**НАСТАВНА ЈЕДИНИЦА 15**

**АРБОВИРУСИ И ВИРУСИ ХЕМОРАГИЈСКИХ ГРОЗНИЦА**

Више од 400 различитих вируса изазива зоонозе широм света. Резервоари ових вируса су инсекти и нижи кичмењаци. Вируси који изазивају зоонозе припадају RNA фамилијама вируса (*togaviridae, flaviviridae, bunyaviridae, reoviridae, arenaviridae* и *filoviridae*). Деле се у две групе: вирусе који се преносе артроподама, зглавкарима (arboviruses) и оне који се не преносе артроподама. Арбовируси се на људе преносе уједом инсеката који сишу крв: комарци, крпељи, мушице из рода *Phlebotomus.*

Остали RNA вируси изазивачи зооноза се углавном преносе респираторним путем, инхалацијом екскрета заражених животиња, преко конјунктива или директним контактом са зараженим животињама (вируси који се не преносе артроподама).RTHRD-BOE ZOONOTIC ARBOVIRUSES

У већини случајева вируси изазивачи зооноза су имена добили по називу места где су први пут изоловани (на пример вирус *St. Louis* енцефалитиса) или према болести коју изазивају (вирус жуте грознице). Скорије су према карактеритстикама сврстани у фамилије и родове.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Најзначајнији арбовируси | | | |
| Род и чланови | **Географска дистрибуција** | **Вектор** | **Болест** |
| *Togaviridae, Alphavirus* | | | |
| Западни коњски енцефалитис вирус | Северна Америка | Комарац | Енцефалитис |
| Источни коњски енцефалитис вирус | Северна Америка | Комарац | Енцефалитис |
| Венезуелански енцефалитис вирус | Централна и Јужна Америка | Комарац | Енцефалитис |
| *Chikungunya* вирус | Африка и Азија | Комарац | Грозница |
| *Flaviviridae, Flavivirus* | | | |
| *St. Louis encephalitis* вирус | Северна Америка | Комарац | Енцефалитис |
| Вирус денге | Све тропске зоне | Комарац | Фебрилно стање или хеморагијска грозница |
| Вирус жуте грознице | Африка, Јужна Америка, Кариби | Комарац | Некроза хепатоцита, хеморагије |
| *West Nile* вирус | Африка, Источна Европа, Средњи Исток, Азија, Северна Америка | Комарац | Фебрилно стање или енцефалитис |
| *Murray Valley* енцефалитис вирус | Аустралија | Комарац | Енцефалитис |
| Руски пролећне летњи енцефалитис вирус | Источни део бившег СССР-а и Централна Европа | Крпељ | Енцефалитис |
| *Powassan* | Канада | Крпељ | Енцефалитис |
| Јапански В енцефалитис вирус | Јапан, Кореја, Филипини | Комарац | Енцефалитис |
| *Bunyaviridae, Bunyavirus* | | | |
| *California* | Северна Америка | Комарац | енцефалитис |
| *Bunyamwera* | Африка | Комарац | Фебрилно стање |
| *Rift Valley fever* | Африка | Комарац | Фебрилно стање |
| *Sandfly fever* | Медитеран | *Phlebotomus* | Фебрилно стање |
| *Reoviridae, Coltivirus* | | | |
| Колорадо крпељска грозница | Северна Америка | Крпељ | Фебрилно стање |

**ЕПИДЕМИОЛОГИЈА**

Географска дистрибуција и вектори којима се преносе арбовируси као и синдроми који они изазивају су приказани на табели. Са изузетком урбане денге и градске жуте грознице за које је карактеристично да се вирус веома лако преноси између људи и комараца, други арбовируси укључују и друге кичмењаке, углавном мале сисаре, птице и мајмуне у џунглама. Унутар врсте, инфекција се преноси инфицираним артроподама (на пример уједом комарца или мушице). У неким случајевима, инфекција код артропода може да се преноси са генерације на генерацију трансоваријалном трансмисијом. Инфекција самих артропода не мора да изазива било какво оштећење. Последице преношења инфекције са артроподе на осетљиве кичмењаке су варијабилне. Неки кичмењаци развијају болест са виремијом, док други имају дуготрајну виремију без клиничких манифестација болести. Инфицирани кичмењаци су извор новог ширења вируса при чему неинфициране артроподе приликом храњења на особама које имају виремију стичу вирус.

**Циклус трансмисије арбовируа**

Постоји **градски циклус** вируса који подразумева да се вируси одржавају у људима, људи су резервоари, а комараци преносе вирус. Примери су: градска денга, градска жута грозница и повремене епидемије *St. Louis* енцефалитиса.

У **шумском циклусу**, резервоар су нижи кичмењаци. У овим ситуацијама, људи се инфицирају случајним укључивањем у неки од циклуса трансмисије међу животињама, а нису значајни у одржавању инфективног циклуса самог вируса. Пример оваквог једног циклуса је шумска жута грозница.

**Одржавање у артроподама.**

Артроподе (и то углавном крпељи) могу да служе као резервоар инфекције јер се код њих обавља трансоваријална трансмисија вируса на потомке, са циклусима амплификације када се они шире на ситне сисаре. Пример је крпељски енцефалитис у Русији. У умереним подручјима арбовируси су главни узрочници болести у току лета и ране јесени јер су тада и највеће активности вектора артропода (углавном комараца и крпеља). У одговарајућим климатским условима дешава се укрштање артропода и започиње амплификација арбовируса.

**ПАТОГЕНЕЗА**

Постоје три главне манифестације болести које изазивају арбовируси код људи. Углавном је захваћен централни нервни систем што је праћено развојем **асептичког менингитиса или менингоенцефалитиса**. Други синдром укључује **захватање више органа са оштећењем јетре**, што се дешава у жутој грозници. Трећи синдром се манифестује **хеморагијском грозницом**, где се оштећење првенствено јавља на малим крвним судовима па се јављају петехије и интестиналне и друге хеморагије.

Инфекција људи уједом заражених артропода је праћена виремијом, коју следи амплификација вируса, репликација у ендотелним ћелијама као и у мононуклеарним ћелијама. По репликацији вирус одлази у одговарајуће органе, у зависности од тропизма, што на крају резултује појавом болести. Вируси изазивају некрозу ћелија и инфламацију као и грозницу код скоро свих инфицираних. Уколико вирус показује тропизам за ЦНС, вирус улази у ЦНС пролазећи крвно-мождану баријеру или нервним путевима, где изазива менингеалну инфламацију, асептични менингитис или дисфункцију ЦНС-а односно енцефалитис. У ЦНС-у се јавља меенингеални и периваскуларни мононуклеарни инфилтрат, дегенерација неурона и понекад деструкција потпорних структура неурона.

У неким инфекцијама, нарочито у жутој грозници, примарни орган који је захваћен је јетра. Патолошке промене у јетри укључују хијалину некрозу хепатоцита са цитоплазматским еозинофилним инклузијама. Јављају се и дегенеративне промене у реналним тубулима и миокарду, као и микроскопске хеморагије у мозгу. Хеморагија је главна карактеристика жуте грознице, највероватније због недостатка фактора коагулације који се продукују у јетри, а што је резултат некрозе јетре.

Хеморагијска грозница, у склопу трећег синдрома, која није последица оштећења јетре има другачију патогенезу и највише је изучавана у случају денге. У некомпликованој денга грозници, која је удружена са појавом раша на кожи и симптомима сличним грипу, јављају се промене у малим крвним судовима коже. Ове промене укључују оток ендотелних ћелија, периваскуларни едем и мононуклеарни инфилтрат. Нешто теже инфекције, као у денга хеморагичној грозници, компликују се шоком кога карактеришу периваскуларни едем и ефузије у шупљине као што је плеура и хеморагије. У слезини и лимфним чворовима се јавља хиперплазија лимфног ткива, док у јетри поља фокалне некрозе. Патофизиологија је вероватно повезана са повећаном пермеабилношћу крвних судова и дисеминованом интраваскуларном коагулацијом која се касније компликује дисфункцијом јетре и костне сржи, па се смањује продукција тромбоцита и продукција фактора коагулације у јетри. Главне абнормалности у крвним судовима су углавном провоциране циркулишућим комплексима вирус-антитело који активирају комплемент, па следи ослобађање вазактивних амина.

**Имуност**

Пораст титра антитела углавном корелира са опоравком од инфекције. Неутралишућа антитела перзистирају годинама после инфекције. Присуство IgM специфичних антитела указује на примарну инфекцију која се вероватно јавила у претходна два месеца. Целуларна имуност и хуморална имуност у реинфекциији су серотип специфична и углавном су трајна.

**СПЕЦИФИЧНИ АРБОВИРУСИ**

**Западни коњски енцефалитис вирус**

*Alphavirus*/Togavirus изазива западни коњски енцефалитис који се углавном јавља у Калифорнији, Колораду и Тексасу. Вирус се преноси уједом комарца *Culex tarsalis*. Коњи и људи представљају крајње домаћине који су осетљиви на инфекцију и развијају болест која се манифестује као енцефалитис. Иако је инфекција код људи углавном ендемска, само у 1 на 1000 инфекција се јављају клинички симптоми. Међутим, код млађих особа болест може бити веома тешка. Болест може да варира од благог, неспецифичног и афебрилног стања до септичког менингитиса и тешког енцефалитиса.

**Источни коњски енцефалитис вирус**

Исто спада у групу *Alphavirus*/Togavirus. Вектор је комарац, углавном *Culiseta melanura*. Вирус се преноси са комарца на коње и птице мада могу да се јављају повремене епидемије код људи. Вирус изазива тежак енцефалитис код коња и дивљих птица. Стопа морталитета код људи је од 33 до 55% без обзира на узраст, а тешке секвеле су веома честе.

***St. Louis encephalitis*вирус**

Вирус спада у *Flavivirus-*е и најчешћи је узрочник енцефалитиса изазваног арбовирусима у САД. Вектор је комарац *Culex tarsalis* слично као за западни коњски енцефалитис вирус. Овај вирус инфицира коње али код њих не изазива болест. Спектар болести код људи је сличан као у западном коњском енцефалитису али се највећи морбидитет и морталитет дешава у узрасту од око 40 година.

***West Nile* вирус**

Овај вирус спада у групу *Flavivirus--*а. Прво је детектован 1937. године у Уганди у Африци, а 1999. године је забележен у САД. Сада га има у Африци, Средњем Истоку, деловима Европе, бившем СССР-у и Индонезији.

Овај вирус је антигенски сличан St. Louis енцефалитис вирусу и Јапанском енцефалитис вирусу. Вектор је комарац, а главни резервоар птица. Углавном су највише инфициране вране. Трансмисија је са инфицираног комарца, који се инфицира уколико се храни крвљу са инфициране птице, а онда се вирус преноси на људе и животиње. West Nile вирус може да се пренесе и трансфузијом, трансплантатом и са мајке на дете. По уједу комарца, вирус се репликује у Лангерхансовим ћелијама коже. Период инкубације траје у просеку 3-7 дана, потом следи виремија и ширење вируса на периферне органе, некад и до ЦНС-а.

Постоје три форме ове инфекције: 1) асимптоматска инфекција, 2) West Nile грозница и 3) тешка West Nile болест. Асимптоматска болест се јавља око 80% инфицираних људи. West Nile грозница се јавља у 20% инфицираних. Типично је блага и карактерише се грозницом, главобољом, болом у мишићима, зглобовима, генерализованом миалгијом и дрхтавицом. Раш по кожи се јавља у половини случајева, углавном на грудном кошу, леђима, горњим екстремитетима. Генерализована лимфаденопатија је уобичајени налаз. Такође се јављају и фарингитис и гастроинтестинални симптоми (мука, повраћање, абдоминални бол). Болест траје 3 до 6 дана. Деца углавном имају блажу болест него одрасли. Тешка болест West Nile се јавља у 1/150 инфицираних људи. Вирус у овим случајевима улази у ЦНС и изазива асептички менингитис, менингоенцефалитис, енцефалитис или West Nile полиомијелитис, нарочито код старијих особа, што у неким случајевима може да се заврши смрћу. Тешка болест се јавља код старијих од 50 година и код имунодефицијентних.

Лабораторијски налази укључују леукопенију, а у случају појаве симптома који указују на захватање ЦНС-а јавља се плеоцитоза ликвора и повећан ниво протеина у ликвору. Дијагноза се поставља серолошки, детектују се антитела на West Nile вирус што се потврђује PCR реакцијом. Нема специфичног лечење и за сада нема вакцине.

**Жута грозница**

Жута грозница је распрострањена у Карипској и Централној Америци, Јужној Америци и централној зони Африке до Атлантског океана, Судана, Етиопије. Преноси је вектор, *Aedes aegypti*. Клинички се болест карактерише наглом појавом грознице, дрхтавице, главобоље и хеморагије, што може да прогредира до повраћања са гастричном хеморагијом, брадикардијом, жутицом и шоком. Уколико се болесник опорави од ове акутне епизоде, нема дуготрајних секвела.

**Денга**

Денга вирус спада у групу *Flavivirus-*а, има 4 серотипа и сваки од њих може да постоји у ендемској регији. Постоји више од пет земаља у којима је денга ендемска. То су углавном земље у Африци, Америци, Источном Медитерану и Југоисточној Азији, Западном Пацифику, Средњем Истоку, Далеком Истоку и Карипским острвима. Око 100 милиона људи је инфицирано овим вирусом. Пренослац је *A. aegypti* као и за жуту грозницу. Познати циклус трнсмисије подразумева пренос човек-комарац-човек, мада су могући и шумски циклуси где су укључени мајмуни. Период инкубације траје 4-10 дана, а симптоми трају 2-7 дана. Карактеристике болести су: грозница, раш, бол у леђима, глави, очима и иза очију, мишићима, зглобовима, костима. Некада могу да се јаве блага крварења у носу, деснима, петехије и слично.

Нарочито на далеком истоку, денга могу да карактеришу појава шока, плеуралних ефузија, абдоминални бол, повраћање и хеморагија која може да заврши смрћу. Болест је тежа код деце. Нема специфичног третмана нити вакцине. Најбоља превентивна мера је избегавање уједа комараца. Заштита после излагања је серотип специфична, а људи који су се опоравили од инфекције су доживотно заштићени од тог серотипа.

Постоји унакрсна реактивност међу серотиповима али је само делимична и привремена. Важно је да наредне инфекције другим серотиповима повећавају ризик од развоја тешког облика денге, вероватно механизмима који укључују антитела која не неутралишу вирус него појачавају улазак вируса у ћелије.

**Чикунгуња вирус**

Чикунгуња вирус је *Alphavirus* (Togaviruses) који се преноси уједом комарца (углавном *A aegypti*) и има га у Азији, Африци, Јужној Европи, Карипским острвима. Вирус може да опстаје у шумском циклусу у приматима као резервоарима. Период инкубације је између 2-12 дана. Болест се карактерише наглим нападом грознице коју прати тешка мијалгија и полиартритис. Симптоми обично трају једну недељу али мускулоскелетни поремећаји могу да перзистирају месецима. Болест обично није фатална и нема специфичног третмана нити вакцине.

**ДИЈАГНОЗА**

Арбовируси могу да се изолују у различитим системима култура укључујући интрацеребралну инокулацију новорођеним мишевима, што обично резултује енцефалитисом и смрћу. Вируси могу да се нађу у крви и дају виремију у року од неколико дана пре појаве симптома. Покушаји изолације из крви су корисни кад је виремија пролонгирана, као што је то случај са денгом и у неким хеморагичким грозницама. Вирус није присутан у столици и веома се ретко детектује у ждрелу. Изолација из ликвора је углавном неуспешна. Вирус може да се детектује у ликвору или зараженом ткиву **RT-PCR** методом. Специфична дијагноза углавном подразумева серолошке методе. Рана дијагноза може да се постави детекцијом IgM антитела која се јављају унутар неколико дана од почетка болести и перзистирају 1-2 месеца.

**ЛЕЧЕЊЕ И ПРЕВЕНЦИЈА**

Углавном нема неког специфичног лека за инфекције арбовирусима. Некад може да се користи рибавирин. Превенција углавном подразумева избегавање контакта са потенцијално инфицираним артроподама што је некад веома тешко. У неким случајевима, контрола вектора може да се постигне елиминацијом места која су добра за размножавање артропода, рецимо мочвара. Вируси који се одржавају у шумским циклусима су много тежи за контролу.

Вакцине су доступне за имунизацију коња против западног, источног и Венецуеланског коњског енцефалитис вируса. Вакцина за венецуелански коњски вирус, може да се користи и за особље које ради у лабораторији.

У употреби је још једна вакцина за арбовирусе која се користи код људи. То је атенуисана жива вакцина за жуту грозницу која се користи за заштиту сеоских популација које су изложене шумским циклусима, као и путника који одлазе у ендемска подручја. Многа подручја у тропској Африци, Азији и Јужној Америци захтевају доказ о вакцинацији од грознице пре него што се дође у то подручје.

**ВИРУСИ КОЈИ ИЗАЗИВАЈУ ЗООНОЗЕ А НЕ ПРЕНОСЕ СЕ ВЕКТОРИМА**

**Друга група вируса** који изазивају зоонозе се не преносе векторима већ преко малих сисара и глодара. Ови вируси укључују аренавирусе, хантавирусе и филовирусе. Приказани су у табели. Рабијес вирус се преноси на људе уједом инфицираних животиња као што су пси и дивље животиње. Други вируси који се понекад преносе са животиња на људе укључују ортомиксовирусе (са птица и свиња), хенипавирусе (са коња, свиња и паса) и везикуларни стоматитис вирус (са мачке, свиње, коња).

***Arenaviridae***

Аренавируси спадају у фамилију *Arenaviridae*. Имају омотач, бисегментирани су. Садрже велики једноланчани (L), негативни и мали (S) (−/+)RNA ланац, који су плеоморфни. Имају 2 одвојена нуклеокапсида L и S у које су упаковани сегменти RNA, S и L сегмент. Омотач садржи два вирусна гликопротеина, G1 и G2. Вирион садржи и рибозоме домаћина у унутрашњости. Ови рибозоми дају гранулиран изглед вирусима па отуда и назив арена вируси (арена је назив за песак). Најзначајнија карактеристика инфекције арена вируса код људи су хеморагијске грознице које изазива ***Lassa***вирус у Западној Африци. Поред тога, хеморагијске грознице у Јужној Америци изазивају аренавируси, укључујући ***Junin* вирус, *Machupo* вирус, *Guanarito* вирус и *Sabia*** вирус. Лимфоцитни хориоменингитис вирус се понекад преноси на људе екскретима инфицираних мишева и других глодара.

**ЕПИДЕМИОЛОГИЈА**

Важна карактеристика аренавируса је да су резервоар вируса углавном мали глодари. Примо инфекција одраслих глодара резултује болешћу и смрћу ових животиња, док су интраутерусне и перинаталне инфекције (вертикална трансмисија) праћене хроничном дуготрајном виремијом и перзистентим излучивањем вируса путем фецеса, урина и респираторног тракта. Иако су хронично инфицирани глодари толерантни на вирус, продукују антитела и могу да се јаве тешке последице по домаћина углавном код старијих, у виду гломерулонефритиса посредованих имунским комплексима. Вируси се међу глодарима одржавају вертикалном трансмисијом, са инфицираних мајки на потомство. Могуће је ширење вируса са резервоара на људе, у неким случајевима и на примате и то путем аеросола, излагањем инфетивном урину, фецесу, ткивима или директно уједом глодара.

**Хеморагијска грозница коју изазивају аренавируси**

Аренавируси се преносе са инфицираних глодара на људе али је могуће, мада веома ретко, и ширење са човека на човека контактом са секретима и телесним течностима. Вируси из ове групе изазивају грознице у Јужној Америци и то су *Junin* вирус, изазивач аргентинске хеморагијске грознице; *Machupo* вирус, изазивач боливијске хеморагијске грознице; *Sabia* вирус изазивач бразилске хеморагијске грознице; *Lassa*вирус који изазива лас Lassa грозницу у Западној Африци.

Аренавируси имају карактеристике сличне арбовирусима који изазивају хеморагијску грозницу. Међутим механизми настанка коагулације нису познати. Клинички их карактерише их грозница удружена са хеморагијама, шоком, неуролошким поремећајима, брадикардијом. *Lassa*грозница је углавном праћена хепатитисом, миокардитисом, фарингитисом и акутном појавом глувоће. Глувоћа може да перзистира. Стопа морталитета је од 10-50% за *Lassa*грозницу и 5-30% за остале вирусе. Сви се сматрају веома опасним вирусима и веома су инфективни. Постоје случајеви и увезених вируса у неендемска подручја где постоји велики ризик ширења међу медицинским и лабораторијским особљем.

Дијагноза инфекције аренавирусима почиње уколико постоји историја претходног путовања у ендемска подручја и појаве типичног клиничког синдрома. Иаоко изолација и серолошка дијагноза вируса могу да се обаве, ове процедуре не би требало да се раде у болничким лабораторијама. Сваки пацијент за кога се сумња да има овакву инфекцију мора одмах да буде упућен у установу надлежну за такве врсте инфекције. Виремија може да перзистира један месец. Излучивање вируса може да траје и 2 месеца после појаве болести. Нема специфичног третмана. Могуће је интравенско давање рибавирина који може да помогне код *Lassa*грознице уколико се започне унутар 6 дана од појаве болести.

**Аренавируси који изазивају инфекције ЦНС-а /*Lymphocitic choriomeningitis virus***

Инфекција овим вирусом се дешава међу хрчцима и мишевима, а може да се пренесе на људе ако дођу контакт са глодарима у узгајалиштима у истраживачким центрима или у продавницама љубимаца. Болест је углавном праћена грозницом, главобољом и мијалгијом, мада могу да се јаве менингитис и менингоенцефалитис. Инфекција ЦНС-а перзистира и 3 месеца. Постоје докази о трансплаценталном преношењу код људи које резултује смрћу, хидроцефалусом или хориоретинитисом. Нема доказа о преношењу овог вируса са особе на особу (нема хоризонталног ширења међу људима).

На дијагнозу може да укаже постојање претходног контакта са глодарима. Вирус може да се изолује у раним стадијумима болести, културом или интрацеребралном инокулацијом крви или ликвора у мишеве или младе заморце. Могућа су и серолошка тестирања.

***Filoviridae***

Припадају фамилији *Filoviridae*која има 2 рода: *Marburgvirus* и *Ebolavirus* који изазивају марбуг и ебола грознице, фаталне хеморагијске грознице. Иако нема субтипова нити различитих врста *Marburgvirus-*а, *Ebolavirus* постоји у 4 субтипа укључујући Заир, Судан, Обала Слоновача и Рестон.

**ЕПИДЕМИОЛОГИЈА И БОЛЕСТИ које изазивају *Мarburg* и *Еbola* вируси**

Удруженост марбург вируса са тешком болешћу није била позната све до 1967. када се јавило 26 случајева хеморагијске грознице међу особама у Немачкој и Југославији који су били у контакту са афричким мајмунима увезеним из Уганде. Агенс који је изазвао овако тешко стање је касније идентификован као *Мarburg*вирус и установљено је да је пренешен са инфицираних мајмуна. 1976. године се јавило неколико епидемија хеморагијске грознице у Северном Заиру и Јужном Судану са смртношћу од 90-95%. Болест је била веома слична оној коју изазива *Мarburg*вирус али је показано да је изавана антигенски различитим агенсом који је назван *Еbola* вирус. Име је добио по реци у Заиру.

Филовируси изазивају зоонозе и преносе се са животиња на људе. Резервоар су углавном мали сисари, углавном глодари. Неке студије су указале да су велики љиљци природни домаћини за *Еbola* вирус. Кад се вирус пренесе са животиње на људе, онда је пренос са човека на човека вероватнији вид ширења инфекције, углавном при блиском контакту са телесним течностима инфицираних особа.

**Структура Филовируса**

Период инкубације је 2-21 дан, у просеку 10 дана, а онда се јављају манифестације сличне грипу главобоља, грозница, болови у мишићима и зглобовима, грлу, дијареја, повраћање и болови у стомаку. Неке особе могу да развију макулопапулозни оспу црвене боје, јавља се штуцање и унутрашње и спољашње крварење. Особе које развију тешку болест имају хеморагију у дигестивном тракту и другим местима. Развија се шок и инсуфицијенција бројних органа. Бројни болесници који су умрли нису имали одговарајући имунски одговор на вирусе, а нису познати механизми опоравка код особа које су се успешно опоравиле од инфекције. Разлог зашто ови вируси изазивају фулминантну леталну хеморагијску болест са шоком још увек није јасан. Постоје докази да се ***Marburg* вирус репликује у васкуларним ендотелним ћелијама и изазива некрозу ових ћелија. *Еbola* вирус се репликује веома брзо и прекида синтезу ћелијских протеина и имунски одговор. И специфичну и неспецифичну имуност супримирају углавном због инфекције моноцита и макрофага.** Неке студије су указале да *Еbola* вирус те своје ефекте испољава посредством GP протеина који је или у секреторној или у трансмембранској форми. Секреторни GP интерреагује са неутрофилима и инхибира њихову рану активацију и инхибиторни одговор и мења имунски одговор. GP омогућава вирусу да инфицира моноците и макрофаге и да изазове ћелијско оштећење. Oслобађање цитокинa је огромно са последица су инфламација и грозница. Поред тога, улаз вируса у ендотелне ћелије изазива оштећење васкуларног ендотела што доприноси хеморагичној грозници.

У симптоматским инфекцијама, стопа морталитета код особа инфицираних *Marburg* и *Ebola* вирусом је веома висока, али је највиша за Заир тип *Ebola* вируса (преко 90%). На дијагнозу може да укаже типично клиничко испољавање код особа које су претходно путовале у ризична подручја. Могуће је и ширење са особе на особу. Дијагноза може да се потврди у референтном центру изолацијом вируса, детекцијом антигена ELISA методама, детекцијом IgM антитела и детекцијом генома RT-PCR-ом.

Нема специфичне терапије за ове инфекције. Само потпорна терапија. Нема вакцине, мада се интензивно ради на разумевању имуности на ебола вирус.

***Hantavirus***

То је једини *Bunyavirus* који изазива зоонозе, а не преноси се артроподама. Постоји неколико врста хантавируса који изазивају различите болести у зависности од географске дистрибуције, укључујући хантавирус који изазива Корејску хеморагичну грозницу и друге врсте које изазивају хантавирус пулмонални синдром.

***Hantavirus* хеморагијска грозница**

Хеморагијска грозница изазвана *Hantavirus-ом* је ендемска у Кореји и далеком Истоку, а праћена је реналном инсуфицијенцијом. Овај вирус је прво изолован 1978. године када је антиген детектован у ткиву плућа дивљих глодара. Болест није детектована код глодара, што указује да су они резервоари и да је начин трансмисије болести сличан оном за аренавирусе. Касније је показано да је тај вирус члан *Bunyaviridae* фамилије и да припада роду *Hantavirus*. Постоје докази који указују да се и други агенси, који су веома антигенски слични вирусу који изазива корејску хеморагијску грозницу, јављају у северној Европи и Азији, укључујући Русију, источну Европу, Финску, Скандинавију. Ови синдроми су добијали различита имена укључујући ендемску нефропатију.

***Hantavirus* пулмонални синдром**

Синдром који се назива *Hantavirus* пулмонални синдром је изазван са најмање 3 различита *Hantavirus-а* од којих је *Sin Nombre* вирус најчешћи. Резервоар *Sin Nombre*вируса је миш (*Peromyscus maniculatus*). Инфекције се јављају кад се повећа популација инфицираних мишева у околини насељених места. *Hantavirus-и* који изазивају овај синдром су забележени у Канади, Јужној Америци. Вирус се преноси на људе углавном инхалацијом инфицираних секрета глодара преко конјунктива или директним контактом оштећене коже. За сада није било случаја преноса са човека на човека. Инкубациони период траје 1-5 недеља, а онда се јављају рани симптоми: грозница, умор, дрхтавица, главобоља, абдоминални проблеми, повраћање и дијареја. Друга фаза почиње након 4 до 10 дана и карактеришу је: кашаљ, губитак даха и осећај тежине у пределу груди јер се плућа пуне течношћу. Стопа моталитета је 38%. Нема специфичног лечења нити вакцине. Тертман је респираторна подршка, давање интравенски рибавирина.

**ПАТОГЕНИ ХУМАНИ РЕТРОВИРУСИ, РЕВЕРЗНА ТРАНСКРИПТАЗА, ИСТОРИЈА РЕТРОВИРОЛОГИЈЕ**

**КЉУЧНЕ ЧИЊЕНИЦЕ:**

Патогени ретровируси су РНК вируси који садрже ензим реверзну транскриптазу, која им омогућава да користе РНК као матрицу за синтезу ДНК. Они укључују вирус хумане имунодефицијенције (енгл. *human immunodeficiency virus*, HIV), који изазива синдром стечене имунодефицијенције (енгл. *aquired immunodeficiency syndrome*, AIDS) и вирусе хумане Т лимфоцитне леукемије тип 1 и 2 (енгл. *human T lymphocyte leukemia virus*, HTLV-1 и HTLV-2), повезане са настанком леукемија и лимфома.

**Распрострањеност:** Од првих регистрованих случајева раних 1980-их година, HIV инфекција је достигла размере светске пандемије. Остали хумани ретровируси имају ограничену географску дистрибуцију и мању тенденцију у изазивању тешких обољења.

**Улазак вируса:** HIV се преноси путем сексуалног контакта, парентерално (путем крви), интравенском злоупотребом наркотика и вертикално (са мајке на дете).

**Ширење:** HIV се доминантно везује за CD4 молекул који се налази на помагачким Т лимфоцитима и макрофагима, улази и инфицира ове ћелије.

**Мултипликација:** Ретровируси могу изазвати обољења годинама након иницијалне инфекције. HIV има дуг латентни период (10 и више година).

**Оштећење ткива:** HIV инфицира ћелије имунског система, нарочито CD4+ Т лимфоците и изазива прогресивно пропадање тих ћелија. Као последица тога настаје супресија имунског система чинећи инфицирану особу подложну опортунистичким инфекцијама. HIV подлеже aнтигенским вариjацијама.

**Дијагноза:** Скрининг представља тестирање на присуство специфичних антитела на HIV (или друге) ретровирусе. Доказивање и квантификација инфекције спроводи се техникама амплификације нуклеинских киселина (PCR) и *Western blot*.

**Лечење и превенција:** Лечење HIV инфекције антивирусним лековима је данас веома ефикасно. Иако је развој вакцине спор, недавни напредак у развоју микробицидних агенаса и употреба антиретровирусних лекова у превенцији су обезбедили нове приступе за смањење ширења епидемије.

У последњих 30 година, од како је у мају 1981. године код петоро претходно здравих пацијената дијагностикована пнеумонија чији је изазивач*Pneumocystis jiroveci*, AIDS је епидемиолошки од појединачних случајева прерасла у пандемију. Током почетне фазе епидемије, постало је очигледно да је болест била последица деловања инфективног агенса са дугим периодом инкубације који би могао бити пренесен сексуалним контактом или парентерално (путем крви). До 1983., присуство ретровирусa (накнадно описан као вирус хумане имунодефицијенције тип 1 или HIV-1) је повезано са појавом синдрома, а агенс који изазива болест се проширио далеко изван својих почетних епидемиолошких и географских граница. Процењује се да у свету има више од 34 милиона људи који су инфицирани HIV-ом, око 70% је у Африци и 20% у Азији. Овом обољењу је приписана смрт више од 30 милиона људи у свету, а годишња смртност сада достиже број од око два милиона. Ефикасна ретровирусна треапија је развијена, али инфекција се и даље шири, нарочито у деловима света где ова терапија није доступна. У неким афричким земљама HIV-ом је инфицирано више од 30% популације, где испољава најразорније медицинске и социјалне ефекте.

Две карактеристике чине AIDS јединственом међу заразним болестима: то је смртоносна болест, а већина њених разорних симптома нису резултат директног деловања узрочника болести. У условима супресије имунског одговора домаћина HIV инфекцијом, опортунистички микроорганизми могу проузроковати низ различитих клиничких синдрома. У ствари, већина симптома код особа са AIDS-ом су резултат секундарне инфекције, а не деловања самог вируса.

**Историја ретровирологије**

Разумевање улоге ретровируса, као етиолошких агенаса AIDS-а, захтева историјски осврт на комплексну повезаност између вируса и канцера. Ова историја представља изазов основним начелима молекуларне биологије, која сматрају да се генетска информација преноси са ДНК молекула, преко РНК медијатора, до протеина. Касних 1960-их година, истраживачи су идентификовали необичну врсту вируса чија је генетска информација записана у молекулу РНК. Иако РНК вируси нису били новост, ови вируси су били јединствени, јер су садржали до тада непознати ензим реверзну транскриптазу. Користећи РНК као матрицу, овај ензим учествује у синтези комплементарне ДНК, која се на крају интегрише у геном ћелије домаћина. Ова ДНК, названа провирус, служи као прелазни облик у репликативном циклусу вируса.

Неки од ових вируса (касније названих ретровируси због специфичног начина репикације, „у обрнутом“ или „ретро“ смеру) су у стању да изазову туморе. Овакав тип вируса први пут је изолован 1911. године, када је *Pejton Rous* указао на то да вируси могу бити узрочници појаве тумора код пилића (касније познат као RSV, *Rous sarcoma virus*) лако преносив путем туморског екстракта. Од тада, стотине ретровируса је изоловано код многих група кичмењака. Раних 1960-их, откривен је вирус који изазива тумор код мачака, касније назван вирус мачје леукемије. Овај вирус се показао важним за разумевање биологије ретровируса из два разлога. Прво, он је омогућио откриће другог мачјег ретровируса 1986. године, вирус мачје имунодефицијенције, који код мачака изазива синдром имунодефицијенције сличан AIDS-у код људи. Друго, вирус леукемије мачака се преноси међу мачкама у окружењу, што представља важан модел за епидемиолошка испитивања ретровирусних инфекција.

До касних 1960-их, постојао је значајан скептицизам у вези теорије да вирус посредује у трансмисији тумора. Узимајући у обзир да је настанак тумора базиран на генетским алтерацијама, било је тешко замислити како вирусна РНК може да интерреагује са ДНК ћелије домаћина у процесу настанка онкогене промене. Откриће реверзне транскриптазе објаснило је механизам индукције трајних генетских промена. Од 1980. године, изоловане су и описане две групе ретровируса способних да изазову болести код људи. Неколико година пре 1980. године, сумњало да ретровируси могу бити изазивачи болести код људи, али се то није могло доказати, јер ови вируси не расту у култури ћелија. Напретком у технологији култивације вируса ова препрека је превазиђена. Једно од најважнијих било је откриће интерлеукина-2, који стимулише раст Т лимфоцита in vitro. Ови лимфоцити се могу користити за изолацију хуманог HTLV.

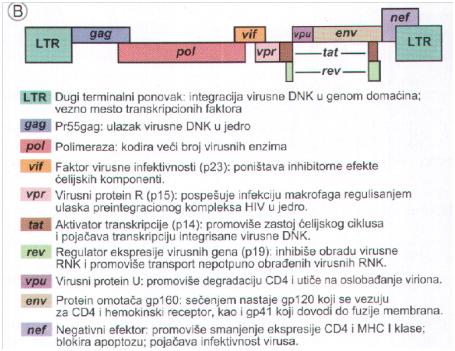
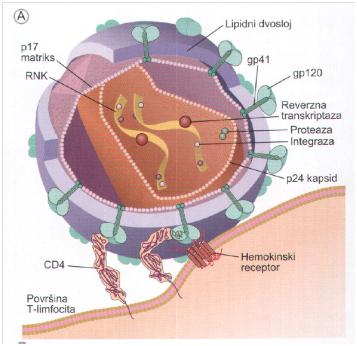
Први од ових вируса, HTLV-1, је изолован из ћелија два пацијента са Т-ћелијским лимфомом одраслих. Касније је HTLV-1 изолован код других пацијената са Т-лимфоцитном леукемијом или лимфомом, као што је потврђено серолошким тестовима и хибридизацијом нуклеинских киселина. Епидемиолошке студије указале су на узрочно-последичну везу између инфекције HTLV-1 вирусом у детињству и појаве леукемије или лимфома у неколико процената заражених појединаца чак 40 година касније. Сличан вирус, HTLV-2, је касније изолован код пацијента са леукемијом власастих ћелија, али је његова улога у хуманим обољењима мање јасна. Малигне болести чији је изазивач HTLV-1, Т-лимфоцитна леукемија и лимфом одраслих, су фаталне, али релативно ретке болести (чак и у инфицираних особа) и ограничене су на одређене популације. HTLV инфекција такође је повезана са неким прогресивним обољењима кичмене мождине, као што су тропска спастична парапареза и HTLV-1 удружена мијелопатија.

Као први откривен хумани ретровирус, HTLV-1 је привукао значајну пажњу. Иако је инфекција овим вирусом ретка у САД-у, забринутост због могућности ширења овог вируса путем крви довела је до увођења рутинског скрининга давалаца крви на присуство овог вируса. Случајно, истраживања HTLV-1 вируса обезбедила су технологију потребну за изолацију изазивача AIDS-а неколико година касније. Три године након што је синдром први пут описан 1981. године, показано је да је узрочник AIDS-а ретровирус. Од када је први пут изолован, вирус је имао неколико имена, али данас је познат као вирус хумане имунодефицијенције типа 1 (HIV-1). Годинама касније, још један члан ове породице, HIV-2, откривен је у западној Африци. Овај вирус дели многе карактеристике HIV-1, иако је генерално мање контагиозан. Остали део овог поглавља фокусиран је на HIV-1.

**HIV– грађа вириона**

HIV је мали, сферични вирус окружен липидним омотачем (Слика 1). Геном садржи два идентична молекула РНК, који подсећају на еукариотску информациону РНК, јер садрже сар структуру на 5 ’крају и поли А секвенцу на 3’ крају. Геному су придружени ензими реверзна транскриптаза, интеграза и протеаза, који су спаковани у језгро облика купе, састављено од протеина капсида р24 и окружено протеинима матрикса р17. Нуклеокапсид је обавијен омотачем који чине мембрански фосфолипиди пореклом од ћелије домаћина. Мембрански протеини које кодира геном вируса (gp41 и gp120) су инсертовани у липидни омотач.

Четири вирусна гена су неопходна за репликацију ретровируса (Слика 2). *Gag* ген кодира неколико основних (*Gag*) протеина вирусног омотача, неопходних за улазак вирусне ДНК у једро. *Pol* ген кодира реверзну транскриптазу или РНК-зависну ДНК полимеразу (*Pol*), ензим одговоран за репликацију генома, као и интегразу, ензим потребан за интеграцију вирусне ДНК у геном ћелије домаћина. *Env* ген кодира два гликопротеина вирусног омотача gp120 и gp41 неопходних за везивање вируса за специфичне рецепторе и продор у ћелију. *Pro* ген кодира протеазу неопходну за цепање *Gag* и *Pol* протеина и стварање њихове активне форме. Поред гена заједничких за све ретровирусе, *gag*, *pro*, *pol* и *env*, геном HIV-а садржи најмање шест других гена. Ови гени кодирају протеине који су важни у регулисању сложене репликације вируса, који може да перзистира у латентном стању у зараженој ћелији, а затим започне брзу репликацију у одговарајућем тренутку.



Слика 1 Слика 2

**Распрострањеност и трансмисија HIV-а**

Распрострањеност HIV инфекције у популацији је у складу са особинама вируса који је веома осетљив и не може лако ући у тело домаћина кроз интактне површине. У том смислу, подсећа на вирус B хепатитиса (али је много мање контагиозан) и има сличне епидемиолошке карактеристике. HIV је изолован из бројних телесних течности укључујући периферну крв, сперму, секрет грлића материце, млеко, урин, цереброспиналну течност, пљувачку и сузе. Последње четири не представљају важан пут трансмисије вируса. Уз неколико изузетака, HIV се углавном преноси на три начина: сексуалним контактом, парентерално (путем крви) и вертикално са заражене мајке на дете. Сексуална трансмисија и интравенска злоупотреба наркотика представљајунајважнијепутеве преноса. Друге полно преносиве болести, посебно генитални улкуси, су повезани са повећаним ризиком од трансмисије HIV-а, вероватно као последица нарушеног интегритета коже или слузнице.

Трансмисија HIV-а путем трансфузије крви је веома ретка од када је уведен рутински скрининг крви. Оболели од хемофилије су у високом ризику за заражавање вирусима из крви, укључујући вирусе B и C хепатитиса, јер они добијају препарате фактора VIII и IX добијене из плазме хиљада донора. Од 1984., концентрати фактора VIII не садрже HIV јер се даваоци крви тестирају на антитела на HIV. Поред тога, продукти плазме се третирају топлотом и хемикалијама за инактивацију вируса.

Генетски фактори су битне одреднице у осетљивости на инфекцију. Један од њих је мутација гена који кодира CCR5, хемокински рецептор који служи и као корецептор за HIV. Мутирана форма овог гена детектована је у око 10% особа европског порекла, али се среће много ређе у другим популацијама. 1% ове популације који су хомозиготи имају веома висок (иако не апсолутан) ниво резистенције на инфекцију HIV-ом. Хетерозиготни појединци нису заштићени од инфекције, али изгледа имају спорију прогресију болести.

Вертикална трансмисија (са мајке на дете трансплацентарно) је најважнији пут преноса у педијатрији. Од сазнања да примена антиретровирусне терапије спречава пренос са мајке на плод, број нових педијатријских случајева се нагло смањио у САД-у и Европи. У одсуству примење терапије, између 25 и 33% HIV-инфицираних жена пренесе HIV на своју децу. Уколико се код мајке дијагностикује инфекција и започне антиретровирусна терапија, стопа трансмисије се смањује на мање од 1%.

Иако је пренос HIV-а међу здравственим радницима област од посебног значаја, обимне студије су показале да је HIV инфекција у медицинском окружењу ретка. Ризик од инфекције након случајног убода иглом за вађење крви пацијента зараженог HIV-ом је мањи од 0,3%. Ризик од перкутаног преноса је већи уколико је оштар предмет шупаљ, ако је пацијент у фази болести када је репликација вируса интензивнија, ако је оштар предмет био на месту где је вирус више присутан (на пример, у вени за разлику од мишића) или ако повреда укључује присуство ране (уместо простог убода). Ризик приликом излагања слузокоже или контаминације интактне коже је знатно мањи. Уз опште усвајање „универзалних мера предострожности“, које подразумевају да су крв и друге телесне течности свих пацијената потенцијално инфективне, као и све веће употребе медицинских средстава за једнократну употребу, који су дизајнирани да се смањи ризик за корисника, ширење HIV-а међу здравствим радницима је веома ретко. Стопа HIV инфекције у условима здравствене неге може бити додатно смањена брзом применом комбинације антивирусних лекова након излагања. Ширење HIV-а са здравствених радника на пацијенте је чак и ређе. Трансмисија HIV-а у домаћинствима несексуалним контакатом или међу колегама на послу је изузетно ретка. Иако се инсекти као вектори истичу као могући пут преноса, нема доказа који би подржали ову тврдњу.

**Улазак вируса у организам**

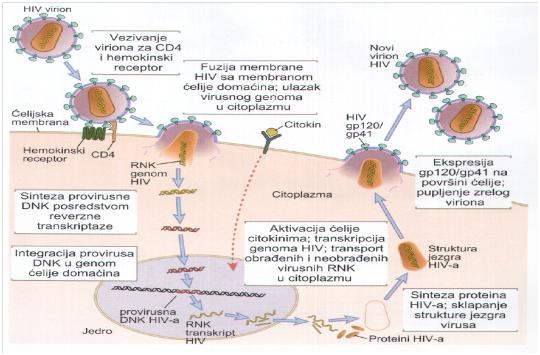
Механизам којим HIV успоставља инфекцију у домаћину није до краја познат. HIV може ући у домаћина путем инфицираних ћелија, као што су макрофаги, лимфоцити или сперматозоиди, или као слободна вирусна партикула. HIV такође може ући у тело кроз микроабразије на површини слузокоже, продором кроз интактну кожу након убода иглом или кроз неоштећене површине мукоза.

**Ширење вируса**

Иако HIV може инфицирати више типова ћелија, две главне групе ћелија у организму служе као мете за инфекцију HIV-ом: помагачки Т лимфоцити и макрофаги, који експримирају CD4 молекул и одговарајуће корецепторе за HIV (рецептри за хемокине, CXCR4 и CCR5). Ове ћелије даље транспортују вирус у ткива у којима су иначе заступљене у великом броју (лимфни чворови, слезина, крв и телесне течности).

**Репликација вируса**

Репликациони циклус HIV-а подразумева следеће кораке (Слика 3):



Слика 3.

• Везивање (адсорпција): HIV се везује за CD4 молекул преко гликопротеина омотача gp120. Антитела специфична за gp120 или ћелијске рецепторе блокирају ову интеракцију и спречавају инфекцију. Присуство CD4 молекула на површини ћелије одређује која ћелија ће бити циљна за настанак инфекције. Након везивања за CD4 молекул, gp120 вирусног омотача се везује за један од два корецепторска молекула (CCR5 или CXCR4). Ови молекули физиолошки служе као хемокински рецептори, док у случају HIV инфекције омогућавају чврсто везивање вируса за ћелијску мембрану и индукују конформационе промене протеина gp41 што омогућава везивање његовог хидрофобног домена за ћелијску мембрану.

• Фузија: Фузија вирусног омотача са ћелијском мембраном је олакшана хидрофобном интеракцијом између протеина gp41 и мембране циљне ћелије. Након фузије, вирус губи свој интегритет и карактеристичну морфологију. Вирусно језгро, које садржи геномску РНК и молекуле реверзне транскриптазе, се ослобађа у цитоплазму.

• Синтеза ДНК: Реверзна транскриптаза је ензим одговоран за синтезу ДНК ланца који је комплементаран молекулу РНК вирусног генома. Ензим затим синтетише други ланац ДНК молекула (комплементаран првом), тако да се формира двоструки ДНК молекул. У процесу синтезе ДНК, делови на крајевима геномске РНК се двоструко копирају, тако да на сваком крају новосинтетисане ДНК постоје специфичне секвенце тзв. дугачки терминални поновци (енгл. *long terminal repeat*, LTR).

• Интеграција: Двоструки ланац ДНК молекула се затим транспортује до једра и интегрише у геном ћелије домаћина. Ензим одговоран за процес интеграције је вирусним геномом кодирана интеграза, која спаја крајеве сваке од LTR секвенци за ДНК ћелије домаћина. У интегрисаном стању, вирусни генетски материјал се назива провирус. Провирус је аналоган ћелијском гену, преноси се на ћерке ћелије након деобе и садржи сигналне секвенце за контролу процеса транскрипције у РНК.

• Синтеза нових вируса: У „продуктивној фази“ инфекције вирусна ДНК се транскрибује у иРНК уз помоћ ћелијске ДНК-зависне РНК полимеразе. Сигнали који усмеравају и користе ћелијски апарат за синтезу вирусне РНК налазе се у LTR секвенцама. Након транскрипције, неки од новосинтетисаних вирусних РНК молекула користе се као иРНК за синтезу вирусних протеина, док се остали инкорпорирају у геном нових вирусних партикула. Склапање вириона се одвија на површини ћелије. Структурни протеини се стапају са вирусним геномом и добијају омотач проласком кроз мембрану ћелије домаћина. Након пупљења кроз мембрану, вирусна протеаза цепа прекурсоре вирусних протеина и морфолошке промене у вириону се комплетирају.

• Латенција и реактивација: До сада описани репликациони циклус је заједнички за све ретровирусе. HIV и њему слични вируси имају и неке додатне особине. Прво, HIV инфекција подразумева и латентну фазу у којој инфициране ћелије садрже провирус (интегрисана вирусна ДНК), али не експримирају вирусну РНК или вирусне протеине. Друго, HIV експримира макромолекуле који регулишу експресију вирусног генома и функционишу као солубилни фактори. Најмање два гена HIV-а (*tat* и *rev*) имају функцију трансактивационих фактора, који снажно повећавају експресију вирусних РНК и протеина. *Tat* протеин (активатор транскрипције) убрзава и појачава транскрипцију интегрисане вирусне ДНК уз помоћ РНК полимеразе домаћина, док *Rev* протеин (регулатор експресије вирусних гена) промовише транспорт вирусних РНK из једра у цитоплазму. Треће, HIV провируси садрже промотере који индукују експресију вирусних гена када су ћелије инфициране HIV-ом стимулисане антигеном или инфициране неким другим микроорганизмом. Последице поменутих особина вируса су да након инфекције лимфоцита HIV-ом и интеграције провируса, инфективни процес може бити заустављен и поново експлозивно активиран након одређеног времена од стране непознатог стимулуса. Тачније, уколико се Т лимфоцити, макрофаги или дендритске ћелије активирају неким спољашњим стимулусом, као што је инфекција, ћелија одговара транскрипцијом већег броја сопствених гена, често и продукцијом цитокина. Неповољна последица таквог нормалног заштитног одговора је активација и провируса, што индукује стварање вирусних РНК и протеина. Исход је експлозивна продукција вируса и брза смрт заражене ћелије. Иако само мали број инфицираних ћелија улази у латентно стање, ове ћелије онемогућавају ефикасну ерадикацију вируса применом антивирусне терапије, чак и ако се она примењује дужи временски период.

Поред поменутих ефеката *Тat* и *Rev* протеина, HIV-1 има и друге генске продукте који интерреагују са протеинима ћелије домаћина у циљу избегавања специфичног имунског одговора и интрацелуларних заштитних механизама који могу ограничити репликацију вируса. На пример, *Nef* протеин (негативни ефектор) смањује експресију MHC молекула I класе на површини ћелије, блокира апоптозу и појачава инфективност вируса. Други вирусни протеин, *Vif* протеин (фактор вирусне инфективности) поништава инхибиторне ефекте ћелијских компоненти. Коначно, *Vpu* протеин (вирусни протеин) промовише деструкцију CD4 и утиче на ослобађање вириона.

**Како HIV избегава имунски одговор домаћина?**

**Антигенске варијације HIV-а**

Јединствена карактеристика инфекције HIV-ом јесте да имунски одговор домаћина није у стању да у потпуности ограничи репликацију вируса (мада то делимично може постићи током латентне фазе болести). Како HIV успева да преживи у домаћину упркос антивирусном имунском одговору? Неколико механизама може бити од значаја: продукти вирусних гена могу бити релативно невидљиви за имунски систем; вирус може да маскира или промени свој антигенски репертоар; и вирус се примарно репликује у лимфним фоликулима, где ћелије имунског система специфичне за антигене вируса не мигрирају слободно.

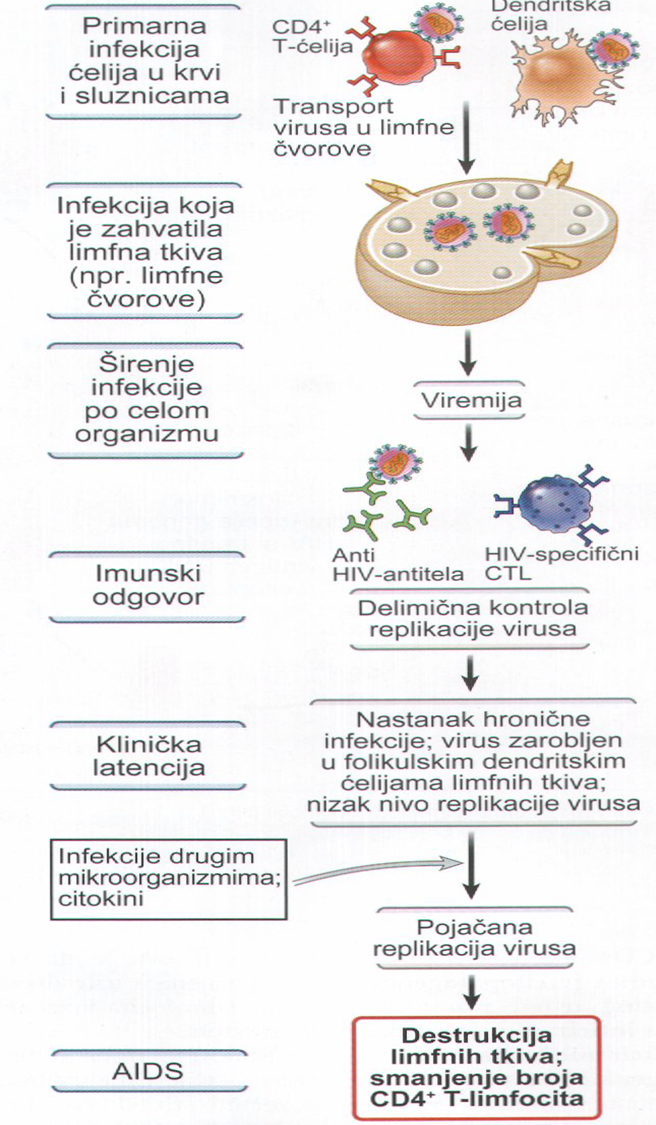
Који су продукти вирусних гена HIV-а одговорни за индукцију имунског одговора домаћина? Сазнања о томе добијена су истраживањем генетске разноликости вирусних гена. Гени који кодирају унутрашње вирусне протеине (*gag* и *pol*) показују релативну стабилност, док *env* ген подлеже бројним мутацијама чији је резултат појава варијабилности у површинским гликопротеинима gp41 и gp120. Иако су у инфицираних особа детектована антитела на *Gag* и *Pol* протеине која се користе се за постављање дијагнозе, ова антитела немају улогу у ограничавању вирусне репликације. С друге стране, нека антитела на протеине вирусног омотача могу да неутралишу вирус, али је њихов титар веома низак у поређењу са онима у другим хроничним вирусним инфекцијама. Гликопротеини омотача HIV-а имају две важне карактеристике. Прво, интензивно су обложени полисахаридним ланцима, који смањују њихову имуногеност. Друго, они садрже хиперваријабилне регионе које омогућавају приказивање нових антигенских конфигурација имунском систему домаћина. Cеквенце gp120 површинског гликопротеина, укључене у интеракције са ћелијским рецепторима морају бити генетски конзервиране. Конзервиране секвенце се могу сакрити и тиме заштити од неутралишућих антитела угљенохидратним ланцима и хиперваријабилним регионима. Као резултат тога, HIV стално мења површински антигенски репертоар, што му омогућава избегавање неутрализације. У том смислу, HIV подсећа на вирус инфлуенце и трипанозоме, односно избегава имунски одговор домаћина тако што мења велике површинске антигене. Ови механизми ометају развој ефикасне вакцине која садржи површинске гликопротеине.

**Оштећење ткива изазвано HIV-ом**

Молекулски механизми одговорни за деструкцију лимфоцита код особа инфицираних HIV-ом нису у потпуности схваћене. Међутим, на основу познатих абнормалности хуморалног и целуларног имунитета, могуће је приказати низ догађаја који прате HIV инфекцију.

**Патогенеза болести изазване HIV-ом (Слика 4)**

Током акутне HIV инфекције, вирус инфицира ћелије које експримирају CD4 молекул у локалним слузокожама, а онда брзо успоставља инфекцију у дренирајућим лимфним чворовима. Студије на приматима су показале да је у већини случајева сексуалног преноса, ограничен број вируса укључен у први циклус репликације у субмукозном ткиву. У наредних неколико дана, локална репликација је ограничена на ћелије присутне на месту продора вируса. У већини случајева, број осетљивих ћелија локално се смањује и инфекција „престаје“ на месту почетне инокулације. Ипак, цитокини и хемокини, продуковани као део примарног имунског одговора, регрутују додатне компоненте имунског система. Уколико регрутоване ћелије стигну на место инокулације након завршетка првог циклуса репликације, инфекција није продуктивна и нема заражавања. Са друге стране, уколико локална вирусна репликација још увек траје у моменту миграције ћелија имунског система, стичу се услови за даљу вирусну репликацију, а инфекција се шири и постаје самоодржива. Овај рани прозор осетљивости вероватно је повезан са релативно ниском нивоом инфективности вируса приликом сексуалног контакта, а релативно скромним антивирусним интервенцијама се ризик од трансмисије може додатно смањити.



Слика 4.

Након инфекције на месту уласка, вирус се брзо шири системски, до удаљених органа лимфног ткива и централног нервног система (ЦНС). У овој фази вирус показује највећи ниво репликације у читавом току болести. Вирус се појављује у гениталним секретима, и као и у многим другим инфективним болестима, могућност трансмисије је највећа у почетној фази инфекције. Акутна инфекција је често асимптоматска или се могу испољити симптоми слични акутној мононуклеози, као што су повишена температура, главобоља, малаксалост и пролазни осип. У првим недељама од почетка инфекције, специфични цитотоксички Т лимфоцити се појављују у периферној крви и лимфном ткиву, а убрзо након тога, у плазми се могу детектовати неутралишућа антитела.

Током овог периода брзе вирусне репликације, инициран је доживотни процес генерисања вирусне разноликости, а домаћин је суочен са изазовом развоја имунског одговора против патогена који се брзо мења. У исто време вирус уништава CD4+ Т лимфоците, посебно вирус специфичне CD4+ Т лимфоците неопходне за ефикасан имунски одговор. Будући да је стопа настанка грешке HIV реверзне транскриптазе око 1 на 10.000 нуклеотида, у просеку се у сваком репликативном циклусу уводи по један нови нуклеотид. С обзиром да се у инфицираним особама свакога дана дешава око милијарду вирусних репликација, капацитет за генерисање вирусне разноликости на индивидуалном и популационом нивоу је огроман.

Ћелије инфициране HIV-ом могу бити директно уништене у процесу вирусне репликације или ефекторским механизмима специфичног имунског одговора (цитотоксичким Т лимфоцитима или антителима посредованом цитотоксичношћу). Након првих неколико месеци од инфекције, успоставља се баланс између вирусне репликације, ефекторских имунских механизама и расположивих ћелија за репликацију вируса, а инфекција улази у латентну фазу током које је инфицирана особа без симптома. Након почетне фазе инфекције HIV-ом, вирусна репликација се ограничава углавном на лимфне органе где су главна мета активирани CD4+ Т лимфоцити и сматра се да се 99% вирусне репликације одиграва у њима. Преосталих 1% репликације вируса се дешава у моноцитима и преосталим CD4+ Т лимфоцитима, који служе као места за успостављање латенције вируса.

Губитак популације CD4+ Т лимфоцита је праћен прогресивном имунодефицијенцијом, што на крају резултира појавом опортунистичких инфекција и малигнитета. Иако постоје индивидуалне варијације, трајање асимптоматског периода пре појаве AIDS-а је око 10 година. Током овог периода, број CD4+ Т лимфоцита се смањује од нормалног нивоа, око 1.000 ћелија/mm3, на мање од 500 ћелија/mm3. Особе са узнапредовалом болешћу обично имају мање од 200 CD4+ Т лимфоцита у mm3. Ризик од инфекција је највећи у терминалним фазама AIDS-а, када се број CD4+ Т лимфоцита смањи на мање од 50 ћелија/mm3. Серијска мерења броја CD4+ Т лимфоцита служе за процену ризика од инфекција и представљају водич за спровођење антиретровирусне терапије.

Стопа имунске и клиничке прогресије болести директно зависи од степена вирусне репликације, што знатно варира од појединца до појединца. Ниво репликације вируса је блиско повезан са бројем копија РНК HIV-а у плазми. Особе са високим нивоом вирусне РНК у циркулацији (105 копија/ml или више) имају већи ризик од прогресије болести у року од неколико година, док инфициране особе са нижим нивоом вирусне РНК (<104 копија/ml) остају у асимптоматском периоду 10 година или дуже.

Поред смањења броја Т лимфоцита (лимфопенија), HIV изазива абнормалности и у функцији Т лимфоцита. Нормално, помагачки Т лимфоцити модулишу функцију осталих ћелија имунском система, укључујући В лимфоците, моноците и NК ћелије. Иако многе особе са AIDS-ом имају повишен ниво имуноглобулина у серуму, њихова способност за продукцију специфичних антитела може бити смањена. На пример, деца инфицирана HIV-ом не могу да стварају антитела против специфичних капсуларних полисахаридних антигена *Haemophilus*-а *influenzaе* тип *b* и *Streptococcus*-а *pneumoniae*. Овај недостатак може настати због директног оштећења функције В лимфоцита или губитка помагачких Т лимфоцита.

Молекул CD4 као маркер карактеристичан за помагачке Т лимфоците се такође може наћи на мембранама других типова ћелија, укључујући циркулишуће моноците и макрофаге, дендритске ћелије, NК ћелије, неке В лимфоците и ћелије глије. Ове ћелије такође могу бити заражене вирусом и бити уништене у процесу репликације вируса или служити као резервоар за латенцију вируса. Поремећаји у процесу фагоцитозе су последица HIV инфекције макрофага и моноцита. Поред тога, показано је да су Лангерхансове ћелије у епителу веома осетљиве на инфекцију HIV-ом и могу играти важну улогу у успостављању инфекције.

**Синдром стечене имунодефицијенције**

AIDS је скуп клиничких обољења, пре свега опортунистичких инфекција и малигнитета, које се јављају као последица деструкције имунског система HIV-ом. Синдром је терминална манифестација HIV инфекције која се догодила много година раније (10 и више година). Континуирана и неумољива прогресија HIV инфекције је добро описана и пролази кроз неколико фаза.

**Рана акутна HIV инфекција**

Симптоми и клиничке манифестације болести ране акутне HIV инфекције су честе и неспецифичне. Клиничка слика је типична за многе вирусне инфекције, укључујући и оне изазване HIV-ом, *Ebstein-Barr* вирусом или цитомегаловирусом (CMV). Клиничар треба да размотри могућност акутне инфекције HIV-ом, уколико пацијент има симптоме и знаке вирусне инфекције, има ризично сексуално понашање или ако се ради о интравенском наркоману. У 50 до 90% особа, акутна болест се јавља 2 до 4 недеље након инфекције HIV-ом. У већини случајева, једини симптоми су повишена температура и благи бол у грлу. Мањи број оболелих може имати грозницу, мијалгије, летаргију, фарингитис, артралгије, лимфаденопатију и макулопапулозни осип на телу. Неки пацијенти имају асептични менингитис, а главобоља може бити последица благе иритације меких можданих овојница. Акутна болест обично траје од 3 до 14 дана и по правилу долази до потпуног опоравка, чак и код пацијената са неуролошким компликацијама. Антитела против HIV-а се обично у почетку не могу детектовати. Међутим, развијене су различите методе откривања вирусне РНK у крви. Иако пацијенти са акутном HIV инфекцијом обично имају висок ниво вирусне РНК.

**Дијагноза HIV инфекције**

Одређивањем вирусне РНК у крви методом умножавања нуклеинских киселина (енгл. *polymerase chain reaction*, PCR), HIV инфекција се може открити веома рано након заражавања. Међутим, због своје цене, PCR се не користи као скрининг тест, осим уколико лекар сумња на акутну инфекцију. Уместо тога, скрининг тест за HIV инфекцију је обично детекција циркулишућих антитела на вирус ELISA (енгл. *Enzyme-linked immunosorbent assay*) методом. За разлику од већине серолошких тестова, у којима присуство антитела указује на већ прележану инфекцију, позитивна анти-HIV антитела означавају присуство активне инфекције. Свако присуство анти-HIV антитела се мора сматрати активном инфекцијом која се може пренети другима. Важно је, дакле, да особе са позитивним анти-HIV антителима буду едуковане о начину преношења вируса, како би се ширење инфекције свело на минимум.

Специфична анти-HIV антитела се обично појављују 6 до 12 недеља после инфекције. Међутим, PCR тестовима за детектовање специфичне РНК HIV-a је показано да у ретким случајевима инфициране особе не развијају антитела неколико месеци или година након излагања вирусу. Те особе имају лажно негативне серолошке тестове на HIV. Поред тога, неки пацијенти у терминалним фазама AIDS-а могу имати негативне серолошке тестове (вероватно због тешке дисфункције B лимфоцита). Срећом, пацијенти са одмаклом болешћу се обично могу дијагностиковати употребом других специфичних тестова. Ипак, дисфункција В лимфоцита може компликовати серолошку дијагностику опортунистичких инфекција које се јављају у AIDS-у.

Најчешћи метод за тестирање на присуство анти-HIV антитела је ELISA. Овај тест се изводи додавањем узорка серума пацијента на претходно везане антигене HIV-а. Уколико су антитела присутна, она ће градити комплексе са антигенима. Затим се додају анти-имуноглобулинска антитела повезана са идентификујућим ензимом. Иако је ELISA веома сензитиван тест (> 99%), он није у потпуности специфичан, тако да су лажно-позитивни резултати могући. Приликом скрининга великих популација (нпр. сви одрасли у САД-у), чак и лажно-позитивна стопа мања од 0,01% би значила да би многи здрави појединци били погрешно дијагностиковани као HIV позитивни. Сходно томе, позитивни резултати ELISA теста морају бити верификовани другим специфичним тестовима. У већини лабораторија, такав тест је имуноблот (или „*Western blot*“), који детектује антитела специфична за вирусне полипептиде. *Western blot* је сензитиван и специфичан метод за детекцију анти-HIV антитела, али је скуп и захтева доста времена да би се користио за основне потребе скрининга.

Ретко, неке особе показују неспецифичну крос-реактивност у серолошким HIV тестовима и тешко их је разликовати од особа са раном HIV инфекцијом. Правилан приступ у дијагностици је понављање *Western blot* анализе након 3 или 4 месеца. До тада, особа која је стварно инфицирана обично развија нова антитела на различите епитопе (која се доказују *Western blot*-ом), док ће они са неспецифичном реактивношћу имати исти резултат као раније. Чекање на понављање HIV тестова може бити веома тешко за пацијента, којима је неопходна подршка и едукација да би разумели ограничења савремене технологије.

Доступни су и други тестови за дијагностиковање HIV инфекције, али нису увек корисни. р24 је антигенски протеин вирусног језгра кодиран *gag* геном, а његово присуство у крви означава активну вирусну репликацију. Високи нивои се детектују током акутне инфекције и може се користити за дијагнозу у овој фази. Међутим, у већ успостављеној латентној инфекцији, овај антиген се не може детектовати у серуму свих болесника и зато је мање користан.

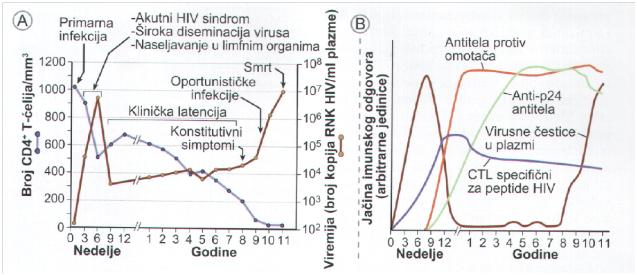
PCR метода за одређивање РНК HIV-а се широко користи у клиничкој пракси, најчешће за процену потребе и ефикасности антиретровирусне терапије. Она се ретко користи као скрининг тест, иако може бити корисна за дијагностиковање акутне инфекције, када још није дошло до појаве специфичних анти-вирусних антитела. Одређивање вирусне ДНК PCR методомје веома сензитивна и специфична метода за рано откривање инфекције. Најчешће се користи за идентификацију деце заражене HIV-ом чије су мајке HIV-позитивне, када присуство антитела мајке може компликовати серолошке дијагностичке тестове. Иако ДНК тест постаје позитиван нешто касније од РНК PCR теста, РНК може понекад бити недетектабилна током већ успостављене инфекције, чак и у одсуству антиретровирусне терапије, што није случај са ДНК. И ДНК и РНК PCR тестови могу дати лажно-позитивне резултате у случајевима лабораторијске контаминације. Дакле, неопходна је потврда позитивног налаза серолошким тестовима. Поред тога, генетички дрифт може проузроковати неслагање са прајмерима који се користе у PCR тестовима и могу дати лажно-негативне резултате. HIV се може култивисати из лимфоцита већине заражених особа, али је овакав тест технички тешко изводљив и најчешће се користи само у истраживачке сврхе.

Када би људи требало да се тестирају на HIV инфекцију? Особе са HIV-ом траже помоћ лекара у различитим фазама болести. Многи пацијенти са раном HIV инфекцијом не траже лекарску помоћ и не знају да су заражени док не развију AIDS. Међутим, већина пацијената се јави лекару пре него што ће развити AIDS. Многи желе да се тестирају на HIV зато што сматрају да је неки аспект њиховог стила живота ризичан. Други, пак, траже савет лекара са жалбама које нису очигледно изазване HIV-ом, а дијагнозу поставља лекар који сумња и саветује их да се тестирају на HIV. Тренутно, амерички Центри за контролу и превенцију болести препоручују рутинско тестирање на HIV свих одраслих, адолесцената и трудница у здравственим установама. Образложење је да инфициране особе које не знају да су заражене не могу да искористе напредак у терапији која може да продужи живот или да промене понашање у циљу заштите других.

Период након постављања дефинитивне дијагнозе HIV инфекције је веома тежак за пацијента. Анксиозност везана за могућност обољевања од AIDS-а и забринутост због преношења вируса на блиске чланове породице су уобичајене реакције. Саветовање пацијената је веома важно у том тренутку. Пацијенти би требало да уче како се вирус шири и буду потпуно едуковани о обавези да заштите друге људе, нарочито своје сексуалне партнере. Пацијенте треба уверити у то да уобичајен контакт са другима не представља ризик за преношење вируса.

**Последице инфекције HIV-ом**

Вероватноћа прогресије болести и појава AIDS-а може бити процењена одређивањем степена имунодефицијенције. Најкорисније је одређивање нивоа циркулишућих Т лимфоцита. CD4+ помагачки Т лимфоцити су специфична мета HIV инфекције, тако да одређивање броја и процентуалне заступљености ових ћелија у циркулацији указује на степен оштећења имунског система и ризик од развоја AIDS-а. Нормалан број CD4+ Т лимфоцита се код одраслих креће од 800 до 2.000 ћелија/mm3. Константан губитак ових ћелија током времена је уобичајена појава прогресивног тока HIV инфекције (Слика 5). Током периода латенције обично постоји непрекидан губитак CD4+ Т лимфоцита и нарушавање архитектуре лимфног ткива. На крају се смањује и број CD4+ Т лимфоцита у крви. Вероватноћа појављивања опортунистичких инфекција драстично расте када се број CD4+ Т лимфоцита смањи испод 200 ћелија/mm3, а врста инфекције на коју је особа осетљива варира у зависности од степена имунодефицијенције. Динамика деплеције CD4+ Т лимфоцита током времена може имати важну прогностичку улогу. Поред тога, количина вируса у крви, изражена мерењем нивоа РНК HIV-а у плазми, такође, пружа важне прогностичке информације, можда чак и важније од броја CD4+ Т лимфоцита. Већа количина вируса у плазми је у вези са бржом прогресијом инфекције у клинички манифестан AIDS и смртни исход.



Слика 5.

Када HIV уђе у организам, брзо се шири на многе органе, посебно на лимфоретикуларне органе и мозак. Иницијална инфекција може бити праћена тешким, али привременим, губитком CD4+ Т лимфоцита (па се повремено у овој фази могу јавити и опортунистичке инфекције). Са успостављањем баланса целуларног имунског одговора, ниво вирусне РНК у плазми се смањује драматично. Међутим, висок ниво активне репликације вируса се наставља у лимфним чворовима. HIV инфекција је стање активације имунског система са непрекидном борбом између вируса и CD4+ Т лимфоцита, која се дешава свакодневно до тренутка исцрпљивања лимфоцитне резерве организма. Лимфни чворови бивају постепено уништени, вирус измиче имунском надзору и појављује се висок ниво вируса у плазми, што је у директној корелацији са прогресијом болести.

Симптоми или клиничке манифестације који указују на стање имунодефицијенције такође помажу у идентификацији пацијената са бржом прогресијом у AIDS. Према томе, потребно је посветити посебну пажњу појави грознице, ноћног знојења, губитку телесне масе, или изненадној и необјашњивој појави пролива. Присуство инфекције изазване *Candida*-ом у устима (сор), такође указује на лошу прогнозу. Упркос овим прогностичким маркерима, немогуће је тачно предвидети колико брзо ће болест напредовати. Механизми који контролишу брзину напредовања нису до краја разјашњени. Фактори као што су генетска предиспозиција домаћина, имунски одговор домаћина, фенотип и количина вируса, представљају потенцијално важне факторе.

Пошто већина особа инфицираних HIV-ом развија прогресивну имунодефицијенцију, треба посветити посебну пажњу окултним инфекцијама које могу бити проблематичне у каснијој фази болести. Туберкулински кожни тест и радиографија грудног коша су рутински дијагностички тестови код HIV позитивних пацијената, јер се ризик од реактивирања туберкулозног жаришта драматично повећава. Пацијенте са позитивним кожним тестом, а у одсуству активне туберкулозе, треба лечити профилактички изониазидом. Пацијенте са позитивним серолошким тестовима на сифилис треба третирати анти-трепонемалном терапијом, нарочито уколико се сумња на неуросифилис. Основни тестови за детекцију антитела против цитомегаловируса (CMV) и *Toxoplasma*-e *gondii* треба спровести код HIV позитивних пацијената, јер су они у повећаном ризику за реактивацију ових инфекција. HIV позитивни појединци су такође кандидати за вакцинацију против пнеумококних болести и годишњу вакцинацију против инфлуенце. Пошто су ови пацијенти су у ризику за појаву хепатитиса В, они треба да се тестирају на антитела против тог вируса, а онима који су негативни треба саветовати вакцинацију.

**Прогресија инфекције у AIDS**

Након акутне HIV инфекције следи латентни период током кога инфициране особе често немају никаквих симптома болести и осећају се здравим. Трајање латентног периода је променљиво, у распону од неколико месеци до више од 15 година, просечно време је око 10 година. Иако се овај период сматра асимптоматским, многи пацијенти у ствари имају тегобе, које нису очигледно повезане са HIV инфекцијом или удруженом имунодефицијенцијом. На пример, особа инфициране HIV-ом се жале на кожне промене. Разлог за то је непознат, али инфекција епидермалних Лангерхансових ћелија може бити један од фактора. Многи пацијенти имају претерано суву кожу или свраб, себороични дерматитис са екцемом, фоликулитисом или псоријазом. Појава тешке псоријазе, екцема или фоликулитиса у претходно здравих одраслих особа указује на могућност инфекције HIV-ом. Реактивација херпес зостера може такође бити манифестација HIV инфекције. Пацијенти су такође склони рекурентним инфекцијама изазваним*Herpes simplex virus*-ом, *Molluscum contagiosum* и алергијама на лекове. Поред тога, тип рака коже, кожни Капоши сарком, може бити прва манифестација AIDS-а. Одликује га појава плаво-љубичастих, палпабилних, непруритичних, безболних лезија.

Пацијенти у латентној фази инфекције могу, такође, имати локализовану или генерализовану лимфаденопатију. Безболна генерализована лимфаденопатија је честа манифестација инфекције HIV-ом, али нема прогностички значај. С друге стране, локализована лимфаденопатија или промене на већ увећаним чворовима могу бити рани знаци инфекције или малигнитета, и увек их треба испитати.

Рекурентна мукокутана кандидијаза (вагинална или орална код жена, орална код мушкараца) и екстензивне афтозне улцерације у устима су честа рана манифестација HIV инфекције. Ова стања указују на то да пацијент има повећан ризик од прогресије болести у AIDS. Власаста леукоплакија (плакови задебљале слузнице на језику и другим деловима слузокоже уста) је изазвана *Ebstein-Barr* вирусом и такође се јавља рано у току болести. Још једна карактеристика ране фазе болести је појава абнормалних лабораторијских налаза. На пример, код многих инфицираних особа се јављају изоловане хематолошке цитопеније, најчешће анемија, лимфопенија или тромбоцитопенија. Абнормалности у функционалним тестовима јетре су честе и обично су резултат претходног или тренутног вирусног хепатитиса.

Стање пацијената у току прогресије HIV инфекције се рутински процењује на три начина:

• клиничком проценом стања која су у вези са HIV инфекцијом или AIDS-ом

• одређивањем броја CD4+ Т лимфоцита

• одређивање нивоа вирусне РНК у крви

Одлука о покретању антиретровиралне терапије обично се заснива на једном или више, од три поменута принципа стандардне процене. Питање да ли започети антиретровирусну терапију одмах на почетку HIV инфекције и даље је контроверзно. У прошлости, присуство обољења карактеристичног за AIDS, број CD4+ Т лимфоцита испод 350 ћелија/mm3 и трудноћа су били критеријуми за започињање терапије. Са повећањем ефикасности, толеранције и доступности антиретровирусних лекова, лечење се сада започиње у ранијим фазама инфекције.

Када је антиретровирусна терапија била у зачетку постојало је само неколико лекова на располагању. Примена првог, зидовудина, нуклеозидног инхибитора вирусне реверзне транскриптазе, показала је да појава AIDS-а може бити одложена, али да неки индикатори прогресије, као што су деплеција CD4+ Т лимфоцити и пораст нивоа вирусне РНК, и даље напредују у периоду од неколико месеци упркос примењеној терапији. Прогресија болести упркос лечењу антиретровирусном терапијом била је резултат појаве резистенције HIV-а. У случају зидовудина и других инхибитора реверзне транскриптазе, јављају се мутације у гену који кодира вирусни ензим. Слично томе, мутације гена који кодира протеазу су повезане са резистенцијом на инхибитор протеазе. Појава резистенције може да се спречи комбиновањем неколико различитих антиретровирусних лекова који делују у различитим фазама вирусне репликације. Тренутни терапијски протоколи укључују два или три лека (нпр., два инхибитора реверзне транскриптазе и један инхибитор протеазе). Комбинација антиретровирусних лекова обично индукује дуготрајну редукцију нивоа вирусне РНК и повећање броја CD4+ Т лимфоцита. Овакви протоколи су значајно допринели смањењу смртних случајева AIDS-а у САД-у и дужем преживљавању пацијената који реагују на третман. Ови протоколи се називају "високо активна антиретровирусна терапијa" или "HAART."

Пнеумонија чији је изазивач *P. jiroveci* је обољење које је могуће спречити. Проспективне студије HIV позитивних пацијената су показале да најмање једна трећина болесника са бројем CD4+ Т лимфоцита мањим од 200 ћелија/mm3 развија ову пнеумонију у року од 3 године, у одсуству профилактичке терапије. Ризик је знатно већи, уколико су код пацијената присутни други симптоми (грозница, ноћно знојење, губитак тежине или орална кандидијаза). Ризик од инфекције се знатно смањује применом профилактичке терапије, као што је триметоприм/сулфаметксоксазол.

**Клиничке манифестације AIDS-а**

"Болести удружене са AIDS-ом" примарно настају услед повећане осетљивости на инфекције и неке малигне туморе као последица имунодефицијенције. Већина инфекција је изазвана интрацелуларним патогенима које контролише целуларни имунски одговор. Ове инфекције су чешће резултат ендогене реактивације жаришта инфекције него новостечених инфекција.

**Болести удружене са AIDS-ом**

* Мултипле или рекурентне бактеријске инфекције (две у периоду од 2 године) код деце испод 13 година старости: септикемија, пнеумонија, менингитис, инфекција кости или зглоба или унутрашњи апсцес изазван *H. infuenzae*, стрептококом или другим пиогеним бактеријама.
* Кандидијаза једњака, душника, бронхија или плућа
* Дисеминована кокцидиоидомикоза
* Екстрапулмонарна криптококоза
* Хронична криптоспоридиоза, са дијарејом која траје више од 1 месеца
* Инфекција цитомегаловирусом
* Мукокутана инфекција изазвана херпес симплекс вирусима која перзистира дуже од 1 месеца
* HIV енцефалопатија
* Дисеминована хистоплазмоза
* Изоспоријаза, са дијарејом која траје више од 1 месеца
* Капоши сарком
* Примарни лимфом мозга
* Нон-Хоџкин лимфом В лимфоцита или непознатог фенотипа, укључујући Буркитов лимфом
* Лимфоидна интерстицијална пнеумонија код деце млађе од 13 година
* Дисеминована микобактеријска инфекција (која није изазвана *М. tuberculosis*)
* Екстрапулмонална туберкулоза
* *Pneumocystis jiroveci* инфекција
* Прогресивна мултифокална леукоенцефалопатија
* Рекурентне инфекције изазване салмонелом
* Токсоплазмоза мозга

Свака од ових болести индикује дијагнозу AIDS-а у присуству лабораторијских доказа о присуству HIV инфекције.

**Инфекције плућа**

Пнеумонија чији је изазивач*Pneumocystisjiroveci* (PCP) је најчешћа опортунистичка инфекција повезана са AIDS-ом и јавља се у 25 до 60% пацијената. Типични симптоми су повишена температура, кашаљ и кратак дах. Иако ова пнеумонија реагује на примењену терапију, ипак је повезана са стопом морталитета од 10 до 20% случајева који развију иреверзибилну респираторну инсуфицијенцију.

Примена специфичне антиретровирусне терапије и анти-*P. jiroveci* терапијезначајно је побољшала квалитет живота и дужину преживљавања. Многи пацијенти су у стању да наставе нормалан живот на дуже време. Код пацијената који постигну оптималан одговор на антиретровирусну терапију, обично постоји значајна реконституција целуларног имунског одговора, уз истовремено смањење ризика од опортунистичких инфекција док год је вирусна репликација супримирана. Уколико пацијенти не могу да се придржавају терапије, или не могу да толеришу нежељена дејства, неуспех лечења и развој резистенције вируса могу ограничити успех антиретровирусне терапије. Уколико супресија репликације вируса не може бити постигнута, исход код пацијената са узнапредовалом болешћу је прогресивно погоршање са поновљеним епизодама инфекција.

**Гастроинтестиналне инфекције**

Гастроинтестинални проблеми су чести код пацијената са AIDS-ом. Кандидијаза уста и ждрела је готово универзална код пацијената са тешком имунодефицијенцијом, али је обично излечива. Значајан број ових пацијената ће развити кандидијазу једњака, праћену болом и отежаним гутањем са последичним губитком телесне масе. Инфекција једњака такође може бити изазвана херпес вирусима, херпес симплекс и CMV, иако они показују тропизам за друга ткива. Херпес симплекс изазива рекурентне инфекције кожекоје могу бити резистентне на терапију. CMV типично изазива дисеминовану болест праћену виремијом. Захватање дебелог црева може за последицу имати интензивне абдоминалне болове и дијареју. CMV инфекција ока манифестује се замагљеним видом и може бити узрок настанка слепила.

Дијареја је чест проблем код пацијената са узнапредовалим AIDS-ом и може бити озбиљна и тешка за дијагностику и лечење. Може бити изазвана великим бројем агенаса:

* CMV и други вируси
* Цревне *Gram*- бактерије као што су *Salmonella* и *Shigella spp*. (са пратећом бактеријемијом)
* *Clostridium difficile* као изазивач болничких инфекција
* инфекције изазване микобактеријама (посебно *Micobacterium avium*) пре свега танког и дебелог црева праћене малапсорпцијом и дијарејом
* цревни паразити као што су *Giardia*, *Isospora*, *Criptosporidium* и *Microsporidium spp.*

Малигнитети као што су Капоши сарком или лимфом желуца или дебелог црева могу бити праћени гастроинтестиналном симптоматологијом.

Дијагностика интестиналних поремећаја код оболелих од AIDS-а подразумева култивацију столице за испитивање бактерија и микроскопирање за идентификацију паразита. Уколико ови тестови не дају одговор, неопходно је урадити инвазивне тестове.

**Инфекције изазване микобактеријама и гљивама**

Иако је *P. jiroveci* је чест узрочник упале плућа у пацијената са AIDS-ом, у обзир морају бити узети и други узрочници као што су *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и цревни *Gram*-негативни бацили. Туберкулоза је још један важан узрок упале плућа у AIDS-у и може да се дисеминује и манифестује лимфаденитисом, хепатитисом или менингитисом.

Иако се већина опортунистичких инфекција јавља у фази тешке имунодефицијенције, туберкулоза представља изузетак и може се јавити раније, када је функција имунског система благо супримирана (у "асимптоматској" фази). Сходно томе, HIV инфекцију треба размотрити у случају појаве плућне туберкулозе код претходно здравих младих одраслих особа и адолесцената. Заражени пацијенти могу лако ширити туберкулозу на укућане и друге особе из блиског окружења. Тако се пораст инциденце туберкулозе у САД-у, која је почела крајем 1980-их, може у великој мери приписати ширењу туберкулозе међу HIV-ом зараженим особама и особама из њиховог окружења. Срећом, туберкулоза код болесника са HIV инфекцијом је излечива и остаје једна од ретких опортунистичких инфекција која не захтева доживотну супресију након спроведене терапије.

Дисеминована инфекција изазвана *М. avium* комплексом (MAC) је такође честа у AIDS-у. Иако MAC микроорганизам може да изазове упалу плућа, обично резултира настанком дисеминоване болести, нарочито у лимфоретикуларним органима и гастроинтестиналном тракту. Пацијенти обично пате од грознице, ноћног знојења, губитка телесне масе, спленомегалије и хепатомегалије, док неки развијају и дијареју. Слични симптоми се виђају код болесника са дисеминованим гљивичним инфекцијама, као што је хистоплазмоза, која је честа код пацијената на средњем западу и у Латинској Америци. Дисеминована кокцидиомикоза се среће код пацијената у југозападним деловима Сједињених Америчких Држава.

**Инфекције нервног система**

Опортунистичке инфекције могу да изазову неуролошке манифестације код оболелих од AIDS-а. Грозница и главобоља су најчешће клиничке манифестације инфекције изазване *Cryptococcus neoformans*-ом, који обично изазива менингитис. Постоје и друге опортунистичке инфекције које могу изазвати промене у мозгу. Реактивирање инфекције паразитом *Т. gondii* типично изазива мултифокалну инфекцију мозга. Пацијенти могу имати главобољу, конфузију или епилептичне нападе. CMV изазива ретинитис и повремено енцефалитис.

**Директне манифестације HIV инфекције**

Сам за себе, HIV може директно утицати на промене у многим органима, као што су црева и бубрези. HIV нефропатија се манифестује протеинуријом, нефротским синдромом и бубрежном инсуфицијенцијом, која реагује на антиретровирусну терапију. Миопатија и миозитис се могу јавити као последица присуства HIV-а или као ефекат примењене терапије. Такође се јавља и кардиомиопатија. Једна од узнемирујућих карактеристика узнапредовалог AIDS-а је мршављење, који се карактерише интензивним губитком телесне и мишићне масе. Патогенеза овог синдрома није до краја објашњена, али указује на лошу прогнозу.

**Онколошке манифестације узнапредовалог AIDS-а**

Важно је схватити да врсте болести повезане са AIDS-ом мењају фреквенцију појављивања и значај. Лечење и превенција инфекција попут PCP је знатно побољшана, тако да неке друге инфекције (нпр. оне изазване микобактеријама и CMV) преузимају примат. Неуролошке манифестације HIV инфекције у узнапредовалим фазама болести и малигнитети имају све већи значај. Како пацијенти живе дуже са тешком имунодефицијенцијом, малигнитет се виђа све чешће. Два најчешћа малигнитета удружена са HIV-ом су Капоши сарком и лимфом. Међутим, како се живот пацијената са HIV инфекцијом продужава, као резултат ефикасне антивирусне терапије, и други тумори се виђају све чешће (нпр. тумор плућа).

Капоши сарком је повезан са инфекцијом чији је изазивач HHV-8. Његова појава је независна од степена имунодефицијенције, иако је агресивнији и теже се лечи уколико је број CD4+ Т лимфоцита низак. У свом најблажем облику се манифестује као локализована лезија коже без појаве значајних симптома. Тешки случајеви Капошијевог саркома се манифестују као широко дисеминоване лезије, са захватањем лимфних чворова, гастроинтестиналног тракта и плућа, којe могу бити фаталнe.

Хоџкинови нон-Хоџкинов лимфом се чешће јављају код HIV инфицираних пацијената и постају све озбиљнији проблем. Често захватају централни нервни систем и обично су праћени лошом прогнозом. У основи већине случајева лимфома централног нервног система је инфекција чији је изазивач EBV, што указује на могућу улогу овог вируса у патогенези овог тумора.

Малигне трансформације повезане са инфекцијом хуманим папилома вирусом представљају значајан проблем оболелих од AIDS-а. Карцином грлића материце је чешћи код жена са удруженом инфекцијом изазваном HPV-ом и HIV-ом.

**Неуролошке манифестације у узнапредовалом AIDS-у**

Иако опортунистичке инфекције и лимфоми могу имати своје манифестације на централном нервном систему, далеко најчешћи неуролошки проблеми изазвани су самим HIV-ом. HIV има неуротропне особине. Инфекција нервног система се јавља у раној фази болести, вероватно убрзо после излагања. У централном нервном систему, вирус живи претежно у макрофагима, иако је патогенеза оштећења неурона HIV-ом и даље нејасна.

Неуролошке манифестације се могу јавити у било којој фази инфекције HIV-ом. Акутна примарна инфекција може бити удружена са компликацијама као што су асептични менингитис, енцефалитис, мијелитис или инфламацијске неуропатије као што је *Guillen-Barre* синдром. У каснијим фазама болести, пацијенти могу имати периферне неуропатије, и моторне или сензорне неуролошке испаде. Најчешћа форма неуролошког обољења је HIV-удружена енцефалопатија, која се манифестује прогресивном деменцијом.У најранијој фази, деменција индукована HIV-ом се манифестује менталном успореношћу, поремећајем пажње и заборавношћу, и мора бити разликована од депресије која често прати HIV инфекције. У каснијим фазама HIV деменције, пацијенти имају тешке поремећаје пажње, моторне и сензорне дисфункције и могу бити потпуно онеспособљени да се брину о себи. Компјутеризована томографија мозга често показује значајну атрофију мозга. Тешка деменција је неизбежно фатална.

**Исход болести**

Иако је HIV инфекција још увек неизлечива и фатална, њена прогресија варира. Са побољшањима антиретровирусне терапије и коришћењем профилактичке антимикробне терапије, HIV инфекција све више постаје хронично обољење. Савремена антиретровирусна терапија је ефикасна и углавном се добро подноси.

**Генетске и развојне предиспозиције за настанак AIDS-а**

Као што је раније поменуто, рекурентна вагинална кандидијаза може бити чест проблем код HIV позитивних жена. Поред тога, све више је доказа да су инфекције HPV-ом агресивније код особа са HIV инфекцијом. Сходно томе, карцином грлића материце је постао важна компликација. Специфичне генетске детерминанте домаћина, које могу утицати на брзину напредовања болести код HIV инфекције, тек треба да буду разјашњене. Поред тога, могу постојати разлике међу пацијентима у погледу токсичности антиретровирусних лекова, у зависности од генетске предиспозиције. Треба напоменути да не постоје индиције да је лечење неефикасно или штетно, тако да све пацијенте треба лечити, без обзира којој раси или полу припадају.

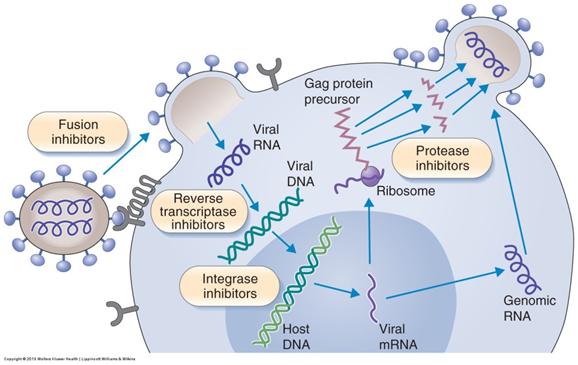
HIV инфекција код деце има сличан ток са прогресивном имунодефицијенцијом, рекурентним опортунистичким инфекцијама и неуролошким манифестацијама. Међутим, прогресија болести може бити много бржа код одојчади. Трансмисија је обично вертикална (са мајке на плод), а инфицира се 13 до 40% беба HIV-позитивних мајки. Комбинована антиретровирусна терапија током последња два триместра трудноће и током порођаја може да смањи стопу преноса на мање од 2%.

Већина деце са вертикално стеченом инфекцијом HIV-ом имају успорено напредовање инфекције (8 или више година) ка клинички манифестној болести. Ипак, 15 до 20% има убрзан ток болести која се завршава смрћу у року од 2 до 4 године након рођења, без медицинске интервенције. Поред опортунистичких инфекција, одојчад има успорен раст и развој, што је честа последица HIV инфекције мозга. Рекурентне бактеријске инфекције (нпр. отитис, пнеумонија) су уобичајене и у основи имају дисфункцију В лимфоцита. Међутим, као и код одраслих, лечење и профилактичка терапија побољшава квалитет живота и дужину преживљавања.

**Лечење HIV позитивних пацијената**

Лечење пацијента зараженог HIV-ом подразумева дугорочну посвећеност лекара и других чланова тима здравствене заштите не само за спровођење медицинског третмана, већ и за подршку и едукацију пацијента и породице. Пацијенти морају да буду обавештени о симптомима који захтевају брзу медицинску помоћ, као што су појава грознице и кашља или главобоље. Лекари морају бити спремни да се суоче са клиничким манифестацијама и препознају важне компликације. Пацијенти морају бити едуковани о начинима преноса у превенцији ширења инфекције. Поред тога, чланови тима здравствене заштите треба да помогну пацијенту се носи са измењеним социјалним димензијама болести. Породици и пријатељима је, такође, потребна подршка и образовање.

Антиретровирусна терапија је променила HIV инфекцију од фаталне до хроничне болести. Примена антиретровирусне терапије у раној фази болести одлаже прогресију HIV инфекције. Чак и уколико се примени у каснијој фази болести, терапија може да поправи имунодефицијенцију и значајно продужи живот. Развијени су бројни ефикасни лекови који делују у различитим тачкама животног циклуса вируса: везивање за CCR5 (корецептор), фузија вирусног омотача, ретровирус специфична ДНК полимераза, интеграција у геном домаћина и вирусна протеаза (Слика 6). Слично терапији туберкулозе, лечење HIV инфекције подразумева комбинацију лекова који делују у различитим фазама репликације вируса у циљу постизања синергизма и одлагања појаве резистенције (енгл. *highly active antiretroviral therapy*, HAART терапија). Као и код туберкулозе, непридржавање терапијској шеми често постаје узрок резистенције на лекове.



Слика 6.

**Превенција**

За сада, најбољи приступ за контролисање АIDS-а је превенција трансмисије HIV-а. Едукација јавности, као и HIV-инфицираних особа, може утицати на промене у ризичном понашању и ограничити ширење вируса. Ово укључује рутински и редован скрининг особа са ризиком од HIV инфекције.HAART терапија је смањила стопу трансмисије HIV-а, што указује да је рана идентификација и лечење инфицираних HIV-ом важна за редукцију ширења инфекције. Развој ефикасне вакцине би елиминисао претњу овом болести у будућности, али је суочен с бројним проблемима. Један је непотпуно разумевање имунског одговора домаћина на вирус и, иако многи појединци развијају неутралишућа антитела на HIV, њихова улога није сасвим јасна. Циркулишућа антитела ефикасно уклањају вирус из циркулације, али не спречавају прогресију инфекције. Поред тога, HIV подлеже антигенским варијацијама. Коначно, тестирање заштитних ефеката вакцине против HIV-акод ризичних група намеће етичка питања. Чак и након што ефикасна вакцина буде развијена и примењена, AIDS ће још неколико деценија наставити да буде важан узрок обољевања и смртности. Док вакцина не буде развијена, едукација и промене понашања, рано откривање инфицираних особа и антиретровирусна терапија остају најефикаснији начини за заустављање ширења HIV-а.

**ВАКЦИНЕ**

**ИМУНИЗАЦИЈА**

Особа може постати имуна на одређено инфективно обољење уз помоћ два артефицијелна метода:

**Активна имунизација** представља давање (инокулацију) антигена који индукују специфични имунски одговор.

**Пасивна имунизација**, којом пацијент стиче привремену отпорност на одређену инфекцију, подразумева трансфер преформираних антитела из друге јединке (људских или анималних).

Активна имунизација усмерена на специфични микроорганизам назива се **вакцинација**. Име је добила у част пионирског открића Edward-a Janner-a из 1796. године да се превенција појаве великих богиња може спровести инокулацијом вируса крављих богиња (Vaccinia, лат. Vacca – крава). Иако је Lui Paster 1980. године показао да је могућа имунизација и против других инфективних обољења, термин вакцинација се одржао до данас. Развој специфичног имунског одговора након вакцинације базиран је на особини ћелија стечене имуности (В и Т лимфоцитити) да након контакта са антигеном диферентују у меморијске ћелије. Функција вакцине је да индукује меморијски имунски одговор без изазивања обољења, тако да микроорганизам након првог контакта са пацијентом индукује ефикаснији, секундарни, пре него примарни имунски одговор. Вакцине могу деловати на активацију и диференцијацију или Т или В лимфоцита, иако већина индукује одговор обе врсте лимфоцита. Имунски одговор који индукују вакцине подразумева:

* продукцију антитела (IgG и IgM)за екстрацелуларне бактерије (опсонизација, фагоцитоза, комплемент), бактеријске егзотоксине (неутрализација) и вирусе
* продукцију антитела мукоза (IgA) за екстрацелуларне бактерије (инхибиција адхеренције) и вирусе
* индукцију ћелијске имуности (Т лимфоцит - макрофаг)за интрацелуларне бактерије и вирусе

**ОСОБИНЕ ВАКЦИНА**

Не постоје вакцине против свих болести, а разлог томе је што вакцина, да би била у употреби, мора да задовољава следеће критеријуме. Вакцина мора бити:

**Ефикасна**

Идеална вакцина је високо имуногена и обезбеђује комплетну и дуготрајну (доживотну) заштиту од инфекције. Захваљујући успешној вакцинацији, неке болести као што су велике богиње и дифтерија су данас проглашене искорењеним. За друге болести, као што су мале богиње, рубела, заушке, полиомијелитис или тетанус, се очекује ерадикација у блиској будућности. Ипак, и поред постојећих вакцина, бројне инфективне болести остају и даље значајан медицински проблем. Као пример наводе се инфлуенца, беснило и туберкулоза. Разлози за смањену ефикасност вакцина против ових болести су различити. На пример, вирус инфлуенце подлеже интензивним антигенским варијацијама, тако да је веома тешко ускладити примењену вакцину са актуелним сојем изазивача обољења. Коначно, за велики број инфективних болести данас, још увек не постоје ефикасне вакцине (нпр. прехлада, стафилококне инфекције, као и практично све гљивичне и паразитарне ифекције) (Табела 1).

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **ВИРУСИ** | **БАКТЕРИЈЕ** | **ГЉИВЕ** | **ПАРАЗИТИ** |
| **Вакцине у општој употреби** | Poliomyelitis | Difteria  Tetanus  Pertussis |  |  |
|  | Morbili  Mumps  Rubella | BCG (у неким земљама) |  |  |
|  | Hepatitis B |  |  |  |
| **Вакцине које се дају особама које су у повећаном ризику од обољевања** | Influenza | BCG |  |  |
|  | Жута грозница | Тифус |  |  |
|  | Hepatitis A | Pneumococcus |  |  |
|  | Rabies | Meningococcus |  |  |
|  | Varicella-zoster virus | Haemophilus |  |  |
|  |  | Antrax |  |  |
| **Вакцине које још нису доступне за употребу** | Adenovirus | Staphylococcus | Candida | Маларија |
|  | Rhinovirus | Streptococcus | Pneumocystis | Leishmania |
|  | Herpes virusi | Gonococcus |  | Schistosomiasis |
|  | Respiratory syncicial virus (RSV) | Syphilis |  | Filaria |
|  | HIV | Лепра |  |  |

Табела 1.

**Безбедна**

Давање вакцина је једини медицински третман који се спроводи на здравим људима. Отуда, сваки акцидент повезан са вакцинацијом представља веома важан и скуп здравствени проблем. Главни нежељени ефекти и ограничења за примену вакцина су приказани у Табели 2.

|  |
| --- |
| **Ограничења и проблеми од стране вакцина** |
| Инактивисане вакцине – микроорганизми нису адекватно убијени |
| Атенусани микроорганизми могу да се трансформишу у дивљи тип и поврате вируленцију (нпр. polioviruses типови 2,3) |
| Инклузија токсичног материјала (нпр. тифус, велики кашаљ) |
| Контаминација анималним вирусима |
| Контаминација протеинима јаја (хиперсензитивност, алергија) |
| Крос реакција са сопственим (аутоимунске болести) |
| **Ограничења и проблеми од стране пацијента** |
| Имунодефицијенција (живи микроорганизми могу изазвати озбиљна обољења) |
| Локална инфламаторна реакција, често на адјуванс |
| Преосетљивост на вакцину (нпр. тетанус) |
| Интерференција између вакцина које се дају истовремено (не увек) |

Табела 2.

Најчешћи проблем повезан са вакцинама је њихова блага токсичност. Неке вакцине, нарочито целе вакцине које садрже адјуванс, могу изазвати бол на месту инокулације неколико сати или дана након апликације. У ретким случајевима, токсичност може довести до појаве системске реакције праћене лошим општим стањем и појавом грознице. Много озбиљнији проблем је могућа појава анафилактичке реакције на неку од компонената вакцине, као што су протеини јаја (нпр. вакцина против грипа где се узрочници узгајају у пилећем ембриону), адјуванси или презервативи. Трећи значајан проблем повезан са имунизацијом је резидуална вируленција узрочника. Атенуисани вируси могу повремено да изазову обољење не само код имунодефицијентних особа или фетуса, већ и код здраве деце и одраслих. Добар пример за то је атенуисана жива вакцина против полиомијелитиса. Иако се ради о веома ефикасној вакцини, једно од 2 милина деце развије клинички манифестну болест након вакцинације. Овај проблем је превазиђен увођењем инактивисане, мртве вакцине у употребу.

**Стабилна**

Стабилност вакцина је нарочито важна, с обзиром да се вакцине најчешће примењују у срединама удаљеним од места њихове производње. Овај проблем је нарочито значајан када су у питању живе вакцине.

**Јефтина**

Већина вакцина је веома јефтина, па се вакцинација као вид превенције инфективних болести сматра најисплативијом. Ипак, у многим деловима света, примена вакцина је и даље значајан економски проблем. Такође постоје и вакцине чија је производња и даље веома скупа (нпр. вакцина против хепатитиса В).

Научници непрестано теже справљању максимално ефикасне и безбедне вакцине. У сваком случају, патоген бива измењен или инактивисан тако да не може да изазове болест. Ипак, нису све вакцине једнако ефикасне и безбедне. Ефикасност може бити праћена одређивањем титра антитела (IgG и IgM) у крви. Уколико је ниво антитела низак, он може бити рестимулисан давањем веће количине антигена – бустер (енгл. booster) имунизација.

**ВРСТЕ ВАКЦИНА**

Вакцине, од којих свакa има своје предности и недостатке, подељене су према врсти антигена које садрже. Вакцине се генерално могу поделити у три групе:

1. **Живе вакцине** које садрже живе микроорганизме могу бити: атенуисане, вирулентне и рекомбинантне.
2. **Мртве вакцине** могу бити инактивисане (садрже целе микроорганизме) или субјединичне (садрже антигенске фрагменте) које се према пореклу антигена деле на пурификоване, синтетске или рекомбинантне.
3. **ДНК вакцине** које не садрже антигене микроорганизама већ садрже ДНК секвенце које кодирају протективе антигена микроорганизама.

Примери су приказани у Табели 3.

|  |  |
| --- | --- |
| Тип вакцине (антигена) | Примери |
| Живе вакцине | Велике богиње, морбили, мумпс, рубела, полиомијелитис (Сејбинова вакцина), жута грозница, варичела, BCG, колера, рота вирус |
| Мртве (инактивисане) вакцине које садрже целе узрочнике | Беснило, инфлуенца, полиомијелитис (Салкова вакцина) хепатитис А, пертусис, тифус, колера |
| Мртве (субјединичне) вакцине које садрже антигенске фрагменте (протеинске, полисахаридне, коњуговане) | Meningococcus, Pneumococcus, H. influenzae, хепатитис В, тетанус, дифтерија,пертусис |
| ДНК вакцине | \*Инфлуенца, HIV |

**Живе атенуисане вакцине** садрже атенуисане микроорганизме и називају се и модификоване живе вакцине. Садрже активне (живе), али авирулентне микроорганизме, тако да у нормалним условима могу проузроковати благе инфекције, али не и клинички развијену болест. Атенуација микроорганизма представља процес индукције спонтаних мутација генома патогена након излагања неповољним условима средине (нпр. ниска температура, недостатак хранљивих материја и сл.) и селекцију мутантних сојева који су изгубили вируленцију, а сачували антигеност (Слика 1).

Diagram

Description automatically generated

Слика 1. Да би се добио атенуисани вирус, најпре се узгаја у култури хуманих ћелија. Након тога, исти сој се адаптира на раст у култури ћелија друге врсте све док му не ослаби способност раста у хуманим ћелијама. Адаптација је резултат поинт мутација вирусног генома. Атенуисани вирус расте споро у култури хуманих ћелија – индукује имунски одговор, али не и болест.

**Живе вирулентне вакцине** садрже вирулентне микроорганизме који нису патогени за човека, али слична антигенска грађа сродних вируса (анималних и хуманих) омогућава индукцију унакрсног имунског одговора. Класичан пример живе вирулентне вакцине је вакцина против вируса великих богиња (*v. variolae*) која садржигенетски сродан вирус крављих богиња (*v. vacciniae*).

**Живе рекомбинантне вакцине** садрже живе узрочнике који су рекомбинантним техникама измењени тако да не могу проузроковати клинички развијену болест, али могу да покрену имунски одговор. У ову групу вакцина спадају. Векторске вакцине које садрже живе авирулентне вирусе (векторе) у које је инсертован ген вирулентног вируса одговоран за синтезу протективног антигена. У вакцинисаном организму вектор се умножава и синтетише довољну количину антигена. Као вектори најчешће се користе *v. vacciniae* и други покс вируси који су због свог великог генома погодни за инсерцију новог гена (нпр. вакцине против аденовируса, херпесвируса, поксвируса и салмонеле).

- Делециони мутанти које садрже живе инфективне вирусе којима су рекомбинантним техникама мутирани или уклоњени гени који кодирају факторе вируленције при чему се добија иреверзибилно атенуисан микроорганизам(Слика 2).

Diagram

Description automatically generatedСлика 2. Уколико се идентификује вирусни ген одговоран за вируленцију, али не и за раст и имуногеност, рекомбинантним ДНК техникама може бити мутиран или уклоњен. Овакав вирус је авирулентан и може се користити као вакцина

Живе вакцине се најчешће дају тако да имитирају природан пут инфекције. С обзиром да живе вакцине садрже активне микроорганизме, велики број антигена је у могућности да индукује ефикасан имунски одговор, тако да ове вакцине активирају и хуморални и ћелијски имунски одговор, стимулишу продукцију интерферона, пружају добру и дуготрајну заштиту. Поред бројних предности, живе вакцине имају и недостатке. Мање су стабилне у односу на мртве вакцине и захтевају послебне услове складиштења. Вакцинисане особе могу бити инфективне за друге у окружењу, тзв. контактни имунитет.Иако су веома ефикасне, атенуисане вакцине могу бити веома опасне за имунокомпромитоване пацијенте, тј. модификовани микроорганизми могу задржати резидуалну вируленцију и изазвати болест код особа са имунодефицијенцијом. Живе вакцине не треба давати трудницама због могућности да патогени прођу плаценталну баријеру и изазову инфекцију плода. Понекад, модификовани вируси могу да поврате вируленцију или да мутирају у форму која може да изазове болест, тако да се препоручује строга процена ризика за примену ових вакцина.

**Мртве вакцине** су подељене на две подврсте: **инактивисане вакцине**, које садрже инактивисане целе микроорганизме и **субјединичневакцине** које се састоје од антигенских фрагмената микроорганизама. Ове вакцине су безбедније од живих зато што се мртви патогени или њихови антигени не могу репликовати, немају резидуалну вируленцију и не могу да мутирају у дивљи сој. Ипак, с обзиром да инактивисани микроорганизми не могу да се репликују често је потребно неколико бустер доза да би се развио комплетан имунски одговор. Примена мртвих вакцина не може да проузрокује контактни имунитет. Неантигенски делови микроорганизама могу понекад да допринесу појави болне инфламације. Због тога се данас употреба мртвих узрочника изазивача пертусиса замењује субјединичном вакцином.

Овакве вакцине су антигенски слаби стимулатори имунског одговора, па се зато морају давати у већим или понављаним дозама, што може довести до појаве алергијских реакција. Посебан приступ овом проблему је додавање хемијских једињења која се називају **адјуванси,** који повећавају имуногеност антигена и користе се као адитиви за справљање инактивисаних вакцина.Адјуванси повећавају ефикасност (антигеност) вакцине стимулацијом и активацијом Toll-like рецептора. Сами по себи, неки цитокини као што су IL-1, IL-2 и IFN-γ, могу имати адјувансну активност. Артефицијелне липидне везикуле познате као липозоми се користе за транспорт антигена до антиген-презентујућих ћелија. Нежељена реакција која настаје као последица повећања антигености вакцине је могућност појаве локалне инфламације.

**Инактивисане вакцине**. Приликом инактивације патогена је важно да антигени за имунизацију остану што сличнији онима код живих микроорганизама. Најчешће се за инактивацју користи топлота или формалдехид за денатурацију протеина и нуклеинскух киселина.С обзиром да инактивисани микроорганизми у мртвим вакцинама не могу да се репродукују, они презентују мањи број антигена од живих вакцина. С обзиром да имунски систем препознаје мртве узрочнике инактивисаних вакцина као егзогене антигене, оне пре свега стимулишу развој хуморалне имуности и продукцију антитела.

**Субјединичне вакцине**. Према пореклу антигена које садрже ове вакцине се деле на пурификоване, синтетске или рекомбинантне. Пурификоване вакцине се добијају из култура микроорганизама и садрже пречишћене и концентроване антигене микроорганизама. Синтетеске вакцине садрже синтетске пептиде чији је редослед аминокиселина идентичан пептидима микроорганизама. Рекомбинантне вакцине садрже пречишћене антигене добијене рекомбинантним техникама. Овим техникама се добијају велике количине веома чистих вирусних или бактеријских антигена. У овом процесу, изоловани циљни ген се инсертује у геном бактерије, кваснице или неке друге ћелије. Клониран вектор у in vitro условима производи велике количине антигена који се затим пречишћава. На овај начин се производи вакцина против хепатиса В у ћелијама квасница.

**Токсоиди као вакцине**

За неке бактеријске инфекције је ефикаснија индукција имунског одговора применом токсина него целуларним антигенима (нпр. тетанус и дифтерија). Токсоиди су хемијски и температурно модификовани бактеријски токсини који су задржали антигеност. Као и код мртвих вакцина, токсоиди индукују хуморални имунски одговор и продукцију специфичних антитела. С обзиром да токсоиди имају мање антигенских детерминанти, ефикасна имунизација захтева понављане дозе вакцинације у детињству, као и ревакцинације на сваких 10 година током живота.

**Комбиноване вакцине** се састоје од комбинације неколико токсоида и инактивисаних патогена који се дају симултано. Неколико комбинованих вакцина је у општој употреби. Примери су MMR вакцина која садржи атенуисане узрочнике morbila, mumps-a и rubelle, или DiTePer вакцина која садржи токсоиде дифтерије и тетануса, као и мртве узрочнике пертузиса.

**ДНК вакцине.** Иако су се до сада коришћене вакцине показале ефикасним, научници непрестано трагају за ефикаснијом, безбеднијом и јефтинијом вакцином, као и справљањем вакцина које још увек нису доступне у медицинској пракси. Најновији метод имунизације подразумева инокулацију ДНК секвенце која кодира антиген, уместо примене самог антигена (нпр. хемаглутинин вируса инфлуенце). ДНК која кодира антиген патогена се инсертује у плазмид, који се као вектор инокулира у тело пацијента. Ћелије организма преузимају плазмид и транскрибују га. Продукт гена који кодира антиген индукује ћелијски имунски одговор(Слика 3.). На тај начин, вакцинисани организам развија имунски одговор на хетерологни протеин који стварају његове сопствене ћелије.

Diagram

Description automatically generated

Слика 3.

Предности ДНК вакцина су бројне. Плазмиди се могу добити лако и у великим количинама. Производња плазмида је јефтина, а плазмидна ДНК је стабилна, што олакшава транспорт и складиштење. ДНК секвенце плазмида се могу лако изменити, што омогућава брз одговор на промене инфективног агенса (сезонске варијације вируса грипа). Протеини синтетисани на основу плазмидне ДНК секвенце се у нашим ћелијама пост-транслационо модификује на исти начин као у току природне инфекције. Такав антиген је бољи од антигена који се производе у експресионим векторима у in vitro условима. Поред тога, могу се користити мешавине плазмида што омогућава справљање комбинованих вакцина. ДНК вакцине потенцијално имају и мањи број нежељених дејстава. Плазмид се не репликује и кодира само протеин од интереса, тако да се не развија имунски одговор на нежељене антигене или векторски микроорганизам. Тако добијени антиген се се презентује у склопу ГХК молекула прве класе што омогућава и активацију ћелијског имунског одговора и настанак цитотоксичних лимфоцита. Потенцијални недостаци ових вакцина су везани за могућност интеграције плазмида у геном домаћинских ћелија што за последицу може имати настанак инсерционе мутагенезе, индукцију аутоимунског одговора или чак индукција имунолошке толеранције на антиген.