

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
CRAIOVA
ȘCOALA DOCTORALĂ**

**Teză de doctorat
Coinfecția cu virusul hepatitei tip B și virusul
imunodeficienței umane tip-1 dobândită în
copilăria mică în perioada 1987-1990**

Conducător de doctorat:

Prof. Dr. Augustin Cupșa

Student-doctorand:

Irina Niculescu

**Craiova
2013**

Cuprins

PARTEA GENERALĂ-FUNDAMENTAREA TEORETICĂ

I Infecția cu HIV	1
I.1. Epidemiologie	1
I.2. Etiopatogenie	4
I.3. Aspecte clinice generale în infecția cu HIV	9
I.4. Diagnosticul infecției cu HIV	13
I.5. Arsenalul și strategiile terapeutice actuale în infecția cu HIV	13
II Infecția cu VHB	15
II.1. Epidemiologie	15
II.2. Etiopatogenie	17
II.3. Aspecte clinice generale în infecția cu VHB	24
II.4. Diagnosticul infecției cu VHB	26
II.5. Arsenalul și strategiile terapeutice actuale în infecția cu VHB	27
III Coinfecția HIV-VHB	29
III.1. Epidemiologie	29
III.2. Etiopatogenie	31
III.3. Coinfecția HIV-VHB – particularități clinico-evolutive	34
III.4. Diagnosticul coinfecției HIV-VHB	36
III.5. Arsenalul terapeutic actual în coinfecția HIV-VHB	36
III.6. Profilaxia infecției cu VHB la subiecții HIV+	37
III.7 Managementul coinfecției HIV-VHB	38
IV Concluzii	39

PARTEA SPECIALĂ-CERCETĂRI PERSONALE

Importanța problemei și motivele alegerii temei	42
Obiectivele studiului	44
Material și metodă-considerații generale	44
Rezultate și discuții	48
I. Prezentarea generală a loturilor de pacienți infectați cu HIV-1	48
II. Substudiul I - Influența infecției cu VHB asupra evoluției infecției cu HIV la persoanele coinfectate HIV-VHB orizontal copilăria mică, în perioada 1987-1990	66
III. Substudiul II - Influența infecției cu VHB asupra răspunsului la TARV la pacienții naivi la ARV, coinfectați HIV-VHB orizontal în copilăria mică în perioada 1987-1990	101
IV. Substudiul III - Influența infecției cu HIV asupra evoluției infecției cu VHB la subiecții coinfectați HIV-VHB orizontal în copilăria mică, în perioada 1987-1990	125
Concluzii generale	148
Bibliografie	150
Anexe	157

Cuvinte cheie: *subiecți coinfectați HIV-VHB (SCo), reconstrucție imunologică, răspuns virusologic, seroconversie în sistem HBs, seroconversie în sistem HBe, ciroză hepatică, deces asociat bolii hepatice*

Rezumat

După mai bine de trei decenii de la raportarea primelor cazuri (MMWR, 5 iunie, 1981), infecția cu HIV/SIDA continuă să fie o problemă de sănătate publică majoră. Odată cu introducerea tratamentelor antiretrovirale în regim HAART s-a modificat fundamental evoluția epidemiologică, clinică și prognostică a infecției HIV: a scăzut morbiditatea și mortalitatea prin infecții oportuniste și neoplazii, a crescut durata de supraviețuire și calitatea vieții pacientului cu infecție cu HIV, dar în același timp a crescut și importanța morbi-mortalității non-SIDA, între acestea infecția cu VHB ocupând un loc important. Fiecare în parte - HIV-1 și VHB pot duce prin mecanisme patogenice diferite și complexe la infecții cronice, neoplazii și deces și nici una nu poate fi vindecată cu terapiile existente în prezent; rezistența la terapie apare de obicei după un timp de folosire și se asociază cu scăderea beneficiului clinic; asocierea celor 2 infecții, situație nu rar întâlnită, exacerbează aceste aspecte.

Prima parte a tezei, **fundamentarea teoretică**, sintetizează datele actuale privind epidemiologia, etiopatogenia, tabloul clinic, diagnosticul, arsenalul și strategiile terapeutice în infecția cu HIV, cu HBV și în coinfecția HIV-VHB.

A doua parte a lucrării, dedicată **cercetărilor personale**, urmează etapele clasice, prezentând importanța problemei și motivele alegerii temei, obiectivele demersului științific, materialul și metoda, discuțiile și concluziile studiului.

Importanța problemei și motivele alegerii temei. Conform estimărilor UNAIDS, numărul mediu al persoanelor infectate cu HIV la nivel mondial, la sfârșitul lunii decembrie 2010, era de 34 milioane, din care 90% (cca 30,6 milioane persoane) erau adulți. Se estimează că per global, aproximativ 10% din persoanele HIV infectate au și infecție cronică cu VHB, prevalența infecției cronice cu VHB fiind de aproximativ 10 ori mai mare la persoanele HIV infectate decât în populația generală. La nivel mondial se apreciază că există 3-6 milioane de persoane coinfectate HIV-VHB.

În România, conform datelor Comisiei Naționale de Luptă Anti/SIDA (CNLAS), la sfârșitul anului 2010, se înregistrează 16.697 cazuri cumulative de infecție HIV/SIDA, din care, 9837 cazuri (58,92%) au fost cazuri de infecție cu HIV/SIDA pediatrică (vârsta la depistarea infecției cu HIV 0-14 ani). România ocupă astfel o poziție unică în lume prin cel puțin 2 particularități epidemiologice: numărul mare de cazuri de infecție cu HIV pediatrică și modul de infectare (mii de copii născuți în perioada 1987-1990, din mame seronegative și infectați orizontal, în perioada de sugar și copil mic, predominant în condiții de instituționalizare și nosocomial, iatrogen, prin instrumentar medico-chirurgical incorect sterilizat, sânge și derivate de sânge contaminate cu HIV); cum HIV și VHB au căi similare de transmitere, concomitent cu HIV, această populație pediatrică este posibil să fi fost expusă și la infecția cu VHB. Riscul de cronicizare în infecția cu VHB este influențat de vârsta expunerii: neonatal sau sub 1 an de viață – riscul de cronicizare este de cca 90%, 1-5 ani – 25-50%, >5ani – cca 5%. Concomitența celor 2 infecții, dar și vârsta expunerii sunt două condiții particulare acestei categorii de pacienți, ambele în măsură să modifice evoluția celor 2 infecții.

În coinfecția HIV-VHB relațiile stabilite între cele 2 virusuri sunt complexe și nu pe deplin elucidate.

Părerile par a fi unanime în ceea ce privește influența infecției cu HIV asupra evoluției infecției cu VHB în sensul că infecția cu HIV influențează toate fazele infecției cu VHB:

crește rata de cronicizare a infecției cu VHB, scade seroconversia în sistem HBe și HBs, crește viremia plasmatică VHB, iar riscul de dezvoltare a cirozei, carcinomului hepatocelular și de deces asociat bolii hepatice este mai mare comparativ cu monoinfecției cu VHB. În cazul persoanelor HIV infectate care dobândesc ulterior infecția cu VHB rata de cronicizare a acesteia este mai mare comparativ cu persoanele fără infecție cu HIV și în relație invers proporțională cu nivelul limfocitelor CD4+. În cazul în care o persoană expusă la infecția cu VHB, care a făcut seroconversie în sistemul HBs dobândește ulterior infecția cu HIV este la risc de reactivare a infecției cu VHB sau de a fi reinfectată cu VHB datorită dispariției anticorpilor anti HBs în condițiile scăderii imunității.

În ceea ce privește influența infecției cu VHB asupra evoluției infecției cu HIV, dovezile aduse de studii susțin existența mai puținor influențe: infecția cu VHB crește hepatotoxicitatea asociată terapiei antiretrovirale (TARV) în regim HAART, dar nu influențează răspunsul la aceasta și nici evoluția infecției cu HIV, dar crește rata deceselor asociate bolii hepatice.

Toate aceste studii au fost efectuate pe populații care au dobândit infecția cu HIV dar și cu VHB simultan sau la distanță mică în timp, în adolescență sau la vârsta de adult. Studii referitoare la coinfecția HIV-VHB pediatrică (așa cum este cohorta de copii coinfectați HIV-VHB orizontal în copilăria mică) sunt puține, astfel încât nu există dovezi certe despre relațiile stabilite între cele 2 virusuri la copii.

În practica medicală am întâlnit coinfecții HIV-VHB și mi-au atras atenția particularitățile clinico-evolutive și dificultățile de tratament. În majoritatea cazurilor de coinfecție am observat ca numitor comun, un aspect epidemiologic – infecția comună în copilăria mică. Astfel, interesul mi-a fost stârnit de situația epidemiologică și de consecințele clinico-evolutive particulare pentru fiecare infecție luată în parte. În acest context am considerat utilă o investigație mai aprofundată a acestei categorii de pacienți.

Obiectivele demersului științific au fost legate de evidențierea relațiilor stabilite între cele 2 virusuri (ie HIV și VHB) la categoria de pacienți infectați cu HIV parenteral, iatrogen, în copilăria mică; în acest sens am urmărit:

1. influența infecției cu VHB asupra progresiei clinico-imuno-virusologice a infecției cu HIV și a mortalității la pacienții infectați cu HIV orizontal în perioada 1987-1990;
2. efectele infecției cu VHB asupra răspunsului la terapia antiretrovirală la pacienții naivi la antiretrovirale, coinfectați HIV-VHB orizontal în copilăria mică;
3. impactul infecției cu HIV asupra evoluției clinico-biologice a infecției cu VHB la subiecții coinfectați HIV-VHB orizontal în perioada 1987-1990.

Material și metodă. Loturile de studiu au fost selectate dintre subiecții infectați cu HIV, aflați în evidența Centrului Regional de Monitorizare a Infecției HIV/SIDA din Craiova (CRC), înființat în anul 1994 ca „Centru regional pentru îngrijirea copilului infectat cu HIV și a familiei sale” și subiecții cu infecție cronică cu VHB aflați în evidența Clinicii de Boli Infecțioase a Spitalului de Boli Infecțioase și Pneumoftiziologie „Victor Babeș” Craiova, începând din anul 2000.

Documentarea infecției cu HIV - pentru adult și copil > 18 luni s-a făcut prin 2 teste ELISA pozitive (anticorpi anti-HIV prezenți) și test de confirmare Western Blot-HIV-1; pentru copil < 18 luni - încărcătură virală PCR-ARN-HIV.

Documentarea infecției cu VHB: minim 2 determinări pozitive pentru Atg HBs, la cel puțin 6 luni distanță.

Infecția cu HIV verticală a fost exclusă prin testarea pentru HIV a mamelor, în perioada 1990-1995. Pentru infecția cu VHB, testarea mamelor s-a făcut doar la aproximativ 1/3 din cazuri, dar conform evaluării (v pg. 69), șansele de transmitere verticală a infecției cu VHB sunt minime și fără influență asupra rezultatelor studiului.

Analiza statistică: baza de date a fost realizată având ca suport documentele medicale primare (informațiile medicale din fișele de evidență ale pacienților). Prelucrarea datelor a folosit pachetele software EPI2000, SPSS, modulul Data Analysis al programului MICROSOFT EXCEL, XLSTAT pentru MS Excel. Statistica descriptivă a folosit programul Microsoft Excel, urmărindu-se indicatori de tendință centrală și de dispersie: media, deviația standard (SD), mediana, quartilele, intervalul dintre quartile (IQR). Analiza univariată a folosit testele: Chi², Fisher, Student, testul Mann-Whitney-Wilcoxon (pentru verificarea diferenței de distribuție pentru două loturi ale căror valori nu au o distribuție normală, gaussiană). Pentru analiza duratei de supraviețuire s-a folosit curba Kaplan Meier. Pentru compararea curbelor de supraviețuire am utilizat : testul Wilcoxon generalizat și testul log-rank.

Rezulate. Rezultatele cercetărilor personale sunt prezentate grupat în patru subcapitole: prezentarea generală a loturilor de pacienți infectați cu HIV și 3 substudii.

În *prezentarea generală a loturilor de pacienți infectați cu HIV* am urmărit evaluarea particularităților epidemiologice, locului și importanței coinfectiei cu VHB la pacienții cu infecție cu HIV aflați în evidența CRC de la înființarea acestuia (1994) și până la 31.12.2010. Această primă analiză a permis formularea următoarelor concluzii:

- Aproximativ 2/3 din pacienții infectați cu HIV în viață și în evidență activă (eg pacienți care se prezintă de cel puțin 2 ori pe an pentru evaluare clinică și/sau biologică) sunt adulți tineri supraviețuitori ai expunerii parenterale la HIV în copilăria mică în perioada 1987-1990, situație similară celei naționale
- Una din cele mai importante coinfecții la pacienții cu infecție cu HIV este reprezentată de coinfecția cu VHB: aproximativ 1/4 din pacienții cu infecție cu HIV au coinfecție cu VHB și aproximativ 1/3 din pacienții cu infecție cu HIV dobândită orizontal au coinfecție cu VHB, riscul de coinfecție HIV-VHB fiind de aproximativ 2,5 ori mai mare în rândul subiecților infectați cu HIV orizontal comparativ cu subiecții infectați cu HIV pe alte căi.
- Aproximativ 3/4 din pacienții coinfectați HIV-VHB și aproape toți pacienții coinfectați HIV-VHB cu modalitate de transmitere parenterală a infecției cu HIV, au dobândit ambele infecții parenteral în copilăria mică.
- Evolutiv, pacienții coinfectați HIV-VHB prezintă riscul dezvoltării de boli hepatice terminale; cca 1/10 din pacienții coinfectați HIV-VHB au dezvoltat ciroză hepatică.

- Analiza cauzelor de deces în lotul cumulat a evidențiat că subiecții coinfectați HIV-VHB au un risc de deces asociat bolii hepatice de aproximativ 3 ori mai mare comparativ cu restul.

Substudiul I – a urmărit evidențierea influenței infecției cu VHB asupra progresiei clinico-imuno-virusologice a infecției cu HIV și a mortalității în rândul pacienților infectați cu HIV orizontal, iatrogen, în copilăria mică în perioada 1987-1990. Substudiul a avut un caracter observațional, comparativ, mixt (retrospectiv, de la înființarea CRC, până la 31.12.2008 și prospectiv pe perioada 1.01.2009-31.12.2010). În studiul I au fost incluși toți subiecții coinfectați HIV-VHB parenteral în copilăria mică (SCo) și subiecții infectați cu HIV parenteral în copilăria mică, fără infecție cu VHB (non-SCo), selectați din lotul de 826 persoane infectate cu HIV aflate în evidența CRC pe perioada studiată.

Rezultate. Date generale loturi: lotul SCo-149 subiecți, lotul non-SCo-411 subiecți; raportul sexelor M:F a fost la SCo-1,29 vs non-SCo-1,08 ($p \text{ Chi}^2 = 0,340$; $p \text{ Fisher} = 0,389$); mediul de proveniență R:U a fost la SCo-1,19 vs non-SCo-1,11 ($p \text{ Chi}^2 = 0,705$; $p \text{ Fisher} = 0,774$); media vârstei la 31.12.2010 a fost la SCo-21,94±0,68 ani vs non-SCo-21,79±1,04 ani ($p \text{ Student} = 0,177$).

Caracteristici loturi la includerea în studiu:

- categoria clinică a infecției cu HIV a fost la SCo-categoria A-2 cazuri (1,34%), categoria B-115 cazuri (77,18%), categoria C-32 cazuri (21,48%) vs non-SCo-categoria A-7 cazuri (1,70%), categoria B-288 cazuri (70,07%), categoria C-116 cazuri (28,22%) ($p \text{ Chi}^2 = 0,254$);
- valoarea medie a numărului de limfocite CD4+ (apreciată pentru 143 subiecți din lotul SCo și pentru 366 subiecți din lotul non-SCo) a fost la SCo-256,80±259,37 cel/ml vs non-SCo-235,40±227,71 cel/ml ($p \text{ Student} = 0,360$);
- categoria clinico-imunologică a infecției cu HIV a fost la SCo-categoria A1-1 caz (0,7%), A2-1 caz (0,7%), B1-17 cazuri (11,89%), B2-43 cazuri (30,07%), B3-49 cazuri (34,27%) și C3-32 cazuri (22,38%) vs non-SCo: categoria A1-1 caz (0,27%), A2-2 cazuri (0,55%), A3-2 cazuri (0,55%), B1-29 cazuri (7,92%), B2-97 cazuri (26,50%), B3-136 cazuri (37,16%), C1-4 cazuri (1,09%), C2-12 cazuri (3,28%), C3-83 cazuri (22,68%) ($p \text{ Chi}^2 = 0,261$);
- media viremiei plasmatice HIV (apreciată pentru 117 subiecți din lotul SCo și pentru 291 subiecți din lotul non-SCo) a fost la SCo-3,94±1,22 lg copii/ml vs non-SCo-4,12±1,3 lg copii/ml ($p \text{ Student} = 0,117$).

Evenimente clinice indicatoare de categorie C pe perioada studiată au dezvoltat în lotul SCo-49 subiecți vs non-SCo-96 subiecți ($p \text{ Chi}^2 = 0,073$).

Caracteristici loturi la ultima evaluare:

- categoria clinică a infecției cu HIV a fost la SCo-categoria B-68 cazuri (45,64%), categoria C-81 cazuri (54,36%) vs non-SCo-categoria A-5 cazuri (1,22%), categoria B-194 cazuri (47,20%), categoria C-212 cazuri (51,58%) ($p \text{ Chi}^2 = 0,362$);
- valoarea medie a numărului de limfocite CD4+ (apreciată pentru 145 subiecți din lotul SCo și pentru 381 subiecți din lotul non-SCo) a fost la SCo-361,71±348,03 cel/ml, vs non-SCo- 358,85±328,04 cel/ml ($p \text{ Student} = 0,930$);
- categoria clinico-imunologică (apreciată în lotul SCo pentru 145 subiecți și în lotul non-SCo pentru 381 subiecți) a fost la SCo: categoria B1-4 subiecți (2,76%), B2-19 subiecți (13,10%), B3-45 subiecți (31,03%), C1-1 subiect (0,69%), C2-12 subiecți (8,28%), C3-64 subiecți (44,14%) vs non-SCo: categoria A2-2 subiecți (0,52%), A3-2 subiecți (0,52%), B1-

13 subiecți (3,41%), B2-59 subiecți (15,49%), B3-114 subiecți (29,92%), C1-4 subiecți (1,05%), C2-20 subiecți (5,25%), C3-167 subiecți (43,83%) (p $\chi^2=0,799$);
- media viremiei plasmatice HIV a fost la SCo-2,98 \pm 1,35 lg copii/ml vs non-SCo-3,18 \pm 1,44 lg copii/ml (p Student=0,124).

Statusul subiecților la 31.12.2010 a fost: decedați la SCo-46 cazuri (30,87%) vs nonSCo-122 cazuri (29,68%), pierduți din evidență la SCo-7 cazuri (4,70%) vs non-SCo-38 cazuri (9,25%), în viață la SCo-96 cazuri (64,43%) vs non-SCo-251 cazuri (61,07%) (p $\chi^2=0,216$).

Decese asociate bolii hepatice au fost la SCo-16 cazuri (50%) vs lotul non-SCo-11 cazuri (18,33%) (p $\chi^2=0,001$, RR=2,73 IC95% [1,44<RR<5,15]).

Decese asociate SIDA au fost la non-SCO-44 cazuri (73,33%) vs SCo-12 cazuri (37,50%) (p $\chi^2=0,0008$, RR=1,96 IC95% [1,22<RR<3,14]).

Durata medie de supraviețuire a fost la SCo-20,75 \pm 0,37 ani vs non-SCo-21,41 \pm 0,29 ani (p>0,05).

Aceste rezultate conduc la următoarele concluzii:

- Coinfecția cu VHB nu influențează progresia infecției cu HIV spre o categorie clinică mai avansată.
- Incidența evenimentelor clinice SIDA-asociate nu este influențată de prezența coinfecției cu VHB.
- Coinfecția cu VHB nu determină progresia infecției cu HIV spre o categorie clinico-imunologică mai avansată.
- Statusul imunitar al subiecților cu infecție cu HIV nu este influențat de prezența coinfecției cu VHB.
- Coinfecția cu VHB nu influențează nivelul viremiei plasmatice HIV.
- Prezența coinfecției cu VHB determină creșterea deceselor asociate bolii hepatice.

Substudiul II – a urmărit stabilirea influenței infecției cu VHB asupra răspunsului la TARV la pacienții naivi la antiretrovirale (ARV), coinfectați HIV-VHB orizontal în copilăria mică. Studiul a avut un caracter observațional, comparativ, mixt (retrospectiv de la înființarea acestui centru, până la 31.12.2008 și prospectiv pe perioada 01.01.2009-31.12.2010). În substudiul II au fost incluși subiecți coinfectați HIV-VHB orizontal în copilăria mică în perioada 1987-1990 (SCo) și subiecți infectați cu HIV orizontal în copilăria mică în perioada 1987-1990 dar fără infecție cu VHB (non-SCo), la care s-a inițiat prima schemă ARV, selectați din 826 persoane infectate cu HIV aflate în evidența CRC pe perioada studiată. Am analizat comparativ răspunsul imunologic și virusologic la 6-12 luni de la inițierea primei scheme ARV la SCo vs non-SCo.

Rezultate. Date generale loturi: SCo-66 subiecți, nonSCo-132 subiecți; raportul sexelor M:F a fost la SCo-1,13 vs non-SCo-1,16 (p $\chi^2=0,920$); mediul de proveniență R:U a fost la SCo-1,36 vs non-SCo-0,86 (p $\chi^2=0,132$); media vârstei la includerea în studiu a fost la SCo-11,46 \pm 3,03 ani vs non-SCo-12,62 \pm 3,40 ani (p Student=0,019).

Caracteristici loturi la includerea în studiu:

- categoria clinică a infecției cu HIV a fost la SCo: categoria C- 12 cazuri (18,18%), categoria B-53 cazuri (80,30%), categoria A-1 caz (1,52%) vs non-SCo: categoria C-36

cazuri (27,27%), categoria B-93 cazuri (70,45%), categoria A-3 cazuri (2,27%) (p $\text{Chi}^2=0,332$);

- valoarea medie a numărului de limfocite CD4+ a fost la SCo-148,33±148,10 cel/ml, vs non-SCo-163,17±155,39 cel/ml (p Student=0,521);

- valoarea medie a încărcăturii virale HIV a fost la SCo-5,06±0,80 Igcopii/ml vs non-SCo-5,04±0,84 Igcopii/ml (p Student=0,978).

Pe perioada studiată au apărut evenimente clinice de categorie C la SCo în 2 cazuri (3,03%) vs non-SCo în 9 cazuri (6,82%) (p $\text{Chi}^2=0,282$).

Caracteristici loturi la sfârșitul perioadei studiate:

- categoria clinică a infecției cu HIV a fost la SCo: categoria C- 14 cazuri (21,21%), categoria B-52 cazuri (78,79%) vs nonSCo: categoria C-45 cazuri (34,09%), categoria B-84 cazuri (63,64%), categoria A-3 cazuri (2,27%) (p $\text{Chi}^2=0,066$);

- media creșterii numărului de limfocite CD4+ a fost la SCo-177,07±141,68 cel/ml, vs non-SCo-176,02±191,75 cel/ml (p Student=0,969);

- categoria imunologică a infecției cu HIV a fost la SCo: categoria 3-15 cazuri (22,73%), categoria 2-42 cazuri (63,64%), categoria 1-9 cazuri (13,64%) vs nonSCo: categoria 3-34 cazuri (25,76%), categoria 2-72 cazuri (54,55%), categoria 1-26 cazuri (19,70%) (p $\text{Chi}^2=0,425$),

- media scăderii încărcăturii virale HIV a fost la SCo-5,04±0,79 lg copii/ml, vs non-SCo-4,69±2,04 lg copii/ml (p Student=0,375),

- viremia plasmatică HIV a fost la SCo: <400 copii/ml-21 cazuri (31,82%), 400-10⁴ copii/ml-4 cazuri (6,06%), >10⁴ copii/ml-4 cazuri (6,06%), nedeterminată 37 cazuri (56,06%) vs non-SCo: <400 copii/ml-41 cazuri (31,06%), 400-10⁴ copii/ml-6 cazuri (4,55%), >10⁴ copii/ml-14 cazuri (10,61%), nedeterminată-71 cazuri (53,79%) (p $\text{Chi}^2=0,741$).

Rezultatele obținute ne conduc la concluzia că la persoanele coinfectate HIV-VHB, la inițierea primei scheme ARV:

- Media creșterii numărului limfocitelor CD4 nu depinde de prezența coinfecției cu VHB
- Nivelul de reconstrucție imunologică atins (i.e. categoria imunologică finală) nu este influențat de prezența coinfecției cu VHB
- Media scăderii VL HIV plasmatice nu depinde de prezența coinfecției cu VHB
- Răspunsul virusologic (i.e. VL<400copii/ml) nu este influențat de prezența coinfecției cu VHB

Substudiul III – a urmărit stabilirea influenței infecției cu HIV dobândită orizontal în perioada 1987-1990 asupra evoluției clinico-biologice a infecției cu VHB la pacienții infectați cu HIV orizontal în copilăria mică. Studiul a avut un caracter observațional, comparativ, mixt (retrospectiv, până la 31.12.2008 și prospectiv pe perioada 01.01.2009-31.12.2010). Loturile de studiu au fost reprezentate de subiecți coinfectați HIV-VHB orizontal în copilăria mică în perioada 1987-1990 (lotul SCo) și respectiv subiecți fără infecție cu HIV, cu infecție cronică cu VHB, dobândită orizontal în perioada 1987-1990 (lotul non-SCo), selectați din 826 persoane infectate cu HIV aflate în evidența CRC, și respectiv 498 persoane cu infecție cronică cu VHB aflate în evidența Clinicii de Boli Infecțioase a Spitalului de Boli Infecțioase și Pneumoftiziologie „Victor Babeș” Craiova.

Rezultate. Date generale loturi: lot SCo-149 subiecți, lot non-SCo-74 subiecți; raportul sexelor M:F a fost la SCo-1,29 vs non-SCo-1,11 (p $\chi^2=0,604$); mediul de proveniență R:U a fost la SCo-1,19 vs non-SCo-1,06 (p $\chi^2=0,671$); vârsta medie la 31.10.2010 a fost la SCo-21,94±0,68 ani vs non-SCo-30,43±9,13 ani (p Student<0,0001).

Evolutiv, infecția cronică cu VHB a dus la ciroza hepatică în 15 cazuri (10,07%) la SCo vs 1 caz (1,35%) la non-SCo (OR=8,17; IC95%; 1,10<RR<169,14; $\chi^2=5,640$; p $\chi^2=0,018$). Seroconversie în sistem HBe au realizat la SCo-41 subiecți (85,42%) vs non-SCo-72 subiecți (97,3%) (OR=6,15; IC95%; 1,09<OR<45,13; $\chi^2=6,014$; p $\chi^2=0,014$). Seroconversie în sistem HBs au realizat la SCo-8 subiecți (5,35%) vs non-SCo-11 subiecți (14,86%) (OR=3,08; IC95%; 1,08<RR<8,88; $\chi^2=5,720$; p $\chi^2=0,017$).

Media viremiei plasmatice VHB a fost la SCo-682173,06±1079320,09 UI/ml vs non-SCo-256333,19±847373,31 UI/ml (p Student=0,036). Viremie VHB >2000 UI a fost înregistrată la SCo la 19 subiecți (57,57%) vs non-SCo-10 subiecți (15,87%) (OR=7,19; IC95%; 2,48<OR<21,39; $\chi^2=17,86$; p $\chi^2<0,0001$)

Media ALAT a fost la SCo-130,25±252,38 U/l vs non-SCo-240,04±197,41 U/l (p Student=0,006). Valori ale ALAT care nu au depășit de 2 ori valoarea maxim admisă au fost înregistrate la SCo la 32 subiecți (50%) vs non-SCo-11 subiecți (14,86%) (OR=5,73; IC95%; 2,39<OR<13,96; $\chi^2=19,75$; p $\chi^2<0,0001$).

În lotul SCo hepatită cronică cu VHB Atg HBe pozitiv au avut 6 subiecți (22,22%), hepatită cronică cu VHB Atg HBe negativ-8 subiecți (29,63%), purtători sănătoși de Atg HBs-13 subiecți (48,15%) vs non-SCo: hepatită cronică cu VHB Atg HBe pozitiv-2 subiecți (3,23%), hepatită cronică cu VHB Atg HBe negativ-7 subiecți (11,29%), purtători sănătoși de Atg HBs-53 subiecți (85,48%) ($\chi^2=14,840$; p $\chi^2<0,0001$).

Decese au fost înregistrate la SCo în 46 cazuri (30,87%) vs non-SCo 1 caz (1,35%) (RR=20,73; IC95%; 2,92<RR<147,05; $\chi^2=23,81$; p $\chi^2<0,0001$).

Rezultatele acestui studiu ne permit a concluziona că infecția cu HIV influențează evoluția infecției cu VHB la populația coinfectată HIV-VHB, astfel:

- Seroconversia în sistemul HBe se realizează semnificativ mai rar; hepatita cronică Atg HBe pozitiv este semnificativ mai frecvent întâlnită în rândul populației coinfectate
- Seroconversia în sistemul HBs este semnificativ mai rar întâlnită, ”vindecarea” infecției cronice cu VHB având o frecvență semnificativ mai rară la populația coinfectată
- Nivelul mediu al viremiei VHB plasmatice este semnificativ mai ridicat; la SCo, semnificativ mai frecvent, viremia VHB este peste pragul ”alertei” (ie >2000UI/ml).
- Intensitatea sindromului de hepatocitoliză este semnificativ mai mică; la populația coinfectată, valoarea medie a transaminazelor serice este semnificativ mai scăzută, arareori depășind pragul ”alertei” (ie 2xN).
- Evoluția bolii hepatice spre stadiile sale finale este mai accelerată; în rândul SCo, purtătorii sănătoși de Atg HBs sunt semnificativ mai rar întâlniți, iar ciroza hepatică este semnificativ mai frecvent întâlnită
- Decesele sunt semnificativ mai frecvent întâlnite la SCo.

Concluzii generale. Rezultatele studiilor conduc la următoarele concluzii generale:

- Una din cele mai importante coinfecții întâlnite la pacienții infectați cu HIV este coinfecția cu VHB

- Majoritatea pacienților cu infecției cu HIV, în viață și în evidență activă, este reprezentată de adulți tineri, supraviețuitori ai expunerii parenterale, nosocomiale, la HIV, în copilăria mică, în perioada 1987-1990.
- Coinfecția cu VHB este o entitate frecvent întâlnită în rândul populației infectate cu HIV parenteral în copilăria mică în perioada 1987-1990.
- Aproape toți coinfectații HIV-VHB care provin din rândul populației infectate cu HIV parenteral în copilăria mică au dobândit ambele infecții (i.e. HIV și VHB) parenteral în copilăria mică
- Infecția cu VHB influențează evoluția infecției cu HIV la populația coinfectată HIV-VHB parenteral în copilăria mică într-o mică măsură, astfel: evoluția naturală a infecției cu HIV spre o categorie clinică mai avansată este independentă de prezența infecției cu VHB, incidența evenimentelor clinice SIDA-asociate nu este influențată de prezența coinfecției cu VHB, evoluția naturală a infecției cu HIV spre o categorie clinico-imunologică mai avansată nu depinde de prezența coinfecției cu VHB, statusul imunitar nu este influențat de coinfecția cu VHB; nivelul atins al reconstrucției imune (i.e. nivel limfocite CD4+) nu depinde de prezența coinfecția cu VHB, statusul virusologic nu depinde de coinfecția cu VHB; nivelul de control al replicării HIV este independent de prezența coinfecției cu VHB, mortalitatea asociată bolii hepatice este influențată de prezența coinfecției cu VHB, în sensul creșterii acesteia
- Infecția cu VHB nu influențează răspunsul la terapia ARV la pacienții coinfectați HIV-VHB parenteral în copilăria mică, deoarece am constatat că: media creșterii numărului de limfocite CD4 la 6-12 luni de la inițierea primei scheme ARV a fost independentă de prezența coinfecției cu VHB, nivelul de reconstrucție imunologică atins la 6-12 luni de la instituirea primei scheme ARV nu a fost influențat de coinfecția cu VHB, media scăderii viremiei plasmatice HIV nu a depins de prezența coinfecției cu VHB, nivelul de control al replicării HIV a fost independent de coinfecția cu VHB
- Infecția cu HIV influențează aproape toate fazele evoluției naturale ale infecției cu VHB, în sensul că: scade seroconversia în sistemul HBe, crescând semnificativ frecvența hepatitei cronice Atg HBe pozitiv, scade seroconversia în sistemul HBs, scăzând semnificativ mai mult ponderea subiecților cu infecție cu VHB "vindecată", influențează negativ controlul replicării VHB, viremia VHB fiind mai ridicată, adesea peste pragul "alertei" (ie >2000UI/ml), atenuază intensitatea sindromului de hepatocitoliză, frecvent transaminazele evoluând sub pragul "alertei" (ie <2XN), accelerează evoluția bolii hepatice spre stadii terminale, ciroza hepatică fiind semnificativ mai frecventă, iar purtătorul sănătos de Atg HBs fiind semnificativ mai rar întâlnit, crește rata deceselor.