

EVALUAREA PRIN METODE NONINVAZIVE A FIBROZEI HEPATICE LA PACIENȚII CU COINFEȚIE VHC-HIV UTILIZATORI DE DROGURI PE CALE INTRAVENOASĂ

*Noninvasive assesment of liver fibrosis in patients with HIV/HCV
coinfection and intravenous drug use*

Ștefan Lazăr^{1,2}, Daniel Chiriță¹, Cristiana Oprea^{1,2}, Loredana Drăghici¹,
Dana Obretin¹, Nicoleta Tudor¹, Emanoil Ceaușu^{1,2}

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

²Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, București

REZUMAT

Introducere. Coinfecția cu virusul hepatitic C și virusul imunodeficienței umane (HIV) apărută la utilizatorii de droguri pe cale intravenoasă (UDI) constituie în prezent o problemă de sănătate publică importantă din cauza numărului mare al acestor pacienți și a dificultăților de diagnostic, monitorizare și tratament.

Obiectiv. Evaluarea evoluției fibrozei hepatice la două loturi de pacienți UDI, unul cu coinfecție VHC-HIV, celălalt cu monoinfecție VHC (UDI-VHC).

Material și metode. Studiu prospectiv pe 109 pacienți UDI cu hepatită cronică cu virus C din care 70 prezentau și coinfecție cu HIV, aflați în monitorizare la Spitalului Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș“, București. S-au utilizat metode de analiză noninvasivă a fibrozei hepatice folosind elastografia hepatică (Fibroscan), scoruri biochimice (TGO/TGP, APRI, FIB 4, FORNS, LOK, KING, GUCI, HALT-C, HUI index, BARD). Analiza statistică s-a efectuat prin metode univariate și multivariate, utilizând softul SPSS Statistics v 20. Nivelurile de semnificație statistică luate în considerație au fost $p < 0,2$ și $p < 0,05$.

Rezultate. Lotul de 109 pacienți a fost împărțit în două subloturi, pacienții UDI/VHC-HIV (în număr de 70) fiind comparat cu UDI-VHC (39 de pacienți). Au fost studiate caracteristicile socio-demografice, stadiul de fibroză hepatică, vechimea infecției hepatice, ordinea infectării cu VHC și statusul imunologic. Majoritatea pacienților UDI/VHC-HIV au fost tineri, cu media vârstelor de 32,7 ani, de sex masculin (66%), cu statut socio-profesional precar (53, adică 73,7%), toți foști sau actuali consumatori de substanțe noi cu proprietăți psihoactive (etnobotanice). Progresia fibrozei hepatice a fost mai mare la lotul UDI/VHC-HIV (25% fibroză semnificativă și ciroză) comparativ cu cei din sublotul UDI-VHC (17% fibroză semnificativă și ciroză). În urma analizei statistice inferențiale s-a generat un algoritm de predicție a trecerii din stadii incipiente în stadii avansate ale fibrozei hepatice la pacienții cu coinfecție VHC-HIV.

Concluzii. Coinfecția VHC-HIV s-a corelat cu o evoluție mai rapidă spre grade de fibroză hepatică avansată, în special la pacienții cu imunodepresie.

Cuvine cheie: coinfecție VHC-HIV, utilizatori de droguri intravenoase, elastografie hepatică, scor de fibroză hepatică

ABSTRACT

Introduction. Coinfection of the hepatic C virus with the human immunodeficiency virus (HIV) in intravenous drug users (UDI) represents an important public health problem because of the big and increasing number of patients and the diagnostic, monitoring and treatment related challenges.

Objective. To assess the hepatic fibrosis evolution within two groups of UDI patients, one having the VHC-HIV coinfection and the other monoinfected with VHC.

Materials and methods. Retrospective study on 109 UDI patients with chronic hepatitis C virus, out of which 70 had also HIV infection, followed-up at “Dr. Victor Babeș” Clinical Hospital for Infectious and Tropical Diseases, Bucharest. The hepatic fibrosis was analysed with non-invasive methods (Fibroscan and biochemical scores). Statistical analysis was performed using SPSS Statistics v 20 as well as multi-varied statistical techniques of analysis.

Results. Patients were divided into two subgroups, one with IDU-HCV-HIV that was compared with mono-infected VHC-IDU. We studied socio-demographic characteristics stage of liver fibrosis, duration of hepatic infection, timing of HCV infection and the immunological status. Most IDU-HCV-HIV were young males with poor socio-professional status, all former or current intravenous users of drugs with new psychoactive properties. IDU-HCV-IDU had a higher liver fibrosis progression compared to UDI-HCV. Using inferential statistical analysis in patients with HCV-HIV coinfection we created a predictive algorithm of transition from the early to advanced stages of liver fibrosis.

Conclusions. HCV-HIV coinfection in IDU was correlated with a more rapid progression to advanced liver fibrosis, especially in patients with immunodepression.

Keywords: HCV-HIV coinfection, intravenous drug users, liver fibrosis scores, liver elastography

INTRODUCERE

Infecțiile cu virusul hepatitei C (VHC) și virusul imunodeficienței umane (HIV) constituie probleme de sănătate publică grave în patologia umană, ambele virusuri având prevalențe semnificative. Se estimează că în lume aproximativ 185 de milioane de oameni au infecții cu VHC, 33-35 de milioane infecții cu HIV și între 5 și 10 milioane prezintă coinfecție HIV-VHC (1). Majoritatea coinfecțiilor VHC-HIV apar la utilizatorii de droguri intravenoase (UDI), prevalență VHC la bolnavii HIV care recunosc această cale de transmitere variind între 83-97,5% (2,3,4).

Introducerea terapiei antivirale înalt active (HAART) a determinat creșterea semnificativă a ratei de supraviețuire a pacienților cu infecție HIV. La pacienții cu infecție HIV, în special la cei cu coinfecție VHC-HIV, mortalitatea prin stadii finale de boală hepatică a devenit a doua cauză de deces (5,6,7). În acest context, monitorizarea evoluției fibrozei hepatice la pacienții cu coinfecție HIV-VHC capătă o importanță deosebită. Deși puncția-biopsie hepatică rămâne încă „standardul de aur”, datorită multiplelor dificultăți legate de efectuarea acesteia, în ultima vreme s-au impus mai multe metode non-invasive de determinare a fibrozei la pacienții cu infecții cu virusuri hepatice (8,9). În prezent, în monitorizarea evoluției fibrozei hepatice sunt din ce în ce mai mult utilizate elastografia hepatică tranzitorie (Fibroscan, Echosens Paris) sau diverse scoruri obținute prin algoritmi matematici utilizând rezultate ale analizelor sangvine.

OBIECTIVELE LUCRĂRII

Evaluarea caracteristicilor demografice, clinico-biologice (bazale) și a progresiei fibrozei hepatice la pacienții IDU coinfectați VHC-HIV prin comparație cu un lot-martor de IDU monoinfectați VHC.

Stabilirea unei ecuații de progresie a fibrozei hepatice la pacienții coinfectați VHC-HIV.

MATERIAL ȘI METODĂ

S-a realizat un studiu prospectiv pe un număr de 109 pacienți UDI-VHC din care 70 erau coinfectați HIV. Studiul a fost realizat în perioada 2013- 2014, în Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș” pe baza înregistrărilor medicale.

Colectarea datelor s-a făcut din foile de observație, fișe de monitorizare a pacienților cu HIV și VHC și sistemul informatic al spitalului.

Criteriile de includere în studiu au fost: pacienți cu istoric UDI, prezența anticorpilor anti-VHC și/ sau ARN-VHC și minim o măsurătoare a fibrozei hepatice prin elastografie tranzitorie (Fibroscan). Criteriile de excludere au fost: coinfecțiile multiple (cu virusul hepatitic B sau B+D) și pacienții coinfectați VHC-HIV, sau VHC care au recunoscut alte căi de transmitere cu excepția celei prin droguri injectabile.

Lotul de studiu a fost analizat urmărind mai multe criterii:

1. Caracteristicile socio-demografice, comportamentale și fizice bazale: vârstă, sex, mediu de proveniență, nivel de educație, statut social, condiții de viață, ocupație, consum de alcool, indice de masă corporală (BMI);

2. Tipul principal de droguri utilizat: heroină, SNPP (etnobotanice);

3. Evaluare hematologică, imunologică și virusologică. S-au analizat valorile hemogramei, TGP, TGO, bilirubină totală, colesterol, GGT, INR, electroforeza proteinelor serice. S-au comparat valorile mediane ale acestor determinări pe parcursul perioadei de monitorizare cu ultima determinare din momentul efectuării elastogramei hepatice. Viremiile VHC s-au efectuat utilizând Cobas Ampliprep/ Cobas Taqman (CAP/CTM, Roche) luându-se în calcul valorile logaritmice. La pacienții cu coin-

fecție VHC-HIV s-au evaluat prin flow-citometria (FACS Calibur, Becton Dickinson) numărului de limfocite CD4/mm³, CD8/mm³, raportul CD4/CD8, luându-se în considerare valoarea mediană și ultima valoare determinată la momentul evaluării fibrozei hepatice.

4. Toți pacienții au efectuat minim o determinare a fibrozei hepatice prin elastografie hepatică tranzitorie (Vibration-Controlled Transient Elastography VCTE™), toate determinările fiind efectuate cu același dispozitiv Ecosens Fibroscan 402 (10). Valorile obținute în kilo-Pascali au fost legate de valorile de cut-off recomandate de producător și corelate cu scorurile de fibroză corespunzătoare clasificării METAVIR. Am luat în considerare 3 categorii de fibroză hepatică:

- F0-F1 (fibroză ne semnificativă): 3,5-7 KPa
- F2-F3 (fibroză semnificativă): 7,1-14,4 KPa
- F4 (ciroză hepatică): 14,5-75 KPa

5. S-au folosit scoruri (indexuri) de fibroză sau de predicție a progresiei spre ciroză: TGO/TGP,

APRI, FIB4, GUCI, LOK, HALT-C, KING, FORNS, HUI INDEX și BARD (8,14). Toate acestea sunt scoruri consacrate și au fost dezvoltate pentru urmărirea evoluției în hepatitele cronice prin metode noninvazive.

6. Pentru analiza statistică a datelor s-a folosit **IBM SPSS Statistics v 20**. Testele utilizate pentru valorile numerice au fost **t-test** și **ANOVA**, iar pentru datele categoricale s-au folosit teste non-parametrice **chi-pătrat** și **Kruskal-Wallis**. Nivelul de semnificație statistică luat în considerație a fost $p < 0,2$ și $p < 0,05$ pentru niveluri de încredere de 80%, respectiv 95%.

REZULTATE

Lotul studiat de 109 pacienți a fost împărțit în două subloturi: 70 de pacienți coinfectați VHC-HIV și 39 de pacienți mono infectați VHC.

La acești pacienți s-a efectuat elastografie hepatică tranzitorie (Fibroscan) în intervalul 2013-2014.

TABELUL 1. Caracteristici socio-demografice, de comportament și fizice bazale în funcție de stadiul fibrozei hepatice

N = 109	F0-F1 N = 67	F2-F3 N = 37	F4 N = 5	p-value
Statusul de infecție				0,450
– mono infectați VHC	22 (32,8)	14 (37,8)	3 (60,0)	
– coinfectați VHC-HIV	45 (67,1)	23 (62,1)	2 (40,0)	
Vârsta (media, CI 95%)	31,0 (29,13-2,84)	33,8 (30,74-6,88)	40,4 (22,29-58,51)	0,030
Sex masculin (n, %)	47 (70,1)	22 (59,5)	4 (80,0)	0,442
Medii de proveniență (urban/rural) (n, %)	U = 54 (49,5%) R = 13 (11,9%)	U = 29 (26,6%) R = 8 (7,3%)	U = 3 (2,7%) R = 2 (1,8%)	0,550
Educație (n, %)				0,577
– neșcolarizat	12 (17,9)	4 (75,7)	0 (0,0)	
– gimnaziu/liceu	48 (71,6)	28 (75,7)	5 (100)	
– studii superioare	7 (10,4)	5 (13,5)	0 (0,0)	
Statut social (n, %)				0,321
– fără ocupație	36 (53,7)	15 (17,7)	1 (20,0)	
– student/salariat	21 (31,3)	12 (32,4)	3 (60,0)	
– pensionar	10 (14,9)	10 (27,0)	1 (20,0)	
Condiții de viață (4 grupe)	-	-	-	0,430
Vechimea infecției HIV				0,014
1990-1999	3 (6,7)	5 (21,7)	1 (50)	
2000-2004	5 (11,1)	3 (13,0)	0 (0,0)	
2005-2009	1 (2,2)	2 (8,7)	1 (50,0)	
2010-2014	36 (80,0)	13 (56,5)	0 (0,0)	
Ani de infecție HIV (doar grup coinfectați) (medie +/-DS)	6,84 (5,71)	9,95 (8,23)	7(-)	0,213
Ani de infecție cu VHC (medie +/- DS)	5,43 (3,7)	5,71 (4,38)	2,75 (2,87)	0,364
Consum de heroină (n, %)	52 (77,6)	23 (62,2)	3 (60,0)	0,208
Consum de SNPP (n, %)	37 (55,2)	12 (32,4)	0 (0,0)	0,010
Consum de alcool (n, %)	35 (53,0)	18 (54,5)	2 (40,0)	0,831
Indice de masă corporală (media, +/- DS)	22,07 (2,92)	22,37 (2,9)	25,84 (5,71)	0,033

În cazul pacienților monoinfecțai, 22 (56,4%) au avut o fibroză nesemnificativă, în timp ce în lotul celor coinfectați această s-a întâlnit la 45 de pacienți (64,3%). Fibroză semnificativă au avut 14 (35,9%) pacienți monoinfecțai față de 23 (32,9%) în lotul celor coinfectați, iar ciroza a apărut la 7,7% față de 2,9% (3 versus 2 pacienți).

Nu au existat diferențe statistic semnificative în ceea ce privește vârsta medie în cele două subloturi, majoritari fiind bărbați (66,9%) din mediul urban (78,9%). În privința consumul de alcool nu au existat diferențe statistic semnificative între cele două grupuri, aproximativ 50% recunoscând acest obicei. Nu am evidențiat diferențe statistice în ceea ce privește indicii de masă corporală (BMI), medianele ambelor loturi situându-se în jurul valorii de 22,5 kg/m². În privința educației s-au găsit diferențe statistic semnificative ($p=0,011$), pacienții din grupul VHC-HIV având un nivel de instrucție mai scăzut. De asemenea, semnificație statistică ($p=0,038$) au avut și diferențele în ceea ce privește condițiile de viață, fiind mai precare în lotul celor coinfectați. Din analiza efectuată, lotul celor monoinfecțai VHC au declarat consum exclusiv de heroină, în timp ce în lotul VHC-HIV doar 55,7% au recunoscut aceasta, însă toți au avut perioade de consum de SNPP.

Cele două subloturi au fost comparate și în funcție de stadiul de fibroză hepatică întâlnit (Tabelul 1). Au fost găsite valori statistic semnificative pentru vârstă, vechimea infecției HIV și consumul de SNPP. Restul parametrilor studiați nu au avut semnificație statistică.

Deși nu am găsit diferențe statistic semnificative (în stadiile inițiale de fibroză), s-a constatat o pondere mai mare a unor grade avansate de fibroză în lotul pacienților coinfectați VHC-HIV.

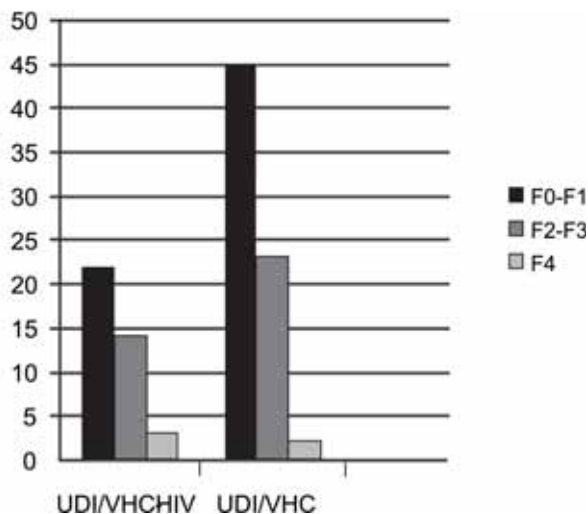


FIGURA 1

Am realizat analiza distribuției fibrozei hepatice în funcție de ordinea de achiziție a celor două virusuri la sublotul pacienților coinfectați VHC- HIV.

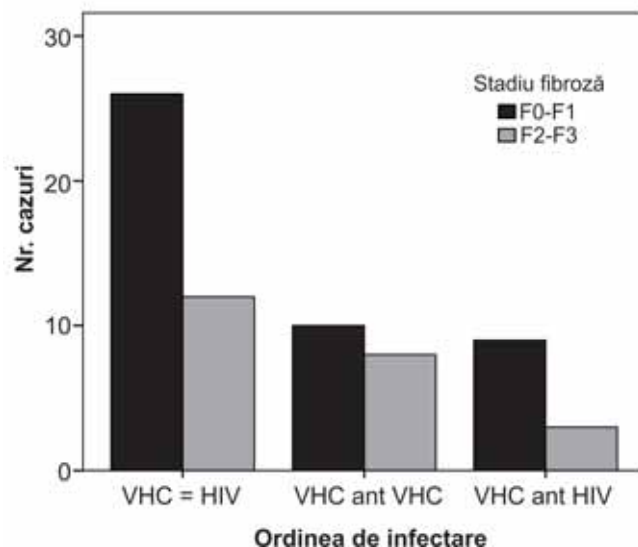


FIGURA 2. Stadiile fibrozei hepatice în funcție de ordinea de infectare

Legendă: VHC=HIV: infecție concomitentă;
HIV ant HCV: infecție cu HIV anterioară infecției cu VHC;
VHC ant HIV: infecția cu VHC anterioară infecției cu HIV.

S-a observat că la pacienții coinfectați simultan predomină fibroza hepatică nesemnificativă (explicabil prin vechimea redusă a infecțiilor), în timp ce o frecvență mai mare a fibrozelor semnificative s-a constatat la cei cu infecție HIV anterioară HCV (Fig. 2).

A fost analizată și distribuția nivelurilor de fibroză hepatică în funcție de ordinea de achiziție a celor două virusuri, comparând cele două subloturi în funcție de vechimea infecțiilor. Nu am găsit pattern-uri diferite între stadiile de fibroză în analiza subloturilor în funcție de ordinea de infectare și vechimea infecției folosind ca referențial sublotul pacienților monoinfecțai VHC.

S-a constatat că în cazul sublotului UDI/VHC-HIV, în majoritatea cazurilor, infecția VHC a fost achiziționată în mai puțin de 6 ani față de momentul evaluării (Fig. 3). La acești pacienți cu infecție VHC de dată relativ recentă, rata fibrozei hepatice avansate este evident mai mare decât în cazul sublotului UDI-VHC. Astfel, fibroză F2-F3 apare cu frecvență maximă la pacienții cu infecție de 4-6 ani, în timp ce la pacienții monoinfecțai VHC frecvența maximă apare la 7-10 ani de la momentul infectării. Aceste date se corelează cu datele din literatură (6).

S-a realizat o stratificare a fibrozei hepatice a pacienților din sublotul UDI/VHC-HIV în funcție de valoarea numărului de limfocite CD4. Pacienții

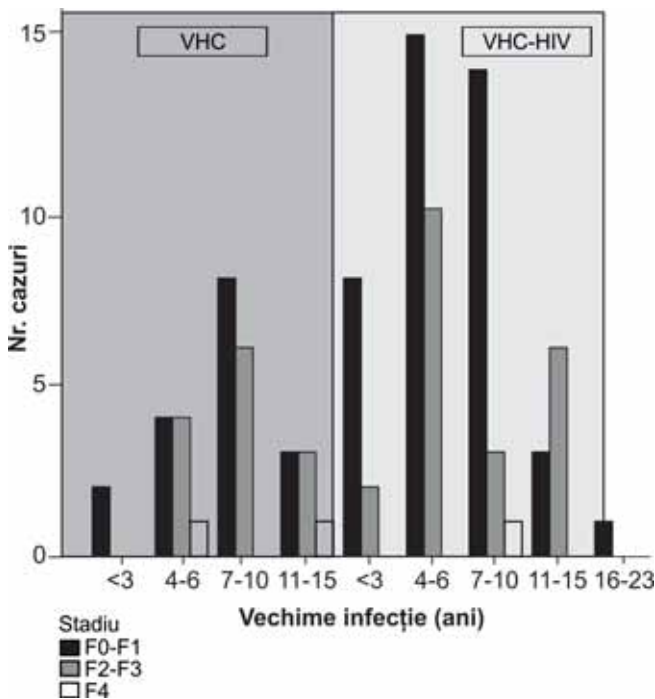


FIGURA 3. Stadiul fibrozei hepatice în funcție de vechimea infecției VHC

cu infecție HIV au fost împărțiți în trei grupe în funcție de valoarea CD4+, fiecare din acestea fiind comparată cu distribuția fibrozei la sublotul UDI/VHC. Din graficul de mai jos s-au constatat următoarele aspecte:

– La pacienții cu infecție HIV cu un număr de limfocite CD4+ peste 250/mm³ se observă un pat-

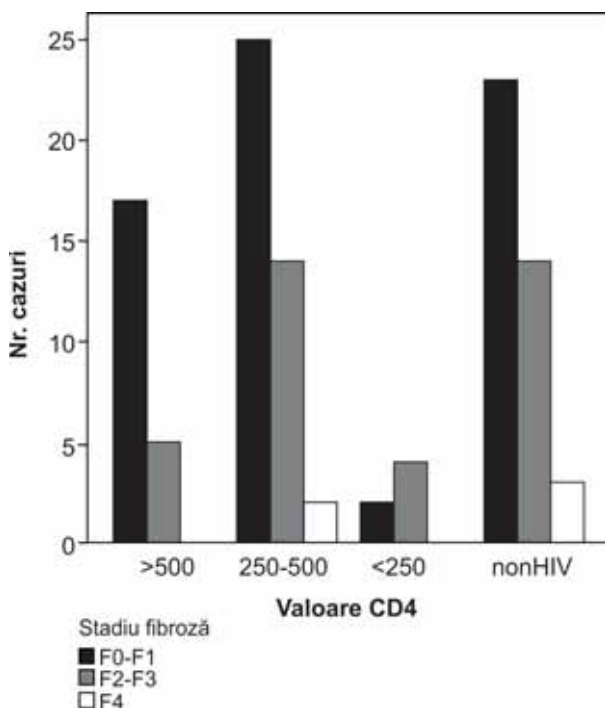


FIGURA 4. Distribuția stadiului de fibroză în funcție de valoarea CD4

tern similar cu al pacienților fără infecție HIV, în timp ce la cei cu imunodepresie severă majoritatea au prezentat fibroză hepatică semnificativă.

– La pacienții cu infecție HIV, analiza influenței tratamentului antiretroviral (TARV) asupra progresiei fibrozei hepatice nu a evidențiat diferențe statistice semnificative ($p=0,461$) (Tabelul 3).

TABELUL 3. Distribuția fibrozei hepatice în funcție de TARV

Tratament	Stadiul fibrozei hepatice			Total
	F0-F1	F2-F3	F4	
TARV	25	13	2	40
Fără TARV	20	10	0	30
Total	45	23	2	70

Din Tabelul 4 reiese că au avut un grad semnificativ de predicție ($p<0,05$) valorile TGO, GGT, TGO/TGP, iar dintre scorurile de fibroză studiate toate, cu excepția indexului HUI, au prezentat semnificație statistică.

Pe bază variabilelor statistice semnificative s-a realizat analiza logistică multivariată în vederea generării unui algoritm matematic cu valoare predictivă având la bază numai metode noninvasive de evaluare a fibrozei hepatice.

În urma analizei logistice multivariate (Tabelul 5), au avut semnificație statistică valoarea mediană a TGO, scorul FIB4 (ambele aflate în concordanță cu datele din literatură) (11) și valoarea denumită de noi CD4 interval (care discriminează nivelurile CD4+ prin împărțirea în două categorii: sub și peste 350 limfocite/mm³, rezultând de aici un coeficient (-2,133) care va intra în ecuația finală. În construcția acestuia am folosit variabilele ale căror coeficienți au avut semnificație statistică la $p<0,05$ pentru 95% și $p<0,2$ pentru 80% nivel de încredere.

Astfel, am selectat TGO, FIB4, CD4 interval (<350, >350) ca predictorii independenți ai trecerii din stadiul de fibroză nesemnificativă spre stadii semnificative.

Forma logaritmică a ecuației în cazul pacienților coinfectați VHC-HIV:

Logit (fibroză hepatică) = $-3,276 + 0,036 \cdot \text{TGO median} + 4,263 \cdot \text{FIB4} - 2,133$, care transformată în formă liniară este:

$$P(F2-F3) = \frac{\exp(-3276 + 0,036 \times \text{TGO median} + 4,263 \times \text{FIB4} - 2,133)}{1 + \exp(-3276 + 0,036 \times \text{TGO median} + 4,263 \times \text{FIB4} - 2,133)}$$

În ecuația de mai sus, P (F2-F3) reprezintă probabilitatea de trecere din stadiul nesemnificativ de fibroză (F0-F1) într-un stadiu semnificativ (F2-F3).

Tabelul 4. Analiza univariată a rezultatelor de laborator și a scorurilor noninvazive față de stadiile de fibroză hepatică

Variabilă	Valoare p	Variabilă	Valoare p	Variabilă	Valoare p	Variabilă	Valoare p
Leucocite	0,165	Colesterol	0,274	TGO/TGP	<0,001*	HALT-C	<0,001*
Limfocite	1,000	GGT	0,004*	APRI	0,027*	LOG ODDS (logit)	0,873
Trombocite	0,176	Albumină	0,579	FIB4	<0,001*	HUI INDEX	0,750
TGP	0,581	Alfa 2 globulină	0,468	GUCI	<0,002	FORNS	0,002*
TGO	0,012*	Beta globulină	0,437	LOK	<0,001*	BARD	0,004*
Bil-T	0,746	Gamma globulină	0,108	Log10 ARN VHC	0,817	CD4(<350, >350)	0,052*

* semnificativ statistic la $p < 0,05$

TABELUL 5. Analiza multivariată pentru selectarea variabilelor independente asociate cu stadiul de fibroză (F2-F3)

Variabile	Coeficienți	Valoare p
Vârsta (ani)	.000	0,996
Vechimea infecției HIV (ani)	-.028	0,736
Vechimea infecției VHC (ani)	.131	0,248
SNPP	-.497	0,689
BMI (kg/m ²)	-.006	0,972
TGO U/L (mediană)	.036	0,078
GGT U/L (mediană)	.004	0,793
APRI	-.806	0,936
FIB4	4,263	0,051
GUCI	-4,578	0,700
LOK	4,305	0,594
HALTC	-.027	0,582
KING	.015	0,948
CD4 interval	-2,133	0,040
Constantă	-3,276	0,549

Exemplificarea ecuației pe 2 cazuri:

1. La un pacient cu o valoare a limfocitelor CD4+ peste 350/mm³, cu TGO=38 U/L și FIB4=0,61, probabilitatea de a trece din stadiul F0-F1 în stadiul F2-F3 este de 47%.

2. La un pacient cu valoarea limfocitelor CD4+ peste 350/mm³, cu TGO = 24 U/L și FIB4=0,43, probabilitatea de a trece din stadiul F0-F1 în stadiul F2-F3 este de 13%.

DISCUȚII

Comparând cele două subloturi, am constatat în cazul pacienților cu coinfecție VHC-HIV un nivel de educație mai scăzut și condiții de viață mai precare. De asemenea, pacienții care prezentau infecție HIV au afirmat în antecedente consum de SNPP, spre deosebire de pacienții monoinfecțiați VHC la care consumul de heroină a fost primordial.

Pornind de la premisa că infecțiile cu ambele virusuri sunt de dată recentă (majoritatea contactate după anul 2010), proporția pacienților cu fibroză nesemnificativă a fost predominantă în lotul studiat. Cu toate acestea, am observat o tendință de trecere spre stadii mai avansate ale fibrozei hepatice mai precoce la pacienții cu infecție HIV (4-6 ani versus

7-10 ani), rezultate care corespund cu datele din literatură (6).

În sublotul cu coinfecție VHC-HIV, scăderea imunității celulare pare a avea o influență asupra creșterii gradului de fibroză hepatică, fapt concordant cu datele din literatură (11).

Comparând cele două subloturi după ordinea de achiziție a celor două virusuri la pacienții VHC-HIV, nu am constatat că acest lucru a influențat gradul de progresie spre stadii semnificative de fibroză hepatică. Această analiză a fost extinsă și asupra vechimii infecțiilor observându-se pattern-uri asemănătoare.

Prin analiza univariată a scorurilor de fibroză hepatică s-a găsit o bună concordanță între acestea și valorile fibrozei obținute prin elastografie hepatică, cele mai puternic predictivă fiind TGO/TGP, FIB4, KING, HALT-C și LOK. Acest aspect a fost independent de prezența infecției HIV.

Prin analiză de regresie logistică s-au selectat elemente cu valoare de predictor independenți: TGO, FIB4, CD4+ interval.

Prin utilizarea unor teste de laborator coroborate cu scoruri de fibroză hepatică și valori obținute prin elastografie am generat un algoritm de predicție a evoluției bolii hepatice de la stadii incipiente către stadii semnificative în cazul pacienților cu coinfecție VHC-HIV.

Deși studiul aduce un grad de noutate prin coroborarea mai multor parametri noninvazivi în predicția evoluției fibrozei hepatice la pacienții UDI/VHC-HIV, din cauza lotului mic de pacienți și a istoriei naturale relativ scurte a coinfecției apreciem că ar fi utilă verificarea și îmbunătățirea acestor rezultate în studii viitoare.

CONCLUZII

Studiind cele două loturi am constatat că prezența infecției HIV asociate cu VHC poate fi corelată cu o evoluție mai precoce spre o fibroză hepatică mai avansată, în special la pacienții cu imunitate scăzută.

În ultimii ani, coinfecția VHC-HIV a devenit o problemă de sănătate publică, în special odată cu

apariția consumatorilor de SNPP. La acești pacienți, care alături de condiții precare de viață asociază patologiile multiple (tulburări neurocognitive importante, adicție severă, frecvență crescută a infecțiilor asociate injectării drogurilor) și o aderență scăzută la tratament, un prognostic rezervat pe termen mediu și lung este previzibil.

La pacienții cu coinfecție HIV-HCV se poate realiza o monitorizare eficientă a evoluției fibrozei

hepatice utilizând tehnicile noninvazive (elastografie și scoruri de fibroză hepatică). Prin utilizarea acestora vom putea realiza o mai bună predicție a trecerii spre stadii de boală severă hepatică. Aceste metode pot reprezenta un instrument util la îndemâna clinicianului pentru decizia terapeutică.

BIBLIOGRAFIE

1. F.H. Wolff, S.C. Fuchs, N.T. Barcellos, et al. Risk factors for hepatitis C virus infection in individuals infected with the HIV. *Dig. Liver Dis.*, 40 (2008), pp. 460–467
2. Sherman K.E., Rouster S.D., Chung R.T. et al. Hepatitis C Virus prevalence among patients infected with Human Immunodeficiency Virus: a cross-sectional analysis of the US adult AIDS Clinical Trials Group., *Rajcic N. Clin Infect Dis.* 2002; 34(6):831
3. A. de Vos, J. van der Helm, M. Prins, M. Kretzschmar. Determinants of persistent spread of HIV in HCV-infected populations of injecting drug users. *Epidemics*, 4 (2012), pp. 57–672.
4. C.A. Oprea, S.M. Erscoiu, R. Radoi, et al. Late presentation in newly diagnosed HIV infected patients in a Romanian regional center. 14th *European AIDS Conference*, Oct 2013.
5. Staples C.T. Jr, Rimland D., Dudas D. Hepatitis C in the HIV (human immunodeficiency virus) Atlanta V.A. (Veterans Affairs Medical Center) Cohort Study (HAVACS): the effect of coinfection on survival. *Clin Infect Dis.* 1999; 29(1):150.
6. Benhamou Y., Bochet M., Di Martino V. et. al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group., *Hepatology.* 1999; 30(4):1054.
7. Weber R., Sabin C.A., Friis-Møller N. et. al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study., *Arch Intern Med.* 2006; 166(15):1632.
8. Hadi Parsian, Maryam Alizadeh, Yousef Yahyapour. Clinical application of non-invasive markers of fibrosis. *Practical Management of Chronic Viral Hepatitis, Liver Fibrosis.* 2014
9. Sebastiani G., Alberti A. Noninvasive fibrosis biomarkers reduce but not substitute the need for liver biopsy. *World J Gastroenterol* 2006; 12(23):3682-3694.
10. <http://www.echosenscorporate.com/en/fibroscanr-402.html>
11. Sterling R.K., Lissen E., Clumeck N., et.al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. APRICOT Clinical Investigators. *Hepatology.* 2006 Jun; 43(6):1317-25.
12. Benhamou Y., Bochet M., Di Martino V. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. *Hepatology.* 1999; 30(4):1054.
13. Jennifer Y. Chen, Eoin R. Feeney, Raymond T. Chung: HCV and HIV coinfection: mechanisms and management. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 11, 362-371 (2014)
14. www.chb-lfc.com