

Zimnica współistniejąca z zakażeniem HIV

Malaria and HIV co-infection

Ewa Siwak, Aldona Kowalczyk-Kot i Joanna Pogorzelska

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. K. Dłuskiego, ul. Żurawia 14, 15-540 Białystok

Adres do korespondencji: E. Siwak, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. K. Dłuskiego, ul. Żurawia 14, 15-540 Białystok

ABSTRACT. The coexistence of malaria and HIV infection beyond inhabitants of sub-Saharan Africa, South America and South-East Asia arises a question whether there is an interaction between these two infections. This problem is extremely important in relation to pregnant women because of possibility of mother to child transmission. The available options are reviewed in the paper.

Key words: HIV, interactions, malaria, pregnancy.

Zimnica (malaria) występowała powszechnie na bagnistych terenach starożytnego Rzymu stąd jej włoska nazwa „mal aria = złe powietrze”, zwana też Rzymską gorączką. W Polsce obecnie nie stwierdza się rodzimych zachorowań na zimnicę, ale potencjalnie istnieją odpowiednie warunki klimatyczne oraz obecność wektora — komara z gatunku *Anopheles* do transmisji *Plasmodium vivax*. Co roku rejestruje się w Polsce około 30 przypadków importowanych zachorowań zawlekanych z krajów tropikalnych oraz sporadyczne zgony [1]. Znane są też przypadki tzw. zimnicy lotniskowej, gdy chorują osoby z obszarów nieendemicznych przebywające blisko lotnisk, a przyczyną są komary przywiezione samolotami z Afryki czy Azji.

W ostatniej dekadzie w literaturze medycznej pojawiły się sprzeczne doniesienia o możliwości wzajemnego wpływu pomiędzy zakażeniem HIV a zimnicą. Obie choroby dotyczą znacznej części ludności globu. Na zimnicę zapada od 300 do 500 milionów ludzi, rocznie zaś umiera od 1 do 3 milionów (90% to afrykańskie dzieci poniżej 5 roku życia). Szczególnie zagrożone są kobiety ciężarne i dzieci. Czynnikiem wpływającym na rozprzestrzenianie się zimnicy są przede wszystkim: szybko narastająca oporność zarodźców na leki antymalaryczne, zmiany klimatyczne sprzyjające rozprze-

strzenianiu owadów, konflikty zbrojne wymuszające migrację ludności na tereny endemicznego występowania choroby, brak funduszy na skuteczną walkę z chorobą.

HIV/AIDS dotyczy około 42 milionów ludzi, aż 33 miliony zamieszkuje tereny Afryki Subsaharyjskiej i Azji Południowo-Wschodniej. Obszary endemicznego występowania zimnicy pokrywają się z obszarami najczęstszego występowania zakażeń HIV/AIDS tj. Afryki Subsaharyjskiej, Azji Południowo-Wschodniej i Ameryki Południowej [2].

Wcześniejsze doniesienia o korzystnym wpływie zarażenia zarodźcami na przebieg HIV/AIDS przeprowadzone w Chinach, nie potwierdziły się [3]. Ostatnie badania wykazały wzrost liczby epizodów klinicznie jawnej zimnicy u dorosłych zakażonych HIV w porównaniu do osób niezakażonych. Według Withwotha i wsp. [4] oraz Frencha i wsp. [5] liczba epizodów gorączkowych zimnicy oraz nasilenie parazytemii były znamienne wyższe u chorych z niską liczbą limfocytów CD4 (poniżej 200 kom/μl).

Badania przeprowadzone przez Kublina i wsp. [6] jednoznacznie wykazały, że zarodźce zimnicy powodują wzrost stężenia cytokin prozapalnych, szczególnie TNF alfa, przez aktywowane limfocyty i makrofagi. W efekcie dochodzi do nasilenia replikacji HIV, zwiększenia liczby cząsteczek HIV-RNA

we krwi oraz przyspieszenia progresji tego zakażenia do AIDS. Zauważono, że podczas epizodów gorączki i wysokiej parazytemii znacząco wzrasta liczba HIV-RNA, z czego 10% pochodzi z rozpadłych limfocytów CD14. Osoby ze znaczną wiramią są bardziej zakaźne, co sprzyja przenoszeniu zakażenia drogą kontaktów seksualnych oraz rozprzestrzenieniu zakażenia HIV w populacji.

Każdego roku na terenach endemicznych dla zimnicy około 25 milionów kobiet zachodzi w ciążę i są one narażone na zarażenie zarodźcami; ponadto 40% kobiet ciężarnych zakażonych HIV żyje na obszarze endemicznego występowania zimnicy. Niekorzystny przebieg zimnicy u kobiet w ciąży z koinfekcją HIV jest prawdopodobnie związany z upośledzoną odpowiedzią immunologiczną ciężarnych, zarówno humoralną jak i komórkową. U HIV (+) kobiet występuje obniżenie produkcji interleukiny 12, a w wyniku tego spadek wytwarzania interferonu (przez mononukleary krwi łożyskowej). Występuje także upośledzona produkcja przeciwciał przeciw niektórym antygenom zarodźca, związana z sekwestracją łożyskową zarażonych erytrocytów, szczególnie u zakażonych z niską liczbą limfocytów CD4.

Rejonem szczególnego zagrożenia jest Afryka Subsaharyjska, gdzie 55% zakażonych HIV to kobiety w wieku reprodukcyjnym, a w niektórych regionach ponad 25% ciężarnych jest zakażona HIV. U niektórych z nich dochodzi do wystąpienia zimnicy łożyskowej z obecnością pasożytów w krwinkach czerwonych łożyska, co może powodować niedokrwistość ciężarnych, porody przedwczesne i niewczesne, niską masę urodzeniową noworodków, zwiększoną śmiertelność okołoporodową. Pomimo niekorzystnego wpływu zimnicy łożyskowej na przebieg samej ciąży Ayisi i wsp. [7] stwierdzili, iż ryzyko transmisji wertykalnej HIV u tych kobiet okazało się niższe, niż u ciężarnych niezarażonych *Plasmodium*. Patogeneza tego zjawiska nie jest dokładnie poznana. Jednocześnie wykazano, iż u kobiet z zimnicą ryzyko transmisji wertykalnej jest wprost proporcjonalne do wielkości obwodowej parazytemii. W badaniach przeprowadzonych przez Steketee i wsp. [8] po raz pierwszy wykazano wpływ zakażenia HIV na przebieg zimnicy u ciężarnych. Stwierdzono większą częstość i nasilenie parazytemii w trakcie ciąży jak i porodu w porównaniu do kobiet niezakażonych HIV. Niejasna jest przyczyna znamiennej wyższej parazytemii u nastolatek (również ciężarnych) w porównaniu do kobiet powyżej 19 roku życia [9].

Uważa się, że bez interwencji medycznej od 25% do 45% kobiet zakażonych HIV może przenieść to zakażenie na dziecko. Jedynie od 15% do 30% transmisji zachodzi w okresie wewnątrzmacicznego rozwoju płodu i w okresie okołoporodowym, pozostałe zakażenia związane są z karmieniem piersią (obecność wirusa HIV w mleku zakażonej matki). Pomimo współistnienia dwóch niekorzystnych czynników u kobiety ciężarnej (zimnica i HIV) do transmisji wertykalnej HIV dochodzi jedynie w około 20% przypadków. Prawdopodobnie wytwarza się stan równowagi w środowisku matczyno-łożyskowo-płodowym pomiędzy stymulacją antygenową zarodźców, replikacją wirusów a immunologiczną odpowiedzią matki na oba patogeny. Wstępne badania przeprowadzone przez Chaisavaneeyakorna i wsp. w zachodniej Kenii sugerują, że za „protekcynny wpływ łożyskowej zimnicy na transmisję wertykalną HIV” odpowiedzialne są β chemokiny (MIP-1 α i MIP-1 β), które kompetycyjnie blokują fuzję wirusa HIV z makrofagami łożyskowymi poprzez receptor CCR5 [10].

Jednoczesna terapia obu chorób jest trudna. Narastająca oporność szczepów zarodźca zimnicy na dotychczasowe leczenie wymaga stosowania nowoczesnych leków przeciwwimniczych. Natomiast rozpoczęcie leczenia antyretrowirusowego wiąże się z długofalową terapią wymagającą dużych nakładów finansowych. Stąd badania nad wpływem poszczególnych leków na oba patogeny. Już w 1998 r. Parise i wsp. stwierdzili korzystny wpływ profilaktycznego stosowania sulfadoksyny-pirymetaminy (preparatu używanego również do profilaktyki i leczenia toksoplazmozy oraz pneumocystozowego zapalenia płuc u zakażonych HIV) na zahamowanie rozwoju malarii u ciężarnych HIV dodatnich jak i HIV ujemnych [11]. Rekomendowane przez Światową Organizację Zdrowia profilaktyczne podanie dwóch dawek sulfadoksyny-pirymetaminy u ciężarnych zarażonych *Plasmodium* winno być zwiększone do trzech dawek na terenach o wysokiej zapadalności HIV. Jednocześnie Savarino i wsp. stwierdzili *in vitro* hamujący wpływ chlorochiny i jej pochodnej hydroxychlorochiny na replikację HIV poprzez hamowanie potranslacyjnej modyfikacji glikoproteiny otoczkowej wirusa gp 120, co stwarza nowe możliwości terapeutyczne koinfekcji w krajach rozwijających się [12]. Natomiast Tina i wsp. w badaniach *in vitro* z 2004 roku udowodnili wpływ inhibitorów proteazy (leków stosowanych w leczeniu antyretrowirusowym) na zahamowanie wzrostu *Plasmodium falciparum* w stężeniach terapeutycz-

nych. Trzy spośród tej grupy farmaceutyków tj. Saquinavir, Ritonavir i Indinavir hamowały również rozwój wielolekoopornego zarodźca sierpowatego [13], z drugiej zaś strony leki te upośledzały nieimmunologiczną fagocytozę erytrocytów zarażonych pasożytami, co może niekorzystnie wpływać na przebieg zimnicy [14].

Na podstawie aktualnych doniesień można stwierdzić, że współistnienie HIV i zimnicy:

- zwiększa częstość występowania objawowej postaci zimnicy,
- powoduje wzrost wirerii HIV-RNA i szybszą progresję do AIDS,
- zwiększa liczbę noworodków z niską masą urodzeniową oraz ich śmiertelność,
- powoduje wzrost częstości występowania niedokrwistości,
- może zmniejszać transmisję wertykalną HIV.

Literatura

- [1] Mięgoć H. 2004. Zimnica. W: *Zakażenia, obraz kliniczny, rozpoznanie, leczenie*. (Red. D. Prokopowicz). Wydawnictwo Ekonomia i Środowisko.
- [2] Rowland-Jones S.L., Lohman B. 2002. Interaction between malaria and HIV — an emerging public health problem? *Microbes and Infection* 4: 1256–1270.
- [3] Butcher G.A. 2005. T-cell depletion and immunity to malaria in HIV infections. *Parasitology* 130: 141–150.
- [4] Whitworth J., Morgan D., Quigley M., Smith A., Manyamba B., Eotu H., Omoding N., Okongo M., Malamba S., Ojwiya A. 2000. Effect of HIV-1 and increasing immunosuppression on malaria parasitaemia and clinical episodes in adults in rural Uganda: a cohort study. *Lancet* 356: 1051–1056.
- [5] French N., Nakiyingi J., Lugada E., Watera C., Whitworth J., Glikes CF. 2001. Increasing rates of malaria fever with deteriorating immune status in HIV-1 infected Ugandan adults. *AIDS* 15: 899–906.
- [6] Kublin J.G., Patnaik P., Jere Ch.S., Miller W.C., Hoffman I.F., Chimbiya N., Pendame R., Taylor T.E., Malynoux M.E. 2005. Effect of *Plasmodium falciparum* malaria on concentration of HIV-1 RNA in the blood of adults in rural Malawi: a prospective cohort study. *Lancet* 365: 233–240.
- [7] Ayisi J.G., Eijk A.M., Newman R.D., Kuile F.O., Ping Shi Y., Yang C., Kolczak M.S., Otieno J.A., Misore A.O., Kager P.A., Lal R.B., Steketee R.W., Nahlen B.L. 2004. Maternal malaria and perinatal HIV transmission, Western Kenya. *Emerging Infectious Diseases* 4: 643–652.
- [8] Steketee R.W., Wirima J.J., Bloland P.B., Chilima B., Mermin J.H., Chitsulo L., Breman J.G. 1996. Impairment of a pregnant woman's acquired ability to limit *Plasmodium falciparum* by infection with human immunodeficiency virus type — 1. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 55: 42–49.
- [9] Brabin L., Brabin B.J. 2005. HIV, malaria and beyond: reducing the disease burden of female adolescents. *Malaria Journal* 4: 2. [Dokument elektroniczny]. Tryb dostępu: <http://www.malariajournal.com/content/4/1/2>
- [10] ter Kuile F.O., Parise M.E., Verhoeff F.H., Udhayakumar V., Newman R.D., van Eijk A.M., Rogerson S.J., Steketee R.W. 2004. The burden of co-infection with human immunodeficiency virus type 1 and malaria in pregnant women in sub-Saharan Africa. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 71 (Suppl. 2): 41–54.
- [11] Parise M.E., Ayisi J.G., Nahlen L.J., Schultz L.R., Roberts J.M., Misore A., Muga R., Oloo A.J., Steketee R.W. 1998. Efficacy of sulfadoxine-pyrimethamine for prevention of placental malaria in an area of Kenya with high prevalence of malaria and human immunodeficiency virus infection. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 59: 813–822.
- [12] Savarino A., Gennero L., Sperber K., Boelaert J.R. 2001. The anti-HIV-activity of chloroquine. *Journal of Clinical Virology* 20: 131–135.
- [13] Tina S., Skinner-Adams T.S., McCarthy J.S., Gardner D.L., Hilton P.M., Andrews K.T. 2004. Antiretroviral as antimalarial agents. *Journal of Infectious Diseases* 190: 1998–2000.
- [14] Nathoo S., Serghides L., Kain K.C. 2003 Effect of HIV-1 antiretroviral drugs on cytoadherence and phagocytic clearance of *Plasmodium falciparum* — parasitised erythrocytes. *Lancet* 27: 1008–1009.

Wpłynęło 20 kwietnia 2005,
Zaakceptowano 15 listopada 2005