

**ОБЗОРИ
REVIEWS**

**ЗАБОЛЯВАНИЯ НА ГАСТРОИНТЕСТИНАЛНИЯ ТРАКТ ПРИ HIV ИНФЕКТИРАНИ
ПАЦИЕНТИ – КЛИНИЧНИ ПРОЯВИ И ДИАГНОСТИЧНИ МЕТОДИ**

Н. Янчева

Катедра по инфекциозни болести, паразитология и тропическа медицина, Медицински университет – София

**GASTROINTESTINAL DISEASES IN HIV-INFECTED PATIENTS –
CLINICAL MANIFESTATIONS AND DIAGNOSTIC METHODS**

N. Yancheva

Department of Infectious Diseases, Parasitology and Tropical Diseases, Medical University – Sofia

Резюме:	Гастроинтестиналният тракт е една от основните локализации на заболяването при HIV инфекция. Почти половината от пациентите с HIV имат симптоми като анорексия, дисфагия, одинофагия, загуба на тегло, коремни болки и диария. Основните диагностични тестове, които се използват при тези пациенти, са микробиологични и паразитологични анализи, ендоскопски и хистопатологични изследвания. Целта на тази обзорна статия е да обобщи HIV свързаната гастроинтестинална патология с подчертаване на клиничните прояви и основните диагностични методи.
Ключови думи:	HIV, гастроинтестинални заболявания, микробиологични изследвания, паразитологични изследвания, ендоскопия, хистопатологични изследвания
Адрес за кореспонденция:	<i>Д-р Нина Янчева, дм, Отделение за придобита имунна недостатъчност, Катедра по инфекциозни болести, паразитология и тропическа медицина, СБАЛИПБ "Проф. Иван Киров", бул. „Акад. Ив. Гешов“ № 17, 1606 София, e-mail: dr.yancheva@abv.bg</i>
Summary:	The gastrointestinal tract (GI) is a major site of disease during HIV infection. Almost half of HIV-infected patients present with gastrointestinal symptoms, such as anorexia, weight loss, dysphagia,odynophagia, abdominal pain, and diarrhea. The major diagnostic tests that are used for those patients are microbiological and parasitological analyses, endoscopic and histopathological evaluation. This review article summarizes the HIV-associated GI pathology with emphasis on clinical manifestations and major diagnostic tests.
Key words:	HIV, gastrointestinal diseases, microbiological analysis, parasitological analysis, endoscopy, histopathological testing
Address for correspondence:	<i>Nina Yancheva, M. D., Department of Infectious Diseases, Parasitology and Tropical Diseases, Medical University, 17, Acad. Iv. Geshov Blvd., Bg – 1606 Sofia, e-mail: dr.yancheva@abv.bg</i>

ВЪВЕДЕНИЕ

HIV инфектираните пациенти често се оплакват от неспецифични гастроинтестинални симптоми и диагностичното уточняване изисква оценка на индивидуалните рискови фактори и най-честите HIV свързани гастроинтестинални заболявания [1]. Методите, които се използват за уточняване на диагнозата, са: бактериологични, вирусологични и паразитологични изследвания, ендоскопски и хистопатологични. Хистопатологичното изследване на взетите при биопсия проби включва светлинна и електронна микроскопия, специални оцветявания, имунохистохимични техники, флуоресцентна *in situ* хибридизация (FISH) и полимеразна верижна реакция (PCR) [4]. Светлинната микроскопия на хистологичните препарати, оцветени с хематоксилин и еозин (H & E), често е достатъчна да предположи или потвърди диагнозата. Електронната микроскопия може да бъде полезна за идентификация на протозойни инфекции на тънките черва, например *Cryptosporidia* и *Microsporidia*. За диагностицирането на дадени заболявания се използват специални оцветявания: Periodic Acid-Schiff Reaction with diastase digestion (PASD) – за оцветяване на мукополизахаридите, гликогена и псевдохифите при гъбични инфекции; метиленаминово сребро или метод на Grocott се използва за оцветяване на *Candida*, *Histoplasma* и *Cryptococcus*; оцветяване по Цил Нилсен – на киселиннорезистентни бацили, каквито са микобактериите (например *Mycobacterium avium intracellulare*, MAI); Warthin-Starry – оцветяване при спирохети, и Brown-Brenn – оцветяване за *Microsporidia*. Ценни техники за идентификация на вирусни инфекции като цитомегаловирусна инфекция (CMV) или инфекция с херпес симплекс вирус (HSV) са имунохистохимия, FISH и PCR.

HIV СВЪРЗАНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА ХРАНОПРОВОДА

Основните клинични прояви на HIV свързаните заболявания на хранопровода са болка и парене зад гръдната кост, трудно преглъщане на храни и течности. Много често пациентите съобщават за редуция на тегло и фебрилитет. За поставяне на дефинитивна диагноза е

необходимо провеждане на горна ендоскопия с биопсия. Най-честите лезии на хранопровода включват кандидоза, CMV и HSV инфекции и идиопатични разязвявания на лигавицата [4, 10, 20].

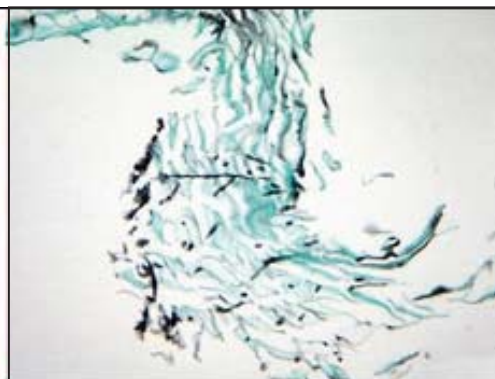
Ендоскопската находка при кандидоза показва бели или жълти плаки, заобиколени от еритема на мукозата, като останалата езофагеална мукоза е интактна (фиг. 1). Плаките обикновено са дискретни, но може да конфлуират. Езофагеалните разязвявания са индикация за придружаваща вирусна инфекция (като CMV или HSV) [4, 24, 28]. Хистопатологичните белези на кандидоза включват псевдомембрани и неутрофилни инфилтрати, а етиологичният агент се визуализира като пъпкуващи се форми и псевдохифи (фиг. 2).

Цитомегаловирусът (CMV) е най-честият опортюнистичен агент при HIV инфектирани пациенти с напреднал имунен дефицит. Вирусът може да инвазира целия гастроинтестинален тракт, но по-чести са инфекциите на хранопровода и дебелото черво [22, 24, 29]. Цитомегаловирусната инфекция на хранопровода типично се проявява с разязвявания в дисталната му трета, които може да варират от малки и повърхностни лезии до екстремно широки и дълбоки язви с грануляции (фиг. 3). В редки случаи инфекцията може да се прояви като възпалителен псевдотумор, причиняващ обструкция на лумена на червото.

Клетките, инфектирани с CMV, са с по-големи размери (10-15 μm) и с еозинофилни ядрили включвания, заобиколени от светло хало и малки базофилни цитоплазмени включвания. Цитоплазмените включвания придават зърнист вид на клетките при наблюдение със светлинен микроскоп (фиг. 4) [12, 13]. При съмнение за CMV инфекция е необходимо да се вземат биопсии от дъното на язвите. Характерните за CMV инфекция включвания обикновено се визуализират в стромалните и ендотелните клетки за разлика от характерните промени при HSV инфекция, които са в сквамозните клетки [23, 24]. Може да се установят и некротизиращ васкулит и регенеративна мукозна хиперплазия [12]. Диагнозата CMV инфекция се потвърждава с имунохистохимия, FISH и PCR, които са по-чувствителни методи при латентна инфекция.



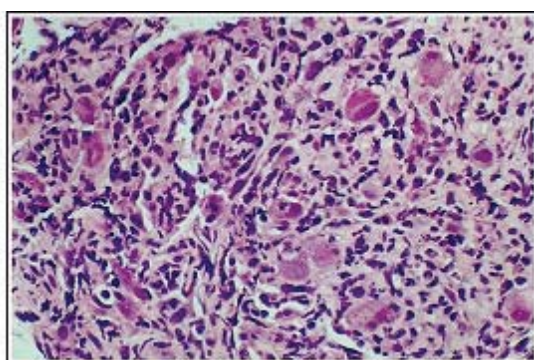
Фиг. 1. Ендоскопска находка при езофагеална кандидоза (Jae Hyeuk Choi et al.)



Фиг. 2. Хистологичен препарат при кандидоза



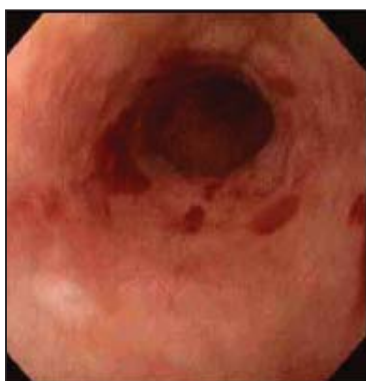
Фиг. 3. Ендоскопска находка при CMV езофагит (www.vhjoe.org)



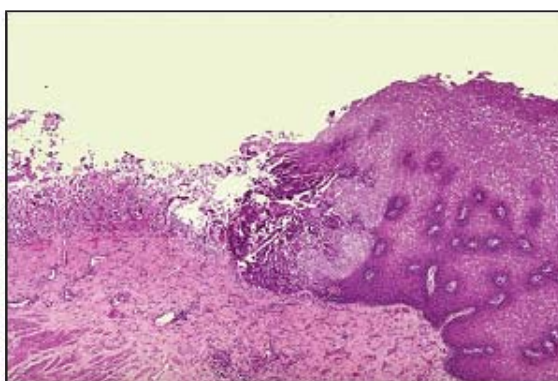
Фиг. 4. Хистологичен препарат при CMV езофагит (Wake Forest University, Studyblue)

При HSV инфекция на хранопровода ендоскопската находка включва множество везикули и впоследствие язви, които са кръгли, добре отграничени, еднородни и по-малки от тези при CMV инфекция (фиг. 5). При съмнение за HSV инфекция е препоръчително да се вземат биопсии от ръбовете на язвите, а хистологичната находка включва некрози, остро и хронично възпаление

и промени в ядрата на клетките (фиг. 6). Специфичният за HSV цитопатичен ефект включва хомогенни ядра тип „матово стъкло” с преразпределение на хроматина в периферията, многоядрени клетки и рядко – ядрени включвания [10, 12]. HSV индуцираните язви показват картина на възпалителен инфилтрат, богат на неутрофили и хистиоцити [4, 12].



Фиг. 5. Ендоскопска находка при HSV езофагит (library.med.utah.edu)



Фиг. 6. Хистологична находка при HSV езофагит (library.med.utah.edu)

Друго заболяване на хранопровода са HIV свързаните идиопатични езофагеални язви. Те представляват големи, неправилни язви, засягащи средната и дисталната трета на хранопровода, без да бъде установен етиологичен агент. Клинично се проявяват с тежка одинофагия и загуба на тегло и обикновено се повлияват добре от лечение с кортикостероиди и/или Thalidomide [4]. Ендоскопски идиопатичните язви приличат на тези при CMV инфекция, но по-често са единични и по-дълбоки (фиг. 7). Хистопатологичното изследване показва неспецифичен смесен възпалителен инфилтрат с преобладаващи еозинофили и грануляционна тъкан [12, 28].



Фиг. 7. Ендоскопска находка при HIV свързани идиопатични езофагеални язви

При HIV инфектирани пациенти се наблюдават и заболявания на хранопровода като гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ) с езофагит или пептични стриктури, лекарствено индуциран езофагит, карциноми, туберкулоза, кандидоза, хистоплазмоза, криптоспоридиоза, сарком на Кароси и пневмоцистоза [4, 7, 14, 28]. След въвеждане на високоактивната антиретровирусна терапия много опортюнистични инфекции, засягащи гастроинтестиналния тракт, се срещат значително по-рядко. Инфекцията с *Helicobacter pylori* и ГЕРБ обаче са сравнително често диагностицирани заболявания при тези пациенти. При тежка имуносупресия се наблюдава стомашна хипохлорхидрия. Провеждането на комбинирана антиретровирусна терапия подобрява имунната система, което облекчава стомашната хипохлоридия и обяснява по-честото срещане на посочените заболявания [8].

HIV АСОЦИИРАНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА СТОМАХА

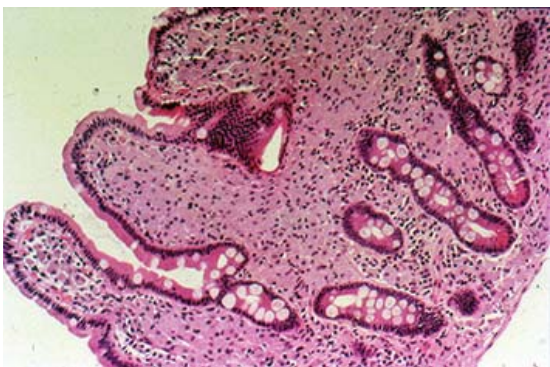
HIV асоциираните заболявания на стомаха са относителна рядкост, въпреки че пациен-

тите често съобщават за симптоми като епигастрална болка, гадене и повръщане [10, 20, 28]. CMV инфекцията е най-честата опортюнистична стомашна инфекция при HIV и може да доведе до язвена болест [8, 13, 29]. При ендоскопско изследване CMV гастритът се изглежда като нееднородна еритема, ерозии или множество малки язвички. Стомашните биопсии често показват CMV включвания в епителните клетки. Аналогично на инфекцията на хранопровода и тук CMV инфектираните клетки са значително уголемени, с еозинофилни ядрени включвания и обилна зърниста базофилна цитоплазма [12, 13].



Фиг. 8. Ендоскопска находка при CMV гастрит (www.medscape.com)

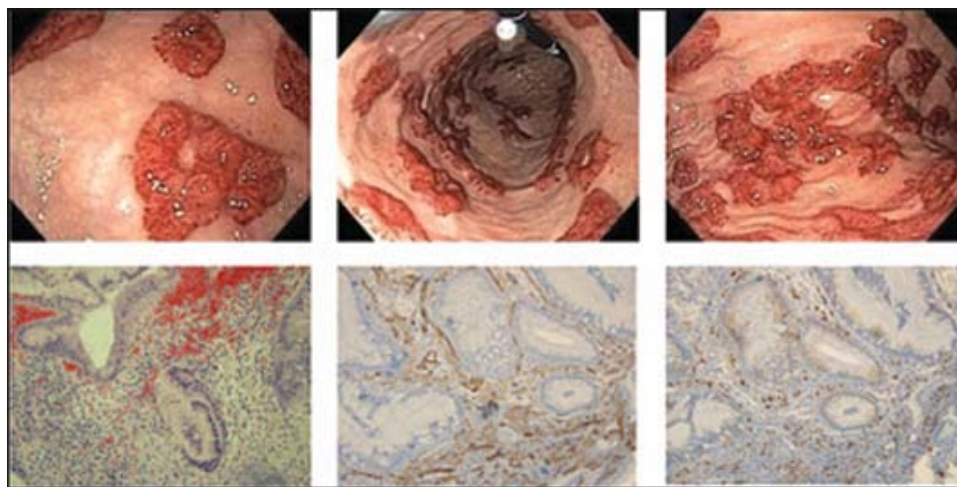
Друга опортюнистична инфекция на стомаха е инфекцията с *Mycobacterium Avium Intracellulare* (MAI). Това е най-честата микобактериална инфекция при пациенти с напреднала имунна супресия. Дисеминираната инфекция често причинява мезентериален лимфаденит с дифузна коремна болка, загуба на тегло, треска или диария [4]. По време на горна ендоскопия при инфекция с MAI може да се наблюдават множество надигнати нодули, но е възможно мукозата да не е променена. По-редки ендоскопски находки са язви, еритема, оток, ронливост, намалена мукозна васкуларизация, стриктури и афтозни ерозии по лигавицата на стомаха [26]. Дефинитивната диагноза се поставя чрез биопсия, хистологично изследване и оцветяване на пробите за киселиноустойчиви бацили (фиг. 9). Диагнозата може да се постави и с хемо- и копрокултури, в които се изолира MAI [14, 18, 26].



Фиг. 9. Хистологичен препарат от стомах, инфектиран с MAI (PathologyOutline.com)

В допълнение на опортюнистичните инфекции стомашната биопсия може да установи диагнозата при онкологични заболявания като Kaposi саркома (KS) и неходжкинов лимфом. Гастроинтестиналният KS често е без клинични прояви, но може да доведе до пилорна обструкция, болка или кървене от горния гастроинтестинален тракт

[4, 20]. Ендоскопски KS се визуализира като субмукозни виолетово-червени нодули, плаки или полипи (фиг. 10). Хистологично KS е съставен от вретеновидни клетки и неправилни грапави цепковидни пространства, отграничени от атипични ендотелни клетки, екстравазирали червени кръвни клетки, хемосидерин и еозинофилни кръгли цитоплазмени капчици (фиг. 10) [10]. Освен това установяването с имунно оцветяване на Human herpesvirus 8 (HHV8) подпомага диагнозата, тъй като вирусът участва в патогенезата на KS. За разлика от KS стомашният лимфом често има изяви симптоми, особено при авансирал лимфом (IV стадий) и причинява стомашна епигастрална болка или симптоми на обструкция при изхода на стомаха [6]. В по-голяма част от случаите (95%) лимфомите са В-клетъчни и трудни за диференциране от аденокарциноми при ендоскопия, защото и в двата случая се визуализират като разязвени туморни формации. Дефинитивната диагноза се поставя с биопсия и хистопатологично изследване.



Фиг. 10. Ендоскопска и хистопатологична находка при стомашен Kaposi сарком (Am J Gastroenterol)

HIV СВЪРЗАНА ДИАРИЯ

Диарията е най-честият гастроинтестинален симптом при HIV инфектирани пациенти, като се среща при над 90% от пациентите. Честотата и тежестта на диарията се увеличават с напредване на имунния дефицит [18]. При тънкочревна диария много често са налице обилни воднисти изхождания, непосредствено след нахранване. Пациентите имат силни параумбиликални коремни болки след нахранване, бързо се дехидратират и имат и загуба на тегло. При дебелочревната диария, на-

речена още "колитна", изхожданията са чести, но оскъдни. Тези пациенти по-често не са дехидратирани. При дебелочревната диария по-често са налице патологични примеси в изхожданията като слюз и кръв, пациентите имат болки в ниските отдели на корема и/или постоянни и непродуктивни позиви за дефекация (тенезми) [10, 25].

Най-честите HIV свързани патогени, причиняващи остра диария (над три кашави или воднисти дефекации в продължение на 3-14 дни), независимо от броя на CD4+ Т-клетки, са [25]:

- Вируси (Adeno-, Astro-, Picorna-, Caliciviridae)
- *Clostridium difficile*
- *Salmonella spp.*
- *Shigella spp.*
- *Campylobacter jejuni*
- *Escherichia coli* O157:H 7.

Респективно най-честите инфекциозни причинители на хронична диария (над две кашави или воднисти изхождания за 30 или повече дни), независимо от броя на CD4+ Т-клетки, са:

- *Clostridium difficile*
- *Giardia lamblia*
- *Entamoeba histolytica*.

При пациенти с брой на CD4+ Т-лимфоцити < 100/mm³ най-честите инфекциозни причинители на хронична диария са:

- *Microsporidia*
- *Cryptosporidium spp.*
- *Mycobacterium avium complex* (особено при брой на CD4+ Т-клетки < 50/mm³)
- *Isospora belli*
- CMV (особено при брой на CD4+ Т-клетки < 50/mm³)
- *Cyclospora cayetanensis*.

Причините за хронична диария при HIV инфектирани пациенти могат да бъдат и неинфекциозни, най-честите от които са следните:

- Странични ефекти от някои антиретровирусни медикаменти
- Синдром на раздразнено дебело черво
- Хронични възпалителни чревни заболявания (хроничен улцерозен колит и болест на Крон)
- Лимфоми
- Лактазна недостатъчност
- Цьолиакия
- Синдром на дебелочревен свръхрастеж
- Панкреасна недостатъчност
- Дивертикулит
- Фекална инконтиненция.

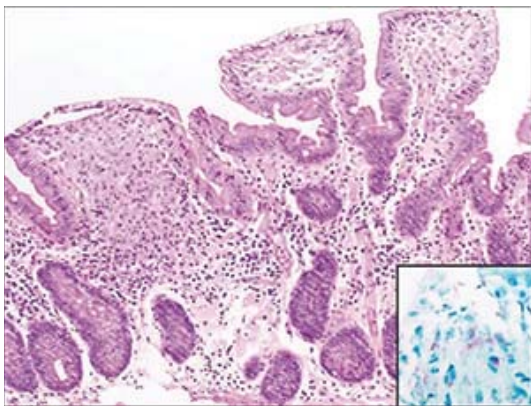
HIV свързаната диария е резултат от множество патофизиологични механизми [21]. Установяват се дисфункция на илеума, нарушен мотилитет на дебелото черво и бактериален свръхрастеж. Директната инфекция на интестиналната мукоза с HIV води до хронично възпаление, инфекция на ентерохромафинните клетки, взаимодействие на вирусния gp120 с VIP рецепторите и ентероцитна дисфункция [11]. Инфекцията с MAI предизвиква ексудативна ентеропатия и увеличена секреция на възпалителни медиатори (например интерлевкин-1, IL-1). *C. difficile* също увеличава секрецията на IL-1. ***Cryptosporidium*, *Microsporida*** и *Isospora* причиняват диария поради намаляване на мукозната повърхност.

При оценка на HIV асоциираната диария трябва да бъдат следвани следните диагностични алгоритми [25]: При пациенти с остра диария се правят копроцитограма и микробиологично изследване на фецеса. При установяване на причинителя се осъществява етиологично лечение. Ако резултатът е отрицателен, но диарията персистира, се препоръчва емпирично лечение с флуорохинолони. Ако в анамнезата на пациентите има данни за употреба на антибиотици през последните три седмици, антибиотичното лечение се спира и се изследва фецес за токсини на *Clostridium difficile*. При пациенти с хронична диария също се уточнява от анамнезата дали пациентът е приемал медикаменти в предходните дни. При липса на такъв прием се изследват микробиологично фекални проби и хемокултури (при фебрилитет). При установяване на съответния микроорганизъм се провежда етиологично лечение. При негативни културални изследвания на фекалните проби най-добрият цялостен диагностичен тест е колоноскопията с терминална илеусна интубация и биопсия [4]. При пациентите с брой на CD4+ Т-клетки 100-200/mm³ е достатъчно провеждане на флексибилна сигмоидоскопия и биопсия, защото CMV инфекцията е по-малко вероятна при по-висок брой CD4+ Т-лимфоцити [24]. За установяване на чревни протозои се изследва фецесът със специфични оцветителни методи: Цил-Нилсен, Гимза, Хайденхайн, трихром [2, 4]. При негативен резултат също се препоръчва колоноскопия с чревна биопсия и електронна микроскопия, както и молекулярни методики за доказване на антигени във фецес.

HIV свързани ентерити

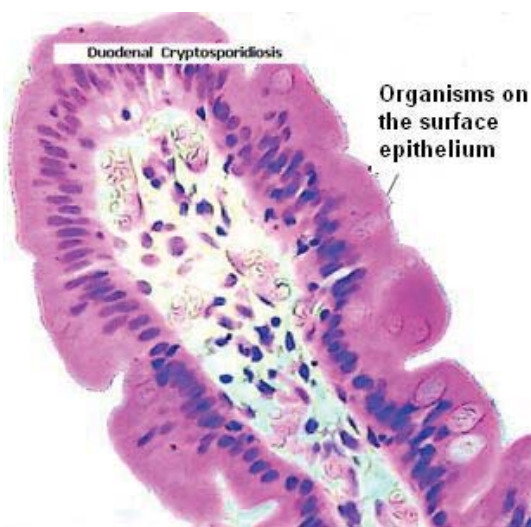
Тънчочревните биопсии и аспирати от HIV инфектирани пациенти могат да докажат заболявания като HIV ентеропатия, инфекции с CMV, MAI, протозоози (*Cryptosporidium*, *Isospora*, *Microsporidia*, *Giardia*), хелминти (*Strongyloides stercoralis*) и гъби (*Histoplasma capsulatum*). При дуоденална биопсия най-често установяваните микроорганизми са CMV, *Cryptosporidium*, *Microsporidia* и *Giardia* [4, 19, 25]. Както и при стомашната инфекция, CMV причинява възпаление, ерозии и язви с характерните CMV включвания в стромалните и ендотелни клетки. Чревната MAI инфекция причинява леки макроскопски промени като задебелени или оточни мукозни гънки, понякога с жълти петна, които могат да конфлуират [26]. Хистологичните препарати установяват про-

мени, подобни на тези при болестта на Whipple. И при двете заболявания се намират PAS-позитивни пенести макрофаги в lamina propria: при MAI инфекция обаче макрофагите са пълни с киселиноустойчиви бацили и е налице вилозна атрофия (фиг. 11) [10,14].



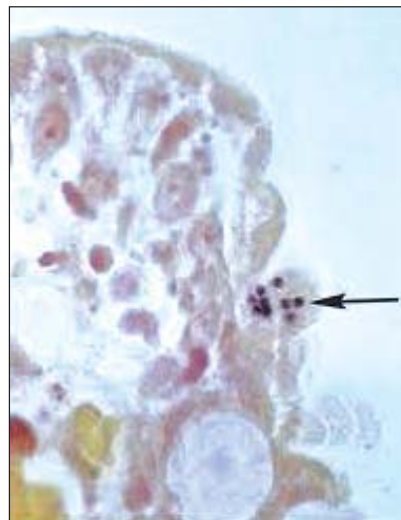
Фиг. 11. Хистологичен препарат – чревна MAI инфекция (Cardona D. et al.)

Тънкочревните инвазии с протозои водят до несиметрични, сливащи се на голямо разстояние, скъсени вили, което се вижда ендоскопски като оточна и зърниста повърхност [19, 21]. Криптоспоридиите (*Cryptosporidia* spp.) са малки (2-5 µm), кръгли, базофилни микроорганизми, които при светлинна микроскопия се установяват на границите на ентероцитите, субмукозните жлези и каналите (фиг. 12), като заобикалящите вили са атрофични, понякога с криптабсцеси и неутрофили в lamina propria.



Фиг. 12. Хистологичен препарат от дуоденална лигавица с *Cryptosporidium* spp. (www.histopatolgy – india.net)

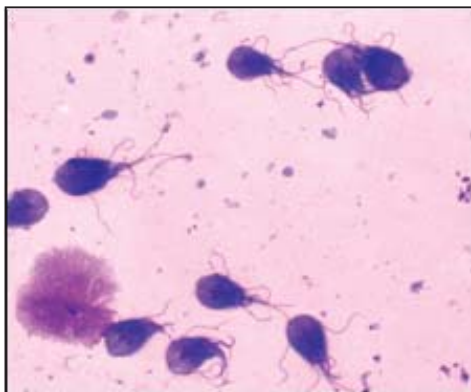
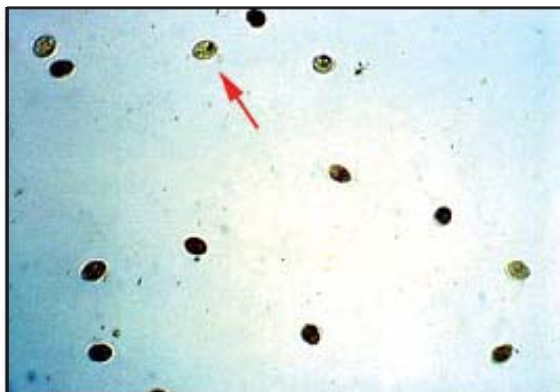
Често при протозойни инфекции с видовете *Cryptosporidia* и *Microsporidia* самите причинители не се установяват при рутинни биопсии. За визуализирането на спорите на *Microsporidia* във фекални проби или дуоденален аспират се използва оцветяване по Brown-Brenn (фиг. 13). Други диагностични методи са оцветяване с трихром, PCR анализи на фекални проби или FISH.



Фиг. 13. Спори на микроспоридии в дуоденален аспират (www.nejm.org)

Инвазирането с протозоя *Isospora belli* е по-често при HIV инфектирани пациенти в развиващите се страни, отколкото в САЩ или Европа [23]. Изоспорите се локализират в тънките черва, но може да се разпространят и в дебелото черво и регионалните лимфни възли. Диагнозата се поставя при установяване на ооцистите на протозоя във фекалните проби или дуоденални аспирати, както и при откриване на мерозоитите му на светлинна или електронна микроскопия.

Giardia lamblia е камшичест чревен протозой, който причинява остра или хронична диария в целия свят [2]. Острата жиардиаза причинява диария, коремни болки, метеоризъм, докато хроничната води до малабсорбция, стеаторея, загуба на тегло и дифузни коремни болки. За потвърждаване на диагнозата се изследват фекални проби за цисти или трофозоити на паразита (фиг. 14). При негативни фекални проби потвърждаването на диагнозата може да стане с горна ендоскопия и дуоденална биопсия [15].

Фиг. 14а. Трофозоити на *Giardia lamblia*Фиг. 14в. Цисти на *Giardia lamblia* (bioweb.uwlax.edu)

Strongyloides stercoralis е нематод, който се локализира основно в тънките черва (фиг. 15) [12, 14]. Чревните лезии могат да бъдат разделени в три морфологични категории:

- катарален ентерит – тънките черва изглеждат хиперемирани с обилна слузна секреция, петехиални хеморагии и субмукозно мононуклеарно възпаление;
- едематозен ентерит – чревната стена е задебелена, чревните гънки са сплеснати и субмукозата показва оток и възпаление;
- улцеративен ентерит – чревната стена е ригидна, фибротична и разязвена с обилни неутрофилни инфилтрати.

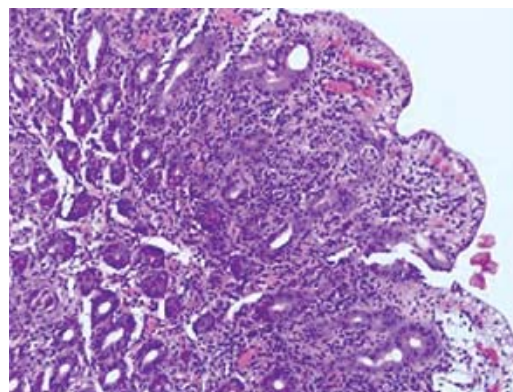
Фиг. 15. Улцеративен ентерит, предизвикан от *Strongyloides stercoralis*, при HIV инфектиран пациент (krauthammerlab.med.yale.edu)

HIV асоциираната ентеропатия често причинява тежка малабсорбция, лактозен интолеранс, витамин B12 и D-ксилозна малабсорбция и повишен чревен пермеабилитет със загуба на протеин [19, 21]. Има два предполагаеми патофизиологични механизма, които предизвикват диария при HIV асоциирана ентеропатия:

1) HIV уврежда чревния пермеабилитет чрез нарушаване на здравата връзка в мукозата, увеличаване на епителната апоптозна активност или и двете [19];

2) HIV протеинът gp120, свързан със съответния корцептор, причинява калций-медирана загуба на микротубули, което води до клетъчна нестабилност [11].

При ендоскопско изследване се наблюдава “матрирана” мукоза [12, 25]. Хистопатологичните промени включват разширяване и затъпяване на вилите, вакуолизирани ентероцити и увеличени възпалителни клетки в lamina propria (фиг. 16). Лечението с комбинирана антиретровирусна терапия води до преминаване както на клиничните прояви, така и на ултраструктурните тъканни промени.



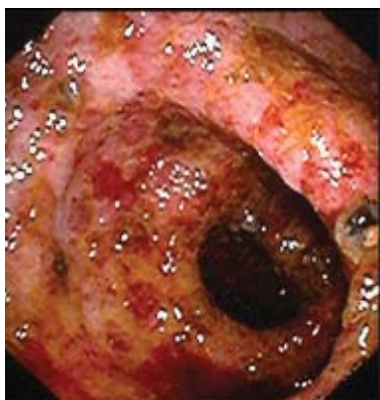
Фиг. 16. Хистологичен препарат при HIV асоциирана ентеропатия (www.pathologyoutlines.com)

HIV свързани колити

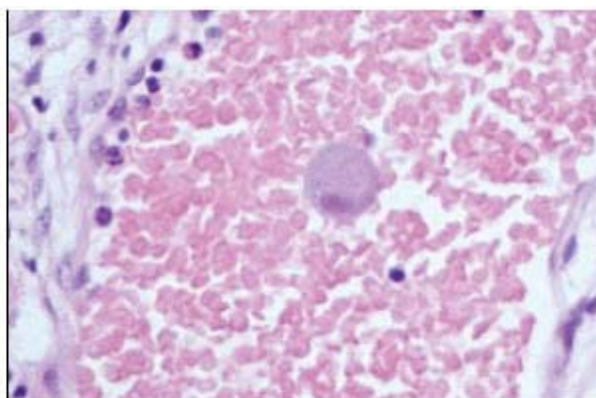
Ендоскопската находка при вирусни колити при HIV инфектирани пациенти е доста разнообразна [13, 22]. CMV е най-честият вирусен причинител на диария при HIV инфекция. При HIV инфектирани пациенти латентната CMV ин-

фекция се реактивира, което води до виремия, отлагане на вирусни частици в съдовия ендотел и васкулит, което от своя страна причинява субмукозна исхемия и разязвяване [24]. При извършване на флексибилна сигмоидоскопия една трета от пациентите с CMV колит имат заболяване, ограничено в проксималната част на колона [4]. Ендоскопските промени могат да бъдат (фиг. 17):

1. колит с оток и субепителни хеморагии
2. колит с разязвявания
3. конфлуирани дискретни язви (вариращи от 5 mm до 2 cm), заобиколени от незасегната мукоза [24, 29].



Фиг. 17. Ендоскопска находка при CMV колит (Journal of online Hepatology)



Фиг. 18. Хистологичен препарат при CMV колит (emedicine.medscape.com)

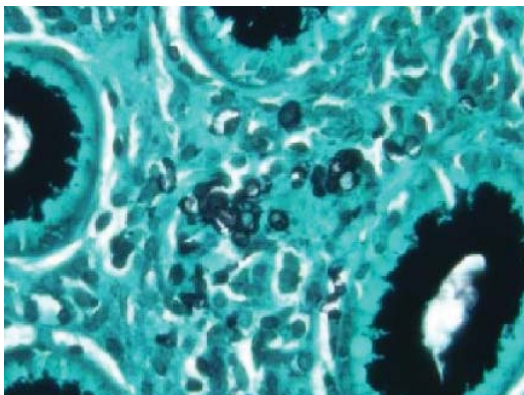
Въпреки че изолирането на представители на семейство Enterobacteriaceae от фецес на имунокомпрометирани се интерпретира като колонизация, инфекциозната диария, причинена от тази група бактерии, се наблюдава често [25]. Най-често изолираните причинители са както тези в групата на имунокомпетентните: *Escherichia coli*, *Salmonella* sp. и *Shigella* sp. *Campylobacter jejuni* също се среща сигнификантно по-често при HIV инфектирани. В страните от Южна Азия и Африка изолирането на *C. Jejuni* в диарични изхождания на HIV инфектирани пациенти варира между 3.8% и 13.1% [23, 25]. Другите представители на *Campylobacter* sp. също се изолират често във фецеса на HIV инфектирани и могат да бъдат свързани с продължителна лека до умерено тежка диария. Ендоскопската находка при бактериални колити включва епителни некрози, абсцеси, ерозии, язви и фокални хеморагии. Хистопатологичните промени се изразяват като мукозна дегенерация, некрози, клетъчна атипия, регенерация и фисури. Тежестта на имунния дефицит и бактериалната инфекция определят степента на мукозна увреда. При оцветяване с хематоксилинеозин

бактериалните причинители се визуализират като малки базофилни коки, бацили или кокобацили.



Фиг. 19. Ендоскопска находка и хистологичен препарат при MAI колит (PathologyOutline.com)

MAI може също да инвазира колона, което води до диария, малабсорбция, изтънена мукоза при ендоскопско изследване и плътен хистиоцитен инфилтрат в lamina propria [4, 26] (фиг. 19).



Фиг. 20. Хистологичен препарат при криптококов колит, GMS оцветяване

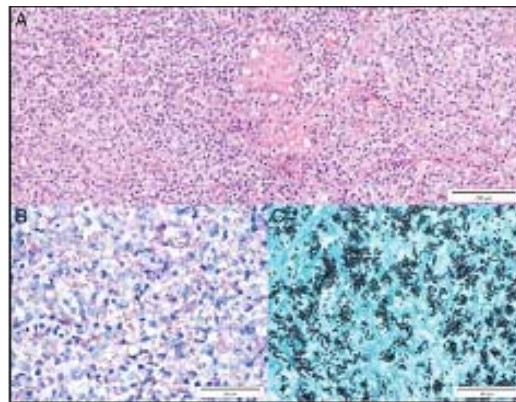
Инфекцията с *Cryptococcus spp.* при HIV инфектирани пациенти често ангажира колона и хранопровода, като стомахът и терминалният илеум са засегнати сравнително рядко [9]. Ендоскопски се установяват деструктурирани кисти от микотични

маси. Хистопатологичните находки включват микотични колонии от сферични до овални плеоморфни клетки, които често са заобиколени от светло хало, съответстващо на муцинозната капсула (фиг. 20). Оцветяванията с Mucicarmine, Alcian blue и Grocott's methenamine silver (GMS) улесняват идентифицирането на гъбичните форми.

Най-честата ендемична микоза при HIV инфектирани пациенти е хистоплазмозата, като в тази популация по-често се срещат дисеминирани форми на заболяването [3]. При различни проучвания на HIV асоциирана хистоплазма се съобщава за фебрилитет и коремна болка при 70% от пациентите, а загуба на тегло и диария има при под 50% от тях [3, 17, 27]. Редки клинични прояви на заболяването са кървене от гастроинтестиналния тракт, обструкция, перфорация и стриктури. Често се ангажира илеоцекалната област, която е с изразена морфологична хетерогенност (фиг. 21) [3]. Хистопатологичните изменения включват груба мукоза, хистиоцитна инфилтрация на lamina propria, плаки и псевдополипи, резултат от инфектираните макрофаги и разязвявания с тъканни некрози. Гъбичните структури се визуализират с GMS оцветяване (фиг. 21).



Фиг. 21. Ендоскопска находка при хистоплазмен колит (www.gastrointestinalatlas.com)



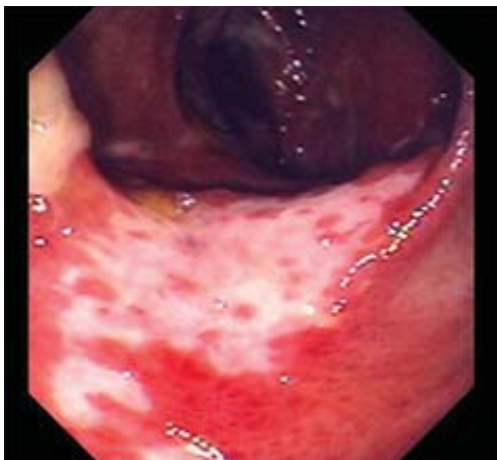
Фиг. 22. Хистологични препарати при хистоплазмоза (International Journal of STD and AIDS) [12]

HIV асоциирани проктити

При HIV инфектирани мъже, правещи секс с мъже (MSM), може да се наблюдава проктит, дължащ се на инфекция с HSV, *Neisseria gonorrhoea*, *Chlamydia trachomatis* или *Treponema pallidum* [4]. HSV проктитът се проявява с аноректално парене, сърбеж, тенезми, диария, констипация, дефекации с примес на слюз или кръв и/или двустранна ингвинална лимфаденопатия [4]. Приблизително

1-3 седмици след острата инфекция се появяват множество везикули по перинеума и в аналния канал и ректума. Впоследствие везикулите еволюират в афтозни разязвявания по лигавицата [14, 28]. При ендоскопско изследване в дисталните 5-10 см от ректума се наблюдават малки единични или групирани везикули, заобиколени от еритема или афтозни язви (фиг. 23). Ректалните биопсии може да установят типични вътреядрени

включвания или многоядрени гигантски клетки. Лечението включва локални или перорални анестетици и антивирусни медикаменти (acyclovir, valacyclovir или famciclovir) [4].



Фиг. 23. Ендоскопска находка при HSV проктит (www.quora.com)

HIV СВЪРЗАНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ, ВОДЕЩИ ДО КЪРВЕНЕ ОТ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛНИЯ ТРАКТ

Кароси-саркомът и гастродуоденалният лимфом са най-честите причини за гастроинтестинално кървене при напреднала HIV инфекция. Горната ендоскопия с биопсия поставя диагнозата и при двете заболявания, а ендоскопската терапия може временно да контролира кървенето до извършване на хирургична резекция [25]. Причини за кървене от долните части на гастроинтестиналния тракт при напреднала HIV инфекция най-често са CMV колит или KS [25, 28]. Аноректалното кървене често се дължи на кондилони, HSV, идиопатични разязвявания и неходжкинов лимфом [4, 6, 10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечението с комбинирана антиретровирусна терапия на пациенти с HIV инфекция води до значително възстановяване на имунитета и намаляване на вирусния товар на HIV. Въпреки това, гастроинтестиналният тракт при тези пациенти често се ангажира от HIV свързани заболявания. Множеството проучвания в последните три декади изясняват разнообразието от HIV свързано възпаление, инфекции и неоплазми на гастроинтестиналния тракт често със специфична предилекционна локализация. За

уточняване на диагнозата е важен комплексният подход с извършване на специализирани културални, оцветителни, ендоскопски и хистопатологични методи.

Библиография

1. Плочев, К. СПИН. С., 1997 г.
2. Янчева, Н. Опортюнистични паразитози. Практическа педиатрия, бр. 5, 22-24, 2011.
3. Antinori, S., C. Magni, M. Nebuloni et al. Histoplasmosis among human immunodeficiency virus-infected people in Europe: report of 4 cases and review of the literature. *Medicine*, **85**, no. 1, 2006, 22-36.
4. Bhajjee, F., C. Subramony, Shou-Jiang Tang et Dominique J. Pepper. Human Immunodeficiency Virus-Associated Gastrointestinal Disease: Common Endoscopic Biopsy Diagnoses. *Pathol Res Intern*, 2011, Article ID 247923, <http://dx.doi.org/10.4061/2011/247923>
5. Blanshard, C., Y. Benhamou, E. Dohin et al. Treatment of AIDS-associated gastrointestinal cytomegalovirus infection with foscarnet and ganciclovir: a randomized comparison. *J Infect Dis*, **172**, no. 3, 1995, 622-628.
6. Cardona, D., A. Layne, A. S Lagoo. Lymphomas of the gastro-intestinal tract – Pathophysiology, pathology, and differential diagnosis. *Indian J Pathol Microbiol*. 2012; 55(1):1-16.
7. Choi, J. H., C. G. Lee, Y. J. Lim et al. Prevalence and Risk Factors of Esophageal Candidiasis in Healthy Individuals: A Single Center Experience in Korea. *Yonsei Med J*. 2013 Jan; 54(1):160-165.
8. Chiu, H. M., M. S. Wu, C. C. Hung et al. Low prevalence of *Helicobacter pylori* but high prevalence of cytomegalovirus-associated peptic ulcer disease in AIDS patients: comparative study of symptomatic subjects evaluated by endoscopy and CD4 counts. *J Gastroenterol Hepatol*, **19**, no. 4, 2004, 423-428.
9. Clark, R. A., D. Greer, W. Atkinson et al. Spectrum of *Cryptococcus neoformans* infection in 68 patients infected with human immunodeficiency virus. *Rev Infect Dis*, **12**, no. 5, 1990, 768-777.
10. Clayton, F. et C. H. Clayton. Gastrointestinal pathology in HIV-infected patients. *Gastroenterol Clin North Am*, **26**, no. 2, 1997, 191-240.
11. Clayton, F., D. P. Kotler, S. K. Kuwada et al. Gp120-induced Bob/GPR15 activation: a possible cause of human immunodeficiency virus enteropathy. *Am J Pathol*, **159**, no. 5, 2001, 1933-1939.
12. Di Lollo, S. et S. Tozzini. Pathology. Textbook-Atlas of Intestinal Infections in AIDS, D. Dionisio, Ed., Springer, Milan, 2003, 211-231.
13. Emery, V. C. Investigation of CMV disease in immunocompromised patients. *J Clin Pathol*, **54**, no. 2, 2001, 84-88.
14. Feuerstadt, P. et L. J. Brandt. Infectious diseases of the intestines. *Gastroenterological Endoscopy*, M. Classen, G. N. J. Tytgat et C. J. Lightdale, Eds., Thieme, Stuttgart, 2nd edition, 2010, 742-752.
15. Janoff, E. N., P. D. Smith et M. J. Blaser. Acute antibody responses to *Giardia lamblia* are depressed in patients with AIDS. *J Infect Dis*, **157**, no. 4, 1988, 798-804.
16. Grohmann, G. S., Glass, R.I., Pereira, H. G., et al. Enteric viruses and diarrhea in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 1993; 329:14-20.

17. Kahi, J.C., L. J. Wheat, S. D. Allen et G. A. Sarosi. Gastrointestinal histoplasmosis. *Am J Gastroenterol*, **100**, no. 1, 2005, 220-231.
18. Katabira, E. T. Epidemiology and management of diarrheal disease in HIV-infected patients. *Int J Infect Dis*, **3**, no. 3, pp. 164-167, 1999.
19. Kotler, D. P, Gaetz HP, Lange M, et al. Enteropathy associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med*. 1984; 101:421-428.
20. Kotler, D. P. HIV infection and the gastrointestinal tract. *AIDS*, **19**, no. 2, 2005, 107-117.
21. Lu, S. S. Pathophysiology of HIV-associated diarrhea. *Gastroenterol Clin North Am*, **26**, no. 2, 1997, 175-189.
22. Marques, O., M. Averbach, E. C. A. Zanoni et al. Cytomegaloviral colitis in HIV positive patients: endoscopic findings. *Arquivos de Gastroenterologia*, **44**, no. 4, 2007, 315-319.
23. Pellicchia, P. et L. J. Brandt. Intestinal abnormalities in AIDS. *Gastroenterological Endoscopy*, M. Classen, G. N. J. Tytgat et C. J. Lightdale, Eds., Thieme, Stuttgart, 2nd ed., 2010, 753-765.
24. Rich, J. D., J. M. Crawford, S. N. Kazanjian et P. H. Kazanjian. Discrete gastrointestinal mass lesions caused by cytomegalovirus in patients with AIDS: report of three cases and review. *Clin Infect Dis*, 15, no. 4, 1992, 609-614.
25. Rossit, A. R., Gonçalves, A. C., Franco, C., Machado, R. L. Etiological agents of diarrhea in patients infected by the human immunodeficiency virus-1: a review. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*. **51**, no. 2, 2009, <http://dx.doi.org/10.1590/S0036-46652009000200001>.
26. Sun, H. Y., M. Y. Chen, M. S. Wu et al.. Endoscopic appearance of GI mycobacteriosis caused by the Mycobacterium avium complex in a patient with AIDS: case report and review. *Gastrointestinal Endoscopy*, **61**, no. 6, 2005, 775-779.
27. Suh, K. N., T. Anekthananon et P. R. Mariuz. Gastrointestinal histoplasmosis in patients with AIDS: case report and review. *Clinical Infectious Diseases*, **32**, no. 3, 2001, 483-491.
28. Varsky, G. C., M. C. Correa, N. Sarmiento et al. Prevalence and etiology of gastroduodenal ulcer in HIV-positive patients: a comparative study of 497 symptomatic subjects evaluated by endoscopy. *Am J Gastroenterol*, **93**, no. 6, 1998, 935-940.
29. Wilcox, C. M., N. Chalasani, A. Lazenby et D. A. Schwartz. Cytomegalovirus colitis in acquired immunodeficiency syndrome: a clinical and endoscopic study. *Gastrointestinal Endoscopy*, **48**, no. 1, 1998, 39-43.

Постъпил за печат на 29 февруари 2016 г.

ОФЕРТИ ЗА РЕКЛАМНО УЧАСТИЕ В ИЗДАНИЯТА НА ЦМБ:

1. Отпечатване на многоцветна рекламна страница:

- на корица – 720 лв.;
- в книжното тяло – 600 лв.

2. Отпечатване на черно-бяла реклама и/или текст за 1 страница – 150 лв.

3. Разпространение на готова вложка със списание – 1.20 лв./брой.

При отпечатване на повече от една реклама се правят отстъпки по договаряне.

По желание на рекламодателя многоцветните реклами могат да бъдат придружени от безплатно отпечатване на 1 страница текст след съгласуване на съдържанието му с редколегията.

Всеки рекламодател получава книжки от списанието.