

MM

MALÁ
MONOGRAFIE

M. Hájek, K. Novák, D. Sedláček, P. Pazdiora

HIV/AIDS V CHIRURGICKÝCH OBORECH



 GRADA

Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude **trestně stíháno**.

Používání elektronické verze knihy je umožněno jen osobě, která ji legálně nabyla a jen pro její osobní a vnitřní potřeby v rozsahu stanoveném autorským zákonem. Elektronická kniha je datový soubor, který lze užívat pouze v takové formě, v jaké jej lze stáhnout s portálu. Jakékoliv neoprávněné užití elektronické knihy nebo její části, spočívající např. v kopírování, úpravách, prodeji, pronajímání, půjčování, sdělování veřejnosti nebo jakémkoliv druhu obchodování nebo neobchodního šíření je zakázáno! Zejména je zakázána jakákoliv konverze datového souboru nebo extrakce části nebo celého textu, umístování textu na servery, ze kterých je možno tento soubor dále stahovat, přitom není rozhodující, kdo takovéto sdílení umožnil. Je zakázáno sdělování údajů o uživatelském účtu jiným osobám, zasahování do technických prostředků, které chrání elektronickou knihu, případně omezují rozsah jejího užití. Uživatel také není oprávněn jakkoliv testovat, zkoušet či obcházet technické zabezpečení elektronické knihy.





Copyright © Grada Publishing, a.s.

HIV/AIDS v chirurgických oborech

Pořadatel díla:

mjr. MUDr. Marcel Hájek – chirurgické oddělení VN v Plzni

Autorský kolektiv:

mjr. MUDr. Marcel Hájek – chirurgické oddělení VN v Plzni

Prof. MUDr. Karel Novák, DrSc. – chirurgické oddělení nemocnice v Berouně

Doc. MUDr. Dalibor Sedláček, CSc. – Infekční klinika FN v Plzni

Doc. MUDr. Petr Pazdiora, CSc. – Klinika epidemiologie FN v Plzni

Recenze:

Prof. MUDr. František Řehák, DrSc.

Doc. MUDr. Marie Staňková, CSc.

© Grada Publishing, a.s., 2004

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 2012. publikaci

Odpovědná redaktorka PhDr. Monika Pokorná

Sazba a zlom Jan Šístek

Počet stran 80 + 8 stran bar. přílohy

První vydání, Praha 2004

Vytiskly Tiskárny Havlíčkův Brod, a.s.

Husova ulice 1881, Havlíčkův Brod

Děkujeme za finanční podporu těmto firmám:

Západočeské komunální služby

Marius Pedersen Group 



Názvy produktů, firem apod. použité v knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

Postupy a příklady v této knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlépeším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění ale nevyplývají pro autory ani pro nakladatelství žádné právní důsledky.

Všechna práva vyhrazena. Tato kniha ani její část nesmějí být žádným způsobem reprodukovány, ukládány či rozšiřovány bez písemného souhlasu nakladatelství.

ISBN 80-247-0857-4 (tištěná verze)

ISBN 978-80-247-6018-6 (elektronická verze ve formátu PDF)

© Grada Publishing, a.s. 2011

OBSAH

| | |
|---|-----------|
| Seznam použitých zkratk (D. Sedláček, M. Hájek, K. Novák) | 7 |
| Předmluva (K. Novák) | 9 |
| ČÁST I – Obecné informace (D. Sedláček) | 11 |
| 1 Historie | 11 |
| 2 Současný stav poznatků | 14 |
| 2.1 Epidemiologie | 14 |
| 2.1.1 Počet HIV/AIDS pacientů ve světě | 14 |
| 2.2.2 Počet HIV/AIDS pacientů v České republice | 14 |
| 2.2 Patogeneze | 15 |
| 2.3 Klinický obraz, klasifikace infekce HIV a její léčba | 16 |
| 2.3 Současné možnosti antiretrovirové léčby | 18 |
| 2.4.1 Možnosti ovlivnění infekce cílové buňky | 20 |
| 2.4.2 Vývoj léčby infekce HIV/AIDS | 22 |
| 2.5 Oportunní infekce a nádory asociované s HIV, profylaxe a léčba | 27 |
| 2.5.1 Léčba tumorů asociovaných s infekcí HIV | 30 |
| 2.5.2 Léčba a profylaxe ostatních infekcí | 30 |
| 2.6 Adresy AIDS center v České republice | 31 |
| ČÁST II – Chirurgická problematika (M. Hájek, K. Novák, P. Pazdiora) | 32 |
| 3 Východiska | 32 |
| 3.1 Lokoregionální epidemická situace | 32 |
| 3.1.1 Základní informace | 33 |
| 3.2.2 Cesty přenosu HIV | 38 |
| 4 Chirurg a HIV-pozitivní pacient, možnosti profesionální ochrany u pracovníků ve zdravotnictví. Legislativa | 43 |
| 4.1 Některé specifické projevy AIDS | 43 |
| 4.2 Možnost profesionální ochrany | 45 |
| 4.2.1 Obvyklý bezprostřední postup při poranění ostrým nástrojem u HIV-pozitivního pacienta | 46 |
| 4.3 Podávání antiretrovirotik | 48 |
| 4.4 Prevence poranění chirurga při výkonu profese | 48 |
| 4.5 Porovnání se situací v České republice v roce 2000 | 49 |
| 4.6 Legislativa související s problematikou HIV/AIDS | 51 |

| | | |
|--|---|----|
| 5 | Chirurgické výkony u HIV-pozitivních pacientů a jejich riziko | 53 |
| 5.1 | Výkony u HIV-pozitivních pacientů | 53 |
| 5.1.1 | Skupina s TBC | 54 |
| 5.1.2 | Skupina bez TBC | 55 |
| 5.1.3 | Přehled nejčastějších velkých chirurgických výkonů | 56 |
| 5.1.4 | Nejčastější pooperační komplikace u dospělých | 57 |
| 5.1.5 | Diskuse | 58 |
| ČÁST III – Kazuistiky (<i>M. Hájek</i>) | | 61 |
| 6 | Rozdělení podle skupin | 61 |
| 6.1 | Skupina I – zámožní pacienti s okamžitou AZT terapií (ihned po stanovení HIV-pozitivity, ještě za hospitalizace) | 61 |
| 6.2 | Skupina II – pacienti bez AZT terapie s vysokými hodnotami CD4 | 62 |
| 6.3 | Skupina III – pacienti s hodnotami CD4 400–600 a zároveň s TBC | 63 |
| 6.4 | Skupina IV – pacienti s hodnotou CD4 pod 400 | 64 |
| 6.5 | Skupina V – malignita u HIV-pozitivního pacienta bez souvislosti s HIV infekcí (= non AIDS definující malignita) | 65 |
| 6.6 | Skupina VI – pozoruhodná výjimka potvrzující pravidlo | 66 |
| 6.7 | Dílčí závěry z kazuistik | 66 |
| 7 | Doslov (<i>K. Novák</i>) | 68 |
| Literatura | | 69 |
| Rejstřík | | 74 |

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

| | |
|---------------------------------------|---|
| 3TC | – lamivudin |
| AIDS | – Acquired Immune Deficiency Syndrome, syndrom získaného selhání imunity |
| ARV sy | – akutní retrovirový syndrom spojený s AIDS |
| AZT nebo ZDV | – azidothymidin, zidovudin |
| CCR5, CXCR4 | – chemokinové koreceptory na povrchu cílových CD4 (CD ₄ ⁺) buněk |
| CD4 nebo CD ₄ ⁺ | – subpopulace lymfocytů T (T-lymfocytů) [dále jen CD4] |
| CD8 nebo CD ₈ ⁺ | – dtto [dále jen CD8] |
| CDC | – Centers for disease control and prevention (Centra pro kontrolu nemocí a prevenci) |
| CMV | – cytomegalovirus |
| CNS | – centrální nervový systém |
| d4T | – stavudin |
| DLV | – delavirdin |
| ddC | – zalcitabin |
| ddI | – didanosin |
| ELISA | – imunoenzymatické stanovení hladiny protilátek |
| FI | – inhibitor fuze |
| GIT | – gastrointestinální trakt |
| HAART | – Highly Active Antiretroviral Therapy (současný standard antiretrovirové kombinační léčby) |
| HIV | – Human Immunodeficiency Virus, virus selhání lidského imunitního systému |
| HIV-1, HIV-2 | – viry lidské imunodeficience |
| IDV | – indinavir |
| IFN- α | – interferon-alfa |
| IL-1, -2, ... | – interleukiny-1, 2, ... |
| NFV | – nelfinavir |
| NNRTI | – nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy |
| NRL AIDS | – Národní referenční laboratoř pro AIDS v SZÚ Praha |
| NRTI | – nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy |
| NVR | – nevirapin |
| OI | – oportunní infekce |
| PCP | – pneumocystová pneumonie, vyvolává ji <i>P. jiroveci</i> |

| | |
|-----|--|
| PCR | – polymerázová řetězová reakce |
| PEP | – postexpoziční profylaxe |
| PGL | – perzistující generalizovaná lymfadenopatie |
| PI | – inhibitory virové proteinázy |
| RT | – reverzní transkriptáza |
| RTI | – inhibitory reverzní transkriptázy |
| RTV | – ritonavir |
| SIT | – strukturovaná intermitentní terapie |
| SIV | – opičí virus imunodeficiency |
| SQV | – saquinavir |
| TBC | – tuberkulóza |
| TGC | – triacylglyceroly |
| VL | – „viral load“ (virová nálož) – HIV RNA, prokazatelná po PCR |
| WB | – western blot – konfirmační test |

■ PŘEDMLUVA

Příručka, první svého druhu v České republice, si klade za cíl stručnou formou informovat především chirurgickou obec o HIV/AIDS, relativně novém onemocnění, které se objevilo v civilizovaném světě počátkem 80. let 20. století. Za uplynulých 25 let bylo na toto téma publikováno několik milionů sdělení, napsány tisíce knih a uspořádáno obrovské množství kongresů, konferencí a symposií v celém světě. Přesto nejen mezi laiky, ale i mezi lékaři panuje mnoho nejasností.

Autoři, vědomi si těchto skutečností, se pokusili stručnou formou a dobře srozumitelným textem podat lékařům různých oborů, ale především oborů chirurgických, náčrt základních poznatků z epidemiologie, virologie, patogenese, kliniky, léčby, prevence i příslušné legislativy infekce HIV/AIDS. Nosným tématem jsou však především praktické zkušenosti prvního autora, který měl možnost tři roky pracovat jako chirurg v Botswaně, která je státem s jedním z nejvyšších výskytů infekce HIV/AIDS na světě.

Snažíme se o maximálně stručnou formu se zaměřením na klinickou část a též na velmi stručné kazuistiky, které doplňují text. Vzhledem k tomu, že se i v naší zemi stále očekává další nárůst počtu HIV-pozitivních osob, budou i nadále lékaři všech oborů, chirurgických především, vystavováni potenciálnímu riziku infekce HIV. Znalost obecných preventivních opatření může dobře informovaným osobám zachránit život. Nepodceňujeme proto relativně „malé“ riziko infekce HIV. V konkrétním případě poraněnou a posléze třeba i infikovanou osobou můžeme být právě my a pak už nás jakýkoli statistický údaj, např. konstatující, že riziko přenosu při poranění kontaminovanou jehlou je „jen“ 0,3 %, nebude příliš zajímat.

Současně odkazujeme na doporučenou literaturu, popř. na internetové stránky, kde vážný zájemce o problém může nalézt velké množství nejnovějších informací k danému tématu.

Profil HIV-pozitivních pacientů v našem státě s ohledem na výskyt oportunních infekcí je nepochybně jiný než v subsaharské Africe. Proto také spektrum chirurgických výkonů bude značně odlišné.

Je rovněž všeobecně známo, že vyšetřovací možnosti většiny afrických nemocnic jsou v řadě směrů omezené. To, co se nám zdá být naprostou samozřejmostí (např. stanovení dalších subpopulací lymfocytů, virové zátěže, rezistence k antiretrovirotikům atd.), to je v afrických poměrech téměř nemyslitelné a již například stanovení CD4 a CD8 T-lymfocytů je výrazným úspěchem. Pro

ilustraci tohoto tvrzení uvádíme jeden poznatek z druhého kongresu mezinárodní společnosti pro AIDS (IAS), který se konal 13.–16. července 2003 v Paříži. Tam se někteří účastníci z Afriky dotazovali na ekvivalentní počty celkových T-lymfocytů, které by odpovídaly počtům CD4 T-lymfocytů, indikujícím zahájení antiretrovirové léčby.

První autor díla se snaží v textu popsat veškeré obtíže při sběru a vědeckém zpracování klinického materiálu v botswanských podmínkách. Do jaké míry se mu s přispěním spoluautorů podařilo zpřístupnit tento v našich podmínkách rozsahem nevídaný soubor a neobyčejně rozsáhlé osobní zkušenosti, musí posoudit čtenáři sami.

Autoři díla jsou si též vědomi, že se stále rozevírají ekonomické nůžky mezi možnostmi aplikovat nejmodernější výtvarnosti současné medicínské vědy, a postavením miliard lidí živořících na pokraji extrémní chudoby s minimálními možnostmi dosáhnout alespoň na elementární péči o své zdraví. Mnoho našich lékařů i středních zdravotnických pracovníků se z nejrůznějších důvodů dostává do extrémních podmínek, kde se odehrávají jako na běžícím pásu u nás nevídané lidské tragédie. Nejde přitom jen o příslušníky armády, do jejichž řad ovšem první autor brožury i celý kolektiv touto publikací mimo jiné míří. Střední zdravotnický personál bývá někdy při vydávání monografií opomíjen. I s ohledem na něj je volena stručná a přehledná forma díla.

ČÁST I – Obecné informace

1 HISTORIE

Na jaře roku 1981 popsal newyorský dermatolog Dr. Friedman-Kien u dvou mladých a do té doby zdravých homosexuálně orientovaných mužů pro tuto věkovou kategorii velmi vzácný kožní nádor, Kaposiho sarkom. V téže době v Los Angeles M.S. Gottlieb a kol. prokázali u pěti homosexuálně zaměřených mužů pneumocystovou pneumonii, kandidózu dutiny ústní a cytomegalovirovou infekci /1/. Všem těmto nemocným byl společný hluboký rozvrat imunity neznámého původu. Po intenzivním hledání dalších podobných klinických případů v různých oblastech USA dospěl krátce po zveřejnění těchto zpráv tým pracovníků Center pro kontrolu nemocí a prevenci (CDC) v Atlantě k celkovému souboru v počtu 26 příslušníků gay minority, kteří kromě těžkého imunodeficitu trpěli některou oportunní infekcí. Z rozvratu imunity byly zprvu podezřívány jednak viry (CMV), jednak látky užívané k zesílení erekce (tzv. poppers), ale zvažován byl i imunosupresivní účinek spermatu. S ohledem na postiženou komunitu získala neznámá porucha imunity zprvu označení GRID (Gay-Related Immune Deficiency). Další obrat v nazírání na problém nastal po zjištění, že shodný imunodeficit postihuje jak muže, tak i ženy – konkrétně tehdy přistěhovalce z Haiti. Epidemiologické a statistické zhodnocení situace vedlo k závěru, že nově popsané onemocnění, označované od roku 1982 jako AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome), je vyvoláno s největší pravděpodobností infekčním původcem /2/.

Řada výzkumných týmů, jak v USA tak v Evropě, začala pátrat po předpokládaném – nejspíše virovém – původci syndromu. Nejúspěšnější byly v roce 1983 a 1984 tři pracovní skupiny. První vedl Luc Montagnier v Pasteurově ústavu v Paříži, druhou Robert Gallo v Národním onkologickém institutu (NCI) v Bethesda a třetí J.A. Levy na Kalifornské univerzitě v San Francisku. Intenzivní práce všech tří na sobě nezávislých skupin vedla k objevu viru – původce AIDS. Priorita je dnes dáována Montagnierově skupině, která virus označila jako LAV (Lymphadenopathy-Associated Virus) /3/. Gallova skupina jej nazvala HTLV-III (Human T-Lymphotropic Virus III) a Levyho skupina jej pojmenovala ARV (AIDS-related virus). Ke sjednocení názvosloví došlo však teprve v roce 1986, kdy všechny totožné izoláty byly pojmenovány Meziná-

rovní komisí pro nomenklaturu virů jako HIV (Human Immunodeficiency Virus). V roce 1986 skupina L. Montagniera izolovala od osoby s AIDS, pocházející ze západní Afriky, poněkud odlišný virus, geneticky bližší opičímu SIV. Tento virus nazvali HIV-2 /4/.

Podrobnou analýzou epidemiologických dat se záhy zjistilo, že přenos HIV je možný třemi způsoby. Nejčastěji dochází k infekci při pohlavním styku, dále krví infikovaných osob či kontaminovanými nástroji, a nakonec vertikálně – z infikované matky na její dítě. Tato forma přenosu se může odehrát již nitroděložně, nejčastěji však perinatálně a v menší míře i při kojení.

Poznání a upřesňování cest přenosu HIV umožnilo zahájení mezinárodně organizovaných preventivních programů, které stále hrají důležitou úlohu v boji proti šíření infekce HIV. Část těchto programů je dosud věnována boji proti diskriminaci HIV-pozitivních osob, jiné jsou např. zaměřeny na provádění testů na anti-HIV protilátky v nejvíce postižených oblastech. Zjistilo se, že dostatek informací, systematická výchova a důsledná motivace, aplikované od nejútlejšího věku, mohou vést ke změně návyků, postojů a hodnot, což jsou hlavní zbraně, které mohou omezit šíření HIV v zemích nejvíce postižených. Globální boj proti HIV/AIDS v mezinárodním měřítku je nyní oficiálně zastřešen jednotným programem Organizace spojených národů (UNAIDS), který respektuje i náš stát.

Z USA se infekce virem HIV během poloviny 80. let rozšířila do zemí západní Evropy i do ostatních světadílů. Cesty šíření nákazy po celém světě se od té doby ovšem velmi rozmnožily a jsou v dnešní době obtížně definovatelné. Nejhorší epidemiologická situace je od počátku v kolébce HIV – subsaharské Africe, kde v některých oblastech je infikován přibližně každý třetí obyvatel, infekce se šíří v naprosté většině heterosexuálně a na komplikace této infekce zemře denně až 9000 osob. V současné době je z hlediska možnosti šíření za velmi závažnou považována i situace v jihovýchodní Asii a zemích bývalého Sovětského svazu (kde se odhadovalo až 250 000 nově infikovaných osob jen během roku 2000). Naprostá většina nakažených osob z těchto zemí nemá dostatek finančních prostředků na nákup spolehlivých testů, ani na pořízení základních antiretrovirových léků, jakým je např. azidothymidin /5/. Odborníci se v současné době shodují na tom, že možnosti, jak pandemii HIV/AIDS zvládnout, jsou velmi limitované. Je nejprve nutné nejvíce postiženým zemím zajistit dostatek účinných a přitom levných antiretrovirotik. Dalším opatřením je dokončení vývoje účinných vakcín (profylaktických a terapeutických).

Komplexní péči HIV/AIDS osobám poskytují v České republice AIDS centra. První z nich vzniklo v roce 1986 ve FN v Praze na Bulovce /6/. V následujících letech byla ustanovena obdobně koncipovaná centra v bývalých krajských městech při infekčních odděleních nebo klinikách /7/.

2 SOUČASNÝ STAV POZNATKŮ

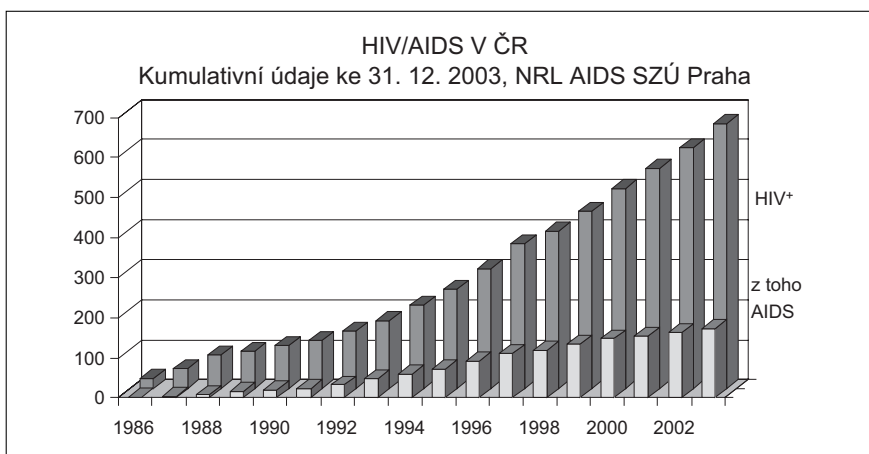
2.1 Epidemiologie

2.1.1 Počet HIV/AIDS pacientů ve světě

Dle údajů UNAIDS žilo koncem roku 2003 na světě přibližně 37,5 mil. dospělých a 2,5 mil. dětských HIV/AIDS-positivních pacientů. Ke stejnému datu od počátku pandemie zemřelo na AIDS přibližně 21 milionů osob. Jen během roku 2003 se nově infikovalo přibližně 5 milionů osob a v témže roce více než 3 miliony nemocných na AIDS zemřely. Denně se tedy nakazí přibližně 14 tisíc osob, z nichž více než 15 % je dětí do 15 let (UNAIDS 2003–2005). Podobné počty lze očekávat i v průběhu let následujících. Nejhorší vývoj se i nadále předpokládá v zemích subsaharské Afriky, jihovýchodní Asie a některých zemích vzniklých po rozpadu bývalého Sovětského svazu.

2.2.2 Počet HIV/AIDS pacientů v České republice

V České republice byla k 31. prosinci 2003 HIV-positivita prokázána u 662 osob (graf 1). Z nich u 172 již bylo klasifikováno rozvinuté onemocnění (AIDS).



Graf 1 Kumulativní data výskytu HIV⁺ od roku 1986 do roku 2003 v České republice

K témuž datu 105 osob onemocnění podleho. Vertikální přenos byl v České republice dosud potvrzen ve čtyřech případech. Kromě výše uvedených osob s trvalým pobytem v ČR byla HIV-pozitivita prokázána u 197 cizinců (sedm již ve stadiu AIDS). Zastoupení HIV-pozitivních osob v jednotlivých krajích není pravidelné. Nejvíce jich pochází z Prahy a příhraničních regionů (Ostravsko, Ústecko, Karlovarsko). Kumulativní počty HIV-pozitivních vyjádřené v relativních číslech jsou nejvyšší v Praze (299 na 10^6) a Karlovarském kraji (91,8 na 10^6 obyvatel).

2.2 Patogeneze

Po průniku HIV do lidského organismu jsou napadány buňky nesoucí receptor CD4 (CD4 T-lymfocyty, makrofágy, folikulární dendritické buňky). K internalizaci viru jsou navíc nezbytné C-C chemokinové koreceptory (CCR5 na makrofázích a CXCR4 na CD4 T-lymfocytech) /8/. Od roku 1996 je známo, že CCR5 a jemu příbuzný CXCR4 jsou důležité povrchové struktury, sloužící k fuzi a následnému průniku HIV-1 do cílové buňky. K CCR5 mají afinitu především M-tropní (R5) kmeny HIV-1, atakující makrofágy v časně fázi infekce, na CXCR4 na povrchu CD4 T-lymfocytů se připojují T-tropní kmeny HIV-1 (X4, indukující tvorbu syncytií), zodpovědné za rychlejší průběhy onemocnění. Makrofágy mohou sloužit jako rezervoáry viru HIV-1.

Protein CCR5 je kódován genem ChemR13. Osoby s mutací či delecí tohoto genu mohou být k HIV-1 méně vnímavé až rezistentní z důvodu nepřítomnosti nebo nefunkčnosti koreceptoru na povrchu cílové buňky /9/. Bylo zjištěno, že delece 32-bp genu pro CCR5 se u bělochů vyskytuje v homozygotní (1–3 %) nebo heterozygotní (5–18 %) formě a že její četnost v Evropě přibývá směrem od jihu k severu. Přesnější údaje o jejich výskytu v populaci ČR dosud nejsou známy /10/.

Průniku HIV do cílové CD4 buňky předchází oddělení glykoproteinových obalů (tzv. odláštění) a do cytoplazmy pak proniká konická jaderná struktura, která kromě řady strukturálních proteinů (např. p24) obsahuje dva řetězce RNA, reverzní transkriptázu (RT), integrázu (I) a virovou proteázu (P). Pomocí RT dojde záhy k přepisu RNA na provirovou DNA, která je posléze integrázou zabudována do genomu hostitelské buňky. Tím končí tzv. preintegrační fáze replikačního cyklu.

Časná fáze infekce HIV je charakterizována okamžitou tvorbou velkého množství nových virových částic v napadených buňkách. To je umožněno

právě zabudovanou provirovou DNA. V následujících krocích (transkripce a translace) dojde postupně k syntéze komponent a po jejich kompletaci k uvolnění nových HIV mimo napadenou buňku. Vlivem virové proteázy pak dojde k „maturaci“ – rozštěpení původně polyproteinového řetězce na jednotlivé aktivní peptidy. Zralé HIV jsou infekční a napadají další, do té doby intaktní CD4 buňky.

Již během prvních dnů po nákaze HIV dochází k latentní infekci paměťových CD4 T-lymfocytů, což umožňuje viru dlouhodobě přežívat v rezervoárových orgánech a tkáních lidského těla (10–60 let při současném stavu léčby) /11/.

Zpravidla za dva až čtyři týdny (rozmezí šest dní až 12 týdnů) se u 50–90 % infikovaných může objevit soubor příznaků, trvajících jeden až dva týdny (vzácněji i déle), označovaný jako **akutní retrovirový syndrom (ARV sy)**. Toto období je charakterizováno extrémně vystupňovanou replikací HIV, kterou je možno objektivizovat průkazem vysoké hladiny HIV RNA v plazmě. V této době se HIV dá prokázat také v lymfatické tkáni. Následná infekce okolních, dosud intaktních CD4 T-lymfocytů je díky řadě patogenetických mechanismů (přímý cytotoxický účinek HIV, tvorba syncytií, apoptóza, cytotoxické CD8 T-lymfocyty) spojena s přechodným poklesem absolutních i relativních počtů CD4 T-lymfocytů v periferní krvi. Po odeznění ARV syndromu sice dojde ke zvýšení počtu CD4 T-lymfocytů v periferní krvi, ale zpravidla se již nedocílí výchozích hodnot. V průběhu času (měsíce, roky) u neléčené osoby mohou CD4 T-lymfocyty poklesnout na velmi nízkou (někdy až nulovou) hodnotu, což je spojeno s těžkým imunodeficitem a následným ohrožením oportunními infekcemi, nádory a jinými stavy asociovanými s infekcí HIV /12, 14/.

2.3 Klinický obraz, klasifikace infekce HIV a její léčba

Klinicky se **ARV syndrom** nejčastěji manifestuje jako febrilní stav s tonzilo-faryngitidou a lymfadenitidou (tzv. mononucleosis-like syndrome), nebo chřipkovými příznaky s horečkou, suchým dráždivým kašlem, bolestmi svalů a kloubů (tzv. flu-like syndrome). Často je přítomen prchavý exantém až morbiliformního charakteru, jindy v dutině ústní i na jiných sliznicích najdeme ulcerace, popř. i soor, někdy můžeme pozorovat nebo anamnesticky zjistit průvodní neurologickou symptomatologii (syndrom aseptické meningitidy, polyradikuloneuritida). Méně často se může projevit HIV enteropatie, provádá-

zená četnými průjmy. Chybění příznaků nebo minimální klinický nález v době ARV syndromu ve většině případů znamenají mnohem příznivější průběh do budoucna. Naopak výrazně symptomatické průběhy jsou častější v případech, kdy zdrojový pacient měl vysokou viremii (časná nebo velmi pokročilá fáze infekce HIV) a jsou spojeny s rychlejší progresí do rozvinutého stadia AIDS.

V této době lze při laboratorním vyšetření pozorovat leukopenii s lymfopenií (velmi nízké CD4 CD45RA a CD8 T-lymfocyty, vyšší procento tyčkovitých forem neutrofilních leukocytů v prvním týdnu onemocnění), od třetího týdne nastupuje neutropenie, trombocytopenie a lymfocytóza (hlavně CD8, majících aktivační znaky DR, CD38, CD11a/CD18), čímž dojde k typické inverzi indexu CD4/CD8, která bez ohledu na léčbu přetrvává po zbytek života. U necelé poloviny infikovaných můžeme prokázat reaktivní lymfocyty. Pravidelně bývá zvýšena sedimentace erytrocytů, zvýšeny bývají jaterní aminotransferázy (cca tři měsíce) a u poloviny osob i CRP. Při imunologickém vyšetření lze prokázat sníženou odpověď na antigeny a mitogeny i poruchu funkcí B-lymfocytů *in vitro*. Dále zjišťujeme vysokou plazmatickou koncentraci HIV RNA, přítomen je také antigen p24. Později dojde k sérokonverzi a objeví se specifické anti-HIV protilátky nejprve ve třídě IgM, později IgG, které lze prokázat metodou ELISA v některých případech již za dva, ale spolehlivěji až za 6–12 týdnů. K potvrzení přítomnosti specifických protilátek slouží metoda western blot (WB), jež se provádí jako konfirmační test v České republice pouze v NRL AIDS v SZÚ Praha. Protilátky ve třídě IgG pak perzistují po zbytek života.

ARV syndrom zpravidla do tří týdnů odeznívá spontánně (v té době bývá málokdy poznána vlastní příčina uvedeného chorobného stavu – kromě epidemiologicky evidentních případů, pokud na infekci HIV ošetřující lékař vůbec pomyslí).

Po odeznění akutní fáze nastupuje **asymptomatické období**, trvající zpravidla několik let. V této době jsou již pravidelně přítomny protilátky anti-HIV a nositel viru, pokud o své infekci neví, může infikovat nejen své sexuální partnery, nýbrž i jiné osoby, prostřednictvím krve. U HIV-pozitivních gravidních žen může dojít k vertikálnímu přenosu infekce. V pozdní asymptomatické fázi se často pozoruje povšechné, dlouho přetrvávající zvětšení lymfatických uzlin, označované jako perzistující generalizovaná lymfadenopatie (PGL). Akutní infekce, fáze asymptomatická a PGL se dnes zařazují do klinického **stadia A** (tab. 1).

Další pokles výkonnosti imunitního systému je charakterizován objevením se tzv. malých oportunních infekcí, které jsou často spojeny s úbytkem hmotnosti, nočním pocením, febrilními stavy, nechutenstvím a únavou – klinické

Tab. 1 Klasifikace infekce HIV dle CDC, platná od 1. 1. 1993 – teoreticky lze zaznamenat devět kombinací (A1, A2, A3, B1, B2, B3, C1, C2, C3)

| Kategorie klinická | Kategorie laboratorní |
|--|---|
| stadium A – akutní, asymptomatická fáze, PLG | 1 – CD4 > 500/mm ³ (> 29 %) |
| stadium B – „malé“ oportunní infekce | 2 – CD4 200–499/mm ³ (14–28 %) |
| stadium C – indikativní onemocnění | 3 – CD4 < 200/mm ³ (< 14 %) |

stadium B (tab. 1). Mezi „malé“ oportunní infekce patří orofaryngeální kandidóza a kandidová vulvovaginitida (*Candida albicans*), vlasatá leukoplakie jazyka (koinfekce virem *Epsteinovým-Barrové*), recidivující herpes zoster (*Varicella zoster virus*), bacilární angiomatóza (*Bartonella hensellae*), listerióza (*L. monocytogenes*), u dětí (méně často u dospělých) pak lymfoidní intersticiální pneumonitida (HIV). U žen se dále můžeme setkat se záněty malé pánve (řada bakteriálních agens) a cervikální dysplazií nebo carcinoma in situ (*papilomaviry*). Do kategorie B patří dále horečnatý stav (>38,5 °C), průjmy trvající déle než jeden měsíc, idiopatická trombocytopenická purpura a periferní neuropatie. Toto období je charakterizováno pozvolným úbytkem imunologické kompetence. Klesají počty CD4 T-lymfocytů, převážně subpopulace Th1, čímž dochází k postupné ztrátě regulace efektorových funkcí specifické buněčné imunity. Důsledkem dysregulace syntézy imunoglobulinů je hyperprodukce IgG, které nemají na HIV neutralizační vliv (díky četným mutacím genu pro obalové glykoproteiny HIV). Bývá přítomna anemie, trombocytopenie, zvyšuje se sérový β -2-mikroglobulin a neopterin. Pravidlem jsou recidivy různých infekcí, přičemž periody relativního zdraví se stále zkracují.

Důsledkem úplného vyčerpání imunologické kompetence je neschopnost odolávat vlivům oportunních patogenů. Ty se začnou uplatňovat v klinickém **stadiu C**, neboli **AIDS** (tab. 1). „Velké“ oportunní infekce, wasting syndrom, HIV encefalopatie a nádory asociované s infekcí HIV, patřící mezi tzv. indikativní onemocnění, jsou uvedeny v tabulce 2.

2.3 Současné možnosti antiretrovirové léčby

Přes nepochybné úspěchy v oblasti nových virostatik nebyla dosud nalezena žádná specificky působící látka, která by vedla k eliminaci HIV z organismu. Od roku 1987 jsou v praxi využívány nukleosidové inhibitory virové reverzní

Tab. 2 Indikativní onemocnění – AIDS definující diagnózy. Klasifikace CDC, platná od 1. 1. 1993

| |
|---|
| – aspergilóza |
| – CMV retinitida, generalizovaná infekce (kromě jater, sleziny a uzlin) |
| – herpes simplex (chronický anální nebo herpetická bronchitida, pneumonie nebo ezofagitida) |
| – histoplazmóza diseminovaná nebo extrapulmonální |
| – HIV encefalopatie |
| – izosporóza chronická intestinální (> 1 měsíc) |
| – kandidóza ezofageální, tracheální, bronchiální nebo plicní |
| – Kaposiho sarkom |
| – karcinom děložního hrdla invazivní |
| – kokcidioidomykóza diseminovaná |
| – kryptokoková infekce extrapulmonální |
| – kryptosporidióza chronická intestinální (> 1 měsíc) |
| – lymfom primární cerebrální |
| – lymfomy maligní (Burkittův, imunoblastický) |
| – mykobakteriíza diseminovaná nebo extrapulmonální |
| – pneumocystová pneumonie |
| – pneumonie recidivující (> dvě v průběhu jednoho roku) |
| – progresivní multifokální leukoencefalopatie |
| – salmonelová bakteriémie recidivující |
| – toxoplazmová encefalitida |
| – tuberkulóza |
| – wasting syndrome |

transkriptázy (NRTI), od roku 1995 přibýly inhibitory virové proteázy (PI), od roku 1996 jsou k dispozici nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI), v roce 2001 byl zaveden první nukleotidový inhibitor reverzní transkriptázy (NtRTI) a počátkem roku 2003 je k dispozici první inhibitor fuze (FI). Imunomodulátory se obecně – až na výjimky – příliš neosvědčily – aktivují totiž CD4 T-lymfocyty, a tím i replikaci viru. V posledních letech probíhají studie s interferonem-alfa (IFN- α) a interleukiny-2 (IL-2), -10 (IL-10) a -12 (IL-12) v kombinaci se základní virostatickou léčbou. Kromě specifických antiretrovirových substancí je potřeba HIV-pozitivním osobám v pokročilých stádiích onemocnění (při CD4 < 200) zajistit profylaxi či léčbu oportunních infekcí a tumorů, dostatečnou nutriční podporu, popř. i substituci některými růstovými faktory, hormony nebo cytokiny (STH, faktor stimulující kolonie

granulocytů – filgrastim, erythropoetin a jiné). Takto komplexně pojatá léčba pak podstatným způsobem zlepšuje kvalitu života HIV-positivních osob a snižuje morbiditu a mortalitu.

2.4.1 Možnosti ovlivnění infekce cílové buňky (obr. 1 na bar. příl.)

Zásah do **preintegrační fáze** má význam v rané fázi infekce. Lze jej uskutečnit několika způsoby, z nichž nejdůležitější jsou:

1. **Zábrana interakce a fuze virového povrchového glykoproteinu gp120 nebo gp41 s CD4 receptorem (nebo C-C koreceptory) cílové buňky.** Zatím experimentálně lze pomocí solubilního rekombinantního peptidu CD4 (rsCD4), nebo monoklonálních protilátek proti HIV-1 glykoproteinu gp120 (PRO 542) zablokovat vazebná místa na povrchu HIV. Nově byl v tomto roce uveden do praxe inhibitor fuze (antagonista glykoproteinu gp41), označovaný jako *enfuvirtid* (T20). Podobná látka (T1249) a tzv. D-peptidy jsou zatím předmětem výzkumu. Další látky – inhibitory glykozylace gp160 – byly sice při klinických studiích dobře tolerovány, ale očekávané účinky nesplnily (nesnížily příliš vazbu gp120 na CD4 receptory).
2. **K zablokování CD4 receptoru** na cílových buňkách se teoreticky dají použít monoklonální protilátky anti-CD4. Podle novějších poznatků je k interakci gp120/CD4 nutná přítomnost C-C chemokinových receptorů. Různé způsoby inhibice těchto chemokinových receptorů jsou tedy další teoretickou možností zábrany interakce HIV s cílovou buňkou.
Antagonisté CCR5 (např. SCH-C, SCH-D, TAK-779, AOP-RANTES, met-RANTES a PRO140) a *CXCR4* (např. AMD3100, T 22, SDF-1- α , T-7) jsou v poslední době předmětem četných studií /14/.
3. Prakticky nejpoužívanější terapeutickou metodou k ovlivnění preintegrační fáze je **inhibice virové reverzní transkriptázy**, enzymu zajišťujícího transkripci virové RNA do provirové DNA, která je posléze integrázou zabudována do genomu napadené hostitelské buňky. Inhibitory RT jsou podle chemické struktury děleny na nukleosidové (NtRTI) a nenukleosidové (NNRTI) (viz dále – tab. 4).
4. Zatím spíše teoretické je použití **inhibitorů integrázy** (např. AR-177, S-1360).

Ovlivnění **postintegrační fáze** se týkají zejména pokročilé HIV infekce:

1. Zásadní význam může mít dlouhodobá **blokáda virové proteázy** pomocí jejích inhibitorů (PI). Nezralý virus, který je pak z hostitelské buňky uvol-