

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

**TEZĂ DE DOCTORAT**

**INFECȚII BACTERIENE LA PERSOANELE  
INFECTATE CU VIRUSUL  
IMUNODEFICIENȚEI UMANE  
TIP-1 (HIV-1)**

**CONDUCĂTOR DE DOCTORAT  
PROF. UNIV. DR. CUPȘA AUGUSTIN**

**STUDENT-DOCTORAND  
STOIAN ANDREEA CRISTINA**

# Cuprinsul tezei

Pagina

Lista de abrevieri.....	3
A. Partea teoretică.....	5
I.1. Fundamentele infecției HIV/SIDA.....	6
I.2. Infecțiile bacteriene la PIH.....	12
I.2.1. Mecanismele de apărare ale gazdei.....	12
I.2.2. Aspecte clinico-paraclinice ale infecțiilor bacteriene la PIH.....	16
I.2.3. Pneumoniile bacteriene.....	18
I.2.4. Infecțiile cutanate bacteriene.....	20
I.2.5. Infecțiile digestive bacteriene.....	21
I.2.6. Infecțiile urinare bacteriene.....	23
I.2.7. Tuberculoza.....	24
B. Partea specială-Cercetări personale.....	34
Importanța problemei și motivația alegerii temei.....	35
Obiectivele studiului.....	36
Material și metodă-considerații generale.....	36
Desenul studiului.....	39
I. Prezentarea generală a lotului de PIH.....	40
II. Substudiul I: Coinfecții bacteriene la persoanele cu infecție HIV/SIDA.....	48
II.1. Coinfecția bacteriană la PIH-aspecte generale.....	50
II.2. Tuberculoza.....	55
Cazuri nou diagnosticate cu infecție HIV/SIDA cu ocazia depistării tuberculozei.....	57
Caracteristicile PIH cu TB1.....	59
Caracteristicile PIH cu TB2.....	62
Caracteristicile PIH cu TB3.....	64
Tuberculoza la PIH pe cale parenterală comparativ cu cele infectate pe cale sexuală.....	65
II.3. Infecțiile bacteriene nontuberculoase.....	69
Caracteristicile PIH cu IB1.....	71
Caracteristicile PIH cu IB2.....	74
Caracteristicile PIH cu IB3.....	76
Caracteristicile PIH cu IB4.....	79
Discuții.....	80
Concluzii preliminare.....	83
III. Substudiul II: Particularități ale infecțiilor bacteriene la pacienții HIV pozitivi.....	84
III.1. Tuberculoza–rezultate la pacienții HIV(+) versus HIV (-).....	86
III.2. Infecții bacteriene nontuberculoase-rezultate la pacienții HIV(+) versus HIV(-).....	91
Discuții.....	95
Concluzii preliminare.....	100
IV. Substudiul III: Contextualitatea generală a apariției și dezvoltării infecțiilor respiratorii bacteriene la pacienții HIV pozitivi.....	101
IV.1. Factori de risc asociați infecțiilor respiratorii bacteriene la PIH.....	104
IV.2. Aspecte clinico-biologice și imagistice ale infecțiilor respiratorii bacteriene la PIH.....	115
Discuții.....	123
Concluzii preliminare.....	127
Concluzii generale.....	128
Bibliografie.....	130
Anexe.....	135
Lista de tabele.....	157
Lista de grafice și figuri.....	159

## Rezumat

Au trecut mai mult de trei decenii de la raportarea primelor cazuri de imunodeficiență dobândită, definirea grupurilor expuse la risc, stabilirea căilor de transmitere a bolii și identificarea agentului cauzator, a virusului imunodeficienței umane (HIV). Apariția terapiei antiretrovirale (ARV) a reprezentat un moment cheie în istoria pandemiei, transformând infecția cu HIV dintr-o condiție clinică obligatoriu fatală, într-o boală cronică ce beneficiază de îngrijiri medicale pe termen lung și speranța la o viață aproape normală. De la zidovudină, prima substanță farmacologic activă împotriva HIV, medicația antiretrovirală a cunoscut transformări rapide și importante. Cu toate acestea, infecțiile oportuniste sau cu microbi comuni sunt relativ frecvente la persoanele infectate cu HIV (PIH), reprezentând și astăzi o cauză importantă de morbiditate și mortalitate, iar problemele pe care le pun legate de profilaxie și terapia curativă încă există.

Imunodepresia HIV-indusă amplifică riscul de apariție a infecțiilor bacteriene tuberculoase și nontuberculoase, adesea cu implicarea unor tulpini rezistente la antibiotice, cu potențial sever și /sau recidivant. Markerii surogat ai apariției și spectrului infecțiilor bacteriene sunt nivelul limfocitelor CD4 și viremia HIV. Datorită manifestărilor clinico-biologice adesea atipice, este nevoie de un index de suspiciune ridicat al medicilor pentru un diagnostic precoce și o conduită terapeutică profilactică sau curativă adecvată.

Prin studierea infecțiilor bacteriene la pacientul imunodeprimat prin HIV am încercat să contribuim la îmbunătățirea strategiilor de prevenție și diagnostic a acestor infecții, în contextul de realizare a unui standard adecvat al antibioterapiei, în vederea unui tratament cost-beneficiu eficient și a ameliorării prognosticului individual.

**Cuvinte cheie:** HIV, infecții bacteriene, tuberculoza

### **Obiectivele studiului:**

1. Evaluarea prevalenței, incidenței, mortalității și spectrului infecțiilor bacteriene tuberculoase (TB) și non-tuberculoase (IB) la PIH aflate în evidența Centrului Regional de Monitorizare și Evaluare a Infecției HIV/SIDA din Craiova (C.R. Craiova).
2. Stabilirea profilului imuno-virusologic la PIH cu coinfecții bacteriene
3. Analiza comparativă a infecțiilor bacteriene tuberculoase și nontuberculoase (epidemiologie, clinică, bacteriologie) la PIH versus pacienții (Px) non-HIV
4. Analiza contextului general de apariție a infecțiilor respiratorii bacteriene la PIH

### **Material și metodă –considerații generale:**

Lotul studiat a cuprins PIH aflate în evidența C.R. Craiova, care monitorizează și evaluează astfel de cazuri din zona Olteniei (județele Dolj, Olt, Gorj și Mehedinți). Am subdivizat demersul științific în trei substudii, pentru a pune mai bine în evidență particularitățile infecțiilor bacteriene la PIH.

Pentru prelucrarea datelor am utilizat programele MICROSOFT EXCEL, SPSS și Epi Info 2000. Caracteristicile cantitative au fost descrise prin medie, abatere standard și mediană, iar cele calitative prin indicatori de frecvență și structură; în funcție de tipul variabilei, comparația a fost realizată prin testele Student-t test,  $\chi^2$  sau Fischer. Mortalitatea a fost analizată prin calcularea și compararea ratei de deces. Datele de supraviețuire au fost descrise grafic prin curbele Kaplan-Meier și au fost comparate între diversele grupuri de interes, prin log-rank test. Diferențele au fost considerate semnificative statistic pentru un prag  $p < 0,05$  și înalt semnificative statistic pentru  $p < 0,001$ , la un interval de încredere de 95%. Analiza univariabilă: pentru estimarea timpului scurs până la apariția evenimentului advers am folosit metoda Kaplan-Meier, compararea făcându-se cu log-rank-test, la un prag de semnificație statistică  $p < 0,05$ .

**Substudiul I** a avut un caracter mixt: retrospectiv pentru perioada 01/01/2000-31/12/2006 și prospectiv pentru perioada 01/01/2007-31/12/2011, pe un lot format din 768 de PIH din C.R. Craiova; a urmărit aspecte epidemiologice, clinice și etiologice ale infecțiilor bacteriene tuberculoase și nontuberculoase, precum și date despre statusul imun și virusologic HIV al PIH cu coinfecții bacteriene. Rezultatele substudiului I au fost următoarele:

Coinfecții bacteriene (tuberculoase și nontuberculoase) au fost înregistrate la 337 PIH (43,75%). Prezența infecțiilor bacteriene nontuberculoase a fost consemnată la 189 PIH (24,60%), majoritatea -116 PIH (15,01%) prezentând o singură infecție bacteriană (IB1). Prezența tuberculozei a fost confirmată la 209 PIH (27,21%), majoritatea- 176 PIH (22,92%) au prezentat TB1.

Evoluția cronologică a incidenței anuale a arătat că, atât în cazul infecțiilor bacteriene nontuberculoase, cât și al tuberculozei, s-a constatat un trend ascendent.

Dintre cele 337 PIH cu coinfecții bacteriene s-au constatat 85 de decese (25,22%). Prezența infecțiilor bacteriene nontuberculoase a influențat supraviețuirea PIH, fără a atinge însă pragul ( $p > 0,05$ ) diferenței statistice. Valoarea medie a duratei de supraviețuire la PIH fără infecții bacteriene nontuberculoase ar fi de 16,19 ani, prezența acestor infecții reducând durata la 15,30 de ani ( $p > 0,05$ ). Prezența tuberculozei la PIH s-a dovedit că reduce semnificativ ( $p < 0,05$ ) durata de supraviețuire a PIH

Cazuri nou diagnosticate cu infecție HIV/SIDA la momentul depistării tuberculozei s-au înregistrat la 67 PIH (32,06%). În perioada 2001-2005 s-a înregistrat o scădere a incidenței tuberculozei (20%-39%) la pacienții HIV infectați și apoi, o tendință crescătoare, pentru 2007-2010 (38%-46%).

Localizarea tuberculozei a fost pulmonară, în majoritatea cazurilor (59 PIH-88,06%).

La PIH cu TB1, limfocitele CD4 au înregistrat o valoare medie de 179,89 celule/mmc și o mediană de 92 celule/mmc; în cazul tuberculozei pulmonare, valoarea medie a limfocitelor CD4 a fost de 151,44 celule/mmc, iar în cazul tuberculozei extrapulmonare, media limfocitelor CD4 a fost de 67,55 celule/mmc ( $p < 0,05$ ). Pentru viremia HIV a PIH cu TB1 s-a înregistrat o valoare medie de 94486,08 copii/ml (4,97 lg copii/ml). Pentru PIH cu TB2, limfocitele CD4 au înregistrat o valoare medie de 94,73 celule/mmc, iar viremia HIV a înregistrat o valoare medie de 93700,22 copii/ml (4,97 lg copii/ml). Statusul imun și virologic al PIH cu TB3 a arătat că toate PIH prezentau o valoare a limfocitelor CD4 < 50 celule/mmc și valori înalte ale viremiei HIV (6,41 lg copii/ml; 6,28 lg copii/ml și 5,68 lg copii/ml).

Spectrul etiologic al infecțiilor bacteriene nontuberculoase a fost dominat de triada *Staphylococcus aureus* (69 PIH-36,51%), *Escherichia coli* (31 PIH-16,41%) și *Streptococcus pneumoniae* (28 PIH-14,81%).

Pentru PIH cu IB1, limfocitele CD4 au înregistrat o valoare medie de 363,67 ± celule/mmc, cu valori diferite în funcție de etiologie, infecțiile cu *Ps.aeruginosa* și *Str.pneumoniae* fiind însoțite de un nivel sever de imunodepresie ( $p < 0,05$ ) comparativ cu oricare dintre nivelurile de imunodepresie constatate la PIH cu IB1 de alte etiologii. Viremia HIV a înregistrat o valoare medie de 21866,14 copii/ml, dar cu valori diferite în funcție de etiologie, cel mai înalt nivel de replicare virală fiind constat pentru PIH cu IB1 stafilococice (56039,13 copii/ml).

Pentru PIH cu IB2, limfocitele CD4 au înregistrat o valoare medie de 316,45 celule/mmc, cu valori diferite în funcție de etiologie, astfel: valoare medie de 196,21 celule/mmc pentru PIH cu infecții stafilococice, de 153,95 celule/mmc pentru PIH cu infecții pneumococice și de 373,53 celule/mmc pentru PIH cu infecții cu *E.coli*; nivelul sever de imunodepresie constat la PIH cu infecții bacteriene stafilococice și pneumococice a fost diferit semnificativ statistic ( $p < 0,0002$ ) comparativ cu nivelul de imunodepresie constat la PIH cu IB2 cu *E.coli*. Viremia HIV a înregistrat o valoare medie de 29544,29 copii/ml, cu valori diferite în funcție de etiologia IB2, astfel: valoarea medie de 68716,32 copii/ml pentru PIH cu infecții stafilococice, de 21753,19 copii/ml pentru PIH cu infecții pneumococice și de 1397,25 copii/ml pentru PIH cu infecții cu *E.coli*. Cel mai înalt nivel de replicare virală

constatat pentru PIH cu IB2 stafilococice a fost diferit semnificativ statistic ( $p < 0,0001$ ) comparativ cu nivelurile de replicare virală înregistrate la IB2 cu *Str. pneumoniae* și *E.coli*.

**Substudiul II** a fost comparativ, prospectiv, analizând particularitățile infecțiilor bacteriene la PIH și s-a desfășurat în perioada 01/01/2007-31/12/2010, pe patru loturi de pacienți: lotul A1 cu 110 PIH cu vârsta peste 16 ani, diagnosticate cu tuberculoză, lotul A2 cu 114 PIH cu vârsta peste 16 ani, diagnosticate cu infecții bacteriene nontuberculoase, lotul B cu 1442 Px adulți seronegativi HIV cu infecții bacteriene nontuberculoase, lotul C cu 3388 Px adulți seronegativi HIV cu tuberculoză; din fiecare lot, au fost excluși Px cu suferințe maligne. Rezultatele acestui substudiu au fost:

Incidența cumulativă a cazurilor de tuberculoză diagnosticate în perioada studiului a fost de 21,86% în lotul A1 și 0,68% în lotul C, înregistrându-se un risc înalt pentru PIH, cu diferență semnificativă statistic ( $p = 0,000$ ;  $RR = 62,06$ ;  $CI95\%$ ). Numărul de decese constatate în primele 12 luni de la diagnosticarea tuberculozei a fost semnificativ mai crescut la PIH- 15 (13,63%) versus Px non HIV- 307 (9,06%) ( $p = 0,000$ ).

Localizarea tuberculozei a fost preponderent pleuro-pulmonară în ambele loturi: 94 de cazuri (85,45%) în lotul A1 versus 3159 de cazuri (93,24%) în lotul C. Indiferent de statusul HIV, cea mai frecventă formă de tuberculoză extrapulmonară a fost cea ganglionară (9 PIH- 56,25% versus 73 Px nonHIV-31,87%), dar cu risc înalt pentru PIH ( $RR = 2,85$ ;  $p < 0,05$ ). La momentul diagnosticului tuberculozei, 83 PIH (75,45%) din lotul A1 au prezentat sindrom febril versus 3027 Px (89,34%) din lotul C ( $p < 0,0001$ ).

Cazurile de tuberculoză cu bacteriologie pozitivă au fost mai frecvente în lotul C (1931 Px-56,99%) versus lotul A1 (28 PIH-25,46%) ( $p = 0,000$ ). În lotul A1 s-a constatat risc înalt de rezistență la hidrazidă ( $RR = 30,85$ ;  $p < 0,05$ ), de rezistență la rifampicină ( $RR = 175$ ;  $p = 0,000$ ), risc de rezistență la hidrazidă și rifampicină (în anul 2009:  $RR = 6,21$ ;  $p > 0,05$  și în anul 2010:  $RR = 30,85$ ;  $p < 0,05$ ) comparativ cu lotul C.

Incidența cumulativă a infecțiilor bacteriene nontuberculoase, pe parcursul studiului, a fost de 22,66% în lotul A2, comparativ cu 8,7% în lotul B, cu risc înalt pentru PIH comparativ cu Px non HIV ( $p = 0,000$ ;  $RR = 17,23$ ;  $CI95\%$ ). Frecvența deceselor a fost scăzută în ambele loturi, dar cu risc mai crescut ( $p < 0,05$ ;  $RR = 4,05$ ;  $CI95\%$ ) pentru PIH- 6 (3,09%)- cu infecții bacteriene nontuberculoase comparativ cu Px nonHIV- 11 (0,76%).

Sindromul febril a însoțit infecțiile bacteriene nontuberculoase la 1108 (76,84%) Px non-HIV din lotul B versus 51 PIH (44,74 %) din lotul A2, ( $p = 0,0001$ ). Spectrul clinic a fost dominat de infecțiile urinare joase/înalte (ITU) și de infecțiile acute de tract respirator inferior (IACRI) la ambele loturi, dar cu frecvență net superioară la PIH ( $p = 0,000$ ).

În cazul *Str.pneumoniae* s-a constatat o sensibilitate foarte înaltă la teicoplanină, linezolid, moxifloxacină și vancomicină, înaltă pentru ceftriaxonă, medie pentru eritromicină, indiferent de statusul HIV ( $p>0,05$ ), iar sensibilitatea la cotrimoxazol și rifampicină fost mai redusă în cazul PIH comparativ cu Px non HIV ( $p<0,05$ ). Sensibilitatea *S.aureus* a fost foarte înaltă pentru vancomicină, amikacină, clindamicină, linezolid, înaltă pentru oxacilină și ciprofloxacina, medie pentru eritromicină, scăzută pentru penicilină, la ambele loturi, ( $p>0,05$ ), dar mai scăzută pentru cotrimoxazol în cazul PIH versus Px non HIV ( $p<0,05$ ). Sensibilitatea *E.coli* a fost înaltă pentru meropenem, amikacină, ceftriaxonă, medie pentru gentamicină și scăzută pentru amoxicilin-clavulanat, la PIH și Px non HIV ( $p>0,05$ ), pentru ciprofloxacina s-a înregistrat o sensibilitate înaltă în cazul Px non HIV și medie în cazul PIH ( $p<0,05$ ).

**Substudiul III** a fost comparativ, retrospectiv pentru perioada 01/01/2005-31/12/2010 și prospectiv pentru intervalul de timp 01/01/2011-31/12/2011, incluzând PIH din C.R. Craiova, infectate orizontal în copilăria mică și grupate în trei loturi: lotul A1- 31 PIH cu tuberculoză pulmonară diagnosticată în perioada 01.01.2009-31.12.2010, cu tratament antiretroviral (ARV) la momentul includerii în studiu, lotul A2- 46 PIH fără infecții respiratorii în perioada 01.01.2005-31.12.2011, cu tratament ARV la momentul includerii în studiu și lotul A3- 21 PIH cu pneumonii bacteriene, dovedite bacteriologic și diagnosticate în perioada 01.01.2009-31.12.2010, cu tratament ARV la momentul includerii în studiu.

Am analizat factorii de risc pentru infecțiile respiratorii bacteriene, aspectele clinico-biologice, imagistice ale acestor infecții, precum și relația acestora cu statusul imun al PIH. Intervalul 01.01.2009-31.12.2010, în care au fost diagnosticate infecțiile respiratorii bacteriene a fost notat T3, intervalul 01.01.2007-31.12.2008 a fost notat T2, intervalul 01.01.2005-31.12.2006 a fost notat T1, intervalul de 6 luni de la diagnosticare a fost notat T4 și intervalul de 12 luni de la diagnosticare a fost notat T5. Rezultatele au fost următoarele:

Valoarea indicelui de masă corporală la T1 și T2 a fost similară în cele trei loturi, ( $p>0,05$ ); la T3, T4 și T5, valoarea indicelui de masă corporală a fost diferită ( $p<0,05$ ) între lotul A1 ( $17,44\pm 3,01$  kg/m<sup>2</sup>) versus lotul A2 ( $22,11 \pm 4,18$  kg/m<sup>2</sup>) și similară ( $p>0,05$ ) în lotul A2 și lotul A3 ( $21,17\pm 3,12$  kg/m<sup>2</sup>).

Valoarea limfocitelor CD4 la T1 a fost semnificativ mai scăzută ( $p=0,001$ ) în lotul A1 versus A2 (331,09 celule/mmc vs 658,09 celule/mmc), dar fără diferență ( $p=0,126$ ) între lotul A2 versus A3 (658,09 celule/mmc versus 557,69 celule/mmc). Valoarea limfocitelor CD4 la T2 a fost mai scăzută ( $p<0,001$ ) în lotul A1 versus A2 (173 celule/mmc vs 634,22 celule/mmc), precum și între lotul A3 (437,88 celule/mmc) comparativ cu lotul A2 (634,22 celule/mmc),  $p=0,039$ . La T3, valoarea limfocitelor CD4 în loturile A1 (105,66 celule/mmc)

și A3 (163,26 celule/mm<sup>3</sup>) a fost mai scăzută ( $p < 0,0001$ ) comparativ cu cea din lotul A2 (682,55 celule/mm<sup>3</sup>). La T1, valoarea viremiei HIV a fost superioară în lotul A1 comparativ cu A2 (7893,23 copii/ml vs 2123,22 copii/ml), diferența fiind semnificativă statistic ( $p < 0,0001$ ), dar fără diferență ( $p = 0,067$ ) între lotul A2 (2123,22 copii/ml) versus A3 (2413,34 copii/ml).

Valoarea viremiei HIV, la T2, a fost superioară în lotul A1 (24790,25 copii/ml) versus A2 (954,71 copii/ml), diferența fiind semnificativă statistic ( $p < 0,0001$ ), dar fără diferență ( $p = 0,399$ ) între lotul A2 (954,71 copii/ml) versus A3 (1011,78 copii/ml). La T3, viremia HIV a înregistrat valori crescute ( $p < 0,0001$ ) în lotul A1 (99520,97 copii/ml) și A3 (8563,11 copii/ml) comparativ cu lotul A2 (78,43 copii/ml).

Nivelul de aderență de 95-100% la terapia antiretrovirală a înregistrat un aspect linear în lotul A2; în lotul A1, evoluția a fost descendentă în perioada de 5 ani anterior diagnosticării tuberculozei (T1-T3), apoi ascendentă, în primul an după depistare (T3-T5).

În perioada de 5 ani anterioară diagnosticării tuberculozei, s-au constatat evenimente clinice SIDA asociate la 12 PIH (38,71%) în lotul A1 versus 4 PIH (8,70%) în lotul A2, diferența fiind semnificativă statistic ( $p = 0,003$ ). În lotul A3, s-au constatat evenimente clinice SIDA asociate la 2 PIH (9,53%), fără diferență semnificativă statistic ( $p > 0,05$ ) comparativ cu lotul A2.

La bolnavii cu tuberculoză, febră s-a constatat la 24 PIH (77,42%), la T3; în lotul A2 nu au existat PIH febrili pe parcursul perioadei de monitorizare. La bolnavii cu pneumonii bacteriene, febră, la debut, au prezentat 14 PIH (66,66%), la T3.

În lotul A1, examene bacteriologice pozitive s-au depistat la 12 PIH (35,49%); bacili acid-alcool-rezistenți (BAAR) vizibili pe frotiu au fost prezenți la 6 PIH (19,36%), culturi pozitive pentru *M.tuberculosis*, la 10 PIH (32,25%).

În lotul A3, etiologia pneumoniilor bacteriene a fost reprezentată de *Str.pneumoniae* (16 PIH-76,19%), *H. influenzae* (1 PIH-4,77%), *Klebsiella pn.* (1 PIH-4,77%), *S. aureus* (1 PIH-4,77%) și *Ps.aeruginosa* (2 PIH-9,52%).

S-au constatat modificări radiologice tipice pentru tuberculoză pulmonară, la 8 PIH (25,81%) și atipice, la 15 PIH (48,38%). Aspect normal radiologic au prezentat 8 PIH (25,81%) cu tuberculoză pulmonară. Modificări radiologice ale pneumoniilor bacteriene, au fost atipice la 2 PIH (9,52%) și tipice la 19 PIH (90,48%).

Au decedat 2 PIH (6,45%) cu tuberculoză. Evoluția nefavorabilă a PIH cu tuberculoză s-a consemnat pentru PIH cu rezistență a *M.tuberculosis* la antibiotice ( $p = 0,01$ ; RR=3,56) și pentru PIH non-aderente la tratament ( $p = 0,03$ ; RR=2,79). Recidive ale pneumoniilor



bacteriene s-au constatat la 3 PIH (14,29%). Tulpini *Str.pneumoniae* și *Ps. aeruginosa* multirezistente la antibiotice au prezentat cele 3 PIH (14,29%) cu pneumonii recidivante.

## Concluzii

1. Coinfecția bacteriană a fost prezentă la aproximativ jumătate dintre PIH (43,7%) și are un impact negativ asupra morbi-mortalității acestora. În perioada 2000-2011, la nivelul C.R. Craiova, trendul de apariție a cazurilor noi de tuberculoză la PIH a fost unul ascendent, aspect similar și pentru infecțiile bacteriene nontuberculoase.

2. Tuberculoza a reprezentat un "primer" diagnostic la PIH, acest aspect fiind caracterizat de o evoluție ascendentă pe parcursul ultimilor 5 ani (2007-2011).

3. Comparativ cu pacienții seronegativi HIV, infecțiile bacteriene au fost mai frecvente, cu manifestări clinice atenuate și evoluție severă la PIH. Cea mai frecventă localizare a tuberculozei a fost cea respiratorie, atât la PIH, cât și la Px nonHIV. Rata izolării *M.tuberculosis* a fost mai redusă la PIH comparativ cu Px non HIV. Spectrul etiologic al infecțiilor bacteriene nontuberculoase a fost dominat de triada *S.aureus*, *Str.pneumoniae* și *E.coli* la PIH versus *E.coli*, *Str.pneumoniae*, *Enterobacter* la Px non HIV.

4. Tuberculoza s-a însoțit de imunodepresie severă, mai accentuată în cazul formelor extrapulmonare, al recidivelor, al cazurilor în care diagnosticul de infecție cu HIV și tuberculoză a coincis temporal, și de nivel înalt de replicare virală a HIV; în cazul infecțiilor bacteriene nontuberculoase s-a înregistrat un grad moderat/sever de imunodepresie și replicare virală.

5. La PIH, contextul general de apariție a infecțiilor respiratorii bacteriene a fost caracterizat de gradul avansat de imunodepresie, nivelul înalt de replicare virală a HIV, prezența evenimentelor clinice SIDA-asociate, în condițiile unei aderențe scăzute la terapia antiretrovirală. PIH cu coinfecții bacteriene respiratorii au prezentat abateri de la prezentarea clasică a acestora (clinic, biologic și radiologic).

6. Infecția cu HIV s-a asociat cu risc înalt de rezistență a *M.tuberculosis* la hidrazidă și rifampicină, rezistență a *Str.pneumoniae* la cotrimoxazol și rifampicină, a *E.coli* la ciprofloxacina și amoxicilin-clavulanat, a *S.aureus* la cotrimoxazol.

8. Evoluția severă a tuberculozei s-a constatat la PIH nonaderente la tratamentul antiretroviral și cu rezistență a *M.tuberculosis*; potențialul recidivant al pneumoniei pneumococice s-a constatat în situațiile de multirezistență a *Str.pneumoniae*.

9. Numai monitorizarea interdisciplinară permanentă a bolnavului cu infecție cu HIV poate duce la sesizarea dezvoltării contextului de apariție a unor infecții bacteriene și permite intervenții preventive active.

### Bibliografie selectivă

1. Adeleye A., Ujul L., Idika N., Sobande O.- Cotrimoxazole Resistance in *Streptococcus pneumoniae* Isolated from Sputum of HIV-positive patients- *West Indian Med J* 2008; 57(5): 497-99
2. Aderaye G., Bruchfeld J., Assefa G. et al.-The relationship between disease pattern and disease burden by chest radiography, *M. tuberculosis* load, and HIV status in patients with pulmonary tuberculosis in Addis Ababa. *Infection*, 2004; 32(6): 333-8
3. Baltic S. – Poor agreement between tests for latent TB in HIV Infection, *BMC Infect Dis* 2009; 9:15
7. Boaitay Y.A., Nkrumah B., Idriss A., Tay S.C.- Gastrointestinal and urinary tract pathogenic infection among HIV seropositive patients at the Komfo Anokye Teaching Hospital in Ghana. *BMC ResNotes*.2012; 5(1):454
8. Burkey M., Wilson L., Moore R. et al- The incidence of and risk factors for MRSA bacteraemia in an HIV infected cohort in the HAART era. *HIV Med.* 2008; 9(10): 858–62
11. Chegou N., Hoek K., Kriel M. et al- Tuberculosis Assays: Past, Present and Future, *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2011;9(4):457-69
14. Curran A., Falcó V., Crespo M. et al- Bacterial Pneumonia in HIV-infected Patients: Use of the pneumonia severity index and impact of current management on incidence, aetiology and outcome- *HIV Med* 2008;9(8):609-15
16. Dao S. , Oumar A.A., Dembele J.P. et al-Clinical and bacteriological profiles of the urinary infections associated the VIH/AIDS in hospital area of Bamako, Mali- *Mali Med.* 2007; 22(1), 10-3
17. Dubrovina I, Miskinis K, Lyepshina S et al. Drug-resistant tuberculosis and HIV in Ukraine: a threatening convergence of two epidemics?, *Int J of Tuberculosis and Lung Disease*, 2008; 12(7): 756-62.
18. EACS Guidelines, European AIDS Clinical Society- HAART in TB/HIV coinfection in *Clinical Management and Treatment of HIV-infected Adults in Europe*, 2011; 5(3):18, <http://www.europeanaidscinicalsociety.org>. [accesat 21/02/2012]
19. European antimicrobial resistance surveillance network (EARSS)-Annual Report, 2011, <http://www.rivm.nl/earss/database>. [accesat 17/01/2011]
20. European Centre for Disease Prevention and Control(ECDC)- Surveillance Report- Annual epidemiological report- Reporting on 2009 surveillance data and 2010 epidemic intelligence data, 2011, <http://ecdc.europa.eu> [accesat 10/01/2012]
- 21..Gandhi N.R., Shah N.S., Andrews J.R. et al- Tugela Ferry Care and Research (TF CARES) Collaboration. HIV Coinfection in multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis results in high early mortality. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 181 (1):80-6
- 22.Gordin F. M., Roediger M.P., Girard P. M., et al.- Pneumonia in HIV-infected Persons:Increased Risk with Cigarette Smoking and Treatment Interruption. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 178 (6): 630-36
23. Gottberg A. et al.- Emergence of levofloxacin-non-susceptible *Streptococcus pneumoniae* and treatment for multidrug-resistant tuberculosis in children in South Africa: a cohort observational surveillance study, *Lancet* 2008; 29: 371:1108
24. Gilbert D.N., Moellering R.C., Eliopoulos G.M. et al - The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy , 38 th ed., Antimicrobial Therapy, Inc., Sperryville, 2010, 121-35
30. Komati S., Shaw P.A., Stubbs N., et al- Tuberculosis risk factors and mortality for HIV-infected persons receiving antiretroviral therapy in South Africa, *AIDS*, 2010; 24 (12): 1849-55
31. Lange C., Herzmann C., Migliori G.B., Gori A.- *Tuberculosis* in Hoffman C., Rockstroh J-HIV 2010. Medizin Fokus Verlag, Hamburg, 2010, 344-58
32. Lynch P.J., Zhanel G.G.- *Streptococcus pneumoniae*: Does Antimicrobial Resistance Matter?- *Semin Respir Crit Care Med.* 2009;30(2):210-38
33. Maddedu G., Fiori M.L., Mura M.S.-Bacterial community-acquired pneumonia in HIV infected patients.*Curr Opin Pulm Med* 2010, 11:123-125
34. Manno D., Puoti M., Signorini L., et al - Risk factors and clinical characteristics associated with hospitalization for community-acquired bacterial pneumonia in HIV-the presence of positive patients according to the presence of liver cirrhosis. *Infection* 2009; 37:334-9
35. Masur H. -*Management of Opportunistic Infectious Associated with Human Immunodeficiency Virus* in: Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed, 2005; 1679-1707
36. Migliori G.B., Eker B., Richardson M.D., et al- A retrospectiv TBNET assessment of linezolid safety, tolerability and efficacy in multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J*, 2009; 34: 387-93.

38. Reitz M.S., Gallo R.C.- *Human Immunodeficiency Viruses*-in Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed, 2010; 2323-36
40. Sax P.E.- *Pulmonary Manifestations of Human Immunodeficiency Virus Infection* –in Mandell, Douglas and Benett's- Principles and Practice of Infectious Diseases-7 th ed; 2010: 1727-36
43. Sterling T.R., Pham P.A., Chaisson R.E.- HIV infection-Related Tuberculosis: clinical manifestations and treatment, *Clin Inf Dis*, 2010; 50 (3): 223-30
45. van de Laar M.J., Likatavicius G., Stengaard A.R., Donoghoe M.C.- HIV/AIDS surveillance in Europe: update 2007- *Euro Surveill*, 2008;50: 11-13
46. Van Rie A., Westreich D., Sanne I.- Tuberculosis in patients receiving antiretroviral treatment: incidence, risk factors and prevention strategies- *JAIDS*, 2011;56(4):349-55
47. Vidya C. Shankar- Clinical criteria can predict TB co-Infection among HIV patients, *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13: 47-53
48. Vignesh R., Shankar E.M. , Kailapuri G. et al -Urinary Infections due to multi-drug-resistant *Escherichia coli* among persons with HIV disease at a Tertiary AIDS Care Centre in South India. *Nephron Clin Pract* 2008;110: 55-57
49. Waikhom K..D., Devi K.S.- Emergence of multidrug resistant bacterial infection in HIV/AIDS cases. *The Health*. 2012; 3(2): 49-52
50. Wells C.D., Cegielski J.P., Nelson L.J. et al- HIV infection and multidrug-resistant tuberculosis: the perfect storm. *J Inf Dis*, 2007; 196 (1): 86-107
51. World Health Organization- Global Tuberculosis Control: epidemiology, strategy, financing: WHOReport2010, Geneva, ulhttp://www.who.int/tb/publication/global\_report/2009/en/index.html [accesat 11/02/2011]

