

## Rozdział 9. Zespół nabytego upośledzenia odporności (AIDS)

(Krzysztof Korzeniewski)

Zespół nabytego upośledzenia odporności (*Acquired Immunodeficiency Syndrome*) jest wywoływany przez wirus HIV (*Human Immunodeficiency Virus*), który wykazuje powinowactwo do komórek układu odpornościowego, zwłaszcza do limfocytów T pomocniczych (T helper) mających na błonie komórkowej cząsteczkę CD4, jak również do monocytów i komórek nabłonkowych Langerhansa. Wirus namnaża się w ww. komórkach oraz je niszczy, co prowadzi do stopniowego upośledzenia odporności komórkowej, a w konsekwencji do zespołu nabytego upośledzenia odporności, charakteryzującego się występowaniem wielu zakażeń oportunistycznych oraz nowotworów. AIDS nie jest samodzielną jednostką chorobową. Stanowi zespół objawów wielu chorób pojawiających się w wyniku upośledzenia odporności. Jest końcowym stadium zakażenia HIV, występującym zazwyczaj po wielu latach trwania infekcji.

Drugi przenoszenia wirusa HIV są następujące:

- seksualna (kontakty homo-, bi- i heteroseksualne),
- krwiopochodna:
  - transfuzje krwi i preparatów krwiopochodnych,
  - stosowanie zanieczyszczonych igieł i strzykawek,
  - kontakt z zakażoną krwią w warunkach zawodowych (personel medyczny),
- wertykalna (przez łożysko chorej matki na płód),
- z mlekiem zakażonej matki (karmienie piersią),
- przez sztuczne zapłodnienie (nasienie od zakażonego mężczyzny),
- przez przeszczepy narządowe.

AIDS nie jest chorobą transmisyjną, tj. nie jest przenoszona przez owady.

HIV należy do rodzaju *Retroviridae*. Zidentyfikowano dwie jego postaci (HIV-1 i HIV-2) oraz liczne szczepy. Zakażenie HIV, często bezobjawowe w początkowym okresie (wykrywane na tym etapie laboratoryjnie przez stwierdzenie antygeny wirusa HIV lub przeciwciał anti-HIV) może na wiele lat wyprzedzać pojawienie się zmian klinicznych choroby. Po kilku tygodniach od zakażenia, fazie wiremii mogą towarzyszyć objawy grypopodobne. Po nich następuje okres bezobjawowego nosicielstwa, którego długość zależy od stanu układu odpornościowego zakażonej osoby (od kilku do kilkunastu lat). W wyniku jego stopniowego uszkodzenia dochodzi do zmniejszenia się liczby limfocytów CD4, zwiększenia populacji wirusa HIV i pojawienia się pełnoobjawowego AIDS.

### Epidemiologia

AIDS jest chorobą kosmopolityczną występującą na całym świecie. Pierwsze przypadki choroby wykryto na początku lat 80. XX wieku. Zakażenie HIV/AIDS szczególnie szybko szerzyło się na kontynencie afrykańskim, głównie z powodu zafobania tamtejszej służby zdrowia oraz braku środków finansowych na profilaktykę

choroby, a także na wykrywanie i izolowanie chorych i nosicieli. Dekadę później pandemia HIV/AIDS ogarnęła Azję Południowo-Wschodnią. Od tego czasu zakażenia HIV zarejestrowano w ponad 100 krajach świata. W pierwszych latach pandemii dominowały zakażenia wśród homo- i biseksualistów. Osoby te stanowią w dalszym ciągu największą grupę zakażonych HIV w Ameryce Północnej, Europie Zachodniej i Australii. Łącznie w Ameryce Północnej do końca 2005 roku zanotowano 1,3 mln przypadków zakażenia HIV (w tym w USA 1,2 mln), w Europie Zachodniej i Środkowej 720 tysięcy, w Ameryce Południowej 1,6 mln oraz w Australii i Oceanii 78 tysięcy. Niekwestionowanym liderem pod względem liczby zakażeń wirusem HIV jest bez wątpienia Afryka Subsaharyjska, gdzie żyje obecnie 24,5 mln zakażonych HIV oraz chorych na AIDS (64% wszystkich żyjących z wirusem HIV na świecie). Na kontynencie afrykańskim zakażenia szerzą się głównie drogą kontaktów heteroseksualnych. Przyczyną jest ogromny promiskuityzm, a główne źródło zakażenia stanowią prostytutki. W niektórych miastach Czarnego Łądu ponad 30% prostytutek jest HIV-dodatnich. W samym 2005 roku w Afryce Subsaharyjskiej stwierdzono 2,7 mln nowych zachorowań oraz 2,0 mln zgonów z powodu AIDS. Największe rozprzestrzenienie się zakażenia wirusem HIV ma miejsce w Botswanie (24,1% populacji w wieku 15-49 lat), Lesotho (23,2%) i Republice Południowej Afryki (18,8%). RPA jest w chwili obecnej światowym liderem według statystyk UNAIDS. Liczbę zakażonych HIV w tym kraju szacuje się na 5,5 mln ludzi. Drugim po Afryce regionem szybkiego wzrostu zakażeń HIV są kraje Azji Południowo-Wschodniej i Południowej. Liczbę zakażonych HIV oraz chorych na AIDS szacuje się tam na 7,6 mln ludzi, z czego w samych Indiach 5,2 mln. Obecnie rejonem charakteryzującym się gwałtownym wzrostem zakażeń HIV i zachorowań na AIDS są również kraje byłego Związku Radzieckiego gdzie żyje 1,5 mln zakażonych (20-krotny wzrost w ciągu ostatniej dekady). Najwięcej zakażeń stwierdza się w Rosji (940 tysięcy) i na Ukrainie (410 tysięcy). Z danych szacunkowych Banku Światowego wynika, że w 2020 r. w Rosji będzie żyło około 5 milionów ludzi zakażonych wirusem HIV.

W Polsce pierwsze przypadki zakażenia HIV zostały wykryte w 1985 roku. Do końca września 2005 roku wśród populacji naszego kraju stwierdzono 9659 osób zakażonych HIV (co najmniej 5268 zakażonych w związku z używaniem narkotyków), w tym 1674 zachorowania na AIDS, z czego 779 osób zmarło. UNAIDS liczbę zakażonych HIV w Polsce szacuje na około 25 tysięcy osób.

Według The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS do końca 2005 r. na świecie żyło około 38,6 mln (33,4 – 46,0 mln) ludzi zakażonych wirusem HIV oraz chorujących na AIDS. W 2005 r. przybyło 4,1 mln nowych zakażeń, z powodu AIDS zmarło 2,8 mln osób (od początku lat 80. zmarło 25 mln ludzi). W związku z powszechnym występowaniem tej choroby, ryzyko zakażenia nie jest uwarunkowane położeniem geograficznym, lecz takimi czynnikami ryzyka jak przygodne kontakty seksualne, transfuzje nie przebadanej na obecność wirusa HIV krwi oraz dożylnie przyjmowanie środków farmakologicznych, zazwyczaj narkotycznych.

### Obraz kliniczny

W 1992 r. Centrum Kontroli Chorób (Centers for Disease Control and Prevention - CDC) w Atlancie (USA) wprowadziło klasyfikację objawów występujących w przebiegu zakażenia HIV oraz kryteria AIDS (obowiązuje od 1993 r.). System klasyfikacji obejmuje kryteria kliniczne (A, B i C) oraz laboratoryjne (1, 2 i 3).

Tab. 1. Klasyfikacja objawów w przebiegu zakażenia HIV oraz kryteria rozpoznawania AIDS według CDC

Kryteria immunologiczne	Kryteria kliniczne		
Liczba limfocytów CD4+	A bezobjawowa, ostra (pierwotna) infekcja HIV lub przetrwała, uogólniona limfadenopatia	B choroba objawowa, stany nie należące do A lub C	C choroby wskaźnikowe AIDS
> 500 / mm <sup>3</sup>	A1	B1	C1
200-499 / mm <sup>3</sup>	A2	B2	C2
< 200 / mm <sup>3</sup>	A3	B3	C3

W Europie podstawę rozpoznania AIDS stanowi wyłącznie kategoria kliniczna C (stadia C1, C2, C3), a więc występowanie chorób wskaźnikowych.

W Stanach Zjednoczonych AIDS jest rozpoznawany również na podstawie kryterium immunologicznego (liczba limfocytów CD4+ <200/mm<sup>3</sup>) bez względu na objawy kliniczne (A3, B3).

### Kategoria kliniczna A

Do kategorii klinicznej A zalicza się zmiany występujące u dorosłych i młodzieży powyżej 13. roku życia z potwierdzonym zakażeniem HIV, u których wykluczono zakażenia zaliczane do kategorii B i C. Należą do nich:

- ostra (pierwotna) infekcja HIV (ostra choroba retrowirusowa) z towarzyszącymi objawami chorobowymi lub ostra infekcja HIV w wywiadzie - po kilku, kilkunastu tygodniach od zakażenia występują objawy przypominające mononukleozę zakaźną (utrzymują się około 1. tygodnia): gorączka, złe samopoczucie, wzmożona potliwość, bóle mięśni, limfadenopatia, wymioty, światłowstręt. Po upływie tygodnia pojawia się wysypka plamista lub plamisto-grudkowa zlokalizowana na tułowiu, twarzy i kończynach, utrzymująca się przez kilka dni. Ta tzw. ostra choroba retrowirusowa może mieć również przebieg bezobjawowy. Ponieważ objawy chorobowe mają charakter nieswoisty, zakażenie HIV nie zawsze jest rozpoznawane. Dodatkowym utrudnieniem właściwego rozpoznania na tym etapie jest tzw. okienko serologiczne, czyli brak przeciwciał anti-HIV lub ich obecność w niewykrywalnych ilościach.

- przetrwała, uogólniona limfadenopatia – może wystąpić już w okresie ostrej choroby retrowirusowej, częściej w kilka miesięcy od zakażenia po ustąpieniu objawów ostrej wirerii. Kryterium rozpoznania stanowi powiększenie węzłów chłonnych (średnica > 1 cm) co najmniej w dwóch okolicach (poza pachwinami) oraz utrzymywanie się tych objawów przez ponad 3 miesiące. Z reguły powiększeniu ulegają węzły pachowe, karkowe, zauszne, w zgięciach łokciowych; są niebolesne, nie zrastają się ze sobą, ani z otoczeniem.
- bezobjawowe zakażenie HIV - o zakażeniu świadczy jedynie obecność wirusa HIV (pacjenci HIV-dodatni) bez objawów klinicznych choroby.

### Kategoria kliniczna B

Do kategorii B klinicznej zalicza się zmiany występujące u dorosłych i młodzieży powyżej 13 rż. zakażonych HIV, które nie są zaliczane do kategorii A lub C. Należą do nich:

- objawy ogólne, jeśli nie mogą zostać przypisane żadnej określonej chorobie i utrzymują się przynajmniej przez 1 miesiąc, jak gorączka > 38,5°C lub biegunka,
- choroby zapalne miednicy, szczególnie gdy powikłane są ropniami jajników lub jajowodów (jako powikłanie chorób przenoszonych drogą płciową),
- bakteryjna angiomatoza,
- drożdżycy gardła i krtani (odmiany nietypowe: rumieniowo-zanikowa oraz przerostowa),
- drożdżycy sromu i pochwy (nawracająca, nie reagująca na leczenie),
- dysplazja lub rak szyjki macicy *in situ*,
- nawracający półpasiec (zajmujący ponad 2 dermatomy, więcej niż 2 epizody),
- idiopatyczna czerwienica trombocytopeniczna,
- listerioza,
- leukoplakia włochata jamy ustnej,
- rozległe zakażenia wirusem brodawczaka (HPV),
- neuropatie obwodowe,
- inne choroby, które nie definiują AIDS, przypisywane infekcji HIV i wskazujące na znaczne upośledzenie odporności komórkowej, np. bakteryjne, wirusowe, grzybicze, alergiczne lub pasożytnicze choroby skóry:
  - ropne zapalenie mieszków włosowych, liszajec,
  - grzybice skóry gładkiej, łupież pstry,
  - wyprysk łojotokowy skóry gładkiej;
  - mięczak zakaźny: na twarzy, w okolicy odbytu i narządów płciowych,
  - brodawki zwykłe: na twarzy, w jamie ustnej i w okolicy odbytu,
  - opryszczka zwykła utrzymująca się przewlekłe w okolicy ust, odbytu i narządów płciowych,
  - trądzik,
  - wyprysk atopowy,

- łuszczyca o ciężkim przebiegu, słabą odpowiedzią na leczenie i ujemnym wywiadem rodzinnym,
- świerzb norweski: nietypowa lokalizacja zmian, np. na uszach,
- uogólniony świąd skóry.

### Kategoria kliniczna C

Do kategorii klinicznej C zalicza się zmiany występujące u dorosłych i młodzieży powyżej 13 rż. zakażonych HIV, które należą do chorób wskaźnikowych AIDS:

Grupa A – zakażenia oportunistyczne:

- bakteryjne, powtarzające się zapalenie płuc (2 lub więcej epizodów w ciągu 12 miesięcy), posocznica salmonelozowa, nawracająca,
- gruźlica płucna lub pozapłucna (*Mycobacterium tuberculosis*),
- zakażenia innymi mykobakteriami,
- drożdżycza przełyku,
- drożdżycza oskrzeli, tchawicy lub płuc,
- zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis carinii*,
- histoplazmoza (pozapłucna lub rozsiana),
- kokcydiodomykoza (pozapłucna lub rozsiana),
- izosporioza (biegunka utrzymująca się ponad 1 miesiąc),
- toksoplazmoza mózgu,
- zakażenie wirusem opryszczki zwykłej (utrzymujące się ponad 1 miesiąc),
- zakażenie wirusem cytomegalii (zapalenie siatkówki z utratą widzenia lub inne lokalizacje poza wątrobą, śledzioną i węzłami chłonnymi),
- postępująca, wieloogniskowa leukoencefalopatia,

Grupa B – inne choroby wskaźnikowe:

- encefalopatia związana z zakażeniem HIV,
- zespół wyniszczenia w przebiegu zakażenia HIV,
- chłoniak immunoblastyczny lub Burkitta, lub pierwotny mózgu,
- rak inwazyjny szyjki macicy,
- mięsak Kaposiego,

Grupa C – choroby wskaźnikowe o niepełnej informacji:

- bliżej nieokreślone zakażenia oportunistyczne,
- chłoniaki o nieokreślonej klasyfikacji.

Zgodnie z powyższą klasyfikacją AIDS można rozpoznać, jeśli u osoby z laboratoryjnie potwierdzonym zakażeniem HIV wystąpią objawy przynajmniej jednej choroby znajdującej się na liście chorób wskaźnikowych kategorii klinicznej C.

AIDS u dzieci poniżej 13 rż. jest chorobą charakteryzującą się występowaniem jednej lub więcej chorób wskaźnikowych rozpoznanych za pomocą metody rozstrzygającej, nawet jeśli nie ma dowodów laboratoryjnych na zakażenie HIV. Do ww. chorób wskaźnikowych należą:

- drożdżycza przełyku, tchawicy, oskrzeli lub płuc,
- pozapłucna kryptokokoza,

- kryptosporydioza z biegunką, utrzymującą się ponad 1 miesiąc,
- zakażenie wirusem cytomegalii (poza wątrobą, śledzioną i węzłami chłonnymi), u dziecka powyżej 1. miesiąca życia,
- zakażenie wirusem opryszczki zwykłej wywołujące owrzodzenie skóry i błon śluzowych, utrzymujące się ponad 1 miesiąc, u dziecka poniżej 1. miesiąca życia,
- mięsak Kaposiego,
- pierwotny chłoniak mózgu,
- śródmiąższowe, limfoidalne zapalenie płuc,
- zmiany rozsiane wywołane przez *Mycobacterium avium complex*,
- zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis carinii*,
- postępująca, wieloogniskowa leukoencefalopatia,
- toksoplazmoza mózgu u dziecka powyżej 1. miesiąca życia.

W przypadku wystąpienia ww. chorób, przy braku potwierdzenia laboratoryjnego zakażenia HIV, należy wykluczyć inne przyczyny upośledzenia odporności, np.:

- układowe leczenie immunosupresyjne,
- choroby nowotworowe (choroba Hodgkina, białaczka limfatyczna, szpiczak mnogi, wszystkie inne nowotwory wywodzące się z tkanki limforetikularnej i histiocyty),
- genetycznie uwarunkowany zespół upośledzenia odporności,
- narażenie na nienormalny poziomy promieniowania.

### Diagnostyka laboratoryjna zakażenia HIV

Istnieją trzy rodzaje badań wykrywających zakażenie wirusem HIV. Najczęściej stosuje się badanie na obecność przeciwciał anti-HIV, którymi są białka produkowane przez układ odpornościowy organizmu po zakażeniu. Do tego celu wykorzystuje się testy przesiewowe i potwierdzające. Powszechnie stosowanymi testami przesiewowymi są testy immunoenzymatyczne ELISA, EIA (swoistość i czułość rzędu 98-100%). Do potwierdzenia wyniku uzyskanego metodą ELISA służy zazwyczaj test potwierdzający tzw. Western blot.

Drugim rodzajem badania jest test na obecność antygenu HIV (np. oznaczanie antygenu p24, białka rdzenia wirusa HIV), który wykonuje się w celu potwierdzenia dodatniego wyniku testu wykrywającego przeciwciała anti-HIV. Różne testy antygenowe, wykrywające poszczególne fragmenty wirusa HIV są często stosowane równocześnie z testami na obecność przeciwciał, co ma na celu określenie fazy zakażenia wirusem HIV, w jakiej znajduje się osoba badana.

Trzecim rodzajem badania jest hodowla wirusa HIV z komórek lub płynu tkankowego pobranych od osoby zakażonej. Hodowle komórkowe są zalecane do potwierdzenia zakażenia w przypadkach trudnych do zdiagnozowania oraz w diagnostyce niemowląt.

Wynik testu na obecność przeciwciał anti-HIV może być ujemny lub dodatni. Test ujemny oznacza, że przeciwciała nie zostały wykryte w organizmie, co oczywiście nie zawsze świadczy o tym, że dana osoba nie została zakażona (należy pamiętać

o „okienku serologicznym”, czyli czasie od chwili zakażenia do wytworzenia się przeciwciał zwalczających antygen HIV, który trwa zazwyczaj od 3 do 12 tygodni; ujemny wynik testu ponad 12 tygodni od „ryzykownego kontaktu” oznacza, że nie doszło do zakażenia).

W przypadku testu dodatniego, świadczącego o zakażeniu HIV, wykonanego testem immunoenzymatycznym ELISA (EIA) należy powtórzyć badanie na obecność przeciwciał anti-HIV tą samą metodą. W przypadku powtórnego wyniku dodatniego wykonuje się test potwierdzający. Jeśli nie da on jednoznacznej odpowiedzi, wynik traktuje się jako nieokreślony i po 3-6 miesiącach wymagane jest powtórzenie testu. W grę wchodzi wówczas hodowla komórkowa i próba wyhodowania wirusa HIV.

### Zapobieganie zakażeniu HIV

Niestety, do chwili obecnej nie wynaleziono szczepionki przeciwko zakażeniu HIV.

Zapobieganie wynika z wiedzy na temat dróg przenoszenia zakażenia:

- seksualna:
  - pozostawanie w stałym, wiernym związku,
  - stosowanie prezerwatyw,
- krwiopochodna:
  - rezygnacja z oddawania krwi przez osoby, które mają świadomość, że były w sytuacji grożącej zakażeniem HIV,
  - badanie w kierunku zakażenia HIV krwi pobranej do przetoczeń lub wytwarzania preparatów krwiopochodnych,
  - stosowanie sterylnego sprzętu podczas zabiegów chirurgicznych,
  - stosowanie sprzętu jednorazowego użytku (igły, strzykawki) przez narkomanów,
- stosowanie u zakażonej matki i noworodka odpowiedniego leczenia w czasie akcji porodowej i po porodzie,
- zaniechanie karmienia piersią,
- zaniechanie sztucznego zapłodnienia nasieniem zakażonego mężczyzny,
- zaniechanie przeszczepów narządów od zakażonych osób.

### Leczenie AIDS

Oparte jest na połączeniu jednego lub większej liczby nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (zydowudyna poprzednio nazywana azydotymidyną – AZT, lamiwudyna, stawudyna, zalcytabina, didanozyna) z inhibitorami proteazy (rytonawir, sakwinawir, indinawir), a więc środków hamujących enzymy niezbędne do rozwoju wirusa w zakażonych komórkach. Wysoce aktywna terapia antyretrowirusowa (HART) redukuje ilość wirusa poniżej wykrywalnego poziomu oraz przedłuża okres podwyższonej liczby limfocytów CD4. Prowadzi to do znacznego zmniejszenia nasilenia występujących zakażeń oportunistycznych i nowotworów. W 2005 r. leczeniem antyretrowirusowym na świecie, w krajach nisko- i średniorozwiniętych było objętych 1,3 mln ludzi, wobec 400 tysięcy dwa lata wcześniej.

Leki są podawane w pierwotnym zakażeniu HIV, zakażeniu trwającym, przy ryzyku zakażenia okołoporodowego oraz w następstwie zakłucia się zakażoną igłą.

Zakażenia oportunistyczne towarzyszące AIDS powinny być leczone za pomocą odpowiednich, celowanych grup leków.

W najbliższej przyszłości mają pojawić się na rynku farmaceutycznym dwie nowe grupy leków – inhibitory integrazy, enzymu zespalającego materiał genetyczny wirusa z genomem komórki gospodarza, a także inhibitory CCR5, powstrzymujące wirus HIV przed wtargnięciem do komórki poprzez blokowanie receptorów na jego powierzchni.

### Piśmiennictwo:

1. *2006 Report on the global AIDS epidemic*, A UNAIDS 10<sup>th</sup> anniversary special edition. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, Geneva, May 2006.
2. Cook G.C., Zumla A.I., *Manson's Tropical Diseases*. W.B. Saunders Ltd., 21<sup>st</sup> edition, USA 2002.
3. Freedberg I.M., Eisen A.Z., Wolff K., Austen K.F., Goldsmith L.A., Katz S., Fitzpatrick T.B.: *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. The Mc Graw-Hill Companies, Inc., 6<sup>th</sup> edition, USA 2003.
4. Goldman L., Bennett J.C., *Cecil Textbook of Medicine*. W.B. Saunders Company, 21<sup>st</sup> edition, USA 2000.
5. Grant A.D., De Cock K.M., *HIV infection and AIDS in the developing world*. BMJ 2001;322:1475-1478.
6. Handsfield H.H., *Color Atlas and Synopsis of Sexually Transmitted Diseases*. The Mc Graw-Hill Companies, Inc., 2<sup>nd</sup> edition, USA 2001.
7. Holmes K.K., Sparling P.F., Mardh P., Lemon S.M., Stamm W.E., Piot P., Wasserheit J.N., *Sexually Transmitted Diseases*. The Mc Graw-Hill Companies, Inc., 3<sup>rd</sup> edition, USA 1999.
8. Jaffer N.S., Quereshi A.A., *Dermatology: Quick Glance*. The Mc Graw-Hill Companies, Inc., 1<sup>st</sup> edition, USA 2004.
9. Jong E.C., Mc Mullen R., *The Travel and Tropical Medicine Manual*. Saunders, Philadelphia 2003.
10. Koźmińska-Kubarska A., *Dermatologia i wenerologia tropikalna*. PZWL, Warszawa 1994.
11. Majewski S., Rudnicka I., *Choroby skóry i błon śluzowych w przebiegu zakażenia HIV i AIDS*. Krajowe Centrum ds. AIDS, Wydawnictwo Poznańskie, Poznań 2001.
12. Moore E.A., Moore L.M., Miller M.G., *Encyclopedia of Sexually Transmitted Diseases*. Mc Farland & Company, USA 2004.
13. Mroczkowski T.F. (red.), *Choroby przenoszone drogą płciową*. PZWL, Warszawa 1998.
14. Peters W., Pasvol G., *Tropical Medicine and Parasitology*. Mosby International Ltd., London 2002.
15. Shoquist J., Stafford D., *The Encyclopedia of Sexually Transmitted Diseases*. Facts on File Library of Health and Living, USA 2003.
16. Strickland T.G., *Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases*. W.B. Saunders Company, Philadelphia 2000.
17. UNDP Polska – Program Narodów Zjednoczonych ds. Rozwoju. 09.2006. <<http://www.undp.org.pl/hiv-aids/statystyki.php>>