

**UNIVERSITATEA “OVIDIUS” DIN CONSTANȚA
ȘCOALA DOCTORALĂ DE MEDICINĂ
DOMENIUL DE DOCTORAT – MEDICINĂ**

**CONSIDERAȚII EPIDEMIOLOGICE ASUPRA
INFECȚIEI CU HIV ÎN JUDEȚUL CONSTANȚA**

**TEZĂ DE DOCTORAT
REZUMAT**

**Conducător de doctorat
Prof. Univ. Dr. Sorin Rugină**

**Student-doctorand
Dr. Iulia Gabriela Șerban**

CONSTANȚA, 2013

CUPRINS LUCRARE

LISTĂ DE ABREVIERI.....	pg. 3
INTRODUCERE.....	pg. 6
PARTEA GENERALĂ.....	pg. 7
1. VIRUSOLOGIA INFECȚIEI HIV – SIDA. Generalități.	pg. 7
1.1. Clasificare retrovirusuri. Structură.	pg. 7
1.2. Genom viral. Organizare genetică. Variabilitate genetică HIV. Proteine constitutive.....	pg. 7
1.3. Diversitatea virusului HIV. Clasificare. Originea HIV –1. Sursele diversității.....	pg. 8
2. ETIOPATOGENIA INFECȚIEI HIV – SIDA.....	pg. 10
2.1. Ciclul de înmulțire HIV în celula gazdă.	pg. 11
2.2. Celulele țintă ale virusurilor HIV.	pg. 11
2.3. Interacțiunea dinamică HIV – sistem imunitar. Procesul epidemiologic al infecției HIV.....	pg. 12
2.4. Infecția acută HIV.....	pg. 12
2.5. Infecția cronică HIV.....	pg. 12
3. SITUAȚIA HIV - SIDA PE GLOB.	pg. 13
Epidemiologia mondială HIV – SIDA. Statistici mondiale. Statistici regionale. 4. PROGRAME DE SUPRAVEGHERE EPIDEMIOLOGICĂ	pg. 31
5. VACCINUL ANTI-SIDA. REALIZĂRI ȘI PERSPECTIVE.....	pg. 32
6. CONSIDERAȚII EPIDEMIOLOGICE ASUPRA INFECȚIEI HIV - SIDA DIN ROMÂNIA.....	pg. 38
PARTEA SPECIALĂ.....	pg. 58
- CONSIDERAȚII GENERALE.....	pg. 58
PARTICULARITĂȚILE COLABORĂRII ȘI PARTENERIATULUI ÎNTR-UN FUNDATIU BAYLOR MAREA NEAGRĂ ȘI CENTRUL REGIONAL HIV-SIDA CONSTANȚA.....	pg. 69
1. STUDIUL I - Contribuții privind caracterizarea epidemiologică retrospectivă a cohorții din județul Constanța.....	pg. 71
1.1. Introducere.....	pg. 71
1.2. Obiective.....	pg. 72
1.3. Materiale și metode.....	pg. 72
1.4. Rezultate.....	pg. 73
1.5. Discuții.....	pg. 81
1.6. Concluzii de etapă.....	pg. 85
2. STUDIUL II - Contribuții privind descrierea epidemiologică prospectivă a evoluției infecției HIV în județul Constanța (perioada 2008 – 2012).....	pg. 87
1.1. Introducere.....	pg. 87
1.2. Obiective.....	pg. 87
1.3. Materiale și metode.....	pg. 87
1.4. Rezultate.....	pg. 88
1.5. Discuții.....	pg. 112
1.6. Concluzii de etapă.....	pg. 114
3. STUDIUL III - Contribuții privind descrierea epidemiologică prospectivă reactualizată a evoluției infecției HIV în județul Constanța pe parcursul a 6 luni de urmărire (ianuarie – 30 iunie 2013).....	pg. 116
1.1. Introducere.....	pg. 116
1.2. Obiective.....	pg. 116
1.3. Materiale și metode.....	pg. 117
1.4. Rezultate.....	pg. 117
1.5. Discuții.....	pg. 129
1.6. Concluzii de etapă.....	pg. 133
4. CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PROPRII.....	pg. 135
4.1. Concluzii 4.2. Contribuții proprii	
5. CONCLUZII GENERALE ȘI PERSPECTIVE.....	pg. 136
6. BIBLIOGRAFIA.....	pg. 137
7. ANEXA I – REZUMAT.....	pg. 142

CUPRINS REZUMAT

INTRODUCERE.....	4
STADIUL CUNOAȘTERII.....	4
MATERIAL ȘI METODĂ.....	7
REZULTATE ȘI DISCUȚII.....	12
CONCLUZII.....	22
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ.....	24

CUVINTE CHEIE

infecția HIV-SIDA
considerații epidemiologice
istoria naturală
județul Constanța

INTRODUCERE

Epidemia globală HIV-SIDA este una dintre cele mai mari provocări actuale, un nou tip de situație de urgență la nivel mondial, o amenințare fără precedent pentru dezvoltarea umană, care necesită o acțiune și o responsabilizare îndelungate. [2004 Report on the global AIDS epidemic, Preface, Kofi A. Annan, http://data.unaids.org/GlobalReports/Bangkok2004/Unaidsbangkokpress/gar2004html/GAR2004_01_en.htm#ToPage]

În multe părți ale lumii, HIV-SIDA este considerată fatală. Prin utilizarea terapiei antiretrovirale a devenit o boală cronică, tranziție ce necesită ajustări speciale, mai ales pentru copii și adolescenți. [HIV Curriculum for the Health Professional, Kristin L. Close, Andrea K. Rigamonti, Psychosocial Aspects of HIV/AIDS: Children & Adolescents, p.296, http://aidsdatahub.org/dmdocuments/Psychosocial_Aspects_of_HIVAIDS_Children_&_Adolescents.pdf.pdf]

Tendința epidemiologică de evoluție a infecției HIV-SIDA reprezintă un subiect de mare interes pentru comunitatea științifică internațională în prezent.

Impactul descoperirii cazurilor la nivelul anului 1990, cu o creștere explozivă a numărului de confirmați, fără a se putea aprofunda din punct de vedere epidemiologic fenomenul, precum și lipsa unor explicații veridice asupra apariției, dezvoltării și evoluției ulterioare a fenomenului epidemiologic au determinat alegerea temei.

Mi-am propus organizarea cazuisticii existente într-o bază de date, care să reprezinte premiza unor demersuri ulterioare de elucidare a procesului epidemiologic.

Am urmărit factorii care au favorizat diseminarea infecției, neputându-se preciza care au fost sursele.

STADIUL CUNOAȘTERII

HIV - SIDA a fost prima dată recunoscută în România în 1985. [1] Înainte de 1 Decembrie 1989 un număr de 10 cazuri SIDA au fost raportate la OMS. În perioada iunie – decembrie 1989 au fost descoperite seropozitive un număr de probe de sânge recoltate de la copiii spitalizați. Din ianuarie 1990 au crescut raportările unui număr mare de cazuri SIDA la copii. Ministerul Sănătății, cu suportul experților OMS, epidemiologilor CDC și ONG-urilor internaționale, a implementat un Plan de Acțiune pe Termen Scurt. Factorii care au contribuit la epidemia HIV din România:

- situația socială, economică și politică anterioară a determinat creșterea numărului de copii malnutriți și abandonați;
- publicul general nu a fost informat asupra existenței SIDA în România și informația disponibilă privitor la căile de transmitere HIV sau asupra modurilor ce pot fi utilizate pentru protecția împotriva infecției era redusă, contracepția era total interzisă;

- sângele pentru transfuzii nu a fost sistematic testat pentru HIV, nu existau echipamente de laborator pentru testarea sângelui în cele 43 centre de transfuzie din țară;

- indicații variate de transfuzie, cu microtransfuzii de sânge netestat sau plasmă a copiilor bolnavi sau malnutriți;

- o lipsă severă de stocuri medicale, medicamente, echipamente de injectare, inadecvata sterilizare sau practicile de dezinfecție incorecte au determinat răspândirea infecției HIV la copii;

- utilizarea generalizată a terapiilor injectabile, larg răspândite, ca urmare a reducerii tratamentului per os;

- igiena generală în spitale și orfelinate era deficitară din cauza lipsei sistematice a dezinfectantelor;

- insuficiența numărului de asistenți medicali și pregătirea lor precară;

- absența implicării serviciilor de asistență socială sau de educație pentru sănătate;

- practicile de tipul sexului comercial, MSM și utilizarea drogurilor, nepermițând cunoașterea răspândirii infecției HIV în rândul acestei populații;

- supravegherea cazurilor SIDA a debutat în aprilie 1990 prin introducerea sistemului de supraveghere sentinelă HIV, screeningul sângelui în toată țara s-a efectuat din octombrie 1990, testarea anonimă voluntară, screeningul tuturor copiilor instituționalizați s-a impus din 1990 și al femeilor gravide din județele din estul țării s-a efectuat în același an;

După 1 ianuarie 1990, cu suportul OMS, în România a fost implementat Programul Național SIDA și un sistem național de supraveghere epidemiologică HIV-SIDA a devenit activ. La 31 mai 1991 un număr de 1436 cazuri SIDA erau raportate în România (6,2 cazuri la 100.000 locuitori). Din cazurile totale raportate, 80,2% au fost diagnosticate după ianuarie 1990. Un număr semnificativ de cazuri a fost înregistrat în estul și sudul țării. Județul Constanța a raportat 36,8% din numărul total de cazuri.

Analizând factorii de risc se pot descrie 2 modele epidemiologice prezumtive:

- Constanța - vârful curbei infectării copiilor este în 1988, cazuri documentate cu infectare prin transfuzii, este suspectată secundar polispitalizării izbucnirea în unitățile medicale;

- România (fără Constanța) – vârful curbei infectării copiilor este în 1989, transmitere în principal prin utilizarea incorectă a acelor și seringilor, nu este documentată infecția prin transfuzii de sânge. [1]

Incidența injecțiilor multiple la copiii cu SIDA născuți după 1 ianuarie 1990 a scăzut de 75,2 ori. Incidența polispitalizărilor pentru copiii cu SIDA născuți după 1 ianuarie 1990 a scăzut de 5,8 ori. Incidența transfuziilor la copiii cu SIDA născuți după 1 ianuarie 1990 a scăzut de 2,4 ori. [2]

Descrierea în 1992 a profilului epidemiologic și clinic a 650 cazuri pediatrie SIDA, cu vârste cuprinse între 2 luni și 5 ani, identificate în județul Constanța, arată că echipamentul insuficient sterilizat în mod clar poate fi considerat responsabil pentru izbucnirea și răspândirea HIV. Principala cale de transmitere a fost transfuzia de sânge. [3]

Pentru a evalua în 1994 manifestările neurologice la copiii HIV infectați a fost revăzută retrospectiv cohorta celor 600 copii HIV-SIDA din Constanța, cu vârste între 2 luni și 7 ani. S-au utilizat: studiul clinic, examenul neurologic, circumferința craniană, testul Denver, examenul LCR, CT.

Manifestările neurologice au fost: encefalopatie progresivă 15%, encefalopatie staționară 40%, scizurite 40%, meningoencefalită TB (8 cazuri), meningită bacteriană sau fungică, meningită acută aseptică. Examen LCR: limfocitoză, pleocitoză, creșterea proteinelor, antigen HIV1 detectat (core) și anticorpi specifici anti HIV1. CT sau postmortem: atrofie cerebrală, microcefalie. Manifestările SNC exprimate în cadrul infecției HIV–SIDA pediatrice sunt frecvente și heterogene [4]

În perioada 1990 - 1994, un număr de studii au arătat că în România epidemia HIV a cunoscut un model epidemiologic de transmitere diferit de cele descrise în literatura de specialitate, cu următoarele caracteristici: numărul mare de cazuri înregistrate HIV-SIDA sunt copii sub 12 ani (90%), în aria investigată infecția HIV a fost demonstrată la copii peste 5 ani, născuți din mame seronegative și crescuți în orfelinate. Măsurile uzuale de igienă, decontaminare și aseptie, controlul donatorilor de sânge, reducerea transfuziilor și a practicilor medicale parenterale au condus la întreruperea apariției de noi cazuri de infecție HIV [5]

România, țară sud est europeană cu peste 22 milioane locuitori, are peste 50% din copiii și adolescenții infectați HIV din Europa. La 01.09.2004 sunt în viață în Constanța 600 copii sau adolescenți infectați HIV, din care aproximativ 200 sunt orfani sau abandonați și trăiesc în case de tip familial. Principalele dificultăți actuale în județul Constanța sunt: aproximativ 95% dintre copii sau adolescenți au între 16 și 18 ani, își încep viața sexuală, iar informația cu privire la infectarea HIV în România și educația sexuală a tinerilor este la cote joase, pregătirea și posibilitatea tinerilor infectați HIV de a duce o viață independentă este aproape inexistentă, viitorul lor fiind incert, chiar dacă tratamentul antiviral este disponibil. [6]

Un studiu observațional al departamentului de pediatrie din Spitalul Județean Constanța, efectuat pe 153 pacienți HIV infectați, în perioada 1990 – 2002, cu o analiză complexă extinsă până în 2008, cu majoritatea copiilor (144 cazuri; 94,11%) născuți între 1987-1989; din care mulți născuți în 1988 (62,75%) demonstrează modul de transmitere prin transfuzie de sânge netestat și alte practici medicale, injecții cu echipament incorect sterilizat în 32,67% cazuri, respectiv 48,36% cazuri transmitere nosocomială. [7]

România este una dintre țările Europei de Sud-est în care majoritatea infectărilor cu HIV sunt HIV-1.

În Europa de Est sunt disponibile doar câteva studii documentând istoria naturală a infecției cu HIV-1.

CARACTERIZAREA CONTEXTULUI DE DESFĂȘURARE **A CERCETĂRII PERSONALE:**

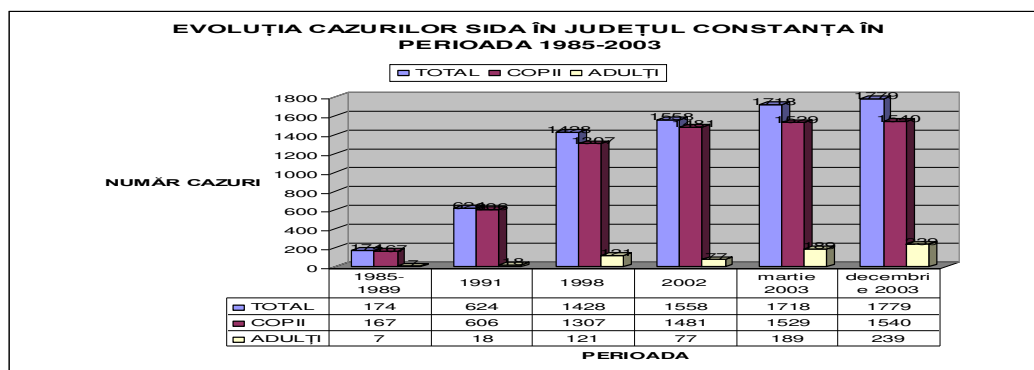
Constanța - oraș cu profil aparte (port, aeroport), turistic

- Industrie (petrochimie–Midia Năvodari), agricultură (IAS – întreprinderi agricole de stat, CAP – cooperative agricole de producție), geopolitic–condițiile anterioare anului 1989

- Venirea populației din alte județe ale țării (Moldova) pentru un loc de muncă (construcții locuințe și litoral, canalul Dunăre Marea Neagră, extinderea portului)
- Populație și profesioni la risc (marinari, aviatori, practicante ale sexului comercial, persoane private de libertate)
- Număr mare de copii internați în secțiile de pediatrie, proveniți din familii neorganizate sau copii abandonati.

Figura 1. Evoluția cazurilor SIDA în județul Constanța în perioada 1985 - 2003

Evoluția cazurilor SIDA în județul Constanța în perioada 1985 – 2003



Se observă curba rapid ascendentă a depistărilor la copii în prima decadă și rata redusă de depistare la adulți în prima decadă cu predominanță absolută a cazurilor la copii și creșterea progresivă, lentă a cazurilor depistate în cea de-a doua decadă, pe seama creșterii numărului de cazuri la adulți.

MATERIAL ȘI METODĂ

MOTIVAȚIE - Lipsa studiilor epidemiologice valide și circulația unor informații neverificate și nesustținute științific au menținut incertitudinea în privința debutului, cauzelor și evoluției epidemiologice în România.

A fost efectuată o analiză a cursului infecției HIV în Constanța pentru perioada 1987-2013. Pacienții au fost investigați prin anchete epidemiologice, examene clinice, paraclinice și imunologice. Pentru analiza statistică s-a folosit Microsoft Excel.

Lucrarea de față are drept scop formularea unor considerații epidemiologice asupra evoluției infecției HIV pe baza unei analize epidemiologice retrospective și prospective a unor loturi determinate de pacienți în județul Constanța.

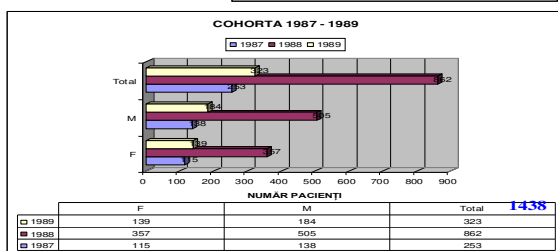
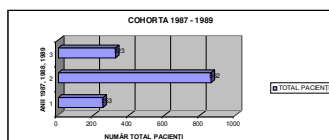
În acest scop am constituit 3 loturi de pacienți, funcție de o serie de criterii, conform tabelelor anexate: pacienți, evoluția infecției, durată de supraviețuire, intervenția terapeutică, cauze de deces, mortalitate.

1. înregistrați în perioada 1987- 1993, care reprezintă preponderent cohorta de copii infectați pe cale nosocomială – incluși în studiul I, retrospectiv
2. înregistrați în perioada 2008 - 2012– incluși în studiul II, prospectiv
3. înregistrați în perioada ianuarie - iunie 2013– incluși în studiul III, prospectiv, care își propune crearea unei alte modalități de urmărire din perspectiva investigării epidemiologice riguroase, pentru a dezvolta, impune, implementa măsuri necesare optimizării prevenției ulterioare.

Figura 2. Loturile de pacienți

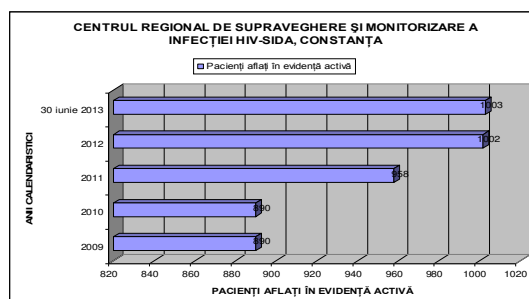
LOTUL A

**COHORTA
1987 - 1989**



Analiză epidemiologică retrospectivă	Caracteristicile cohorței 1987-1990
VÂRSTĂ	TÂNĂRĂ: COPII 3 – 5 ani
GEN	MASCULIN
STRUCTURĂ	- asemănătoare cu datele la nivel național.

LOTUL B (2008 - 2013) conține 2 segmente: cohorta pacienților infectați în 1987-1989 (supraviețuitori de lungă durată) și pacienții infectați pe celelalte căi (heterosexual, IDU, MSM, MTCT)



VÂRSTĂ	ADOLESCENȚI ADULȚI
GEN	MASCULIN

Primul studiu prezintă contribuții privind caracterizarea epidemiologică retrospectivă a cohorței din județul Constanța prezentată în baza de date arhivată în perioada 1987– 1993.

Al doilea studiu prezintă contribuții privind descrierea epidemiologică prospectivă a evoluției infecției HIV în județul Constanța pe parcursul perioadei 2008–2012.

Al treilea studiu prezintă contribuții privind descrierea epidemiologică prospectivă reactualizată a evoluției infecției HIV în județul Constanța pe parcursul perioadei ianuarie–30 iunie 2013.

Sunt formulate considerații epidemiologice privind studiul comparativ al evoluției cohorței pe parcursul diverselor perioade cronologice.

STUDII	STUDIUL I	STUDIUL II	STUDIUL III
TITLUL	CONTRIBUȚII PRIVIND CARACTERIZAREA EPIDEMIOLOGICĂ <u>RETROSPECTIVĂ</u> A COHORTEI DIN JUDEȚUL CONSTANȚA, PERIOADA 1987 - 1993	CONTRIBUȚII PRIVIND DESCRIEREA EPIDEMIOLOGICĂ <u>PROSPECTIVĂ</u> A EVOLUȚIEI INFECȚIEI HIV ÎN JUDEȚUL CONSTANȚA ÎN PERIOADA 2008-2012	CONTRIBUȚII PRIVIND DESCRIEREA EPIDEMIOLOGICĂ <u>PROSPECTIVĂ</u> A EVOLUȚIEI INFECȚIEI HIV ÎN JUDEȚUL CONSTANȚA - PERIOADA IANUARIE – 30 Iunie 2013
PERIOADA	1987-1993	2008 - 2012	IANUARIE - 30 Iunie 2013
INVESTIGAȚIA EPIDEMIOLOGICĂ	COHORTA 1987 – 1989 LOTUL A	LOTUL 2008 - 2012 LOTUL B	LOTUL IANUARIE - 30 Iunie 2013
OBIECTIVE A. Obiectiv principal B. Obiective secundare	A. Formularea unor considerații epidemiologice asupra infecției HIV-SIDA în județul Constanța B. 1. Descrierea caracteristicilor epidemiologice ale infecției HIV-SIDA pentru județul Constanța. 2. Conturarea modelului epidemiologic HIV-SIDA loco-regional al perioadei analizate. 3. Ancheta transversală de 1 zi		
MATERIAL ȘI METODĂ	Preluarea bazei de date existente, a registrelor de consultații, evaluarea anchetelor stării de sănătate, date de laborator, foi de observație clinică cu urmărirea multianuală, registrul de evidență al deceselor și registrul de evidență al examenelor anatomopatologice. S-au corelat comparative evoluțiile clinice, intervențiile terapeutice și cauzele de deces.		

Am format 2 cohorte, analizate în 3 studii.

LOTURILE	LOTUL A	LOTUL B
PACIENȚI	COHORTA 1987 – 1989 - parte componentă a cohorței naționale, cea mai numeroasă din Europa la momentul constituirii (1990).	atât proveniți din cohortă cât și nou depistați
EVOLUȚIE	ACUTĂ ȘI SUPRA-ACUTĂ: 1987 - 1993 pacienți cu evoluție naturală a bolii (ISTORIA NATURALĂ)	CRONICĂ: 2008 - 2013 pacienți supuși terapiei ARV de 10-11 ani (2009), aflați în evidență de 12-13 ani (2009)–18 ani (2013)
DURATĂ SUPRAVIEȚUIRE	rată de supraviețuire de 18-24 luni (inițial)	durată de supraviețuire în medie de 10-11 ani
INTERVENȚIE TERAPEUTICĂ	au beneficiat doar de îngrijiri medicale și asistență complexă	pacienți supuși terapiei HAART
CAUZE DE DECES	cauze de deces de tip infecții oportuniste	predominent prin TB sau pneumocistoză, la pacienți poliexperimentați, epuizați imunologic sau la cei neaderenți.
MORTALITATE	ridicată	redușă

Studiul I – CONTRIBUTII PRIVIND CARACTERIZAREA EPIDEMIOLOGICĂ RETROSPECTIVĂ A COHORTEI DIN JUDEȚUL CONSTANȚA

Cohorta de copii născuți în perioada 1987–1989, individualizată în Constanța, poate fi caracterizată retrospectiv din punct de vedere epidemiologic și clinic, într-o perioadă determinată (1987-1993). Având în vedere că pe perioada analizată nu existau mijloace terapeutice specifice (terapie antiretrovirală), rezultatele vor evidenția istoria naturală a infecției HIV-SIDA în arealul studiat (Dobrogea).

Obiectiv principal – Formularea unor considerații epidemiologice asupra cohorței din județul Constanța, în perioada 1987-1993.

Obiective secundare:

1. Descrierea caracteristicilor epidemiologice ale infecției HIV–SIDA pentru județul Constanța, în perioada 1987-1993.

2. Conturarea modelului epidemiologic HIV-SIDA loco-regional al perioadei analizate.

Material și metodă - Prelucrarea bazei de date existente, a registrelor de consultații, evaluarea anchetelor stării de sănătate, anatomopatologie, date de laborator, foi de observație clinică cu urmărire multianuală, registrul de evidență al deceselor și registrul de evidență al examenelor anatomopatologice.

În Constanța s-a individualizat cohorta de copii născuți în perioada 1987–1989, ca parte componentă a cohorței naționale, cea mai numeroasă din Europa la momentul constituirii (1990).

În acest studiu este supusă investigației epidemiologice complexe evoluția copiilor din cohortă, în perioada 1987-1993, prilej de a studia istoria naturală a unei boli nou identificate prin caracterizarea populației expusă riscului de dobândire a acelei boli până la inițierea primelor mijloace terapeutice.

A fost analizată baza de date consemnată în **perioada 1987– 1993**. Au fost luate în studiu primele **1728 cazuri HIV-SIDA** depistate în Județul Constanța.

Marea majoritate a populației din cohortă provine din instituțiile de ocrotire și din secțiile de pediatrie, distrofici, prematuri, chirurgie infantilă ale Spitalului Județean Constanța.

S-a efectuat organizarea și colectarea datelor, procedându-se la analiza lor din punct de vedere al ordonării, corelării, validării: analiză descriptivă a elementelor care condiționează distribuția cazurilor. S-au identificat caracteristici de [8]:

1. timp–tendința, variația, distribuția bolii după variabila timp (modificarea piramidei vârstelor în timp)

2. loc–geografic (latitudine, longitudine–port la Marea Neagră, aeroport, oraș turistic, căile de introducere în țară: oameni în mișcare, călători. Evaluarea amplă a fenomenului HIV-SIDA la nivel geografic am efectuat-o prin evidențierea repartiției geografice, catagrafierea populației expuse riscurilor, ierarhizarea factorilor de risc, pentru comparații geografice am utilizat cartograme), geologic, industrie (petrochimie–Midia Năvodari), agricultură (IAS, CAP), climatic, geopolitic–condițiile anterioare anului 1989, produse de sânge, poluare, loc de muncă (instituții de ocrotire, lucrători sexuali, expunere accidentală)

3. sunt evaluați determinanții problemei de sănătate publică, sunt evidențiate caracteristicile populației afectate pentru a defini populația expusă riscului–variabila „persoană” (apartenența la un grup de risc înalt–furnizorii de servicii de sănătate, călători, populații izolate, persoane care ar putea prin modificarea comportamentului de viață să fie expuse riscului de infectare. Caracteristici demografice - indicatori epidemiologici biologici de tip gen/sex [M,F], vârstă [categoria de vârstă, adulți-copii], etnie, rasă, mediu de proveniență [U,R], localitate de origine, domiciliu, activități practicate, comportamente [donator sânge, MSM, heterosexual, IDU, persoane practicante de sex comercial], profesie, ocupație, stil viață, nivel economico-social, alte informații–brasaj populațional, migrație, turism) [8]

Mi-am propus observarea, descrierea cumulativă, explicarea fenomenului, pentru monitorizarea, controlul (acțiuni preventive–profilaxie, și curative–ARV) și formularea unor considerații epidemiologice fundamentate, verificate. Am efectuat analiza descriptivă pentru datele de tip categorie (frecvență, procentaj) și cele cantitative (medie–caracter omogen al cohorței, respectiv mediană, interval, deviație standard–caracterul heterogen al lotului). Colecția de date brute a fost ordonată și grupată în tabele și diagrame, conform criteriului cronologic. Am folosit tabelele, pentru caracterul lor economic, fiind cea mai simplă și eficientă explicație a evidenței, deoarece s-a dorit prezentarea unui număr mare de date. Efectivele au fost exprimate în repartiții, distribuții de frecvențe.

Studiul II - CONTRIBUTII PRIVIND DESCRIEREA EPIDEMIOLOGICĂ PROSPECTIVĂ A EVOLUTIEI INFECTIEI HIV ÎN JUDEȚUL CONSTANȚA ÎN PERIOADA 2008-2012

Mi-am propus, prin comparație cu lotul care a făcut obiectul studiului I, colectarea de date epidemiologice generale privind unele aspecte, cum ar fi: evoluția infecției HIV–SIDA în județ, număr copii infectați HIV–SIDA, evoluția clinico-biologică impusă de monitorizarea tratamentului ARV ajuns la maturitate. Introducerea HAART a crescut supraviețuirea pacienților și a schimbat modelul de mortalitate, cu apariția complicațiilor determinate de ART – lipodistrofie, creșterea incidenței bolilor cardiovasculare, insuficiențe de organ, rezistență la ART, discontinuitatea ART la nonresponderi, lipsă de complianță și de aderență, cazuri de contractură Dupuytren, tenosinovită, artrită temporomandibulară post indinavir, lipomatoză parotidiană asociată cu IP.

Lotul de pacienți individualizat în perioada 2008-2012 este alcătuit atât din copii născuți în perioada 1987-1989 (din cohorta inițială) – supraviețuitori de lungă durată, cât și din pacienți infectați pe altă cale (MSM, MTCT, IDU).

Obiectiv principal – Formularea unor considerații epidemiologice asupra evoluției infecției HIV în județul Constanța pe parcursul perioadei de urmărire: 2008 – 2012.

Obiective secundare: 1. Descrierea caracteristicilor epidemiologice ale infecției HIV–SIDA pentru județul Constanța, în perioada 2008–2012.

2. Conturarea modelul epidemiologic loco-regional HIV-SIDA al perioadei analizate.

3. Ancheta epidemiologică de 1 zi.

Studiul III - CONTRIBUTII PRIVIND DESCRIEREA EPIDEMIOLOGICĂ
PROSPECTIVĂ A EVOLUȚIEI INFECȚIEI HIV ÎN JUDEȚUL CONSTANȚA-PERIOADA
IANUARIE-30 Iunie 2013

Studiul III - În baza contextului epidemiologic și istoric, pentru primele 6 luni ale anului 2013, am implementat un model epidemiologic de supraveghere activă, cu corelarea tuturor factorilor, cuprinzând cazurile noi și vechi. Studiul III este un model de urmărire epidemiologică activă bazat pe raportările datelor lunar, trimestrial, semestrial și coroborarea unor indicatori de eficiență clinică cumulați cu indicatorii oficiali solicitați pentru a fi raportați.

Obiectiv principal – Considerații epidemiologice asupra evoluției infecției HIV în județul Constanța pe parcursul a 6 luni de urmărire (ianuarie-30 iunie 2013, studiu pilot).

Obiective secundare:

1. Descrierea caracteristicilor epidemiologice ale infecției HIV-SIDA pentru județul Constanța, în perioada ianuarie-30 iunie 2013
2. Conturarea modelului epidemiologic HIV-SIDA loco-regional al perioadei analizate.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

STUDIUL I - Concluzii de etapă:

1. Între 1987-1990 a existat o populație neinformată asupra fenomenului HIV-SIDA, care ulterior se va familiariza cu existența infecției, modelele de transmitere și posibilitățile de asistență medicală (după 1990).

2. Deoarece la momentul respectiv nu exista tratament etiologic, toți pacienții incluși în lot au beneficiat de asistență medicală complexă, incluzând îngrijiri îmbunătățite, care au fost aplicate atât în spital, cât și în ambulator, până la deces. Evoluția clinică a acestui lot reprezintă un segment de istorie naturală a infecției HIV-SIDA în județul Constanța

3. Calea de transmitere, rezultată din fișele de declarare ale pacienților, a fost prin transfuzii, injecții (parenteral, 84,549%). Tratamentele au fost efectuate în secțiile cu profil pediatric, transfuziile în secțiile de pediatrie (Pediatrie I - N=78, 4,514% și Pediatrie II - N=337, 19,502%, cumulând un total de N=415, 24,016%), iar tratamentele parenterale și în celelalte secții (distrofici, prematuri, leagăne de copii).

4. Diagnosticile de externare la copiii asistați în aceste secții au fost de tip: distrofie (N=174, 10,069%), sindrom de slăbire severă (N=148, 8,565%), atrepsie (N=74, 4,282%), MPC (N=24, 1,389%). Coinfecțiile HIV-HVB/HVC sunt explicate printr-o transmitere concomitentă (aceeași cale de transmitere).

5. Pacienții proveneau din leagăne de copii, secțiile de distrofici și prematuri, marea lor majoritate fiind copii instituționalizați sau abandonați.

6. Epidemia s-a caracterizat astfel: de tip rural (N=635, 36,748%), care împreună cu procentul instituționalizaților (14,12%), formează aproximativ 51% (50,868%), restul regăsindu-se în urban (49,132%). După 1989 mobilitatea socială rural–urban ar fi explicația tendinței de urbanizare, care se menține și în 1990, 1991 și 1992, alături de depistarea mai bună la oraș a infecției.

7. În lotul studiat predomină populația pediatrică, în cadrul acesteia un număr de N=21, 1,215%, provenind din sarcini multiple (gemelare, trigemelare).

8. Virusul determinant al îmbolnăvirilor este de tip ”sălbatic”, nou apărut în circulație, față de care nu există imunitate în rândul populației.

9. A fost o izbucnire de tip epidemic, datorită numărului mare de cazuri diagnosticate într-un interval de timp foarte scurt.

10. Evoluția epidemiei a impus măsuri organizatorice inedite ale serviciilor de sănătate în vederea asigurării condițiilor optime de asistență a unui număr mare de cazuri (crearea unui spațiu suplimentar de spitalizare în apropierea secției de pediatrie a Spitalului Municipal Constanța, în care au fost aduși toți copiii seropozitivi din leagănele de copii și secțiile de pediatrie, pentru a li se asigura o asistență unitară).

11. Diagnosticul cazurilor în această perioadă a fost preponderent clinic și redus inițial doar la testarea HIV prin metoda Elisa, ulterior aria investigațiilor biologice se extinde treptat, încercându-se standardizarea.

12. În lotul supus studiului s-a înregistrat o rată mare a mortalității, ceea ce definește cel mai bine „patternul” de evoluție al infecției la lotul studiat (afectare rapidă și profundă a sistemului imunitar cu agravare și deces rapide).

13. HIV poate fi un model și pentru monitorizarea altor infecții cronice (oncologie, hematologie, hepatologie).

STUDIUL II - Concluzii de etapă:

1. În perioada 2008–2012 există o populație familiarizată cu fenomenul HIV-SIDA, relativ informată asupra riscurilor de contractare a bolii, conturându-se un nou profil de pacient nemaiîntâlnit în alte specialități: pacient care conștientizează propria vină în apariția îmbolnăvirii, care își lasă întregul destin în mâinile medicului curant, venind cu ultima speranță și valorizând complex viața, fapt ce creează o relație specială necondiționată între pacient și medic (încredere, umanitate, persuasiune).

2. Acest nou tip de relație reprezintă baza aplicării unei terapii moderne în condițiile unei aderențe și complianțe crescute, din dorința de a trăi, în antiteză cu pacienții cu supraviețuire îndelungată, expuși tuturor schemelor terapeutice pe măsura pătrunderii lor în țară (poliexperimentați), a căror dorință de a supraviețui este în scădere și prin afectarea în timp a cognitivului.

Apare „oboseala terapeutică”, cu vacanțe terapeutice repetate, întreruperi de tratament, cu impact negativ asupra controlului bolii, mulți pacienți fiind în eșec terapeutic. Această atitudine a fost determinată și de modificarea „pattern-ului” bolii, care a devenit o afecțiune cronică, cu o scădere

impresionantă a ratei mortalității, după introducerea inhibitorilor de protează (1996), generând iluzia că se poate trăi și fără terapie.

Existența mijloacelor de control terapeutic prin schemele de medicamente, a controlului biologic (teste de rezistență, încărcături virale, CD4) a necesitat o cuantificare a corectitudinii aplicării ghidurilor prin caracterizarea evoluției prin intermediul indicatorilor: eficacitate versus eșec terapeutic, aderență și complianță, schemele terapeutice utilizate (peste 3 medicamente combinația devine o artă, necesitând cunoștințe de farmacogenomică), spitalizarea pacienților, a cărei semnificație reprezintă nonaderența (eșec terapeutic), mortalitatea (mult redusă la nivel de cohortă, dar în valoare crescută la cei ce ajung în spital, afectați de lipsa de răspuns) [Wanless Sebastian, Raportarea pe EMC și Standarde Medicale, 18 septembrie 2009, BIPAI, The International School „Best Practices in the care of HIV infected adolescents and Youth”, September 1 – 4, 2008, Constanța, Richard Sebastian Wanless, “M&E indicators – May 2008. BIPAI’s clinical outcomes in Africa as a demonstration of how effective HAART programs for children can be in resource-limited settings”]

Acest sistem, al urmăririi prin indicatori, a fost o prioritate în Constanța, fiind aplicat în centrele de excelență din rețeaua BIPAI

Monitorizarea nivelului CD4 și utilizarea Ghidurilor a impus efectuarea profilaxiei coinfecțiilor (hidrazidă pentru TB, claritromicină pentru micoplasme, cotrimoxazol pentru pneumocistoză), lucru care a complicat la extrem farmacologia clinică a acestor bolnavi, cu impact asupra evoluției, apariției complicațiilor, efectelor pe termen scurt (toxice) și efectelor pe termen lung (metabolice, lipodistrofie, neurocognitive).

3. Calea de transmitere este predominant heterosexuală, cu o creștere importantă a pacienților MSM și o mai puțin vizibilă transmitere IDU. Apar dificultăți de diagnostic la femeile de vârstă fertilă cu ani de naștere 1987 – 1989, depistate în această perioadă, la care e dificil de a afirma că fac parte din cohortă (transmitere nosocomială), după ce au început viața sexuală, punând probleme de genotipare. Ar fi necesare metode genetice pentru a face filiația cazurilor și a da un verdict epidemiologic precis asupra transmiterii. Apar pacienți care provin din familii cu clusteri HIV.

4. În diagnosticele de externare predomină coinfecțiile, în care are loc o creștere semnificativă a coinfecțiilor HIV-TB, cu apariția formei pulmonare, multirezistente la medicamente, cu evoluție spre insuficiență respiratorie, deces, cu afectare neurologică, în special tumorală, ciroză și hepatocarcinom la coinfectații cu virus B. Se conturează patologia NeuroAids - specialiștii clinicieni s-au confruntat cu manifestări neurologice complexe: polineuropatie senzitivă distală, polineuropatie demielinizantă inflamatorie, poliradiculopatie progresivă, sindrom de slăbiciune neuromusculară, leucoencefalopatie multifocală progresivă, encefalite, leziuni demielinizante, fapt ce a generat nevoi suplimentare de investigații și asistență, care compun Proiectul Național NeuroAIDS. TB a fost cauza de agravare și cea mai frecventă cauză de diagnostic a decesului, fie intravital, fie postmortem. În condițiile unui Program Național de Prevenire și Combatere a TB cu funcționalitate insuficientă, incidența TB a crescut, predominant la sexul masculin.

La lotul studiat în 2008 – 2012, patologia pacientului HIV–SIDA devine mult mai complexă prin afectarea renală, cu nefropatii, ITU, lipodistrofii, ITS, afectare hematologică–anemie, trombocitopenie, leucopenie, limfocitopenie, neutropenie, pancitopenie, hepatică (creșterea transaminazelor, asociat și cu comportamentul de consum de energizante), cutanată (scabie norvegiană, sindrom Kaposi).

Transmiterea materno-fetală este un segment al programului de prevenire și combatere a infecției HIV bine structurat, cu un bun control, cu mici abateri legate de gradul de cultură al pacienților și funcționalitatea riguroasă a serviciilor medicale, nefiind excluse nașterea de copii prematuri, cu malformații.

5. Pacienții sunt prioritar îngrijiți în familii, mediu prielnic din toate punctele de vedere: ambient, ajutor, sprijin uman și material, disciplină terapeutică.

6. Epidemia este de tip urban, cazurile nou depistate având cale de transmitere heterosexuale, la care se adaugă și pacienți nou depistați cu prezentare tardivă (late-presenters).

7. Există și supraviețuitorii de lungă durată (slow progressors sau non-progressors), care completează, parte din ei, istoria naturală a primului lot, în condițiile în care nu e nevoie de tratament, datorită statusului imunologic puțin influențat, creionând cele 4 „pattern-uri” de evoluție: evoluție acută și supra-acută (rapid progressors, cu rată de mortalitate crescută, cu o durată de supraviețuire de 4-5 ani) și cei cu evoluție cronică (late presenters, slow progressors și non-progressors – cele 3 „pattern-uri” noi corelează cu o creștere a duratei medii de viață la 10,5–11 ani, datorată, în majoritatea covârșitoare, terapiei, și, într-o anumită măsură, istoriei naturale).

Nu avem date care să ne obiectiveze diferențele de evoluție în cadrul evoluției naturale – sunt factori complecși, care cu timpul vor fi elucidați (cercetări moleculare), dar am menționat evoluția clinico-epidemiologică.

Pacienții spitalizați sunt necomplianți, aflați în eșec terapeutic.

8. Din cauza terapierilor numeroase și a combinațiilor din ce în ce mai complexe, virusul acumulează mutații de rezistență, ducând la eșec terapeutic și la epuizarea posibilităților de tratament.

9. Este o epidemie constituită, tânără, bazată în special pe metode noi de transmitere, IDU, sexul neprotejat, modificarea profilului psihologic al adultului tânăr (expunerea la factori de risc – tatuaje, piercing, etnobotanice, droguri, contacte sexuale întâmplătoare).

10. Asistența late-presenterilor și a celor cu evoluție spre agravare impune extinderea mijloacelor de terapie paliativă, care capătă o importanță deosebită în completarea îngrijirilor. Istoria evoluției infecției HIV (și naturală) a condus în prezent la necesitatea specializării și diferențierii serviciilor. Se înființează Departamentul de Îngrijiri paliative, care acordă constant asistență. Așteptările rezultatelor privind evoluția actuală a bolii sunt mai puțin sigure și uniforme comparativ cu etapa preHAART, deși acum există opțiuni (îngrijire paliativă cu recuperare a pacienților muribunzi - „Sindromul Lazăr”). Actual se stabilesc scoruri de risc și evoluție pentru pacienții HIV-SIDA. (Scor de risc Eurosida: Risc de deces sau de apariție a altor boli defnitorii SIDA: în următoarele 3 luni, 6 luni, 12 luni, Scor Karnofsky, Indice BMI, SF-36...)

11. Apar probleme privitoare la aderența la terapie a noilor pacienți, nevoia obligatorie de consiliere psihologică cu funcționarea din ce în ce mai bună a colaborării psiholog-clinician.

12. Asistența medicală a pacienților din această cohortă devine din ce în ce mai complexă, cu utilizarea metodelor imagistice cele mai moderne în investigarea sindromului neurocognitiv, dar și a testelor de farmacogenetică și farmacogenomică în administrarea terapiei (determinarea HLA 5701 pentru abacavir, a identificării delta 32 la anumite categorii de pacienți, util în alcătuirea combinațiilor terapeutice).

STUDIUL III - Concluzii de etapă:

1. În 2013 există o populație bine informată asupra fenomenului HIV-SIDA, relativ educată.
2. Cei ce sunt spitalizați sunt în „stop ARV”, eșec terapeutic, ca urmare a „oboselii terapeutice”.
3. Calea de transmitere continuă să fie heterosexuale, dar și prin comportamente de tip MSM, IDU, parțial MTCT (relaxarea supravegherii obstetrico-ginecologice).
4. Diagnosticile de externare sunt de tip NeuroAids, sindrom metabolic... Coinfecția HBV e aflată sub control în contextul utilizării medicamentelor ARV cu efect și pe virusul B (lamivudină, tenofovir...)
5. Pacienții au ajuns la maturitatea socială, și-au întemeiat propriile familii, doresc să aibă proprii copii, lucru ce complică în general perspectiva evoluției epidemiologice.
6. Epidemia este de tip urban. Mai multe femei spitalizate (N=136, 57,143%) comparativ cu bărbații (N=102, 42,857%).
7. Virusul este multirezistent, determină dificultăți majore medicilor curanți în alcătuirea unor scheme terapeutice potente.
8. Este o epidemie în evoluție, a cărei control necesită timp, e de lungă durată, la momentul acesta este dificil de a aplica „Directiva 0” (Hilary Clinton).
9. Evoluția infecției HIV a condus la apariția unei patologii extrem de complexe (practic o nouă medicină), ce a impus necesitatea abordării prin echipe multidisciplinare.
10. Colaborarea eficientă psiholog– clinician a avut un impact pozitiv asupra controlului aderenței, ce a determinat îmbunătățirea prognosticului clinic al pacienților, cu scăderea drastică a spitalizărilor.
11. A crescut complexitatea cazurilor care impun investigații biologice complexe (metode serologice de ultimă generație care să vizualizeze etiologia).
12. S-a redus numărul deceselor, cauzele rămânând în principal afectarea pulmonară (tumori pulmonare, pneumocistoză), tumorală (tumori neurologice, tumori abdominale), decompensări hepatice majore.
13. Deși progresele terapeutice au fost evidente și succesul la terapie adecvat, pacienții HIV continuă să prezinte probleme specifice de evaluare și monitorizare.
14. Abordarea actuală a infecției HIV reprezintă un model pentru supravegherea altor infecții cronice (oncologie, hematologie, hepatologie).

Concluziile de etapă sunt prezentate în tabelele anexate, conform criteriilor: grad de informare al populației, tratament ARV, cale de transmitere, diagnostice externare, proveniența pacienților, distribuția geografică, grupe de vârstă, rezistența virusului, caracterizarea fazelor epidemiei, organizarea sistemului medical, diagnosticul infecției, mortalitate, durată de supraviețuire, model de evoluție.

CONCLUZII DE ETAPĂ	STUDIUL I	STUDIUL II	STUDIUL III
GRAD DE INFORMARE	populație neinformată asupra fenomenului HIV-SIDA	populație familiarizată cu fenomenul HIV-SIDA, relativ informată asupra riscurilor de contractare a bolii.	populație bine informată asupra fenomenului HIV-SIDA, relativ educată
TRATAMENT ETIOLOGIC	nu exista tratament etiologic - ISTORIA NATURALĂ A INFECȚIEI HIV-SIDA	ARV - „oboseala terapeutică”, vacanțe terapeutice repetate, întreruperi de tratament, eșec terapeutic – terapii numeroase, combinații terapeutice	spitalizați sunt în „stop ARV”, eșec terapeutic
CALE TRANSMITERE	transfuzii, injecții (parenteral, 84,549%)	heterosexuală, creștere importantă a pacienților MSM, mai puțin vizibilă transmitere IDU.	heterosexuală, MSM, IDU, parțial MTCT (relaxarea supravegherii obstetrico-ginecologice)
DIAGNOSTICE EXTERNARE	distrofie (N=174, 10,069%), sindrom de slăbire severă (N=148, 8%) atrepsie (N=74, 4,282%), MPC (N=24, 1,389%),	-coinfecțiile HIV-TB	NeuroAids, afectarea pulmonară (tumori, pneumocistoză), tumori abdominale, decompensări hepatice majore.
PROVENIENȚA PACIENȚI	leagăne de copii, secțiile de distrofici și prematuri, instituționalizați sau abandonați	-prioritar îngrijiți în familii	-maturnitatea socială -au întemeiat propriile familii -doresc să aibă proprii copii, fapt ce complică perspectiva evoluției epidemiologice.
DISTRIBUȚIE GEOGRAFICĂ	rural (N= 635, 36,748%), instituționalizați (14,12%), totalizând aproximativ 51% (50,868%) - tendință de urbanizare 1989 - 1992	Urban -cale de transmitere heterosexuală -pacienți nou depistați cu prezentare tardivă (late-presenters).	Urban
PREDOMINĂ ÎN LOT	populația pediatrică	Pacienți proveniți din cohortă cât și nou depistați.	

CONCLUZII DE ETAPĂ	STUDIUL I	STUDIUL II	STUDIUL III
VIRUSUL	"sălbatic", nou apărut în circulație - nu există imunitate în rândul populației	mutații de rezistență	Multirezistent - dificultăți majore pentru medicii curanți în alcătuirea schemelor terapeutice potente.
CARACTERIZAREA FAZELOR EPIDEMIEI	izbucnire de tip epidemic - Număr mare de cazuri diagnosticat într-un interval de timp foarte scurt.	epidemie constituită, tânără - bazată în special pe metode noi de transmitere, IDU, sexul neprotejat	epidemie în evoluție - Controlul epidemiei necesită timp, e de lungă durată.
ORGANIZAREA SISTEMULUI MEDICAL	Măsuri organizatorice - crearea unui spațiu suplimentar de spitalizare în apropierea secției de pediatrie a Spitalului Municipal Constanța, au fost aduși copiii seropozitivi din leagănele de copii și secțiile de pediatrie - asistență unitară.	-terapie paliativă -Colaborarea psiholog-clinician (aderență – complianță) - mai bun control al fenomenului -Indicatori clinici EMC	- patologie extrem de complexă (practic o nouă medicină) -echipe multidisciplinare. -Colaborarea eficientă psiholog-clinician -Resursă medicală umană instruită -Ghid Național și ghiduri internaționale de terapie
DIAGNOSTIC	preponderent clinic - testarea HIV prin metoda Elisa	Aria investigațiilor biologice se extinde treptat - teste de rezistență, încărcături virale, CD4 – teste farmacogenetică și genomică	Standardizare - metode serologice de ultimă generație care să vizualizeze etiologia - HLA 5701 - abacavir, delta 32
MORTALITATE DURATĂ DE SUPRAVIEȚUIRE	Rată mare a mortalității - 18–24 luni → 4-5 ani	Rată redusă a mortalității - 10,5–11 ani	
4“PATTERN-uri” DE EVOLUȚIE	afectare rapidă și profundă a sistemului imunitar cu agravare și deces rapide ACUTĂ ȘI SUPRA-ACUTĂ 1. rapid progressors	CRONICĂ 2. late presenters 3. slow progressors 4. non-progressors	- supraviețuitori de lungă durată completează, parte din ei, istoria naturală a primului lot, în condițiile în care nu e nevoie de tratament, datorită statusului imunologic puțin influențat

Din punct de vedere al analizei statistice, coeficientul Bravais Pearson demonstrează o predicție bună:

STUDIUL I Factorii analizați Perioada 1987 - 1989	r	p	CI	r _F	Interpretare
Numărul de nașcuți corespunzător anului nașterii (cohorta 1987 – 1989), cauzele de deces și examenele anatomopatologice	r=0,98302 n=2 (grade libertate) Coeficient de corelație parametric Bravais Pearson prin momentul produselor (echivalență)	0.01	99% Interval încredere	r _F =0,99144> r Coeficient de fidelitate al testului, prin metoda split half	Corelația este foarte strânsă, puternică, pozitivă, directă, cei 2 factori variază concomitent, "norul de puncte" este orientat spre dreapta. Locul bisectoarei I este aproximat aproape la 45 gr. în cadranul I.

Factori de risc / Boală	HIV +	HIV -	Total
FR +	1696	17	1713
FR -	32	8	40
Total	1728	25	1753

OR expuși=99,76471
OR neexpuși=4
OR=24,94118>1

STUDIUL I și II - Compararea a două curbe de supraviețuire în perioadele de timp 1987-1998 și 2008-2012 - Metoda Mantel Haenzel: OR=0.08829, se constată creșterea numărului de supraviețuitori.

STUDIUL II Factorii analizați	Perioada	Coeficient de corelație parametric Bravais Pearson prin momentul produselor (echivalență)	p	Interval încredere	Coeficient de fidelitate al testului, prin metoda split half	Interpretare
Numărul gravide luate în evidență și numărul gravidelor care au primit profilaxie ARV	2008 - 2010	$r=0,96882$ $n=2$ (grade libertate)	0.01	99%	$r_F=0,98416 > r$	Corelația foarte strânsă, directă sau pozitivă, puternică.
Numărul pacienților care au primit profilaxie pentru TBC și numărul pacienților diagnosticați, confirmați cu TBC	2008 - 2011	$r=0,22762$ $n=3$ (grade libertate)	0.10	90%	$r_F=0,37398 > r$	Există pacienți care nu iau tratament profilactic. Cu cât se îmbunătățește aderența la profilaxia TBC, scade numărul pacienților diagnosticați, confirmați cu TBC.
Numărul de consilieri psihologice pre și post-testare și numărul de pacienți aflați în tratament ARV	2008 - 2011	$r=0,88$ $n=3$ (grade libertate)	0.05	95%	$r_F=0,93617 > r$	Corelația foarte strânsă, directă sau pozitivă, puternică.

STUDIUL II Factorii analizați	Perioada	Test chi 2	p	Interval încredere	Coeficient ϕ	Interpretare
Pacienții aflați în tratament ARV și pacienții neaflați în tratament ARV	Anul 2008 comparat cu perioada 2008 - 2011	$\chi^2 = 272,1942$ $n=1$ (grade libertate) probabilitate = 0.000	0.01	99%	$\phi = 0,19$ - Coeficient ϕ de corelație bazat pe Testul chi 2	Relația dintre variabile este semnificativă statistic, dar nu este puternică - coeficient mic de corelație ϕ .
Pacienți acuti și cronici, din rural și urban	2008 - 2012	$\chi^2 = 29,29072$ $n=1$ (grade libertate) probabilitate = 0.000	0.01	99%	$\phi = 0,1624807$	
Pacienții aflați în tratament ARV și pacienții neaflați în tratament ARV comparativ cu Aflații în evidență și Naivii	2008 - 2011	$\chi^2 = 101,5909$ $n=1$ (grade libertate) probabilitate = 0.000	0.01	99%	$\phi = 0,1624807$	
Pacienții aflați în tratament ARV și pacienții neaflați în tratament ARV comparativ cu Aflații în evidență și Numărul de consilieri psihologice		$\chi^2 = 183,60059$ $n=1$ (grade libertate) probabilitate = 0.000	0.01	99%	$\phi = 0,18$	
Factorii analizați	Perioada	Test chi 2	p	Interval încredere	Interpretare	
Tabel contingență 2x3: decese sub 24 ore, sub 48 ore, sub 72 ore	Perioada 1987 - 1993 comparat cu 2009 - 2012	$\chi^2 = 25,00$	0.01	99%	Relația dintre variabile este semnificativă statistic.	

Limitele studiilor - Studiul I s-a făcut doar retrospectiv, descriind evoluția îmbolnăvirilor în virtutea datelor existente în baza de date. Această bază de date HIV a fost constituită printr-un proces de lungă durată și în perioada studiată există lipsă de informații, motiv care a împietat asupra complexității analizei efectuate, neobținând date riguros analizate, extrem de precise, care să permită considerații epidemiologice foarte valide.

Studiile își au limitele lor, nu au putut aprofunda investigațiile epidemiologice din perspectiva mijloacelor moderne de diagnostic molecular, care să permită o generare a filiației cazurilor, dar își au importanța lor pentru acest moment al investigației, deschizând calea unor cercetări viitoare, care să elucideze corect epidemiologic istoria naturală a infecției în țara noastră și să dea răspunsul așteptat de miile de părinți ai copiilor decedați.

Efectivul redus de pacienți al studiului III împiedică concluziile formale. Aceste rezultate ar trebui să fie consolidate prin analizarea unui număr mai mare de pacienți, frecvențelor de distribuție, fapt ce impune continuarea cercetărilor începute.

Limitele studiului rezidă și din faptul că nu poate elucida încă prezența covârșitoare a subtipului F în România în general, „o insulă într-o mare de subtip B”, și în Constanța în special, ce atestă o posibilă infectare prin „unică sursă”, ce vine în contradicție cu calea de transmitere prin transfuzii, relevată prin anchetele epidemiologice existente, agreeată în acest moment. Potențialul epidemiogen al tulpinii F1 este important, având în vedere numărul mare de cazuri și caracterul epidemic. Importul infecției rămâne subevaluat, așa cum demonstrează relația filogenetică între tulpinile HIV1, subtipul F1, izolate în Angola și România, prezentată de Paraschiv S, Oțelea D. – “HIV-1 subtypes and resistance in Romania” în 02–04 septembrie 2010 la Școala Internațională “Medicina HIV în 2010”, Ediția a–II–a, Constanța, Hotel Ibis, organizată de Baylor College of Medicine, Texas Children’s Hospital, Universitatea Ovidius Constanța, Universitatea Carol Davila București, citând studiul „Close phylogenetic relationship between Angolan and Romanian HIV1 subtype F1 isolates”, autori: Monick L Guimaraes, Ana Carolina P Vicente, Koko Otsuki, Rosa Ferreira, FC da Silva, Moises Francisco, Filomena Gomes da Silva, Dancelina Serrano, Mariza G Morgado, Gonzalo Bello.

Studiile epidemiologice ulterioare pot explica această distribuție particulară, demonstrând necesitatea dezvoltării unor studii epidemiologice aprofundate.

Limitele studiilor sunt prezentate în tabelul de mai jos, considerându-se criteriile: tipul de studiu, baza de date constituită, investigația epidemiologică și diagnosticul anatomopatologic:

LIMITE	STUDIUL I	STUDIUL II	STUDIUL III
TIPUL DE STUDIU	Retrospectiv - subiecți pierduți din evidență -erori de informație - naționalitatea, etnia, religia -costisitor, dificil de repetat -lipsa studiilor epidemiologice specifice inițiale	Prospectiv - Program Național de Prevenire și Combatere a TB cu funcționalitate insuficientă, incidența TB a crescut, predominant la sexul masculin	Prospectiv -volumul lotului de studiu este reduc - puterea statistică a rezultatelor – limitată -perioadă mică de timp
BAZA DE DATE	Crearea unei baze de date HIV - proces de lungă durată - există lipsă de informații -motiv care a împiedicat asupra complexității analizei efectuate	Nu avem date despre rata deceselor și cauzele de deces la pacienții care nu au fost în tratament și au decedat acasă.	-rezultatele trebuie să fie consolidate prin analizarea unui număr mai mare de pacienți -se impune continuarea cercetărilor începute.
INVESTIGAȚIA EPIDEMIOLOGICĂ	-Nu s-au obținut date extrem de precise, care, riguros analizate, să permită considerații epidemiologice foarte valide. -importantă pentru acest moment al analizei	- metode genetice pentru a face filiația cazurilor și a da un verdict epidemiologic precis asupra transmiterii MTCT (mame provenind din cohortă)	Nu a putut fi aprofundată din perspectiva mijloacelor moderne de diagnostic molecular, care să permită o generare a filiației cazurilor - deschide calea unor cercetări viitoare
ANATOMOPATOLOGIC	Lipsa rezultatelor la biopsii anterior efectuate nu permite corelarea cu date anatomopatologice. Rezultatele biopsiilor - supuse factorilor de variabilitate - variație interobservator, metode invazive, procent de complicații, cost global crescut.		

Contribuții proprii - Originalitatea acestui studiu constă în reactualizarea bazei incipiente de date alcătuită la nivelul acelor ani, cu date extrem de valoroase, nevalorificate integral din perspectiva analizei epidemiologice a fenomenului.

Lucrarea de față aduce elemente originale ce permit completarea unor zone de cercetare importante pentru înțelegerea caracteristicilor epidemiologice ale evoluției infecției HIV în județul Constanța. O prezentare de tip descriptiv efectuată în registrele și foile de observație studiate a fost transformată într-o bază de date, prezentată în cele 3 studii.

CONTRIBUȚII PROPRII	STUDIUL I	STUDIUL II	STUDIUL III
ORIGINALITATEA - O prezentare de tip descriptiv efectuată în registrele și foile de observație studiate a fost transformată într-o bază de date, prezentată în cele 3 studii.	Reactualizarea bazei incipiente de date alcătuită la nivelul acelor ani, cu date extrem de valoroase, nevalorificate integral din perspectiva analizei epidemiologice a fenomenului.	-Completarea unor zone de cercetare importante pentru înțelegerea caracteristicilor epidemiologice ale evoluției infecției HIV în județul Constanța. - Control mai riguros al rezultatelor asistenței complexe a pacientului HIV.	-Actualizarea permanentă a bazei de date electronice AIDS-Soft. - Propunem un model de urmărire epidemiologică dinamică a pacienților.
ESTIMARE	Estimăm o evoluție a epidemiei pe o perioadă medie de 7 – 9 ani în aceiași parametri caracterizați de studiul actual.		
CONCLUZII			
Abordarea infecției HIV	INIȚIAL - ORGANIZAREA SISTEMULUI MEDICAL	ACTUAL - MODEL pentru supravegherea altor infecții cronice (oncologie, hematologie, hepatologie).	

Constanța a ajuns să reprezinte un model de supraveghere și monitorizare a infecției HIV pe plan național și internațional, multe din modelele de îngrijire, programe, extinzându-se în alte județe și țări.

CONCLUZII

1. Între 1987-1990 a existat o populație neinformată asupra fenomenului HIV-SIDA, care ulterior se va familiariza cu existența infecției, modelele de transmitere și posibilitățile de asistență medicală (după 1990).
2. Calea de transmitere, rezultată din fișele de declarare ale pacienților, a fost prin transfuzii, injecții (parenteral, 84,549%). Tratamentele au fost efectuate în secțiile cu profil pediatric, transfuziile în secțiile de pediatrie, iar tratamentele parenterale și în celelalte secții (distrofici, prematuri, leagăne de copii).
3. Pacienții proveneau din leagăne de copii, secțiile de distrofici și prematuri, marea lor majoritate fiind copii instituționalizați sau abandonați.
4. Epidemia a fost de tip rural în prima etapă și ulterior de tip urban.
5. Analizând piramida vârstelor, în prima parte predomină populația pediatrică, ulterior cea adultă.

6. Virusul determinant a fost de tip ”sălbatic”, nou apărut în circulație, aparținând subtipului F1 în proporție covârșitoare (99,9%).

7. Diagnosticul cazurilor a evoluat de la diagnostic clinic și testarea HIV prin metoda Elisa, până la mijloacele moderne din ziua de astăzi (fenotipare, genotipare, imagistică, teste de rezistență).

8. Rata mortalității a scăzut spectacular, în special datorită introducerii terapiei ARV.

9. HIV poate fi un model și pentru monitorizarea altor infecții cronice (oncologie, hematologie, hepatologie).

10. Situația epidemiologică specială descrisă la nivelul Constanței a determinat catalizarea eforturilor spre asigurarea unei asistențe optime a pacienților HIV, realizându-se o serie de „premiere” pentru sistemul sanitar din România:

- primul centru de implementare a îngrijirii în case de tip familial și de terapie paliativă;
- primul centru cu parteneriat public-privat cu Baylor, menționat în Raportul European ca un “model de îngrijire integrator prin oferirea de servicii primare și de specialitate, ce evoluează o dată cu înaintarea în vârstă a pacienților asistați” (pag 10, ECDC Report, Romania Country Visit, Marita van de Laar et all.);
- modernizarea spațiilor de asistență clinică de zi, spitalizare continuă și secția de cronici – toate incluse într-un grant internațional patronat de Academia Europeană de HIV-SIDA și Boli Infecțioase [9], cu acces necondiționat la serviciile de pneumoftiziologie, ginecologie, stomatologie;
- model replicat prin rețeaua de excelență BIPAI și în Africa;
- for metodologic cu delegații din domeniul sănătății din Uzbekistan, Turkmenistan, Tajikistan, Kyrgyzstan și Kazakhstan, Moldova, Ucraina și Bielorusia .

Toate aceste rezultate generează preocupare în viitor pentru studii epidemiologice aprofundate, care să dea dimensiunea reală a fenomenului HIV-SIDA în Constanța și în România.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1 - Popovici F, Zolotusca L, Apetrei RC, Beldescu N, Hersh B, Heymann D, The Epidemiology of AIDS in Romania, Seventh International Conference on AIDS, Florence, Italy, 16 – 21 June 1991

2 - Zolotusca L, Beldescu N, Popovici F, Changes in pediatric AIDS Risk Factors due to the implementation of a short term plan of actions in Romania, pag. C293, Abstract PoC4290, VIII International Conference on AIDS, III STD World Congress, Amsterdam, The Netherlands, 19 – 24 July 1992, Poster Abstracts, Volume 2.

3 – Mătuşa R, Ilie M, Clinical Description of 650 children with AIDS in Constanța, România, pag. Tu29, Abstract TuB0515, Session 56 – Management of pediatric HIV (Oral Abstract), VII International Conference on AIDS, III STD World Congress, Amsterdam, The Netherlands, 19 – 24 July 1992, Volume 1.

4 - Mătuşa R, Ilie M, Cernescu C, Neurological manifestations of HIV infection AIDS in children, pag. 259, Abstract PB0467, Tenth International Conference on AIDS, International Conference on STD, Yokohama, Japan, 7 – 12 August 1994, Volume 1.

5 - Apetrei C, Mitroi I, Buzdugan I, Iancu I, Strat L, Macovei O, State E, Sumuciu I, Duca M, Epidemiological model of recent introduction of HIV in a virgin population. HIV infection of children in North East Romania, pag. 274, Abstract PC0017, Tenth International Conference on AIDS, International Conference on STD, Yokohama, Japan, 7 – 12 August 1994, Volume 1.

6 - Asociația „Speranța”, 1 Septembrie 2004, Proiectul „Ajutându-i pe alții”.

7 - Cuzic V - “Infecția HIV la copii: aspecte epidemiologice și clinice în Constanța - HIV infection in children: epidemiological and clinical aspects in Constanta County”, TEZĂ DE DOCTORAT, coordonator științific Prof. DUMITRU BULUCEA, 2009,

<http://www.umfcv.ro/files/h/i/HIV%20infection%20in%20children%20epidemiological%20and%20clinical%20aspects%20in%20Constanta%20County.pdf>, accesat în 21 februarie 2013.

8 – Mărdărescu M, “Pediatric HIV Infection and mother to child transmission in Romania between ideal – Possibility Reality”, Școala Internațională – “Medicina HIV în 2010”, Ediția a – II – a, Constanța, Hotel Ibis, 02 – 04 septembrie 2010.

9 – Rugină S, “The HIV Center of Excellence Constanța, Romania – A Model of HIV Clinical Assistance, “Medicina HIV în 2010”, Ediția a–II–a, Constanța, Hotel Ibis, 02 – 04 septembrie 2010.