

TRIPLA INFECȚIE HIV, HEPATITĂ C, TUBERCULOZĂ – O ADEVĂRATĂ EPIDEMIE LA UTILIZATORII DE DROGURI INJECTABILE

Triple infection (HIV, C hepatitis and tuberculosis) – a real epidemic in intravenous drug users

Cristiana Oprea^{1,2}, Irina Ianache¹, Roxana Rădoi¹, Simona Erșcoiu^{1,2},
Olimpia Nicolaescu¹, Manuela Nica¹, Grațiela Tardei¹, Camelia Ionescu¹,
Simona Ruta^{2,3}, Petre Calistru^{1,2}, Emanoil Ceaușu^{1,2}

¹Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș”, București

²UMF „Carol Davila”, București

³Institutul de Virusologie „Ștefan Nicolau”, București

REZUMAT

Introducere. În ultimii ani se observă o creștere alarmantă a numărului de cazuri noi de infecție HIV, hepatită și tuberculoză la utilizatorii de droguri injectabile (UDI).

Scopul acestui studiu a fost evaluarea prevalenței și analizarea caracteristicilor clinico-epidemiologice ale UDI diagnosticați cu triplă infecție: HIV, hepatită C și tuberculoză.

Material și metode. Studiu prospectiv realizat la UDI diagnosticați cu HIV, VHC și tuberculoză în Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș”, București în perioada ianuarie 2009 – aprilie 2014.

Rezultate. Din cei 134 de UDI diagnosticați cu triplă infecție HIV, VHC și tuberculoză, majoritatea erau de sex masculin (84,8%), din mediu urban (89,5%), cu vârsta medie 30 de ani (15-56 ani), cu nivel de educație scăzut (86,5%) și fără ocupație (80%). Valoarea medie a limfocitelor CD4+ a fost de 173 cel/mm³ (2-1988). Markerii serologici pentru VHB au fost prezenți la 12 pacienți (8,9%), iar anticorpii anti VHD au fost identificați în 2 cazuri (1,5%). Culturile pentru M. tuberculosis au fost pozitive la 64 de pacienți (47,7%), iar 4 dintre ei (2,9%) au prezentat forme rezistente de tuberculoză (2 MDR și 2XDR). Tuberculoza diseminată și/sau extrapulmonară a fost diagnosticată în 51 de cazuri (38%). Rata mortalității a fost de 11,1%, mai crescută la pacienții cu tuberculoză diseminată și imunodepresie severă.

Concluzii. Incidența tuberculozei la toxicomanii co-infecțaiți HIV/VHC a fost crescută și a prezentat o tendință ascendentă în ultimii ani. Majoritatea UDI cu HIV și tuberculoză au fost tineri, de sex masculin, cu nivel de educație scăzut și fără ocupație. Tuberculoza a fost mai frecventă la UDI cu imunodepresie severă. Mortalitatea a fost ridicată mai ales la cei cu tuberculoză diseminată/extrapulmonară.

În România, UDI reprezintă o categorie importantă de pacienți cu risc crescut de transmitere a infecției HIV, a hepatitelor virale și a tuberculozei, dificil de controlat din cauza comportamentului lor la risc. Consolidarea metodelor de prevenire a transmiterii virusurilor HIV și HCV, în special la pacienții din grupele de risc, este obligatorie.

Cuvinte cheie: utilizatori de droguri injectabile, HIV, VHC, tuberculoză

ABSTRACT

Background. In the last years we observed an alarming increase in the number of newly diagnosed HIV infected intravenous drug users (IDUs) co-infected with hepatitis viruses or with severe bacterial infections.

The aim of our study was to assess the prevalence, the demographic and clinical characteristics and the outcome of IDUs diagnosed with HIV, C hepatitis and tuberculosis (TB).

Methods. Prospective study on HIV infected IDUs with HCV and TB admitted at „Victor Babes” Clinical Hospital between January 2009 – April 2014.

Results. Out of 134 IDUs, diagnosed with HIV, HCV and tuberculosis the majority were males (84.4%), from urban areas (89.5%), unemployed (80%), with low education level (86.5%) and a mean age at diagnosis of 30 years (range 15-56). The mean CD4 cell count was 173/mm³ (range 2-1988). Serological markers for HBV were found in 12 patients (8.9%) and for HDV in 2 (1.5%). Mycobacterium tuberculosis cultures were positive in 64 (47.7%) patients and 4 (2.9%) had multidrug resistant TB (2 MDR and 2 XDR). Disseminated

Adresă de corespondență:

Dr. Cristiana Oprea, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș”, Șos. Mihai Bravu nr. 281, sector 3, București
E-mail: crisoprea2512@yahoo.com

and/or extra-pulmonary TB was diagnosed in 51 patients (38%). The mortality rate was 11.1%, higher in patients with disseminated TB and severe immunosuppression.

Conclusions. The incidence of TB in HIV/HCV co-infected IDUs was high with an ascendant trend in the last years. Most of IDUs with HIV/HCV and TB were young males, with a low education level and unemployed. TB infection was more frequent in patients with severe immunosuppression, and the mortality rate was higher in IDUs with disseminated and/or extra-pulmonary disease. In Romania, IDUs are important candidates for acquiring and transmitting HIV infection, viral hepatitis and TB, being difficult to control due to their high risk behaviors. Strengthening of HIV/HCV transmission prevention strategies, particularly in identified risk groups, is mandatory.

Keywords: intravenous drug users, HIV, C hepatitis, tuberculosis

INTRODUCERE

Tuberculoza și infecția cu Virusul Imunodeficienței Umene (HIV) reprezintă, la nivel global, o problemă de sănătate publică, cu numeroase interacțiuni: virusul HIV suprimă sistemul imun, crescând vulnerabilitatea gazdelor față de tuberculoză, iar infecția cu *Mycobacterium tuberculosis* poate accelera imunodepresia produsă de HIV. Pacienții seropozitivi HIV infectați cu *M. tuberculosis* prezintă un risc de 10 ori mai mare de a dezvolta tuberculoză, comparativ cu cei neinfecțați HIV (1), iar probabilitatea de reactivare a unei infecții latente crește de aproximativ 20 de ori. Riscul anual de tuberculoză activă la pacienții cu infecție HIV coinfectați cu *M. tuberculosis* este de 5-10% pe an, față de 5-10% pe toată durata vieții pentru cei neinfecțați. Tuberculoza reprezintă cea mai frecventă infecție oportunistă și o importantă cauză de deces la pacienții infectați HIV, în special în țările în curs de dezvoltare (2). Conform datelor publicate de CNLAS la sfârșitul anului 2013, tuberculoza este și în România cea mai frecventă infecție oportunistă asociată infecției HIV (3).

România este considerată țara cu endemicitate crescută pentru tuberculoză. Conform Raportului European de Monitorizare a Tuberculozei din 2012, în perioada 2006-2010, morbiditatea s-a menținut constant la valori foarte ridicate, ce au fost peste media europeană, oscilând în jurul valorii de 100/100.000 locuitori (4). Conform Raportului European de Monitorizare a Tuberculozei din 2014, în 2012, în România s-a înregistrat un număr total 18.197 de cazuri de tuberculoză (85,2 la 100.000 de locuitori), din care 76,3% sunt cazuri noi, ce nu au primit tratament anterior (5). Au fost raportate aproximativ 232 cazuri (2,3%) de co-infecție HIV/tuberculoză (6) și 530 de cazuri de tuberculoză MDR, din care 32 au fost XDR (5).

Diagnosticul de tuberculoză la pacienții cu imunodepresie severă constituie o adevărată provocare pentru cadrele medicale din cauza aspectului de multe ori atipic al bolii (7). La pacienții cu infecție

HIV rata recidivelor de tuberculoză este mai mare, atât prin reactivare endogenă, cât și prin reinfecție exogenă, crescând astfel riscul de transmitere a infecției cu *M. tuberculosis* în populația generală.

La nivel global se estimează că ar exista aproximativ 2 miliarde de oameni cu tuberculoză latentă (8), în timp ce aproximativ 35,3 milioane de persoane sunt infectate HIV, din care 70% trăiesc în Africa sub-sahariană (9). Anual se înregistrează aproximativ 8,7 milioane cazuri noi de tuberculoză și 2,5 milioane de cazuri noi de infecție HIV (8,9). Un sfert din decesele provocate de tuberculoză se înregistrează la bolnavii cu infecție HIV, în timp ce aproape o cincime din decesele pacienților infectați cu HIV sunt cauzate de tuberculoză. Totuși, modelul epidemiologic variază considerabil de la țară la țară, unele state prezentând un real progres în ceea ce privește eforturile de eliminare a bolii, în timp ce în alte regiuni încă se înregistrează rate ale incidenței extrem de crescute. La nivel global, eforturile de combatere a bolii sunt focalizate pe tuberculoză – MDR, respectiv rezistența extinsă (XDR), co-infecția cu HIV și concentrația crescută a cazurilor în grupurile cu comportament la risc (10). Conform unui raport al ECDC din 2010, majoritatea cazurilor de co-infecție HIV-TB (85,6%) din Europa au fost raportate din regiunea estică a continentului, unde procentul pacienților infectați HIV diagnosticați cu tuberculoză a crescut de la 3,4% în 2008 la 5,5% în 2010, însumând un total de 16.000 de cazuri. Această creștere a numărului de cazuri de co-infecție HIV-TB impune o strânsă colaborare între programele naționale de luptă anti-TB și anti-HIV (11).

Pe plan internațional, se estimează că ar exista aproximativ 15,9 milioane de utilizatori de droguri injectabile, din care aproape 80% trăiesc în țările în curs de dezvoltare (12). Prevalența constant crescută a consumului de droguri pe cale parenterală reprezintă un motiv de îngrijorare pentru sistemele de sănătate publică, din cauza strânsei corelații care există între injectarea drogurilor și transmiterea virusului HIV, în principal din cauza utilizării de seringi nesterile (13). Printre regiunile cu incidență

crescută a infecției HIV la utilizatorii de droguri injectabile se numără Europa de Est, Asia Centrală și Asia de Est și Sud-Est (14). Administrarea pe cale parenterală a drogurilor reprezintă și un important factor de risc pentru transmiterea virusurilor hepatice, în special a virusului hepatitic C (VHC). La nivel global se estimează că din totalul populației ce consumă droguri pe cale parenterală, în medie 3 milioane sunt infectați cu HIV, în timp ce aproape 10 milioane au anticorpi anti-VHC (15). În Europa de Est, prevalența HIV la toxicomani este de aproximativ 40% (16), iar a VHC este de aproximativ 60% (17). În plus, studii recente au arătat o prevalență crescută a genotipurilor VHC de tip non-1b față de populația generală, UDI prezentând mai frecvent genotipurile: 1a, 3 și 4 (18)

La acești pacienți apar dificultăți în stabilirea diagnosticului și inițierea tratamentului anti-tuberculos, din cauza manifestării paucisimptomatice a bolii, accesibilității reduse la serviciile de sănătate sau a conștientizării reduse a simptomelor, pacienții fiind sub influența drogurilor utilizate (19,20).

În Europa Centrală și de Vest transmiterea HIV printre toxicomani se realizează într-o proporție mai scăzută, dar România și Grecia au raportat în 2011 adevărate epidemii care în prezent sunt încă în plină desfășurare (21).

Dacă la începutul anilor '90 majoritatea cazurilor de infecție HIV din țara noastră proveneau din cohorta de copii infectați pe cale parenterală în primii ani de viață (între anii 1987-1990), în ultima perioadă s-a observat o creștere alarmantă a numărului de cazuri noi de pacienți seropozitivi HIV ce fac parte din rândul utilizatorilor de droguri injectabile. Dacă în 2007, incidența acestor cazuri era sub 10%, în 2013 aproximativ 50% dintre cazurile noi de infecție HIV sunt cu transmitere prin droguri injectabile (22). Numai în București numărul toxicomanilor a crescut de la 17.387 în 2008 (23), la 19.625 în 2011 (24), la nivel național existând relativ puține informații referitoare la numărul real al acestor pacienți (23). În prezent, epidemia HIV-SIDA din România urmează tendința generală din Europa – cu incidența în creștere a cazurilor depistate la categoriile populaționale cu risc crescut: UDI și homosexuali (22). Prevalența bolilor infecțioase asociate consumului de droguri indică valori crescute atât pentru virusul HIV, cât și pentru virusurile hepatice (B și C), cu valori care se mențin peste media europeană (25), mulți dintre ei prezentând și infecții bacteriene severe.

Aceeași tendință de creștere accelerată a numărului UDI seropozitivi HIV a fost observată și în cazul pacienților internați în Spitalul „Dr. Victor Babeș”, din București. Astfel, din totalul cazurilor

noi de infecție HIV diagnosticate în perioada 2009-2013, proporția pacienților UDI a crescut alarmant, de la aproximativ 3,3% în 2009, la peste 50% în 2012 și 2013 (40).

În perioada 2009-2013, în spitalul nostru au fost depistate aproximativ 1.150 de cazuri noi de infecție HIV, dintre care 392 au asociat tuberculoză. Din cei 457 IDU depistați cu infecție HIV, 126 au fost diagnosticați și cu tuberculoză. Incidența tuberculozei în această categorie a fost 27,5%. Proporția tuberculozei în rândul UDI a crescut de la 0% în 2009, la 30,2% în 2013 (40).

Analizând comparativ datele înregistrate la pacienții din spitalul nostru cu raportările europene (HIV/AIDS Surveillance Report in Europe 2011), se observă că în perioada 2011-2012, atât în Europa, cât și în Spitalul „Dr. Victor Babeș” din București, principalele modalități de transmitere a virusului HIV au fost calea heterosexuale și cea parenterală, cu diferența că în România procentul a fost mai crescut pentru UDI (52%) și s-a înregistrat un procent mai ridicat la pacienții homosexuali (12%) (26,27).

Plecând de la toate aceste observații obiective acestui studiu a fost de a evalua prevalența și a analiza caracteristicile clinico-epidemiologice a UDI diagnosticați cu triplă infecție HIV, hepatită C și tuberculoză.

MATERIAL ȘI METODE

Am realizat un studiu prospectiv pe 134 de utilizatori de droguri injectabile (UDI), diagnosticați și tratați pentru infecție HIV, hepatită cronică cu virus C și tuberculoză în Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș”, București, în perioada ianuarie 2009 – aprilie 2014.

Lotul de studiu a fost analizat din punct de vedere al caracteristicilor socio-demografice (vârstă, sex, mediul de proveniență, nivelul de educație, ocupație), al consumului de droguri (tipul de drog utilizat, vârsta la momentul debutului, durata consumului) și al factorilor de risc asociați transmiterii virusului HIV (antecedente de detenție, relații sexuale neprotejate).

Diagnosticul de tuberculoză s-a stabilit corelând tabloul clinic al pacienților cu aspectul radiologic și rezultatul examenelor bacteriologice (frotiu Ziehl-Neelsen din spută/LCR, culturi din spută/sânge/LCR, examen histopatologic din biopsii ganglionare). Evaluarea statusului imunologic al pacienților s-a efectuat prin flowcitometrie cu CD45-FITC/CD8-PE/CD3 – PerCP/CD4-APC, Becton Dickinson, iar viremia HIV prin teste CobasAmpliprep/Cobas

TaqMan HIV Quantitative Test, cu limită de detecție 20 copii/ml. Depistarea markerilor de infecție cu VHB și VHC s-a efectuat prin teste de chemiluminiscență (Architect I 1000).

REZULTATE

Din cei 134 UDI cu infecție HIV, VHC și tuberculoză evaluați, majoritatea erau de sex masculin (106, 84,8%), cu vârsta medie de 30 de ani (cu limite între 16-56 de ani), din mediul urban (120, 89,5%), cu nivel de educație scăzut (116, 86,5%) și fără ocupație (107, 80%). Un număr de 17 UDI (12,5%) au recunoscut antecedente de detenție. Valoarea medie a numărului de limfocite TCD4+ a fost de 173 cel/mm³, cu variații în intervalul 2-1988 cel/mm³, evidențiind un grad de imunodepresie severă și implicat un risc crescut de a achiziționa infecții bacteriene grave. Valorile limfocitelor TCD4+ în lotul de studiu sunt reprezentate în Figura 1.

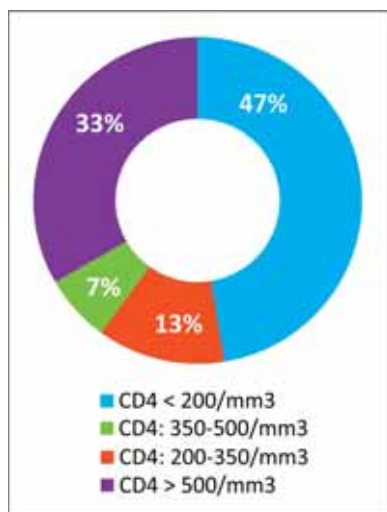


FIGURA 1. Valoarea limfocitelor TCD4+/mm³ la momentul diagnosticului tuberculozei

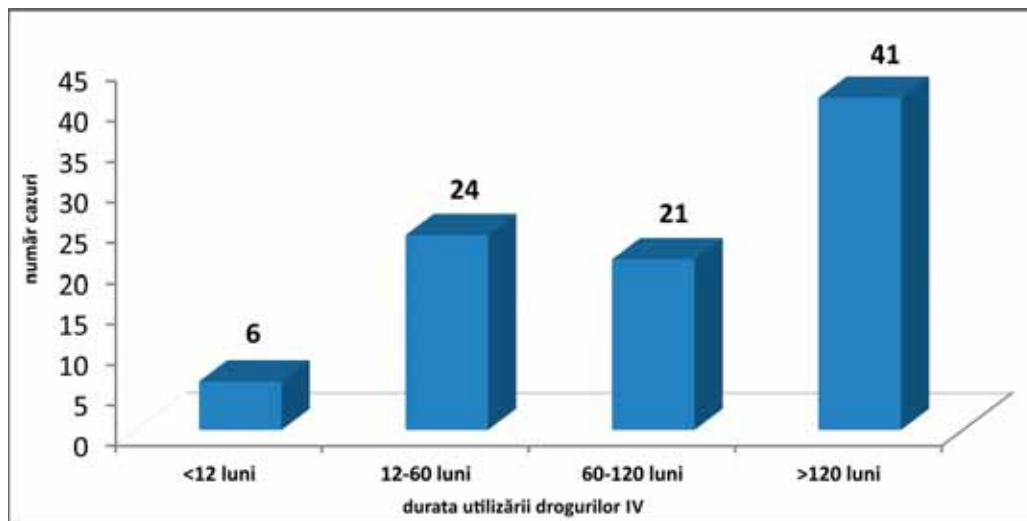


FIGURA 2. Distribuția UDI în funcție de durata consumului de droguri

Aproape jumătate dintre subiecții studiului (64) au fost diagnosticați cu boala HIV avansată având un număr de limfocite T CD4 sub 200/mm³, iar 80 (59,7%) au fost diagnosticați tardiv ca „late-presenters”, cu o valoare a limfocitelor TCD4+ sub 350 cel/mm³. Totuși, un număr semnificativ de pacienți 45 (33,6%) au dezvoltat infecția cu *M. tuberculosis* la un status imunologic bun (Tabelul 1).

TABELUL 1. Proporția de pacienți cu prezentare târzie și cu boala HIV avansată

T CD4 +/mm ³	n(%)
Late presenters – CD4 <350/mm ³	80 (59,7)
Boala HIV avansată- CD4 < 200/mm ³	64 (47,7)
CD4>500 cel/mm ³	45 (33,6)

În ceea ce privește consumul de droguri, vârsta medie la momentul inițierii administrării acestora pe cale injectabilă a fost de 20 de ani, cu limite între 5 și 50 de ani. Au fost 39 de pacienți care nu au putut declara vârsta debutului, dar cei mai mulți (56, 41,7%) s-au încadrat în grupa de vârstă 15-25 de ani (Tabelul 2).

TABELUL 2. Distribuția pe grupe de vârstă la debutul consumului de droguri injectabile

Vârstă (ani)	< 15 ani	15-25 ani	25-40 ani	> 40 ani
n (%)	14 (10,4)	56 (41,7)	23 (17,1)	2 (1,4)

Durata medie a consumului de droguri pe cale intravenoasă a fost de 7 ani (cu limite între 3 și 216 luni). În funcție de durata medie a consumului, subiecții studiului au fost clasificați în patru categorii: <12 luni, 12-60 luni, 60-120 luni și >120 luni. (Figura 2) Cea mai mare parte a pacienților (41) își injectau drogurile de mai mult de 10 ani, dar au fost și câțiva pacienți (6) ce utilizau droguri injectabile de mai puțin de 1 an.

Un număr de 15 (11,1%) UDI au declarat că au utilizat doar heroină, în timp ce un număr aproape triplu de pacienți (37, 27,6%) și-au injectat doar etnobotanice. Majoritatea pacienților (81, 60,4%) au recunoscut că și-au administrat ambele tipuri de droguri în aceeași perioadă.

În ceea ce privește co-infecția cu virusurile hepatice, toți pacienții studiului nostru au avut serologie pozitivă pentru virusul hepatitic C, 12 (8,9%) au fost depistați cu AgHBs și 2 (1,5%) cu virus Delta (Tabelul 3).

TABELUL 3. Markeri serologici hepatici la UD

Markeri serologici hepatici	n (%)
Ac VHC	134 (100)
Ag HBs	12 (8,9)
Ac VHD	2 (1,5%)

Utilizatorii de droguri injectabile din lotul de studiu au dezvoltat, pe lângă tuberculoză, și alte complicații infecțioase, cele mai frecvente fiind celulita și infecțiile de părți moi, pneumonia, sepsisul și endocardita de valvă tricuspida (Tabelul 4).

TABELUL 4. Complicații infecțioase asociate consumului de droguri injectabile

Infecții asociate consumului de droguri injectabile	n (%)
Celulită și infecții ale țesuturilor moi	16 (11,9)
Pneumonie	16 (11,9)
Sepsis	6 (4,4)
Endocardită de valvă tricuspida	6 (4,4)

Aproape jumătate din pacienți 64 (47,7%) au avut culturi pozitive pentru *M. tuberculosis*. Au fost înregistrate 2 cazuri (2,9%) de TB-MDR și 2 cu TB-XDR. În Figura 4 este prezentat aspectul radiologic la un pacient UDI cu TB MDR.

Majoritatea pacienților au fost diagnosticați cu tuberculoză pulmonară 78 (58,2%); valoarea medie a limfocitelor T CD4+ pentru această categorie fiind de 221 cel/mm³, cu variație în intervalul 5-1.988/mm³, iar mortalitatea a fost de 7,8% (6). Diagnosticul de miliară TB s-a stabilit în 6 cazuri (4,4%) (Figura 5).

Un număr semnificativ de pacienți (51, 38%) au dezvoltat forme extrapulmonare sau diseminate de boală, iar rata mortalității a fost de 11,1%, mult mai ridicată la pacienții cu imunodepresie severă. Tuberculoză extrapulmonară au avut 12 pacienți (8,9%) cu imunodepresie severă (valoarea medie a TCD4 + 55 /mm³, cu limite între 3-459), aceștia având și o mortalitate ridicată (16,6%). Tuberculoza diseminată s-a diagnosticat la 39 de pacienți (29,1%), în această categorie înregistrându-se cel mai sever



FIGURA 4. TB MDR la un pacient IDU (colecția Spitalului „Dr. Victor Babeș“)

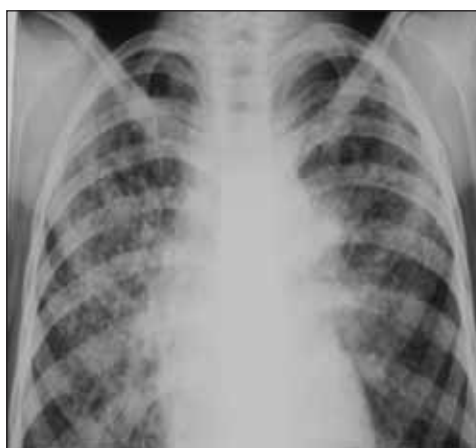


FIGURA 5. Miliară tuberculoasă la un pacient IDU (colecția Spitalului „Dr. Victor Babeș“)

grad de imunodepresie: valoarea medie a limfocitelor T CD4+ 30 cel/mm³ (cu limite 2-1242) și o rată a mortalității de 17,9% (Tabelul 5).

TABELUL 5. Forme clinice de tuberculoză la UDI co-infecțate HIV/VHC

Forma clinică	Nr. pacienți	%	media CD4/mm ³	mortalitate n (%)
TB pulmonară	78	58,2	221	6 (7,8)
TB miliară	6	4,47	347	0 (0)
TB extrapulmonară	12	8,9	55	2 (16,6)
TB diseminată	39	29,1	30	7 (17,9)

În cele 12 cazuri de tuberculoză extrapulmonară, majoritatea au avut localizare la nivel ganglionar (8 pacienți). Au fost 3 pacienți cu meningită tuberculoasă, un caz cu localizare a bolii la nivel osteo-articular și un caz de tuberculoză intestinală.

DISCUȚII

Majoritatea subiecților din studiul nostru au fost tineri, de sex masculin, din mediul urban, cu nivel

scăzut de educație și fără ocupație. Aceste rezultate, similare cu datele publicate în Europa, au variat ușor față de datele raportate de o serie de studii. Astfel, în țări precum Anglia, Franța, Olanda, Spania (28), Italia (29) sau Letonia (30) procentul pacienților de sex masculin a variat între 70-80%, în timp ce în Estonia rezultatele au fost similare studiului nostru: 85% (30). Vârsta medie la momentul diagnosticului tuberculozei, înregistrată la pacienții din studiul de față, a fost de 30 de ani, valori apropiate de rezultatele unui studiu din Europa de Est, regiune cu prevalență ridicată a toxicomanilor (26 ani în Estonia, 28 ani în Letonia) (30).

Printre factorii de risc asociați transmiterii infecției HIV și a tuberculozei la UDI se numără și antecedentele de detenție. Se estimează că riscul de a dezvolta tuberculoză la persoanele aflate în detenție este de aproximativ 23 de ori mai mare decât în populația generală (31). Pacienții din acest studiu au avut antecedente declarate de detenție într-o proporție de 12,7%, în timp ce în studiile publicate la nivel internațional procentul variază de la 9,7% în Italia (28) la peste 80% în Iran (29).

Vârsta medie la momentul debutului injectării drogurilor și durata medie a consumului înregistrate la pacienții din Spitalul „Victor Babeș” din București au fost similare cu datele raportate în alte zone ale Europei: 20 de ani – vârsta inițierii consumului de droguri (32), respectiv o durată a consumului de aproximativ 7 ani (29). Concluzia mai multor articole publicate a fost că riscul UDI cu infecție HIV de a dezvolta tuberculoză crește în paralel cu durata consumului de droguri (33), fapt oarecum confirmat și la pacienții noștri: 30,5% au recunoscut că au utilizat droguri injectabile pe o durată mai mare de 10 ani.

La nivel mondial, opioidele (heroina) reprezintă drogul cel mai des utilizat pe cale parenterală, asociat cu transmiterea virusului HIV și o mortalitate crescută, atât direct prin supradoză, dar și indirect, prin violență și suicid (34). Majoritatea pacienților noștri au recunoscut că își injectau atât heroină, cât și etnobotanice. Spre deosebire de datele din literatură, doar 11,1% au declarat că au utilizat doar heroină, în timp ce un număr aproape triplu (27,6%) au consumat numai etnobotanice. Aceștia sunt probabil foștii mari consumatori de heroină, care odată cu legalizarea etnobotanicelor și apariția așa-ziselor „magazine de visuri” au început să-și injecteze aceste noi substanțe psihostimulate datorită prețului de cost mai scăzut. Drogurile sintetice au cunoscut o expansiune semnificativă pe piața din România, în perioada 2009-2012. În plus, față de drogurile „clasice” (de ex. LSD), au

apărut noi substanțe, cu efecte asemănătoare, cunoscute sub numele de „designer drugs”, „spices” sau substanțe psihostimulante (34,35). Studiile arată că alte droguri injectabile utilizate de toxicomani sunt cocaina, metamfetaminele, ketamina, ecstasy etc. (36), substanțe ce au fost recunoscute și de o parte din pacienții noștri.

Tuberculoza face parte din categoria bolilor infecțioase definerii – SIDA, ce se dezvoltă, conform unor autori, la valori ale CD4 mai ridicate decât alte infecții oportuniste (37,38). Proporția de „late-presenter” din studiul nostru (59,7%) a fost similară cu cea raportată de studii din Italia (63,4%), Spania (55,6%) și Germania (49,5%) (29,41,42).

Din cauza condițiilor nesterile de injectare și a utilizării în comun a acelor/seringilor, utilizatorii de droguri intravenoase prezintă un risc crescut de a achiziționa infecții cu transmitere prin sânge: HIV și mai ales VHC, și implicit de creștere a mortalității și a morbidității. Toți pacienții din lotul nostru au fost co-infecțiați VHC, în timp ce markeri serologici pentru o infecție cronică cu virus B și D au fost prezenți în procente mai mici. Proporția aparent scăzută a infecției cu virus B la UDI din studiul nostru poate fi pusă pe seama insuficienței testării a tuturor markerilor serologici specifici. Alte studii efectuate în București au indicat o prevalență în creștere a infecției cu VHB la toxicomani, de la 6,9% în 2004, la 13,1% în 2010 (23).

Pe fondul imunodepresiei mai mult sau mai puțin severe, utilizatorii de droguri injectabile pot prezenta diferite complicații asociate, cele mai frecvente fiind infecțiile bacteriene de tip endocardite (mai ales de valvă tricuspida), sepsis, pneumonii, celulite și infecții la nivelul țesuturilor moi. Acest tip de infecții au fost descrise și în studiile publicate pe plan internațional (36). Deși majoritatea acestor afecțiuni erau semnalate la UDI și anterior achiziționării virusului HIV, incidența, severitatea și manifestările clinice au fost agravate în prezența coinfecției (39). Alte afecțiuni des întâlnite la toxicomani, ce reprezintă o adevărată provocare pentru sistemul medical, sunt reprezentate de tulburările neuro-psihice, mulți dintre acești bolnavi prezentând tulburări de comportament, depresii sau tulburări de personalitate (36).

Tuberculoza a fost frecvent asociată cu imunodepresie severă, mai ales la UDI cu boală extrapulmonară sau diseminată, valoarea medie a limfocitelor TCD4+ la această categorie de pacienți fiind foarte scăzută.

Conform Raportului European de Monitorizare a Tuberculozei din 2012, în România majoritatea cazurilor de tuberculoză au fost cu localizare la

nivel pulmonar (79%), 14% au avut localizare extrapulmonară și aproximativ 6% din pacienți au prezentat tuberculoză diseminată (4). Rezultatele studiului nostru confirmă această situație, iar valorile sunt apropiate de media statelor membre UE: 71,7% localizare pulmonară, 6,2% tuberculoză diseminată și 21,8% localizare extrapulmonară (4).

La nivel european numărul cazurilor de co-infecție HIV-TB a crescut în ultimii ani, la fel ca și numărul cazurilor de tuberculoză MDR (4), date similare celor din studiul nostru.

CONCLUZII

Incidența tuberculozei la toxicomanii co-infecțate HIV/VHC a fost crescută și a prezentat o tendință ascendentă în ultimii ani.

BIBLIOGRAFIE

1. **Liberato I.R., de Albuquerque M.F., Campelo A.R., et al.** – Characteristics of pulmonary tuberculosis in HIV seropositive and seronegative patients in a Northeastern region of Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2004; 37:46-50
2. **Gieh C., Roy R.B., Knellwolf A.-L.** – The Situation of HIV/M. tuberculosis Co-infection in Europe. *The Open Infectious Diseases Journal* 2011, 5(Suppl 1-/M3):21-35
3. http://www.cnlas.ro/images/doc/rom_31122013.pdf
4. **ECDC** – Surveillance Report: Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2012
5. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2014
6. **ECDC** – Surveillance Report: Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2014
7. **Sterling T.R., Pham P.A., Chaisson R.E.** – HIV infection-related tuberculosis: clinical manifestations and treatment. *Clin Infect Dis* 2010; 50(Suppl. 3):S223-S230
8. **World Health Organization** – Global tuberculosis report 2012. (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75938/1/9789241564502_eng.pdf).
9. **Global report** – UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013 (http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/UNAIDS_Global_Report_2013_en.pdf)
10. **ECDC** – Special Report: Progressing towards TB elimination A follow-up to the Framework Action Plan to Fight Tuberculosis in the European Union; Stockholm; November 2010
11. **ECDC** – Surveillance Report: Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2012
12. **IHRA** – The Global State of Harm Reduction 2010, key issues for broadening the response (report). London UK: International Harm Reduction Association; 2010
13. **Mathers B.M., Degenhardt L., Phillips B., Wiessing L., Hickman M., Strathdee S., et al.** – Global epidemiology of injecting drug use and HIV among people who inject drugs: a systematic review. *Lancet* 2007; 372:1733-1745
14. **International Harm Reduction Development Program** – Harm reduction developments 2008: countries with injection-driven HIV epidemics New York, USA: Open Society Institute; 2008. Figures: Eastern Europe and Central Asia as of 2007 (Russia: 2006); Indonesia and Malaysia, 2010. Geneva: UNAIDS; 2011
15. **MacArthur G.J., van Velzen E., Palmateer N. et al.** – Interventions to prevent HIV and Hepatitis C in people who inject drugs: A review of reviews to assess evidence of effectiveness. *International Journal of Drug Policy* 2014; 25:34-52
16. **Mathers B.M., Degenhardt L., Phillips B. et al.** – Global epidemiology of injecting drug use and HIV among people who inject drugs: A systematic review. *Lancet* 2008; 372:1733-1745
17. **Nelson P.K., Mathers B.M., Cowie B., et al.** – Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: Results of systematic reviews. *The Lancet* 2011; 378:571-583
18. **Sultana C., Vagu C., Temereanca A., Grancea C., Slobozeanu J., Ruta S.** – Hepatitis C virus genotypes in injecting drug users from Romania. *CEJ Med* 2011; 6(5):672-8
19. **Mamani M., Majzoobi M., Torabian S. et al.** – Latent and Active Tuberculosis: Evaluation of Injecting Drug Users. *Iranian Red Crescent Medical Journal* 2013 September; 15(9):775-9
20. **Schlugera N.W., El-Bassel N., Hermosilla S. et al.** – Review Tuberculosis, drug use and HIV infection in Central Asia: An urgent need for attention. *Drug and Alcohol Dependence* 2013; 132S:S32-S36
21. Epidemiological situation of HIV and tuberculosis and most affected populations in the Northern Dimension countries
22. http://www.cnlas.ro/images/doc/spec_chall_HIV_rom.pdf
23. **Oprea C., Ceausu E., Ruta S.** – Ongoing outbreak of multiple blood-borne infections in injecting drug users in Romania. *Public health Volume* 2013; 127(11):1048-1050
24. **ECDC** – Special Report: Progressing towards TB elimination A follow-up to the Framework Action Plan to Fight Tuberculosis in the European Union; Stockholm; November 2010
25. Raportul național privind situația drogurilor, România, 2012
26. **Oprea C., Erșcoiu S., Rădoi R. et al.** – Late presentation in newly diagnosed HIV infected patients in a Romanian Regional center PE 21/34. *EACS* 2013; Bruxelles
27. HIV/AIDS Surveillance Report in Europe 2011
28. **Pimpin L., Drumright L.N., Kruijshaar M.E. et al.** – Tuberculosis and HIV co-infection in European Union and European Economic Area countries. *Eur Respir J* 2011; 38:1382-1392
29. **Girardi E., Palmieri F., Angeletti C. et al.** – Clinical Study: Impact of Previous ART and of ART Initiation on Outcome of HIV-Associated Tuberculosis. *Clinical and Developmental Immunology Volume* 2012; Article ID 931325:10.1155/2012/931325
30. **Rüütela K., Karnite A., Talue A. et al.** – Prevalence of IGRA-positivity and risk factors for tuberculosis among injecting drug users in Estonia and Latvia. *International Journal of Drug Policy* 2014; 25:175-178
31. **Getahun, Haileyesus, Gunnenberg, Sculier, Delphine, Verster, Annette, Raviglione, Mario** – Tuberculosis and HIV in people who inject drugs: evidence for action for tuberculosis, HIV, prison and harm reduction services. *Current Opinion in HIV&AIDS* July 2012; 7(4):345-353
32. **Mamani M., Majzoobi M., Torabian S. et al.** – Latent and Active Tuberculosis: Evaluation of Injecting Drug Users. *Iranian Red Crescent Medical Journal* 2013 September; 15(9):775-9

33. **Deiss R.G., Rodwell T.C., Garfein R.S.** – Tuberculosis and Illicit Drug Use: Review and update. *Clin Infect Dis*. 2009; 48(1):72-82
34. **Degenhardt L., Whiteford H.A. et al.** – Global burden of disease attributable to illicit drug use and dependence: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2013 Nov 9; 382(9904):1564-74
35. The evaluation of the National anti-drug strategy 2005-2012 Report Romania CEE/CIS
36. **Frederick L. Altice, MD** – Special consideration and clinical management of HIV infected Drug Users
37. **Sonnenberg P., Glynn J.R., Fielding K., et al.** – How soon after infection with HIV does the risk of tuberculosis start to increase? A retrospective cohort study in South African gold miners. *J Infect Dis* 2005; 191:150-158
38. **Patel N.R., Swan K., Li X., et al.** – Tuberculosis-mediated apoptosis in alveolar macrophages from HIV positive persons: potential role of IL-10 and BCL-3. *J Leukoc Bio* 2009; 86:53-60
39. **Bruce R.D., Altice F.L.** – Clinical care of the HIV-infected drug user. *Infect Dis Clin North Am* 2007 Mar; 21(1):149-79
40. **Oprea C., Ianache I., Rădoi R. et al.** – Alarming increase in HIV infection, hepatitis and tuberculosis, Oral presentation, 9th Cajal Symposium, May 2014
41. **De Ollala P.G. et al.** – Epidemiological characteristics and predictors of late presentation of HIV infection in Barcelona 2001-2009. *AIDS Res Ther* 2011
42. **Zoufaly A. et al.** – Late presentation for HIV diagnosis and care in Germany 2001-2010. *HIV Med* 2012