

Ponadto za wynik fałszywie dodatni może być odpowiedzialne niewłaściwe postępowanie z próbką krwi: jej podgrzewanie oraz wielokrotne rozmrażanie materiału przed oznaczeniem.

Testy molekularne w diagnostyce zakażenia HIV

Z uwagi na, między innymi, względną łatwość kontaminacji próbki w warunkach laboratoryjnych (ryzyko uzyskania wyniku fałszywie dodatniego) i konieczność po-

wtórzenia badania z drugiego pobrania krwi w przypadku wyniku dodatniego, Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS nie zaleca stosowania testów molekularnych w diagnostyce przesiewowej zakażenia HIV. Mogą być zlecane oraz interpretowane jedynie przez osoby o dużym doświadczeniu, w ramach konsultacji specjalistycznych.

Wprowadzenie nowych generacji testów przesiewowych i nowych technik diagnostycznych umożliwiających oznaczanie obecności wirusowego RNA i DNA nie wpłynęło na zmianę schematu diagnostycznego rozpoznania zakażenia HIV, który obowiązuje od roku 1989, kiedy to organizacja CDC (Centers for Disease Control and Prevention) rekomendowała potwierdzenie powtarzalnie reaktywnych wyników testów immunoenzymatycznych anti-HIV przez bardziej swoiste oznaczenia, takie jak np. Western blot lub test immunofluorescencyjny.

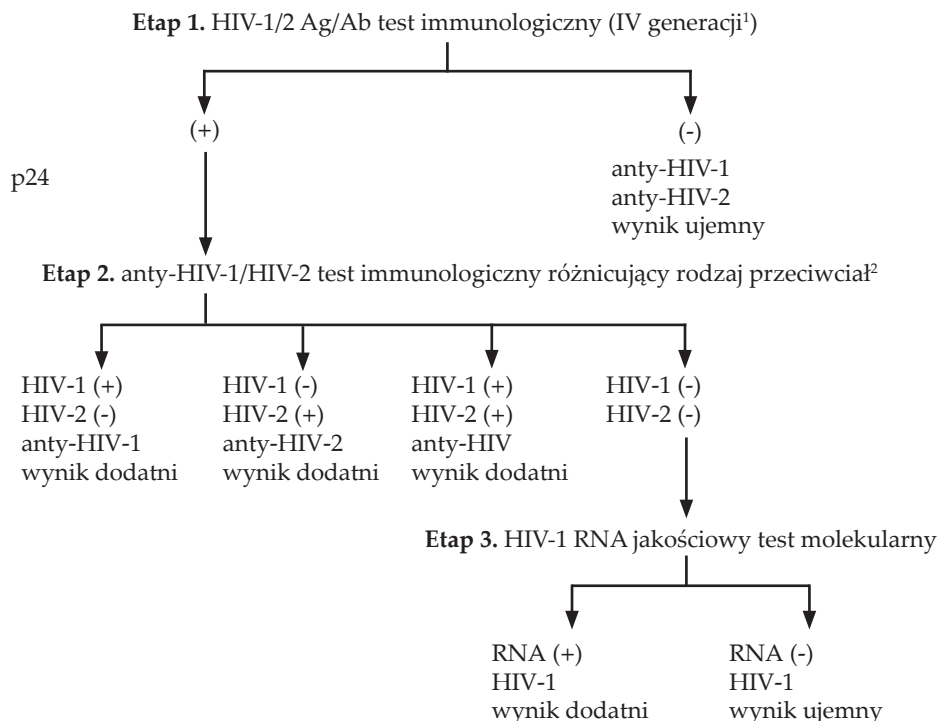
Obecnie w laboratoryjnej diagnostyce zakażenia HIV stosowane są tzw. przesiewowe testy immunologiczne trzeciej i czwartej generacji.

W testach trzeciej generacji możliwe jest wykrywanie po około 4–12 tygodniach od zakażenia obecności przeciwciał anti-HIV zarówno w klasie IgG i dodatkowo IgM. W końcu lat 90. ubiegłego stulecia opracowano testy czwartej generacji. Umożliwiają one wykrywanie przeciwciał anti-HIV zarówno w klasie IgG oraz IgM, jak i antygenu p24, co charakteryzuje je w porównaniu z testami trzeciej generacji wyższą czułością diagnostyczną, wynikającą z możliwości stwierdzenia obecności antygenu p24 już po około 2–3 tygodniach od zakażenia.

Wprowadzanie testów czwartej generacji do rutynowego stosowania rozpoczęło się w Europie w 2000 r., a ich użycie jest zalecane w *European Guideline on HIV Testing*. W USA pierwszy taki test został zatwierdzony przez US Food and Drug Administration (FDA) w czerwcu 2010 r.

W praktyce dodatnie wyniki testów przesiewowych nadal weryfikowane są najczęściej metodami Western blot i immunoblot, które charakteryzuje wysoka swoistość diagnostyczna, jednak nie można przy ich pomocy stwierdzić obecności antygenu p24 i przeciwciał anti-HIV w klasie IgM, nie można więc potwierdzić wczesnej fazy zakażenia HIV.

Rozpoznanie zakażenia HIV przy zastosowaniu metod molekularnych jest obecnie możliwe nawet 26 dni przed wystąpieniem dodatnich wyników w Western blot/immunoblot, czyli rekomendowanym obecnie teście potwierdzenia. W związku z ograniczeniami metody Western blot oraz z coraz powszechniejszym stosowaniem testów czwartej generacji istnieje konieczność wprowadzenia nowych schematów diagnostycznych rozpoznania zakażenia HIV. Prace nad stworzeniem takich algorytmów są prowadzone w USA. W ich efekcie zaproponowano procedurę diagnostyczną, która nie uwzględnia testów Western blot/immunoblot (ryc. 1). Umożliwia ona rozpoznanie i rozróżnienie ostrej od przewlekłej fazy zakażenia, zakażenia HIV-1 od HIV-2, jest ponadto szybka i ogranicza odsetek wyników nierozstrzygniętych. Uważa się, że tylko niewielka liczba próbek będzie wymagała wykonania testu molekularnego (HIV-1 RNA). Przed ewentualnym zatwierdzeniem do powszechnego stosowania nowy schemat diagnostyczny jest oceniany przez porównanie do obowiązującego obecnie.



Rycina 1. Diagnostyka zakażenia HIV – proponowany algorytm

¹ w etapie 1 możliwe jest stosowanie testów III generacji

² szybki test immunologiczny wykonywany w surowicy lub osoczu
(wg Branson BM. The future of HIV testing. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 55(2): S102–S105).

Piśmiennictwo

1. Arora DR, Maheshwari M, Arora B. Rapid point-of-care testing for detection of HIV and clinical monitoring. *ISRN AIDS* 2013; 287269. doi: 10.1155/2013/287269.
2. Branson BM. The future of HIV testing. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 55(2): S102–S105.
3. Casilla J, Sobrino P, de la Fuente L, et al. Late diagnosis of HIV infection in the era of HAART; consequences for AIDS incidence. *AIDS* 2002; 16(14): 1945–1951.
4. Centre for Disease Prevention and Control. *HIV testing: increasing uptake and effectiveness in the European Union*. Stockholm: ECDC; 2010.
5. Chan SY, Hill-Tout R, Rodgers M, et al. Acceptance of HIV testing in medical inpatients: a local acceptability study. *Int J STD AIDS* 2011 Apr; 22(4): 187–189.
6. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. *HIV/AIDS surveillance in Europe 2009*. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2010.
7. Greenwald JL, Burstein GR, Pincus J, et al. A rapid review of Rapid HIV Antibody Tests. *Curr Inf Dis Rep* 2006; 8: 125–131.

8. Kang Cornett J, Kirn TJ. Laboratory diagnosis of HIV in adults: a review of current methods. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 712–718.
9. Mounier-Jack S, Nielsen S, Coker RJ. HIV testing strategies across European countries. *HIV Medicine* 2008; 9(2): 13–19.
10. Owen SM, Yang C, Spira T, et al. Alternative algorithms for human immunodeficiency virus infection diagnosis using Tests that Are Licensed in the United States. *J Clin Microbiol* 2008; 46(5): 1588–1595.
11. Palfreeman A, Fisher M. Diagnosis and management of HIV infection. *Br J Hosp Med (Lond)* 2011 Mar; 72(3): 146–150.
12. Sullivan AK, Raben D, Reekie J, et al. Feasibility and effectiveness of indicator condition-guided testing for HIV: results from HIDES I (HIV indicator diseases across Europe study); JD. *PLoS One* 2013; 8(1): e52845. doi: 10.1371/journal.pone.0052845. Epub 2013 Jan 15.
13. WHO Technical Consultation: *Scaling up HIV testing and counseling as an important component of efforts to achieve universal access to HIV prevention, treatment, care and support in the WHO European Region*. Ljubljana, Slovenia 8–10 June 2009.
14. Wolbers M, Bucher HC, Furrer H, et al. Delayed diagnosis of HIV-infection and late initiation of antiretroviral therapy in the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Medicine* 2008; 9(6): 397–405.

Profilaktyka zakażenia HIV

*Bartosz Szetela, Łukasz Łapiński,
Jacek Gąsiorowski, Weronika Rymer*

Wstęp

Współcześnie dominującą drogą transmisji zakażenia HIV są kontakty seksualne, zarówno hetero-, jak i homoseksualne. Droga związana z dożylnym używaniem narkotyków nie wydaje się odgrywać obecnie istotnej roli, a osoby używające narkotyków zakażają się głównie podczas kontaktów seksualnych. Poważnym problemem związanym z transmisją seksualną HIV jest używanie substancji psychoaktywnych, takich jak: alkohol, amfetamina, metamfetamina, ekstaza, mefedron, gdyż pod ich wpływem dochodzi do podejmowania ryzykownych zachowań seksualnych. Osoby znajdujące się pod ich wpływem rezygnują ze stosowania profilaktyki barierowej i podejmują bardziej ryzykowne kontakty (rezygnacja z używania prezerwatywy, liczni partnerzy, maraton seksualny itp.).

W związku z obecną sytuacją epidemiologiczną podstawowe znaczenie odgrywa prowadzenie przez wszystkich pracowników opieki medycznej edukacji zdrowotnej w zakresie redukcji szkód. Poniżej przedstawiono najważniejsze zagadnienia, które należy poruszyć z każdym pacjentem w zależności od rodzaju podejmowanych zachowań ryzykownych.

Wykonanie badania w kierunku zakażenia HIV

Badanie to należy zalecić, a po uzyskaniu zgody wykonać, każdemu pacjentowi, który choć raz w życiu miał ekspozycję na materiał zakaźny, niezależnie od tego, czy podczas kontaktu seksualnego, podczas używania narkotyków czy w związku z wykonywaną pracą. Kontakty seksualne w stałym związku, jeśli partnerzy nie są dla siebie pierwszymi partnerami seksualnymi w życiu lub wcześniej używali narkotyków, również stanowią wskazanie do takiej diagnostyki (patrz rozdział 6).

Stosowanie prezerwatyw

W przypadku kontaktów seksualnych z osobą zakażoną HIV lub osobą nieznaną należy zalecić używanie prezerwatyw. Pacjent powinien umieć je założyć i zdjąć, a w razie konieczności użyć lubrykantu, aby zmniejszyć ryzyko pęknięcia prezerwatywy. Podczas kontaktów analnych zaleca się używanie prezerwatyw wzmocnio-

nych, specjalnie przeznaczonych do seksu analnego (nie zaleca się używania dwóch prezerwatyw) i lubrykantu.

Kontakty oralne z osobą nieznaną lub zakażoną HIV, jakkolwiek najmniej ryzykowne spośród wszystkich rodzajów kontaktów seksualnych, również powinny odbywać się z zastosowaniem profilaktyki barierowej. Należy używać albo prezerwatyw (dostępne są specjalnie ultracienkie prezerwatywy do kontaktu oralnego) albo chusteczek lateksowych, którymi przykrywa się wargi sromowe i lechtaczkę partnerki, aby uniknąć kontaktu ze śluzem pochwowym (również okolicę odbytu podczas kontaktu oralno-analnego). W przypadku utrudnionego dostępu do chusteczek lateksowych można ją zrobić samemu rozcinając prezerwatywę wzdłuż.

W ramach programów terapii uzależnień i w każdej innej poradni (w miarę możliwości finansowych) pacjenci powinni mieć bezpłatny dostęp do prezerwatyw.

Rurki do wciągania narkotyków

Istotne, choć powszechnie bagatelizowane, ryzyko transmisji HIV istnieje również podczas używania wspólnej rurki do wciągania narkotyków przez nos (szklana rurka, przecięta słomka, zwinięty banknot). Dochodzić może wówczas do uszkodzenia nabłonka przedstonka nosa i błony śluzowej kanałów nosowych, a w efekcie do pojawienia się krwi. Krew często pozostaje na końcówce rurki i jeśli kilka osób używa tej samej rurki, pojawia się ryzyko transmisji HIV, a także HBV i HCV. Pacjentów zgłaszających takie zachowania należy poinformować, aby bezwzględnie używali własnego sprzętu.

Jednorazowe igły, strzykawki i sprzęt pomocniczy

Osoby używające narkotyków dożylnie zawsze wymagają pilnej skoordynowanej interwencji ze strony specjalistów terapii uzależnień i ewentualnego nakłaniania do rozpoczęcia terapii uzależnienia w ośrodkach leczenia substytucyjnego lub abstynencyjnego. Leczenie substytucyjne w skojarzeniu z opieką wielospecjalistyczną jest jedną z najskuteczniejszych metod zapobiegania zakażeniom HIV, HCV i HBV.

Jeśli mimo wszystko pacjent decyduje się używać narkotyków dożylnie, należy go poinformować o konieczności używania jednorazowych igieł, strzykawek, filtrów i podgrzewaczy, a podczas kontaktów seksualnych – prezerwatyw. Bardzo pożądanym jest zapewnienie pacjentom dostępu do darmowych igieł, strzykawek i możliwego innego sprzętu albo przynajmniej zapewnienie informacji o lokalizacji i czasie pracy punktów wymiany igieł oraz strzykawek.

Profilaktyka przedekspozycyjna

Istnieje pewna grupa osób, która mimo wiedzy dotyczącej ryzykownych zachowań i związanych z nimi skutków nie jest w stanie ich ani wyeliminować, ani

zmniejszyć częstości ich podejmowania. Poszukując dodatkowej metody profilaktyki, przeprowadzono i wciąż prowadzonych jest wiele badań klinicznych oceniających skuteczność przyjmowania tenofowiru z emtrycytabiną (1 tabletka 1 raz dziennie) przez osoby podejmujące szczególnie ryzykowne zachowania (liczne kontakty bez prezerwatywy z nieznanymi partnerami, używanie narkotyków dożylnie) przez cały okres utrzymywania się zwiększonego ryzyka. W wielu z badań wykazano zmniejszenie ryzyka zakażenia HIV od 45 do 92% w grupie przyjmującej profilaktykę. W kilku badaniach nie wykazano jednak takiego wpływu. Biorąc jednak pod uwagę analizę wieloczynnikową oraz bilans korzyści i zysku Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS w ślad za CDC, a także Światową Organizacją Zdrowia zaleciło rozważenie warunków wdrożenia opisaną powyżej farmakologiczną profilaktykę przedekspozycyjną u osoby niezakażonej HIV, a także kontynuowania jej nieprzerwanie przez cały okres realizowania szczególnie ryzykownych zachowań. Nie zaleca się natomiast doraźnej profilaktyki przedekspozycyjnej bezpośrednio przed planowaną ekspozycją.

Jako że wyniki badań nie są jak dotąd jednoznaczne, sama farmakoprofilaktyka obciążona jest potencjalnymi działaniami niepożądanymi i wciąż brakuje obserwacji z codziennej praktyki klinicznej, należy zachować ostrożność podczas jej stosowania. Najrozsądniejsze wydaje się zatem, aby na obecnym etapie profilaktykę przedekspozycyjną prowadzili lekarze zajmujący się leczeniem antyretrowirusowym. Niemniej jednak każdy pracownik opieki zdrowotnej powinien mieć świadomość istnienia profilaktyki przedekspozycyjnej (ang. *pre-exposure prophylaxis*, PrEP) i potrafić pokierować pacjenta do odpowiedniej poradni specjalistycznej.

Należy również mieć świadomość, że we wszystkich badaniach oceniających skuteczność profilaktyki przedekspozycyjnej HIV pacjenci na każdej wizycie byli zachęcani do używania prezerwatyw, mieli do nich nieograniczony dostęp oraz uzyskiwali wsparcie i edukację w zakresie stosowania metod redukcji ryzyka związanego z podejmowanymi przez nich ryzykownymi zachowaniami. Profilaktyka przedekspozycyjna musi być zatem zawsze prowadzona w skojarzeniu z edukacją seksualną, poradnictwem obejmującym metody redukcji szkód i dostępem do prezerwatyw lub innych metod profilaktyki barierowej.

Pacjenci przyjmujący profilaktykę przedekspozycyjną są poddawani regularnym badaniom kontrolnym, w tym, w razie konieczności badaniom w kierunku innych zakażeń przenoszonych drogą płciową. Przerwanie ciągłości błon śluzowych (kiła, opryszczka, kłykciny, mięczak zakaźny) lub stan zapalny w obrębie błon śluzowych (rzeżączka, chlamydia) mogą od dwóch do ośmiu razy zwiększać ryzyko nabycia zakażenia HIV. W przypadku spóźnionego wykrycia jednego z wymienionych zakażeń potencjalna ochrona związana z profilaktyką przedekspozycyjną może tracić na znaczeniu. Dlatego właśnie, choć pacjent ma dostęp do pełnej diagnostyki i edukacji w poradni specjalistycznej zajmującej się leczeniem antyretrowirusowym, to lekarze innych specjalności i inni pracownicy opieki zdrowotnej mogą odegrać niezmiennie istotną rolę we wspieraniu pacjentów i wczesnej diagnostyce zakażeń przenoszonych drogą płciową.

Profilaktyka poekspozycyjna

Najlepsze środki profilaktyczne to te niedopuszczające do transmisji HIV, jeśli jednak doszło do narażenia na zakażenie, to istnieje również możliwość zastosowania profilaktyki poekspozycyjnej (ang. *post-exposure prophylaxis*, PEP). Jej zadaniem jest zatrzymanie replikacji wirusa w miejscu jego wnikięcia i tym samym umożliwienie jego naturalnej eliminacji przed uogólnieniem się zakażenia. Profilaktyka poekspozycyjna polega na zastosowaniu 3 leków antyretrowirusowych przez okres 28 dni. Obecnie stosowane schematy podstawowe zestawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Schematy podstawowe stosowane w profilaktyce poekspozycyjnej zakażenia HIV (na podstawie Rekomendacji PTN AIDS, 2014 r.)

2NRTIs*	+ PIs lub INSTIs
TDF/FTC	LPV/r
3TC + AZT	lub
TDF + 3TC	RAL (w przypadku przeciwwskazań do zastosowania LPV/r)

* W przypadku ekspozycji seksualnych preferowane są schematy z tenofowirem (TDF).

Schemat alternatywny w stosunku do przedstawionego w tabeli 1 stosowany jest w przypadku potwierdzonej lub podejrzanej lekooporności wirusa. Stosuje się w nim pozostałe dostępne leki antyretrowirusowe, jednak nie zaleca się ze względu na istotne ryzyko działań niepożądanych stosowania NVP (hepatotoksyczność), ABC (wysypki), ddC (zapalenie trzustki, neuropatia) oraz połączenia ddI z d4T (lipodystrofia). U kobiet w wieku rozrodczym nie zaleca się również stosowania EFV ze względu na potencjalne działanie teratogenne.

Krótki czas pomiędzy wnikięciem wirusa do organizmu a rozsianiem zakażenia narzuca okres wdrożenia profilaktyki – **do 48 godzin**, w wyjątkowych przypadkach (gdy ryzyko zakażenia jest duże) – do 72 godzin. Późniejsze wdrożenie PEP należy już traktować jako leczenie wczesnej fazy zakażenia HIV, a nie metodę profilaktyczną.

Ocena ryzyka ekspozycji i zasady postępowania

Bezpośrednio po ekspozycji wskazane jest zastosowanie nieswoistych metod profilaktycznych. Należy nie tamować krwi, ale też i jej nie wyciskać. Wskazane jest przemyć rany pod bieżącą wodą, a w razie możliwości – wodą z mydłem. W przypadku zachłapania błon śluzowych należy przepłukać je kilkakrotnie wodą lub solą fizjologiczną. W przypadku ekspozycji zawodowych o zdarzeniu należy poinformować przełożonego. Jeśli pacjent źródłowy jest znany, należy zabezpieczyć jego krew

do badań serologicznych po wyrażeniu przez niego pisemnej zgody na badanie (nie dotyczy osób nieprzytomnych). W przypadku, gdy źródłem ekspozycji jest osoba poniżej 16. roku życia, zgodę na badania powinni wyrazić opiekunowie prawni, a jeśli jest w wieku między 16 a 18 lat – opiekunowie prawni i badany.

Badania w kierunku zakażenia HIV bezpośrednio po zdarzeniu wykonywane są u osoby eksponowanej oraz pacjenta źródłowego, jeśli jest on dostępny i wyraził na to zgodę. Badanie powinno być wykonane testem czwartej generacji (oznaczenie przeciwciał anti-HIV i antygeny p24).

Ze względu na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, niezależnie od zastosowanego schematu, profilaktykę podaje się jedynie w uzasadnionych przypadkach. Dlatego też przed podjęciem decyzji o rozpoczęciu profilaktyki dokonuje się oceny ryzyka zakażenia. Na możliwość transmisji wirusa wpływa wiele czynników: rodzaj materiału biologicznego, rodzaj ekspozycji i ich liczba, wysokość wirerii u pacjenta źródłowego, w przypadku ekspozycji seksualnych – rodzaj stosunku, w przypadku ekspozycji przezskórnych – głębokość rany, rodzaj narzędzia (ze światłem/bez światła), ilość wprowadzonego materiału biologicznego. Spośród materiałów biologicznych, w których może znajdować się ilość wirusa wystarczająca do zakażenia, krew jest najbardziej zakaźna. Poza tym do zakażenia może dojść przez kontakt z: płynem opłucnowym, mózgowo-rdzeniowym, owodniowym, osierdziowym, maziowym, owodniowym, limfą, nasieniem, śluzem pochwowym, treścią dróg rodnych, tkankami nieutwardzonymi formaliną, innymi płynami biologicznymi zanieczyszczonymi w sposób widoczny krwią.

Do zakażenia HIV może dojść w wyniku wprowadzenia zakaźnego materiału biologicznego przez skórę, zachłapanie błon śluzowych lub uszkodzonej skóry oraz w trakcie stosunku seksualnego.

Sytuacje, w których wdrażane jest leczenie profilaktyczne, przedstawia tabela 2.

W przypadku, gdy status serologiczny pacjenta źródłowego jest nieznany, a ekspozycja stanowi wysokie ryzyko zakażenia, profilaktykę należy niezwłocznie wdrożyć z możliwością jej przerwania, po wykluczeniu zakażenia u pacjenta źródłowego. W przypadku osób eksponowanych drogą seksualną lub przez zastosowanie wspólnego sprzętu do wstrzykiwania narkotyków, PEP stosuje się jedynie w sytuacjach incydentalnych. Promiskuityzm lub czynna narkomania, poza edukacją na temat innych możliwości profilaktyki zakażenia, nie stanowi wskazania do stosowania PEP – w tych sytuacjach można rozważyć PrEP.

Kwalifikacja do profilaktyki poekspozycyjnej oraz jej prowadzenie i monitorowanie powinno być prowadzone przez lekarza specjalistę z dużym doświadczeniem w zakresie leczenia i poradnictwa HIV.

W czasie stosowania leczenia profilaktycznego u osoby eksponowanej wykonuje się badania monitorujące funkcję nerek, wątroby i trzustki oraz morfologię krwi.

W przypadku, gdy zaistniało rzeczywiste ryzyko zakażenia HIV, pacjent eksponowany powinien być poddany obserwacji w aspekcie świeżej infekcji. W tym celu

Tabela 2. Kwalifikacja do profilaktyki zakażenia HIV na podstawie Rekomendacji PTN AIDS 2014 r.

Pacjent źródłowy Rodzaj ekspozycji	Pacjent źródłowy z potwierdzonym zakażeniem HIV	Pacjent źródłowy o nieznanym statusie serologicznym	Pacjent źródłowy nieznan	Pacjent źródłowy HIV(-)
Ekspozycje przezskórne				
Mniejsze ryzyko zakażenia HIV (igła pełna, powierzchowne skaleczenie)	zalecane 3 leki	profilaktyka niezalecana <u>lub</u> 3 leki, jeśli ryzyko zakażenia HIV u pacjenta źródłowego jest duże	profilaktyka niezalecana (zwłaszcza, jeśli narzędzie było wystawione na czynniki środowiska zewnętrznego) <u>lub</u> 3 leki, jeśli ryzyko zakażenia HIV u pacjenta źródłowego jest duże	profilaktyka niezalecana
Większe ryzyko zakażenia HIV (igła ze światłem, głębokie zakłucie, widoczna krew na narzędziu, igła po iniekcji <i>i.m.</i> lub <i>i.v.</i>)				
Związana ze stosowaniem środków odurzających (wspólne dzielenie się sprzętem iniekcyjnym lub innymi akcesoriami do przygotowywania substancji psychoaktywnych, które mają kontakt z krwią)	zalecane 3 leki	profilaktyka niezalecana	profilaktyka niezalecana	profilaktyka niezalecana
Zachłapanie błon śluzowych lub uszkodzonej skóry				
Mała objętość materiału biologicznego (kilka kropel)	zalecane 3 leki	profilaktyka niezalecana	profilaktyka niezalecana	profilaktyka niezalecana
Duża objętość materiału biologicznego	zalecane 3 leki	profilaktyka niezalecana <u>lub</u> 3 leki, jeśli ryzyko zakażenia HIV u pacjenta źródłowego jest duże	profilaktyka niezalecana <u>lub</u> 3 leki, jeśli ryzyko zakażenia HIV u pacjenta źródłowego jest duże	profilaktyka niezalecana
Ekspozycja seksualna				
Współzycie analne lub waginalne bez prezerwatywy (lub uszkodzenie prezerwatywy)	zalecane 3 leki	zalecane 3 leki, jeśli ryzyko zakażenia HIV u pacjenta źródłowego jest duże	zalecane 3 leki, jeśli ryzyko zakażenia HIV u pacjenta źródłowego jest duże	profilaktyka niezalecana
Współzycie oralne z wytryskiem nasienia	zalecane 3 leki	profilaktyka niezalecana	profilaktyka niezalecana	profilaktyka niezalecana

w 6., 12 i 24. tygodniu po ekspozycji wykonywane jest badanie w kierunku zakażenia HIV. Osoba taka powinna być poinformowana, że do czasu zakończenia postępowania poekspozycyjnego musi unikać zachowań, w których mogłoby dojść do zakażenia osób trzecich. Kobiety w tym czasie nie powinny zachodzić w ciążę.

PEP – uwagi końcowe

Z przyczyn formalno-prawnych zdarzenie narażenia na zakażenie HIV podzielono na ekspozycje zawodowe i ekspozycje niezawodowe. Ekspozycje zawodowe to takie, do których doszło w czasie wykonywania obowiązków służbowych. Największą grupą ulegającą narażeniu na materiał biologiczny są pracownicy służby zdrowia, ale i przedstawiciele innych zawodów (policja, straż pożarna, służby porządkowe i in.) również mogą być narażeni na zakażenie HIV. Zgodnie z polskim prawem (Ustawa o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi; Dz.U. 2013.947), w przypadku ekspozycji zawodowej koszt postępowania profilaktycznego spoczywa na pracodawcy lub zlecającym pracę. W przypadku osób eksponowanych niezawodowo – leki stosowane w profilaktyce są wydawane bezpłatnie (jeśli ekspozycja była efektem wypadku lub przestępstwa).

Zdarzenia niosące ryzyko zakażenia HIV mogą wiązać się również z transmisją innych patogenów (HBV, HCV, *Clostridium tetani*, w przypadku ekspozycji seksualnych – innych zakażeń przenoszonych drogą płciową) czy zdarzeń (ciąża, uraz).

Obecnie dostępne leczenie antyretrowirusowe jest coraz skuteczniejsze i bezpieczniejsze. Nowe schematy pozwalają osiągnąć niewykrywalną wiramię, a ich działania niepożądane w coraz mniejszym stopniu wpływają na jakość życia pacjentów zakażonych HIV. Jednakże wobec braku, nadal, możliwości całkowitego wyeliminowania wirusa z organizmu, obecnie większą wagę przypisuje się zapobieganiu epidemii HIV poprzez profilaktykę przed- i poekspozycyjną.

Piśmiennictwo

1. Antiretroviral postexposure prophylaxis after sexual, injection-drug use, or other non-occupational exposure to HIV in the United States. Recommendations from the U.S. Department of Health and Human Services. *MMWR* 2005; 54, RR-2.
2. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med* 2012; 367: 399–410.
3. Damme L, Van, Corneli A, Ahmed K, et al. Preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med* 2012; 367: 411–422.
4. EACS Guidelines v.7.0, October 2013.
5. Grant RM, Lama JR, Anderson PL. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med* 2010; 363: 2587–2599.
6. *Guidance on oral pre-exposure prophylaxis (PrEP) for serodiscordant couples, men and transgender women who have sex with men at high risk of HIV: recommendations for use in the context of demonstration projects*. World Health Organization, lipiec 2012.

7. Interim Guidance: Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in men who have sex with men. *MMWR* 2011; 60, 3.
8. Kuhar DT, Henderson DK, Struble KA, et al. US Public Health Service Working Group. Updated US Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to human immunodeficiency virus and recommendations for postexposure prophylaxis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013 Sep; 34(9): 875–892. doi: 10.1086/672271.
9. McCormack S, Fidler S, Fisher M. The British HIV Association/British Association for Sexual Health and HIV Position Statement on pre-exposure prophylaxis in the UK. *Int J STD & AIDS* 2012; 23: 1–4.
10. Paltiel AD, Freedberg KA, Scott CA, et al. HIV preexposure prophylaxis in the United States: impact on lifetime infection risk, clinical outcomes, and cost-effectiveness. *Clin Inf Dis* 2009; 48(6): 806–815.
11. Rekomendacje PTN AIDS 2014 r.
12. Update to Interim Guidance for preexposure prophylaxis (PrEP) for the prevention of HIV infection: PrEP for injecting drug users. *MMWR* 2013; 62, 239.

Leczenie antyretrowirusowe

Jacek Gąsiorowski, Łukasz Łapiński

Leczenie antyretrowirusowe (ang. *antiretroviral therapy* – ARV, *combined antiretroviral therapy* – cART) polega na zastosowaniu u osoby zakażonej HIV kombinacji kilku leków o synergistycznym działaniu, blokującym replikację HIV w tym samym lub w różnych punktach uchwytu w cyklu replikacyjnym wirusa.

Podstawowym celem leczenia ARV jest wydłużenie czasu życia osoby zakażonej i/lub wydłużenie czasu wolnego od objawów choroby oraz poprawa jakości życia. Eradykacja zakażenia nie jest jeszcze możliwa. Jednak terapia antyretrowirusowa potrafi tak głęboko i długotrwale zablokować replikację HIV, że możemy zakładać w przypadku każdej osoby, u której to leczenie zostanie rozpoczęte w optymalnym momencie i prowadzone będzie w sposób właściwy, że jej długość życia nie będzie się różnić od długości życia osób niezakażonych HIV. Jednocześnie znane czynniki ryzyka, takie jak: palenie papierosów, nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia i inne, stanowią dla osób zakażonych HIV większe ryzyko zgonu niż samo zakażenie.

Decyzja o rozpoczęciu cART podejmowana jest wspólnie przez pacjenta i lekarza. Ponieważ w momencie rozpoczynania cART u pacjenta w przewlekłej fazie zakażenia wiadomo, że będzie to leczenie długotrwale – być może – przez całe życie, a więc przez kilkanaście, kilkadziesiąt lat, warto, aby pacjent miał wiedzę na temat swej terapii, rozumiał, dlaczego leczenie to rozpoczyna i z czego wynika wybór leków. Musi też wiedzieć, że najważniejszym warunkiem powodzenia terapii jest systematyczne przyjmowanie leków i niepomijanie dawek. Leczenie antyretrowirusowe rozpoczęte w przewlekłej fazie infekcji prowadzi się przez całe życie pacjenta lub do momentu, kiedy pojawią się leki, które umożliwią eradykację zakażenia.

Wytyczne dotyczące momentu rozpoczynania cART zmieniają się w miarę publikowania wyników kolejnych badań klinicznych i rozwoju wiedzy na temat patogenyzy zakażenia. Główny kierunek tych zmian w ostatnich latach polega na coraz wcześniejszym rozpoczynaniu cART. Aktualne zalecenia publikowane są na stronach internetowych towarzystw naukowych, np. Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS (www.ptnaids.pl).

Terapia antyretrowirusowa powinna być oferowana wszystkim osobom zakażonym HIV niezależnie od liczby limfocytów T CD4⁺. Zalecenia takie wynikają z danych pochodzących zarówno z badań kohortowych, jak i randomizowanych, które wykazały, że wszyscy zakażeni HIV odnoszą korzyści z cART, a terapia, oprócz tego

że przynosi korzyści osobie leczonej (korzyść indywidualna, kliniczna), zmniejsza ryzyko przeniesienia zakażenia (korzyść populacyjna, epidemiologiczna). Obecnie zalecenia towarzystw naukowych nie określają już granicznej liczby limfocytów T CD4⁺, powyżej której leczenie jest przeciwwskazane, jedynie wartość graniczną, poniżej której terapia jest konieczna (w obecnych zaleceniach PTN AIDS wynosi ona 500 komórek/ μ l). Siła zalecenia wdrożenia cART rośnie w miarę spadku liczby limfocytów T CD4⁺. Wraz z obniżaniem się liczby limfocytów T CD4⁺ zwiększa się ryzyko wystąpienia zakażeń oportunistycznych, nowotworów i innych stanów chorobowych definiujących AIDS, i im później rozpocznie się cART, tym krótszy czas przeżycia i krótszy czas wolny od choroby.

Jak najwcześniejsze wdrożenie cART rekomendowane jest w okresie pierwotnego zakażenia retrowirusowego, zwłaszcza w najwcześniejszym okresie infekcji, jeszcze zanim dokona się serokonwersja (zakażenie potwierdzone nie testem serologicznym wykrywającym przeciwciała anty-HIV, a badaniem PCR wykrywającym RNA wirusa) oraz w przypadkach, w których występują objawy ostrej infekcji. W praktyce u bardzo niewielkiej liczby osób zakażenie rozpoznaje się tak wcześnie. Jeżeli jednak sytuacja taka ma miejsce, cART bezwzględnie musi być włączona jak najszybciej. Każdy dzień zwłoki działa niekorzystanie, dopuszczając do powstania nieodwracalnych zmian w układzie immunologicznym. Pacjenci, u których leczenie ARV wdrożone zostanie w ciągu 2–3 tygodni od zakażenia, być może będą jedyną grupą osób zakażonych (oprócz tzw. *elite controllers*), która nie będzie zmuszona przyjmować leków przez całe życie. W przypadku pacjentów, u których doszło już do ustalenia infekcji, ale którzy znajdują się jeszcze w okresie pierwotnego zakażenia, decyzja o wdrożeniu lub odroczeniu cART musi być zindywidualizowana. Wydaje się jednak, że więcej przesłanek przemawia za wdrożeniem cART.

Obecnie dysponujemy kilkudziesięcioma lekami antyretrowirusowymi należącymi do 6 klas. Wszystkie leki charakteryzują się podobną i wysoką aktywnością przeciwwirusową, a schematy, które można z nich stworzyć, mają dużą i podobną skuteczność, różnią się głównie działaniami niepożądanymi, tolerancją, liczbą i wielkością tabletek oraz częstością dawkowania. Trendy widoczne w rozwoju terapii ARV w ostatnich latach to: tworzenie nowych leków w obrębie istniejących klas, które są lepiej tolerowane, mniej toksyczne, dawkowane raz na dobę, tworzenie zestawów jednotabletkowych (*single tablet regimen*, STR), w których w jednej tabletkce przyjmowanej raz na dobę zawarte są 3 lub 4 leki z różnych klas. Tabletka taka stanowi kompletny zestaw cART.

Klasy leków antyretrowirusowych to:

- nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTIs),
- nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTIs),
- inhibitory proteazy (PIs),
- inhibitory integrazy (INSTIs),
- inhibitor fuzji (FI),
- inhibitory koreceptora CCR-5.

Wybór schematu cART powinien być zawsze zindywidualizowany, a czynnikiem najważniejszym, którym należy się kierować przy wyborze leków, jest skuteczność, tzn. zdolność do zapewnienia długotrwałej supresji replikacji wirusa. Należy wziąć pod uwagę również schorzenia dodatkowe pacjenta, możliwość wystąpienia interakcji z innymi przyjmowanymi przez niego lekami, również styl życia, a nawet profil psychologiczny pacjenta, pamiętając o tym, że będzie to leczenie długotrwałe i o wpływie zakażenia (i leczenia) na wiele aspektów życia pacjenta. Tolerancja i wygoda stosowania są również bardzo ważnymi czynnikami warunkującymi powodzenia cART, a więc muszą być uwzględnione przy wyborze leków.

Wszystkie zalecane pierwszorazowe schematy cART zawierają dwa NRTIs w połączeniu bądź z jednym NNRTIs, bądź z PIs (z dodatkiem niewielkiej dawki rytonawiru jako bustera farmakologicznego) lub z INSTIs.

Szczegółowe i aktualizowane zalecenia dotyczące wyboru konkretnych leków tworzących zestaw cART zawarte są, jak już wspomniano, na stronach internetowych towarzystw naukowych. Nie ma danych, które wskazywałyby na wyższość kombinacji lekowych w zależności od ich trzeciego składnika: PIs, NNRTIs lub INSTIs.

Za stosowaniem inhibitorów proteazy przemawia wysoka bariera genetyczna tych leków, tzn. liczba mutacji w genomie wirusa potrzebna do powstania oporności na PIs jest znacznie wyższa niż w przypadku innych klas leków. Powoduje to, że zestawy z PIs są bardziej odporne na niedoskonałości pacjentów w zakresie regularności przyjmowania leków. Leczenie PIs powoduje z reguły również większy wzrost liczby limfocytów T CD4⁺. Wadą PIs jest zwykle mała wygoda stosowania (kilka tabletek co 12 lub 24 godziny), działania niepożądane (głównie zaburzenia gastryczne, dyslipidemia, hepatotoksyczność), duża liczba interakcji utrudniająca lub wręcz uniemożliwiająca leczenie schorzeń towarzyszących.

Dużą wygodą stosowania dla pacjenta charakteryzują się kombinacje cART zawierające w swym składzie 2NRTIs i NNRTIs. Kombinacje takie występują zwykle w postaci zestawów jednotabletkowych, są z reguły dobrze tolerowane, zwłaszcza najnowsze leki z tej klasy. Ich zasadniczą wadą jest niska bariera genetyczna i oporność krzyżowa na poszczególne leki tej klasy. Niska bariera genetyczna w praktyce przekłada się na dużą wrażliwość kombinacji zawierających NNRTIs na niedużą nawet nieregularność w przyjmowaniu leków.

Kombinacje zawierające w swym składzie INSTIs charakteryzują się wysoką skutecznością i bardzo szybkim obniżaniem poziomu HIV RNA, dlatego też zalecane są szczególnie w ostrej fazie zakażenia. Są to również leki dobrze tolerowane z małą liczbą działań niepożądanych. Wadą większości INSTIs jest niska bariera genetyczna.

Celem cART jest, jak już wspomniano, wydłużenie życia osoby leczonej. W praktyce cel ten osiąga się dzięki głębokiemu zablokowaniu replikacji HIV podtrzymywanemu dzięki lekom przez maksymalnie długi czas (całe życie pacjenta). Zapobiega to lub znacznie spowalnia degradację układu immunologicznego i chroni lub spowalnia inne zmiany patologiczne indukowane bezpośrednio przez HIV (np. w ośrodkowym układzie nerwowym).

Skuteczność i bezpieczeństwo cART należy monitorować oceniając poziom HIV RNA w surowicy (w uzasadnionych przypadkach również w płynie mózgowo-rdzeniowym) metodą PCR, liczbę limfocytów T CD4⁺ oraz podstawowe parametry laboratoryjne. Pacjent skutecznie leczony ARV powinien mieć niewykrywalny poziom HIV RNA w surowicy.

Zarówno przed rozpoczęciem cART, jak i w momencie zmiany leków z powodu niepowodzenia wirusologicznego należy wykonać badanie lekooporności, aby uniknąć zastosowania leków, na które wirus jest oporny.

Leczenie antyretrowirusowe uznaje się za nieskuteczne, jeśli HIV RNA jest wyższe niż 50 kopii/ml po 6 miesiącach stosowania cART lub gdy stwierdza się HIV RNA > 50 kopii/ml w dwóch kolejnych badaniach po okresie, gdy wiramia była niewykrywalna. Sytuację taką określa się jako nieskuteczność wirusologiczną. Najczęstszą przyczyną nieskuteczności cART jest niedostateczne przestrzeganie przez pacjenta zaleceń dotyczących regularnego przyjmowania leków. Po wykluczeniu tej przyczyny bierze się pod uwagę inne powody nieskuteczności wirusologicznej, takie jak: lekooporność HIV, interakcje z innymi lekami pogarszające parametry farmakokinetyczne leków ARV, zaburzenia wchłaniania leków.

Stwierdzenie nieskuteczności cART jest wskazaniem do zmiany stosowanego schematu. Nowy zestaw leków ARV powinien zawierać przynajmniej 2, a najlepiej 3 aktywne leki, tzn. takie leki, wobec których nie stwierdzono lekooporności w badaniu genotypowym. Najbezpieczniej jest, gdy jednym z aktywnych leków jest lek należący do klasy, jaka nie była dotychczas stosowana u pacjenta. Jeżeli – co ma miejsce głównie u pacjentów przeleczonych już większością dostępnych leków ARV – nie ma przynajmniej 2 aktywnych leków, które można by zastosować, zmianę cART niekiedy lepiej jest odłożyć.

Każdy lek ARV może powodować działania niepożądane. W miarę rozwoju medycyny i pojawiania się nowych leków o aktywności przeciwwirusowej HIV działań niepożądanych jest zdecydowanie mniej i są one łżejsze. Nowe leki i nowe zestawy leków (łączonych w ramach STR) są zwykle dobrze tolerowane, zdecydowanie lepiej niż leki starszych generacji, niemniej zawsze mogą pojawić się działania niepożądane. Pacjent musi być poinformowany o możliwości ich wystąpienia, a regularne kontrole lekarskie osób leczonych ARV mają na celu również monitorowanie działań niepożądanych. Może się zdarzyć, że wystąpienie działań niepożądanych będzie wskazaniem do zmiany stosowanych leków.

Leki antyretrowirusowe należą do grupy leków stwarzających duże prawdopodobieństwo wystąpienia niepożądanych interakcji. Dlatego też u wszystkich leczonych pacjentów HIV(+), włączając kolejne preparaty, należy pamiętać o możliwości wystąpienia interakcji, zwłaszcza, że standardowa terapia składa się z 3 lub 4 leków, a wraz ze wzrostem liczby przepisywanych substancji rośnie ryzyko wystąpienia między nimi interakcji. Szacuje się, że w przypadku stosowania przez chorego do 4 lub 5 leków liczba niepożądanych interakcji wzrasta proporcjonalnie do liczby leków zapisywanych. Natomiast, jeśli stosuje się więcej niż 5 leków (a więc po

przepisaniu osobie leczonej ARV dodatkowo jednego lub dwóch preparatów), ryzyko wystąpienia interakcji wzrasta ponadproporcjonalnie.

W zależności od mechanizmu działania wyróżnia się interakcje w fazie farmakokinetycznej i farmakodynamicznej. Pierwsze z nich polegają na wpływie jednego leku na losy drugiego leku w organizmie na etapie wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i wydalania. Izoenzymem cytochromu P450 biorącym udział w metabolizmie 30–50% powszechnie stosowanych leków jest CYP3A4. Do najważniejszych jego induktorów z grupy leków ARV o udokumentowanym znaczeniu klinicznym należą efawirenz i newirapina. Dlatego też przepisując leki metabolizowane przez ten izoenzym równocześnie z efawirenzem lub newirapiną, zawsze należy pamiętać o możliwym przyspieszeniu metabolizmu równocześnie stosowanych leków i osłabieniu ich działania. W tabeli 1 przytoczono przykłady najważniejszych leków metabolizowanych przez poszczególne izoenzymy cytochromu P450.

Tabela 1. Przykłady leków metabolizowanych przez poszczególne izoenzymy cytochromu P450

Izoenzym cytochromu P450	Przykłady leków
1A2	amitryptylina, haloperidol, teofilina, werapamil, warfaryna
2B6	cyklofosamid, efawirenz, metadon, erytromycyna, testosteron
Rodzina 2C	diklofenak, citalopram, fenytoina, fluwastatyna, glipizyd, ibuprofen, losartan, naproksen, omeprazol, warfaryna, zydowudyna
2E1	kofeina, teofilina
2D6	citalopram, kodeina, fluoksetyna, haloperidol, metoprolol, ondansetron, paroksetyna, tramadol
3A4	alprazolam, amiodaron, atorwastatyna, erytromycyna, karbamazepina, klarytromycyna, kodeina, lowastatyna, midazolam, nifedypina, ondansetron, warfaryna, simwastatyna, zydowudyna

Podstawową i bardzo ważną grupą w terapii ARV są inhibitory proteazy. Jednak leki te są inhibitorami izoenzymu CYP3A4 cytochromu P450. Działanie takie wykazują wszystkie PIs, aczkolwiek różnią się one siłą hamującego wpływu na powyższy izoenzym. Podając PIs z lekami metabolizowanymi przez izoenzym CYP3A4, należy pamiętać o możliwym spowolnieniu ich metabolizmu i przez to nasileniu działania równocześnie podanych leków (czasami jest konieczne zmniejszenie dawki leku). Najsilniejszym inhibitorem izoenzymu CYP3A4 cytochromu P450 spośród leków ARV jest rytonawir. Obecnie lek ten, z powodu znacznych niepożądanych działań, nie jest wykorzystywany w terapii antyretrowirusowej. Podaje się go z innym PIs w celu poprawy ich parametrów farmakokinetycznych – rytonawir hamując metabolizm PIs, powoduje zwiększenie stężenia maksymalnego ($c_{\max}$) i minimalnego ($c_{\min}$) oraz czasu jego wystąpienia ($t_{\max}$). Dzięki temu dawka PIs zmniejsza

się, a czas między kolejnymi podaniami wydłuża się, np. po łącznym podaniu atazanawiru 300 mg i rytonawiru 100 mg $c_{\max}$ i $c_{\min}$ atazanawiru zwiększa się odpowiednio 2,2 i 8,13 razy w porównaniu do obu stężeń po podaniu atazanawiru w dawce 400 mg bez rytonawiru.

Podając leki o wąskim indeksie terapeutycznym metabolizowane przez izoenzym CYP3A4 cytochromu P450 pacjenci otrzymujący efawirenz, newirapinę lub PIs należy zachować szczególną ostrożność.

Rytonawir poza niekorzystnymi i często występującymi niepożądanymi działaniami (np. zaburzenia hematologiczne, reakcje alergiczne, zaburzenia czynności przewodu pokarmowego, bóle głowy, parestezje, nasilenie kaszlu, bóle mięśni, zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych) wykazuje również własne działanie przeciwwirusowe (może to indukować rozwój szczepów HIV lekoopornych). Wymusiło to na firmach farmaceutycznych poszukiwanie nowych środków poprawiających farmakokinetykę PIs. W 2013 r. został wprowadzony do terapii kobicystat (w jednej tabletkie razem z INSTIs – elwitegrawirem, NRTIs – emtrycyabiną oraz N(t)RTIs – fumaranem dizoproksylu tenofowiru). Kobicystat został opracowany jako inhibitor CYP3A4 – hamując metabolizm elwitegrawiru jego dawka jest mniejsza, a odstęp między kolejnymi podaniami dłuższy. Przykład ten świadczy o tym, że nie każda interakcja musi być niekorzystna, mogą być one również wykorzystywane do poprawy parametrów farmakokinetycznych równocześnie podawanych leków. Ponadto kobicystat, w przeciwieństwie do rytonawiru, nie wykazuje aktywności przeciw HIV (nie grozi to rozwojem lekooporności). Należy jednak pamiętać, że lek ten hamując izoenzym CYP3A4 cytochromu P450 może również zwiększać stężenie innych leków metabolizowanych przez ten enzym. Identycznie jak rytonawir wykazuje działanie hamujące na izoenzymy m.in. z rodziny 2C oraz CYP2D6, aczkolwiek stężenie kobicystatu, przy którym dochodzi do ich zahamowania, jest ponad 5 razy większe od stężenia rytonawiru (dzięki temu ryzyko wystąpienia interakcji zmniejsza się).

Spośród leków antyretrowirusowych NRTIs, NtRTIs i FIs nie są metabolizowane przez cytochrom P450 – leki te najczęściej nie wchodzi w interakcje z innymi substancjami na etapie metabolizmu.

Najważniejsze z klinicznego punktu widzenia interakcje NNRTIs z innymi lekami przedstawiono w tabeli 2, natomiast między PIs a innymi lekami – w tabeli 3.

Tabela 2. Interakcje między NNRTIs a innymi lekami

NNRTI	Inny lek	Konsekwencja kliniczna	Postępowanie kliniczne
Efawirenz	klarytromycyna	zmniejszenie stężenia klarytromycyny	brak danych
	ryfampicyna	zmniejszenie stężenia efawirenu	należy rozważyć zwiększenie dawki efawirenu do 800 mg qd
	ryfabutyna	zmniejszenie stężenia ryfabutyny	należy rozważyć zwiększenie dawki ryfabutyny do 450–600 mg lub 600 mg 3 razy w tygodniu
	leki przeciwpadaczkowe	brak danych	należy monitorować stan pacjenta i stężenie leków przeciwpadaczkowych
	atorwastatyna, lowastatyna, simwastatyna	zmniejszenie stężenia wymienionych leków hipolipemicznych (nawet do 50%)	zmniejszenie skuteczności leczenia przeciwlipemicznego, jednak należy OSTROŻNIE zwiększać dawkę statyn (BEZWZGLĘDNE NALEŻY MONITOROWAĆ OBJAWY TOKSYCZNE STATYN)
	metadon	ZNACZNE zmniejszenie stężenia metadonu	obserwacja pacjenta i po wystąpieniu objawów abstynencyjnych należy rozważyć zwiększenie dawki metadonu
	etynyloestradiol	zwiększenie stężenia etynyloestradiolu	zmiana metody antykoncepcyjnej
Newirapina	ketokonazol	zmniejszenie stężenia maksymalnego i AUC ketokonazolu, zwiększenie stężenia newirapiny	unikać połączenia obu leków
	klarytromycyna	zmniejszenie stężenia maksymalnego ketokonazolu, zwiększenie stężenia newirapiny	brak danych klinicznych nt. znaczenia interakcji
	ryfampicyna	znaczne zmniejszenie stężenia newirapiny	nie zaleca się łącznego podawania obu leków
	ryfabutyna	nieznaczne zmniejszenie stężenia newirapiny	nie ma konieczności zmiany dawek podawanych leków
	leki przeciwpadaczkowe	brak danych	należy monitorować stan pacjenta i stężenie leków przeciwpadaczkowych
	atorwastatyna, lowastatyna, simwastatyna	brak danych	brak danych
	metadon	brak danych	obserwacja pacjenta i po wystąpieniu objawów abstynencyjnych należy rozważyć zwiększenie dawki metadonu
	etynyloestradiol	zwiększenie stężenia etynyloestradiolu	zmiana metody antykoncepcyjnej

Tabela 3. Interakcje między PIs a innymi lekami

PI	Inny lek	Konsekwencja kliniczna	Postępowanie kliniczne
Atazanawir Darunawir Fosamprenawir Lopinawir/r Rytonawir Sakwinawir	ketokonazol itronazol	zwiększenie stężenia ketokonazolu	zalecane zmniejszenie dawki leków przeciwgrzybiczych; nie zaleca się podawania dawki leków przeciwgrzybiczych powyżej 200 mg/dziennie
	ryfampicyna	zmniejszenie stężenia PIs	nie zaleca się łącznego podawania PIs z ryfampicyną
	ryfabutyna	zwiększenie stężenia ryfabutyny	zaleca się zmniejszenie dawki ryfabutyny do 150 mg qd lub jej podawanie 3 razy w tygodniu
	klarytromycyna	zwiększenie stężenia klarytromycyny; ryzyko wydłużenia odstępu QTc	zaleca się zmniejszenie dawki klarytromycyny o 50%
	leki przeciwpadaczkowe	możliwe zmniejszenie stężenia PIs oraz zmiana stężenia leków przeciwpadaczkowych	należy monitorować stan pacjenta i stężenie leków przeciwpadaczkowych
	syildenafil tadalafil wardenafil	zwiększenie stężenia inhibitorów fosfodiesterazy typu 5	syildenafil – nie przekraczać dawki 25 mg co 48 godzin tadalafil – nie przekraczać dawki 10 mg co 72 godziny wardenafil – nie przekraczać dawki 2,5 mg co 72 godziny*
	atorwastatyna symwastatyna lowastatyna	ZNACZNE zwiększenie stężenia statyn (w przypadku ritonawiru nawet o 450%), ryzyko wystąpienia niepożądanych działań (rabdomioliza, uszkodzenie nerek)	rozważyć zmianę wymienionych statyn na rosuvastatynę (ewentualnie fluwastatynę lub prawastatynę); podając atorwastatynę, symwastatynę lub lowastatynę, należy monitorować stan pacjenta, terapię rozpocząć od możliwie jak najmniejszych dawek
	metadon	zmniejszenie stężenia metadonu	obserwacja pacjenta i po wystąpieniu objawów abstynencyjnych należy rozważyć zwiększenie dawki metadonu
Atazanawir Fosamprenawir	etynyloestradiol noretyndron	zwiększenie stężenia etynyloestradiolu i noretyndronu	zmiana metody antykoncepcyjnej, ewentualnie zmniejszenie dawki doustnej antykoncepcji
Darunawir Lopinawir/r Rytonawir Sakwinawir	etynyloestradiol	zmniejszenie stężenia etynyloestradiolu	zmiana metody antykoncepcyjnej, ewentualnie podanie preparatu zawierającego powyżej 30 µg etynyloestradiolu
Atazanawir Fosamprenawir Lopinawir/r Rytonawir Sakwinawir	leki stosowane przy nadkwaśności	zmniejszenie stężenia atazanawiru	unikąć łącznego podania obu grup leków, z wyjątkiem atazanawiru (może być podany 2 godziny przed lub 1 godzina po lekach przeciw nadkwaśności typu maalox, manti oraz po 12 godzinach od zastosowania antagonistów H ₂ receptora)

* Identyczna modyfikacja dotyczy również preparatu Stribild.

Leki antyretrowirusowe mogą również wchodzić w interakcje między sobą. Najważniejsze z nich z klinicznego punktu widzenia przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4. Interakcje między równocześnie podanymi lekami ARV

Lek ARV wpływający na metabolizm	Lek ARV, którego parametry farmakokinetyczne ulegają zmianie	Konsekwencja kliniczne
Efawirenz	atazanawir fosamprenawir lopinawir sakwinawir	zmniejszenie stężenia maksymalnego i minimalnego oraz pola powierzchni pod krzywą stężenie czas (AUC) PIs; niezbędne podanie PIs razem z rytonawirem lub większej dawki PIs
Newirapina	lopinawir sakwinawir	zmniejszenie stężenia maksymalnego i minimalnego oraz pola powierzchni pod krzywą stężenie czas (AUC) PIs; niezbędne podanie PIs razem z rytonawirem lub większej dawki PIs

Natomiast interakcje inhibitorów CCR-5 (marawirok) przedstawiono w tabeli 5.

Tabela 5. Interakcje inhibitorów CCR-5 (marawirok)

Równocześnie podany lek	Mechanizm interakcji	Następstwo interakcji (wpływ na stężenie marawiroku)	Zalecane postępowanie
Efawirenz	zwiększenie szybkości metabolizmu	zmniejszenie stężenia około 50%	dwukrotnie zwiększenie dawki marawiroku (jeśli wśród cART nie ma PIs)
Ryfampicyna		zmniejszenie stężenia około 65%	
Atazanawir Lopinawir/r Sakwinawir	zmniejszenie szybkości metabolizmu	zwiększenie stężenia od 3 do 10 razy	dwukrotne zmniejszenie dawki marawiroku
Ketokonazol		zwiększenie stężenia 5 razy	

Należy zachować szczególną ostrożność i częściej monitorować stan kliniczny w przypadku pacjentów leczonych ARV otrzymujących: **doustne środki antykoncepcyjne, ketokonazol, klarytromycynę, metadon, leki przeciwpadaczkowe, ryfampicynę, ryfabutynę, statyny, leki stosowane w zaburzeniach potencji oraz leki hamujące wydzielanie kwasu solnego.**

Szczególną uwagę należy zwrócić na pacjentów HIV(+) otrzymujących w ramach terapii substytucyjnej metadon. Osłabienie działania metadonu (po łącznym jego podaniu z PIs, efawirenzem) wiąże się z wystąpieniem objawów abstynencji.

Do najczęściej pojawiających się należą m.in.: łzawienie, katar, ziewanie, poty, drażliwość, rozszerzenie źrenic, „gęsia skórka”, brak łaknienia, silne bóle kości i stawów, bezsenność, uczucie zmęczenia, złe samopoczucie, obniżenie tolerancji na stres. Ale również stwarza to ryzyko sięgnięcia przez pacjenta po narkotyki. Podanie induktora enzymatycznego często wymaga zwiększenia dawki metadonu, np. u 75% pacjentów leczonych efawirenzem, newirapiną lub lopinawirem/r jest konieczne zwiększenie jego dawki o ponad 20%. Także niebezpieczne w skutkach klinicznych jest zahamowanie metabolizmu metadonu. Prowadzi ono do zwiększenia jego stężenia w surowicy krwi i ryzyka wystąpienia działań niepożądanych oraz toksycznych (depresja oddechowa, niedociśnienie, bradykardia, zaparcia, zatrzymanie moczu, nadmierne uspokojenie, obniżenie libida). W przypadku rozwoju ciężkich działań niepożądanych pacjent powinien otrzymać nalokson.

Zdecydowanie bezpieczniejszym lekiem ze względu na mniejszą liczbę niepożądanych działań oraz wchodzenie w sporadyczne, ale nieistotne klinicznie, interakcje z innymi substancjami jest buprenorfina.

U pacjentów otrzymujących cART cierpiących z powodu nadkwaśności większość leków hamujących wydzielanie kwasu żołądkowego jest przeciwwskazana. Przed przepisaniem pacjentowi preparatów z tej grupy należy zapoznać się z charakterystyką danego ARV – najczęściej odstęp między lekiem zobojętniającym a ARV musi wynosić minimum 2–4 godziny, antagonistą receptora H_2 (np. ranitydyna) – 12 godzin, a inhibitorami pompy protonowej (w dawce nie większej niż 20 mg omeprazolu) – od 2 do 12 godzin.

Istotnym problemem jest również leczenie hipercholesterolemii u osób otrzymujących cART. Zawsze bezwzględnie jest przeciwwskazane podawanie lowastatyny i simwastatyny, atorwastatyna powinna być stosowana ostrożnie (terapia powinna być rozpoczęta od małej dawki, należy ją stopniowo zwiększać oraz stosować możliwie jak najmniejszą dawkę – pomimo tego pacjent musi być cały czas monitorowany), natomiast aktualnie uznano, że fluwastatyna, prawastatyna oraz rosuwastatyna są bezpieczne. Wynika to z tego, że fluwastatyna nie jest metabolizowana przez izoenzym CYP3A4 cytochromu P450 (a przez CYP2C9, na którego leki ARV nie oddziałują), a zwiększenie stężenia rosuwastatyny nie jest klinicznie istotne.

Leki antyretrowirusowe mogą również wpływać na aktywność innych izoenzymów. I tak też zahamowanie CYP2D6 może zmniejszać skuteczność przeciwbólową kodeiny i tramadolu.

Należy pamiętać, że wpływ na metabolizm może pojawiać się dopiero po kilku dniach, a nawet kilku tygodniach od włączenia nowego leku i zanikać po równie długim czasie, np. zmianę siły działania metadonu obserwuje się dopiero po 2 lub 3 tygodniach od włączenia efawirenzu.

Warto również pamiętać, że czasami, mimo wchodzenia leków ze sobą w interakcje, nie ma konieczności rezygnowania z danego połączenia – wystarczy zmiana dawki lub/i przedziału między kolejnymi podaniami. Pacjent leczony marawirokiem może rozpocząć terapię ryfampicyną (induktor enzymatyczny), jednak jego dawkę należy zwiększyć z 300 mg co 12 godzin do 600 mg co 12 godzin czy też ketokonazolem (inhibitor enzymatyczny) – jego równoczesne podanie wymaga zmniejszenia dawki marawiroku do 150 mg co 12 godzin.

Interakcje leków ARV na pozostałych etapach (wchłanianie, dystrybucja, wydalanie) zostały gorzej poznane. Najwięcej informacji mamy w odniesieniu do p-glikoproteiny (białka błonowego biorącego udział w przenoszeniu licznych leków przez błony i bariery biologiczne, ale również do limfocytów T CD4⁺). Do substratów p-glikoproteiny należą PIs, natomiast jej induktorem są: nevirapina, rytonawir, sakwinawir, a inhibitorem – kobicystat. Leki te mogą odpowiednio zmniejszać lub zwiększać stężenie PIs w limfocytach T CD4⁺.

Poza interakcjami w fazie farmakokinetycznej nie można zapomnieć o interakcjach farmakodynamicznych. Polegają one na zmianie czasu, siły i działania leku pod wpływem działania farmakodynamicznego drugiego, jednocześnie zastosowanego leku. Odpowiedź wirusologiczna po podaniu zydowudyny pacjentowi leczonemu równocześnie rybawiryną jest mniejsza. Wynika to z hamowania przekształcania zydowudyny do aktywnych metabolitów. Do interakcji farmakodynamicznych zalicza się również działania polegające na rozwoju lub nasileniu toksyczności, np. działanie nefrotoksyczne tenofowiru oraz supresja szpiku kostnego w trakcie podawania zydowudyny mogą ulegać spotęgowaniu pod wpływem cydofowiru, gancyklowiru lub walgancyklowiru. Nie jest również wskazane łączne podawanie midazolamu i triazolamu z PIs (wydłużone i nasilone działanie sedacyjne oraz ryzyko depresji oddechowej).

Tabela 6. Leki wydłużające odstęp QTc

Leki przeciwartymiczne	amiodaron, chinidyna, sotalol
Leki przeciwbakteryjne	erytromycyna, klarytromycyna, spiramycyna, cypfloksacyna, kotrimoksazol
Leki przeciwgrzybicze	ketokonazol
Leki przeciwprzotniakowe	metronidazol, pentamidyna, chinina, chlorochina
Leki przeciwdepresyjne	trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, fluoksetyna
Leki przeciwpyszotyczne	chlorpromazyna, haloperidol, droperidol, tiorydazyna, węglan litu, pimozyd, sertindol
Agoniści receptorów opiatowych	metadon
Inne leki	sukcynylocholina, tamoksyfen, takrolimus, wazopresyna

Interakcją farmakodynamiczną, na którą zwraca się w ostatnim czasie szczególną uwagę, jest wydłużenie odstępu QTc. Jest ono groźne, gdyż może prowadzić do zaburzeń rytmu serca typu *torsade de pointes* oraz zgony pacjenta. Większość PIs

wydłuża odstęp QTc, jednak najważniejsze z nich to: lopinawir, rytonawir i sakwinawir. Pozostałe najczęściej stosowane w praktyce klinicznej leki wydłużające odstęp QTc przedstawiono w tabeli 6.

Do najważniejszych czynników sprzyjających wydłużeniu odstępu QTc należą:

- podanie leku wydłużającego odstęp QT w dawce większej od standardowej;
- podanie w dawce standardowej dwóch lub więcej leków wydłużających odstęp QT (np. leku ARV z ketokonazolem, klarytromycyną lub fluoksetyną);
- podanie leku wydłużającego odstęp QT w dawce standardowej razem z inhibitorem jego metabolizmu;
- występowanie u pacjenta czynników predysponujących, do których zalicza się: płeć żeńską, predyspozycje genetyczne, wcześniejsze występowanie zaburzeń akcji serca u pacjenta lub w jego rodzinie ciężkie choroby serca, hipokaliemię lub hipomagnezemię.

Wśród pacjentów często panuje przekonanie, że leki dostępne bez recepty oraz zioła są bezpieczne i ich łączenie z lekami ARV nie jest groźne. W tabeli 7 przedstawiono najpopularniejsze leki OTC oraz zioła, których nie powinno się przyjmować (lub przyjmować ostrożnie) z lekami ARV.

Tabela 7. Leki z grupy OTC oraz zioła, przeciwwskazane do stosowania z lekami ARV

Leki z grupy OTC	Zioła
• diosmektyt • węgiel leczniczy • amid kwasu nikotynowego • makrogol • leki przeczyszczające • dehydroepiandrosteron (DHEA) • witamina A, D, E • ornityna	• wyciąg z dziurawca • wyciąg z żeńszenia • wyciąg z jeżówki • wyciąg z olendra • wyciąg z drożdży • likiery ziołowe nawet poniżej 25 ml

Dotąd nie opisano występowania interakcji między lekami ARV a następującymi substancjami dostępnymi bez recepty: drotaweryna, loperamid, bisakodyl, laktuloza, fosfolipidy, sylimaryna, izoflawonoidy sojowe i innymi poza DHEA lekami z grupy OTC poprawiającymi potencję czy ziołami: wyciągami ze śliwy afrykańskiej, bocznią piłkowanego, z żurawiny, z pietruszki oraz z melisą, miętą, walerianą, wyciągiem z miłorzębu japońskiego, z guarany, a także z lecytyną, melatoniną, wyciągiem z czosnku (z wyjątkiem łączenia z sakwinawirem).

Bardzo silnym induktorem enzymatycznym jest dziurawiec. Po jego łącznym podaniu z PIs oraz efawirenzem i newirapiną dochodzi do przyspieszenia metabolizmu leków ARV, co grozi utratą działania antyretrowirusowego i rozwojem szczepów HIV lekoopornych.

Interakcje występują nie tylko między lekami. W cART bardzo ważne są interakcje między lekami a pożywieniem. Najważniejszym, często podawanym przy-

kładem jest wpływ soku grejpfrutowego na metabolizm PIs, jednak sam posiłek oraz jego skład mogą wpływać na wchłanianie cART. Zaleca się, aby efawirenz był przyjmowany na pusty żołądek (przed snem), gdyż posiłek znacznie zwiększa jego wchłanianie oraz prawdopodobieństwo wystąpienia niepożądanych działań (w tym koszmarów sennych). Natomiast lekami ARV, które należy zażywać podczas posiłku, są: atazanawir, darunawir, lopinawir/r, rytonawir, sakwinawir.

Naringenina i dihydroksyergorutyna zawarte w soku grejpfrutowym hamują aktywność izoenzymu CYP3A4 cytochromu P450 w ścianie jelita, co zwiększa wchłanianie leków (m.in. PIs) oraz nasila ich działanie. Do tej pory nie stwierdzono zależności między ilością wypitego soku a efektem farmakologicznym, stąd też nawet najmniejsze ilości (również suplementów diety zawierających wyciąg z grejpfruta) nie powinny być przyjmowane przez wszystkich pacjentów leczonych ARV. Wyrażony efekt hamujący metabolizm pojawia się już po 1 godzinie od wypicia soku i trwa nawet do 24 godzin. Obecnie brakuje danych na temat wpływu innych soków na farmakokinetykę leków, w związku z tym nie zaleca się popijania leków innymi płynami niż letnia, niegazowana, przegotowana woda. Pozostałe produkty żywnościowe, które nie powinny być spożywane podczas cART, oraz te, które mogą przedstawiono w tabeli 8.

Tabela 8. Produkty żywnościowe niedozwolone i dozwolone do spożycia podczas cART

Produkty żywnościowe, które W OGÓLE NIE powinny być spożywane podczas cART	Produkty żywnościowe, które MOGĄ być spożywane podczas cART (NIE MOŻNA NIMI POPIJAĆ LEKÓW)
• alkohol ponad 10 g dziennie (200 ml piwa, 75 ml wina, 25 ml 40% wódki), • likiery ziołowe, nawet poniżej 25 ml, • sok grejpfrutowy, • owoce cytrusowe, • karambola	• napoje energetyzujące (w tym kawa, herbata), • sok ananasowy, bananowy, jabłkowy, pomidorowy, • mleko i inne produkty mleczne

W pracy z osobami zakażonymi HIV należy bezwzględnie pamiętać, aby zebrać wywiad na temat przyjmowania (również rekreacyjnego) środków odurzających. Część osób zakażyło się HIV przez dożylne przyjmowanie narkotyków, jednak niektóre ze środków psychoaktywnych (np. metamfetamina, kokaina, mefedron) są stosowane jako stymulatory seksualne (głównie w grupie MSM) lub w celu zwiększenia wydolności fizycznej i przedłużenia zabawy (np. ekstazy). Większość narkotyków (ekstazy, metamfetamina, kwas gama-hydroksymasłowy, LSD, ketamina, fenicyklidyna, kokaina), tak samo jak inne ksenobiotyki, jest metabolizowana w organizmie do nieczynnych farmakologicznie pochodnych przez izoenzym CYP3A4 cytochromu P450. Jeśli pacjent przyjmuje inhibitory CYP3A4 cytochromu P450 (cho-

cięż jeden z powyżej wymienionych leków ARV) i przyjęcie narkotyki, może dochodzić do jego zgonu. Do tej pory opisano liczne przykłady zgonu pacjentów leczonych ARV, którzy przyjęli w celach rekreacyjnych środki psychoaktywne, np.:

- 32-letni mężczyzna zakażony HIV po rozpoczęciu leczenia rytonawirem w dawce 600 mg co 12 godzin i przyjęciu ekstazy w ciągu kilku godzin doświadczył objawów znacznego pobudzenia z tachypnoe, tachykardią, ślinicą, potami, następnie wystąpiły drgawki toniczno-kloniczne, tachykardia 200/minutę, a ostatecznie doszło do zgonu z powodu zatrzymania krążenia. Przed rozpoczęciem terapii rytonawirem pacjent przyjmował podobne ilości ekstazy i nie wystąpiły u niego żadne działań niepożądanych. W tkankach pobranych podczas sekcji zwłok stwierdzono stężenie ekstazy 10 razy większe niż można było się spodziewać po przyjęciu takiej dawki ekstazy;
- 49-letni mężczyzna zakażony HIV, leczony rytonawirem (400 mg co 12 godzin), sakwinawirem (400 mg co 12 godzin) i stawudyną (40 mg co 12 godzin) przyjął dożylnie metamfetaminę. Wkrótce po zażyciu doszło do zgonu. Badanie toksykologiczne wykonane po zgonie wykazało stężenie metamfetaminy na poziomie 0,5 mg/L (po przyjęciu „standardowej dawki” powinno wynosić od 0,001 do 0,005 mg/L).

Należy również pamiętać, że sildenafil może być stosowany przez pacjentów w celach rekreacyjnych. Jak wcześniej napisano, wchodzi on w interakcje z licznymi lekami ARV, a dodatkowo jego działanie może zostać spotęgowane przez jednoczesne stosowanie azotynu amylu i butylu (ang. *poppers*). Również w odniesieniu do sildenafilu opisano w piśmiennictwie przypadki kliniczne nasilenia jego działanie u pacjentów leczonych cART, np. u mężczyzny przyjmującego indynawir stężenie sildenafilu było ponad 11-krotnie większe niż obserwowane typowo po zażyciu 100 mg sildenafilu; ponadto wystąpiły u niego następujące objawy: uczucie „uderzenia” krwi do głowy, katar, silniejsze zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi (o 10/14 mm Hg).

Zgodnie ze stanowiskiem WHO, „Interakcje między lekami (...) a „środkami rekreacyjnymi” mogą wystąpić i mogą być związane z poważnymi konsekwencjami klinicznymi. Lekarze powinni zachęcać swoich pacjentów do otwartej rozmowy na ten temat. Przedawkowanie – jest przerażającą i niepożądaną konsekwencją niedostatku badań interakcji między lekami”.

Dlatego też, **jeśli to możliwe**, powinno się unikać łączenia ekstazy i innych środków psychoaktywnych i rekreacyjnych z lekami ARV, głównie z klasy PIs oraz NNRTIs, natomiast osoby je przyjmujące powinny być informowane o ryzyku wystąpienia interakcji i o sposobach minimalizowania jej konsekwencji (np. przyjmowanie 1/4 dawki ekstazy, przerwy w tańcu, upewnienie się, czy na imprezie jest opieka medyczna, utrzymywanie odpowiedniego nawodnienia przez uzupełnianie płynów i unikanie alkoholu).

Leki antyretrowirusowe wchodzą w liczne interakcje nie tylko z innymi lekami, ale również ziołami, pożywieniem, używkami. Przedstawione w rozdziale informacje są jedynie wskazówką do postępowania z pacjentami leczonymi ARV. Każdorazowo przed włączeniem kolejnego preparatu należy sprawdzić w charakterystyce danego leku ARV czy nie daje on interakcje z nowym lekiem. Przydatne są również informacje zawarte na stronach internetowych (np. www.hiv-druginteractions.org).

Podsumowanie

Ze względu na wprowadzanie kolejnych klas leków oraz preparatów należy śledzić na bieżąco rekomendacje publikowane każdego roku przez Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS (www.ptnaids.pl). Obecnie głównym kierunkiem zmian jest coraz wcześniejsze rozpoczynanie cART oraz oferowanie terapii wszystkim osobom zakażonym HIV niezależnie od liczby limfocytów T CD4⁺. Wszystkie leki charakteryzują się podobną i wysoką aktywnością przeciwwirusową, a schematy, które można z nich stworzyć, mają dużą i podobną skuteczność, różnią się głównie działaniami niepożądanymi, tolerancją, liczbą i wielkością tabletek oraz częstością dawkowania. Należy pamiętać, że wybór schematu cART powinien być zawsze zindywidualizowany (należy uwzględnić: jego skuteczność, współwystępujące u pacjenta schorzenia dodatkowe, możliwość wystąpienia interakcji z innymi stosowanymi lekami, używkami, pożywieniem, ale również styl życia i uwarunkowania psychologiczne pacjenta). Powodzenie leczenia zależy również od tolerancji i wygody stosowania.

Leki antyretrowirusowe należą do grupy leków stwarzających duże prawdopodobieństwo wystąpienia niepożądanych interakcji. Dlatego też u wszystkich leczonych pacjentów HIV(+) włączając kolejne preparaty, należy pamiętać o możliwości wystąpienia interakcji. Szczególną ostrożność należy zachować u pacjentów przyjmujących razem z inhibitorami proteazy, efawirenzem lub newirapiną, doustne środki antykoncepcyjne, ketokonazol, klarytromycynę, metadon, leki przeciwpadaczkowe, ryfampicynę, ryfabutyne, statyny, leki stosowane w zaburzeniach potencji oraz leki hamujące wydzielanie kwasu solnego. Interakcje to nie tylko oddziaływanie na siebie leków. Zawsze należy pamiętać, że mogą na siebie oddziaływać leki antyretrowirusowe i leki dostępne bez recepty, zioła, pożywienie oraz używki (w tym narkotyki i inne środki rekreacyjne).

Ze względu na stale zwiększającą się naszą wiedzę na temat interakcji, ale również wprowadzanie nowych leków zalecamy śledzenie na bieżąco doniesień zawartych w charakterystykach produktów leczniczych oraz na stronach internetowych niezależnych organizacji i uczelni (np. www.hiv-druginteractions.org).

Piśmiennictwo

1. *Clinical management and treatment of HIV-infected adults in Europe*. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines, 2013, ver. 7.0.

2. Gruber VA, McCance-Katz EF. Methadone, buprenorphine, and street drug interactions with antiretroviral medications. *Curr HIV/AIDS Rep* 2010; 7: 152–160.
3. *Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents*. Department of Health and Human Service (DHHS). 2013.
4. Günthard HF, Aberg JA, Eron JJ, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2014 recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA* 2014; 312: 410–425.
5. Holtzman C, Armon C, Tedaldi E, et al. Polypharmacy and risk of antiretroviral drug interactions among the aging HIV-infected population. *J Gen Intern Med* 2013; 28: 1302–1310.
6. Mikuła T, Suchacz MM, Kozłowska J, i wsp. *Zmiana terapii antyretrowirusowej*. [W:] Horban A, Podlasin R, Cholewińska G, Wiercińska-Drapało A, Knysz B, Inglot M, Szymczak A, red. *Zasady opieki nad osobami zakażonymi HIV*. Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS; 2014: 56–61.
7. Müller AC, Kanfer I. Potential pharmacokinetic interactions between antiretrovirals and medicinal plants used as complementary and African traditional medicines. *Biopharm Drug Dispos* 2011; 32: 458–470.
8. Pulik P, Horban A. *Leczenie antyretrowirusowe – monitorowanie i rozpoczynanie leczenia antyretrowirusowego*. [W:] Horban A, Podlasin R, Cholewińska G, Wiercińska-Drapało A, Knysz B, Inglot M, Szymczak A, red. *Zasady opieki nad osobami zakażonymi HIV*. Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS; 2014: 45–55.
9. www.hiv-druginteractions.org z dnia 11.08.2014.

Działania niepożądane terapii antyretrowirusowej

Aleksandra Szymczak, Wiesława Kwiatkowska

Wstęp

Terapia antyretrowirusowa jest leczeniem ratującym życie, umożliwia wieloletnie przeżycie bez objawów upośledzenia odporności związanego z HIV, jest jednak obciążona ryzykiem działań niepożądanych. Skutki uboczne są istotną przyczyną niepełnej adherencji, a nawet przerywania terapii przez pacjentów. Szczególnie znaczną toksycznością charakteryzowały się pierwsze dostępne leki, obecnie już wycofane z użycia lub stosowane rzadko, natomiast w ciągu ostatnich lat pojawiły się nowe, bezpieczniejsze i lepiej tolerowane preparaty.

Charakterystycznym dla klasy NRTIs mechanizmem jest toksyczność mitochondrialna, związana z hamowaniem przez te leki polimerazy mitochondrialnej. Wynika z niej wiele działań niepożądanych, powodowanych przez tę klasę leków (m.in. hepatotoksyczność, lipoatrofia, zaburzenia gospodarki lipidowej, zapalenie trzustki, zaburzenia hematologiczne, hiperlaktatemia, neuropatia obwodowa). Najsilniejszy niekorzystny efekt wykazują NRTIs wprowadzone najwcześniej, które obecnie stosuje się rzadko lub wycofano się z ich stosowania (zydowudyna, stawudyna, dydanozyna, zalcytabina).

Poniżej omówiono najbardziej istotne działania niepożądane cART.

Objawy ze strony przewodu pokarmowego

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi są objawy ze strony przewodu pokarmowego, szczególnie na początku terapii; mogą być spowodowane przez praktycznie wszystkie leki. Są to m.in.: nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha, wzdęcia, uczucie pełności w jamie brzusznej, utrata apetytu.

Nudności i wymioty często pojawiają się przy leczeniu zydowudyną, która coraz rzadziej stosowana jest w terapii, natomiast stanowi jeden z podstawowych leków do profilaktyki poekspozycyjnej zakażenia HIV.

Biegunka jest częstym działaniem niepożądanym stosowania inhibitorów proteazy, ponadto inhibitorów integrazy; najczęściej ustępuje po pierwszych kilku tygo-

dniach leczenia, aczkolwiek uporczywe problemy bywają przyczyną zmiany schematu terapii.

Powyżej opisane dolegliwości zazwyczaj nie stanowią istotnego zagrożenia zdrowotnego, natomiast mogą być uciążliwe dla pacjentów. Jest to też jedna z przyczyn samowolnego odstawiania leków lub nieregularnego ich przyjmowania przez pacjentów. Przewlekające się biegunki mogą być też przyczyną niepełnego wchłaniania się leków z przewodu pokarmowego.

Poważniejszym działaniem niepożądanym jest zapalenie trzustki, które występowało głównie podczas leczenia dydanozyną, lekiem obecnie praktycznie już nie stosowanym. Opisywano też przypadki u osób leczonych innymi NRTIs – lamiwudyną i stawudyną.

Hepatotoksyczność

Większość leków ARV może mieć działanie hepatotoksyczne, co najczęściej objawia się jedynie wzrostem aktywności aminotransferaz. Zdarzają się jednak nawet przypadki ostrej niewydolności wątroby. Ryzyko zależy od klasy i konkretnego preparatu; jest większe u osób z innymi współistniejącymi patologiami wątroby, takimi jak współzakażenie HBV lub HCV, toksyczne uszkodzenie wątroby wywołane alkoholem bądź innymi lekami. W przypadku NNRTIs uszkodzenie wątroby może pojawić się w krótkim czasie po rozpoczęciu leczenia, ma wówczas związek z reakcją nadwrażliwości. W przypadku newirapiny ryzyko ciężkiego uszkodzenia wątroby jest istotnie większe u osób, które rozpoczynają leczenie przy dość dużej liczbie limfocytów T CD4⁺: u mężczyzn > 350, u kobiet > 250 komórek/ μ l. Spośród inhibitorów proteazy największy potencjał hepatotoksyczny mają typranawir oraz rytonawir, szczególnie w dużych dawkach, ale opisywano też przypadki ciężkiego uszkodzenia wątroby podczas terapii innymi PIs. Z kolei w przebiegu terapii NRTIs obserwuje się stłuszczenie wątroby, prawdopodobnie jako objaw toksyczności mitochondrialnej. Regularna kontrola aktywności enzymów wątrobowych jest konieczna u wszystkich pacjentów otrzymujących cART.

Charakterystycznym działaniem niepożądanym jednego z inhibitorów proteazy, atazanawiru, jest hiperbilirubinemia lub klinicznie jawna żółtaczka. Nie jest ona objawem uszkodzenia wątroby, ale wynika z hamowania enzymu sprzęgającego bilirubinę – UDP-glukuronylotransferazy. Stanowi ona głównie problem kosmetyczny, ale może być przyczyną istotnego dyskomfortu psychicznego pacjentów. Podwyższone stężenie bilirubiny w surowicy jest wykładnikiem dobrej adherencji pacjentów przyjmujących atazanawir.

Nefrotoksyczność

Lekiem o znanym potencjale nefrotoksycznym jest tenofowir, stosowany także w terapii przewlekłego zakażenia HBV. Opisywano przypadki ostrej niewydolności

nerek, tubulopatie, zespół Fanconiego, moczówkę prostą nerkową. Najczęściej obserwuje się zmniejszenie wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR), które może postępować. Inne zaburzenia obejmują cechy dysfunkcji kanalików bliższych: białkomocz, glikozurię, hipofosfatemię, hipokalemię, hiperurykemię. Należy unikać jednoczesnego stosowania innych leków potencjalnie nefrotoksycznych.

Znanym powikłaniem stosowania indynawiru jest kamica układu moczowego, związana z wytrącaniem się leku w drogach moczowych. Rzadziej kamicę w podobnym mechanizmie powoduje atazanawir, inny inhibitor proteazy.

Kobicystat, substancja poprawiająca farmakokinetykę niektórych leków antyretrowirusowych, podobnie do rytonawiru, zastosowana obecnie w jednym z preparatów złożonych, dostępnym od niedawna, zawierającym tenofowir, emtrycytabinę, elwitegrawir (inhibitor integrazy), powoduje niewielkie zwiększenie stężenia kreatyniny przez hamowanie jej wydzielania kanalikowego. Znaczenie kliniczne tego zjawiska jest jeszcze niejasne.

Objawy neurologiczne

Najistotniejszym obecnie występującym działaniem niepożądanym są różnorodne objawy neuropsychiatryczne związane ze stosowaniem efawirenzu, jednego z NNRTIs. Mogą pojawiać się bóle i zawroty głowy, bezsenność, bardzo sugestywne barwne sny, często koszmary senne, wahania nastroju, depresja, zaburzenia lękowe, nawet objawy psychotyczne i tendencje samobójcze. Objawy często są najbardziej nasilone na początku leczenia, z czasem, w większości przypadków, łagodnieją lub ustępują. Podobne, ale zdecydowanie łagodniejsze objawy opisywano też przy terapii innymi NNRTIs: ryłpiwiryną i etrawiryną.

Powikłaniem stosowania „starych” NRTIs (dydanozyny, stawudyny, zalcytabiny) jest polineuropatia obwodowa, symetryczna, obejmująca dystalne części kończyn, objawiająca się bólem, osłabieniem czucia, parestezjami. Może utrzymywać się po zmianie schematu leczenia ARV.

Zespół lipodystrofii

Bardzo charakterystycznym następstwem działań niepożądanych przewlekłe stosowanej cART są zaburzenia dystrybucji tkanki tłuszczowej, którym towarzyszą zaburzenia metaboliczne i endokrynne, określane wspólnym mianem lipodystrofii (LDS) zależnej od ART. Wśród zaburzeń morfologicznych wymienia się: lipoatrofię obwodową (zanik tkanki tłuszczowej podskórnej w zakresie twarzy, kończyn i pośladków), lipohipertrofię (rozrost tkanki tłuszczowej w obrębie brzucha, tułowia, karku i szyi oraz rozrost tkanki tłuszczowej trzewnej), postać mieszaną oraz izolowane zaburzenia. Lipodystrofia wiąże się z nieprawidłowym ukształtowaniem sylwetki ciała, z czego najbardziej charakterystyczna jest twarz z zapadniętymi policzkami i skroniami, zwracają uwagę bardzo szczupłe kończyny i duży obwód brzucha.

Dla pacjentów zmiana wyglądu stanowi poważny problem psychologiczny. Redystrybucja tkanki tłuszczowej często jest utrwalona i utrzymuje się nawet po zmianie terapii na mniej toksyczne leki, co bywa widoczne u osób, które leczenie ARV rozpoczęły jeszcze w latach 90. ubiegłego wieku.

Patogeneza tego zespołu nie została w pełni poznana. Wywołany jest często przez PIs i NRTIs. PIs silnie związane są z rozrostem trzewnej tkanki tłuszczowej oraz niekorzystnymi zmianami w profilu metabolicznym pacjentów. W rozwoju lipotrofii obwodowej natomiast główną rolę odgrywa grupa NRTIs, którym w mniejszym stopniu przypisuje się zaburzenia metaboliczne. Poniższe zjawiska znacznie częściej obserwowano w trakcie terapii starszymi lekami, obecnie niezalecanymi lub stosowanymi jako leki alternatywne: spośród PIs m.in. indynawirem (stosowanym już bardzo rzadko), rytonawirem w dużych dawkach (obecnie stosowanym jedynie jako wzmocnienie innych PIs, w małej dawce), rzadziej sakwinawirem czy lopinawirem; natomiast spośród NRTIs: stawudyną, dydanozyną, szczególnie przy łącznym ich przyjmowaniu, oraz zydowudyną. Postępowanie profilaktyczne i lecznicze w lipodystrofii przedstawia tabela 1.

Tabela 1. Profilaktyka i leczenie lipodystrofii według EACS 2014

Profilaktyka lipotrofii	• unikanie stosowania d4T i ZDV lub prewencyjna zmiana leczenia, • schemat z bustowanymi PIs prowadzi do zwiększenia tkanki tłuszczowej w porównaniu ze schematami zawierającymi NNRTIs, • schematy bez NRTIs prowadzą do większego odkładania się tkanki tłuszczowej kończyn w porównaniu ze schematami zawierającymi NRTIs, • inhibitory CCR-5 i INSTIs nie są związane z lipodystrofią, ale wymaga to dalszych badań
Leczenie lipotrofii	• modyfikacja ART, • zamiana d4T lub ZDV na ABC lub TDF (udowodniona częściowa odbudowa podskórnej tkanki tłuszczowej kończyn 400–500 g/rok), • zamiana leczenia na pozbawione NRTIs (wzrost tkanki tłuszczowej kończyn 400–500 g/rok, możliwość rozwoju dyslipidemii), • leczenie chirurgiczne – tylko związane z zanikiem tkanki podskórnej twarzy
Prewencja lipohipertrofii	• brak skutecznej strategii prewencyjnej, • ATV/r związany jest z otyłością centralną bardziej niż EFV, • redukcja ciężaru ciała, walka z przyrostem wagi ciała (ograniczenia dietetyczne, dieta niskotłuszczowa, zbilansowana kalorycznie, odpowiednia aktywność fizyczna), • unikanie wziewnych sterydów, które z bustowanymi PIs mogą wywoływać zespół Cushinga
Leczenie lipohipertrofii	• dieta i ćwiczenia fizyczne – możliwe pozytywne działania, ale ograniczone dane na ten temat, • farmakologiczne interwencje – brak dowodów skuteczności i bezpieczeństwa leczenia (hormon wzrostu, tesamorelina, metformina), • leczenie chirurgiczne – tylko ograniczone tłuszczaki

Zespół lipodystrofii, a szczególnie związane z nim zaburzenia metaboliczne, stanowi jedno z najistotniejszych działań niepożądanych leków ARV ze względu na zwiększone ryzyko rozwoju miażdżycy.

Zaburzenia gospodarki lipidowej

W przebiegu zakażenia HIV obserwowane są zaburzenia lipidowe, zarówno u pacjentów leczonych, jak i nieleczonych antyretrowirusowo. Hipertriglicerydemia, obniżone stężenie cholesterolu całkowitego (TC), LDL (LDL-C) oraz HDL (HDL-C) były obserwowane przed okresem wprowadzenia cART, w zaawansowanych stadiach AIDS. Terapia antyretrowirusowa może powodować wzrost stężenia triglicerydów (TG), TC, LDL-C, z obecnością małych, gęstych LDL, ale nie wpływa istotnie na stężenie HDL-C. Mechanizm działania leków antyretrowirusowych na gospodarkę lipidową jest złożony. PIs powodują w wątrobie kumulację wewnątrzdrogowych białek SREBPs (ang. *sterol response element binding proteins*), odpowiedzialnych za ekspresję genów kodujących metabolizm lipidów. W tkance tłuszczowej PIs hamują aktywność lipazy lipoproteinowej, SREBPs-1 w adipocytach, redukują ekspresję PPAR γ . Tkanka tłuszczowa traci zdolność różnicowania adipocytów i prawdopodobnie magazynowania lipidów usuwanych z krążenia. Ekspozycja na NRTIs powoduje mitochondrialne dysfunkcje adipocytów, redukcję ekspresji PPAR γ . Oddziaływanie NRTIs na lipidy jest zauważalne po dłuższym okresie ich stosowania w porównaniu z PIs. Działanie leków antyretrowirusowych na gospodarkę lipidową przedstawia tabela 2.

Inhibitory proteazy

Stosowanie inhibitorów proteazy wywołuje dyslipidemię z hipercholesterolemią i hipertriglicerydemią. Zmiany te są różne dla poszczególnych leków w grupie. Obecnie przy zastosowaniu schematów PIs, wymagających małych dawek rytonawiru, działania niepożądane związane z gospodarką lipidową wydają się być słabsze. Rytonawir wywołuje hipertriglicerydemię. Stosowany w dawce 100 mg dwa razy dziennie powoduje wzrost stężenia TC o 10%, LDL-C – o 16%, TG – o 27% i spadek HDL-C o 5%. Zastosowanie dawki 100 mg raz dziennie powoduje istotny spadek stężenia HDL, nie ma istotnego wpływu na stężenie TG w porównaniu z dawką 100 mg stosowaną dwa razy dziennie. Zaburzenia gospodarki węglowodanowej, związane głównie z PIs, obejmują insulinooporność, upośledzenie tolerancji glukozy, rzadziej cukrzycę typu 2.

Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTIs)

Leki te powodują wzrost stężenia LDL-C i TC w porównaniu z osobami nieleczonymi, ale również powodują korzystny wzrost stężenia HDL-C. Pozytywne działania

na gospodarkę lipidową zauważalne są przy stosowaniu newirapiny i ryłpiwiryny. Newirapina powoduje ponadto spadek stężenia triglicerydów. Obydwa leki charakteryzują się korzystniejszym profilem oddziaływania na stężenia lipoprotein w porównaniu z efawirenzem.

Nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTIs)

Należące do nich leki: tenofowir i emtrycytabina – nie wykazują istotnych działań niepożądanych związanych z profilem lipidowym. Stosowanie tenofowiru w kombinacji z emtrycytabiną lub lamiwudyną w porównaniu z innymi lekami NRTIs, wiąże się z niższymi stężeniami TC, LDL-C i TG, pozostaje bez wpływu na HDL-C.

Tabela 2. Działanie leków antyretrowirusowych na gospodarkę lipidową (wg Feeney i Mallon, 2011)

Lek ARV	TC	LDL-C	HDL-C	TG
PIs/r				
Lopinawir	↑↑	↑↑	↔/↓	↑↑↑
Atazanawir	↑	↔/↑	↔/↓	↔
Fosamprenawir	↑	↑	↔/↓	↑↑
Sakwinawir	↑↑	↑↑	↔/↓	↑
Darunawir	↑	↑	↔/↓	↑
Typranawir	↑↑	↑↑	↔/↓	↑↑↑
NNRTIs				
Efawirenz	↑	↑	↑	↑
Newirapina	↑	↑	↑↑	↔/↑
NRTIs				
Tenofowir	↔/↑	↔/↑	↔/↑	↔/↑
Abakawir	↔/↑	↑	↑	↑
Lamiwudyna	↔	↔	↔	↔
Zydowudyna	↑	↑	↑	↑↑
Stawudyna	↑↑	↑↑	↑	↑↑
Inhibitory CCR-5				
Marawirok	↔	↔	↔/↑	↔
Inhibitory integrazy				
Raltegrawir	↔/↑	↔/↑	↔/↑	↔

Inhibitory CCR-5

Reprezentujący tę klasę leków marawirok wykazuje korzystniejsze działanie na gospodarkę lipidową w porównaniu z efawirenzem (badanie MERIT), nie powodu-

je wzrostu stężeń aterogennych lipoprotein i wpływa na poprawę profilu lipidowego u osób z dyslipidemią.

Inhibitory integrazy

Cechują się korzystnym profilem działania na gospodarkę lipidową, co wykazano w badaniach porównujących raltegrawir i efawirenz, oraz raltegrawir z inhibitorami proteazy. Przejście z leczenia z PIs na leczenie raltegrawirem powoduje korzystne spadki stężenia TC, non-HDL-C i TG.

Profilaktyczne badania pacjentów w kierunku zaburzeń lipidowych należy wykonać w okresie postawienia diagnozy zakażenia HIV, w chwili rozpoczęcia leczenia antyretrowirusowego, a następnie wykonywać badania raz w roku.

Leczenie zaburzeń lipidowych należy rozważać w powiązaniu z oceną ryzyka sercowo-naczyniowego przy zastosowaniu 10-letniej skali ryzyka Framingham i z aktualnymi rekomendacjami dotyczącymi populacji ogólnej. Farmakoterapię rozpoczyna się u pacjentów z ustalonym rozpoznaniem choroby sercowo-naczyniowej, z cukrzycą lub 10-letnim ryzykiem sercowo-naczyniowym $\geq 20\%$. Działania obejmują wówczas stosowanie leków hipolipemizujących oraz rozważenie zmiany leczenia antyretrowirusowego. W pozostałych przypadkach leczenie rozpoczyna się od modyfikacji stylu życia, zmian dietetycznych, leczenia nadciśnienia. Celem leczenia hipolipemizującego jest obniżenie cholesterolu całkowitego i LDL-C – rekomendacje według EACS przedstawia tabela 3.

Brak skuteczności w osiągnięciu docelowej wartości stężenia LDL-C za pomocą statyn może być wskazaniem do dołączenia ezetymibu. Jeżeli nie jest możliwe obliczenie stężenia cholesterolu LDL (z powodu wysokiego stężenia TG, przekraczającego 400 mg%), celem leczenia jest obniżenie stężenia non-HDL-cholesterolu (non-HDL cholesterol = cholesterol całkowity – HDL-C). Jego docelowa wartość jest o 30 mg% wyższa od docelowej wartości cholesterolu LDL. Utrzymywanie się wysokiego stężenia non-HDL-cholesterolu może być wskazaniem do równoczesnego zastosowania statyn i fibratów. Zasady stosowania leków obniżających LDL-C u pacjentów otrzymujących cART przedstawia tabela 4.

Hipertriglicerydemia nie jest celem leczenia w aspekcie profilaktyki sercowo-naczyniowej u pacjentów zakażonych HIV. Stężenie TG $> 5,65$ mmol/l (500 mg%) jako profilaktyka zapalenia trzustki wymaga zastosowania fibratów (gemfibrozil, fenofibrat) i/lub kwasów omega-3. Metabolizm fibratów nie jest związany z cytochromem P450, co eliminuje poważne interakcje z lekami antyretrowirusowymi.

Subkliczna miażdżyc

Postulowane są liczne teorie większego zaawansowania i szybszego rozwoju miażdżycy u pacjentów zakażonych HIV w porównaniu z osobami niezakażonymi.

Tabela 3. Postępowanie profilaktyczne i lecznicze w chorobach sercowo-naczyniowych (EACS 2014)

Ocena 10-letniego ryzyka sercowo-naczyniowego (RSN) według skali Framingham (lub innej lokalnej skali pochodzącej z krajowych wytycznych)			Rozważ modyfikację cART, jeżeli 10-letnie ryzyko sercowo-naczyniowe ≥ 20	
Zalecenia dotyczące stylu życia i diety dla wszystkich pacjentów	Identyfikacja czynników ryzyka podlegających modyfikacji			
Palenie papierosów →	krzepnięcie		poziom cukru	lipidy
Leki, gdy: RRs ≥ 140 lub RRr ≥ 90 mm Hg (szczególnie, gdy RSN $\geq 20\%$)	leki, gdy: choroba SN lub wiek ≥ 50 r.ż i RSN $\geq 20\%$		potwierdź diagnozę cukrzycy i lecz farmakologicznie	leki, gdy: choroba SN lub cukrzyca typu 2 lub RSN $\geq 20\%$
Cel leczenia	Cel leczenia (nie dotyczy)		Cel leczenia	Cel leczenia
Cukrzyca, choroba SN lub przewlekła choroba nerek z białkomoczem: RRs < 130 , RRr < 80 Inni pacjenci: RRs < 140 , RRr < 90	rozważ leczenie kwasem acetylosalicylowym 75–100 mg u osób bez choroby SN mniej przekonujące. Wymagana dobra kontrola RR przy stosowaniu aspiryny		HbA _{1c} $< 6,5$ – $7,0\%$ leczenie: zmiany stylu życia, dieta, metformina jako lek I rzutu z dawkami początkowymi 500–850 mg/d, max. 2 (3) g/d przez 4–6 tygodni. Pochodne sulfonylomocznika przy bardzo wysokiej glikemii u osób bez nadwagi. Brak osiągniętego celu – insulinoterapia	optymalny TC ≤ 4 mmol/l (155 mg%) LDL ≤ 2 mmol/l (80 mg%) standardowy TC ≤ 5 mmol/l (190 mg%) LDL ≤ 3 mmol/l (115 mg%)

Tabela 4. Leki stosowane w celu obniżenia LDL-C i zasady kojarzenia z lekami ARV (EACS 2014 i Dubé)

Grupa leków	Lek	Dawka dzienna	Stosowanie z PIs/r	Stosowanie z NNRTIs	Metabolizm leku hipolipemizującego	Zmiany stężenia statyn wskutek interakcji z ART
Statyny	atorwastatyna	10–80 mg	zaczynać od małych dawek max. 40 mg	rozważyć wyższe dawki	CYP3A4	3–6 x ↑LPV/r, DRV/r, SVR/r, ↓35% efawirenz
	fluwastatyna	20–80 mg	rozważyć wyższe dawki	rozważyć wyższe dawki	CYP2C9	możliwe interakcje z: nelfinawir, EFV
	prawastatyna	20–80 mg	rozważyć wyższe dawki	rozważyć wyższe dawki	glukuronizacja	↓50% LPV/r, ↓45% nelfinawir, ↑80% DRV/r (zaczynać od niższych dawek prawastatyny), ↓EFV
	rosuwastatyna	5–40 mg	zaczynać od małych dawek max. 20 mg	zaczynać od małych dawek	wydalana niezmieniona, mały udział CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4	↑5 x LPV/r, ↑DRV/r
	simwastatyna	10–40 mg	przeciwwskazana	rozważyć wyższe dawki	CYP3A4	↑↑ z PIs ↓60% EFV
Leki hamujące wchłanianie cholesterolu w jelicie	ezetymib	10 mg	10 mg/d	10 mg/d	glukuronizacja	nie są znane interakcje z lekami antyretrowirusowymi

Etiopatogeneza jest złożona i skupia wpływ samego zakażenia HIV, tradycyjnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, proaterogenne działanie terapii antyretrowirusowej, której przypisuje się bezpośrednią rolę aktywacji śródbłonna, a ponadto rozwój zaburzeń metabolicznych, takich jak lipodystrofia, dyslipidemia czy insulinooporność, które promują rozwój miażdżycy. Patomechanizm tych zaburzeń jest złożony i specyficzny dla poszczególnych klas leków czy nawet preparatów.

Zaawansowanie zmian miażdżycowych u bezobjawowych pacjentów zakażonych HIV przeprowadzane jest na podstawie nieinwazyjnych technik badań, takich jak: pomiar grubości kompleksu intima-media (dalej: cIMT), tętnic szyjnych lub/i udowych, współczynnika kalcyfikacji tętnic wieńcowych, badania rozszerzalności tętnicy ramiennej, prędkości fali tętna, prób reaktywności naczyniowej w warunkach przekrwienia. Parametry te stanowią zastępcze markery miażdżycy i są prognostykami ryzyka sercowo-naczyniowego. W badaniach z zastosowaniem tych metod wykazywane są nieprawidłowości naczyniowe u pacjentów zakażonych HIV i ich związek z cART. Także w polskich badaniach w kohorcie projektu WroVasc wykazano większą grubość cIMT oraz liczbę blaszek miażdżycowych tętnic szyjnych, na co wpływ miały czas leczenia antyretrowirusowego, wiek, stężenie non-HDL-C i nadciśnienie tętnicze.

Choroba niedokrwienna serca

Wskaźnik częstości hospitalizacji z powodu choroby niedokrwiennej serca wśród osób zakażonych HIV jest istotnie wyższy w porównaniu z ogólną populacją. Względne ryzyko zawału serca (MI) wzrasta z kumulatywnym leczeniem za pomocą PIs, ale nie w związku ze stosowaniem NNRTIs. Wykazano wzrost ryzyka MI u pacjentów aktualnie stosujących abakawir lub dydanozynę. Wyniki metaanalizy oceniającej wpływ cART na ryzyko zawału serca wykazały, że pacjenci leczeni ostatnio (zdefiniowane: przez okres ostatnich 6 miesięcy) abakawirem lub PIs wykazują wzrost ryzyka sercowo-naczyniowego (odpowiednio: RR 1,92 i 2,13). Ryzyko zawału serca wzrasta również z każdym dodatkowym rokiem stosowania indynawiru (RR 1,11) i lopinawiru (RR 1,22).

Udar mózgu

Ryzyko wystąpienia udaru mózgu jest wyższe u pacjentów zakażonych HIV. U 1–5% pacjentów rozwija się udar mózgowy, chociaż w badaniach autopsyjnych wykazuje się większą częstość zmian niedokrwiennych mózgu (od 4 do 34%). Ryzyko niedokrwienego udaru mózgu wzrasta w połączeniu z uzależnieniem od dożylnych środków odurzających, z niską liczbą limfocytów T CD4⁺ przed zastosowaniem cART i z leczeniem abakawirem. W dużym badaniu amerykańskim w latach 1997–2006 w okresie spadku zachorowań na udar mózgu w populacji ogólnej odnotowano odwrotną tendencję u pacjentów zakażonych HIV. W patogenezie rozwo-

ju udaru mózgowego u osób zakażonych HIV rolę odgrywają: koagulopatie, zatory pochodzenia sercowego, oportunistyczne zakażenia, waskulopatia mózgowa związana z zakażeniem HIV, miażdżyca. Rola cART w rozwoju chorób naczyniowych mózgu nie jest znana.

Przewlekłe niedokrwienie kończyn dolnych

Objawowe przewlekłe niedokrwienie kończyn dolnych rozpoznane na podstawie badania spoczynkowego ABI u pacjentów zakażonych HIV występuje częściej niż w populacji ogólnej, dotyczy 2,7–8,7% zakażonych osób. Częstość bezobjawowego niedokrwienia kończyn dolnych wynosi od 1,1 do 6,3% i podobnie jak w populacji ogólnej wzrasta z wiekiem. W polskiej kohorcie projektu WroVasc częstość objawowego i bezobjawowego niedokrwienia jest bardzo niska, ale w porównaniu z osobami niezakażonymi częściej obserwuje się nieprawidłowe wartości współczynnika kostka/ramię (granicznie niskie lub wysokie, wskazujące na wzrost sztywności ścian). Niektórzy autorzy wykazują związek nieprawidłowej wartości ABI z aktualnie niską liczbą limfocytów T CD4⁺, zaawansowanym stadiem zakażenia HIV czy leczeniem inhibitorami proteazy.

Główne zasady prowadzenia profilaktyki pierwotnej i wtórnej chorób sercowo-naczyniowych u pacjentów zakażonych HIV przedstawia tabela 3.

Reakcje nadwrażliwości

Teoretycznie reakcja nadwrażliwości może wystąpić po zastosowaniu każdego leku ARV. Grupą szczególnie często powodującą reakcje alergiczne są NNRTIs, spośród PIs: fosamprenawir, typranawir, atazanawir i darunawir, a spośród NRTIs – abakawir.

Wysypki w początkowym okresie terapii może wywoływać cała klasa NNRTIs, najczęściej newirapina, rzadziej pozostałe leki z tej grupy. Opisywano też przypadki zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznej nekrolizy naskórka Lyella. Objawom skórnym może towarzyszyć: gorączka, bóle mięśni, osłabienie, ostra niewydolność wątroby. W około połowie przypadków objawy ustępują bez konieczności przerywania terapii, natomiast ciężka reakcja nadwrażliwości jest bezwzględnym wskazaniem do odstawienia leku na stałe.

Stosowanie abakawiru może wiązać się z ciężką uogólnioną reakcją nadwrażliwości, której objawami są: wysypka o różnym stopniu nasilenia, gorączka, nasilające się osłabienie, bóle brzucha, nudności, wymioty, podwyższona aktywność enzymów wątrobowych, wzrost stężenia kreatyniny, rzadko duszność. Występują one do 6 tygodni po rozpoczęciu terapii lekiem i są bezwzględnym wskazaniem do odstawienia abakawiru oraz bezwzględnym przeciwwskazaniem do ponownego roz-

poczęcia terapii tym lekiem w przyszłości, ponieważ efekt może być śmiertelny. Udowodniono związek występowania nadwrażliwości na abakawir z obecnością allelu HLA-B*5701. Badanie genetyczne wykonuje się obecnie rutynowo u wszystkich pacjentów, u których rozważa się terapię abakawirem. Jednak nieobecność niekorzystnego allelu nie wyklucza możliwości wystąpienia reakcji nadwrażliwości.

Osteopenia i osteoporoza

W trakcie terapii tenofowirem i inhibitorami proteazy obserwuje się spadek gęstości mineralnej kości (BMD), szczególnie na początku terapii. W przypadku tenofowiru zjawisko to prawdopodobnie jest związane z jego nefrotoksycznością i zaburzeniami gospodarki wapniowo-fosforanowej, z kolei inhibitory proteazy mogą zwiększać aktywność osteoklastów oraz przyspieszać rozkład kalcytriolu. Nie udowodniono jednak jednoznacznie związku terapii ARV ze zwiększeniem ryzyka złamań patologicznych

Zaburzenia ze strony układu krwiotwórczego

Niedokrwistość jest częstym działaniem niepożądanym zydowudyny. Wynika z supresyjnego działania leku na szpik i może pojawić się niezależnie od czasu leczenia, także po wielu latach jego stosowania. Często jest łagodna, ale zdarzają się przypadki wymagające przetoczenia masy erytrocytarnej.

W przebiegu terapii zydowudyną, indynawirem, abakawirem lub tenofowirem może wystąpić leukopenia.

Kwasica mleczanowa

Obecnie tego rzadkiego, ale potencjalnie śmiertelnego zjawiska praktycznie się nie obserwuje. Kwasica mleczanowa, a znacznie częściej bezobjawowe zwiększone stężenie mleczanów w surowicy, jest związana ze stosowaniem starych NRTIs, głównie stawudyny w skojarzeniu z dydanozyną, i wynika z toksyczności mitochondrialnej. Objawy kliniczne obejmują: nudności, wymioty, biegunkę, bóle brzucha, narastające osłabienie, utratę masy ciała, duszność, niekiedy tachyarytmie, w skrajnych przypadkach niewydolność oddechową.

Wydłużenie odstępu QT

W ostatnich latach coraz częściej zwraca się uwagę na to działanie niepożądane wielu powszechnie stosowanych leków. Wydłużenie odstępu QT zazwyczaj jest bezobjawowe, ale może być przyczyną występującego nagle wielokształtnego częstoskurczu komorowego (*torsade de pointes*) i nagłej śmierci sercowej. Wydłużenie

odstępu QT opisywano w przypadku niektórych PIs: sakwinawiru, atazanawiru, nelfinawiru, rytonawiru; potencjalnie dotyczy też rylpiwiryny. Kliniczne znaczenie nie jest do końca wyjaśnione. Ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu wiąże się z jednoczesnym stosowaniem kilku leków wydłużających odstępow QT oraz współistnieniem innych czynników ryzyka (np. zaburzenia elektrolitowe). Szczególnie ważne zatem jest unikanie interakcji lekowych.

Podsumowanie

Leki antyretrowirusowe wykazują wiele działań niepożądanych. Do najistotniejszych zalicza się zespół lipodystrofii i związane z nim zaburzenia gospodarki lipidowej oraz węglowodanowej, hepatotoksyczność, nefrotoksyczność, reakcje nadwrażliwości oraz objawy ze strony przewodu pokarmowego pogarszające jakość życia pacjentów i ograniczające adherencję. W aspekcie wieloletniego przeżycia osób leczonych ARV najistotniejsze znaczenie mają zaburzenia metaboliczne zwiększające ryzyko sercowo-naczyniowe.

Postęp w leczeniu antyretrowirusowym, pojawienie się coraz bardziej skutecznych leków i leków o bardziej korzystnym profilu działań metabolicznych, a jednocześnie starzenie się populacji czynią wiedzę na temat opieki medycznej nad osobami żyjącymi z HIV dynamiczną, wymagającą ciągłych uzupełnień.

Piśmiennictwo

1. Barrios A, Garcia-Benayas T, Gonzalez-Lahoz J, et al. Tenofovir – related nephrotoxicity in HIV-infected patients. *AIDS* 2004; 18: 960–963.
2. Bavinger C, Bendavid E, Niehaus K, et al. Risk of cardiovascular disease from antiretroviral therapy for HIV: a systematic review. *PloS One* 2013; 8(3): e59551. doi:10.1371/journal.pone.0059551.
3. Capeau J, Bouteloup V, Katlama C, et al. Ten-year diabetes incidence in 1046 HIV-infected patients started on a combination antiretroviral treatment. *AIDS* 2012; 26: 303–314.
4. Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet* 2001; 356: 1423–1430.
5. Carr A, Samaras K, Burton S, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998; 12: F51–F58.
6. Cazanave C, Dupon M, Lavignolle-Aurillac, et al. Reduced bone mineral density in HIV-infected patients: prevalence and associated factors. *AIDS* 2008; 22: 395–402.
7. Charbit B, Rosier A, Bollens D, et al. Relationship between HIV protease inhibitors and QTc interval duration in HIV-infected patients: a cross-sectional study. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 67: 76–82.
8. De Lazzari E, Leon A, Arnaiz JA, et al. Hepatotoxicity of nevirapine in virologically suppressed patients according to gender and CD4 cell counts. *HIV Med* 2008; 9: 221–226.

9. Dubé MP, Cadden JJ. Lipid metabolism in treated HIV infection. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25: 429–442.
10. EACS European AIDS Clinical Society-Guidelines. Version 7.02, June 2014, <http://www.eacsociety.org/Guidelines.aspx>.
11. Feeney ER, Mallon PW. HIV and HAART-associated dyslipidemia. *Open Cardiovasc Med J* 2011; 5: 49–63.
12. Friis-Møller N, Weber R, Reiss P, et al. DAD study group: cardiovascular disease risk factors in HIV patients-association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS* 2003; 17(8): 1179–1193.
13. Gutierrez F, Bernal E, Padilla S, et al. Relationship between ankle-brachial index and carotid intima-media thickness in HIV-infected patients. *AIDS* 2008; 22(11): 1369–1371.
14. Haas DW, Heather JR, Richard BK, et al. Pharmacogenetics of efavirenz and central nervous system side effects: an Adult AIDS Clinical Trials Group study. *AIDS* 2004; 18: 2391–2400.
15. Hughes CA, Foisy MM, Dewhurst N, et al. Abacavir hypersensitivity reaction: an update. *Ann Pharmacother* 2008; 3: 387–396.
16. Johns K, Saeedi R, Mancini GBJ, et al. Ankle-Brachial Index Screening for occult Vascular disease is not useful in HIV-positive patients. *AIDS Res Hum Retrovir* 2010; 26(9): 955–959.
17. Kwiatkowska W, Knysz B, Drelichowska-Durawa J, et al. Subclinical carotid atherosclerosis and cardiovascular risk in the Polish cohort of HIV infected patients. *PHMD* 2011; 65: 770–783.
18. MacInnes A, Lazzarin A, Di Perri G, et al. Maraviroc can improve lipid profiles in dyslipidemic patients with HIV: results from the MERIT Trial. *HIV Clin Trials* 2011; 12(1): 24–36.
19. Mallon PWG, Miller J, Cooper DA, et al. Prospective evaluation of the effects of antiretroviral therapy on body composition in HIV-1-infected men starting therapy. *AIDS* 2003; 17: 971–979.
20. Soriano V, Puoti M, Garcia-Gasco P, et al. Antiretroviral drugs and liver injury. *AIDS* 2008; 22: 1–13.
21. Torti C, Lapadula G, Antinori A, et al. Hyperbilirubinemia during atazanavir treatment in 2,404 patients in the Italian atazanavir expanded access program and MASTER Cohorts. *Infection* 2009; 37: 244–249.
22. Vrouenraets SM, Treskes M, Regez RM, et al. Hyperlactataemia in HIV-infected patients: the role of NRTI-treatment. *Antivir Ther* 2002; 7: 239–244.
23. Young J, Schäfer J, Fux CA, et al. Renal function in patients with HIV starting therapy with tenofovir and either efavirenz, lopinavir or atazanavir. *AIDS* 2012; 26: 567–575.

Kobieta żyjąca z HIV

Anita Olczak

Wstęp

Przebieg zakażenia HIV oraz odpowiedź na leczenie antyretrowirusowe nie wykazuje różnic zależnych od płci. Według danych szacunkowych kobiety stanowią obecnie połowę populacji zakażonych HIV na świecie, a w Polsce około 30%. Zakażenie HIV zwiększa podatność na zakażenie układu rodowego oraz raka szyjki macicy, niesie ryzyko zakażenia potomstwa w czasie ciąży lub porodu.

Opieka ginekologiczna

Kobiety zakażone HIV powinny być pod stałą opieką ginekologiczną w celu szybkiego rozpoznania i leczenia różnych schorzeń narządu rodowego. Rekomenduje się przeprowadzenie badania ginekologicznego z oceną cytologiczną jak najwcześniej po rozpoznaniu zakażenia HIV. Niezależnie od wyniku tych badań powinny być one powtórzone po 6 miesiącach. Postępowanie takie jest podyktowane wysokim ryzykiem rozwoju wielu zakażeń narządu rodowego, w tym HPV (ang. *human papilloma virus*). Najczęściej zakażenia HPV przebiegają bezobjawowo lub subklinicznie, jedynie u 5% manifestują się jako kłykciny kończyste, leukoplakia lub brodawczaki. Leukoplakia jest rozpoznaniem makroskopowym i kolposkopowym wymagającym weryfikacji histopatologicznej i wykluczenia płaskonabłonkowego raka szyjki macicy. Zakażenia HPV zwykle ustępują w czasie sześciu miesięcy, w niektórych przypadkach przybierają charakter przetrwały, co umożliwia ich rozpoznanie w dwóch kolejnych badaniach przeprowadzanych w odstępach półrocznych. Przetrwałe zakażenie HPV predysponuje do śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy (ang. *cervical intraepithelial neoplasia*, CIN). Przejściu zakażenia utajonego w postaci jawne lub subkliniczne sprzyjają zmiany hormonalne w ciąży oraz immunosupresja.

W rozwoju CIN i progresji w kierunku raka szyjki macicy u kobiet zakażonych HIV bierze udział wiele czynników. Jednym z podstawowych mechanizmów jest utrata odpowiedzi immunologicznej na HPV. Najważniejszym celem badań przesiewowych jest rozpoznanie wczesnych postaci raka, tj. zmian o typie CIN2, CIN3 oraz AIS.

Czynniki ryzyka raka szyjki macicy:

- zakażenie HPV głównie typami 16, 18, 31, 33, 45,
- palenie papierosów,

- rak szyjki macicy w rodzinie,
- promiskuityzm,
- wczesna inicjacja seksualna,
- liczne ciążę i porody,
- przewlekłe zakażenia pochwy (*Chlamydia trachomatis*, CMV),
- stosowanie doustnych leków antykoncepcyjnych.

Według klasyfikacji Bethesda 2001, prawidłowy wynik cytologiczny określa się jako brak podejrzenia śródnabłonkowej neoplazji oraz raka (*no intraepithelial lesion or malignancy*, NILM).

Za nieprawidłowe uznaje się natomiast wyniki badań cytologicznych:

- ASC (ang. *atypical squamous cells*) – atypowe komórki nabłonka płaskiego:
 - ASC-US (ang. *atypical squamous cells of unknown significance*) – atypowe komórki nabłonka płaskiego o nieokreślonym znaczeniu,
 - ASC-H (ang. *atypical squamous cells – cannot exclude H-SIL*) – atypowe komórki nabłonkowe, gdzie nie można wykluczyć obecności zmian H-SIL;
- L-SIL (ang. *low-grade squamous intraepithelial lesion*) – małego stopnia zmiany w komórkach nabłonka płaskiego;
- H-SIL (ang. *high-grade squamous intraepithelial lesion*) – dużego stopnia zmiany w komórkach nabłonka płaskiego;
- AGC (ang. *atypical glandular cells*) – atypowe zmiany w komórkach gruczołowych.

Postępowanie weryfikujące nieprawidłowe wyniki badań cytologicznych:

- powtórne badanie cytologiczne,
- kolposkopia z biopsją,
- badania w kierunku HPV.

Celem tych badań jest uzyskanie ostatecznego rozpoznania, a jedyną metodą diagnostyczną jest badanie histopatologiczne. Obecność komórek raka płaskokomórkowego lub gruczołowego w rozmazie cytologicznym wymaga potwierdzenia histopatologicznego. Zaleca się wykonanie kolposkopi z biopsją celowaną i wyłuszczeniem kanału szyjki macicy. Z powodu różnego pochodzenia komórek atypowych rekomenduje się szeroką diagnostykę, w skład której wchodzi: USG przezpochwowe, kolposkopia z biopsją kanału szyjki macicy, biopsja endometrium oraz badania w kierunku infekcji HPV. Obecność atypowych komórek gruczołowych (AGC) jest wskazaniem do biopsji endometrium bez względu na wiek kobiety. Kolposkopię z oceną histopatologiczną zaleca się również w przypadku klinicznego podejrzenia raka szyjki macicy przy prawidłowym wyniku badania cytologicznego.

Zakażenia narządu rodne

Schorzenia ginekologiczne rozpoznaje się u 80% kobiet zakażonych HIV wymagających leczenia szpitalnego z innych powodów. Wczesne wykrywanie chorób przenoszonych drogą płciową oraz skuteczne leczenie obniża zakaźność i zmniejsza

ryzyko transmisji HIV na partnerów seksualnych i potomstwo w okresie ciąży i porodu. Zaburzenia układu odporności zwiększają podatność, zmieniają przebieg kliniczny i mogą mieć też niekorzystny wpływ na skuteczność leczenia.

Owrzodzenia narządów płciowych

Najczęściej przyczyną owrzodzenia narządów płciowych są zakażenia: krętkiem bladym (*Treponema pallidum*), ludzkim wirusem opryszczki (HSV) czy ziarniniakopalczką wrzodu wenerycznego (*Haemophilus ducreyi*) (chancroid) oraz innymi drobnoustrojami. Przewlekłe owrzodzenia narządów płciowych mają zwykle podłoże polietiologiczne w tym z udziałem CMV, prątków atypowych i adenowirusów. U pacjentek zakażonych HIV opisano również idiopatyczne bolesne, przewlekłe owrzodzenia okolic warg sromowych, przedsionka pochwy i pochwy, w których leczeniu stosowano z sukcesem leki antyretrowirusowe, glikokortykosterydy lub talidomid.

Zakażenia wirusem opryszczki typu II (HSV-2)

Zakażenia wirusem opryszczki typu II (HSV-2) powodujące owrzodzenia narządów płciowych występują znacznie częściej u kobiet zakażonych HIV niż w populacji ogólnej. Przebieg choroby koreluje z zaawansowaniem zakażenia HIV. Rozległe, przewlekłe owrzodzenia należą do jednostek definiujących AIDS (CDC, 1993). Obecnie zmiany utrzymujące się powyżej miesiąca obserwuje się rzadko, ze względu na sporadyczną oporność. Z owrzodzeń izolowano HIV DNA i wykazano zwiększone miejscowe uwalnianie wirusa. Wykazano również wpływ HSV na nasilenie replikacji HIV oraz wzrost stężenia HIV RNA w surowicy krwi. Badania *in vitro* potwierdzają synergistyczny wpływ obu wirusów na wzrost replikacji zarówno HIV, jak i HSV. U kobiet zakażonych HIV zaleca się leczenie zakażenia w okresie zastrzeżeń, a w uzasadnionych przypadkach stosowanie leczenia podtrzymującego.

Rzęsistkowica

Zakażenia rzęsistkiem pochwowym (*Trichomonas vaginalis*, *TV*) należą do najczęściej rozpoznawanych chorób przenoszonych drogą płciową, występują u 5–23% pacjentek zakażonych HIV z wysokim odsetkiem reinfekcji. Choroba przebiega najczęściej bezobjawowo, a jedynie u co trzeciej pojawiają się pieniste, zielonkawe upławy. Zakażenie HIV nie wpływa na przebieg kliniczny choroby, częstość nawrotów oraz skuteczność leczenia czy oporność na metronidazol.

Rzęsistkowica zwiększa zakaźność kobiety z koinfekcją HIV/*TV*, jak również podatność na zakażenie HIV u kobiet zakażonych *TV*. Zarówno objawowe, jak i bezobjawowe zakażenie *TV* indukuje rozwój dynamicznej odpowiedzi komórkowej, powstawanie nacieków leukocytarnych, ognisk krwotocznych, które ułatwiają wnika-

nie HIV do krwioobiegu, a u chorych z HIV obserwuje się zwiększoną miejscową replikację wirusa. Wykazano korzystny wpływ leczenia rzęsistkowicy na obniżenie stężenia HIV RNA w dolnym odcinku narządu rodного. Zakażenie *TV* ma niekorzystny wpływ na przebieg ciąży i porodu, zwiększa ryzyko przedwczesnego pęknięcia błon płodowych, przedwczesnego porodu i ryzyko wertykalnego zakażenia HIV.

Zapalenia pochwy

Zapalenia pochwy należą do najczęstszych schorzeń ginekologicznych, a ich przyczyną są zaburzenia fizjologicznej biocenozy. Prawdłowa mikroflora pochwy jest zdominowana przez tlenowe i fakultatywnie beztlenowe pałeczki z rodzaju *Lactobacillus* (*L. acidophilus*, *casei*, *brevis*, *plantarum*, *fermentum*), które pokrywają ściśle nabłonek, zapewniają kwaśny odczyn mikrośrodowiska, stymulują układ immunologiczny, a ich toksyczne produkty przemiany materii, a zwłaszcza H_2O_2 , hamują rozwój bakterii chorobotwórczych. W pochwie zdrowych kobiet bytują różne gatunki bakterii, a stosunek bakterii tlenowych do beztlenowych w warunkach prawidłowych wynosi 2:5. W szyjce macicy dominują bakterie beztlenowe, które zasiedlają przede wszystkim dolną połowę kanału szyjki macicy, ich koncentracja zmniejsza się w miarę zbliżania do jamy macicy.

Wskazuje się, że 80% kobiet zakażonych HIV ma nieprawidłową florę bakteryjną w dolnym odcinku narządu rodного, zwane waginozą bakteryjną (wb). Jest to najczęstszą przyczyną upławów oraz poważnych powikłań ginekologiczno-położni-czych. Należy podkreślić, iż u ponad połowy kobiet wb przebiega bezobjawowo lub skąpoobjawowo, stąd też często jest rozpoznawana jako schorzenie towarzyszące innym stanom patologicznym narządu rodного. Należą do nich: przedwczesne porody, gorączka połogowa, zapalenia endometrium, zakażenia miednicy małej, wzrost ryzyka powikłań po zabiegach ginekologicznych. Zapadalność na wb jest wyższa u kobiet w okresie znacznej immunosupresji, jednakże nie wydaje się, aby HIV był czynnikiem predysponującym do jej rozwoju. Prawdopodobnie jedynym czynnikiem ryzyka są zachowania seksualne, takie jak wczesna inicjacja czy promiskuityzm. Pewne znaczenie mają też: palenie tytoniu, cukrzyca, duża liczba porodów.

Zapalenia szyjki macicy

Bakteryjne zapalenia szyjki macicy przebiegają najczęściej bezobjawowo, sprzyjają wzmożonej miejscowej replikacji HIV i prowadzą do uszkodzenia mechanizmów ochronnych, umożliwiających szerzenie zakażenia drogą wstępującą. W konsekwencji prowadzi to do zmian zapalnych narządów miednicy mniejszej, zakażenia i przedwczesnego pęknięcia błon płodowych, wewnątrzmacicznego zakażenia płodu, poronienia lub porodu przedwczesnego. Najczęstszymi czynnikami etiologicznymi zapalenia szyjki macicy są: *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*,

Trichomonas vaginalis oraz HSV. Choroba przebiega zwykle skąpoobjawowo lub z objawami zapalenia pochwy. Postępowanie diagnostyczne wymaga oceny części pochwowej szyjki macicy w badaniu klinicznym i kolposkopowym, izolacji drobnoustroju chorobotwórczego i ilościowej oceny liczby leukocytów w wydzielinie.

Sposób leczenia jest uzależniony jedynie od czynnika wywołującego infekcję i nie wymaga modyfikacji ze względu na koinfekcję HIV. Wykrywanie i leczenie objawowych lub bezobjawowych zakażeń szyjki macicy jest skuteczną metodą w profilaktyce zapalenia górnego odcinka narządu rodowego, a także raka szyjki macicy.

Zapalenie narządów miednicy mniejszej

Zmiany zapalne błony śluzowej macicy, jajników, jajowodów, przymacicza, którym może towarzyszyć zapalenie otrzewnej, są najczęściej wynikiem zakażenia wstępującego. W ciężkich przypadkach może dochodzić do szerzenia procesu zapalnego na struktury wewnątrztrzewnowe i powstania ropni jajnikowo-jajowodowych. Drobnoustroje wywołujące zapalenie narządów miednicy mniejszej (ang. *pelvic inflammatory disease*, PID) mogą pochodzić także z innych narządów jamy brzusznej, czasami zakażenie szerzy się drogą krwionośną. W 10% jest powikłaniem łyżeczkowania jamy macicy, poronienia lub innych inwazyjnych zabiegów ginekologicznych. Do czynników ryzyka należą: promiskuityzm, bakteryjne zapalenie pochwy, przebyte w przeszłości PID. Najczęstszym czynnikiem etiologicznym, podobne jak w populacji ogólnej, są *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* i zakażenia mieszane. Ponadto u kobiet zakażonych HIV mogą być wynikiem zakażeń: *Mycoplasma hominis*, *Candida* sp., HSV i HPV. PID są obarczone ryzykiem takich powikłań, jak: niepłodność jajowodowa, ciąża ektopowa i przewlekłe bóle brzucha. Utrzymywanie się dolegliwości bólowych w miednicy małej po przebytym PID może być objawem nawrotu, zaostrzenia przewlekłego procesu zapalnego lub obecnością zrostów. Zaawansowane zakażenie HIV i immunosupresja zwiększają ryzyko ciężkiego przebiegu choroby i tendencję do tworzenia ropni przydatków, zapalenia endometrium i jajowodów.

Zakażenie HIV a ciąża

Postęp wiedzy i leczenia sprawiły, że osoby zakażone HIV coraz częściej świadomie decydują się na posiadanie potomstwa, chociaż nadal częstym zjawiskiem są ciążę nieplanowane. Ryzyko zakażenia dziecka, w zależności od współistniejących czynników, ocenia się na 30–60%. Odpowiednio wcześniej rozpoznane zakażenie HIV stwarza możliwości obniżenia tego ryzyka do około 1%. Wymaga to współpracy specjalistów z różnych dziedzin medycyny oraz edukacji społeczeństwa. Rutynowe badania przesiewowe w kierunku HIV u kobiet w ciąży wpisują się w zakres badań prenatalnych, które bez wahania są zalecane w celu wykrywania innych zakażeń, takich jak: toksoplazmoza, cytomegalia czy kiła.

U kobiet w wieku rozrodczym z rozpoznanym zakażeniem HIV ważną rolę pełnią działania edukacyjne dotyczące metod antykoncepcji. Ciąża nie zmienia przebiegu zakażenia HIV, nie stwarza ryzyka progresji choroby, ale powinna być starannie zaplanowana. Barrierowe metody antykoncepcyjne są skuteczną ochroną przed nieplanowaną ciążą, jednocześnie chronią przed chorobami przenoszonymi drogą płciową. Wskazuje się, że doustne leki antykoncepcyjne nasilają miejscową replikację HIV, zwiększają podatność na STD, a stosowane w połączeniu z niektórymi lekami antyretrowirusowymi nie spełniają roli antykoncepcyjnej.

Wszystkie kobiety zakażone HIV w ciąży powinny być leczone antyretrowirusowo niezależnie od ich stanu klinicznego, liczby limfocytów T CD4⁺ czy stężenia wirusa w krwi. Terapia antyretrowirusowa musi charakteryzować się wysokim potencjałem, niskim ryzykiem działań niepożądanych oraz bezpieczeństwem dla płodu. Pacjentki, które nie były leczone w okresie poprzedzającym ciążę, powinny otrzymać leki jak najwcześniej. Optymalne wydaje się rozpoczynanie terapii w drugim trymestrze ciąży, ponieważ zmniejsza ryzyko działań teratogennych i poprawia adherencję z powodu mniej uciążliwych objawów wczesnej ciąży.

Badania monitorujące skuteczność wykonuje się tak często, jak jest to konieczne. Ostatnie oznaczenie wiremii powinno być przeprowadzone w 36. tygodniu ciąży, a jego wynik decyduje o sposobie rozwiązania ciąży. Wykrywalne stężenie HIV RNA w tym okresie jest wskazaniem do elektywnego cięcia cesarskiego pomiędzy 38.–39. tygodniem ciąży, co znamienne obniża ryzyko zakażenia dziecka. Wskazaniem do zabiegowego rozwiązania ciąży, niezależnie od wyniku wiremii HIV, są zakażenia narządu rodowego oraz współistniejące zakażenie HCV. Działania niepożądane terapii antyretrowirusowej wymagają ścisłego monitorowania. U pacjentek leczonych inhibitorami proteazy HIV i prawidłową glikemią na czczo zaleca się wykonanie testów tolerancji glukozy między 20. a 24. tygodniem ciąży oraz powtórnie między 30. a 34. tygodniem ciąży. Ryzyko hipoglikemii u dziecka jest najwyższe między 1. a 4. godziną życia.

W opiece nad zakażoną HIV kobietą w ciąży niezbędna jest współpraca lekarza specjalisty w dziedzinie HIV i doświadczonego ginekologa-położnika. Ciąża wiąże się z ryzykiem wystąpienia powikłań, w tym: nadciśnienia tętniczego, nietolerancji glukozy, zaburzeń psychicznych, ciąży ektopowej, mnogiej, powikłań położniczych oraz powikłań terapii antyretrowirusowej. Wszelkie niespecyficzne objawy, jak: uczucie zmęczenia, bóle pleców, chudnięcie czy obniżenie tolerancji wysiłku fizycznego, nie powinny być bagatelizowane, ponieważ ich przyczyną mogą być zakażenia oportunistyczne. Istotne znaczenie ma edukacja pacjentki dotycząca objawów zakażeń oportunistycznych, chorób przenoszonych drogą płciową, działań niepożądanych leków oraz ich wpływu na płód. Rekomenduje się dwukrotne wykonanie badań w kierunku kiły w pierwszym oraz trzecim trymestrze ciąży. W przypadku konieczności leczenia lub profilaktyki zakażeń oportunistycznych konieczna jest modyfikacja uwzględniająca bezpieczeństwo płodu.

Czynniki ryzyka zakażenia wertykalnego:

- przedwczesne pęknięcie błon płodowych,
- zakażenia i zapalenia narządu rodowego,
- inwazyjne metody położnicze,
- wcześniactwo.

Zakażenie HIV w okresie menopauzy

Menopauza, zgodnie z definicją WHO, to ustanie miesiączkowania w wyniku utraty aktywności pęcherzykowej jajników, po którym przez okres 12 miesięcy nie wystąpiło żadne krwawienie. Zwykle występuje pomiędzy 44. a 56. rokiem życia. Wyniki niektórych badań obserwacyjnych wskazują na niższy wiek menopauzalny u kobiet zakażonych HIV.

Zalecenia dla kobiet w okresie menopauzy:

- badanie ginekologiczne z oceną cytologiczną 1 raz w roku,
- mammografia – kontrola 1 raz w roku,
- ocena gęstości mineralnej kości,
- ocena ryzyka sercowo-naczyniowego.

Hormonalną terapię zastępczą zaleca się wyjątkowo jedynie w przypadku bardzo nasilonych objawów wypadowych. Okres stosowania nie powinien przekraczać 5 lat. Decyzja o włączeniu HTZ musi być poprzedzona wnikliwą diagnostyką różnicową, oceną ryzyka sercowo-naczyniowego i raka piersi.

Przeciwwskazania do HTZ:

- wysokie ryzyko raka sutka lub endometrium,
- choroba zakrzepowo-zatorowa,
- niewydolność wątroby,
- choroba niedokrwienna serca,
- niewyjaśnione krwawienia z dróg rodnych.

Strategia HTZ:

- dobór dawki – najniższa skuteczna dawka estrogenów,
- indywidualny dobór progestagenów,
- droga podania: (doustna ciągła vs. przezskórna).

Wykazano, że jeden miligram estradiolu na dobę jest dawką optymalną, niwelującą objawy wypadowe, a w połączeniu z niską dawką octanu noretisteronu (NETA) szybciej łagodzi objawy wazomotoryczne. Progestageny są niezbędne u kobiet z zachowaną macicą, ze względu na ochronę śluzówki przed nadmierną stymulacją estrogenową.

Badania narządu rodowego po 50. roku życia powinny być uzupełnione badaniem kolposkopowym co najmniej raz w roku. Wszystkie kobiety zakażone HIV w okresie menopauzy należy objąć programem badań przesiewowych w kierunku osteoporozy.

Okres menopauzy wiąże się również ze wzrostem ryzyka rozwoju choroby sercowo-naczyniowej, cukrzycy oraz zmian neuropoznawczych. Do działań profilak-

tycznych należą regularne kontrole ciśnienia tętniczego, poziomu glikemii i lipidów. W uzasadnionych sytuacjach konieczna jest współpraca ze specjalistą kardiologiem i diabetologiem.

Każda kobieta zakażona HIV powyżej 50. roku życia powinna być informowana o konieczności wykonywania badań profilaktycznych chorób nowotworowych.

Podsumowanie

Zakażenie HIV u kobiet związane jest z wieloma problemami, takimi, jak: profilaktyka zakażeń wertykalnych, okres menopauzalny i stosowanie terapii antyretrowirusowej, stosowanie HTZ, profilaktyka chorób nowotworowych narządu rodne- go i raka piersi, które wymagają odrębnego postępowania i współpracy specjalistów różnych dziedzin.

Piśmiennictwo

1. *A guide to the clinical care of women with HIV/AIDS 2005*. <http://hab.hrsa.gov/publications/womencare05>.
2. Blisk CA, Beaten JM. Hormonal conception and HIV transmission. *Am J Reprod Immunol* 2011; 65(3): 302–307.
3. Cejtin HE. Care of the Human Immunodeficiency Virus-Infected Menopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207(2): 87–93.
4. Lavreys L, Chohan V. Hormonal contraception and risk of cervical infections among HIV-1-seropositive Kenyan women. *AIDS* 2014; 18: 217902184.

Zakażenie HIV u dzieci

Magdalena Marczyńska

Wstęp

Transmisja HIV od matki jest przyczyną 90% zakażeń u dzieci. Rozpoznanie zakażenia u ciężarnej jest wskazaniem do rozpoczęcia leczenia zapobiegającego transmisji wirusa z matki na dziecko. Obowiązuje zakaz karmienia piersią. Noworodek powinien otrzymać leki antyretrowirusowe (ang. *antiretroviral therapy*, ARV) najlepiej w ciągu pierwszych 4 godzin i nie później niż do 48. godziny życia. Późniejsze podanie leków nie zapobiega zakażeniu.

Diagnostyka zakażenia u dzieci

Dziecko urodzone przez matkę HIV(+) powinno mieć jak najszybciej wykonane badania w kierunku zakażenia HIV. Pierwsze badania PCR HIV należy wykonać między 2. a 10. dobą życia, kolejne dwa – po ukończeniu 1. miesiąca. Jeśli dziecko otrzymywało profilaktykę (zgodnie z tab. 1), to badanie należy wykonać po 2 tygodniach od jej zakończenia i ostatnie w 4. miesiącu życia.

Rozpoznanie zakażenia HIV u dziecka

Wyizolowanie materiału genetycznego wirusa HIV w którymkolwiek z 3 ww. badań jest wskazaniem do natychmiastowego rozpoczęcia terapii antyretrowirusowej. Zastosowanie leków od pierwszych dni życia noworodka pozwala na szybkie zahamowanie replikacji wirusa. Wczesne leczenie zapobiega aktywacji układu immunologicznego, komórki zakażone stanowią bardzo ograniczony rezerwuar. Pomimo infekcji HIV dziecko może nie wytworzyć przeciwciał.

Przeciwciała matczyne mogą utrzymywać się do ukończenia 18. miesiąca życia. U dzieci diagnozowanych po ukończeniu 18 miesięcy oznacza się przeciwciała anti-HIV, tak samo jak u dorosłych – z testem potwierdzenia (Western blot).

Bez terapii antyretrowirusowej u dzieci znacznie szybciej niż u dorosłych dochodzi do AIDS i większe jest ryzyko zgonu. U zakażonych wertykalnie dynamika choroby jest najszybsza w 1. roku życia.

Tabela 1. Profilaktyka antyretrowirusowa u noworodków – zalecenia i dawkowanie

Matka HIV(+) Noworodek urodzony	Leczona cART VL HIV w 32.–38. tygodniu ciąży < 50 kopii/ml	Leczona, ale VL HIV w 32.–38. tygodniu ciąży > 50 kopii/ml	Nieleczona lub leczona bardzo krótko, VL HIV > 50 kopii/ml
≥ 35. tyg. ciąży	przez 4 tyg. ZDV 4 mg/kg/dawkę co 12 h, p.o. lub 3 mg/kg/dawkę co 12 h i.v.	ZDV + 3TC + NVP doustnie ZDV 4 mg/kg/dawkę co 12 h, p.o. przez 4 tyg. 3TC 2 mg/kg/dawkę co 12 h p.o. przez 4 tyg. NVP 2 mg/kg/dawkę co 24 h przez pierwsze 7 dni i co 12 h przez kolejne 7 dni, w sumie przez 2 tyg. Gdy w 1. dobie noworodek nie może być żywiony doustnie, to należy podać ZDV dożylnie, a jeśli w ciągu 48 godzin życia zacznie żywienie doustne, przejść na ww. schemat 3-lekowy, jeśli nadal nie jest karmiony, to kontynuować tylko ZDV (4 tyg.)	
≥ 30. i < 35. tyg. ciąży	ZDV 2 mg/kg/dawkę co 12 h p.o. przez 2 tyg. potem 3 mg/kg/dawkę co 12 h p.o. przez kolejne 2 tyg. lub 1,5 mg/kg/12 h i.v. przez pierwsze 2 tyg. potem 2,3 mg/kg/12 h i.v. przez kolejne 2 tyg.	ZDV + 3TC + NVP o ile noworodek jest żywiony doustnie ZDV 2 mg/kg/dawkę co 12 h p.o. przez 2 tyg. potem 3 mg/kg/dawkę co 12 h p.o. kolejne 2 tyg. 3TC 2 mg/kg/dawkę co 12 h p.o. przez 4 tyg. NVP 2 mg/kg/dawkę co 24 h przez pierwsze 7 dni i co 12 h przez kolejne 7 dni, w sumie przez 2 tyg. Jeśli noworodek ma przeciwwskazania do żywienia doustnego , to ma otrzymać wyłącznie ZDV dożylnie 1,5 mg/kg/12 h przez pierwsze 2 tyg. potem 2,3 mg/kg/ 12 h przez kolejne 2 tyg. Gdy dziecko zaczyna być żywione doustnie, można przejść na dawki doustne ZDV (jw.), stosując lek w sumie 4 tyg.	
< 30. tyg. ciąży	ZDV 1,5 mg/kg/12 h i.v. przez 4 tyg. ewentualnie 2 mg/kg/12 h p.o.	ZDV 1,5 mg/kg/12 h i.v. przez 4 tyg. ewentualnie 2 mg/kg/12 h p.o.	

ZDV – zydowudyna, 3TC – lamiwudyna, NVP – newirapina.

Objawy zakażenia HIV u dzieci

Objawy zakażenia HIV zależą od wieku dziecka. U co czwartego niemowlęcia progresja do AIDS następuje w ciągu pierwszych 6–12 miesięcy życia. Pozostałe niemowlęta mogą być bezobjawowe lub mają objawy niecharakterystyczne: powiększenie węzłów chłonnych, wątroby, śledziony, zahamowanie rozwoju psychomotorycznego (HIV, encefalopatia występuje u 10% niemowląt), chorują na zapalenia płuc wirusowe/bakteryjne, nawracające zakażenie żołądkowo-jelitowe, pleśniawki. Niestety u dzieci niezdiagnozowanych częste są zakażenia oportunistyczne (OI): *Pneumocystis jiroveci*, uogólniona cytomegalia, gruźlica – z wysokim ryzykiem zgonu.

Od 2. roku życia progresja zakażenia następuje wolniej, stwierdza się niedobór wzrostu i masy ciała, gorączki o niejasnej etiologii, biegunki i infekcje stwierdzone już wcześniej.

Wiele dzieci ma łagodne objawy przez wiele lat. Chorują na nawracające zapalenia uszu i zatok, przewlekłe zapalenie ucha środkowego, przewlekłe zapalenie ślinianek, grzybicę paznokci, mięczaka zakaźnego. Przewlekłe utrzymuje się powiększenie węzłów chłonnych, wątroby i śledziony.

U dzieci starszych, nastolatków najczęściej zauważane są: niedobór wzrostu, opóźnione dojrzewanie płciowe, zaburzenia poznawcze, a także objawy narządowe: kardiomiopatia, supresja szpiku (małopłytkowość, niedokrwistość), nefropatia (z zespołem nerczycowym).

Zakażenie enterocytów powoduje częściowy zanik kosmków jelitowych i wynikającą z tego nietolerancję dwucukrów – tłumaczy to fakt nietolerancji laktozy przez zakażone HIV niemowlęta, skazę atopową i częste biegunki. HIV uszkadza także szpik kostny powodując niedokrwistość, leukopenię oraz immunologiczną małopłytkowość. Zastosowanie skojarzonej terapii antyretrowirusowej odwraca te uszkodzenia.

W odpowiedzi na przewlekłe zakażenie, w związku z częstymi infekcjami towarzyszącymi, zaburzeniami metabolizmu (głównie gospodarki tłuszczowej) i toksycznym działaniem terapii antyretrowirusowej u 70–90% pacjentów dochodzi do powikłań sercowo-naczyniowych. U dzieci najczęściej są one bez- lub skąpoobjawowe, ale postępujące – wymaga to regularnej (raz w roku) kontroli kardiologicznej z wykonaniem ECHO serca. W przebiegu zakażenia HIV dochodzi do nadciśnienia płucnego i kardiomiopatii rozstrzeniowej lewej komory serca. Zaburzenia gospodarki tłuszczowej i węglowodanowej, związane głównie z leczeniem inhibitorami proteazy i nukleozydowymi inhibitorami rewertazy, prowadzą do stanu zapalnego śródbłonna naczyniowego i wiążą się z ryzykiem wczesnej miażdżycy.

Najszybsze i najpoważniejsze są uszkodzenia OUN. W pierwotnej infekcji (u noworodków) wirus zakaża mikroglej, który przenosi zakażenie w obręb tkanki mózgowej, stanowi rezerwuar HIV. Wraz z progresją choroby, nasileniem stanu zapalnego, powstają zwapnienia śródczaszkowe (jąder podstawy), dochodzi do demielini-

zacji i uogólnionej atrofii. Rozwój psychomotoryczny nieleczonych ARV dzieci ulega zahamowaniu. Opóźnione są tzw. kamienie milowe rozwoju, obserwowane są zaburzenia napięcia mięśniowego, dochodzi do utraty nabytych już umiejętności. Skuteczne leczenie ARV hamuje ten proces, co prawda nie odwraca dokonanych uszkodzeń w OUN, ale prawidłowa terapia z opieką psychoterapeuty i rehabilitanta, przy dużych zdolnościach kompensacyjnych dzieci, pozwala na dość dobre ich funkcjonowanie w grupie rówieśniczej.

Skojarzone leczenie antyretrowirusowe u dzieci

Wszystkie niemowlęta niezależnie od obecności objawów klinicznych, niedoboru odporności oraz poziomu wirerii mają bezwzględne wskazanie do rozpoczęcia skojarzonego leczenia antyretrowirusowego (*combined antiretroviral therapy*, cART). Zgodnie z dotychczasowymi badaniami, leczenie ARV musi być kontynuowane przez całe życie. Oznacza to, że decyzja o włączeniu leków wymaga przygotowania opiekunów dziecka, zrozumiałego wyjaśnienia celu leczenia – jest nim umożliwienie długoletniego życia w jak najlepszym stanie, zasad prowadzenia terapii oraz jej kontrolowania. W 1. roku życia zaleca się stosowanie bardziej agresywnej terapii – jeśli stosowana jest newirapina, to zaleca się równoczesne podanie 3 NRTIs, schemat z lopinawirem i rytonawirem (LPV/r) nie wymaga dodawania jeszcze jednego leku.

W terapii dzieci powyżej 1. roku życia zaleca się stosowanie 2 NRTIs jako podstawę w skojarzeniu z NNRTIs lub PIs. W badaniach klinicznych wykazano wyższą skuteczność lopinawiru z rytonawirem w porównaniu z newirapiną, ale równocześnie ma on więcej działań niepożądanych. Nie wykazano jednoznacznie przewagi PIs nad NNRTIs. Wybór leków zależy od dostępności postaci właściwej dla dziecka, możliwość dobrania dawki, konieczności podania z posiłkiem.

Od 2. roku życia leczenie należy rozpocząć, gdy dziecko ma co najmniej umiarkowane objawy zakażenia HIV lub gdy ma niedobór odporności, tj. liczbę limfocytów $T\ CD4^+ < 25\%$ albo ma wysoką (> 100 tys. kopii/ml) wiramię HIV.

Skojarzona terapia antyretrowirusowa zmieniała bardzo istotnie przebieg infekcji u dzieci. Obecnie jest to choroba przewlekła. Dzięki leczeniu nie dochodzi do rozwoju AIDS. Profilaktyka zakażeń oportunistycznych spowodowała, że zdarzają się one sporadycznie.

Monitorowanie terapii

Przed rozpoczęciem terapii oznacza się rutynowo VL HIV, oporność HIV, antygen HLA B5701, liczbę i odsetek limfocytów $T\ CD4^+$, $CD8^+$, morfologię krwi, ocenia funkcję nerek, wątroby, diagnozuje ewentualne dodatkowe zakażenia odmatczyne (HCV, HBV, kiłę, toksoplazmozę, CMV), wykonuje USG jamy brzusznej, bada-

nia obrazowe OUN. Po 2 tygodniach od rozpoczęcia cART należy oznaczyć morfologię krwi, biochemiczne parametry funkcji wątroby, nerek, jonogram. Po 4 tygodniach ocenia się skuteczność terapii: spadek VL HIV i ewentualnie wzrost wartości limfocytów T CD4⁺, normalizację stosunku CD4 : CD8. W 1. roku życia badania biochemiczne wykonywane są regularnie co 6 tygodni i wirusologiczne oraz immunologiczne co 12 tygodni. Niemowlęta mają z reguły znacznie wyższy (w porównaniu z dorosłymi) poziom wirerii i uzyskanie spadku poniżej poziomu wykrywalności, tj. pełnej skuteczności wirusologicznej, następuje wolniej, z reguły w ciągu 12 miesięcy od rozpoczęcia terapii. Po roku leczenia antyretrowirusowego ocena skuteczności cART wykonywana jest co 12 tygodni do czasu uzyskania stabilnej (przez 6 miesięcy) pełnej supresji wirerii, tj. spadku VL HIV < 50 kopii/ml i odbudowy immunologicznej do liczby limfocytów T CD4⁺ zgodnej z normą dla wieku. Następnie badania można wykonywać co 6–12 miesięcy.

Rozpoczynanie leczenia, zwłaszcza u niemowląt, w wielu ośrodkach prowadzone jest w warunkach hospitalizacji. W Klinice Chorób Zakaźnych Wiek Dziecięcego WUM początek leczenia ARV zawsze odbywa się w szpitalu. Umożliwia to zaobserwowanie wczesnych działań niepożądanych (reakcji nadwrażliwości, IRIS) i ocenę tolerancji (nudności, wymioty, biegunka). Pozwala na lepsze wzajemne poznanie dziecka i jego opiekuna z personelem medycznym. Ułatwia rozmowę, wyjaśnienie zasad prowadzenia terapii. Umożliwia obserwację, jak opiekun podaje leki dziecku. Personel medyczny i psycholog obecny w klinice oferują pomoc, przypominają o kolejnych dawkach, wyjaśniają wątpliwości, np. o ewentualnym wpływie podawanych dziecku pokarmów. Zapewniają większe bezpieczeństwo, zmniejszają poziom lęku związanego z koniecznością regularnego podania leków we właściwych dawkach. Czas pierwszej hospitalizacji z rozpoczęciem terapii wykorzystywany jest także na przeprowadzenie wszystkich niezbędnych konsultacji i badań specjalistycznych.

Adherencja (wypełnianie zaleceń lekarskich)

Bardzo ważnym elementem opieki nad dziećmi zakażonymi HIV jest współpraca z ich opiekunami/rodzicami. Wypełnianie przez nich zaleceń lekarskich jest kluczowe w uzyskaniu efektu terapii. Prawidłowe, regularne podawanie leków dziecku powinno być omawiane podczas każdej wizyty kontrolnej. Podczas każdej wizyty opiekun dziecka podaje informację o pozostałej w domu liczbie opakowań leków i tabletek w rozpoczętym opakowaniu. Wydając nowe dawki, dokładnie zapisywana jest ich liczba, z wyliczeniem niewielkiego zapasu awaryjnego do terminu następnego badania. Pomocna może być rozmowa z psychologiem, który nie jest postrzegany jak kontroler terapii. Należy ustalić, co sprawia największy problem w przyjmowaniu leków przez dziecko (liczba dawek, liczba tabletek/objętość roztworów, konieczność równoczesnego podania/spożycia posiłku) i o ile to możliwe – zmodyfiko-

Tabela 2. Leki zarejestrowane dla dzieci dostępne w Polsce

Lek	Rejestracja (EMA/FDA)	Dostępna postać	Dodatkowe zalecenia
N(0)RTIs – nukleoz(ty)dowe inhibitory odwrotnej transkryptazy			
Zydowudyna (ZDV)	od urodzenia	roztwór 10 mg/ml, 1 op. 200 ml; kaps. twarde 100 i 250 mg; ampulka <i>i.v.</i> 10 mg/ml	2 x dziennie niezależnie od posiłku
Abakawir (ABC)	≥ 3 mies.	roztwór 20 mg/ml, 1 op. 240 ml tabl. dzielone 300 mg	2–1 x dziennie niezależnie od posiłku, tabletki wolno kruszyć lub rozpuścić w małej ilości wody/jedzenia
Emtrycytabina (FTC)	≥ 4 mies./od urodzenia	kaps. 200 mg, roztw. 10 mg/ml, import docelowy	1 x dziennie niezależnie od posiłku
Tenofowir (TDF)	≥ 6 lat/≥ 2 lat	tabl. 245 mg	1 x dziennie z posiłkiem
Lamiwudyna (3TC)	≥ 3 mies.	roztwór 10 mg/ml, 1 op. 240 ml, tabl. 150 mg podzielne	2–1 x dziennie niezależnie od posiłku, tabletki wolno kruszyć lub rozpuścić w małej ilości wody/jedzenia
NNRTIs – nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (wchodzą w licznę interakcje lekowe, mają długi czas eliminacji)			
Newirapina (NVP)	od urodzenia/≥ 15 dni	zawiesina 10 mg/ml, 1 op. 240 ml tabl. 200 i 400 mg	2–1 x dziennie niezależnie od posiłku
Efawirenz (EFV)	≥ 3 lat/≥ 3 mies.	tabl. 50 mg, 200 mg, 600 mg	1 x dziennie, na czczo, przed snem
Etrawiryna (ETR)	≥ 6 lat	tabl. 200 mg	2 x dziennie z posiłkiem, tabletki rozpuszczalna w wodzie
PIs – inhibitory proteazy (wchodzą w licznę interakcje lekowe)			
Lopinawir/rytonawir (LPV/r)	≥ 2 lat/≥ 2 tyg.	roztwór 80/20 mg/ml, 5 x 60 ml; tabl. 100/25, 200/50	2 x dziennie; roztwór – z posiłkiem, tabletki niezależnie od posiłku
Atazanawir (ATV)	≥ 6 lat z rytonawirem	kaps. 200 mg, 300 mg	1 x dziennie z posiłkiem
Darunawir (DRV)	≥ 3 lat z rytonawirem	tabl. 150 mg, 600 mg, 800 mg; roztwór 100 mg/ml na import docelowy	2 x dziennie z posiłkiem
Fosamprenawir (FPV)	≥ 6 lat/≥ 4 tyg. z rytonawirem	tabl. 700 mg; roztwór 50 mg/ml na import docelowy	2 x dziennie; niezależnie od posiłku roztwór z posiłkiem ze względu na zły smak
FI – inhibitor fuzji			
Enfuvirtyd (T-20)	≥ 6 lat	fiol. 108 mg	2 x dziennie iniekcje podskórne
INSTIs – inhibitory integrazy			
Dolutegrawir (DTG)	≥ 12 lat	tabl. 50 mg	1 x dziennie z posiłkiem
Raltegrawir (RAL)	≥ 2 lat/≥ 4 tyg.	tabl. 25 mg (do żucia), 100 mg (podzielna), 400 mg roztwór 20 mg/ml na import docelowy	2 x dziennie niezależnie od posiłku

wać leczenie. Przy kłopotach z połykaniem syropu wystarczy czasami mocne schłodycie go lub podawanie z lodami, jak najszybsze nauczenie połykania tabletek, jeśli możliwe jest ich kruszenie, to zastąpienie roztworu pokruszoną tabletką.

Celem terapii jest zahamowanie replikacji HIV tak, by jego stężenie w krwi wynosiło < 50 kopii/ml oraz utrzymanie/odbudowa prawidłowej dla wieku liczby limfocytów T CD4⁺. Kontrola wiremii, liczby i odsetka limfocytów T CD4⁺, morfologii krwi, wykładników funkcji wątroby, nerek służy ocenie skuteczności oraz toksyczności terapii, a także adherencji. W wielu laboratoriach możliwa jest także ocena stężenia terapeutycznego leków.

W tabeli 2 podano wszystkie dostępne w Polsce leki antyretrowirusowe dla dzieci. Nastolatkom od 13. roku życia można podawać już wszystkie leki dla dorosłych, w tym leki złożone, w stałych dawkach.

Działania niepożądane cART

Terapia wiąże się z licznymi działaniami niepożądanymi. Wczesne działania niepożądane, ostre reakcje toksyczne (objawy skórne, biegunka, wymioty) i hepatotoksyczność powinny być zaobserwowane podczas hospitalizacji inicjującej leczenie. Po dłuższym czasie występuje niedokrwistość i leukopenia (związana ze stosowaniem ZDV), lipodystrofia (powodowana głównie przez inhibitory proteazy i nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy), obniżenie mineralizacji kostnej (inhibitory proteazy i tenofovir), uszkodzenie funkcji nerek (tenofovir, atazanawir) oraz zaburzenia neuropsychiatryczne (efawirenz, raltegrawir, atazanawir).

W obserwacji własnej lipodystrofia dotyczy 40% dzieci (3–18 lat) leczonych cART. Zaburzenia gospodarki tłuszczowej obserwowane są już u dzieci poniżej 3. roku życia. Od wieku 3 lat występuje zarówno lipoatrofia, lipohipertrofia, jak i postać mieszana. Stwierdzenie lipodystrofii jest wskazaniem do zmiany schematu terapii cART, należy to zrobić przed osiągnięciem 3. stopnia dojrzałości płciowej według Tannera.

W związku z ryzykiem działań niepożądanych oraz koniecznością oceny skuteczności leczenia wykonywane są liczne badania kontrolne.

Prowadząc przewlekłą terapię należy dokładnie znać wszystkie leki, które dziecko ma podawane z dodatkowych przyczyn. **Interakcje lekowe** można sprawdzać na stronie internetowej www.hiv-druginteractions.org.

Niepowodzenie terapii, zmiana leczenia

Najczęstszą przyczyną nieskuteczności cART jest nieprzestrzeganie zaleceń – brak „adherencji”, rzadziej toksyczność, nietolerancja. Nieuzyskanie spadku wiremii VL HIV < 50 kopii/ml jest wskazaniem do oznaczenia oporności wirusa. Interpretacja wyników oporności oparta jest o bazę Stanforda <http://hivdb.stanford.edu/>.

Nieznalezienie mutacji wskazuje na złą adherencję, należy wówczas rozważyć przejściowe podawanie leków w warunkach szpitalnych (DOT). Stwierdzenie oporności, gdy stosowane są leki z niską barierą genetyczną (NNRTIs, INSTIs), wymaga wczesnej zmiany schematu, ale także oznacza najpewniej, że nie przestrzegano zaleceń lekarskich w podawaniu leków. Jeśli powodem jest nietolerancja, to także szybko należy zmienić schemat terapeutyczny. Każda zmiana musi być poprzedzona analizą współpracy z pacjentem i jego opiekunem. Nowy schemat lekowy powinien zawierać co najmniej dwa nowe i skuteczne leki. Wybór zależy od wyniku oporności, możliwości uproszczenia terapii, zastosowania leków złożonych (by ograniczyć liczbę podawanych tabletek) i co ważne – od indywidualnych wskazań dla dziecka oraz preferencji jego opiekunów.

Kolejnym problemem jest **przekazywanie dziecku informacji o chorobie**. Dziecko powinno wiedzieć, że przyjmuje lekarstwa, które pomagają mu rzadziej chorować. Młodsze dzieci najczęściej informowane są o obniżonej odporności, ułatwia to późniejsze nazwanie choroby. Ujawnienie rozpoznania powinno nastąpić przed okresem dojrzewania, około 9.–10. roku życia. W procesie tym pomocne jest wsparcie psychologa, należy je zapewnić całej rodzinie. Poinformowanie dziecka o chorobie umożliwia dialog, współpracę dorastającego dziecka z zespołem terapeutycznym, ułatwia wchodzenie w dorosłe życie.

Zmiana ośrodka – przekazywanie pod opiekę ośrodków dla dorosłych HIV(+)

Kolejni pacjenci zakażeni wertykalnie osiągają wiek dojrzały i przechodzą do ośrodków opieki dla dorosłych. Wśród obecnie leczonych w klinice nastolatki stanowią 30% pacjentów. Urodziły się już pierwsze (czworo) zdrowe dzieci matek zakażonych wertykalnie. W całym świecie tworzone są aktualnie programy opieki nad nastolatkami i młodymi dorosłymi. Jest to szczególna grupa pacjentów. Prezentują oni zachowania zgodne z wiekiem: najsilniejszą ich potrzebą jest akceptacja rówieśników; rozpoczynają współżycie seksualne i pragną mieć partnerki/ów, chcą być kochani, mają poczucie nieśmiertelności, dążą do niezależności, wolności (w tym od ograniczeń podporządkowania się rygorom terapii i od nadzoru lekarskiego), nie chcą różnić się od swoich rówieśników. Wszystko to powoduje, że znaczna część pacjentów w tym wieku przerywa terapię i nie zgłasza się na żadne badania kontrolne. Niezbędne jest informowanie o bezpiecznych zachowaniach seksualnych, stosowaniu prezerwatyw, nienarażaniu na zakażenie partnerów. W ramach poprawiania współpracy z tymi pacjentami należy uprościć schemat terapii, w miarę możliwości dostosować go do trybu życia. Należy wspólnie z psychologiem uczyć odpowiedzialności, pomagać znaleźć możliwości rozwoju tych „dorosłych dzieci”. Niesłuchanie cenną inicjatywą, realizowaną w klinice przy pomocy organizacji pozarządowych, są wspólne wyjazdy umożliwiające poznanie rówieśników żyjących z tą samą

chorobą, z zajęciami warsztatowymi z psychologiem, lekarzem, seksuologiem. Nasi pacjenci założyli wspólne forum internetowe. Pomaganie innym „takim samym” jest jedną z form aktywnego, normalnego życia.

Od ukończenia 16 lat powinno się rozpocząć proces przekazywania opieki z ośrodka pediatrycznego do dorosłych. Wymaga to treningu realizacji zaleceń lekarskich, podejmowania decyzji i omawiania stanu zdrowia, samodzielnego uzgadniania terminów wizyt lekarskich. Poznanie nowego ośrodka i lekarza prowadzącego oraz wspólne (przejściowo) prowadzenie opieki pozwala na zaakceptowanie przez młodego człowieka zmiany i nieodstawianie leków. Ma to znaczenie nie tylko dla samych pacjentów, ale i zapobiega transmisji zakażenia na ich partnerów seksualnych. Cały proces zmiany opieki powinien trwać około 2–3 lata. W naszym ośrodku pozostawiamy nastolatki do zakończenia nauki w szkole średniej, zmiana następuje w wieku 19–20 lat. Najczęstszą cezurą jest zdanie egzaminu maturalnego. Przed przejściem „do dorosłych” nie zmieniamy schematu leczenia bez uzgodnienia z internistą, specjalistą chorób zakaźnych, pozwalając na rozpoczęcie nowej, prostszej, bardziej przyjaznej terapii z nowym lekarzem prowadzącym. Poza realizowaniem „procedury zmiany ośrodka” ważne jest wsparcie przez opiekunów pacjenta.

Podsumowanie

Opieka medyczna nad dzieckiem HIV(+) rozpoczyna się już w życiu płodowym. Leczenie matek w czasie ciąży zapobiega 99% zakażeń dzieci. Profilaktykę antyretrowirusową prowadzi się jeszcze przez pierwsze 4 tygodnie życia dziecka. W pierwszych 2–5 dobach życia należy rozpocząć diagnostykę w kierunku HIV, kolejne badania (≥ 2) wykonuje się w 2. i 4. miesiącu życia. Wykonuje się testy PCR HIV identyfikujące materiał genetyczny wirusa w krwi noworodka i niemowlęcia. Rozpoznanie infekcji oznacza, że powinno się jak najszybciej rozpocząć leczenie antyretrowirusowe. Diagnostyka u dzieci powyżej 1. roku życia prowadzona jest z reguły z powodu wystąpienia objawów zakażenia (często już AIDS) u dziecka lub rozpoznania choroby u rodziców. Rozpoczęcie terapii dziecka w wieku ≥ 2 lata zależy od zaawansowania choroby. Leczenie antyretrowirusowe wymaga stosowania przewlekłego, przez całe życie. W trakcie terapii należy kontrolować jej skuteczność i ewentualne działania niepożądane/toksyczne. Najczęstszą przyczyną niepowodzeń jest brak współpracy opiekunów dziecka i nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich. Wystąpienie działań ubocznych (najczęściej lipodystrofii) lub stwierdzenie lekooporności jest wskazaniem do zmiany schematu terapeutycznego. W prowadzeniu kompleksowej opieki ważne jest zapewnienie wsparcia rodzinie przez psychologa. Wraz z dojrzewaniem dziecka konieczne jest ujawnienie rozpoznania. Od 17. roku życia należy rozpocząć proces przekazywania dzieci do opieki dla pacjentów dorosłych.

Piśmiennictwo

1. *Guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2012*. Writing Group Members: A de Ruiter, GP Taylor, P Clayden, J Dhar, K Gandhi, Y Gilleece, K Harding, P Hay, J Kennedy, N Low-Beer, H Lyall, A Palfreeman, P Tookey, S Welch, E Wilkins. VERSION 7 30 April 2012. www.bhiva.org/documents/Guidelines/Treatment/2012/120430PregnancyGuidelines.
2. Marczyńska M, Szczepańska-Putk M, Dobosz S, i wsp. *Terapia antyretrowirusowa i jej monitorowanie u dzieci*. [W:] *Zasady opieki nad osobami zakażonymi HIV. Zalecenia PTN AIDS 2013*. Horban A, Podlasin R, Cholewińska G, Knysz B, Inglot M, Szymczak A, red. Warszawa: PTN AIDS: 2013: 100–104.
3. *Panel on antiretroviral therapy and medical management of HIV-infected children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric Infection*. Available at: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>. (Last updated: 2/12/2014; last reviewed:2/12/2014).
4. *Panel of treatment of HIV-infected pregnant women and prevention of perinatal transmission. Recommendation for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in United States*. Available at: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf>. (Last updated: 3/28/2014; last reviewed:3/28/2014).
5. Sharland M, Castelli Gattinara di Zub G, Ramos T, Gibb D. on behalf of the PENTA Steering Committee. *PENTA guidelines for the use of antiretroviral therapy in paediatric HIV infection. 2009*. www.pentatrials.org.
6. Schneider E, Whitmore S, Glynn KM, et al. Revised surveillance case definitions for HIV-infection among adults, adolescents and children aged < 18 months and for HIV infection and AIDS among children aged 18 months to < 13 years – United States, 2008. *MMWR Recomm Rep* 2008; 57(RR-10): 1–12.
7. Stanford database <http://hivdb.stanford.edu/>.
8. www.hiv-druginteractions.org (01.07.2014).

Koinfekcje HIV/HBV i HIV/HCV

Małgorzata Inglot

Wstęp

Zakażenia HIV i wirusami hepatotropowymi (HBV i HCV) szerzą się podobnymi drogami, stąd częstość ich współwystępowania u jednego pacjenta (koinfekcji) jest duża. Ocenia się, że odsetek koinfekcji HBV i HCV u osób zakażonych HIV wynosi odpowiednio 10 i 50–70%. Konsekwencje opisanych współzakażeń w postaci marskości wątroby i jej niewydolności w erze skutecznej terapii antyretrowirusowej są jedną z głównych przyczyn hospitalizacji i zgonów pacjentów zakażonych HIV. Marskość wątroby rozwija się u tych chorych szybciej w wyniku postępującego deficytu immunologicznego, zaburzeń metabolicznych będących konsekwencją stosowania terapii antyretrowirusowej oraz wskutek nadużywania alkoholu i/lub stosowania środków odurzających. Nie bez znaczenia jest również nakładanie się hepatotoksycznego działania wielu ze stosowanych leków (antyretrowirusowych, przeciwcukrzycowych, psychotropowych i innych). Patologia wątroby u chorych zakażonych HIV/HBV/HCV ma więc charakter polietiologiczny, a udział poszczególnych czynników w jej powstawaniu jest zróżnicowany u poszczególnych pacjentów. Terapia antyretrowirusowa stwarza chorym zakażonym HIV możliwość wieloletniego przeżycia bez rozwoju AIDS, zatem w tej sytuacji istotne staje się zapobieganie rozwojowi marskości, niewydolności wątroby i raka wątrobowo-komórkowego. Można to osiągnąć przez skuteczne leczenie zakażeń HBV i HCV. Ważnym argumentem za celowością leczenia zakażeń wirusami hepatotropowymi jest także fakt wyraźnego zmniejszenia się po skutecznym leczeniu hepatotoksyczności terapii antyretrowirusowej.

Koinfekcja HIV/HBV

Epidemiologia

Przewlekłe zakażenie HBV z obecnością antygenu HBs występuje u 5–15% osób zakażonych HIV, natomiast cechy serologiczne przebytego zakażenia w postaci obecności przeciwciał anti-HBc stwierdza się u około 80%. W krajach rozwinię-

tych najwyższy odsetek koinfekcji HIV/HBV dotyczy osób uzależnionych od dożylnych środków odurzających oraz MSM. Natomiast w Afryce i krajach Azji Południowo-Wschodniej, gdzie zakażenie HBV szerzy się często drogą wertykalną, nie stwierdza się tej zależności. W krajach tych odsetek zakażeń zarówno w populacji ogólnej, jak wśród zakażonych HIV jest wyższy i wynosi 20–30%.

Spośród 8 genotypów HBV w koinfekcji HIV/HBV najczęściej stwierdzano genotyp A, wykazano także większe zaawansowanie włóknienia wątroby w przypadku zakażenia genotypem G.

Historia naturalna

Współistniejące zakażenie HIV modyfikuje naturalny przebieg zakażenia HBV. Rzadziej niż w ogólnej populacji dochodzi do spontanicznej eliminacji HBV, replikacja HBV jest bardziej nasilona, stwierdza się wyższe stężenia HBV DNA. Częściej obserwuje się zwymioty aktywności aminotransferaz (*hepatic flares*), które mogą być spowodowane rekonstrukcją immunologiczną, przerwami w stosowaniu leków ARV hamujących replikację HBV, rozwojem lekooporności lub występować samistnie. Zakażenie HIV przyspiesza progresję choroby wątroby, a umieralność spowodowana niewydolnością wątroby jest w grupie z koinfekcją HIV/HBV ponad 2-krotnie wyższa niż u osób bez zakażenia HBV (14% vs. 6%).

Diagnostyka

U każdego pacjenta z zakażeniem HIV należy oznaczyć markery zakażenia HBV: HBsAg, a w przypadku ujemnego wyniku – anty-HBc i anty-HBs. Ilościowe oznaczenie HBV DNA ma podstawowe znaczenie w kwalifikacji i monitorowaniu skuteczności leczenia i powinno być u pacjentów HBsAg (+) wykonywane raz w roku. U osób z izolowaną obecnością anty-HBc również powinno się wykonać oznaczenie HBV DNA dla wykluczenia tzw. utajonego zakażenia HBV (ang. *occult hepatitis B*). U chorych zakażonych HIV/HBV w wyniku stosowania dożylnie środków odurzających celowe jest także wykonanie badania w kierunku zakażenia wirusem delta zapalenia wątroby (HDV) – tj. oznaczenie przeciwciał anty-HDV. Pacjenci zakażeni HIV/HBV z marskością wątroby powinni mieć co 6 miesięcy wykonywane badanie USG i oznaczane stężenie alfa-fetoproteiny (markera serologicznego pierwotnego raka wątroby) oraz raz w roku gastroskopię z oceną żyłaków przełyku.

Leczenie

Leczenie osób z koinfekcją HBV/HIV odbywa się zwykle równocześnie z leczeniem zakażenia HIV, gdyż niektóre inhibitory odwrotnej transkryptazy HIV często stosowane w terapii antyretrowirusowej (lamiwudyna, emtrycytabina, tenofowir) są

również skutecznymi inhibitorami polimerazy HBV. Zasady kwalifikacji do terapii zakażenia HBV i jej monitorowania oparte na stężeniach HBV DNA, aktywność AlAT i obraz histopatologiczny biopsatu wątroby są analogiczne, jak u osób niezakażonych HIV. Zgodnie z wytycznymi PTN AIDS, u pacjentów zakażonych HBV, niezależnie od liczby limfocytów T CD4⁺, należy wdrożyć cART z zastosowaniem tenofowiru i lamiwudyny lub emtrycytabiny. Wybór pozostałych leków antyretrowirusowych jest dowolny, uzależniony od indywidualnych wskazań. U pacjentów zakażonych HIV/HBV z wysoką liczbą limfocytów T CD4⁺ nie powinno się stosować tylko inhibitorów polimerazy HBV, bez pełnej supresji HIV z obawy o selekcję lekoopornych szczepów HIV. Stosowanie w schemacie cART leków hamujących replikację HBV powinno być ciągłe, każde przerwanie ich podawania może spowodować nasilenie replikacji HBV, co u chorych z zaawansowaną chorobą wątroby może skutkować jej niewydolnością. W szczególnych sytuacjach klinicznych nietolerancji lub toksyczności tenofowiru zalecany jest entekawir w wyższej dawce (1 mg/dobę) w połączeniu ze skutecznym schematem cART.

Koinfekcja HIV/HCV

Epidemiologia

Zakażenie HCV występuje u około 25% pacjentów zakażonych HIV, przy czym odsetek ten jest znacznie wyższy i może sięgać nawet 90% w populacji osób uzależnionych od stosowania dożylnie środków odurzających (ang. *intravenous drug user*, IDU). W przypadku koinfekcji HIV/HCV częściej niż w ogólnej populacji stwierdza się zakażenia genotypem 3 i 4 HCV, a także zakażenia podwójne – dwoma różnymi genotypami. Wiadomo, że ryzyko nabycia zakażenia drogą krwionośną jest w przypadku HCV 10-krotnie wyższe niż HIV, z kolei do zakażenia HIV łatwiej niż w przypadku HCV dochodzi na drodze przezśluzówkowej (płciowej). W grupie pacjentów stosujących narkotyki dożylnie zakażenie HCV na ogół wyprzedza nabywanie zakażenia HIV średnio o kilka lat. W ostatnich latach obserwuje się wzrost częstości zakażeń HCV, w tym także przebiegających jako ostre wirusowe zapalenie wątroby, wśród zakażonych HIV mężczyzn uprawiających seks z mężczyznami (ang. *men having sex with men*, MSM). W grupie tej opisano także przypadki reinfekcji innym genotypem HCV, po skutecznym leczeniu lub spontanicznej eliminacji zakażenia pierwotnego.

Historia naturalna

U pacjentów zakażonych HIV odsetek spontanicznej eliminacji HCV jest niższy niż w populacji HIV-ujemnej. W kohorcie EuroSIDA samoistną eliminację zakażenia HCV wykazano u 23% pacjentów. Odsetek ten był wyraźnie niższy u osób IDU – 20% w porównaniu z grupą MSM – 39%. Rozwój marskości wątroby u chorych

zakażonych HCV z koinfekcją HIV następuje ponad trzy razy szybciej niż u chorych bez zakażenia HIV. Szybsza progresja choroby wątroby u pacjentów z koinfekcją jest spowodowana większym nasileniem replikacji HCV, postępującym deficytem immunologicznym, zaburzeniami metabolicznymi rozwijającymi się w trakcie wieloletniej terapii antyretrowirusowej, a także nadużywaniem alkoholu i/lub stosowaniem środków odurzających. Na podstawie analiz przeprowadzonych w dużych kohortach pacjentów zakażonych HIV (EuroSIDA, US Veterans) wykazano, że utrzymująca się replikacja HCV niekorzystnie wpływa także na stan innych, poza wątrobą, narządów, m.in. nerek, układu sercowo-naczyniowego. Może także sprzyjać szybszemu rozwojowi zaburzeń neuropoznawczych. Wpływ zakażenia HCV na ewolucję zakażenia HIV nie został dotąd jednoznacznie określony. Badania Swiss Cohort Study dowodziły, że pacjenci z koinfekcją HCV gorzej odpowiadają na leczenie antyretrowirusowe i większe jest u nich ryzyko progresji do AIDS i zgonu. Wyników tych nie potwierdzono w kohorcie EuroSIDA oraz w przedłużonej obserwacji pacjentów kohorty szwajcarskiej [15]. Obecnie przeważa pogląd, że zakażenie HCV nie wpływa istotnie na progresję zakażenia HIV ani na wyniki terapii antyretrowirusowej.

Diagnostyka i kwalifikacja do leczenia

Każdy pacjent zakażony HIV powinien mieć wykonane badania w kierunku zakażenia HCV – przeciwciała anti-HCV, a w przypadku dodatniego wyniku – HCV RNA dla potwierdzenia replikacji. Pacjentów z ujemnym wynikiem anti-HCV należy kontrolować serologicznie co najmniej raz w roku. Ze względu na opisane wyżej negatywne konsekwencje zakażenia HCV należy dążyć do wdrażania leczenia przyczynowego w jak najszerszej grupie chorych. W ramach kwalifikacji do leczenia przyczynowego poleca się oznaczanie: HCV RNA (badanie jakościowe i ilościowe) genotypu HCV, polimorfizmu IL-28B, TSH, autoprzeciwciał (panel wątrobowy). Biopsja wątroby pozostaje nadal złotym standardem w ocenie zaawansowania włóknienia wątroby, chociaż daje się wyraźnie zauważyć coraz szersze wprowadzanie do praktyki klinicznej nowych technik bezinwazyjnych. Spośród nich największe uznanie zyskały niektóre markery surowicze – Fibrotest, APRI, kwas hialuronowy oraz współcześnie metody elastograficzne.

Leczenie – aktualne możliwości i perspektywy

Głównym celem leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu C jest osiągnięcie trwałej odpowiedzi wirusologicznej (ang. *sustained virological response*, SVR) wyrażonej ujemnym wynikiem HCV RNA po 6 miesiącach od zakończenia leczenia. Uzyskane w wyniku leczenia przeciwwirusowego trwałe zahamowanie replikacji HCV warunkuje możliwość zahamowania, a nawet regresji włóknienia wątroby, za-

pobiega rozwojowi marskości i raka wątrobowokomórkowego. Do niedawna jedyną opcją terapeutyczną dla osiągnięcia tego celu było stosowanie pegylowanego interferonu alfa z rybawiryną. W zależności od genotypu HCV, przyjętej należytej dawki RBV, stopnia zaawansowania włóknienia wątroby, polimorfizmu interleukiny 28B i innych czynników, SVR osiągnęto u 27–49% pacjentów z koinfekcją HIV/HCV.

Kolejnym krokiem do zwiększenia skuteczności leczenia było wprowadzenie terapii trójkowej, polegającej na dołączeniu do pegylowanego interferonu i rybawiryny jednego z dwóch inhibitorów proteazy HCV – telaprewiru lub boceprewiru. Przy stosowaniu terapii trójkowej (tylko w zakażeniu genotypem 1 HCV) uzyskano wyraźnie wyższy (74%) odsetek SVR. Jednak stosowanie tych inhibitorów proteazy HCV jest mocno ograniczone licznymi interakcjami lekowymi utrudniającymi prowadzenie terapii antyretrowirusowej i działaniami niepożądanymi, z których najczęściej występują skórne reakcje alergiczne, niedokrwistość i ból w okolicy odbytu. Stosowanie schematów opartych na interferonie u chorych z koinfekcją HIV utrudniają ponadto liczne działania niepożądane tego leku, w tym szczególnie nasilone w tej grupie pacjentów zaburzenia nastroju i stany depresyjne. Ograniczeniem jest także zaawansowany niedobór odporności i dlatego nie zaleca się leczenia interferonem przy liczbie limfocytów T CD4⁺ < 350 komórek/μl. Rybawiryna z kolei, której stosowanie bardzo często wiąże się z rozwojem niedokrwistości, nie powinna być podawana razem z zydowudyną.

Tabela 1. Leki bezpośrednio hamujące replikację HCV (DAA)

Lek	Mechanizm działania	Aktywność wobec genotypu HCV	Czas trwania leczenia (tygodnie)	Interakcje z cART
Telaprewir	inhibitor NS3/4A proteazy	G1	12	PIs, NNRTIs (efawirenz wymaga zwiększenia dawki telaprewiru)
Boceprewir	inhibitor NS3/4A proteazy	G1	24–44	PIs, NNRTIs (z wyjątkiem etrawiryny i rylpiwiryny)
Sofosbuwir	inhibitor NS5B polimerazy	G1-6	12	brak
Simeprewir	inhibitor NS3/4A proteazy	G1, 2, 4, 5, 6	12	brak
Daklataswir	inhibitor NS5A	G1-6	12–24	wymagana redukcja lub zwiększenie dawki daklataswiru w zależności od leku ARV, PIs – możliwość stosowania tylko z atazanawirem/r, ostrożnie z substratami CYP450
ABT 450/r	inhibitor NS3/4A proteazy	G1	12	ostrożnie z substratami CYP450

Obecnie obserwujemy szybki postęp w badaniach nad lekami bezpośrednio hamującymi replikację HCV, określanymi jako DAA (ang. *direct acting-agents*) (tab. 1). Stosowane w różnych kombinacjach z lub bez rybawiryny wykazują w badaniach klinicznych wysoką skuteczność – SVR = 95–100% i charakteryzują się dobrą tolerancją. Rejestracja sofosbuwiru i simeprewiru oraz oczekiwane wkrótce zakończenie procesu rejestracyjnego dla kolejnych leków (daklataswir, asunaprewir, ledipaswir ABT 450/r) otwierają nowe możliwości skutecznego i bezpiecznego leczenia. Należy przypuszczać, że w nieodległej przyszłości w terapii zakażenia HCV będą stosowane schematy bez interferonu, co znacznie ułatwi prowadzenie leczenia pacjentów z koinfekcją HIV. Większość ekspertów jest zgodna, że u pacjentów, u których włóknienie wątroby jest mało zaawansowane (staging < 2), można odroczyć decyzję o rozpoczęciu leczenia do czasu pełnej dostępności nowych opcji terapeutycznych.

Podsumowanie

Zakażenia HIV i wirusami hepatotropowymi (HBV i HCV) szerzą się podobnymi drogami, stąd częstość ich współwystępowania u jednego pacjenta (koinfekcji) jest wysoka i wynosi odpowiednio: 10 i 50–70%. Szeroki dostęp do skutecznej terapii antyretrowirusowej dał chorym zakażonym HIV możliwość wieloletniego przeżycia bez rozwoju AIDS, w tej sytuacji konieczne jest prawidłowe leczenie przewlekłych zapaleń wątroby. Leczenie zakażenia HBV odbywa się zwykle równocześnie z leczeniem zakażenia HIV, z uwagi na podwójny mechanizm działania niektórych inhibitorów odwrotnej transkryptazy HIV, które są także inhibitorami polimerazy HBV. Leczenie zakażenia HCV, dotychczas opierające się na stosowaniu pegylowanego interferonu i rybawiryny, zostanie wkrótce zastąpione lekami bezpośrednio hamującymi replikację HCV, co znacznie ułatwi terapię w koinfekcji HIV/HCV.

Piśmiennictwo

1. Alter MJ. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. *J Hepatol* 2006; 44 (1 Suppl.): S6–S9.
2. Bedimo R, Westfall A, Mugavero M, et al. Hepatitis C virus coinfection and the risk of cardiovascular disease among HIV-infected patients. *HIV Med* 2010; 11: 462–468.
3. Chung R, Andersen J, Volberding P, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin vs interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. *N Engl J Med* 2004; 351: 451–459.
4. Greub G, Ledergerber B, Battegay M, et al. Clinical progression, survival and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C coinfection: the Swiss HIV Cohort Study. *Lancet* 2000; 356: 1800–1805.
5. Kaufmann GR, Perrin L, Pantaleo G, et al. CD4 T-lymphocyte recovery in individuals with advanced HIV-1 infection receiving potent antiretroviral therapy for 4 years: the Swiss HIV Cohort Study. *Arch Intern Med* 2003; 163(18): 2187–2195.

6. Labarga P, Soriano V, Vispo ME, et al. Hepatotoxicity of antiretroviral drugs is reduced after succesful treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *J Infect Dis* 2007; 196: 670–676.
7. Lacombe K, Massari V, Girard PM, et al. Major role of hepatitis B genotypes in liver fibrosis during coinfection with HIV. *AIDS* 2006 Feb 14; 20(3): 419–427.
8. Martin TCS, Martin NK, Hickman M. Hepatitis C virus reinfection incidence and treatment outcome among HIV-positive MSM. *AIDS* 2013; 27(16): 2551–255.
9. Nuñez M, Miralles C, Berdún MA, et al. Role of weight-based ribavirin dosing and extended duration of therapy in the treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients: the PRESCO trial. *AIDS Res Human Retrovir* 2007; 23: 972–982.
10. Peters L, Grint D, Lundgren J, et al. Hepatitis C virus viremia increases the incidence of chronic kidney disease in HIV-infected patients. *AIDS* 2012; 26: 1917–1926.
11. Puoti M, Moiola MC, Travi G, et al. The burden of liver disease in HIV-infected patients. *Semin Liver Dis* 2012; 32: 103–113.
12. Rockstroh J, Grint D, Boesecke C, et al. Increases in acute hepatitis C (HCV) incidence across Europe: which regions and patient groups are affected? *J Int AIDS Soc* 2012; 15(Suppl. 4): 18116.
13. Soriano V, Labarga P, Vispo E, et al. Treatment of hepatitis C in patients infected with HIV in the directacting antiviral era. *Infect Dis Clin North Am* 2012; 26: 931–498.
14. Soriano V, Mocroft A, Rockstroh J. Spontaneous viral clearance, viral load, and genotype distribution of hepatitis C virus (HCV) in HIV-infected patients with anti-HCV antibodies in Europe. *J Infect Dis* 2008; 198(9): 1337–1344.
15. Sulkowski M. Current management of hepatitis C virus infection in patients with HIV coinfection. *J Infect Dis* 2013; 207(Suppl.): 26–32.
16. Sulkowski M, Sherman K, Dieterich D, et al. Telaprevir in combination with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection in HIV-infected patients. *Ann Intern* 2013 Jul 16; 159(2): 86–96.
17. Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R, et al. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet* 2002 Dec; 360(9349): 1921–1926.
18. Torriani F, Rodriguez-Torres M, Rockstroh J, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIVinfected patients. *N Engl J Med* 2004; 351: 438–450.
19. Vivithanaporn P, Nelles K, DeBlock L, et al. Hepatitis C virus co-infection increases neurocognitive impairment severity and risk of death in treated HIV/AIDS. *J Neurol Sci* 2012; 12(1–2): 45–51.
20. Weber R, Sabin C, Friis-Moller N, et al. Liver-related deaths in persons infected with the HIV: the D:A:D study. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1632–1641.
21. *Zasady opieki nad osobami zakażonymi HIV. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS 2014.* Horban A, Podlasin R, Cholewińska G, A. Wiercińska-Drapała A, Knysz B, Ingot M, Szymczak A, red.

Zakażenie HIV u osób uzależnionych od substancji psychoaktywnych – problemy kliniczne, ograniczenia terapii antyretrowirusowej

Elżbieta Mularska

Wstęp

W ostatnich latach stosowana wysokoaktywna terapia antyretrowirusowa (cART) spowodowała znamienny spadek zachorowalności i umieralności osób żyjących z HIV/AIDS.

Jednak w grupie osób uzależnionych od środków psychoaktywnych, a szczególnie przyjmujących narkotyki drogą dożylną, korzyści płynące ze stosowania cART są mniej widoczne z powodu ograniczonego dostępu do właściwej opieki medycznej i terapii antyretrowirusowej. Ten ograniczony dostęp wynika głównie z działań samej osoby uzależnionej od środków psychoaktywnych. Uzależnienie prowadzi do zmian w zachowaniu osoby uzależnionej i pogorszenia jej funkcjonowania w wielu sferach życiowych (zawodowej, społecznej, fizycznej i emocjonalnej), co utrudnia również leczenie antyretrowirusowe.

Ograniczony dostęp wynika również z niewłaściwie funkcjonującej opieki medycznej, spowodowanej np. niechęcią lekarzy do leczenia pacjentów uzależnionych.

Według danych UNAIDS, ryzyko zakażenia HIV w grupie osób przyjmujących narkotyki dożylnie jest 22 razy większe niż w populacji ogólnej. Jednak dzięki wielu działaniom profilaktycznym, jak programy substytucyjne, programy wymiany igieł i strzykawek, oraz poprawie dostępności do cART wśród osób uzależnionych również w tej grupie zaobserwowano spadek liczby nowowykrywanych zakażeń HIV.

Dlatego tak ważny jest odpowiedni dobór leków antyretrowirusowych, który pozwoli na prowadzenie skutecznego leczenia mimo wielu problemów, takich jak:

- przewaga uzależnienia nad inną chorobą przewlekłą,
- bieda,
- bezdomność,
- niewystarczająca pomoc socjalna,
- medyczne implikacje uzależnienia, takie jak wyniszczenie, koinfekcje,
- współistniejące choroby psychiczne,

- nieufność,
- trudności w znalezieniu lekarza chcącego leczyć uzależnionych.

Problemy kliniczne w terapii antyretrowirusowej u uzależnionych od środków psychoaktywnych

Leczenie antyretrowirusowe u osób uzależnionych od środków psychoaktywnych należy rozpoczynać i prowadzić według takich samych kryteriów, jak u pozostałych pacjentów. Należy jednak takim osobom umożliwić jednoczesne leczenie uzależnienia w programach leczenia substytucyjnego, czy też przez pozostałe formy leczenia narkomanii, takie jak: społeczności terapeutyczne, ambulatoryjne i stacjonarny system pomocy osobom uzależnionym.

Dobór poszczególnych leków antyretrowirusowych powinien być indywidualnie dostosowany dla każdego pacjenta. Nie ma dowodów na przewagę jednego schematu nad innymi u zakażonych HIV uzależnionych od środków psychoaktywnych.

Najważniejszymi problemami klinicznymi związanymi z cART u osób uzależnionych są:

- 1) infekcyjne choroby współistniejące,
- 2) współistniejące choroby psychiczne,
- 3) interakcje międzylekowe,
- 4) niewystarczająca adherencja,
- 5) schorzenia związane z uzależnieniem od nikotyny.

Infekcyjne choroby współistniejące z zakażeniem HIV

Choroby te mają bezpośredni lub pośredni wpływ na jego przebieg. Schorzenia, które częściej występują u osób stosujących środki psychoaktywne – przede wszystkim drogą dożylną – wymieniono w tabeli 1.

Wśród wymienionych w tabeli 1 schorzeń współistniejących z zakażeniem HIV najczęściej obserwowane są zakażenia wirusami hepatotropowymi, szczególnie HCV i HBV. Odsetek zakażonych HCV wśród narkomanów dożylnych wynosi w Europie od 18 do 80%.

Terapia antyretrowirusowa u pacjentów z koinfekcją HIV/HCV lub/i HBV zwiększa ryzyko dekompensacji funkcji wątroby. Aby temu zapobiec, należy jak najszybciej podjąć próbę leczenia koinfekcji, uwzględniając przy doborze leków ARV interakcje międzylekowe z lekami stosowanymi w leczeniu zakażenia HCV.

Poważnym wyzwaniem jest jednoczesne leczenie osób zakażonych HIV i chorych na gruźlicę. Zakażenie HIV zwiększa ryzyko wystąpienia gruźlicy 20–30 razy (WHO, 2010). Uzależnieni od środków psychoaktywnych to często osoby biedne, bezdomne, wyniszczone, osadzone w więzieniach czy leczone w zamkniętych oddziałach terapeutycznych, a to stanowi dodatkowe czynniki zwiększające zachoro-

walność na gruźlicę, sprzyjające rozwojowi gruźlicy lekoopornej. Schemat i czas leczenia gruźlicy jest taki sam jak u niezakażonych HIV, natomiast dobierając leki ARV, również musimy uwzględnić interakcje leków ARV z ryfampicyną.

Tabela 1. Najczęstsze choroby zakaźne występujące u pacjentów stosujących dożylnie środki odurzające

Choroby wirusowe	zakażenie HCV, HBV
	zakażenie HAV, HDV
	zakażenie wirusami <i>Herpes simplex</i> i <i>Herpes zoster</i>
	zakażenie HTLV 1/2
Nieswoiste choroby bakteryjne	zapalenie płuc: – <i>Streptococcus pneumoniae</i> – <i>Haemophilus influenzae</i>
	bakteryjne zapalenie wsierdzia: – <i>Staphylococcus aureus</i> – <i>Streptococcus</i> sp. – Gram-ujemne pałeczki jelitowe
	posocznice: – <i>Staphylococcus aureus</i>
	bakteryjne zakażenia skóry i tkanek miękkich: – <i>Staphylococcus aureus</i>
	tężec
	kiła i inne choroby przenoszone drogą płciową
Swoiste choroby bakteryjne	gruźlica



Fotografia 1. Zapalenie wsierdzia z wegetacją na zastawce trójdzielnej i zapalenie płuc w przebiegu posocznicy wywołanej przez *Staphylococcus aureus* u 32-letniego narkomana dożylnego

Materiał własny z 2009 r.

Współistniejące choroby psychiczne

Stosowanie środków psychoaktywnych jest często związane z depresją i zaburzeniami lękowymi. Depresja jest wektorem niewłaściwej adherencji. Dodatkowo substancje psychoaktywne mogą wywoływać reakcje psychotyczne, też wpływając na regularność w braniu leków. Stosowanie środków psychoaktywnych, jak i depresja zwiększają ryzyko wystąpienia zaburzeń neuropoznawczych u zakażonych HIV.

Interakcje międzylekowe

Spora część leków antyretrowirusowych (inhibitory proteazy, nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy) jest metabolizowana przez izoenzymy cytochromu P450 (CYP3A4, CYP2B6 i CYP2D6) wchodząc w interakcje z szeregiem leków stosowanych w leczeniu koinfekcji, jak i z metadonem i w mniejszym stopniu z buprenorfiną.

Dobierając leki ARV dla osób uzależnionych, należy wziąć pod uwagę te niekorzystne interakcje, które mogą być odpowiedzialne za niepełną skuteczność cART, wystąpienie działań niepożądanych stosowanych leków przeciwwirusowych, wystąpienie objawów zespołu abstynencyjnego w przypadku spadku stężenia metadonu lub buprenorfiny. Wystąpienie objawów zespołu abstynencyjnego nie zagraża życiu lub zdrowiu, natomiast może zniechęcić pacjenta do terapii zakażenia HIV i doprowadzić do jej przerwania. Newirapina, efawirenz, amprenawir, lopinawir/rytonawir i typranawir/rytonawir zmniejszają stężenie metadonu o 57, 51, 35, 36 i 48% (wg informacji zawartej w charakterystyce produktu leczniczego). Podawanie tych leków razem z metadonem wymaga zwiększenia dawki leku.

Dodatkowym problemem jest brak danych dotyczących interakcji między lekami antyretrowirusowymi a nowymi na rynku narkotykami i dopalaczami.

Adherencja

Wysoki poziom adherencji jest niezbędny do redukcji wirerii HIV, a niepełna adherencja jest związana z nieskutecznością wirusologiczną cART i powstaniem lekooporności. W celu poprawy adherencji należy wdrożyć leczenie uzależnienia, współistniejących chorób psychicznych, poprawić warunki socjalne pacjenta, zadbać o przyjazne nastawienie odpowiednio przeszkolonego z zakresu uzależnień personelu medycznego oraz uprościć terapię przez redukcję liczby dawek leków i liczby tabletek. Obecnie dostępne są schematy jednotabletkowe, które ułatwiają osiągnięcie dobrej adherencji.

Aby zmniejszyć ryzyko selekcji mutacji warunkującej oporność na leki u osób ze złą adherencją, należy stosować leki o wysokiej barierze genetycznej.

Schorzenia związane z uzależnieniem od nikotyny

Wśród zakażonych HIV uzależnionych od narkotyków 70–80% osób jest uzależnionych również od nikotyny. Wieloletnie palenie papierosów zwiększa ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych oraz niektórych nowotworów (m.in. raka płuc, nosogardzieli krtani, rak szyjki macicy). Biorąc pod uwagę zwiększone ryzyko chorób sercowo-naczyniowych, należy cART oprzeć na lekach „przyjaznych” układowi sercowo-naczyniowemu.

Podsumowanie

Przez zastosowanie zintegrowanych strategii terapeutycznych możliwe jest u większości zakażonych HIV, uzależnionych od środków psychoaktywnych, znalezienie skutecznego wirusologicznie, immunologicznie i klinicznie leczenia zakażenia HIV.

Niezbędne przed rozpoczęciem leczenia jest dokładne zebranie wywiadu dotyczącego czasu trwania uzależnienia, zażywanych środków psychoaktywnych, podejmowanych prób leczenia, chorób współistniejących i leków stosowanych w ich leczeniu, sytuacji społecznej i ekonomicznej. Przed rozpoczęciem cART należy zastosować wszystkie możliwe środki, aby ustabilizować pacjenta pod względem jego uzależnienia, aby sprostał on wyzwaniom towarzyszącym cART.

Zastosowanie schematów leczenia z uwzględnieniem leków mniej hepatotoksycznych i o mniejszym wpływie na OUN, prostych w dawkowaniu oraz bez niekorzystnych interakcji z metadonem czy buprenorfiną, sprzyja osiągnięciu sukcesu terapeutycznego.

Leczenie osób uzależnionych od środków psychoaktywnych powinno być realizowane przy współudziale wykwalifikowanego personelu i być oparte na holistycznym podejściu do pacjenta. Tylko w ten sposób można doprowadzić do swojej stabilizacji i dać szansę na normalne funkcjonowanie osób uzależnionym żyjącym z HIV. Dzięki temu również zmniejszymy częstość występowania zakażenia HIV w tej grupie osób.

Piśmiennictwo

1. Bruce RD, Altice FL. Clinical care of the HIV-infected drug user. *Infect Dis Clin North Am* 2007; 21: 149–157.
2. EMCDDA. Annual report on the state of the drugs problem in Europe; 2012.
3. Global report: *UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2012*. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS).
4. Montaner J, Lima VD, Barrios R, et al. Association of highly active antiretroviral therapy coverage, population viral load, and yearly new HIV diagnoses in British Columbia, Canada: a population-based study. *The Lancet* 2010; 376(9740): 532–539.
5. PZH. *Meldunki Epidemiologiczne* 2014.

6. Westergaard RP, Ambrose BK, Mehta SH, et al. Provider and clinic-level correlates of deferring antiretroviral therapy for people who inject drugs: a survey of North American HIV providers. *J Int AIDS Soc* 2012 Feb 23; 15(1): 10.

Inne zakażenia przenoszone drogą kontaktów seksualnych występujące u osób żyjących z HIV

Łukasz Łapiński, Bartosz Szetela,
Katarzyna Fleischer-Stępniewska

Wstęp

Zakażenia przenoszone drogą kontaktów seksualnych (ang. *sexually transmitted infections*, STI) łączy z HIV nie tylko droga transmisji, ale również wzajemne zwiększanie ryzyka transmisji. Ponadto choroby te mogą wpływać na swój przebieg. Odnosi się to nie tylko do zakażeń, w przebiegu których pojawia się owrzodzenie (opryszczka, kiła) zwiększające ryzyko zakażenia HIV, ale także do chorób przebiegających z wyciekami z narządów płciowych (rzeżączka, chłamydioza). W poniższych tabelach przedstawiono zależność między HIV a HSV, kiłą oraz rzeżączką i chłamydiozą.

Tabela 1. Zależność między HIV a HSV

STD	Wpływ HSV na ryzyko zakażenia HIV i jego przebieg	Wpływ HIV na ryzyko zakażenia HSV i jego przebieg
Opryszczka płciowa	3–7 x ↑ ryzyka zakażenia HIV. ↑ ryzyko zakażenia HIV również u osób w bezobjawowej fazie zakażenia HSV.	Zależność odwrotnie proporcjonalna między HSV wiremią a liczbą limfocytów T CD4 ⁺ . U osób HIV(+) cięższy i dłuższy przebieg opryszczki; czasami konieczne podanie większych dawek leków i powtórzenie leczenia.

Częstość występowania HSV w USA: ♂ 11%, ♀ 23%; Afryka Subsaharyjska ♀ do 82%; koinfekcja z HIV: 60%.

Kiła

Zakażenie bakteryjne wywołane przez krętka bladego (*Treponema pallidum*) nabywane jest podczas bliskich kontaktów intymnych, niekoniecznie seksualnych. Zakażenie przebiega w kilku fazach. Mimo chwilowego, lata 80. i 90. XX wieku, zmniejszenia zapadalności, w ostatnich 10 latach obserwuje się lawinowy przyrost liczby nowych zakażeń.

Tabela 2. Zależność między HIV a kiłą

STD	Wpływ kiły na ryzyko zakażenia HIV i jego przebieg	Wpływ HIV na ryzyko zakażenia kiłą i jej przebieg
Kiła	3–5 x ↑ ryzyka zakażenia HIV w przypadku kiły I rzędu. ↑ ryzyko zakażenia HIV również u osób w bezobjawowej fazie zakażenia kiłą (↑ liczby komórek CCR-5 w narządach płciowych). Mniejsza liczba limfocytów T CD4⁺ u pacjentów zakażonych kiłą (po leczeniu kiły znamienne zmniejszenie wirerii HIV oraz liczby limfocytów T CD4⁺).	Szybszy rozwój zmian w OUN. Zakażenie HIV – czynnik wyników fałszywie dodatnich VDRL/RPR.

Częstość występowania: w populacji ogólnej 2,4, w grupie HIV(+) 186 przypadków na 100 000 osób; ko-infekcja kiły z HIV: 12,5%; koinfekcja HIV z kiłą: 16%.

Tabela 3. Zależność między HIV a rzeżączką i chlamydiazą

STD	Wpływ rzeżączki i chlamydiozy na ryzyko zakażenia HIV i jego przebieg	Wpływ HIV na ryzyko zakażenia rzeżączką i chlamydiazą i ich przebieg
Rzeżączka Chlamydia	2–5 x ↑ ryzyka zakażenia HIV w przypadku zakażenia rzeżączką/chlamydią (10 x ↑ HIV RNA w wydzielinie narządów płciowych). Skuteczna antybiotykoterapia zmniejsza wartość HIV RNA w wydzielinie narządów płciowych, ale zwiększone ryzyko pozostaje przez kilka tygodni.	AIDS ↑ ryzyko powikłań (zapalenie narządów miednicy mniejszej).

Koinfekcja rzeżączki z HIV: 2–14%; koinfekcja chlamydii z HIV: 1–2%; współwystępowanie zakażenia rzeżączką i chlamydią w grupie MSM: 4–11%.

Faza I: tzw. kiła pierwotna lub I-rzędowa przebiega pod postacią wrzodu pierwotnego, zlokalizowanego w miejscu wnikięcia bakterii (krocze, uda, wargi sromowe, pochwa, odbyt, pośladki, usta, gardło, palec...), zwykle po 1–2 tygodniach, który następnie znika samoistnie bez leczenia. Przybiera on postać obwiałowanego, krągłego i bezbolesnego owrzodzenia o twardym dnie (w obrębie ust może przybierać postać łuszczącego się i nawarstwiającego nabłonka). Owrzodzenie również może stanowić wrota zakażenia dla HIV. Wydzielina z dna owrzodzenia zawiera dużą liczbę krętków i jest bardzo zakaźna. Kontakt z tą wydzieliną musi być jednak bliski, gdyż krętki są niezmiernie wrażliwe na czynniki fizyczne i chemiczne i szybko giną poza organizmem. W wydzielinie obecny jest również HIV i coraz częściej stwierdza się przypadki jednoczesnego zakażenia kręt看kiem błędym i HIV. Zakażeniu mogą towarzyszyć objawy ogólnoustrojowe i powiększenie okolicznych węzłów chłonnych.

Fotografia 1. Wrzód pierwotny u pacjenta zakażonego HIV chorego na kiłę I fazy



Fotografia 2. Lепieże płaskie w obrębie penisa w przebiegu kiły II-rzędowej u pacjenta zakażonego HIV



Fotografia 3. Wysypka w przebiegu kiły II-rzędowej na podszwie u pacjenta zakażonego HIV

Fotografia 4. Osutka kiłowa na tułowie u pacjenta zakażonego HIV



Faza II: tzw. kiła drugorzędowa przebiega z ogólnoustrojowym rozsiewem bakterii z miejsca wniknięcia. Zazwyczaj towarzyszą jej drobnogrudkowa wysypka obejmująca tułów i, co niezwykle charakterystyczne, również dłonie i podeszwy. Bywa nazywana osutką kiłową. Pojawia się zwykle po kilku miesiącach od zakażenia i ustępuje samoistnie bez leczenia. W obrębie narządów płciowych wysypka w tym okresie może przyjmować charakter przebarwionych i pogrubiałych blaszek zwanych łepieżami. Wszystkie zmiany skórne, po starciu warstwy naskórka, są wysoce zakaźne.

Faza III: tzw. kiła późna, może przebiegać bezobjawowo lub z objawami w postaci kilaków (ziarniniaki sekwestrujące krętki w obrębie struktur tkanki łącznej, które z upływem czasu ulegają rozpadowi z powstaniem bezbolesnych owrzodzeń). Szkody związane z tą fazą zakażenia uzależnione są od lokalizacji kilaków (skóra, błony śluzowe – deformacje plastyczne; naczynia krwionośne – udary, uszkodzenie aorty; ośrodkowy i obwodowy układ nerwowy – zaburzenia neurologiczne, zmiany osobowości).



Fotografia 5. Rozpadający się kilak na brodzie u pacjenta żyjącego z HIV

W przypadku osób z koinfekcją HIV zmiany pierwotne mogą być mnogie, objawy kiły II- i III-rzędowej mogą występować wcześniej i nakładać się na siebie, a krętki częściej penetrują do ośrodkowego układu nerwowego, co wymaga rozszerzenia diagnostyki o punkcję lędźwiową.

Diagnostyka. Zakażenie można potwierdzić zwykle już po 4–6 tygodniach od ekspozycji, wykluczyć jednak dopiero po 3 miesiącach. W diagnostyce przesiewowej stosowane są mniej specyficzne, ale o dużej czułości testy niekrętkowe (VDRL, RPR). W celu potwierdzenia zakażenia i monitorowania skuteczności terapii stosuje się specyficzne testy krętkowe (FTA, FTA-Abs, TPHA) oznaczając miano przeciwciał.

Leczenie. Leczenie powinno być prowadzone pod kontrolą specjalistów, gdyż wymaga dokładnego (po 3, 6, 12 i 24 miesiącach od zakończenia antybiotykoterapii) monitorowania skuteczności. Antybiotykiem z wyboru jest penicylina stosowa-

na w zależności od fazy zakażenia od pojedynczej iniekcji domięśniowej do terapii 3-tygodniowej. W przypadku braku dostępności penicyliny można stosować antybiotyki z grupy cefalosporyn, doksycyklinę, ewentualnie azytromycynę. Stosowanie erytromycyny w leczeniu kiły nie jest obecnie zalecane.

Rzeżączka

Do zakażenia rzeżączką osób dorosłych dochodzi wyłącznie drogą kontaktów seksualnych. Ryzyko zakażenia zależy od płci i jest większe u kobiet niż u mężczyzn. Ocenia się, że podczas kontaktu dopochwowego wynosi ono 60–90% dla kobiet, a dla mężczyzn – 20–40%. W grupie MSM często stwierdza się jednocześnie zakażenie cewki moczowej, gardła i (lub) odbytu.

W przeważającej większości przypadków rzeżączka jest zakażeniem miejscowym ograniczającym się do cewki moczowej, szyjki macicy, odbytu i gardła oraz spojówki oczu. **U 1–5% mężczyzn oraz 20–40% kobiet zakażenie może przebiegać bezobjawowo.**

U mężczyzn okres wylegania choroby wynosi zwykle od 2 do 5 dni. Pierwszym objawem jest uczucie pieczenia w ujściu cewki moczowej nasilające się podczas oddawania moczu. Wkrótce pojawia się obfita wydzielina z cewki moczowej, początkowo surowiczowo-śluzowa przechodząca w ropną. U około 1/4 chorych może mieć ona charakter śluzowy lub śluzowo-ropny przypominając wydzielinę występującą w nierzęączkowym zapaleniu cewki moczowej (ang. *non-gonococcal urethritis*, NGU). Największe nasilenie dolegliwości obserwuje się w ciągu pierwszych 2 tygodni od zakażenia, po czym ulegają one stopniowemu zmniejszeniu aż do całkowitego zaniknięcia. Jednak większość osób nadal jest zakażona, a brak leczenia może prowadzić do zajęcia tylnej części cewki moczowej, gruczołu krokowego, najądrzy.

U kobiet okres wylegania jest dłuższy niż u mężczyzn i wynosi od 7 do 14 dni. Pierwszym objawem są ropne upławy, a jeśli są obfite, dochodzi do podrażnienia, pieczenia i szczypania w tej okolicy. Pieczenie i ból podczas oddawania moczu, zwiększone parcie na mocz i potrzeba częstszego jego oddawania wynikają z wtórnego zakażenia cewki oraz pęcherza moczowego i pojawiają się dopiero po pewnym czasie.

Rzeżączkowe zapalenie odbytu może mieć charakter pierwotny lub wtórny. W pierwszym przypadku jest konsekwencją analnych kontaktów seksualnych bez prezerwatywy. Wtórne rzeżączkowe zapalenie odbytu jest wynikiem jego zakażenia przez wydzielinę spływającą z pochwy. Rzeżączkowe zapalenie odbytu najczęściej przebiega bezobjawowo, a w przypadku wystąpienia objawów ich nasilenie jest różne – poprzez niewielkie swędzenie lub pieczenie, obecność skąpej, lepkiej, śluzowej lub śluzowo-ropnej czasem z domieszką krwi wydzieliny – aż do tępego bólu w okolicy analnej, nasilającego się podczas defekacji.

Do zakażenia gonokokiem gardła najczęściej dochodzi w wyniku kontaktów oralnych, przy czym *fellatio* jest znacznie częściej jego przyczyną niż *cunnilingus*. W USA w grupie osób zakażonych gonokokiem rzeżączkowe zapalenie gardła

stwierdza się u 3–7% mężczyzn, u 10–20% kobiet i u 10–25% MSM. W ponad 90% przypadków przebiega bezobjawowo, natomiast u pozostałych osób objawy nie różnią się od zapalenia gardła na innym tle.

Powikłaniem nieleczonej rzeżączki u kobiet mogą być stany zapalne miednicy mniejszej prowadzące do bezpłodności, a u obu płci zapalenie tkanki okołowątrobowej (zespół Fitz, Hugh i Curtisa) oraz rozsiane zakażenie rzeżączkowe (ang. *disseminated gonococcal infection*, DGI). Najpopularniejszą formą DGI jest zespół stawowo-skróny należących do tzw. SARA (ang. *sexually acquired reactive arthritis*). Składa się na niego artralgia, zapalenie stawów nadgarstkowych, śródrečno-palcowy, skokowy oraz kolanowy. Mogą się również pojawiać zmiany skórne – najczęściej jest to nekrotyczna krosta otoczona rumieniową obwódką zapalną. Nielezione może prowadzić do zajęcia wsierdza lub opon mózgowo-rdzeniowych.

Diagnostyka. W przypadku ostrego zakażenia cewki moczowej, wysoką i wystarczającą czułość oraz swoistość ma bezpośrednie badanie mikroskopowe wydzieliny barwionej błękitem metylenowym lub metodą Grama (obecność w preparacie Gram(-) dwoinek). Nie nadaje się ono do diagnostyki rzeżączki zlokalizowanej w innym miejscu. Lepszą, aczkolwiek czasami niewystarczającą czułością cechują się posiewy na podłoża selektywne. Należy jednak pamiętać, że ze względu na bardzo dużą wrażliwość dwoinek rzeżączki na czynniki zewnętrzne materiał powinien zostać jak najszybciej (w ciągu 20 minut) naniesiony na odpowiednie podłoże i do 2 godzin umieszczony w cieplarni (37°C, atmosfera dwutlenku węgla).

Obecnie preferowaną metodą diagnostyki zakażenia rzeżączką niezależnie od jej lokalizacji jest badanie metodą molekularną PCR-NAATs (ang. *nucleic acid amplification tests*).

Niezależnie od zastosowanej metody wynik badania zależy w dużej mierze od sposobu i dokładności pobrania materiału. Zarówno u kobiet, jak i mężczyzn materiał pobiera się po upływie co najmniej 2–3 godzin od ostatniego oddania moczu. Wymaz z cewki moczowej należy pobrać po kilkakrotnym jej uciśnięciu od tyłu do przodu w celu uzyskania jak największej ilości wydzieliny (szczególnie istotne w przebiegu rzeżączki skapoobjawowej). Pobiera się go za pomocą cienkiej jałowej wymazówki lub ezy bakteriologicznej (należy wprowadzić na głębokość co najmniej 2–3 cm).

Leczenie. Ze względu na narastającą oporność rzeżączki na penicyliny i fluorochinolony nie zaleca się ich podawania. Preferowane są schematy jednodawkowe.

Niepowikłana rzeżączka narządów płciowych, odbytu i gardła (zgodnie z wytycznymi dla Europy): ceftriakson 500 mg *i.m.* (pojedyncza dawka) i azytromycyna 2,0 g *p.o.* (pojedyncza dawka).

Po 7 dniach od zakończonego leczenia zawsze należy wykonać badanie kontrolne. Ponadto u każdego chorego na rzeżączkę należy dwukrotnie wykonać badanie serologiczne w kierunku zakażenia kiłą – w dniu zgłoszenia się na badanie oraz 3 miesiące od ostatniego ryzykownego kontaktu seksualnego.

Bezwzględnie należy podać leczenie wszystkim partnerom/partnerkom, z którymi pacjent miał kontakty seksualne w ciągu 1 miesiąca przed wystąpieniem objawów (bez względu na wynik badania).

Chlamydia

Z powodu współwystępowania chorób wenerycznych może okazać się, że po wyleczeniu rzeżączki pozostają lub pojawiają się ponownie, po okresie bezobjawowym, dolegliwości w postaci wycieku z cewki moczowej i/lub dysuria. Może to świadczyć o NGU. NGU jest chorobą weneryczną wywołaną w 25–35% przez *Chlamydia trachomatis*, aczkolwiek jego przyczyną mogą być inne patogeny, najczęściej: *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, rzęśsterek pochwoy i wirus opryszczki zwykłej. Niestety aż u 20–30% pacjentów nie udaje się wykryć żadnego czynnika zakaźnego. **Do NGU zalicza się również zakażenia nabyte w wyniku kontaktu oralnego lub analnego wywołane przez fizjologiczną florę bakteryjną nosogardzieli lub odbytnicy.**

Chlamydia trachomatis jest jedynym patogenem przenoszonym drogą płciową, który w krajach Unii Europejskiej częściej występuje u kobiet niż mężczyzn. Może być ona przyczyną zakażenia dolnych odcinków dróg moczowo-płciowych (u mężczyzn cewki moczowej, u kobiet – kanału szyjki macicy), odbytu, gardła lub spojówki oka. U kobiet zapalenie odbytu może wynikać z zakażenia wtórnego wydzieliną z cewki moczowej lub szyjki macicy, natomiast u obu płci z pasywnych kontaktów analnych. Do zakażenia gardła dochodzi najczęściej na drodze stosunków urogenitalnych, jednak ryzyko zakażenia jest znacznie mniejsze niż w przypadku rzeżączki. **U 10–30% mężczyzn i aż 50% kobiet chlamydia układu moczowo-płciowego przebiega bezobjawowo.** Odsetek ten jest jeszcze większy w przypadku zakażenia *C. trachomatis* odbytu lub gardła.

Okres wylegania chlamydiozy wynosi od 1 do 3 tygodni. Dominuje wyciek z cewki moczowej oraz dysuria. Łącznie oba objawy pojawiają się u około 60% osób zakażonych, natomiast sam wyciek lub dysuria u odpowiednio 30 i 10% pacjentów. Wyciek może być spontaniczny lub skąpy, pojawiający się dopiero po 1–2 godzinach nieoddawania moczu i po kilkukrotnym uciśnięciu cewki. Najczęściej ma charakter śluzowy, ale również może być wodnisty, śluzowo-ropny i sporadycznie ropny. U kobiet najczęściej dochodzi do rozwoju zapalenia szyjki macicy, a w połowie jego przypadków również zapalenia cewki moczowej. W obu przypadkach zakażenie ma głównie przebieg bezobjawowy. W przypadkach objawowych może pojawiać się wyciek, najczęściej o charakterze śluzowo-ropny, potrzeba częstego oddawania moczu, objawy dysurii.

Powikłaniem nieleczonego zakażenia *C. trachomatis* jest u mężczyzn zapalenie najądrzy, gruczołu krokowego, zwężenie cewki moczowej, natomiast u kobiet zapalenie narządów miednicy mniejszej (ang. *pelvic inflammatory disease*, PID), które obejmuje zapalenie przydatków, błony śluzowej macicy, otrzewnej miednicy oraz ropy jajnika i jajowodów. Nieleczone PID może prowadzić do niepłodności oraz ciąży pozamacicznych. Ponadto u obu płci może wystąpić zapalenie tkanki okołowątrobowej (zespół Fitz, Hugh, i Curtisa) lub zespół Reitera (zapalenie kilku, głów-

nie dużych stawów kończyn dolnych, zajęcie spojówki oraz pojawienie się na skórze dłoni i stóp oraz błonie śluzowej żołądki i sromu zmian łuszczycopodobnych).

Diagnostyka. W celu rozpoznania NGU należy wykonać preparat mikroskopowy z cewki moczowej. Po jego wybarwieniu metodą Grama obserwuje się zwiększoną liczbę leukocytów (wartości graniczne zależą od płci).

Metodą z wyboru w diagnostyce chlamydiozy (bez względu na lokalizację zakażenia) jest NAAT. Obecnie nie zaleca się metod serologicznych. Obowiązują identyczne zasady pobierania materiału jak w przypadku rzeżączki, jednak badanie można również wykonać z moczu (pierwszy strumień pobrany po upływie co najmniej 2–3 godzin od ostatniego oddania moczu).

Leczenie. Azytromycyna 1,0 g *p.o.* w dawce jednorazowej, a w razie podejrzenia NGU o innej etiologii niż *C. trachomatis* doksycyklina 100 mg *p.o.* co 12 godzin przez 7 dni. Po 3 miesiącach od zakończenia leczenia obowiązkowo należy wykonać badanie kontrolne.

Bezwzględnie należy podać leczenie wszystkim partnerom/partnerkom, z którymi pacjent miał kontakty seksualne w ciągu 1 miesiąca przed wystąpieniem objawów (bez względu na wynik badania).

Profilaktyka rzeżączki i chlamydiozy:

Przed zakażeniem rzeżączką oraz *C. trachomatis* całkowicie chroni właściwie użyta prezerwatywa oraz inne metody barierowe. Zaleca się również regularne badanie osób aktywnych seksualnie, których partnerzy/partnerki byli zakażeni lub brak informacji.

Opryszczka narządów płciowych

Zakażenie wywołane jest przez wirusa opryszczki (HSV-2, rzadziej HSV-1) z rodziny Herpeswirusów, przenoszone na drodze kontaktowej. Ma charakter latentny. U około 1:50 zakażonych HSV-2 obecne są objawy, tj. bolesne owrzodzenie zlokalizowane na skórze lub błonach śluzowych okolicy narządów płciowych. Bezobjawowy przebieg zakażenia charakteryzując się stałym lub okresowym wydzieleniem wirusa, co warunkuje zakaźność mimo braku zmian klinicznych.

Szacuje się, że zakażenie HSV-2 dotyczy 21% populacji kobiet i 11% populacji mężczyzn. W przypadku jednego partnera seksualnego częstość zakażenia HSV-2 wynosi 4%, w przypadku 10 partnerów i więcej wzrasta do 27%. Obecność owrzodzenia w okolicy narządów płciowych istotnie zwiększa ryzyko transmisji HIV na drodze kontaktów seksualnych: przebyta lub aktywna opryszczka narządów płciowych ponad 2-krotnie, a pierwotne objawowe zakażenie HSV-2 – ponad 6-krotnie. W parach o odmiennym statusie serologicznym HIV (tzw. pary $\pm$) obserwowano wyższe ryzyko transmisji HIV, niezależnie od wiremii HIV, drogą kontaktów seksualnych w przypadku potwierdzonego zakażenia HSV-2 u jednego z partnerów.

Diagnostyka. Zakażenia HSV opiera się na ocenie klinicznej zmian, niekiedy wymaga potwierdzenia badaniami serologicznymi lub molekularnymi.



Fotografia 6. Opryszczka narządów płciowych u pacjenta zakażonego HIV

Leczenie. Acyklowir, famcyklowir i walacyklowir stosowane w terapii ogólnoustrojowej w ostrym zakażeniu lub w terapii supresyjnej przez co najmniej rok. Od 1982 r. odnotowuje się oporność HSV na acyklowir, zwłaszcza HSV-2, u osób zakażonych HIV wcześniej leczonych acyklowirem, famcyklowirem lub walacyklowirem. Nie odnotowano przypadków transmisji opornych szczepów HSV-2. W przypadku oporności na acyklowir: foskarnet w terapii ogólnej lub cydofowir lub foskarnet w terapii miejscowej. Supresja farmakologiczna HSV-2 (acyklowir 2 x 400 mg) u osób zakażonych HIV i żyjących w związkach z partnerem niezakażonym HIV nie wpływa na ograniczenie transmisji HIV – zaleca się jak najszybsze rozpoczęcie skutecznej terapii antyretrowirusowej.

HPV

Zakażenie wywołane przez wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV) z rodziny papillomawirusów jest najbardziej rozpowszechnioną infekcją przenoszoną drogą kontaktów seksualnych. W ciągu życia ponad 50% aktywnych seksualnie dorosłych nabywa zakażenie, które może przebiegać jako ostre lub przewlekłe. Większość zakażeń ostrych ulega samowyleczeniu. Przewlekłe zakażenie HPV stwierdza się u 10–20% populacji osób immunokompetentnych w wieku 15–49 lat. W przypadku genotypów HPV o niskim potencjale onkogenym po kilku miesiącach od zakażenia na skórze lub błonach śluzowych okolicy narządów płciowych mogą pojawić się łagodne zmiany w postaci kłykcin kończystych. W przypadku genotypów o wysokim potencjale onkogenym, u około 10% osób z przewlekłym zakażeniem na przestrzeni 20 lat mogą rozwinąć się zmiany nowotworowe: rak odbytu, odbytnicy oraz szyjki macicy.

Pomimo skutecznej terapii antyretrowirusowej obserwuje się wzrost zapadalności na raka odbytu związanego etiologicznie z zakażeniem HPV u pacjentów młodszych niż w populacji niezakażonej HIV. Ryzyko rozwoju raka odbytu u HIV-dodatnich MSM szacuje się obecnie na 92/100 000 osób/rok i jest ono blisko trzykrot-

nie wyższe w porównaniu z erą przed wprowadzeniem terapii antyretrowirusowej (35/100 000 osób/rok). Powyższe zjawisko można tłumaczyć zespołem immunorekonstrukcji w przebiegu efektywnego immunologicznie leczenia. cART nie wpłynęła na ograniczenie zapadalności na raka szyjki macicy. Ryzyko rozwoju raka szyjki macicy u HIV-dodatnich kobiet szacuje się obecnie na 10,4/1000 osób.

Ryzyko transmisji HPV, rozwoju zakażenia przewlekłego i jego konsekwencji u osób HIV-dodatnich jest większe niż w zdrowej populacji i wzrasta wraz ze spadkiem liczby komórek T CD4⁺. U kobiet niezakażonych HIV zakażenie HPV oraz nieprawidłowy wynik badania cytologicznego wymazu z szyjki macicy stwierdza się odpowiednio u 30 i 15% badanych. U kobiet zakażonych HIV z liczbą limfocytów T CD4⁺ powyżej 500 komórek/ μ l odsetki te wynoszą 45 i 25%, a w przypadku osób z liczbą limfocytów T CD4⁺ poniżej 200 komórek/ μ l sięgają 70 i 55%. Rak szyjki macicy w 1992 r. został uznany za chorobę wskaźnikową AIDS według CDC.

U mężczyzn niezakażonych HIV zakażenie HPV i nieprawidłowy wynik badania cytologicznego wymazu z odbytu stwierdza się odpowiednio u 55 i 25% badanych. U mężczyzn zakażonych HIV z liczbą limfocytów T CD4⁺ powyżej 500 komórek/ μ l odsetki te wynoszą: 80 i 55%, a w przypadku osób z liczbą komórek T CD4⁺ poniżej 200 komórek/ μ l sięgają 95 i 85%. Na uwagę zasługuje wysoka częstość zakażeń HPV odbytu u kobiet, która u pacjentek niezakażonych HIV jest co najmniej taka sama, jak częstość zakażeń szyjki macicy, a w przypadku kobiet zakażonych HIV wyższa.

Do czynników ryzyka przetrwania zakażenia, które jednocześnie zwiększają ryzyko onkogenezy, należą inne zakażenia przenoszone drogą seksualną, wczesna inicjacja seksualna i promiskuityzm, starszy wiek i palenie papierosów.



Fotografia 7. Kłykciny kończyste u pacjenta zakażonego HIV

Diagnostyka zakażenia HPV opiera się na ocenie klinicznej zmian, wyniku badania cytologicznego i histologicznego oraz wynikach badań molekularnych.

Badania przesiewowe w kierunku zakażeń HPV i ich konsekwencji onkologicznych powinny obejmować zarówno kobiety, jak i mężczyzn. U kobiet zakażo-

nych HIV, poza corocznym badaniem ginekologicznym, zaleca się wykonywanie badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy co 6 miesięcy w ciągu pierwszego roku od rozpoznania zakażenia HIV, a następnie raz w roku, jeśli uzyskano 2 prawidłowe wyniki, a liczba limfocytów T CD4⁺ wynosi co najmniej 500 komórek/ μ l. U kobiet z nieprawidłowym wynikiem badania cytologicznego oraz w przypadku liczby limfocytów T CD4⁺ poniżej 500 komórek/ μ l badanie cytologiczne oraz diagnostykę molekularną zakażenia HPV należy powtarzać co 6 miesięcy. Nieprawidłowy wynik rozmazu PAP stanowi wskazanie do wykonania kolposkopii.

Brak jest jednoznacznych wytycznych dotyczących diagnostyki przesiewowej zakażeń HPV odbytu i ich konsekwencji onkologicznych u mężczyzn. Proponuje się badanie *per rectum* raz w roku, badanie PAP z wymazu z odbytu co roku u MSM i mężczyzn biseksualnych, a także u osób zakażonych HIV.

Leczenie. Kłykciny kończyste mogą ustępować samoistnie, w przypadkach przewlekłego utrzymywania się zmian zaleca się leczenie miejscowe – przeciwwirusowe, zamrażanie ciekłym azotem, usunięcie chirurgiczne zmian.

W przypadku śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy (CIN) zaleca się leczenie operacyjne, jakkolwiek częstość nawrotów jest duża. Śródnabłonkowa neoplazja sromu i odbytu wymaga postępowania zachowawczego z oceną zmian 2 razy w roku.

Profilaktyka przewlekłych zakażeń HPV oraz raka szyjki macicy obejmuje szczepienia ochronne, zalecane od 9. r.ż. w zapobieganiu wystąpienia dysplazji szyjki macicy dużego stopnia, raka szyjki macicy, zmian dysplastycznych sromu dużego stopnia oraz brodawek wewnętrznych narządów płciowych (kłykciny kończyste). Dostępne są dwie szczepionki: czterowalentna przeciw serotypom 6, 11, 16, 18 i dwuwalentna przeciw serotypom 16 i 18. Serotypy 16 i 18 należą do onkogennych, natomiast 6 i 11 odpowiadają głównie za rozwój kłykciny kończyste.

Stosowanie prezerwatyw ogranicza, lecz nie zapobiega zakażeniu HPV.

Bakteryjne zapalenie pochwy

Bakteryjne zapalenie pochwy, inaczej waginoza bakteryjna (wb) (ang. *bacterial vaginosis*), stanowi jedną z najczęstszych przyczyn zapalenia pochwy i sromu z zapadalnością wynoszącą 5–50% populacji kobiet. Rozwija się w konsekwencji zmian mikroflory bakteryjnej pochwy, kiedy w wyniku zmniejszenia liczby pałeczek kwasu mlekowego namnażają się bakterie beztlenowe, m.in. *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella* spp., *Mycoplasma hominis*, *Mobiluncus* spp., *Atopobium*, *Megasphaera*, bakterie związane z wb (BVAB).

Skład fizjologicznej flory pochwy kobiet z różnych regionów świata różni się i tak np. u kobiet w USA jest korzystny, z ilościową przewagą szczepów pałeczek kwasu mlekowego, a w przypadku większości kobiet w Afryce jest niekorzystny, z dominacją szczepów bakterii beztlenowych.

Rozpoznanie. Wb opiera się na kryteriach klinicznych (kryteria Amsela) oraz mikrobiologicznych. Do rozpoznania klinicznego wb konieczne jest stwierdzenie obecności 3 z 4 charakterystycznych cech: jednorodna wydzielina z pochwy z niewielką liczbą leukocytów, pH pochwy $> 4,5$, rybi zapach wydzieliny z pochwy, obecność komórek jeżowych, tj. komórek nabłonka opłaszczonych komórkami bakterii beztlenowych. W przebiegu wb nie obserwuje się pieczenia czy swędzenia pochwy i sromu.

Rozpoznanie mikrobiologiczne opiera się na półilościowym oszacowaniu proporcji populacji różnych bakterii (skala Nugenta) w mikroflorze pochwy (*Lactobacillus* spp., *Mobiluncus* spp., *Gardnerella vaginalis* i *Bacteroides* spp.). Obserwuje się wysoki odsetek kobiet spełniających kryteria Nugenta bez objawów klinicznych.

Rozwojowi wb oraz utrzymywaniu się dolegliwości sprzyjają m.in. zaburzenia immunologiczne w przebiegu zakażenia HIV, inne zakażenia przenoszone drogą kontaktów seksualnych (m.in. HSV-2, *Trichomonas*), częste współżycie i promiskuityzm, kontakt z nasieniem i napletkiem, irygacje dopochwowe, a także palenie papierosów. Estrogeny wspomagają namnażanie *Lactobacillus*.

Wb może prowadzić do wielu powikłań położniczych i ginekologicznych (m.in. poród przedwczesny, zapalenie owodni, zapalenie narządów miednicy mniejszej), a także sprzyjać transmisji innych wirusowych i bakteryjnych zakażeń przenoszonych drogą kontaktów seksualnych, w tym HIV. Wzrost ryzyka transmisji HIV u eksponowanych pacjentek z wb wynika najprawdopodobniej z upośledzenia miejscowej odporności w obrębie błon śluzowych: nabłonek ulega zniszczeniu przez namnażające się drobnoustroje, co w efekcie prowadzi do wzbudzenia kaskady stanu zapalnego z rekrutacją komórek docelowych dla HIV. Wzrost zakaźności kobiet zakażonych HIV z objawami wb wynika natomiast z wyższego stężenia HIV w wydzielinie z pochwy i szyjki macicy.

Leczenie. W wb stosuje się preparaty działające miejscowo: klindamycyna, metronidazol, kapsułki zawierające *Lactobacillus rhamnosus* i *Lactobacillus fermentum*. Nawrót dolegliwości w ciągu 6–12 miesięcy obserwuje się u 30–50% leczonych. Na podstawie dostępnych, ograniczonych danych nie potwierdzono korzystnego wpływu terapii wb na ograniczenie transmisji HIV.

Mięczak zakaźny

Zakażenie wywołane wirusem z rodziny Poxwirusów. Po około 2–3 miesiącach od zakażenia (7 dni – 6 miesięcy) dochodzi do rozwoju zmian skórnych. U osób w immunosupresji wykwyty mogą być zlokalizowane w różnych okolicach ciała, tj. na twarzy, tułowie, okolicach narządów płciowych, z pominięciem dłoni i stóp, z tendencją do organizowania się zmian mnogich.

Rozpoznanie ustala się na podstawie obrazu klinicznego: obecność niebolesnych wykwitów o perłowym, różowym zabarwieniu, o strukturze perłowej lub jasno różo-

wej grudki z centralnym zaciągnięciem i średnicą nie większą niż 5 mm. Potwierdzenie rozpoznania uzyskuje się w teście z KOH, w teście Tzancka lub w ocenie histologicznej biopsji.

Leczenie. Krioterapia, elektrokauterizacja, usunięcie chirurgiczne, imikwimod, nalewka jodowa, 25% podofilina, 5% roztwór kwasu salicylowego lub 5% roztwór kwasu mlekowego. Zmiany ustępują samoistnie u osób skutecznie leczonych antyretrowirusowo.



Fotografia 8. Mięczak zakaźny z nadkażeniem bakteryjnym u pacjenta zakażonego HIV

Podsumowanie

Z uwagi na tę samą drogę zakażenia oraz na niekorzystny wpływ na transmisję HIV należy zwrócić szczególną uwagę na inne zakażenia przenoszone drogą kontaktów seksualnych, zarówno u osób zakażonych HIV, jak i u ich partnerów seksualnych. Wyższe ryzyko zakażenia HIV obserwuje się w przypadku chłamydiozy, rzeżączki, rzeżętkowicy oraz owrzodzeń, niezależnie od ich etiologii.

Obserwowany wzrost ryzyka zakażenia HIV wynika z naruszenia barier mechanicznych, wtórnego rozwoju miejscowego stanu zapalnego i wzrostu liczebności komórek docelowych HIV, zwiększenia ekspresji receptorów dla HIV na ich powierzchni, a także wyższego stężenia wirusa na zmienionych zapalnie błonach śluzowych lub w obrębie owrzodzeń okolicy narządów płciowych oraz w nasieniu.

W populacji osób z zakażeniami przenoszonymi drogą kontaktów seksualnych odsetek osób zakażonych HIV jest wyższy niż w populacji ogólnej, częściej obserwuje się również ostrą chorobę retrowirusową. Diagnostyka zakażenia HIV w tej grupie pacjentów właśnie z tego powodu jest szczególnie istotna. Uważa się, że w blisko połowie przypadków do transmisji HIV dochodzi w okresie ostrej choroby retrowirusowej.

Należy pamiętać, że w celu przeprowadzenia prawidłowej diagnostyki STI niezbędne jest zebranie dokładnego wywiadu z pacjentem – jeśli osoba miała kontakty analne pasywne należy bezwzględnie pobrać wymaz z odbytu, a w przypadku kontaktów oralnych pasywnych powinno się rozważyć przeprowadzenie badania mikrobiologicznego wymazu z gardła. Bardzo ważne jest równocześnie leczenie pacjenta oraz jego/jej partnerów/partnerek seksualnych – bez względu na wynik badania partnerzy powinni też podlegać terapii. Zaniechanie tego może doprowadzić do powtórnego zakażenia.

Piśmiennictwo

1. Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, et al. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med* 1983; 74: 14–22.
2. Celum C et al. *Twice-daily acyclovir to reduce HIV-1 transmission from HIV-1/HSV-2 co-infected persons within HIV-1 serodiscordant couples: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. 5th IAS 2009, Cape Town. Oral abstract WELBC101. <http://www.ias2009.org/pag/Abstracts.aspx?AID=3699>.
3. Chakraborty H, Sen PK, Helms RW, et al. Viral burden in genital secretions determines male-to-female sexual transmission of HIV-1: a probabilistic empiric model. *AIDS* 2001; 15: 621–627.
4. Cohen MS, Hoffman IF, Royce RA, et al. Reduction of concentration of HIV-1 in semen after treatment of urethritis: implications for prevention of sexual transmission of HIV-1. AIDS CAP Malawi Research Group. *Lancet* 1997; 349: 1868–1873.
5. Gray RH, Wawer MJ, Brookmeyer R, et al. Rakai Project Team. Probability of HIV-1 transmission per coital act in monogamous, heterosexual, HIV-1-discordant couples in Rakai, Uganda. *Lancet* 2001; 357: 1149–1153.
6. Gypsyamber DSouza – The Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, USA: *Oral Human Papillomavirus (HPV): Epidemiology and role in oropharyngeal cancer – CROI 2014*; sesja S9.
7. <http://www.cdc.gov/std/hpv/stdfact-hpv-and-men.htm>.
8. Lowy Douglas R. National Cancer Institute, Bethesda, USA. *HPV Vaccines: Progress to date and future worldwide directions – CROI 2014*; sesja plenarna.
9. Mroczkowski T. *Choroby przenoszone drogą płciową*. Lublin: Wydawnictwo Czelej; 2012.
10. Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 297–301.
11. Pilcher CD, Price MA, Hoffman IF, et al. Frequent detection of acute primary HIV infection in men in Malawi. *AIDS* 2004; 18: 517–524.
12. Ping LH, Cohen MS, Hoffman I, et al. Effects of genital tract inflammation on human immunodeficiency virus type 1 V3 populations in blood and semen. *J Virol* 2000; 74: 8946–8952.
13. Price MA, Zimba D, Hoffman IF, et al. Addition of treatment for trichomoniasis to syndromic management of urethritis in Malawi: a randomized clinical trial. *Sex Transm Dis* 2003; 30: 516–522.
14. *Sexually Transmitted Diseases Treatment guidelines 2010*. Morbidity and Mortality Report, 17.12.2010, Vol. 59, No. RR-12.

15. UK National Guidelines on Safer Sex. *The clinical effectiveness group of the British Association for Sexual Health and HIV (BASHH) and the British HIV Association (BHIVA)* – July 2012.
16. Wawer MJ, Serwadda D, Li X, et al. *HIV transmission per coital act, by stage of HIV index partner, in discordant couples, Rakai, Uganda* [Abstract 40.] 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Feb.10–14, 2003; Boston, MA.
17. Wytyczne postępowania w bakteryjnej waginozie. *Medycyna Praktyczna Ginekologia i Położnictwo* 2003/05 za: Philip Hay, Clinical Effectiveness Group (Association for Genitourinary Medicine and the Medical Society for the Study of Venereal Diseases): K. Radcliffe (chairman), I. Ahmed-Jushuf, J. Welch, M. Fitzgerald, J. Wilson: AGUM/MSSVD national guideline for the management of bacterial vaginosis.

Inwazje pasożytnicze u osób zakażonych HIV – wybrane aspekty

Maria Wesołowska

Wstęp

Zmiany i zespoły kliniczne będące skutkiem oportunistycznych inwazji pasożytów częściej występują u osób z zaburzeniami odporności i powodują choroby o cięższym przebiegu niż u osób immunokompetentnych. W stanach niedoborów immunologicznych inwazje pasożytnicze mogą przebiegać gwałtownie, często z zasiedleniem innych narządów, niż te, które uważa się za typowe dla danego gatunku. Powoduje to powstanie zmian wielonarządowych, rozwój choroby o ciężkim przebiegu, również ze stanami zagrażającymi życiu. Odpowiedź immunologiczna na zarażenie pasożytnicze jest bardziej skomplikowana niż ta, poznana w przebiegu zakażeń bakteryjnych bądź wirusowych. Związane jest to ze złożonym cyklem rozwojowym i zmiennością antygenową pasożytów. Wykazano, że u pacjentów z immunosupresją częściej stwierdza się poliinwazje. Szczególne zagrożenie stanowią zarażenia wewnątrzkomórkowe, które przybierają postać przetrwałą i ulegają aktywacji w warunkach immunosupresji.

Do inwazji pasożytniczej może dojść drogą pokarmową, inhalacyjną, wertykalną, a także przez transfuzje krwi czy transplantacje zainfekowanych narządów. Jedną z dróg transmisji pasożytów są kontakty płciowe, co w określonych orientacjach może oznaczać szczególne narażenie na inwazję. Wykazano, że u mężczyzn utrzymujących kontakty seksualne z mężczyznami, biseksualnych oraz w przypadku ryzykownych kontaktów heteroseksualnych może dojść do zarażenia *Toxoplasma gondii* (przez błonę śluzową odbytnicy), a także *Entamoeba histolytica/dispar*, *Giardia intestinalis*, *Cryptosporidium* oraz *Isospora belli*. Wiele czynników sprzyja zarażeniom pasożytami w stanach obniżonej odporności, między innymi mała liczba form inwazyjnych mogąca wywołać chorobę. Ponadto dochodzi do zarażenia gatunkami, które dla osób immunokompetentnych są zwykle mało patogenne, a u pacjentów z obniżoną odpornością wywołują rozsiane parazytozy o złożonym przebiegu klinicznym. Pasożyty oportunistyczne, zwłaszcza pierwotniaki, charakteryzują się szeroką swoistością żywicielską, gdyż te same gatunki i genotypy występują zarówno u zwierząt, jak i u człowieka, co oznacza wysoką kontaminację środowiska formami

dyspersyjnymi i łatwą możliwość zarażenia. Odnaczają się również wysoką przeżywalnością cyst i oocyst w środowisku oraz opornością na stosowane środki dezynfekcyjne, takie jak na przykład chlorowanie wody. Źródłem zarażenia pasożytami może być skażona formami inwazyjnymi woda, zarówno pitna, jak i rekreacyjna, żywność, niepasteryzowane mleko czy bezpośredni kontakt z zarażonymi zwierzętami, zarówno dzikimi, jak i domowymi lub hodowanymi. W ostatnich latach opisano na świecie kilkadziesiąt przypadków epidemii wodnopochodnych, wywołanych między innymi przez *Cryptosporidium*, mikrosporydia czy *Giardia*.

U pacjentów zakażonych HIV częściej wykrywa się zarażenia pierwotniakami, zwłaszcza pasożytującymi wewnątrzkomórkowo niż helmintami. Ogromny potencjał reprodukcyjny pasożytów przy osłabionej odporności sprzyja autoinfekcji i powoduje długotrwałe, uporczywe inwazje, trwające nawet latami. Znacząco wyższy poziom ryzyka rozwoju inwazji pasożytniczej obserwuje się u pacjentów, u których liczba limfocytów T CD4⁺ spada poniżej 200 komórek/ μ l, niż u tych, u których liczba tych komórek waha się w przedziale 200–499 komórek/ μ l i powyżej 500 komórek/ μ l. Infekcje pasożytnicze były obserwowane u 35% pacjentów zakażonych HIV z niską liczbą limfocytów T CD4⁺ i zwykle były to inwazje oportunistyczne.

W warunkach europejskich wśród pasożytów oportunistycznych najczęściej wykrywa się *Toxoplasma gondii* oraz pierwotniaki jelitowe, takie jak: *Blastocystis*, *Cryptosporidium* i mikrosporydia wywołujące uporczywe biegunki. Formy inwazyjne tych pasożytów są szeroko rozpowszechnione w przyrodzie. Często stwierdzane są również pełzaki z rodzaju *Acanthamoeba*, a także nicienie – węgorzek jelitowy (*Strongyloides stercoralis*). W ostatnich latach zwrócono uwagę na inwazje stawonogami: takimi, jak nużeńce (*Demodex*) oraz świerzbowce (*Sarcoptes scabiei*). Obserwowana poprawa poziomu sanitarnego, skuteczna kontrola mięsa i żywności oraz wzrost świadomości, wpływają na znaczny spadek liczby osób zarażonych robakami, które jeszcze do niedawna stanowiły poważny problem epidemiologiczny. Należy jednak zwrócić uwagę na liczne przypadki wyników fałszywie dodatnich, pochodzących z laboratoriów posługujących się alternatywnymi metodami diagnostycznymi.

W związku z rosnącą liczbą osób podróżujących w skali globalnej coraz częściej pojawiają się pasożyty zawięzane. Do pasożytów, które najczęściej wykrywane są u osób powracających z podróży (w tym zakażonych HIV), należą: *Entamoeba histolytica*, *Leishmania* spp., *Plasmodium* spp., *Ancylostoma duodenale*, *Strongyloides stercoralis* oraz filariozy (np. *Dirofilaria*).

Ze względu na ograniczone ramy niniejszej pracy poniżej zostaną omówione jedynie pasożyty, które w ostatnich latach coraz częściej wykrywane są u pacjentów z zaburzeniami odporności, zwłaszcza zakażonych HIV i chorych na AIDS i mogą stanowić w tej grupie osób poważny problem kliniczny.

Pasożyty jelitowe najczęściej występujące u pacjentów z HIV/AIDS

Cryptosporidium spp.

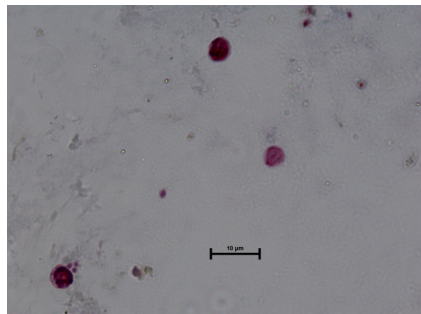
Cryptosporidium jest pasożytem wewnątrzkomórkowym, żyjącym w komórkach nabłonkowych jelita cienkiego (ewentualnie dróg żółciowych, przewodów trzustkowych, nabłonka oddechowego). U człowieka pasożytuje wiele gatunków, ale najczęściej wykrywane są: *C. hominis* oraz *C. parvum*, rzadziej *C. meleagridis* czy *C. felis*. W krajach rozwiniętych częstość zarażenia *Cryptosporidium* waha się od 0,1% do 27%, a w krajach rozwijających się – od 0,1% do 50%. Zarażenie następuje postacią oocysty (4–6 μm) (fot. 1) przez połknięcie skażonej wody lub żywności, a także zaaspirowanie, w kontakcie bezpośrednim od zarażonej osoby na drodze fekalno-oralnej lub od chorego zwierzęcia. Ze względu na szerokie rozpowszechnienie pasożyta wśród zwierząt, zwłaszcza hodowlanych, które wydają oocysty wraz z odchodami do środowiska, a te dostają się do wód gruntowych i powierzchniowych, *Cryptosporidium* można zarazić się również przez kontakt ze skażoną wodą rekreacyjną (kąpiele, borowiny). Tylko woda ozonowana jest bezpieczna dla osób z immunosupresją.

Wykazano, że do zarażenia *Cryptosporidium* może również dojść na drodze kontaktów seksualnych. U pacjentów zarażonych *Cryptosporidium* błona śluzowa jelita ulega zmianie, jest przekrwiona, z objawami zapalenia lub owrzodzenia. Dochodzi do skrócenia i obumierania kosmków, co wpływa na zaburzenia wchłaniania i sekrecji. Znane są również przypadki kryptosporydiozy pozajelitowej u pacjentów z upośledzeniem odporności, umiejscowionej w gałce ocznej, pęcherzyku żółciowym, układzie oddechowym lub żeńskim układzie rozrodczym, co może powodować ciężkie następstwa kliniczne.

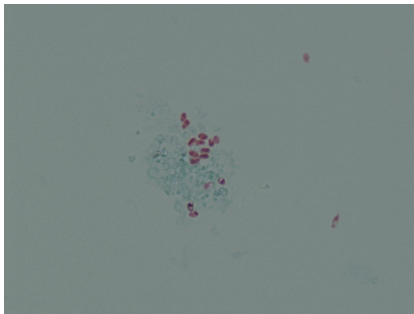
Objawy są nieswoiste, zależą od stopnia deficytu immunologicznego; zmęczenie, ogólne osłabienie, brak łaknienia, bóle brzucha, czasem z towarzyszącymi wymiotami, wodnistą ostrą lub przewlekłą, nawet wielomiesięczną biegunką oraz związanym z tym odwodnieniem czy utratą masy ciała.

Ochronę przed kliniczną aktywnością kryptosporydiozy stanowią immunoglobuliny wszystkich trzech klas (IgG, IgM i IgA), których skuteczność jest związana z odpowiedzią limfocytów T CD4⁺. U osób z liczbą tych komórek powyżej 180/ μl może jeszcze nastąpić spontaniczne ograniczenie inwazji, natomiast przy spadku limfocytów T CD4⁺ poniżej 140 komórek/ μl inwazja przybiera charakter przewlekły, a poniżej 50 komórek/ μl kryptosporydioza przybiera ciężką postać kliniczną, ze złym rokowaniem. Kryptosporydioza należy do chorób wskaźnikowych AIDS.

Diagnostyka. Wykrywanie oocyst w kale metodami mikroskopowymi (barwienie Ziehla-Neelsena), immunoenzymatycznymi (wykrywanie koproantygenów), w uzasadnionych przypadkach treści dwunastnicy oraz treści pobranej w czasie bronchoskopii; badanie technikami molekularnymi (PCR) w wyspecjalizowanych laboratoriach.



Fotografia 1. *Cryptosporidium parvum* – oocysty (powiększenie 1000 x)



Fotografia 2. Mikrosporydia – spory *Encephalitozoon cuniculi* (powiększenie 1000 x)

Mikrosporydia

Mikrosporydia są wewnątrzkomórkowymi pasożytami, spokrewnionymi z grzybami, które mogą zarażać większość gatunków bezkręgowców i kręgowców. Znanych jest 15 gatunków inwazyjnych dla człowieka, które jednocześnie występują u zwierząt, zarówno dziko żyjących, jak i domowych oraz gospodarskich. W związku z tym stale utrzymuje się kontaminacja środowiska – gleby, wód powierzchniowych. Najczęściej wykrywane są cztery gatunki: *Enterocytozoon bieneusi* oraz trzy z rodzaju *Encephalitozoon* (*E. cuniculi*, *E. intestinalis* oraz *E. hellem*). Zarażenie następuje drogą pokarmową, przez zaaspirowanie spory, postaci inwazyjnej mikrosporydium (fot. 2), a także na drodze kontaktów seksualnych (zwłaszcza u MSM). Do zarażenia może również dojść przez kontakt bezpośredni, np. przez spojówki. Do tej pory nie potwierdzono wertykalnej możliwości zarażenia u człowieka mikrosporydiami.

Inwazje mikrosporydiami obserwowane są głównie u osób z obniżoną odpornością, przede wszystkim u pacjentów zakażonych HIV i chorych na AIDS, u osób po transplantacji narządów lub innych formach immunosupresji, choć ostatnio wzrasta liczba doniesień związanych z mikrosporydiozą u osób immunokompetentnych, podróżnych oraz osób w podeszłym wieku. Prewalencja mikrosporydiozy u tych pacjentów waha się w granicach od 1,2 do 45%, a w niektórych badanych populacjach nawet do 80%.

Wykrywane są we wszystkich tkankach i narządach, ale głównym miejscem ich bytowania są komórki jelita cienkiego. Zmiany patomorfologiczne prowadzą do zaniku kosmków jelitowych oraz do wystąpienia nacieków z limfocytów śród nabłonkowych, co prowadzi do zaburzenia wchłaniania. U pacjentów w immunosupresji często stwierdzana jest rozsiana mikrosporydioza. Inwazje gatunku *Enterocytozoon bieneusi* wykrywane są w wątrobie i drogach żółciowych, a także w płucach, natomiast mikrosporydia z rodzaju *Encephalitozoon* infekują nie tylko komórki nabłonka kosmków, ale również makrofagi błony właściwej, co odpowiada za wieloogni-

skowość mikrosporydiozy w organizmie pacjenta. Mikrosporydia charakteryzują się brakiem swoistości tkankowej, dlatego spory tych pasożytów znajdowano prawie we wszystkich narządach. Wykrywano je m.in. w kale, moczu, tkankach oka, płuczynach BAL, ślinie, płynie mózgowo-rdzeniowym, a także w biopsatach tkanek (m.in. mięśni) czy punktacie ropnia mózgu. W literaturze opisywane były śmiertelne przypadki zapalenia płuc wywoływane przez mikrosporydia. Symptomatologia zależy od umiejscowienia oraz typu zarażenia, a także od stanu immunologicznego pacjenta. Ze względu na niespecyficzne objawy lub brak objawów klinicznych, częstość przypadków rozsianej mikrosporydiozy jest prawdopodobnie wyższa, niż ta przedstawiana w literaturze.

Do najczęściej stwierdzanych objawów klinicznych (które mogą również występować w rozsianej mikrosporydiozie, obok zmian narządowych) należą: przewlekła biegunka, bóle brzucha, spadek wagi ciała. Rozsianej, narządowej mikrosporydiozie towarzyszy często biegunka, a spory wykrywane są w kale, a także często w moczu.

Diagnostyka. Polega na wykryciu spor mikrosporydiów w kale, moczu, wymazach i zeszkrobinach ze spojówki, w płynach ustrojowych oraz tkankach narządów zmienionych chorobowo metodami mikroskopowymi oraz technikami molekularnymi (PCR). Wykrycie spor bądź DNA pasożytów musi łączyć się z identyfikacją gatunkową na drodze molekularnej, która pozwala na wdrożenie leczenia właściwego dla danego gatunku. Badania prowadzone są w wyspecjalizowanych laboratoriach.

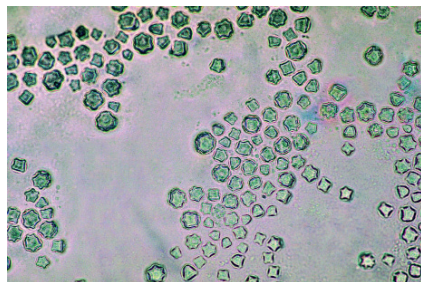
Inne pasożyty występujące w stanach obniżonej odporności

Acanthamoeba spp.

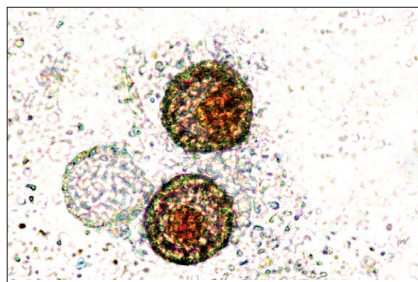
Pelzaki z rodzaju *Acanthamoeba* należą do organizmów wolnożyjących, a w sprzyjających warunkach mogą wywołać inwazję u człowieka. Uważa się, że aż 20 gatunków tego wolnożyjącego pierwotniaka posiada zdolność naciekania ludzkiej rogówki, ale najczęściej występującymi patogenami są *A. castellanii* (fot. 3) oraz *A. polyphaga*. W ostatnich latach rośnie liczba osób zarażonych tym pelzakiem. W USA w ciągu dziesięciu lat liczba osób zarażonych wzrosła ośmiokrotnie. Cysty *Acanthamoeba* są szeroko rozpowszechnione w przyrodzie, występują w glebie, powietrzu, w wodzie, między innymi w wodach rekreacyjnych, takich jak baseny z chlorowaną wodą czy jacuzzi. Wykrywane były również na narzędziach chirurgicznych i dentystrycznych, okulistycznych, w przewodach wentylacyjnych, na skórze oraz żywności, a także w wodzie pitnej i butelkowanej. Są wysoce odporne na komercyjne środki dezynfekcyjne. W stanach obniżonej odporności wywołują ziarniniakowe zapalenie mózgu (ang. *granulomatous amoebic encephalitis*, GAE) oraz pelzakowe zapalenie rogówki (ang. *Acanthamoeba keratitis*, AK). W organizmie człowieka obecność cyst *Acanthamoeba* wykazano w mózgu, płucach, żołądku, nadnerczach, śluzówce jamy nosowej, gardzieli oraz w uszach.

Zaliczane są do pasożytów oportunistycznych, jednak pełzakowe zapalenie rogówki powszechnie notowane jest u osób immunokompetentnych, częściej u noszących soczewki kontaktowe (nawet do 90% przypadków). Zarażenie następuje postacią cysty oraz trofozoitu podczas pływania, drogą inhalacyjną lub przez bezpośredni kontakt z uszkodzoną skórą czy spojówką, np. przez mechaniczne uszkodzenie podczas pracy w ziemi, piasku czy w czasie rekreacji w terenie. Do najczęściej obserwowanych objawów należą zapalenie mózgu i zapalenie rogówki. W stadiach zaawansowanych pierwotniak penetruje na całą grubość rogówki, co może prowadzić do perforacji gałki ocznej i utraty wzroku. Nawet w przypadku prawidłowego leczenia może pozostawić trwale pogorszenie ostrości wzroku. Ze względu na duże podobieństwo objawów klinicznych do zapaleń wirusowych (np. HSV) i grzybiczych zarażenia *Acanthamoeba* stanowią poważny problem diagnostyczny.

Diagnostyka. Hodowla *in vitro* pełzaków z soczewek kontaktowych lub zeszkrobów rogówkowych, badanie w mikroskopie konfokalnym (często obarczone wynikami fałszywie negatywnymi) w przypadku *Acanthamoeba* keratitis; hodowla pełzaków z płynu mózgowo-rdzeniowego lub badania preparatów histologicznych z zarażonych tkanek w uzasadnionych przypadkach. Badania molekularne PCR dla identyfikacji gatunkowej. Wszystkie badania tylko w wyspecjalizowanych laboratoriach.



Fotografia 3. *Acanthamoeba castellanii*
– cysty z hodowli (powiększenie 1000 x)



Fotografia 4. *Blastocystis hominis*
– formy cystopodobne w kale (powiększenie 400 x)

Blastocystis hominis

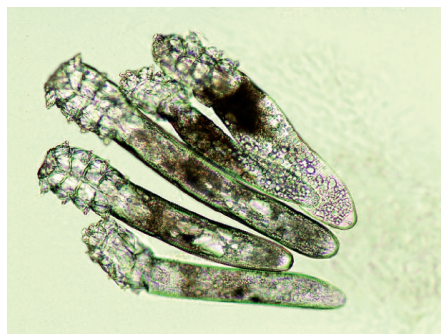
Blastocystis hominis jest kosmopolitycznym pierwotniakiem pasożytującym w jelicie grubym człowieka i wielu gatunków zwierząt. Prewalencję jego występowania określa się na poziomie 0,8–61% populacji. Na zarażenie tym pasożytem bardziej narażeni są turyści powracający z dalekich podróży, osoby mające kontakt ze zwierzętami, a także osoby zakażone HIV i chore na AIDS. *Blastocystis* jest pasożytem heterogenicznym, występuje w kilku formach: pełzakowej, granularnej, wakuolarniej oraz w formie cysty (fot. 4). Człowiek zaraża się formą cysty na drodze fekalno-oralnej, poprzez skażoną wodę oraz pożywienie. Działanie chorobotwórcze

cze *Blastocystis* nie jest do końca poznane, jednak wysoka częstość występowania oraz symptomy potwierdzają jego patogeny charakter. Objawy kliniczne zarażenia *B. hominis* są nieswoiste i obejmują: nudności, brak apetytu, bóle brzucha, wzdęcia i ostre lub przewlekłe biegunki.

Diagnostyka. Badanie mikroskopowe kału.

Demodex folliculorum – nużeniec ludzki

Nużeniec jest kosmopolitycznym, pasożytniczym roztoczem. Bytuje w torebkach włosowych oraz w gruczołach łojowych (fot. 5). Odżywia się komórkami nabłonka, przesącem osocza krwi, łojem skórny oraz komórkami gruczołowymi (co powoduje ich niszczenie). *Demodex* odgrywa istotną rolę w przebiegu takich chorób, jak: trądzik różowaty oraz przewlekłe zapalenie brzegów powiek. Uszkodzenie komórek gruczołowych oraz nabłonkowych uniemożliwia wydzielanie łoju, co prowadzi do powstania stanów zapalnych gruczołu łojowego lub mieszka włosowego (powstanie nacieków limfocytarno-histocytarnych i eozynofilowych oraz powstanie zmian ziarniniakopodobnych). Nużeńce są wektorami bakterii, m.in. *Staphylococcus*, *Streptococcus* oraz *Bacillus oleronius*. Rozwój choroby wywołanej przez roztocza z rodzaju *Demodex* jest w dużym stopniu zależny od stanu odporności immunologicznej pacjenta. W badanych populacjach wykazano, że u osób żyjących z HIV prewalencja wynosi 33%. U osób z immunosupresją, m.in. zakażonych HIV, obserwuje się zmiany, które objawiają się grudkową, swędzącą osutką na twarzy, tułowi i kończynach. Formy inwazyjne nużeńców to: jaja, larwy, nimfy i dorosłe osobniki. Przenoszą się głównie przez kontakt bezpośredni ze skórą zarażonej osoby. Możliwe jest także zarażenie przez kontakt pośredni – używanie wspólnych ręczników, kosmetyków, koców, pościeli lub przez kurz, w którym mogą znajdować się jaja pasożyta, mogące przykleić się do tłustej skóry. Gatunki nużeńców występujące u człowieka nie są zaraźliwe dla zwierząt i na odwrót, gatunki zwierzęce nie są chorobotwórcze dla człowieka.



Fotografia 5. *Demodex folliculorum* nużeniec ludzki – osobniki dorosłe (powiększenie 100 x)

Objawy kliniczne obejmują zmiany skórne o charakterze złuszczeniowo-łojotokowym, rozszerzone pory, zmiany trądzikowe, zaczerwienienie, swędzenie skóry w okolicach nasady nosa, między brwiami, na policzkach, zapalenie brzegów powiek – częste łzawienie, wypadanie rzęs i brwi, przekrwienie brzegów powiek, złuszczenie nabłonka tworzącego delikatne łuseczki przy rzęsach. Obecne są także objawy zapalenia i suchości spojówek, poczucie ciała obcego pod powiekami, a pod wpływem ucisku możliwe jest wydobywanie się z gruczołów tłustej wydzieliny.

Diagnostyka. Badanie mikroskopowe zeskrabin skóry z miejsc zmienionych chorobowo oraz rzęs w przypadku zapalenia brzegów powiek.

Podsumowanie

Powszechność występowania pasożytów oportunistycznych sprawia, że stanowią one duże zagrożenie dla zdrowia ludzi, zwłaszcza osób z deficytami odporności, których liczba stale rośnie. Rozwój technik diagnostycznych umożliwił poznanie nowych gatunków pasożytów człowieka, które do tej pory nie były traktowane jako chorobotwórcze. Pierwotniaki oportunistyczne stwarzają duże trudności diagnostyczne, gdyż wymagają stosowania specjalnych technik laboratoryjnych, a zatem badania można zwykle wykonać tylko w wyspecjalizowanych placówkach. Pasożyty z grupy mikrosporydiów oraz *Cryptosporidium* nie podlegają rutynowym badaniom, co oznacza, że dane epidemiologiczne są prawdopodobnie niedoszacowane. Znajomość aktualnych problemów parazytologicznych wpływa na postawienie wczesnej diagnozy, właściwego badania i włączenia odpowiedniego leczenia. Istotne jest również przedstawienie pacjentom profilaktyki oraz wskazanie unikania ryzykownych zachowań, które mogą zapobiegać zarażeniom. Przestrzeganie podstawowych zasad higieny, zabezpieczanie żywności przed skażeniem formami dyspersyjnymi i prawidłowe uzdatnianie wody może ograniczyć rozprzestrzenianie się pasożytów.

Piśmiennictwo

1. Didier ES, Weiss LM. Microsporidiosis: current status. *Curr Opin Infect Dis* 2006; 19: 485–492.
2. Lacey N, Kavanagh K, Tseng SC. Under the lash: *Demodex* mites in human diseases. *Biochem* 2009; 31: 2–6.
3. Siddiqui R, Khan NA. Biology and pathogenesis of *Acanthamoeba*. *Parasit Vectors* 2012; 5: 6.
4. Tan KS. New insights on classification, identification, and clinical relevance of *Blastocystis* spp. *Clin Microbiol Rev* 2008; 21: 639–665.
5. Xiao L, Fayer R, Ryan U, et al. *Cryptosporidium* taxonomy: recent advances and implications for public health. *Clin Microb Rev* 2004; 17: 72–97.

Przeszczepianie narządów u osób zakażonych HIV

Wojciech G. Polak

Wstęp

Od czasu wprowadzenia do leczenia zakażenia HIV wysokoaktywnej terapii antyretrowirusowej (ang. *highly active antiretroviral therapy*, HAART) przeżycie pacjentów znacząco wydłużyło się, w związku z czym w tej populacji pojawił się problem częstszego występowania przewlekłej niewydolności narządów, najczęściej nerek lub wątroby. Przed wprowadzeniem HAART pacjenci zakażeni HIV umierali z powodu nowotworów lub zakażeń oportunistycznych w wyniku rozwoju pełnoobjawowego AIDS, przez co wyniki przeszczepiania narządów u osób HIV(+) były znacząco gorsze w porównaniu z przeszczepami u osób niezakażonych. Dlatego zakażenie HIV przez długi czas stanowiło przeciwwskazanie do przeszczepiania narządów.

Również z tego powodu wszyscy dawcy narządów i tkanek, jak również biorcy narządów są rutynowo badani w kierunku obecności HIV, aby uniknąć ryzyka rozwoju pełnoobjawowego AIDS po przeszczepie.

Wskazania do przeszczepienia narządów u osób żyjących z HIV

Według ostatnich badań, ponad 50% zgonów pacjentów żyjących z HIV i otrzymujących HAART nie jest związanych z zakażeniem i rozwojem AIDS. Jednocześnie drugą przyczyną zgonów w tej populacji pacjentów jest niewydolność wątroby – najczęściej z powodu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (66%) lub typu B (17%), a w części wskutek hepatotoksycznego działania HAART (3%).

Osoby zakażone HIV mogą rozwijać postępującą niewydolność narządu (niezależnie od zakażenia), której epidemiologia jest podobna do tej występującej w populacji osób niezakażonych HIV. Jednakże drugą grupę stanowią osoby, u których przewlekła niewydolność narządu jest ściśle związana z samym zakażeniem HIV i jego leczeniem. Dotyczy to najczęściej niewydolności nerek lub niewydolności wątroby, a bardzo rzadko innych narządów. Niewydolność narządu może mieć rów-

niez przyspieszony przebieg, np. w przypadku współzakażenia HIV i wirusami zapalenia wątroby typu B i/lub C.

Tabela 1 przedstawia najczęstsze przyczyny niewydolności nerek oraz wątroby związane z zakażeniem HIV stanowiące wskazania do przeszczepu nerek i wątroby.

Tabela 1. Najczęstsze wskazania do przeszczepu nerek i wątroby związane z zakażeniem HIV

Wskazania do przeszczepu nerek związane z zakażeniem HIV – nefropatia związana z HIV (<i>HIVAN – HIV-associated nephropathy</i>)¹, – choroba kompleksów immunologicznych związana z HIV (<i>HIV-associated immune complex renal disease</i>), – zakrzepowa mikroangiopatia związana z HIV (<i>HIV-associated thrombotic microangiopathy</i>), – przewlekła niewydolność nerek związana ze współistniejącym zakażeniem HBV (kłębuszkowe zapalenie nerek) i/lub HCV (glomerulopatia wywołana krioglobulinemią), – nefropatia IgA², – przewlekła niewydolność nerek spowodowana nefrotoksycznością leków stosowanych w HAART (np. rytonawir, tenofowir, indynawir).
Wskazania do przeszczepu wątroby związane z zakażeniem HIV – współzakażenie HCV prowadzące do marskości wątroby, – współzakażenie HBV prowadzące do marskości wątroby, – hepatotoksyczne działanie leków stosowanych w HAART³, – niealkoholowe stłuszczenie wątroby, – rak wątrobowokomórkowy⁴.

¹ Trzecia przyczyna przewlekłej niewydolności nerek u Afroamerykanów po cukrzycy i nadciśnieniu,

² Na jej rozwój ma w dużej mierze bezpośredni wpływ wirus HIV.

³ Może prowadzić do stłuszczenia wątroby przez upośledzenie oksydacji kwasów tłuszczowych (nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy), ostra niewydolność wątroby.

⁴ Najczęściej we współzakażeniu HBV i/lub HCV.

Kwalifikacja pacjenta zakażonego HIV do przeszczepienia narządu unaczynionego

Wraz z nagromadzeniem doświadczeń z wielu ośrodków przeszczepiających narządy u pacjentów zakażonych HIV ustalone zostały kryteria kwalifikacji pacjenta do przeszczepu narządu. Generalną zasadą jest to, że pacjent zakażony HIV wymagający przeszczepienia narządu (najczęściej nerek lub wątroby) musi spełniać takie same podstawowe kryteria do przeszczepu narządu, jak pacjent HIV(-). Ponadto musi on spełniać kryteria związane z zakażeniem HIV. Przedstawiono je w tabeli 2.

Tabela 2. Kryteria kwalifikacji do przeszczepu narządów u pacjentów zakażonych HIV w odniesieniu do zakażenia HIV

1.	Stabilna całkowita liczba komórek T CD4 ⁺ : • $\geq 200/\mu\text{l}$ przeszczep nerki, • $\geq 100/\mu\text{l}$ przeszczep wątroby bez infekcji oportunistycznej w wywiadzie ($\geq 200/\mu\text{l}$ w przypadku przebycia infekcji oportunistycznej lub nowotworu), • w przypadku dzieci w wieku od 1–2 lat odsetek komórek T CD4⁺ powinien być wyższy od 30%, a dla dzieci w wieku 2–10 lat – powyżej 20%.
2.	Niewykrywalny HIV na 16 tygodni przed przeszczepem ¹ .
3.	Stabilny HAART przez zakwalifikowaniem pacjenta do przeszczepu.
4.	Brak aktywnej infekcji oportunistycznej lub nowotworu.
5.	Pisemna zgoda na wykonanie przeszczepu, profilaktykę przeciw zakażeniom oportunistycznym, leczenie immunosupresyjne i antyretrowirusowe oraz ścisły monitoring po przeszczepie.
6.	Brak w wywiadzie nawracających zakażeń oportunistycznych lub zakażeń, na które nie ma skutecznego leczenia (np. postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia, przewlekła kryptosporidioza oraz lekooporne zakażenia grzybicze).

¹ HIV RNA < 50 kopii/ml.

Przeciwwskazania bezwzględne do przeszczepienia narządu u pacjentów HIV(+)

Poza typowymi przeciwwskazaniami do przeszczepienia narządów, jak np. posocznica czy aktywna choroba nowotworowa, u pacjentów zakażonych HIV bezwzględne przeciwwskazania do przeszczepu narządu stanowią:

- 1) postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia,
- 2) przewlekła kryptosporidioza (> 1 miesiąca),
- 3) pierwotny chłoniak ośrodkowego układu nerwowego,
- 4) lekooporne zakażenia grzybicze,
- 5) nowotwory inne niż wyleczony mięsak Kaposiego, rak płaskonabłonkowy skóry lub anogenitalny *carcinoma in situ*,
- 6) wskaźnik BMI < 21 kg/m² lub konieczność wykonania równoczesnego przeszczepu nerki w przypadku przeszczepu wątroby z powodu marskości wątroby w przebiegu zakażenia HCV.

Przebycie zakażenia oportunistycznego nie stanowi już bezwzględnego przeciwwskazania, o ile nie jest to infekcja nawracająca i poddaje się leczeniu antyretrowirusowemu oraz odpowiedniemu leczeniu przyczynowemu.

Wyniki przeszczepiania wątroby i nerek u pacjentów zakażonych HIV

Wyniki przeszczepiania nerek

Badanie przeprowadzone w oparciu o amerykańską bazę danych USRDS (*United States Renal Data System*) wykazało znaczący wzrost przeszczepiania nerek u pacjentów zakażonych HIV od roku 2001 w porównaniu z wcześniejszym okresem.

Na podstawie licznych obserwacji wykazano, że wyniki przeszczepiania nerek u osób zakażonych HIV po wprowadzeniu HAART są porównywalne do wyników przeszczepiania nerek u osób niezakażonych. Metaanaliza 12 badań klinicznych obejmujących 254 przeszczepów nerek u pacjentów HIV(+) wykazała, że przeżycie pacjentów po 1 roku po przeszczepie wyniosło 93%. W ostatnio opublikowanym badaniu, opisującym przeszczepienie nerek u 150 pacjentów zakażonych HIV, ze średnim okresem obserwacji wynoszącym 1,7 lat, przeżycie pacjentów po 1 roku i 3 latach wyniosło odpowiednio: 95 i 88%, a przeżycie przeszczepów w tym samym okresie odpowiednio: 90 i 74%. Interesującą obserwacją był znacząco wyższy odsetek ostrego odrzucania, który wynosił 31% po roku i 41% po 3 latach. Wyższy odsetek ostrego odrzucania, sięgający 55% po 1 roku, zaobserwowano także w badaniu 92 pacjentów zakażonych HIV, którym przeszczepiono nerkę. W tej grupie pacjentów zanotowano również wyższy odsetek odrzucania typu mieszanego.

Opisanych jest również kilka przypadków jednoczasowego przeszczepiania trzustki i nerki u pacjentów zakażonych HIV, które zakończyły się powodzeniem.

Wyniki przeszczepiania wątroby

Liczba osób zakażonych HIV, u których wykonano w ostatnich latach przeszczep wątroby, ciągle wzrasta. W ostatnio opublikowanej metaanalizie obejmującej m.in. 15 badań, przeżycie pacjentów po 1 roku, 3- i 5 latach wyniosło odpowiednio: 85, 66 i 64%, przy czym najwyższe przeżycie było w grupie, w której wskazaniem do przeszczepu była marskość spowodowana zakażeniem HBV. Ponadto, przeżycie pacjentów było wyższe, o ile HIV RNA był niewykrywalny w trakcie przeszczepu.

Inne badania wskazują, że przeżycie osób po przeszczepie wątroby, współzakażonych HIV i HCV, jest gorsze niż u pacjentów HIV(+), ale bez współzakażenia HCV, a główną przyczyną zgonów po przeszczepie jest nawrót zakażenia HCV. Zakażenie HIV w przypadku współzakażenia HIV/HCV stanowi również niezależny czynnik ryzyka zgonu po przeszczepie wątroby, co potwierdzają także badania przeprowadzone we Francji i w Hiszpanii, w których porównano wyniki przeszczepienia wątroby u pacjentów zakażonych HIV/HCV z pacjentami zakażonymi jedynie

HCV. Chorzy ze współzakażeniem HIV/HCV mieli znacząco niższy odsetek przeżycia 5-letniego po przeszczepieniu wątroby w porównaniu z pacjentami zakażonymi jedynie HCV.

Wyniki przeszczepiania pozostałych narządów

Poza wykonywanymi przeszczepami nerek i wątroby u osób zakażonych HIV, w tej grupie pacjentów wykonano również przeszczepy innych narządów, takich jak serce czy trzustka, natomiast były to doniesienia kazuistyczne.

Leczenie po przeszczepieniu narządu u pacjentów HIV(+)

Leczenie immunosupresyjne

Wszyscy pacjenci po przeszczepie narządu, niezależnie od statusu immunologicznego, wymagają leczenia immunosupresyjnego. U pacjentów zakażonych HIV zastosowane leczenie immunosupresyjne nie powinno pogłębiać niedoboru odporności i przyspieszać rozwoju AIDS, co obserwowano wcześniej w tej grupie chorych przed erą HAART.

Na podstawie obecnych doświadczeń nie jest całkowicie udowodnione, czy jakiś szczególny schemat leczenia immunosupresyjnego jest bardziej korzystny u pacjentów zakażonych HIV po wykonanym u nich przeszczepie narządu. Analiza wcześniejszych doświadczeń wśród pacjentów HIV(+), którym przeszczepiono nerkę lub wątrobę, wykazała, że zastosowanie przeciwciał przeciwlifocytarnych (OKT-3, tymoglobulina) znacząco przyspieszało replikację HIV, jak również powodowało aktywację wirusa cytomegalii oraz wirusa Ebsteina-Barr, a tym samym zwiększało ryzyko wystąpienia zakażeń oportunistycznych. Z tego względu u pacjentów zakażonych HIV nie zaleca się w indukcji immunosupresji stosowania przeciwciał przeciwlifocytarnych, które zastąpiono inhibitorami receptora interleukiny-2. W podtrzymującym leczeniu immunosupresyjnym stosuje się inhibitory kalcyneuryny, jak cyklosporyna A (CsA) czy takrolimus, podawane wraz z glikokortykosteroidami (prednizon) lub bez nich, niekiedy również w połączeniu z mykofenolanem mofetylu (MMF). Zarówno CsA, jak i MMF mają działanie antyretrowirusowe, dlatego część ośrodków preferuje CsA jako podstawowy środek immunosupresyjny, zwłaszcza że ma ona mniejsze działanie diabetogenne w porównaniu z takrolimusem, który może nasilać diabetogenne działanie inhibitorów proteazy stosowanych w cART. Inhibitory mTOR jak sirolimus mogą stanowić alternatywę dla CsA, zwłaszcza u pacjentów z upośledzoną funkcją nerek, a ponadto mają one właściwości antyproliferycyjne, co może być korzystne w przypadku mięsaka Kaposiego.

Leczenie antyretrowirusowe (cART)

Leczenie antyretrowirusowe u pacjentów HIV(+) po przeszczepie musi być kontynuowane i nie różni się ono od leczenia pacjentów zakażonych HIV, którzy nie mieli wykonanego przeszczepu narządu (patrz rozdział 8). Głównym celem leczenia antyretrowirusowego jest całkowita supresja replikacji HIV oraz ograniczenie toksyczności cART, a zwłaszcza hepatotoksyczności w przypadku przeszczepu wątroby. Ważna jest również interakcja lekowa między lekami antyretrowirusowymi a lekami immunosupresyjnymi, która może wymagać odpowiedniego dostosowania dawki leków immunosupresyjnych, aby osiągnąć odpowiedni poziom leku immunosupresyjnego. I tak przykładowo inhibitory proteazy hamują zespół cytochromu P450 3A4, przez co konieczne jest zmniejszenie dawek inhibitorów kalcyneuryny (CsA, takrolimus) lub inhibitorów mTOR (sirolimus), aby osiągnąć zalecane poziomy terapeutyczne ww. leków immunosupresyjnych. Z drugiej strony nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy, jak np. efawirenz, pobudzają aktywność zespołu cytochromu P450, co wymaga zwiększenia dawki leków immunosupresyjnych.

Profilaktyka zakażeń oportunistycznych po przeszczepie narządu u pacjenta HIV(+)

Tabela 3. Profilaktyka zakażeń oportunistycznych po przeszczepie narządu u pacjentów zakażonych HIV(+)

Infekcja oportunistyczna	Zalecana profilaktyka	Wskazania i czas profilaktyki
<i>Pneumocystis jiroveci</i>	trimetoprim-sulfametoksazol (dapson, atowakwon)	dożycotnia profilaktyka rozpoczęta natychmiast po przeszczepie (zarówno profilaktyka pierwotna, jak i wtórna ¹)
<i>Mycobacterium avium complex</i>	azitromycyna (klarytromycyna)	w przypadku, gdy liczba komórek T CD4 ⁺ < 50/μl
<i>Toxoplasmosis</i>	trimetoprim-sulfametoksazol (atowakwina, sulfadiazyna + pirymetamina + leukoworyna)	pierwotna profilaktyka u pacjentów IgG+ przeciw toksoplazmozie, natomiast wtórna, gdy liczba komórek T CD4 ⁺ < 200/μl
<i>Cytomegalowirus</i>	walgancyklowir (cidofowir, foscarnet)	pierwotna profilaktyka, jak u pacjentów HIV(-), natomiast wtórna, gdy liczba komórek T CD4 ⁺ < 75–100/μl
<i>Cryptococcosis</i>	flukonazol	pierwotna profilaktyka, jak u pacjentów HIV(-), natomiast wtórna, gdy liczba komórek T CD4 ⁺ < 200/μl

¹ Profilaktyka pierwotna, gdy nie ma zakażenia oportunistycznego w wywiadzie; profilaktyka wtórna – gdy było zakażenie oportunistyczne w wywiadzie lub po zakończeniu leczenia ostrego odrzucania lub w przypadku spadku liczby komórek T CD4⁺ poniżej zalecanego.

Zapobieganie zakażeniom oportunistycznym jest jednym z najważniejszych czynników zapewniających bezpieczeństwo i dobre wyniki odległe po wykonaniu przeszczepu u pacjenta zakażonego HIV. Oprócz profilaktyki stosowanej standardowo, po każdym przeszczepieniu narządu przeciw takim zakażeniom jak: zakażenie wirusem cytomegalii, zakażeniom grzybiczym w okresie pooperacyjnym oraz zakażeniu *Pneumocystis jiroveci*, u pacjentów zakażonych HIV wymagana jest dodatkowo profilaktyka przeciw pierwotnym, jak i wtórnym zakażeniom oportunistycznym, charakterystycznych dla infekcji HIV. Przedstawiono je w tabeli 3.

Dzięki zastosowaniu powyższej profilaktyki, po przeszczepieniu narządów nie obserwowano większej częstości zakażeń oportunistycznych u chorych zakażonych HIV w porównaniu z pacjentami niezakażonymi.

Leczenie współzakażenia HBV lub HCV

Pacjenci HIV(+) współzakażeni HBV wymagają leczenia nie różniącego się od tego stosowanego u pacjentów niezakażonych HIV. W przypadku przeszczepu wątroby stosuje się profilaktykę nawrotu zakażenia HBV według obecnych zaleceń, najczęściej z użyciem immunoglobuliny swoistej anty-B (HBIG) w połączeniu z lekiem przeciwwirusowym, np. lamiwudyną lub tenofowirem z emtrycytabiną. U pacjentów po przeszczepie nerki współzakażonych HIV i HBV nie stosuje się HBIG, a jedynie leczenie lamiwudyną lub emtrycytabiną z tenofowirem w celu zahamowania progresji zakażenia HBV.

W grupie pacjentów współzakażonych HIV i HCV nie ma jeszcze skutecznej profilaktyki zapobiegającej reinfekcji przeszczepionej wątroby wirusem HCV. Dlatego konieczne jest stałe monitorowanie postępu zakażenia HCV przez wykonywanie okresowych biopsji wątroby. W przypadku postępu zakażenia zalecenia są, podobne jak u osób HIV(-), tj. wdrożenie leczenia interferonem i rybawiryną, przy czym trwała odpowiedź na leczenie (SVR) u pacjentów z koinfekcją HIV/HCV wynosi < 20%. Nowe, skuteczne leki antywirusowe stosowane od niedawna w leczeniu zakażeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C będą mogły być wkrótce zastosowane również u pacjentów po przeszczepie nerki lub wątroby współzakażonych HIV/HCV.

Nowotwory związane z zakażeniem HIV u pacjentów po przeszczepie

Pacjenci zakażeni HIV, którzy mieli wykonany przeszczep narządu, mają zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworów związanych z HIV. Dlatego konieczna jest okresowa kontrola celem wykluczenia obecności mięsaka Kaposiego, chłoniaka niezziarniczego, nowotworów odbytu i szyjki macicy związanych z zakażeniem HPV, jak również nowotworów skóry (czerniak, rak podstawnokomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry).

Podsumowanie

Od czasu wprowadzenia HAART zakażenie HIV nie stanowi już bezwzględniego przeciwwskazania do przeszczepiania narządów.

Dotychczasowe doświadczenia wykazały, że przeszczepianie nerek u wyselekcjonowanych osób zakażonych HIV pozwala uzyskać dobre wyniki, porównywalne do tych u pacjentów HIV(-). Przeszczepiając nerkę pacjentowi zakażonemu HIV, należy się jednak liczyć z ryzykiem zwiększonego odsetka ostrego odrzucania.

Przeszczep wątroby można uznać za skuteczną metodę leczenia przewlekłej i ostrej niewydolności wątroby u wyselekcjonowanych pacjentów zakażonych HIV. Jednak problemem są nadal pacjenci HIV(+) z koinfekcją HCV, ponieważ przeżycie po przeszczepie wątroby jest u nich nadal niższe w porównaniu z chorymi przeszczepianymi z innych wskazań. Przyczyną jest przyspieszony i agresywny przebieg zakażenia HCV rozwijającego się w przeszczepionej wątrobie. Wprowadzenie do terapii leków z tzw. grupy DAA jako standardu poprawi sytuację również w tym zakresie.

Pacjenci zakażeni HIV nie mają ustalonego odrębnego leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządu. Podstawowymi celami leczenia immunosupresyjnego jest zapobieganie rozwojowi i leczenie epizodów odrzucania przy jednoczesnej dbałości o minimalizację ryzyka rozwinięcia się u nich zakażeń oportunistycznych.

Leczenie antyretrowirusowe musi być stale kontynuowane po przeszczepie narządu, aby zapewnić stałą supresję replikacji HIV, przy czym należy brać pod uwagę interakcję leków antyretrowirusowych z lekami immunosupresyjnymi, jak również w przypadku przeszczepu wątroby hepatotoksyczne działanie leków antyretrowirusowych.

U biorców narządów zakażonych HIV konieczne jest stosowanie pierwotnej i wtórnej profilaktyki przeciw zakażeniom oportunistycznym, jak również okresowa kontrola celem wykluczenia nowotworów związanych z HIV, co pozwala na uzyskanie dobrych wyników przeszczepiania narządów.

Piśmiennictwo

1. Cooper C, Kanters S, Klein M, et al. Liver transplant outcomes in HIV-infected patients: a systematic review and meta-analysis with synthetic cohort. *AIDS* 2011; 25: 777–786.
2. Dummer JS, Erb S, Breinig MK, et al. Infection with human immunodeficiency virus in the Pittsburgh transplant population. A study of 583 donors and 1043 recipients, 1981–1986. *Transplantation* 1989; 47: 134–140.
3. Fox AN, Vagefi PA, Stock PG. Liver transplantation in HIV patients. *Semin Liver Dis* 2012; 32: 177–185.
4. Grossi PA, Righi E, Gasperina DD, et al. Report of four simultaneous pancreas-kidney transplants in HIV-positive recipients with favorable outcomes. *Am J Transplant* 2012; 12: 1039–1045.

5. Harbell J, Terrault NA, Stock P. Solid organ transplants in HIV-infected patients. *Curr HIV/AIDS Rep* 2013; 10: 217–225.
6. Joshi D, O'Grady J, Dieterich D, et al. Increasing burden of liver disease in patients with HIV infection. *Lancet* 2011; 377: 1198–1209.
7. Joshi D, O'Grady J, Taylor C, et al. Liver transplantation in human immunodeficiency virus-positive patients. *Liver Transpl* 2011; 17: 881–890.
8. Kemmer NM, Sherman KE. Liver transplantation trends in the HIV population. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 3393–3398.
9. Landin L, Rodriguez-Perez JC, Garcia-Bello MA, et al. Kidney transplants in HIV-positive recipients under HAART. A comprehensive review and meta-analysis of 12 series. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 3106–3015.
10. Malat GE, Ranganna KM, Sikalas N, et al. High frequency of rejections in HIV-positive recipients of kidney transplantation: a single center prospective trial. *Transplantation* 2012; 94: 1020–1024.
11. Miro JM, Montejo M, Castells L, et al. Spanish OLT in HIV-Infected Patients Working Group investigators. Outcome of HCV/HIV-coinfected liver transplant recipients: a prospective and multicenter cohort study. *Am J Transplant* 2012 Jul; 12(7): 1866–1876.
12. Nissen NN, Barin B, Stock PG. Malignancy in the HIV-infected patients undergoing liver and kidney transplantation. *Curr Opin Oncol* 2012; 24: 517–521.
13. Ragni MV, Egtesad B, Schlesinger KW, et al. Pretransplant survival is shorter in HIV-positive than HIV-negative subjects with end-stage liver disease. *Liver Transpl* 2005; 11: 1425–1430.
14. Stock PG, Barin B, Murphy B, et al. Outcomes of kidney transplantation in HIV-infected recipients. *N Engl J Med* 2010; 363: 2004–2014.
15. Stock PG, Roland ME, Carlson L, et al. Kidney and liver transplantation in human immunodeficiency virus-infected patients: a pilot safety and efficacy study. *Transplantation* 2003; 76: 370–375.
16. Terrault NA, Roland ME, Schiano T, et al. Solid organ transplantation in HIV: multi-site study investigators. Outcomes of liver transplant recipients with hepatitis C and human immunodeficiency virus coinfection. *Liver Transpl* 2012; 18: 716–726.
17. Yoon SC, Hurst FP, Jindal RM, et al. Trends in renal transplantation in patients with human immunodeficiency virus infection: an analysis of the United States renal data system. *Transplantation* 2011; 91: 864–868.

Wybrane zagadnienia prawne związane z zakażeniem HIV i leczeniem AIDS

Elwira Marszałkowska-Krześ, Sławomir Krześ

Wprowadzenie

Ramy niniejszego rozdziału pozwalają jedynie na krótką analizę wybranych zagadnień. W szczególności nie ma możliwości omówienia wszystkich aspektów związanych z odpowiedzialnością cywilną (kontaktową i deliktową) oraz pracowniczą, która może być wynikiem zaniedbania (zaniechania) czy błędu medycznego.

Podobnie poruszenie wszystkich przesłanek odpowiedzialności karnej wymagałoby odrębnej publikacji.

Cywilnoprawne aspekty zakażeń HIV/AIDS. Tajemnica lekarska¹

Odmowa leczenia oraz klauzula sumienia a HIV/AIDS

Lekarz może nie podjąć lub odstąpić od leczenia pacjenta, a także ma prawo powstrzymać się od wykonania świadczeń niezgodnych z jego sumieniem, z wyjątkiem sytuacji, gdy zwłoka w jego wykonaniu mogłaby spowodować niebezpieczeństwo utraty życia, ciężkiego uszkodzenia ciała lub ciężkiego rozstroju zdrowia oraz w innych przypadkach – niecierpiących zwłoki.

Mimo że zakażenie HIV (choroba AIDS) może wiązać się z przynależnością do grupy, której zachowania są nieakceptowane przez określonego lekarza (np. pacjent – narkoman, pacjent – prostytutka), to jednak nawet obiektywnie naganny tryb życia, który doprowadził do zakażenia HIV, nie może uzasadniać odmowy udzielenia świadczenia zdrowotnego na podstawie klauzuli sumienia.

Zawód lekarza należy do tej kategorii zawodów, których wykonywanie jest połączone z ryzykiem, którego świadomość musi mieć każda osoba decydująca się na jego wykonywanie.

¹ Podrozdział opracowany przez Elwirę Marszałkowską-Krześ.

Lekarz nie powinien też nadużywać stosowania art. 29 ust. 1 pkt. 3 ustawy o działalności leczniczej, zgodnie z którym można wypisać pacjenta ze szpitala, gdy w sposób rażący narusza porządek lub przebieg procesu udzielania świadczeń zdrowotnych, a nie zachodzi obawa, że odmowa czy zaprzestanie udzielania świadczeń zdrowotnych może spowodować bezpośrednie niebezpieczeństwo dla życia lub zdrowia pacjenta lub innych osób. Wykorzystywanie tego przepisu może zostać zakwalifikowane jako dyskryminacyjne traktowanie pacjenta, czemu należy przeciwdziałać.

Źródła

1. Art. 29 ustawy o działalności leczniczej 15.04.2011 r. (Dz.U. z 2013 r., poz. 217), art. 30, art. 38 ustawy o zawodzie lekarza i lekarza dentysty (Dz.U. z 2012 r. nr 277, poz. 1634).
2. Gubiński A. *Kodeks etyki lekarskiej. Komentarz*. Warszawa 1995.
3. L. Kubicki, *HIV/AIDS – odmowa leczenia i nieudzielenie pomocy medycznej*. Poznań 2001.

Transplantacja

W przypadku transplantacji *ex vivo* oraz *ex mortuis* pobranie komórki, tkanki czy narządu powinno być poprzedzone badaniem zarówno dawcy, jak i biorcy w celu wykrycia przeciwwskazań do poddania się zabiegowi lub czynników podwyższonego ryzyka. Wśród autorów prawników zajmujących się prawem medycznym dominuje pogląd, że przeciwwskazaniem jest nosicielstwo HIV przez dawcę narządu. W sytuacji dawcy należącego do grupy zwiększonego ryzyka zaleca się badanie w kierunku oznaczenia przeciwciał anty-HIV oraz antygenu HIV. Decydująca jest jednak medyczna ocena konkretnego przypadku. W świetle obowiązujących przepisów prawnych nie ma żadnych przeciwwskazań, aby biorcą mogła też być osoba żyjąca z HIV.

Źródła

1. Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady z 31.03.2004 r. w sprawie ustalenia norm jakości i bezpiecznego oddawania, pobierania, testowania, przetwarzania, konserwowania, przechowywania i dystrybucji tkanek i komórek ludzkich (2004/23/WE, Dz.U.L. 102 z 7.04.2004 r.).
2. Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady 2010/53/WE z 7.07.2010 r. w sprawie norm jakości i bezpieczeństwa narządów ludzkich przeznaczonych do przeszczepiania.
3. Ustawa z 1.07.2005 r. o pobieraniu, przechowywaniu i przeszczepianiu komórek, tkanek i narządów (Dz.U. nr 169, poz. 1411, ze zm.).
4. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 4.12.2009 r. (Dz.U. nr 213, poz. 1655 oraz poz. 1656) oraz z 9.10.2008 r. (Dz.U. nr 190, poz. 1169) – dotyczące listy „Poltransplantu” oraz banków tkanek i komórek.
5. Bujny J. *Administracyjno-prawne środki zapobiegania i zwalczania HIV/AIDS*. Poznań 2005.

Prokreacja wspomagana medycznie

W Polsce brak jest regulacji prawnej odnoszącej się do prokreacji medycznie wspomaganey, czyli dotyczącej dawców komórek jajowych i nasienia, sztucznego zapłodnienia, zastępczego macierzyństwa, zapłodnienia *in vitro*, statusu embrionu.

Trafnie zauważa M. Nestorowicz, że lekarz dokonując zabiegu wspomaganey prokreacji, powinien zachować wszelkie przesłanki lekarskie i prawne – zgody, obowiązku poinformowania o skutkach medycznych i prawnych, także dla przyszłego dziecka, dołożenia szczególnej staranności przy wyborze dawcy nasienia, zbadania materiału genetycznego, badań diagnostycznych i biologicznych rodziców dziecka, przestrzegania tajemnicy lekarskiej. Także art. 38 Kodeksu Etyki Lekarskiej zobowiązuje lekarza do szczególnej odpowiedzialności w tym zakresie, wskazując, że lekarz ma jednak obowiązek zapoznać pacjentów z możliwościami współczesnej terapii lekarskiej i związanych z tym ryzykiem.

Ponieważ istnieją skuteczne metody oczyszczania nasienia oraz komórek jajowych, wspomagane sztuczne zapłodnienie daje możliwość wyeliminowania ryzyka zakażenia HIV u dziecka. Powinien istnieć prawny obowiązek oczyszczenia nasienia przy wspomaganym sztucznym zapłodnieniu. Dobrem przede wszystkim chronionym w tym zakresie powinno być zdrowie i życie dziecka, mającego się urodzić oraz zapobieganie zakażeniu HIV.

Lekarz ma obowiązek udzielić informacji w tym zakresie i wskazać jednostki, w których można dokonać oczyszczenia nasienia z HIV. W odniesieniu do refundowanej procedury zapłodnienia *in vitro* należy stosować zasady wynikające z Programu – Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013–2016. Przed przystąpieniem do Programu należy wykonać u pary test serologiczny w kierunku infekcji HIV. Potwierdzenie zakażenia nie stanowi jednak kryterium wykluczenia (enumeratywne wyliczenie na s. 9–10 Programu). Nie ma formalnych przeszkód, aby z Programu korzystały osoby, które są nosicielami HIV. Należy więc wdrożyć standardowe procedury, dodatkowo poinformować o metodach i ośrodkach dokonujących oczyszczenia nasienia z HIV.

Należy postulować, aby wszelkie zagadnienia bioetyczne zostały unormowane w ustawie, w tym nie tylko obowiązek badania w kierunku HIV (AIDS), ale także kierowanie na oczyszczanie nasienia z HIV oraz zasady finansowania całej procedury.

Źródła

1. Kodeks Etyki Lekarskiej.
2. www.invitro.gov.pl – Program – Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013–2016.

Badanie rodziców w kierunku HIV/AIDS

Kobieta, która jest w ciąży (zamierza zajść w ciążę w sposób naturalny), oraz jej partner nie mają obowiązku poddania się badaniu w kierunku HIV/AIDS. Należy jednak podkreślić, że rodzice dziecka odpowiadają za szkody prenatalne wo-

bec dziecka (art. 446¹ kodeksu cywilnego), w tym za zakażenie HIV, którego można było uniknąć. Dziecko (osobiście po dojściu do pełnoletniości lub wcześniej przez przedstawiciela ustawowego) może dochodzić odszkodowania z tego tytułu od matki oraz od ojca.

Aktualnie nie ma podstaw do obligatoryjnego wykonywania testu w ramach pakietu badań obowiązkowych kobiet w ciąży.

Harmonogram realizacji Krajowego Programu Zapobiegania Zakażeniom HIV i Zwalczenia AIDS opracowany na lata 2012–2016 zawiera również zagadnienia dotyczące usprawnienia opieki nad kobietami w wieku prokreacyjnym i w ciąży oraz zapobiegania zakażeniom wertykalnym. Rozporządzenie MZ z 20 września 2012 r. i wcześniejsze (Dz.U. z 7.10.2010 r. nr 187, poz. 1259) w sprawie standardów postępowania oraz procedur medycznych przy udzielaniu świadczeń zdrowotnych z zakresu opieki okołoporodowej sprawowanej nad kobietą w okresie fizjologicznej ciąży, fizjologicznego porodu, położu oraz opieki nad noworodkiem stanowi: lekarz ma obowiązek zaproponować pacjentce w ciąży badanie w kierunku HIV, które powinno zostać wykonane do 10. tygodnia ciąży oraz między 33. a 37. tygodniem ciąży

Rekomendacje grupy ekspertów powołanych przez Polskie Towarzystwo Ginekologiczne w zakresie perinatalnej transmisji HIV zalecają, aby wszystkim kobietom ciężarnym proponować badanie w kierunku HIV podczas pierwszej wizyty u ginekologa-położnika.

Tajemnica lekarska

Lekarz ma obowiązek zachowania w tajemnicy informacji związanych z pacjentem, a uzyskanych w związku z wykonywaniem zawodu, np. wyniki badań, diagnoza, przebieg leczenia, współistniejące schorzenia, przyjmowane leki, czyli bezpośrednio związane z terapią medyczną, a także wiadomości niezwiązane bezpośrednio ze stanem zdrowia pacjenta, ale z którymi lekarz zapoznał się przy okazji leczenia (np. stopień inteligencji, preferencje seksualne, stan majątkowy, działalność pacjenta). Wyjątki od obowiązku zachowania tajemnicy muszą wynikać z przepisów ustaw.

Lekarz jest zwolniony z zachowania tajemnicy, jeżeli:

- 1) pacjent lub jego przedstawiciel ustawowy wyraża na to zgodę, po uprzednim poinformowaniu o niekorzystnych dla pacjenta skutkach ujawnienia informacji objętych tajemnicą (art. 14 ust. 2 pkt 3 PrPacU);
- 2) zachowanie tajemnicy może stanowić niebezpieczeństwo dla życia i zdrowia pacjenta lub innych osób. Wątpliwości dotyczą przede wszystkim informowania innych osób niż pacjent. W sytuacji, gdy pacjent nie chce poinformować małżonka lub partnera seksualnego o zakażeniu HIV (AIDS), bądź istnieje prawdopodobieństwo, że tego nie uczyni, lekarz powinien powiadomić osobę bliską o istniejącym zagrożeniu (art. 14 ust. 2 pkt 2 PrPacU);
- 3) badanie lekarskie zostało przeprowadzone na żądanie uprawnionych organów na podstawie przepisów szczególnych, np. prokuratury, sądu, policji,

ZUS. Żądanie wykonania badania powinno być skierowane na piśmie z podaniem podstawy prawnej;

- 4) zachodzi potrzeba przekazania niezbędnych informacji innemu lekarzowi lub uprawnionym osobom uczestniczącym w udzieleniu świadczeń zdrowotnych;
- 5) zachodzi potrzeba udostępnienia informacji niezbędnych do prowadzenia postępowania przed wojewódzką komisją do spraw orzekania o zdarzeniach medycznych (art. 14 ust. 2a PrPacU);
- 6) istnieje konieczność przekazania niezbędnych informacji lekarzowi sądowemu;
- 7) zachodzi obowiązek przekazywania danych w przypadku podejrzenia albo rozpoznania zakażenia, choroby zakaźnej lub zgonu z ich powodu na podstawie ustawy o zapobieganiu i zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi.

Dotyczy to w szczególności:

- zgłoszenia Państwowemu Powiatowemu (ewentualnie Granicznemu) Inspektorowi Sanitarnemu podejrzenia lub rozpoznania zakażenia HIV (zachorowania na AIDS) lub zgonu takiej osoby na formularzu (wzór formularza – załącznik nr 5 do Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie zgłoszeń podejrzenia lub rozpoznania zakażenia, choroby zakaźnej lub zgonu z powodu zakażenia lub choroby zakaźnej – Dz.U. z 10.07.2013 r., poz. 848). Obowiązek powyższy dotyczy lekarza lub felczera, który podejrzewa lub rozpoznaje zakażenie, a w przypadku osób przyjmowanych do szpitala lub poddanych hospitalizacji – kierownika szpitala;
- zgłoszenia Państwowemu Powiatowemu Inspektorowi Sanitarnemu (właściwemu ze względu na siedzibę laboratorium) dodatniego wyniku badania w kierunku ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV) przez kierownika laboratorium wykonującego badanie (wzór formularza – załącznik nr 4 do Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie biologicznych czynników chorobotwórczych podlegających zgłoszeniu, wzorów formularzy zgłoszeń dodatnich wyników badań w kierunku biologicznych czynników chorobotwórczych oraz okoliczności dokonywania zgłoszeń – Dz.U. z 25.03.2014 r., poz. 459).

Osoba zakażona HIV lub chora na AIDS może zastrzec dane umożliwiające jej identyfikację. W takim przypadku zgłoszenie lub rejestr zawierają jedynie: inicjały imienia i nazwiska lub hasło, wiek, płeć, nazwę powiatu właściwego ze względu na miejsce zamieszkania, rozpoznanie kliniczne zakażenia lub choroby zakaźnej, drogę zakażenia. Zastrzeżenie danych obowiązuje także po śmierci osoby.

Jeżeli chodzi o dostęp do informacji o stanie zdrowia – pacjent lub jego ustawowy przedstawiciel mają prawo do wyrażenia zgody na jej udzielenie innym osobom, natomiast te dotyczące dostępu do dokumentacji medycznej – podmiot udzielający świadczeń zdrowotnych udostępnia pacjentowi lub jego przedstawicielowi ustawowemu, bądź osobie upoważnionej przez pacjenta, a po śmierci pacjenta prawo wglądu w dokumentację medyczną ma osoba upoważniona przez pacjenta za życia. Nawet najbliższa rodzina pacjenta nie może, bez jego zgody, uzyskać dostępu do ta-

kich informacji. Wyjątkiem od tej reguły jest uprawnienie lekarza, możliwe do zastosowania w przypadku pacjenta, który nie ukończył 16 lat lub jest nieprzytomny bądź niezdolny do zrozumienia znaczenia informacji, do udzielenia informacji osobie bliskiej. Przez osobę bliską rozumiemy małżonka, krewnego lub powinowatego do drugiego stopnia w prostej linii, przedstawiciela ustawowego, osobę pozostającą we wspólnym pożyciu lub osobę wskazaną przez pacjenta. Oczywiście należy w tym kontekście wspomnieć, że zgoda na ujawnienie dotyczy wyłącznie tych informacji, które są bezpośrednio związane z konkretnym pacjentem – wszelkie wiadomości o osobach trzecich, uzyskane w trakcie udzielania mu świadczeń zdrowotnych, powinny pozostać poufne. Lekarze są dodatkowo zobowiązani do uprzedniego poinformowania o niekorzystnych dla pacjenta skutkach ujawnienia informacji objętych tajemnicą. Warto także zaznaczyć, że przepisy prawa nie przewidują żadnej szczególnej formy wyrażania zgody na ujawnienie informacji objętej tajemnicą zawodów medycznych, ale dla celów dowodowych należy odebrać oświadczenie na piśmie, podpisane przez pacjenta.

W postępowaniu przed sądem cywilnym lekarz jako świadek nie może zostać zwolniony od obowiązku zachowania tajemnicy przez sąd. Ma on prawo do odmowy odpowiedzi na pytanie, jeżeli zeznanie miałooby być połączone z niedotrzymaniem istotnej tajemnicy zawodowej (art. 261, par. 2 kodeksu postępowania cywilnego). Lekarz sam powinien ocenić, czy należy ujawnić informacje w interesie osób trzecich (interes osoby trzeciej musi być obiektywnie ważniejszy od interesu pacjenta). Przykładowo można wskazać proces odszkodowawczy z powodztwa dziecka za szkody (także prenatalne) wyrządzone przez rodzica (rodziców) w postaci zakażenia HIV/AIDS i potrzebę ujawnienia tajemnicy lekarskiej dotyczącej pacjenta (rodzica) zakażonego HIV (chorego na AIDS).

W postępowaniu karnym osoby zobowiązane do zachowania tajemnicy lekarskiej mogą być przesłuchiwane, co do faktów objętych tą tajemnicą tylko wtedy, gdy jest to niezbędne dla dobra wymiaru sprawiedliwości, a okoliczność nie może być ustalona na podstawie innego dowodu.

Uprawnienia sądu mogą być także wykorzystywane do uchylenia rygorów tajemnicy lekarskiej w postępowaniach przed organami korporacyjnymi w zakresie odpowiedzialności zawodowej lekarza.

Przetwarzanie informacji objętych rygorami tajemnic zawodów medycznych dla celów naukowych czy dydaktycznych jest dopuszczalne w przypadku uzyskania zgody pacjenta lub poddaniu tych informacji anonimizacji, aby ustalenie tożsamości osoby, której dane dotyczą było niemożliwe.

Źródła

1. Ustawa z 6.11.2008 r. o prawach pacjenta i Rzecznika Praw Obywatelskich (Dz.U. z 2012 r., poz. 159).
2. Ustawa z 5.12.1996 r. o zawodzie lekarza i lekarza dentysty (Dz.U. z 2012 r. nr 277, poz. 1634).
3. Ustawa z 5.12.2008 r. o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi (Dz.U. z 2013 r., poz. 947).

4. Rozporządzenia Ministra Zdrowia:
 - z 18.05.2010 r. w sprawie sposobu prowadzenia rejestru zakażeń i zachorowań na chorobę zakaźną oraz zgonów spowodowanych zakażeniem lub chorobą zakaźną, ich podejrzeń, przypadków stwierdzenia dodatniego wyniku badania laboratoryjnego oraz wzorów i terminów przekazywania raportów zawierających te informacje (Dz.U. nr 94, poz. 610);
 - z 15.02.2011 r. w sprawie Krajowego Programu Zapobiegania Zakażeniom HIV i Zwalczenia AIDS (Dz.U. nr 44, poz. 227);
 - z 18.01.2013 r. w sprawie wykazu zakażeń i chorób zakaźnych występujących wśród żołnierzy, funkcjonariuszy i pracowników jednostek oraz innych osób objętych zakresem działania Państwowej Inspekcji Sanitarnej, Wojskowej Inspekcji Sanitarnej, Państwowej Inspekcji Sanitarnej Ministerstwa Spraw Wewnętrznych, Inspekcji Weterynaryjnej, Wojskowej Inspekcji Weterynaryjnej i Inspekcji Ochrony Środowiska (Dz.U. z 2013 r., poz. 141);
 - z 10.07.2013 r. w sprawie zgłoszeń podejrzenia lub rozpoznania zakażenia, choroby zakaźnej lub zgonu z powodu zakażenia lub choroby zakaźnej (Dz.U. z 2013 r., poz. 848);
 - z 25.03.2014 r. w sprawie biologicznych czynników chorobotwórczych podlegających zgłoszeniu, wzorów formularzy zgłoszeń dodatnich wyników badań w kierunku biologicznych czynników chorobotwórczych oraz okoliczności dokonywania zgłoszeń (Dz.U. z 2014 r., poz. 459).
5. Nestorowicz M. *Prawo medyczne*. Toruń 2013, s. 264 i n.
6. Zielińska E, red. *Ustawa o zawodach lekarza i lekarza dentysty*. Warszawa 2008, s. 562 i n.
7. Filar M. *Lekarskie prawo karne*. Kraków: Zakamycze: 2000, s. 358 i n.
8. Krześ S, Marszałkowska-Krześ E, Zaborowski P. [w:] Filar M, red. *Odpowiedzialność lekarzy i zakładów opieki zdrowotnej*. Warszawa 2004, s. 229 i n.
9. Światała K. Wyjątki od obowiązku zachowania tajemnic zawodów medycznych. *Monitor Prawniczy* 2014; 12, s. 659 i n.

Odpowiedzialność za przestępstwa i wykroczenia pozostające w związku z zakażeniem HIV i leczeniem AIDS²

Odpowiedzialność lekarza za odmowę, odstąpienie lub nie- podjęcie leczenia pacjenta – osoby żyjącej z HIV

Lekarz, który nie podejmie leczenia lub odstąpi od leczenia pacjenta nosiciela HIV, naraża się na odpowiedzialność karną, gdy:

1. Zwłoka w jej udzieleniu mogłaby spowodować niebezpieczeństwo utraty życia, ciężkiego uszkodzenia ciała lub ciężkiego rozstroju zdrowia albo gdy zachodzi przypadek niecierpiący zwłoki w udzieleniu pomocy. W doktrynie zdecydowanie

² Podrozdział opracowany przez Sławomira Krzesia.

przeważa pogląd, że lekarz – nie-gwarant może odmówić udzielenia pomocy pacjentowi nosicielowi HIV powołując się na obawę narażenia siebie na niebezpieczeństwo ciężkiego uszczerbku na zdrowiu. Zgodnie z poglądami twórców doktryny lekarzem –gwarantem jest ten, który spełnia kryteria określone w art. 2 kodeksu karnego: *odpowiedzialności karnej za przestępstwo skutkowe popełnione przez zaniechanie podlega ten tylko, na kim ciążył prawny, szczególnie obowiązek zapobiegnięcia skutkowi*.

Jednak uważając, że lekarz ma obowiązek udzielenia pomocy lekarskiej nie tylko w godzinach wykonywania swojego zawodu, co wynika wprost z art. 30 ustawy o zawodach lekarza i lekarza dentysty, lecz obowiązek ten powstaje w każdej sytuacji wymagającej pomocy medycznej, w której lekarz jest obecny, to nie ma zastosowania wyłączenie odpowiedzialności lekarza nie-gwaranta. Obszernie na temat lekarza-gwaranta i nie-gwaranta wypowiada się w swoich publikacjach M. Filar. Przyjmując zdecydowanie dominującą linię doktryny i orzecznictwa, należy uznać, że lekarz, który w chwili zdarzenia nie pełni swojej funkcji zawodowej i jest jedynie przypadkowym świadkiem zaistniałego niebezpieczeństwa, może, powołując się na wskazaną wyżej obawę, odmówić pomocy pacjentowi, o którym wie, że jest nosicielem HIV, nie powinien tego jednak czynić ze względów etycznych.

2. Odstępuje od leczenia, nie spełniając obowiązku dostatecznie wczesnego uprzedzenia o tym pacjenta lub jego przedstawiciela ustawowego bądź opiekuna faktycznego i wskazania realnych możliwości uzyskania tego świadczenia u innego lekarza lub w podmiocie leczniczym. Rozważania zawarte w punkcie 1. dotyczą jedynie sytuacji, gdy zwłoka w udzieleniu pomocy lekarskiej mogłaby spowodować niebezpieczeństwo utraty życia, ciężkiego uszkodzenia ciała lub ciężkiego rozstroju zdrowia albo gdy zachodzi przypadek niecierpiący zwłoki. Gdy obawa taka nie istnieje, lekarz może odmówić udzielenia pomocy z uwagi na niewystarczające kwalifikacje, obawę o własne zdrowie lub życie itp. Obowiązkiem lekarza jest w takim przypadku skierowanie pacjenta do podmiotu, który udzieli temu pacjentowi skutecznej pomocy medycznej.

3. Wykonuje swój zawód na podstawie stosunku pracy lub w ramach służby i:

- a) nie podjął lub odstąpił od leczenia, mimo że nie zaistniały poważne ku temu powody,
- b) nie podjął leczenia lub odstąpił od leczenia bez uzyskania uprzedniej zgody swojego przełożonego. Zasada ta (zarówno podpunkt a, jak i b) dotyczy wyłącznie lekarzy powołanych na stanowisko służbowe (np. w wojsku) oraz wykonujących zawód w ramach stosunku pracy. Jak wskazuje E. Zielińska nie dotyczy to lekarzy wykonujących zawód na podstawie umowy cywilnoprawnej, w ramach wykonywania indywidualnej praktyki lekarskiej, indywidualnej specjalistycznej praktyki lekarskiej lub udzielania świadczeń zdrowotnych w ramach grupowej praktyki lekarskiej.

4. Nie uzasadnił lub nie odnotował faktu odmowy leczenia albo odstąpienia od leczenia, w dokumentacji medycznej. Szerzej na ten temat L. Kubicki s. 49–51.

Odpowiedzialność pracowników służby zdrowia za zaniechanie obowiązków informacyjnych lub sprawozdawczych

1. Lekarz, felczer, pielęgniarka lub położna, jeżeli nie pouczy pacjenta, osoby sprawującej prawną pieczę nad osobą małoletnią lub bezradną będącą pacjentem albo opiekuna faktycznego pacjenta, gdy pacjent jest nosicielem HIV, albo osobą podejrzaną o zakażenie tym wirusem, o środkach ostrożności zapobiegających przeniesieniu zakażenia na inne osoby lub o obowiązku poddania się obowiązkowym badaniom sanitarno-epidemiologicznym – podlega karze grzywny. Udzielenie pouczenia powinno być odnotowane w dokumentacji medycznej.

2. Również jeżeli lekarz lub felczer nie poinformuje zakażonego HIV o konieczności zgłoszenia się do lekarza jego partnera lub partnerów seksualnych – podlega karze grzywny. Pamiętać należy, że informację o powiadomieniu zakażonego o tym obowiązku wpisuje się do dokumentacji medycznej i potwierdza podpisem zakażonego. W przypadku, gdy pacjent odmawia podpisu, lekarz/felczer powinien odmowę tę odnotować w dokumentacji i podpisać własnoręcznie.

Stosownie do art. 14 ust. 2 pkt 2 ustawy o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta, lekarz mając wątpliwość, czy zakażony powiadomi o fakcie zakażenia swojego partnera/partnerów seksualnych, może sam zawiadomić te osoby, co nie będzie stanowiło naruszenia tajemnicy lekarskiej.

3. Lekarz lub felczer, który nie zgłosi właściwemu Państwowemu Inspektorowi Sanitarnemu stwierdzonego u pacjenta zakażenia HIV, zachorowania na AIDS lub zgonu takiego pacjenta w związku z tym zakażeniem – podlega karze grzywny.

4. Kierownik laboratorium wykonującego badania w kierunku biologicznych czynników chorobotwórczych, który nie zgłosi dodatniego wyniku badania w kierunku HIV – podlega karze grzywny.

Odpowiedzialność za czyny opisane w punktach 1–4 reguluje przepis art. 52 ustawy z 5.12.2008 r. o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi (Dz.U. z 2013 r. poz. 947).

Odpowiedzialność karna pacjenta

Zgodnie z art. 161 par. 1. kodeksu karnego, kto wiedząc, że jest zarażony wirusem HIV, naraża bezpośrednio inną osobę na takie zarażenie, podlega karze pozbawienia wolności do lat 3. O tym przepisie lekarz powinien informować każdego pacjenta nosiciela HIV, a fakt pouczenia odnotowywać w dokumentacji medycznej. Na podstawie art. 14 ust. 2 pkt 2 ustawy o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta lekarz ten może także sam zawiadomić małżonka pacjenta lub partnera seksualnego tego pacjenta, co nie będzie stanowiło naruszenia tajemnicy lekarskiej.

Żądanie przez pracodawców, podmioty lecznicze, poddania się przez lekarzy badaniu w kierunku HIV

W pełni podzielam pogląd A. Kijowskiego i K. Ślebzaka, że na gruncie aktualnych regulacji brak podstaw prawnych do przeprowadzenia obowiązkowych wstępnych badań lekarskich na okoliczność HIV u jakiejkolwiek grupy zawodowej, a jedynie Rekomendacja nr R (89)14 z 24.10.1989 r. w sprawie etycznych problemów zakażenia HIV w zakładach służby zdrowia wydana przez Komitet Ministrów Rady Europy nakłada na pracowników medycznych, nosicieli HIV, moralny obowiązek powstrzymania się od działań stwarzających ryzyko zakażenia pacjentów. Brak jednak podstaw do administracyjnego egzekwowania tego obowiązku przez kierownictwo podmiotów leczniczych.

Jeżeli pracodawca wymaga poddania się badaniu na obecność wirusa HIV grożąc odmową zawarcia umowy o pracę albo rozwiązaniem umowy o pracę, to może być – w ocenie autora – pociągnięty do odpowiedzialności karnej z art. 191 par. 1 kodeksu karnego, a uporczywie nagabując pracownika o wykonanie badań – na odpowiedzialność z art. 218 par. 1a kodeksu karnego. Takie zachowania pracodawcy mogą być zakwalifikowane jako mobbing i/lub jako działanie dyskryminujące w rozumieniu art. 18 par. 1 kodeksu pracy, o czym wypowiedział się Sąd Najwyższy w wyroku z 2.10.2012 r., a wcześniej problemem tym zajmował się również Trybunał Konstytucyjny (wyrok z 23.11.2009 r.) powołując się w jego uzasadnieniu na kodeks postępowania wobec HIV/AIDS w środowisku pracy wydany przez Międzynarodową Organizację Pracy. Także Europejski Trybunał Praw Człowieka w wyroku z 3.10.2013 r. orzekł, że np. zwolnienie z pracy (dotyczyło obywatela Grecji) z powodu stwierdzenia u pracownika zakażenia HIV jest dyskryminujące i narusza prawo do poszanowania życia rodzinnego i prywatnego.

Ochrona personelu medycznego w przypadku ekspozycji – pobranie krwi od pacjenta bez jego zgody, celem eliminacji/potwierdzenia możliwości zakażenia wirusem HIV

Zasadą jest, że badanie krwi na obecność HIV wymaga zgody pacjenta (art. 32 ust. 1 ustawy o zawodach lekarza i lekarza dentysty). Szczególny przypadek, wymagający analizy, może zachodzić w sytuacji, gdy personel medyczny miał kontakt z krwią pacjenta, co do którego istnieje uzasadnione podejrzenie, że może być nosicielem tego wirusa.

W ocenie autora, jeżeli podejrzenie nosicielstwa jest rzeczywiście uzasadnione, a pacjent odmawia zgody na badanie krwi w kierunku nosicielstwa albo z uwagi na swój stan nie może takiej zgody udzielić (pacjent nieprzytomny), zachodzi kolizja dwóch dóbr – godność i prawo do samostanowienia pacjenta, a prawo do ochrony życia osoby wykonującej zawód medyczny. Pobranie krwi celem potwierdzenia

lub wykluczenia nosicielstwa, co da możliwość niezwłocznego podjęcia adekwatnego do ryzyka zakażenia postępowania poekspozycyjnego albo jego zaniechania, jest podejmowane w celu ochrony życia osób zagrożonych w wyniku ekspozycji.

Trybunał Konstytucyjny trafnie wywiódł: „Nie można mówić o ochronie godności człowieka, jeśli nie zostały stworzone wystarczające podstawy do ochrony życia.” (wyrok z 27.01.2004 r. K 14/03, OTK-A 2004, nr 1, poz. 1), z czego można wyprowadzić wniosek, że w przypadku kolizji tych dwóch dóbr, dobrem znacząco ważniejszym jest życie człowieka, a zatem uznać można, że pobranie krwi mimo braku zgody pacjenta, w celu podjęcia działań zmierzających do ratowania życia członków personelu medycznego, jest działaniem w ramach stanu wyższej konieczności (art. 26 kodeksu karnego).

Oczywiście przeciwnicy takiego stanowiska mogą zarzucić, że postępowanie poekspozycyjne mogło być wdrożone „na wszelki wypadek”, bez pobierania i badania krwi pacjenta. Z takim stanowiskiem trudno się jednak zgodzić zważywszy na negatywne konsekwencje psychiczne i organiczne (ewentualne działania niepożądane farmakoterapii profilaktycznej) dla zdrowia osoby poddanej takiemu leczeniu poekspozycyjnemu bez uzasadnionej przyczyny.

Również dla ewentualnej odpowiedzialności cywilnej za naruszenie prawa pacjenta do odmowy poddania się badaniu decydujące znaczenie powinna mieć pobudka tego działania – ratowanie zdrowia i życia członka personelu medycznego. Szeroko na ten temat w publikacji W. Dubisa.

Źródła

1. Zielińska E, red. *Ustawa o zawodach lekarza i lekarza dentystry. Komentarz*. Warszawa 2008.
2. Kubicki L. *HIV/AIDS – odmowa leczenia i nieudzielenie pomocy medycznej*. Poznań 2001.
3. Stachowiak S. *Problemy karnoprosesowe związane z HIV/AIDS*. Poznań 2001.
4. Filar M, red. Krześ S, Marszałkowska-Krześ E, Zaborowski P. *Odpowiedzialność lekarzy i zakładów opieki zdrowotnej*. Warszawa 2004: s. 229 i nast.
5. Kijowski A, Ślebzak K. *HIV/AIDS w świetle prawa pracy i prawa socjalnego*. Poznań 2004.
6. Dubis W. [w:] Gniewek E, Machnikowski P, red. *Kodeks cywilny. Komentarz*. Warszawa 2013, s. 724, nb. 23, teza 15.

Podsumowanie

Przedstawienie wybranych zagadnień prawnych wskazuje na konieczność pilnej interwencji ustawodawcy i uregulowania procedur dotyczących postępowania z osobami żyjącymi z HIV (chorymi na AIDS), w szczególności w zakresie obowiązkowości (fakultatywności) badań, obowiązków informacyjnych, profilaktyki ciężarnych i ochrony płodu ludzkiego przed zakażeniem HIV.

Wybrane elementy rehabilitacji u osób żyjących z HIV

Witold Rongies

Wstęp

Zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia, **rehabilitacja** jest *kompleksowym i skoordynowanym stosowaniem środków medycznych, socjalnych, pedagogicznych i zawodowych w celu usprawnienia osób z naruszoną sprawnością organizmu do możliwie najwyższego poziomu*. Dokładniejszym, określeniem tej szybko rozwijającej się dziedziny medycznej wydaje się być jednak definicja, uznawanego za Ojca polskiej rehabilitacji, Profesora Wiktora Degi, który całym swym życiem zawodowym przekonywał, iż **rehabilitacja** jest *procesem prowadzenia człowieka, który ma naruszoną sprawność fizyczną lub umysłową na skutek wypadku, choroby lub wady wrodzonej przez leczenie, przystosowanie psychologiczne, zawodowe i socjalne, do uzyskania niezależności od innych osób w pełnieniu codziennych czynności życiowych oraz uzyskania zdolności do pracy w warunkach dostosowanych do kalektwa*. Rehabilitacja w swoim działaniu ukierunkowana jest przede wszystkim na skrócenie okresu niewydolności fizycznej i psychicznej, zaburzeń funkcjonalnych (różnego pochodzenia), profilaktykę oraz kompensację ubytków funkcji uszkodzonych narządów i układów organizmu ludzkiego. Rola i zakres jej udziału w terapii jest uzależniony przede wszystkim od etapu i rodzaju, a także rozmiaru choroby lub schorzenia.

Wskazania i zakres rehabilitacji

W ostatnich kilkudziesięciu latach, dzięki prowadzonym licznym pracom badawczym, wykazano nowe możliwości skutecznego oddziaływania rehabilitacji na organizm ludzki. Zwiększająca się liczba oraz doskonalenie jakości procedur fizjoterapeutycznych (stanowiących podstawę oddziaływania leczniczego w rehabilitacji), w oparciu o nowe zdobycze nauk biologicznych (zwłaszcza fizjologii i neurofizjologii), sprawiają, iż są one coraz skuteczniejsze. W Polsce dzięki temu, bardzo dynamicznie przebiegającemu procesowi sprzyjają założenia modelowe. Dzięki ich realizacji rehabilitacja lecznicza stanowi integralną część podstawowego leczenia, jest

nieodzownym elementem współczesnej terapii i odnosi się do wszystkich chorych i osób niepełnosprawnych, które go potrzebują.

Obecnie już bardzo liczna i stale rosnąca populacja osób zakażonych HIV, w tym osób po 55. roku życia, staje się nowym i trudnym wyzwaniem dla wszystkich specjalistów i terapeutów biorących udział w procesie rehabilitacji. Przyczyną są obserwowane liczne zaburzenia metabolizmu w większości układów fizjologicznych osób żyjących z HIV, w tym dotyczące szczególnie układu ruchu. Za podstawowy czynnik etiologiczny zmian w układzie ruchu uznaje się już samo zakażenie wirusem, powodujące wraz z upośledzeniem odporności również wiele istotnych zmian biochemicznych (patrz też podrozdz. 5 w rozdz. 4). Dziś wiadomo, iż obserwowane zaburzenia metaboliczne w obrębie kości, mięśni oraz stawów mają etiologię wieloczynnikową, w tym także przewlekłe leczenie antyretrowirusowe oraz częstsze występowanie, niż w populacji ludzi niezakażonych HIV, nikotynizmu, narkomani, alkoholizmu, niskiej aktywności fizycznej, hipogonadyzmu i stosowania niewłaściwej diety oraz współistnienie niskich wartości wskaźnika masy ciała tzw. BMI. Mając świadomość, że cART niekorzystnie wpływa na metabolizm składowych układu ruchu, to ze względu na jego zasadniczą rolę w procesie leczenia zakażenia HIV nie może ono podlegać żadnym modyfikacjom, nawet z punktu widzenia leczenia usprawniającego. Należy przy tym podkreślić, że mimo niekwestionowanych i systematycznych efektów leczenia osób zakażonych HIV, w ostatnich dekadach jest obserwowane osiąganie starszego wieku tej części populacji mimo stosunkowo szybszego starzenia się w osób HIV(+) w porównaniu z osobami niezakażonymi, co też należy uwzględnić w kwalifikacji do rehabilitacji. Dzięki skuteczności cART pacjenci zakażeni HIV dożywają obecnie realnej starości, a uznawany dotąd czas przeżycia przewidywany na około 35 lat od momentu postawienia diagnozy jako maksymalny nie jest już niczym niezwykłym. Mimo, że zapadalność na HIV/AIDS w ogólnej populacji wydaje się stabilizować, to wykrywanie nowych przypadków zachorowań wśród osób starszych obecnie jest coraz częstsze. Naukowcy przewidują, że liczba osób starszych z HIV/AIDS wzrośnie, szczególnie w ciągu najbliższych 10 lat, a w USA do roku 2015 ponad połowa wszystkich zakażonych osób tam żyjących osiągnie wiek powyżej 50. roku życia. W Polsce wśród zakażonych HIV dominują ludzie młodzi. Ale wiadomo również, że wśród leczonych ART około 16% zakażonych przekroczyło 50. rok życia. Dzięki szeroko stosowanej i dostępnej w Polsce cART oraz bardzo dobrej specjalistycznej opieki medycznej przewiduje się, że liczba osób zakażonych, przekraczających 50. rok życia będzie wzrastała z roku na rok. Biorąc po uwagę ten fakt, należy mieć świadomość, iż częstość występowania osteoporozy, choroby zwyrodnieniowej stawów lub zespołów wieloukładowych nawet u ludzi niezakażonych wzrasta z wiekiem. Szczególnie zależność ta obserwowana jest w żeńskiej części populacji. Koincydencja zakażenia HIV i procesu starzenia się, a więc dwóch zasadniczych czynników przyczynowych pojawienia się wymienionych wyżej chorób (stanów), stwarza nową perspektywę i jakość opieki zdrowotnej, w tym uwzględnienie i zaoferowanie racjonalnej rehabilitacji układu ruchu w grupie osób zakażonych HIV.

Szczególnie trudnym wyzwaniem dla służb medycznych wielu krajów staje się powoli wzrastająca ilościowo starzejąca się populacja osób zakażonych HIV, z nakładającymi się problemami zaburzeń metabolizmu kostnego. Zwraca się uwagę na wymiar ekonomiczny następstw nieleczonych i nierehabilitowanych osób z osteoporozą. Obie te procedury wymagają bowiem szczególnie dużych nakładów finansowych związanych nie tylko z bezpośrednim leczeniem, np. po złamaniu, ale także z koniecznością długiej rehabilitacji oraz kosztami opieki osoby dotkniętej niepełnosprawnością związaną z osteoporozą i jej skutkami. Oszacowano, że leczenie złamań osteoporotycznych już na początku XXI wieku kosztowało Europę około 32 mld euro. Oblicza się, na podstawie przewidywanych zmian demograficznych na tym kontynencie, że w roku 2050 bezpośrednie koszty leczenia następstw złamań niskoenergetycznych spowodowanych osteoporozą wzrosną do około 76,7 mld euro. Życiowe ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek złamania u kobiety na świecie wynosi 39,7%; w tym: złamania kręgosłupa – 15,6%, dalszej nasady kości promieniowej – 16,9%, a bliższego końca kości udowej (b.k.k.u.) – 17,5%. Zakłada się, że około 40–50% kobiet i około 25–33% mężczyzn dozna w swoim życiu jednego złamania osteoporotycznego. Częstość występowania złamań osteoporotycznych u kobiet i mężczyzn wzrasta wykładniczo wraz z wiekiem. Szczyt zagrożenia tego rodzaju złamaniami u kobiet przypada między 55. a 65. rokiem życia, a u mężczyzn – po 70. roku życia. Około 30% wszystkich złamań niskoenergetycznych w obrębie b.k.k.u. i 20% złamań w obrębie kręgosłupa występuje wśród mężczyzn. Możliwość złamania szyjki kości udowej u 50-letniego mężczyzny w pozostałym mu czasie życia oceniana jest na 17%. Obecnie na całym świecie stwierdza się ponad 14 tys. złamań niskoenergetycznych dziennie, bezpośrednio związanych z osteoporozą, które bardzo często charakteryzuje powikłany przebieg, ze śmiertelnością sięgającą 40%. Z najnowszych raportów przygotowywanych przez ekspertów WHO wynika również, że osteoporoza staje się coraz większym problemem zdrowotnym. W 2010 r. na całym świecie odnotowano około 6,3 mln złamań osteoporotycznych, podczas gdy w 1990 r. było ich tylko 1,7 mln [WHO, IOF]. Dane te wskazują na rosnące problemy zdrowotne, związane ze starzeniem się społeczeństwa, obejmujące zarówno kobiety, jak i mężczyzn, zwłaszcza w krajach zaawansowanych cywilizacyjnie, do których też należy Polska.

Wynikiem tego jest rozwój w ostatnich latach badań wskazujących na wzrastającą rolę zapobiegawczą rehabilitacji, podjętej odpowiednio wcześniej i profesjonalnie, zwiększenie liczby procedur fizjoterapeutycznych o coraz wyższej jakości, podnoszących ich wartość prewencji stosowanej w odniesieniu do układu ruchu i nie tylko. Również w Polsce coraz dynamiczniej rozwijają się procesy rehabilitacji profilaktycznej i leczniczej oparte na nowoczesnych założeniach modelowych. Spowodowało to, że np. rehabilitacja lecznicza jest integralną składową leczenia zasadniczego i nieodzownym elementem kompleksowej współczesnej terapii i winna obejmować wszystkich chorych, w tym również żyjących z HIV. Mała aktywność fizyczna oraz u części patologiczny styl życia (narkomania, alkoholizm, nikotynizm,

niewłaściwa dieta) w starzejącej się populacji osób zakażonych HIV powoduje też częstsze, w tej grupie osób występowanie zespołów sercowo-naczyniowych, co dzieje się mimo coraz doskonalszego systemu opieki kardiologicznej, a czego nie-uświadamianą i niedoszacowaną przyczyną wydaje się być nieustanny stres związany ze świadomością życia z nieuleczalnym zakażeniem. To wszystko sprawia, że wśród osób zakażonych HIV częściej zdarzają się udary mózgu lub zawał mięśnia sercowego, dotykając jeszcze stosunkowo młodych ludzi. I w tych przypadkach rola współczesnej rehabilitacji jest nie do przecenienia, czego pozytywnych przykładów dostarcza literatura fachowa.

Chorobami często współtowarzyszącymi, które występują zarówno w grupie osób zdrowych, jak i żyjących z HIV, a wymagającymi zalecenia i zastosowania rehabilitacji są: otyłość, insulinooporność, cukrzyca, polineuropatie, mielopatie, choroby demielinizacyjne, lipoatrofia, lipodystrofia, zapalenia stawów, a także niektóre rodzaje nowotworów czy depresje i inne stany zaburzeń psychicznych.

Postępowanie rehabilitacyjne u osób żyjących z HIV w niczym nie odbiega od zasad leczenia innych chorych. Tak jak u wszystkich osób wymagających tej terapii, również w odniesieniu do osób HIV(+) obowiązuje zasada indywidualizacji w zakresie rodzaju, liczby zabiegów oraz natężenia intensywności ćwiczeń leczniczych (kinezyterapia). W tym przypadku wymagana jest szczególnie ścisła współpraca rehabilitanta z lekarzem prowadzącym cART. Ze względu na bieżącą potrzebę modyfikacji metod czy programów rehabilitacyjnych, uwzględniającą poszczególne zaburzenia metaboliczne, rehabilitant powinien być integralną składową zespołu leczącego pacjenta zakażonego HIV. Jednocześnie rehabilitant winien brać czynny udział w programach i strategiach redukcji wszystkich następstw i powikłań, które mogą się wiązać z faktem zakażenia HIV.

Rehabilitacja np. ruchowa dostosowana indywidualnie do danego pacjenta może też pozytywnie wpływać na większość działań niepożądanych leczenia antyretrowirusowego. Likwidując lub ograniczając ich wymiar, można też u osób żyjących z HIV, podobnie jak w grupie innych chorych, skutecznie działać kardioprotekcyjnie, co poprawi ogólny metabolizm, a wtórnie także tkanki kostnej, gdyż odpowiednio dozowany ruch stymuluje osteoblasty, a dodatkowo stosując trening oporowy, zapobiega zanikom mięśniowym.

Trening fizyczny jako element fizjoterapii

Leczenie i fizjoterapia w formie treningu fizycznego u pacjentów zakażonych HIV i z lipodystrofią polekową jest sprawdzoną formą rehabilitacji, szczególnie u kobiet. Trening aerobowy jako czynnik rehabilitacji u osób z lipodystrofią jest zalecany przez wielu badaczy. Ćwiczenia te wpływają na cały organizm, a przede wszystkim na układ krwionośny, oddechowy i mięśniowy. Zwiększają one zdolność wykonywania i spektrum wysiłków submaksymalnych, poprawiając jednocześnie

zdolność maksymalnego pochłaniania tlenu (VO_{2max}). Z kolei trening wytrzymałościowy zwiększa zużycie kwasów tłuszczowych przez mięśnie (wzrasta dzięki temu znacznie zdolność do tlenowego metabolizmu substratów w mięśniach). U pacjentów zakażonych HIV z objawami lipodystrofii, zaliczanych do grupy podwyższonego ryzyka w zakresie obciążenia wysiłkiem fizycznym, intensywność treningów, np. aerobowych, które standardowo trwają 30–60 minut, musi być dostosowana do indywidualnych możliwości. Zaleca się indywidualizację intensywności ćwiczeń (np. ok. 30–70% obciążenia maksymalnego). Do aktywności zalecanych w tej grupie osób, poprawiających zdolność tlenowego metabolizmu substratów w mięśniach, zalicza się: bieg, szybki marsz, jazdę na rowerze, pływanie. Jednak winny być one realizowane według wskazań ustalonych przez rehabilitanta. Inną formą wysiłków fizycznych, jako terapii zalecanej osobom żyjącym z HIV, są ćwiczenia oporowe zawierające elementy wysiłku statycznego i dynamicznego. Polegają one na wykonywaniu serii powtórzeń określonych czynności wymagających pokonania pewnego oporu. Korzyści przy tym osiągane to: zwiększenie siły i masy mięśni, wytrzymałości kości oraz poprawa ogólnego metabolizmu. Poza tym ćwiczenia tego typu poprawiają wygląd zewnętrzny ciała, wytrzymałość ścięgien i więzadeł, redukują nadmierną ilość tkanki tłuszczowej, zwiększają masę mięśniową, obniżają stężenie cholesterolu (szczególnie frakcji LDL) w krwi, poprawiają tolerancję glukozy i wrażliwość na insulinę, a także są najlepszym sposobem na stopniową redukcję masy ciała. Zachęcanie do odpowiedniej aktywności fizycznej i jej zachowanie przez osoby zakażone HIV jest gwarancją utrzymania przez nich optymalnego dobrostanu zdrowia i jakości życia. Dlatego edukowanie na temat roli i wartości systematycznej aktywności fizycznej zarówno pacjentów, jak również rehabilitantów prowadzących z nimi leczenie usprawniające, powinno być stałym elementem strategii kompleksowej opieki zdrowotnej nad osobami żyjącymi z HIV.

Metodyczna i systematyczna rehabilitacja z wykorzystaniem specjalistycznych działań kinezyterapeutycznych oraz wybranych zabiegów fizykalnych okazała się korzystna i jest zalecana pacjentom żyjącym z HIV, cierpiącym na reaktywne (poinfekcyjne) zapalenia stawów.

Obecnie brak jest dowodów naukowych zabraniających stosowania rehabilitacji lub ograniczających wykorzystywanie jakiegokolwiek zabiegu fizykalnego u osoby zakażonej HIV. Podczas rehabilitacji osób żyjących z HIV obowiązuje zasada zachowania takich warunków bezpieczeństwa higieniczno-sanitarnego, jak podczas wykonywania wszystkich innych zabiegów terapeutycznych u pacjentów niezakażonych HIV. Ważne jest również uwzględnienie współistniejących chorób, mogących stanowić istotne przeciwwskazanie do aplikowania lub wymagających odpowiedniego dostosowania programów rehabilitacyjnych. Natomiast sam fakt zakażenia HIV nie stanowi przeciwwskazania do objęcia pacjenta rehabilitacją, ani też nie ogranicza doboru określonego zabiegu fizjoterapeutycznego.

Podsumowanie

Obserwowany wzrost zainteresowania rehabilitacją osób zakażonych HIV spowodowany jest głównie zjawiskiem starzenia się tej części populacji. Fizjologiczne procesy, które mu towarzyszą, manifestują się przede wszystkim w obrębie układu ruchu. Do najgroźniejszych należy zaliczyć sarkopenię odpowiedzialną za zmniejszenie siły i wytrzymałości mięśni szkieletowych oraz zaburzenia metabolizmu kości powodujące wzmożone ryzyko powstawania złamań (osteoporoza/osteopenia). Te niekorzystne zmiany o charakterze postępującym w obrębie dwóch podstawowych składowych narządu ruchu są powodem, między innymi, powstawania zmian zwyrodnieniowych w stawach (najczęstsza choroba wieku starszego odpowiedzialna za ograniczenia funkcjonalne kończyn górnych i dolnych). Uwzględniając nakładające się zmiany w metabolizmie, jakie obserwowane są w organizmie ludzkim na skutek samego zakażenia HIV, należy tych chorych zaliczyć do grupy podwyższonego ryzyka częstszego występowania dysfunkcji w obrębie narządu ruchu. Dodatkowym czynnikiem nasilającym to zagrożenie jest zwykle niehigieniczny tryb życia, jaki prowadzi, w dużej części, osoby zakażone HIV.

Obecnie brak jest dowodów naukowych zabraniających wykorzystywania jakichkolwiek zabiegów fizjoterapeutycznych z powodu zakażenia HIV. Podczas rehabilitacji osób żyjących z HIV obowiązuje zasada zachowania takich warunków bezpieczeństwa higieniczno-sanitarnego, jak podczas wykonywania wszystkich innych zabiegów terapeutycznych u pacjentów niezakażonych HIV.

Piśmiennictwo

1. Jagers JR, Dudgeon W, Blair SN, et al. A home-based exercise intervention to increase physical activity among people living with HIV: study design of a randomized clinical trial. *BMC Public Health* 2013; 13: 502.
2. Lohse N, Hansen AB, Pedersen G, et al. Survival in patients with HIV infection. *Ugeskr Laeger* 2007; 169(26): 2529–2532.
3. Mack KA, Ory MG. AIDS and older Americans at the end of the Twentieth Century. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 33(Suppl. 2): S68–S75.
4. Mocroft A, Vella S, Benfield TL, et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. *Lancet* 1998; 352(9142): 1725–1730.
5. O'Brien K, Nixon S, Glazier RH, et al. Aerobic exercise interventions for adults living with HIV/AIDS. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Aug 4; 8: CD001796. doi: 10.1002/14651858.CD001796.pub3.
6. O'Brien K, Nixon S, Glazier RH, et al. Progressive resistive exercise interventions for adults living with HIV/AIDS. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 18(4): CD004248.
7. Ofotokun I, Weitzmann MN. HIV-1 infection and antiretroviral therapies: risk factors for osteoporosis and bone fracture. *Curr Opin Endocrinol Diab Obes* 2010; 7(6): 523–529.

8. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338(13): 853–860.
9. Palella FJ Jr, Phair JP. Cardiovascular disease in HIV infection. *Curr Opin HIV AIDS* 2011; 6(4): 266–271.
10. Pullen SD, Chigbo NN, Nwigwe EC, et al. Physiotherapy intervention as a complementary treatment for people living with HIV/AIDS. *HIV AIDS* (Auckl). 2014; 2, 6: 99–107.
11. Pullen SD, Gilman K, Hunt K, et al. Physical therapy as adjunct treatment for people living with HIV/AIDS: an allied health perspective. *J Allied Health* 2014; 43(2): e11–e17.
12. Rongies W. *Ocena metabolizmu tkanki kostnej z wykorzystaniem densytometrii kości oraz markerów obrotu kostnego u osób zakażonych HIV*. Rozprawa habilitacyjna. Oficyna Wydawnicza Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Warszawa 2012.
13. Shahnazaryan K, Rongies W, Cholewińska G. Physiotherapy of patients with lipodystrophy associated with HAART. *HIV AIDS Rev* 2007; 6, 1: 20–22.
14. Vance DE, Fazeli PL, Grant JS, et al. The role of neuroplasticity and cognitive reserve in aging with HIV: recommendations for cognitive protection and rehabilitation. *J Neurosci Nurs* 2013; 45(5): 306–316.

Program leczenia antyretrowirusowego w Polsce

Beata Zawada

Wstęp

Podstawą prawną działań w zakresie zapobiegania HIV i zwalczania AIDS jest Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 15 lutego 2011 r. w sprawie Krajowego Programu Zapobiegania Zakażeniom HIV i Zwalczania AIDS (Dz.U. nr 44, poz. 227). Zgodnie z wyżej wymienionym rozporządzeniem Koordynator realizacji Programu (Krajowe Centrum do Spraw AIDS) we współpracy z podmiotami zobowiązanymi do realizacji Programu opracował Harmonogram realizacji Krajowego Programu Zapobiegania Zakażeniom HIV i Zwalczania AIDS na lata 2012–2016 (jest to piąta edycja). W Harmonogramie zostały określone:

- rodzaje zadań,
- grupy docelowe,
- podmioty odpowiedzialne za ich realizację,
- wskaźniki realizacji zadań.

Krajowy Program Zapobiegania Zakażeniom HIV i Zwalczania AIDS zakłada działania w pięciu obszarach:

- 1) zapobiegania zakażeniom HIV wśród ogółu społeczeństwa (polega w szczególności na: promocji zdrowego stylu życia w zakresie przeciwdziałania zakażeniom HIV, profilaktyce w zakresie HIV/AIDS, promowaniu odpowiedzialnych zachowań oraz dbaniu o zdrowie własne i partnerów, propagowaniu rzetelnych i aktualnych informacji w zakresie problematyki HIV/AIDS, minimalizowaniu czynników ryzyka);
- 2) zapobiegania zakażeniom HIV wśród osób o zwiększonym poziomie zachowań ryzykownych (polega w szczególności na: promocji zdrowego stylu życia w zakresie przeciwdziałania zakażeniom HIV, profilaktyce w zakresie HIV/AIDS, zmianie postaw i wspieraniu odpowiedzialnych zachowań oraz dbania o zdrowie własne i partnerów, minimalizowaniu czynników ryzyka);
- 3) wsparcia i opieki zdrowotnej dla osób zakażonych HIV i chorych na AIDS (polegają w szczególności na: przeciwdziałaniu stygmatyzacji i dyskryminacji osób zakażonych HIV, podtrzymywaniu i rozwijaniu motywacji oraz umiejętności niezbędnych do samodzielnego, aktywnego życia, organizo-

waniu w środowisku społecznym wsparcia, w tym ze strony organizacji porządowych i innych podmiotów, zapewnieniu powszechnego dostępu do diagnostyki w zakresie HIV/AIDS, zapewnieniu powszechnego dostępu do leczenia antyretrowirusowego prowadzonego i finansowanego na podstawie programu zdrowotnego ustalanego przez ministra właściwego do spraw zdrowia na zasadach określonych w przepisach o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, przeciwdziałaniu postępowi choroby, zapobieganiu skutkom choroby, zwiększeniu świadomości chorego w zakresie zdrowia i choroby);

- 4) współpracy międzynarodowej (polega w szczególności na: kształtowaniu polityki międzynarodowej w obszarze HIV/AIDS przez aktywny udział przedstawiciela Rzeczypospolitej Polskiej w działaniach organizacji międzynarodowych zajmujących się problematyką z zakresu HIV/AIDS, reprezentowaniu Rzeczypospolitej Polskiej w organizacjach międzynarodowych, które swoim działaniem obejmują HIV/AIDS, wymianie doświadczeń w zakresie najlepszych praktyk w oparciu o istniejącą wiedzę);
- 5) monitoringu (polega w szczególności na: systematycznym zbieraniu i analizie informacji na temat HIV/AIDS, zbieraniu i analizowaniu informacji dotyczących planowanych oraz realizowanych działań i zadań w zakresie HIV/AIDS, prowadzeniu informatycznej bazy danych)

Leczenie antyretrowirusowe w Polsce

Ujednolicone i zintegrowane leczenie ARV dla wszystkich regionów Polski jest prowadzone od 2001 r. w ramach Programu zdrowotnego Ministerstwa Zdrowia pt. *Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce*. Rok 2014 jest czternastym rokiem realizacji Programu zdrowotnego Ministerstwa Zdrowia, koordynowanym przez Krajowe Centrum ds. AIDS.

Programem leczenia antyretrowirusowego objęte są wszystkie osoby zakażone HIV i chore na AIDS spełniające kryteria medyczne, które są obywatelami Polski oraz inne osoby pod warunkiem, że podlegają obowiązkowi ubezpieczenia zdrowotnego w Polsce albo ubezpieczają się dobrowolnie (w Narodowym Funduszu Zdrowia, na podstawie pisemnego wniosku, pod warunkiem posiadania miejsca zamieszkania na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej), w tym również kobiety w ciąży zakażone HIV oraz noworodki urodzone przez matki zakażone HIV oraz osoby, które wymagają zastosowania leków antyretrowirusowych w ramach postępowania poekspozycyjnego po narażeniu na zakażenie HIV – ekspozycje pozazawodowe wypadkowe.

W przypadku ekspozycji zawodowych, zgodnie z Ustawą o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi z dnia 5.12.2008 r. (Art. 41, Ust. 5 – Dz.U. z 2008 r. nr 234, poz. 1570 z późn. zm.), to pracodawca lub zlecający pracę pokrywa koszty profilaktyki poekspozycyjnej, w tym oczywiście koszty leków antyretrowirusowych.

Cele główne i szczegółowe Programu leczenia ARV

- Zmniejszenie śmiertelności z powodu AIDS w populacji osób żyjących z HIV w Polsce.
- Zmniejszenie częstości zakażeń HIV w populacji Polaków.
- Zmniejszenie zakaźności osób żyjących z HIV/AIDS.
- Zwiększenie dostępności do leków antyretrowirusowych pacjentów zakażonych HIV w Polsce.
- Zapewnienie leków antyretrowirusowych niezbędnych w profilaktyce zakażeń wertykalnych (dziecka od matki) i prowadzenie indywidualnego kalendarza szczepień dla dzieci urodzonych przez matki HIV(+).
- Zapewnienie leków antyretrowirusowych na postępowanie poekspozycyjne na zakażenie HIV pozazawodowe wypadkowe.

Dla właściwego monitorowania terapii antyretrowirusowej pacjentów objętych Programem konieczne jest wykonywanie badania ilościowego oznaczania ładunku wirusowego HIV RNA, liczby limfocytów T CD4⁺ i CD8⁺ oraz jednorazowe oznaczenie HLA B*57.

Pozostałe testy diagnostyczne (tropizm CCR5 i oporność na leki ARV) są wykonywane zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, indywidualnymi dla danego pacjenta.

Procedura włączania pacjenta do Programu leczenia ARV

- Decyzję o rozpoczęciu leczenia antyretrowirusowego podejmuje lekarz klinicysta (na podstawie aktualnych Rekomendacji Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS) w sposób indywidualny, uwzględniający stan kliniczny pacjenta, liczbę limfocytów T CD4⁺ oraz poziom wirerii HIV, a także współistniejące zakażenia i choroby.
- Leczenie jest rozpoczynane po uzyskaniu świadomej, pisemnej zgody pacjenta (w imieniu dziecka do 18. roku życia zgodę podpisują rodzice lub opiekunowie prawni).
- Zgodnie z założeniami Programu leczenia ARV, pacjent ma prawo wyboru ośrodka/placówki medycznej, realizatora Programu na terenie całej Polski. Może również zmieniać ośrodek prowadzący w trakcie trwania terapii ARV na inny (migracje pacjentów związane z ich życiem osobistym i zawodowym).
- Przed rozpoczęciem terapii ARV klinicysta występuje do Centrum z wnioskiem o włączenie pacjenta do Programu. Wniosek zawiera także liczbę limfocytów T CD4⁺ i poziom wirerii – poza przypadkami, gdy pacjent w stanie ciężkim jest w trakcie diagnostyki. Zawiera on również proponowany schemat terapeutyczny.
- Zgoda na leczenie ARV jest wydawana przez Centrum na podstawie informacji uzyskanych od lekarza prowadzącego, że pacjent włączany jest ze wskazań życiowych lub informacji o bardzo niskiej liczbie limfocytów T CD4⁺ czy też

- o zakażeniach oportunistycznych, co jest równoznaczne ze wskazaniami życiowymi. Warunek ten nie dotyczy pacjentów pediatrycznych i kobiet ciężarnych.
- Na etapie planowania włączenia do terapii (lub zmian schematów) określonych leków (zawierających jako substancje czynną abakawir lub raltegravir) klinicysta zleca jako badania warunkujące także badanie nadwrażliwości – oznaczenie HLA B*57 oraz tropizmu CCR5.
 - W przypadku dzieci, kobiet w ciąży oraz w przypadku braku efektu terapeutycznego zlecane jest wykonanie genotypowania (w celu zdiagnozowania oporności).
 - Także na wniosek lekarza prowadzącego, Krajowe Centrum ds. AIDS wyraża zgodę na przeniesienia pacjentów do wybranego ośrodka/placówki medycznej, co związane jest z uzupełnieniem odpowiedniego wpisu w prowadzonej przez Centrum internetowej bazy monitorującej gospodarkę lekową. Po zmianie ośrodka terapia ARV jest kontynuowana bez zmian i weryfikowana w razie potrzeb. Przeniesienia dotyczą m.in. również pacjentów trafiających do lub opuszczających zakłady penitencjarne.
 - Jeżeli zachodzi taka konieczność pacjent włączany do terapii jest hospitalizowany, nie jest to jednak praktyka dotycząca wszystkich pacjentów dorosłych. Zwykle praktykuje się natomiast hospitalizację dzieci w pierwszych tygodniach leczenia.
 - Jeżeli pacjent trafia do leczenia ambulatoryjnego otrzymuje leki na około 1 do 2 miesięcy terapii – zgodnie z zaleceniami Światowej Organizacji Zdrowia (WHO).
 - Parametry laboratoryjne do monitorowania terapii badane są w zależności od wskazań klinicznych, zwykle nie rzadziej niż 2 razy w roku.
 - Pacjent (opiekun prawny) odbiera leki ARV w poradni/ośrodku referencyjnym, kwitując ten fakt własnoręcznym podpisem.

Według stanu w dniu 31 sierpnia 2014 r. leczeniem ARV było objętych 7590 pacjentów, w tym 111 dzieci (do 18. roku życia) zakażonych HIV i chorych na AIDS (według komputerowej bazy monitorującej). Liczba ta obejmuje również nowych pacjentów, którzy wymagali pilnego wprowadzenia do leczenia ze względu na pogarszający się stan kliniczny, zwykle ze wskazań życiowych – i nie byli leczeni ARV w ubiegłych latach.

Tabela 1. Liczba pacjentów objętych terapią ARV według sprawozdań realizatorów Programu leczenia ARV

Lp.	Data	Liczba pacjentów leczonych ARV	Roczny wzrost liczby pacjentów leczonych ARV w stosunku do roku poprzedzającego, liczony w procentach
1.	31 grudnia 2008 r.	3822	–
2.	31 grudnia 2009 r.	4434	16,01%
3.	31 grudnia 2010 r.	4897	10,44%
4.	31 grudnia 2011 r.	5606	14,47%
5.	31 grudnia 2012 r.	6297	12,33%
6.	31 grudnia 2013 r.	7110	12,91%

Realizatorzy Programu

Na podstawie art. 48 ust. 4 i w związku z ust. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2008 r. nr 164, poz. 1027, z późn. zm.) i po uzyskaniu upoważnienia Ministra Zdrowia, Krajowe Centrum ds. AIDS ogłosiło konkurs ofert na wybór realizatorów Programu Zdrowotnego Ministerstwa Zdrowia pt. *Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce na lata 2012–2016*. Do konkursu stanęły ośrodki referencyjne z 15 województw. Nie wpłynęła żadna oferta z województwa świętokrzyskiego.

Z wyłonionymi w konkursie jednostkami służby zdrowia – tzw. bezpośrednimi realizatorami Programu – Krajowe Centrum ds. AIDS zawarło stosowne umowy na prowadzenie terapii antyretrowirusowej.

Zgodnie z założeniami Programu i w ramach zawartych umów Centrum przekazuje do bezpośrednich realizatorów: leki antyretrowirusowe, testy diagnostyczne do wykrywania zakażenia HIV, specjalistyczne testy do monitorowania terapii ARV oraz szczepionki dla dzieci urodzonych przez matki HIV(+), średnio do kwoty 3500,00 PLN na jeden miesiąc w przeliczeniu na jednego pacjenta.

W 2014 r. Program jest realizowany w 21 szpitalach/placówkach medycznych, na bazie których działają ośrodki referencyjne leczące zakażonych HIV i chorych na AIDS w Polsce (umowy z realizatorami na lata 2012–2016):

- w 17 szpitalach/placówkach medycznych Program ARV jest realizowany w pełnym zakresie;
- 3 szpitale realizują Program ARV w zakresie postępowania poekspozycyjnego wypadkowego pozazawodowego (Lublin – dzieci, Toruń, Łańcut),
- Instytut Matki i Dziecka w Warszawie prowadzi badania przesiewowe w kierunku zakażenia HIV u kobiet ciężarnych oraz profilaktykę zakażeń wertykalnych HIV – podawania leków antyretrowirusowych kobiecie zakażonej HIV i noworodkowi.

Leczenie antyretrowirusowe jest również prowadzone w zakładach penitencjarnych (umowa z Centralnym Zarządem Służby Więziennej), jako kontynuacja leczenia pacjentów przed pobytem w zakładzie penitencjarnym lub nowych pacjentów wymagających włączenia do terapii HAART w trakcie odbywania kary pozbawienia wolności. Leczenie antyretrowirusowe w ośrodkach penitencjarnych jest konsultowane przez specjalistów w dziedzinie HIV/AIDS z ośrodków referencyjnych.

Tabela 2. Ośrodki referencyjne prowadzące terapię osób żyjących z HIV i chorych na AIDS według stanu na dzień 31 sierpnia 2014 r.

Lp.	Nazwa placówki Adres	Szpital/Placówki medyczne, na bazie których działają ośrodki referencyjne	Telefon Kliniki/ /Poradni
1.	Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii UM ul. Żurawia 14 15-540 Białystok	Uniwersytecki Szpital Kliniczny ul. M. Skłodowskiej-Curie 24a 15-276 Białystok	(85) 741-69-21, (85) 74-09-479
2.	Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii CM ul. św. Floriana 12 85-030 Bydgoszcz	Wojewódzki Szpital Obserwacyjno- -Zakaźny im. T. Browicza ul. św. Floriana 12 85-030 Bydgoszcz	(52) 32-55-605, (52) 32-55-600
3.	Poradnia Diagnostyki i Terapii AIDS ul. Zjednoczenia 10 41-500 Chorzów	Szpital Specjalistyczny ul. Zjednoczenia 10 41-500 Chorzów	(32) 34-99-341, (32) 34-99-350
4.	Klinika Chorób Zakaźnych GUM ul. Smoluchowskiego 18 80-214 Gdańsk	Pomorskie Centrum Chorób Zakaźnych i Gruźlicy ul. Smoluchowskiego 18 80-214 Gdańsk	(58) 341-28-87, (58) 341-40-41
5.	Oddział Kliniczny Klinik Gastroenterologii i Hepatologii oraz Chorób Zakaźnych ul. Śniadeckich 5 31-531 Kraków	Szpital Uniwersytecki w Krakowie ul. Kopernika 36 31-501 Kraków	(12) 42-47-340, (12) 42-47-380
6.	Klinika Chorób Zakaźnych UM ul. Staszica 16 20-081 Lublin	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 1 w Lublinie ul. Staszica 16 20-081 Lublin	(81) 532-39-35, (81) 532-50-43
7.	Oddział Chorób Zakaźnych Dziecięcych SPSzW im. J. Bożego ul. Biernackiego 9 20-089 Lublin	Samodzielny Publiczny Szpital Wojewódzki im. Jana Bożego w Lublinie ul. Biernackiego 9 20-089 Lublin	(81) 740-20-39, (81) 740-20-41, (81) 740-86-14, Porady dotyczą- ce tylko ekspozy- cji + k. ciężarne
8.	Oddział Chorób Zakaźnych Centrum Medycznego ul. Paderewskiego 5 37-100 Łańcut	Centrum Medyczne w Łańcutie Sp. z o.o. ul. Paderewskiego 5 37-100 Łańcut	(17) 224-02-56, (17) 224-01-00, (17) 225-23-02, Porady dotyczą- ce tylko ekspozy- ycji
9.	Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii UM ul. Kniaziewicza 1/5 91-347 Łódź	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Wł. Biegańskiego ul. Kniaziewicza 1/5 91-347 Łódź	(42) 251-61-24, (42) 251-60-50

10.	Oddział Chorób Zakaźnych Szpitala Wojewódzkiego ul. Kośnego 53 45-372 Opole	Szpital Wojewódzki w Opolu ul. Kośnego 53 45-372 Opole	(77) 44-33-100, (77) 44-33-110
11.	Oddział Chorób Zakaźnych ul. Władysława Jagiełły 1 14-100 Ostróda	Powiatowy Zespół Opieki Zdrowotnej w Ostródzie S.A. ul. Wł. Jagiełły 1 14-100 Ostróda	(89) 646-06-00, (89) 642-95-78
12.	Klinika Chorób Zakaźnych UM ul. Szwajcarska 3 61-285 Poznań	Wielospecjalistyczny Szpital Miejski im. Józefa Strusia z Zakładem Opiekuńczo- Lecznicznym SPZOZ ul. Szwajcarska 3 61-285 Poznań	(61) 87-39-000, (61) 873-93-76
13.	Klinika Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej UM ul. Szpitalna 27/33 65-572 Poznań	Szpital Kliniczny im. Karola Jonschera UM ul. Szpitalna 27/33 65-572 Poznań	(61) 849-13-62, (61) 847-29-60
14.	Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Tropikalnych i Nabytych Niedoborów Immunologicznych PUM ul. Arkońska 4 71-455 Szczecin	Samodzielny Publiczny Wojewódzki Szpital Zespolony ul. Arkońska 4 71-455 Szczecin	(91) 431-62-42, (91) 81-39-000
15.	Oddział Obserwacyjno-Zakaźny WSZ im. Ludwika Rydygiera ul. Krasińskiego 4/4a 87-100 Toruń	Wojewódzki Szpital Zespolony im. Ludwika Rydygiera ul. św. Józefa 53–59 87-100 Toruń	(56) 658-25-00, (56) 65-44-054 Porady dotyczą- ce tylko ekspozycji
16.	Poradnia Profilaktyczno-Lecznicza ul. Wolska 37 01-201 Warszawa	Wojewódzki Szpital Zakaźny ul. Wolska 37 01-201 Warszawa	(22) 33-58-102, (22) 33-58-101
17.	Klinika Chorób Zakaźnych Wiek Dziecięcego WUM w Warszawie ul. Wolska 37 01-201 Warszawa	Wojewódzki Szpital Zakaźny ul. Wolska 37 01-201 Warszawa	(22) 33-55-292, (22) 33-55-258
18.	Klinika Hepatologii i Nabytych Niedoborów Immunologicznych WUM w Warszawie ul. Wolska 37 01-201 Warszawa	Wojewódzki Szpital Zakaźny ul. Wolska 37 01-201 Warszawa	(22) 33-55-222, (22) 33-55-294
19.	Klinika Położnictwa i Ginekologii ul. Kasprzaka 17 01-211 Warszawa	Instytut Matki i Dziecka ul. Kasprzaka 17 01-211 Warszawa	(22) 32-77-044, (22) 32-77-111 Porady dotyczą- ce tylko k. cię- żarnych

20.	Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów Odpornościowych UM ul. Koszarowa 5 51-149 Wrocław oraz Samodzielna Pracownia Monitorowania Zakażeń u Osób Uzależnionych na bazie WCZ SPZOZ ul. Wszystkich Świętych 2 50-136 Wrocław	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. J. Gromkowskiego ul. Koszarowa 5 51-149 Wrocław	(71) 325-52-42, (71) 326-13-25
		Wrocławskie Centrum Zdrowia SPZOZ ul. Wszystkich Świętych 2 50-136 Wrocław	(71) 356-07-80
21.	Katedra i Klinika Pediatrii i Chorób Infekcyjnych UM ul. Bujwida 44 50-345 Wrocław	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 we Wrocławiu ul. Marii Curie-Skłodowskiej 58 50-369 Wrocław	(71) 770-31-51, (71) 770-31-58
22.	Poradnia Profilaktyczno-Lecznicza WCZ SPZOZ ul. Wszystkich Świętych 2 50-136 Wrocław	Wrocławskie Centrum Zdrowia SPZOZ ul. Podróżnicza 26/28 53-208 Wrocław	(71) 356-07-80, (71) 356-07-83
23.	Oddział Chorób Zakaźnych Szpitala Wojewódzkiego SPZOZ ul. Zyty 26 65-046 Zielona Góra	Szpital Wojewódzki SPZOZ im. Karola Marcinkowskiego w Zielonej Górze ul. Zyty 26 65-046 Zielona Góra	(68) 327-02-21, (68) 325-58-08

Punkty Konsultacyjno-Diagnostyczne – prowadzenie poradnictwa okołotestowego w zakresie HIV/AIDS

W Punktach Konsultacyjno-Diagnostycznych (PKD) testy w kierunku zakażenia HIV wykonywane są bez skierowania, bezpłatnie i również anonimowo.

Miasto	Nazwa	Adres	Godziny otwarcia*
Białystok	Punkt Konsultacyjno-Diagnostyczny przy Ośrodku Diagnostyczno-Badawczym Chorób Przenoszonych Drogą Płciową	ul. św. Rocha 3 (wejście od ulicy Stołecznej) 15-879 Białystok	poniedziałek, środa 15:00–17:00
Bydgoszcz	Punkt Konsultacyjno-Diagnostyczny przy Wojewódzkiej Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej	ul. Kujawska 4 85-031 Bydgoszcz	poniedziałek 15:00–19:00 czwartek 15:00–18:00
Chorzów	Punkt Konsultacyjno-Diagnostyczny przy Górnośląskim Stowarzyszeniu „Wspólnota”	ul. Zjednoczenia 10 41-500 Chorzów	poniedziałek, wtorek, czwartek 14:00–17:00 środa, piątek 15:00– –17:00
Częstochowa	Punkt Konsultacyjno-Diagnostyczny przy Stowarzyszeniu MONAR Poradni Profilaktyki, Leczenia i Terapii Uzależnień	ul. Wolności 44/19 42-200 Częstochowa	czwartek 17:00–20:00
Elk	Punkt Konsultacyjno-Diagnostyczny przy Poradni Dermatologiczno-Wenerologicznej Szpitala Wojskowego w Elku	ul. Kościuszki 30 (gabinet 204) 19-300 Elk	czwartek 15:00–17:00
Gdańsk	Punkt Konsultacyjno-Diagnostyczny przy NZOZ INVICTA	ul. Podwale Grodzkie 2 80-895 Gdańsk	poniedziałek, czwartek 17:00–21:00
Gorzów Wielkopolski	Punkt Konsultacyjno-Diagnostyczny przy Wojewódzkiej Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej	ul. Mickiewicza 12 b (pokój 24, parter) 66-400 Gorzów Wielkopolski	wtorek 15:00–18:00

* Godziny i dni pracy PKD są zmienne. Bieżące aktualizacje na www.aids.gov.pl.

Jelenia Góra	Punkt Konsultacyjno-Diagnostyczny przy Wojewódzkim Centrum Szpitalnym Kotliny Jeleniogórskiej	ul. Ogińskiego 6 58-506 Jelenia Góra	środa, piątek 15:00–19:00
Kielce	Punkt Konsultacyjno-Diagnostyczny przy Stowarzyszeniu „Nadzieja Rodzinie”	ul. Karczówkowska 36 25-711 Kielce	wtorek 16:00–19:00 czwartek 9:00–12:00
Koszalin	Punkt Konsultacyjno-Diagnostyczny przy Powiatowej Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej	ul. Zwycięstwa 136 (blok B, pokój 7, I piętro) 75-613 Koszalin	środa 15:00–17:30
Kraków	Punkt Konsultacyjno-Diagnostyczny przy NZOZ „Diagnostyka”	ul. Olszańska 5 (pokój 216 B, II piętro) 31-513 Kraków	środa 12:00–17:00 + dodatkowe dyżury w wybrane poniedziałki 12:00–17:00
Lublin	Punkt Konsultacyjno-Diagnostyczny przy Punkcie Pobrań Samodzielnego Publicznego Szpitala Wojewódzkiego im. Jana Bożego	ul. Biernackiego 9 20-089 Lublin	wtorek, czwartek 16:00–18:30
Łódź	Punkt Konsultacyjno-Diagnostyczny przy Poradni Nabytych Niedoborów Odporności WSS im. dr. Wł. Biegańskiego	ul. Kniaziewicza 1/5 (parter, osobne wejście z ulicy) 91-347 Łódź	poniedziałek, czwartek 15:30–18:00
Olsztyn	Punkt Konsultacyjno-Diagnostyczny przy Wojewódzkiej Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej	ul. Żołnierska 16 (pokój 15, parter) 10-516 Olsztyn	wtorek, czwartek 15:00–18:00
Opole	Punkt Konsultacyjno-Diagnostyczny przy Poradni Przedmałżeńskiej i Rodzinnej	ul. Damrota 6 (pokój 4, 5, parter) 45-064 Opole	środa 16:00–19:00
Płock	Punkt Konsultacyjno-Diagnostyczny przy Oddziale Obserwacyjno-Zakaźnym Wojewódzkiego Szpitala Zespólnego	ul. Medyczna 19 09-400 Płock	czwartek 15:00–18:00
Poznań	Punkt Konsultacyjno-Diagnostyczny przy Oddziale Zakaźnym Wielospecjalistycznego Szpitala Miejskiego	ul. Szwajcarska 3 (pok. 4.04, 5.10) 61-285 Poznań	poniedziałek, czwartek 16:00–19:00
Rzeszów	Punkt Konsultacyjno-Diagnostyczny przy NZOZ Centrum Medyczne „Medyk”	ul. Podkarpacka 1 35-082 Rzeszów	czwartek 16:00–19:00
Słupsk	Punkt Konsultacyjno-Diagnostyczny przy Laboratorium Analitycznym „Medica-Lab”	ul. Tuwima 23 76-200 Słupsk	wtorek, czwartek 15:00–18:00 ostatni piątek miesiąca 7:00–15:00

Szczecin	Punkt Konsultacyjno-Diagnostyczny przy Granicznej Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej	ul. Wojska Polskiego 160 (parter od podwórza) 70-490 Szczecin	poniedziałek, środa 15:15– 19:15 piątek 15:15– 17:15
Tarnów	Punkt Konsultacyjno-Diagnostyczny przy „Laboratorium Diagnostyka” w Tarnowie	ul. Mostowa 4a (II piętro) 33-100 Tarnów	wybrane poniedziałki 11:00–17:00
Toruń	Punkt Konsultacyjno-Diagnostyczny przy Wojewódzkim Ośrodku Terapii Uzależnień i Współzależnienia	ul. Szosa Bydgoska 1 87-100 Toruń	wtorek 15:00–18:00 piątek 14:00–18:00
Wałbrzych	Punkt Konsultacyjno-Diagnostyczny przy Oddziale Chorób Zakaźnych Szpitala im. dra A. Sokołowskiego	ul. Batorego 4 (wejście od strony Poradni Chorób Zakaźnych) 58-300 Wałbrzych	środa 15:00–18:00
Warszawa	Punkt Konsultacyjno-Diagnostyczny przy Laboratorium Analiz Lekarskich IZIS	ul. Chmielna 4 00-117 Warszawa	poniedziałek–czwartek 15:30–18.30 piątek 12:00–15:00
	Punkt Konsultacyjno-Diagnostyczny przy Wojewódzkiej Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej	ul. Nowogrodzka 82, wejście B (II piętro) 02-018 Warszawa	poniedziałek–piątek 16:00–20:00
	Punkt Konsultacyjno-Diagnostyczny przy Wojewódzkiej Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej	ul. Żelazna 79 00-875 Warszawa	poniedziałek–piątek 16:00–19:00
	Punkt Konsultacyjno-Diagnostyczny przy Specjalistycznej Przychodni Internistycznej	ul. Jagiellońska 34 (pok. 103 i 105, I piętro) 03-719 Warszawa	poniedziałek 16:30–18:30 czwartek 16:00–19:00
Wrocław	Punkt Konsultacyjno-Diagnostyczny przy Lekarskiej Przychodni Specjalistycznej TRR NZOZ	ul. Podwale 74 (oficyna 23) 50-449 Wrocław	poniedziałek, czwartek 9:00–13:00
	Punkt Konsultacyjno-Diagnostyczny Samodzielnej Pracowni Monitorowania Zakażeń u Osób Uzależnionych Katedry Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów Odporności UM na bazie Wrocławskiego Centrum Zdrowia SPZOZ	ul. Wszystkich Świętych 2 (boczna ul. św. Mikołaja) 50-136 Wrocław	poniedziałek–piątek 16:00–20:00
Zgorzelec	Punkt Konsultacyjno-Diagnostyczny przy Wielospecjalistycznym Szpitalu SPZOZ	ul. Lubańska 11/12 59-900 Zgorzelec	wtorek 12:30–14:30
Zielona Góra	Punkt Konsultacyjno-Diagnostyczny przy ALDEMED Centrum Medyczne	ul. Niepodległości 1 (pok. 110, I piętro) 65-048 Zielona Góra	czwartek 16:30–19:30

Nota o Redaktorach



Prof. dr hab. n. med. **Andrzej Gładysz**

Emerytowany profesor zwyczajny, były Kierownik Katedry i Kliniki Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów Odpornościowych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Wieloletni Konsultant Wojewódzki, a w latach 1993–2005 Konsultant Krajowy w dziedzinie chorób zakaźnych. Dziekan Wydziału Pielęgniarskiego Akademii Medycznej we Wrocławiu w latach 1987–1993. Współzałożyciel i pierwszy Prezes Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS (dwie kadencje). Wieloletni członek Centralnej Komisji ds. Stopni i Tytułów. Autor i współautor kilkuset publikacji naukowych, ekspertyz i doniesień zjazdowych. Redaktor i współredaktor kilkunastu monografii i podręczników oraz czasopism naukowych z zakresu nauk medycznych. Członek Rady Naukowej Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. Ludwika Hirszfelda PAN we Wrocławiu.



Prof. dr hab. n. med. **Brygida Knysz**

Kierownik Katedry i Kliniki Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów Odpornościowych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Prezes Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS. Współredaktor monografii i podręczników nt. HIV/AIDS oraz Zaleceń Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS „Zasady opieki nad osobami zakażonymi HIV”. Przewodnicząca Zespołu ds. realizacji Krajowego Programu Zapobiegania Zakażeniom HIV i Zwalczania AIDS w województwie dolnośląskim. Autor i współautor kilkudziesięciu publikacji naukowych oraz współredaktor monografii nt. HIV. Koordynator i współkoordynator międzynarodowych projektów badawczych z dziedziny HIV/AIDS.

Nota o Autorach

Dr n. med. **Marcin Czarnecki**

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów Odpornościowych Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

Lek. med. **Katarzyna Fleischer-Stępniewska**

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów Odpornościowych Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

Dr n. med. **Jacek Gąsiorowski**

Katedra Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów Odpornościowych Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu; Samodzielna Pracownia Monitorowania Zakażeń u Osób Uzależnionych.

Prof. dr hab. n. med. **Andrzej Gładysz**

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu – emerytowany profesor zwyczajny.

Dr hab. n. med. **Małgorzata Inglot**

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów Odpornościowych Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

Prof. dr hab. n. med. **Brygida Knysz**

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów Odpornościowych Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

Prof. dr hab. n. med. **Tomasz Konopka**

Katedra i Zakład Periodontologii Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

Mgr n. prawnych **Sławomir Krześ**

Izba Adwokacka we Wrocławiu.

Dr n. med. **Wiesława Kwiatkowska**

Wrovasc – Zintegrowane Centrum Medycyny Sercowo-Naczyniowej. Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu, Ośrodek Badawczo-Rozwojowy.

Dr n. med. **Magdalena Leszczyszyn-Pynka**

Klinika Chorób Zakaźnych, Tropikalnych i Nabytych Niedoborów Immunologicznych Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie.

Dr n. farm. **Łukasz Łapiński**

Ośrodek Profilaktyczno-Lecniczy Chorób Zakaźnych i Terapii Uzależnień Wrocławskiego Centrum Zdrowia SPZOZ; Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

Prof. dr hab. n. med. **Magdalena Marczyńska**

Klinika Chorób Zakaźnych Wieku Dziecięcego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie.

Prof. dr hab. nauk prawnych **Elwira Marszałkowska-Krześ**

Zakład Postępowania Cywilnego Instytutu Prawa Cywilnego Wydziału Prawa, Administracji i Ekonomii Uniwersytetu Wrocławskiego.

Lek. med. **Elżbieta Mularska**

Szpital Specjalistyczny. Poradnia Diagnostyki i Terapii AIDS. Oddział Obserwacyjno-Zakaźny, Hepatologii Zakaźnej i Nabytych Niedoborów Odporności, Kliniczny, Chorzów.

Dr hab. n. med. **Anita Olczak**

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu.

Dr hab. n. med. **Milosz Parczewski**

Klinika Chorób Zakaźnych, Tropikalnych i Nabytych Niedoborów Immunologicznych Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie.

Dr hab. n. med. **Wojciech Polak**

Department of Surgery, Section Hepatobiliary and Transplant Surgery Erasmus MC, University Medical Center Rotterdam, Rotterdam, Holandia.

Dr hab. n. med. **Witold Rongies**

Zakład Rehabilitacji, Oddział Fizjoterapii II Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Dr n. med. **Dorota Rogowska-Szadkowska**

Zakład Medycyny Rodzinnej i Pielęgniarstwa Środowiskowego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Dr n. med. **Weronika Rymer**

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów Odpornościowych Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

Lek. med. **Bartosz Szetela**

Katedra Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów Odpornościowych Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu; Samodzielna Pracownia Monitorowania Zakażeń u Osób Uzależnionych.

Dr n. med. **Aleksandra Szymczak**

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów Odpornościowych Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

Dr n. med. **Maria Wesolowska**

Katedra i Zakład Biologii i Parazytologii Lekarskiej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

Lek. med. **Beata Zawada**

Krajowe Centrum ds. AIDS.

Dr n. biol. **Małgorzata Zalewska**

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów Odpornościowych Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Laboratorium Naukowe. Pracownia Badań Molekularnych.

Lek. med. **Anna Zubkiewicz-Zarębska**

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów Odpornościowych Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

Dynamika rozwoju epidemii HIV zmienia się w różnych regionach świata. Liczba nowo rozpoznanych zakażeń w krajach zachodnich zmniejsza się, natomiast znaczący wzrost obserwowany jest na obszarach Środkowego Wschodu, Europy Wschodniej, Azji Centralnej i Afryki Północnej. Również w Polsce liczba świeżych zakażeń, wykrywanych w ostatnich kilku latach wzrosła. W 2013 r. w naszym kraju liczba nowych zakażeń HIV przekroczyła 1000 i dotyczyła głównie mężczyzn, w większości młodych.

Przy stale wzrastającej liczbie osób żyjących z HIV, mając, przy tym, na uwadze ich wiek (są to na ogół ludzie młodzi i bardzo młodzi i, coraz częściej, również starsi) i ich wymagania, a w najgorszym razie oczekiwania, aby ich aktywność życiowa oraz zawodowa i związana z tym jakość życia nie zostały ograniczone przez zakażenie HIV, dla, szczególnie, lekarzy pierwszego kontaktu priorytetem stać się musi rzeczywista znajomość zarówno potencjalnych skutków, np. ryzykownych zachowań, jak i umiejętność pokierowania pacjentem, gdy wymaga określonej diagnostyki czy terapii. Do tych właśnie i wszystkich pozostałych PT Lekarzy adresowana jest niniejsza monografia, która jest nie tylko źródłem aktualnej i sprawdzonej wiedzy, ale spełnić ma też rolę przewodnika w codziennej pracy zawodowej.

Przyszłość walki z pandemią HIV/AIDS winna toczyć się dwutorowo, tj.: hamować najskuteczniej i kompleksowo-farmakologicznie jej postęp, w tym wprowadzając nowe formy terapii, i jednocześnie, a może przede wszystkim, chronić osoby zagrożone przed nabyciem infekcji i to nie tylko przez intensyfikację prac nad farmakoprofilaktyką oraz szczepionkami, ale również, głównie edukując, wskazując największe zagrożenia, jakimi są wszelkie ryzykowne zachowania, w tym seks bez zabezpieczenia.

Opracowanie zostało tak pomyślane i skonstruowane, aby nie dotyczyło tylko zagadnień medycznych, ale również uwzględniało najistotniejsze aspekty prawne, które zaczynają nabierać coraz większego znaczenia we współczesnym życiu.

Autorami monografii są praktykujący klinicyści i prawnicy, będący jednocześnie naukowcami i nauczycielami akademickimi, którzy dzielą się z PT Czytelnikami, nie tylko swym doświadczeniem praktycznym, ale również wiedzą merytoryczną i umiejętnościami edukacyjnymi.

Redaktorzy

prof. dr hab. Andrzej Gładysz
prof. dr hab. Brygida Knysz