Infekce HIV jako nové onemocnění vnitřního lékařství

Svatava Snopková

Klinika infekčních chorob LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

Souhrn

Moderní antiretrovirová terapie patří mezi největší úspěchy současné medicíny. Infekce HIV je nyní díky léčbě považována za typicky chronické onemocnění vyvíjející se několik desítek let, a je možné při něm udržet vysokou kvalitu života s očekávanou délkou, která se podstatně neliší od kvality a délky života u obecné populace. V posledních 2 desetiletích dramaticky klesla incidence AIDS (acquired immune deficiency syndrome/syndrom získaného selhání imunity) definujících onemocnění, zejména oportunních infekcí a některých malignit, ale ve srovnání s všeobecnou populací vzrostl počet neinfekčních komplikací, jako jsou kardiovaskulární choroby, venózní a arteriální trombotické stavy, metabolické poruchy, chronická onemocnění jater a ledvin, onemocnění nervového systému, osteoporóza a některé nádory. Tato poměrně rozsáhlá skupina chorob je označovaná jako non-AIDS definující či indikující nemoci a u všeobecné populace je spojována s vyšším věkem a stárnutím. Většina léčených HIV pozitivních jedinců prezentuje abnormální stupeň imunitní aktivity se známkami jisté míry zánětu a hyperkoagulačního stavu, které typicky u všeobecné populace doprovázejí imunologické stárnutí a fenotyp imunosenescence. Příčina tohoto fenoménu není jasná, ale faktorů, které se patofyziologicky mohou uplatňovat, je více, včetně tzv. syndromu reziduální imunitní dysregulace a také samotných antiretrovirov. Podle změny charakteru chronické infekce HIV je zřejmé, že z infekční nemoci se stává choroba z oblasti vnitřního lékařství. Dominujícími klinickými projevy HIV pozitivních jsou dnes syndromy kardiologické, internistické, geriatrické a onkologické. Tyto trendy si vyžadují revizi dosavadní strategie léčby infekce HIV a multidisciplinární přístup k diagnostice i léčbě. Objasnění těchto fenoménů by bylo přínosem nejen pro léčbu zmíněných chorob u HIV pozitivní, ale také u HIV negativní všeobecné populace.

Klíčová slova: antiretrovirová terapie – imunitní dysregulace – imunosenescence – infekce HIV – non-AIDS nemoci

HIV infection – a new disease of internal medicine

Summary

Modern antiretroviral treatment belongs to the greatest success of current medicine. HIV infection has gone from a death sentence to a manageable chronic disease which develops several decades. Thanks to treatment advances, people with HIV can and do live long and full lives. In the last two decades, the incidence AIDS defining illnesses have been dramatically reduced especially opportunistic infections and malignancies, whereas the role of non-infection comorbidities has risen than age-matched HIV uninfected adults. These comorbidities include cardiovascular diseases, venous and arterial thrombosis, metabolic disorders, chronic liver and renal diseases, nervous system disorders, osteoporosis and some cancers. This relatively large group of diseases is known as non-AIDS defining or indicating diseases and these diseases are associated in HIV uninfected general population with older age and ageing. Most HIV positive individuals on antiretrovirals present an abnormal level of immune activation, inflammation and hypercoagulable condition. These hallmarks are typically seen in older HIV uninfected general population and are associated with aging and the immunosenescent phenotype. The explanation for this phenomenon is unclear. There are multiple factors, which may apply pathophysiologically, including the residual immune dysregulation syndrome and antiretrovirals alone. It is clear that changes in the nature of chronic HIV infection put it in internal medicine. Cardiology, internal medicine, geriatric and oncology syndromes are dominating manifestations in HIV positive patients on antiretrovirals. Care management for HIV infected individuals will need to draw on a wide range of medical disciplines in diagnosis and treatment. Clarification of these phenomena would be beneficial for the treatment of these non-infectious diseases in HIV positive and as well in HIV negative general population.

Key words: antiretroviral therapy – HIV infection – immune dysregulation – immunosenescence – non-AIDS disease

Úvod

Moderní antiretrovirová terapie (ART) patří mezi největší úspěchy současné medicíny. ART zásadně změnila prognózu infikovaných lidským virem imunodeficitu (human immunodeficiency virus – HIV) zejména v zemích, ve kterých je zdravotní péče a léčba všeobecně dostupná [1–8,9]. Díky této strategii léčby došlo k dramatickému snížení morbiditu a mortality v důsledku infekce HIV a změně původně fatálního onemocnění na chronický, léčbou ovlivnitelný stav [2]. Léčená infekce HIV je nyní považována za typicky chronické onemocnění vyvíjející se několik desítek let, při němž je možné udržet vysokou kvalitu života s očekávanou délkou, která se podstatně neliší od kvality a délky života HIV negativní populace [7,8].

Cíl antiretrovirové léčby

Primárním cílem ART je navození inhibice replikace HIV, což vede k virové supresi a plazmatické viremii s počtem kopií RNA HIV1 pod hladinou detekovatelnosti a k následné regeneraci imunologických funkcí infikovaného jedince. Klinickým důsledkem je zlepšení kvality života, prodloužení života a signifikantně nižší riziko vzniku tzv. nemocí a stavů indikujících i neindikujících syndrom získaného imunodeficitu (acquired immunodeficiency syndrome – AIDS) [2–4].

Nové syndromy

Éra moderní farmakoterapie infekce HIV byla oficiálně zahájena v roce 1996 na Mezinárodní konferenci o AIDS ve Vancouveru. Nicméně během relativně krátké doby se začaly objevovat důkazy, že ART přináší nejenom výhody, ale nese s sebou také jistá úskalí [10]. Bylo zjevné, že při dlouhodobějším užívání antiretrovirotik vznikají morfologické abnormality redistribuce tělesného tuku, které byly definovány jako nové syndromy. Abnormální redistribuce tělesného tuku může mít charakter **lipoatrofie** s úbytkem podkožního tuku na tvářích, na hýždích či na končetinách s nápadnou prominencí povrchových žil nebo **lipohypertrofie** s akumulací tukové tkáně na hrudníku s obrazem gynekomastie, v dorzocervikální oblasti jako tzv. buvolí hrb (buffalo hump), v abdominální oblasti nebo lipomatózou ve viscerálních tkáních a orgánech [11]. Kromě somatických změn byly později detekovány metabolické změny jako dyslipidemie (DLP), inzulinová rezistence (IR), diabetes mellitus (DM) a vysoká hladina laktátu. Souhrnné označení morfologických a metabolických změn dalo vznik novému termínu **lipodystrofický syndrom při onemocnění HIV/AIDS** [12].

Redistribuce tělesného tuku s metabolickými změnami u HIV pozitivních léčených ART nesla základní společné rysy s metabolickým syndromem u všeobecné HIV negativní populace. Proto se po roce 2000 začal užívat termín **metabolický syndrom při onemocnění HIV/AIDS** [13]. Tato teze byla v té době podpořena některými epidemiologickými studiemi, které poukázaly na zvýšené kardiovaskulární (KV) riziko u HIV pozitivních, včetně těch, kteří užívali ART. Nejrozsáhlejší

a nejreprezentativnější studie Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drug (DAD) prokázala 26% zvýšení rizika akutního infarktu myokardu po 6 letech užívání ART [14]. S metabolickým syndromem při onemocnění HIV/AIDS byly posléze spojovány kromě DLP, IR, DM a viscerální adipozity také hypertenze, poruchy krevní srážlivosti a přetrvávající vysoké hladiny některých markerů zánětu. V roce 2004 byla poprvé chronická (léčená) infekce HIV označena jako **perzistující hyperkoagulační stav** [15].

Závěry mnoha klinických studií potvrdily, že ART tlumí floridní zánětlivou odpověď, imunitní aktivaci a dysfunkci nejspíše supresí replikace HIV [16]. Některé markery akutního zánětu a imunitní aktivace se po zahájení ART vrací k hodnotám srovnatelným s neinfikovanou populací již během 1. roku léčby. Jiné, včetně perzistující jisté míry imunitní aktivace, však zůstávají neobvykle zvýšené navzdory efektivní ART [17,18].

Non-AIDS definující nemoci

Současná éra léčby infekce HIV je charakterizována jako stav **perzistujícího systémového zánětu** a tomu odpovídající **aktivace koagulace** [19]. Podle epidemiologických observačních studií z posledních let významně klesla incidence AIDS definujících onemocnění, zejména oportunních infekcí a některých malignit, ale ve srovnání s všeobecnou HIV negativní populací vzrostl počet neinfekčních komplikací, jako jsou KV choroby, hypertenze, mozkové příhody, venózní a arteriální trombotické stavy, DM, chronické onemocnění jater a ledvin, neurodegenerativní onemocnění, osteoporóza a některé nádory [16,19–24].

Tato poměrně rozsáhlá skupina chorob je označovaná jako non-AIDS definující nemoci a u všeobecné populace je typicky spojována s vyšším věkem a stárnutím [25,26]. Narůstající prevalence non-AIDS onemocnění byla opakovaně prokázána u jedinců infikovaných HIV a léčených ART, kteří dosáhli **vysokého počtu CD4⁺ lymfocytů při dlouhodobé konstantní virové supresi** [10], což jsou základní známky úspěšné AR léčby. Tato neobvyklá a nečekaná konstelace vedla k úvaze, že imunologická regenerace a reparace antiretrovirovými (AR) léčivými není úplná, ale pouze částečná [10].

Syndrom reziduální imunitní dysregulace

Většina léčených HIV pozitivních jedinců v mnoha případech nejeví klinické známky imunodeficitu, ale typicky prezentuje **abnormální stupeň imunitní aktivace** se známkami jisté míry zánětu a hyperkoagulačního stavu, které typicky u všeobecné populace doprovázejí imunologické stárnutí a **fenotyp imunosenescence** [27,28]. Z toho vyplývá, že i při ART, která regeneruje imunitní funkce, je generován dosud blíže neidentifikovaný faktor, který umožňuje předčasný vznik fenotypu imunosenescence a zmíněných neinfekčních non-AIDS onemocnění [10].

Jako vysoce pravděpodobná příčina vzniku non-AIDS onemocnění byl identifikován „syndrom reziduální imu-

nitní dysregulace“ (residual immune dysregulation syndrome – RIDS). RIDS je charakterizován zvýšenou imunitní aktivací s nízkým poměrem CD4/CD8 lymfocytů, zvýšenými známkami zánětu s expresí prozánětlivých cytokinů a zvýšenou aktivací koagulační kaskády [28]. Tento syndrom je evidentní u významné části HIV pozitivních pacientů, u kterých je po zahájení ART dosaženo virové suprese a imunologické regenerace s přiměřeným vzestupem počtu CD4⁺ lymfocytů, což znamená, že jsou splněna základní kritéria efektivní AR léčby [29,30].

Imunitní systém není schopen dosáhnout takové regenerace, při které by došlo nejen ke zvýšení počtu CD4⁺ lymfocytů, ale současně také k normalizaci poměru CD4/CD8 lymfocytů a obnovení jejich homeostázy. Nízký poměr CD4/CD8 lymfocytů je jedním ze znaků imunosenescence a je nezávislým prediktorem všech příčin mortality i u HIV negativní všeobecné populace. Takový fenotyp koreluje s fenotypem stárnutí následně spustí kaskádu reakcí, které mají za následek vznik a klinickou manifestaci non-AIDS indikativních onemocnění, která nemají primární vztah k infekci HIV [29,31].

Ke stárnutí HIV pozitivní populace dochází zcela přirozeně chronologicky: pacienti se díky efektivní léčbě dožívají takřka normálního věku. Je však evidentní, že ke stárnutí HIV pozitivní populace dochází také biologicky. Přirozený průběh neléčené infekce HIV je determinován imunitní aktivací jako bezprostředního následku vysoké plazmatické viremie a replikační aktivity HIV. Není však zřejmé, čím je imunitní aktivace indukována v situaci, v níž je jedinec adekvátně léčen a jeho viremie (počet kopií RNA HIV-1) je pod hladinou detekovatelnosti nejmodernějších a nejcitlivějších PCR testů. Nejpravděpodobněji půjde o komplex vzájemně se ovlivňujících patofyziologických procesů, které zahrnují řadu buněčných typů a kompartmentů [32]. Podle některých bude zásadní oslabení funkční bariéry střevní sliznice a translokace mikrobiálních produktů ze střevního lumen do systémového oběhu se všemi dalšími konsekvencemi [33]. Jak bylo zjištěno, sliznice zažívacího traktu je velmi zranitelná HIV a signifikantní deplece CD4⁺ lymfocytů ve sliznici gastrointestinálního traktu přetrvává, i když se jejich počet v systémové cirkulaci zvyšuje. Významnou roli bude zřejmě představovat také lymfocytopenie a dysbalance homeostázy lymfocytů s abnormální hladinou různých cytokinů, reziduální virová replikace ve tkáních [34], současná infekce jinými patogeny (např. CMV), metabolické abnormality [35,36], genetická predispozice, klasické rizikové faktory, ale rovněž samotná AR léčba.

Studie in vitro ukazují, že v prostředí antiretrovirotik dochází vícečetnými mechanismy k abnormální kumulaci reaktivních forem kyslíku. Jeden ze zásadních mechanismů je inhibice mtDNA polymerázy γ a dysfunkce oxidativní fosforylace [37,38]. Některá antiretrovirotika inhibují telomerázu a akcelerují zkracování telomer, přičemž délka telomer je považována za marker replikativního stáří buněk [37,39–40]. Jiná AR léčiva jsou příčinou mutace jaderného proteinu laminu A a jeho excesivního hromadění v jádře, což je mechanismus, který rovněž

vyústí v předčasné stárnutí buňky [37,42,43]. Cílová vazebná místa převážně většiny dosud používaných antiretrovirotik jsou lokalizována intracelulárně a v řadě případů přímo na úrovni hostitelské DNA. Mechanismů, kterými teoreticky antiretrovirotika mohou ovlivňovat a vychylovat přirozenou homeostázu intracelulárních procesů, je proto mnohonásobně více [2].

Stárnutí HIV pozitivní populace

Nejvyšší počet HIV pozitivních pacientů v USA byl v roce 2001 ve věkové kategorii 35–39 let. O 9 let později to bylo již ve věkové kategorii 45–49 let a v roce 2015 se počet pacientů starších 50 let zvýšil ve srovnání s rokem 2010 o 50 %. Podle italské studie prevalence non-AIDS onemocnění u HIV pozitivních odpovídá HIV negativní populaci, která je nejméně o 10–15 let starší [25].

Matematicko-epidemiologický model holandské národní observační studie ATHENA (The AIDS Therapy Evaluation in the Netherlands) ukazuje, že v roce 2030 bude 73 % infikovaných HIV starších 50 let. Medián věku léčených ART se zvýší ze 43,9 let v roce 2010 na 56,6 let. V roce 2030 bude mít 84 % HIV infikovaných více než jednu komorbiditu, která nemá primární souvislost s HIV, zatímco v roce 2010 to bylo 29 %. Více než 3 komorbidity bude mít v roce 2030 až 28 % infikovaných. Kromě ART bude užívat jinou medikaci 54 % pacientů, zatímco v roce 2010 to bylo pouze 13 % pacientů. Kromě ART bude užívat 3 a více léčiv 20 % pacientů. Převážná většina další léčby a medikace bude z důvodů KV onemocnění [44]. Lze oprávněně očekávat, že obdobný vývoj bude ve všech vyspělých zemích Evropy, včetně České republiky.

Závěr

Podle změny charakteru chronické infekce HIV je zřejmé, že z infekční nemoci se stává choroba z oblasti vnitřního lékařství [45]. Za 20 let AR léčby se profil epidemie HIV ve vyspělých zemích změnil. Dominujícími klinickými projevy HIV pozitivních jsou dnes syndromy kardiologické, internistické, geriatrické a onkologické. Tyto trendy si vyžadají revizi dosavadní strategie léčby infekce HIV a multidisciplinární přístup k diagnostice i léčbě. Exaktní patofyziologické vysvětlení pro předčasné stárnutí a vysokou incidenci neinfekčních non-AIDS onemocnění u HIV pozitivních jedinců zatím chybí. Objasnění těchto fenoménů by bylo přínosem pro léčbu zmíněných chorob nejen u HIV pozitivních, ale také u HIV negativní všeobecné populace.

Literatura

1. Hoffmann C. Overview of Antiretroviral Agents. In: Hoffmann C, Rockstroh JK (eds). HIV 2012/2013. Medizin Fokus Verlag: Hamburg 2012: 60–110. IBSN 978–3–941727–11–3. Dostupné z WWW: <<https://hivbook.files.wordpress.com/2011/10/hivbook-2012.pdf>>.
2. Snopková S, Husa P. Současné možnosti antiretrovirové léčby. Remedica 2015; 25(5): 1–6.
3. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiviral therapy. N Engl J Med 2011; 365(6): 493–505. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1105243>>.

4. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. [DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents – A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC)]. Dostupné z WWW: <<https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-treatment-guidelines/>>.
5. Günthard HF, Aberg JA, Eron JJ et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2014 recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA* 2014; 312(4): 410–425. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2014.8722>>.
6. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. World Health Organization Publication 2013. Dostupné z WWW: <<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/>>.
7. Van Sighem A, Gras L, Reiss P et al. Life expectancy of recently diagnosed asymptomatic HIV-infected patients approaches that of uninfected individuals. *AIDS* 2010; 24(10): 1527–1535. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/QAD.0b013e32833a3946>>.
8. Nakagawa F, Lodwick RK, Smith CJ et al. Projected life expectancy of people with HIV according to timing of diagnosis. *AIDS* 2012; 26(3): 335–343. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/QAD.0b013e32834dcec9>>.
9. Luz PM, Bruyand M, Ribeiro S et al. IPEC/FIOCRUZ Cohort and the Aquitaine ANRS C03 Study Group]. AIDS and non-AIDS severe morbidity associated with hospitalizations among HIV-infected patients in two regions with universal access to care and antiretroviral therapy, France and Brazil, 2000–2008: hospital-based cohort studies. *BMC Infect Dis* 2014; 14: 278. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-14-278>>.
10. Lundgren J. Antiviral therapy – thinking ahead: implications of the DAD and START studies. 15th European AIDS Conference and 17th International Workshop on Comorbidities and Adverse Drug Reactions in HIV. Barcelona, 2015. Dostupné z WWW: <<http://www.aidsmap.com/Benefits-of-early-HIV-treatment-are-clear-but-issues-raised-by-START-and-DAD-remain-unresolved/page/3008853/>>.
11. Snopková S, Matýšková M, Povolná K et al. HIV lipodystrofie. *Vnitř Lék* 2010; 56(12): 1217–1222.
12. Finkelstein JL, Gala P, Rochford R et al. HIV/AIDS and lipodystrophy: implications for clinical management in resource-limited settings. *J Int Soc AIDS* 2015; 18: 19033. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.7448/IAS.18.1.19033>>.
13. Apostolova N, Blas-Garcia A, Esplugues J. Mitochondrial toxicity in HAART: An overview of in vitro evidence. *Curr Pharm Des* 2011; 17(20): 2130–2144.
14. Friis-Møller N, Sabin CA, Weber R et al. [Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) Study Group]. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 349(21): 1993–2003.
15. Shen YM, Frenkel EP. Thrombosis and hypercoagulable state in HIV-infected patients. *Clin Appl Thromb Hemost* 2004; 10(3): 277–280.
16. Beltrán LM, Rubio-Navarro A, Amaro-Villalobos JM et al. Influence of immune activation and inflammatory response on cardiovascular risk associated with the human immunodeficiency virus. *Vasc Health Risk Manag* 2015; 11: 35–48. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2147/VHRM.S65885>>.
17. Smit M, Brinkman K, Geerlings S et al. [ATHENA observational cohort]. Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study. *Lancet Infect Dis* 2015; 15(7): 810–818. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00056-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00056-0)>.
18. Wada NI, Jacobson LP, Margolick JB et al. The effect of HAART-induced HIV suppression on circulating markers of inflammation and immune activation. *AIDS* 2015; 29(4): 463–471. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/QAD.0000000000000545>>.
19. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO et al. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370(9581): 59–67.
20. Sico JJ, Chang CC, So-Armah K et al. HIV status and the risk of ischemic stroke among men. *Neurology* 2015; 84(19): 1933–1940. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000001560>>.
21. Mocroft A, Reiss P, Gasiorowski J et al. Serious fatal and nonfatal non-AIDS-defining illnesses in Europe. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 55(2): 262–270. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/QAI.0b013e328181e9be6b>>.
22. Freiberg MS, Chang CC, Kuller LH et al. HIV infection and the risk of acute myocardial infarction. *JAMA Intern Med* 2013; 173(8): 614–622. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.3728>>.
23. Berry SA, Fleishman JA, Moore RD et al. HIV Research Network. Trends in reasons for hospitalization in a multisite United States cohort of persons living with HIV, 2001–2008. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; 59(4): 368–375. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/QAI.0b013e32818246b862>>.
24. Deeks SG, Lewin SR, Havlir DV. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. *Lancet* 2013; 382(9903): 1525–1533. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61809-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61809-7)>.
25. Guaraldi G, Orlando G, Zona S et al. Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clin Infect Dis* 2011; 53(11): 1120–1126. <<http://dx.doi.org/10.1093/cid/cir627>>.
26. Karim R, Mack WJ, Kono N et al. T-cell activation, both pre- and post-HAART levels, correlates with carotid artery stiffness over 6,5 years among HIV-infected women in the WIHS. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014; 67(3): 349–356. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/QAI.0000000000000031>>.
27. Vigano S, Negron J, Ouyang Z et al. Prolonged antiretroviral therapy preserves HIV-1-specific CD8 T cells with stem cell-like properties. *J Virol* 2015; 89(15): 7829–7840. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1128/JVI.00789-15>>.
28. Lederman MM, Funderburg NT, Sekaly RP et al. Residual immune dysregulation syndrome in treated HIV infection. *Adv Immunol* 2013; 119: 51–83. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-407707-2.00002-3>>.
29. Serrano-Villar S, Pérez-Eliás MJ, Dronda F et al. Increased risk of serious non-related events in HIV-infected subjects on antiretroviral therapy associated with a low CD4/CD8 ratio. *PLoS One* 2014; 9(1): e85798. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0085798>>.
30. Eberhard JM, Ahmad F, Hong HS et al. Partial recovery of senescence and differentiation disturbances in CD8+ T cell effector-memory cells in HIV-1 infection after initiation of ART. *Clin Exp Immunol* 2016; 186(2): 227–238. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/cei.12837>>.
31. Manavalan JS, Arpadi S, Tharmarajah S et al. Abnormal bone acquisition with early-life HIV infection: role of immune activation and senescent osteogenic precursors. *J Bone Miner Res* 2016; 31(11): 1988–1996. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.2883>>.
32. Funderburg NT. Markers of coagulation and inflammation often remain elevated in ART-treated HIV-infected patients. *Curr Opin HIV AIDS* 2014; 9(1): 80–86. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/COH.0000000000000019>>.
33. Schuetz A, Deleage C, Sereti I et al. Initiation of ART during early acute HIV infection preserves mucosal Th 17 function and reverses HIV-related immune activation. *PLoS Pathog* 2014; 10(12): e1004543. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.ppat.1004543>>.
34. Hatano H, Delwart EL, Norris PJ et al. Evidence of persistent low-level viremia in long-term HAART-suppressed, HIV-infected individuals. *Aids* 2010; 24(16): 2535–2539. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/QAD.0b013e32833dbba03>>.
35. Hunt PW, Martin JN, Sinclair E et al. Valganciclovir reduces T cell activation in HIV-infected individuals with incomplete CD4+ T cell recovery on antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2011; 203(10): 1474–1483. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jir060>>.
36. Silva EF, Charreau I, Gourmel B et al. ANRS 138 EASIER Study Group. Decreases in inflammatory and coagulation biomarkers levels in HIV-infected patients switching from enfuvirtide to raltegravir: ANRS 138 substudy. *J Infect Dis* 2013; 208(6): 892–897. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jit280>>.
37. Torres RA, Lewis W. Aging and HIV/AIDS: pathogenetic role of the therapeutic side effects. *Lab Invest* 2014; 94(2): 120–128. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/labinvest.2013.142>>.

38. Smith RL, de Boer R, Brul S et al. Premature and accelerated aging: HIV and HAART? *Front Genet* 2013; 3: 328. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3389/fgene.2012.00328>>.
39. Hukezalie KR, Thumati NR, Coté HC et al. In vitro and ex vivo inhibition of human telomerase by anti-HIV nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) but not by non-NRTIs. *PLoS One* 2012; 7(11): e47505. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0047505>>.
40. Leeansyah E, Cameron PU, Solomon A et al. Inhibition of telomerase activity by human immunodeficiency virus (HIV) nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitors: a potential factor contributing to HIV-associated accelerated aging. *J Infect Dis* 2013; 207(7): 1157–1165. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jit006>>.
41. Appay V, Sauce D. Assessing immune aging in HIV-infected patients. *Virulence* 2016; 8(5): 529–538. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/21505594.2016.1195536>>.
42. Lefèvre C, Auclair M, Boccara F et al. Premature senescence of vascular cells is induced by HIV protease inhibitors: implication of prelamin A and reversion by statin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30(12): 2611–2620. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.213603>>.
43. Wang Y, Ostlund C, Choi JC et al. Blocking farnesylation of the prelamin A variant in Hutchinson-Gilford progeria syndrome alters the

distribution of A-type lamins. *Nucleus* 2012; 3(5): 452–462. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4161/nucl.21675>>.

44. Smit M, Brinkman K, Geerlings S et al. Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study. *Lancet Infect Dis* 2015; 15(7): 810–818. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00056-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00056-0)>.

45. D'Ettore G, Ceccarelli G, Pavone P et al. What happens to cardiovascular system behind the undetectable level of HIV viremia? *AIDS Res Ther* 2016; 13: 21. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12981-016-0105-z>>.

MUDr. Svatava Snopková, Ph.D.

✉ snopkova.svatava@fnbrno.cz

Klinika infekčních chorob LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

www.fnbrno.cz

Doručeno do redakce 13. 3. 2017

Přijato po recenzi 20. 5. 2017