

**UNIVERSITATEA "OVIDIUS" CONSTANȚA
ȘCOALA DOCTORALĂ DE MEDICINĂ
DOMENIUL DE DOCTORAT MEDICINĂ**

Rezumatul tezei de doctorat

**Coordonator științific
Prof. univ. Dr. RUGINĂ SORIN**

**Student doctorand:
Șotilă (Ivan) Gianina Gabriela**

**CONSTANȚA
2020**

**UNIVERSITATEA "OVIDIUS" CONSTANȚA
ȘCOALA DOCTORALĂ DE MEDICINĂ
DOMENIUL DE DOCTORAT: MEDICINĂ**

**MARKERI DE EVALUARE
PRECOCE A DISFUNCȚIEI RENALE
ÎN INFECȚIA HIV-SIDA
Rezumatul tezei de doctorat**

**Coordonator științific:
Prof. univ. Dr. RUGINĂ SORIN**

**Student doctorand:
Șotilă (Ivan) Gianina Gabriela**

**CONSTANȚA
2020**

Teza de doctorat este structurată în două părți:

- **Partea I: Stadiul actual al cunoașterii**, organizat în 8 capitole
- **Partea a II-a: Contribuții personale**, organizată în 8 capitole
- 48 Tabele
- 159 Figuri
- Abrevieri
- Referințe bibliografice

CUVINTE CHEIE: disfuncție renală, infecție HIV, eGFR CKD-EPI, eGFR MDRD, factori predictivi ai bolii cronice de rinichi în infecția HIV, subtip viral HIV-1-F, imagistica medicală în infecția HIV

NOTĂ: Tabelele, figurile, abrevierile și referințele bibliografice inserate în acest rezumat păstrează numerotarea originală din teza de doctorat. Cuprinsul din rezumat este cel original al tezei.

CUPRINS

Lista tabelelor

Lista figurilor

Lista abrevierilor

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

Capitolul 1. Privire generală asupra infecției HIV fundamentele medicinei	14
1.1. Etiologie	14
1.1.1 Clasificarea virusului HIV	14
1.2. Patogenie	16
1.2.1 Structura virusului HIV	16
1.2.2 Dinamica replicării virusului HIV	17
1.3. Epidemiologia infecției cu virusul HIV	18
1.3.1. Date epidemiologice la nivel mondial și în România	18
1.3.1.1 Particularități ale infecției HIV în România	20
Bibliografie selectivă	22
Capitolul 2. Anatomia și fiziologia renală	24
Bibliografie selectivă	29
Capitolul 3. Insuficiența renală acută	30
3.1 Definiția insuficienței renale acute	30
3.2. Stadializarea și clasificarea leziunii renale acute conform criteriilor RIFLE și AKIN	30
Bibliografie selectivă	31
Capitolul 4. Boala cronică de rinichi	32
4.1. Definiția bolii cronice de rinichi	32
4.2. Clasificarea bolii renale cronice	33
4.3. Prognosticul BCR în funcție de rata de filtrare glomerulară și gradul albuminuriei	33
4.4. Procesul epidemiologic al bolii cronice de rinichi	34
4.5. Etiologia bolii renale cronice	35
4.6. Factori de progresie ai bolii renale cronice	35
Bibliografie selectivă	37
Capitolul 5. Fiziopatologia afectării renale în infecția HIV	

5.1 Insuficiența renală acută în infecția HIV	38
5.1.1. Cauzele prerenale de insuficiență renală acută la PLWH	38
5.1.2. Cauzele renale de insuficiență renală acută la PLWH	38
5.1.3. Cauzele postrenale de insuficiență renală acută la PLWH	39
5.1.4. Epidemiologia insuficienței renale acute la PLWH	39
5.1.5. Sindromul hepatorenal- o formă particulară de insuficiență renală acută la PLWH	40
Bibliografie selectivă	41
5.2 Boala cronică de rinichi în infecția HIV	42
5.2.1. Boala cronică de rinichi la PLWH –o problemă de sănătate publică	42
5.2.2. Factorii de risc de progresie ai bolii cronice de rinichi la PLWH	44
5.2.3. Boala cronică de rinichi în infecția HIV- Nevoia unei abordări pluridisciplinare	45
5.2.4. Managementul bolii cronice de rinichi la PLWH	47
Bibliografie selectivă	51
5.3. Podocitopatii în infecția HIV	55
5.3.1. Nefropatia glomerulară asociată infecției HIV (HIVAN)	55
5.3.2. Rinichiul rezervor al virusului HIV	56
5.3.3 Glomeruloscleroza focal segmentară idiopatică	58
Bibliografie selectivă	59
5.4. Boli renale glomerulare cu complexe imune asociate infecției HIV(HIV-ICD)	
5.4.1. Epidemiologia HIV-ICD	61
5.4.2. Patogeneza HIV-ICD	61
5.4.3. Aspecte anatomopatologice în HIV-ICD	62
5.4.4. Manifestări clinice în HIV-ICD	62
5.4.5. Nefropatia membranoproliferativă asociată infecției HIV	62
5.4.6. Nefropatia cu IgA asociată infecției HIV	63
5.4.7. Nefropatia membranoasă asociată infecției HIV	64
5.4.8. Glomerulonefritele secundare postinfecțioase asociate infecției HIV	65
Bibliografie selectivă	66
5.5. Nefropatia hipertensivă și diabetică asociate infecției HIV	68
Bibliografie selectivă	69
5.6. Afecțiuni renale tubulare și interstițiale asociate infecției HIV	70

5.6.1. Nefrocalcinoza renală- o formă particulară de nefrolitiază - asociată infecției HIV	70
Bibliografie selectivă	78
5.6. 2. Infecțiile de tract urinar asociate infecției HIV	80
Bibliografie selectivă	82
Capitolul 6. Evaluarea funcției excretorii renale	83
6.1. Creatinina serică și ureea serică	83
6.2. Metoda clearance-urilor	87
6. 3. Formule de estimare a ratei de filtrare glomerulară bazate pe nivelul creatininei serice	
6. 3.1. Cockroft – Gault	88
6. 3. 2. MDRD	88
6. 3. 3. CKD – EPI	89
6. 4. 4. CKD-EPI Cystatin C	90
Bibliografie selectivă	91
Capitolul 7. Terapia antiretrovirală combinată cART	94
7.1. Clasele de medicamente antiretrovirale	94
7.2. Principii de terapie	94
7.3. Inițierea terapiei cART	95
7.4. Monitorizarea cART	95
Bibliografie selectivă	96
Capitolul 8. Nefrotoxicitatea terapiei cARV în infecția HIV	97
Bibliografie selectivă	106
CERCETĂRI PERSONALE	
Capitolul 9. Motivația cercetării și obiective	110
9.1 Motivația alegerii temei de cercetare	
9.1.1 Actualitatea și importanța problemei abordate în domeniul nefrologiei-infecției HIV	110
9.2 Scopul și Obiectivele cercetării	111
9.2.1 Scopul cercetării	111
9.2.2 Obiectivele cercetării	111
Capitolul 10. Metodologia cercetării. Material și metode	112
10.1 Planul studiului	112

10.2 Eșantionul populațional	112
10.3 Recrutarea pacienților	113
10. 4 Considerații etice și formularul de exprimare a acordului pacientului informat	113
10. 5 Fișa de evaluare a pacienților incluși în studiu	113
10. 6 Criteriile de includere și de excludere în studiu	114
10. 7 Definițiile de caz	114
10.8 Metode	116
10.8.1 Analize de laborator	116
10.8.2 Investigații imagistice	118
10.9 Analiza statistică	119
Capitolul 11. Studiul 1. Compararea a două metode de estimare a ratei de filtrare glomerulară: CKD-EPI și MDRD la un lot de pacienți infectați HIV, pe terapie antiretrovirală combinată și estimarea riscului de apariție precoce a bolii cronice de rinichi la acești pacienți	120
11.1 Introducere	120
11.2 Rezultate	120
11.2.1 Caracteristicile generale ale lotului de pacienți la înrolare	120
11.2.1.1. Distribuția pacienților din lotul studiat în funcție de sex	120
11.2.1.2. Distribuția pacienților din lotul studiat pe grupe de vârstă	122
11.2.1.3. Distribuția comparativă a pacienților din lotul studiat pe grupe de vârstă și sex	123
11.2.1.4. Distribuția pacienților din lotul studiat în funcție de modul de transmitere al infecției HIV	124
11.2.1.5. Distribuția comparativă a pacienților din lotul studiat în funcție de sex și modul de transmitere al infecției HIV.....	124
11.2.1.6. Distribuția comparativă a pacienților din lotul studiat pe grupe de vârstă și mod de transmitere al infecției HIV	125
11.2.1.7. Distribuția pacienților din lotul studiat în funcție de mediul de proveniență	125
11.2.1.8. Distribuția comparativă a pacienților din lotul studiat în funcție de sex și mediul de proveniență	126
11.2.1.9. Distribuția pacienților din lotul studiat în funcție de rasă și etnie	126
11.2.1.10. Distribuția pacienților din lotul studiat în funcție de statusul fumător/nefumător	127
11.2.1.11. Distribuția pacienților din lotul studiat în funcție de subtipul viral al virusului HIV	

.....	128
11.2.1.12. Distribuția pacienților din lotul studiat în funcție de durata infecției HIV	128
11.2.1.13. Distribuția pacienților din lotul studiat în funcție de stadiul infecției cu HIV	129
11.2.1.14. Analiza nivelului limfocitelor CD4 la diagnosticul pozitiv al infecției HIV în lotul analizat	129
11.2.1.15. Analiza nivelului limfocitelor CD4 pe parcursul celor 5 ani de urmărire (2014-2019) la pacienții din lotul analizat	130
11.2.1.16. Analiza raportului limfocitelor CD4/CD8 la pacienții din lotul analizat	133
11.2.1.17. Analiza nivelului limfocitelor CD4 nadir la pacienții din lotul analizat	134
11.2.1.18. Analiza viremiei ARN-HIV la pacienții din lotul analizat	135
11.2.1.19. Analiza coinfecțiilor asociate infecției HIV în lotul analizat	135
11.2.1.20. Analiza comorbidităților asociate infecției HIV ce pot favoriza apariția disfuncției renale cronice în lotul analizat.....	138
11.2.1.21. Expunerea la medicația antiretrovirală potențial nefrotoxică a pacienților din lotul analizat.....	141
11.2.2. Analiza proteinuriei ca marker de afectare renală precoce la pacienții din lotul analizat	143
11.2.3. Alți markeri de afectare renală precoce la pacienții din lotul analizat	144
11.2.4. Analiza variabilei numerice creatinina serică la pacienții din lotul analizat	147
11.2.5. Analiza variabilei numerice eGFR-CKD-EPI la pacienții din lotul analizat	148
11.2.6. Analiza variabilei numerice eGFR-MDRD la pacienții din lotul analizat	150
11.2.7. Estimarea coeficientului de corelație al concordanței între valorile ratei de filtrare glomerulară estimate prin ecuațiile CKD-EPI vs MDRD	152
11.2.8. Stadializarea bolii cronice de rinichi în lotul studiat după eGFR CKD-EPI	153
11.2.9. Stadializarea bolii cronice de rinichi în lotul studiat după eGFR MDRD	155
11.2.10. Analiza variabilei numerice ureea serică la pacienții din lotul analizat	156
11.2.11. Analiza variabilei numerice acidul uric seric la pacienții din lotul analizat	156
11.2.12. Analiza variabilei numerice calciu seric total la pacienții din lotul analizat	157
11.2.13. Analiza variabilei numerice calciu seric ionic la pacienții din lotul analizat	158
11.2.14. Analiza variabilei numerice fosfor seric la pacienții din lotul analizat	159

11.2.15. Analiza variabilei numerice fosfataza alcalină serică la pacienții din lotul analizat	159
11.2.16. Analiza variabilei numerice hemoglobină la pacienții din lotul analizat	160
11.2.17. Analiza variabilei numerice sideremie la pacienții din lotul analizat	161
11.2.18. Analiza lotului de pacienți la finalul studiului. Analiza curbei de supraviețuire Kaplan Meier	162
11.2.18.1 Analiza Kaplan –Meier EPeGFR-CKD-EPI-1-2. Evaluarea pacienților seropozitivi care au atins evenimentul de interes și anume, cei care au evoluat din stadiul 1 în stadiul 2 de BCR la finalul celor 5 ani de urmărire, timpul de supraviețuire la care subiecții au atins evenimentul final și proporția de supraviețuire	162
11.2.18.1.1. Analiza Kaplan Meier EPeGFR-CKD-EPI-1-2 în funcție de sexul pacienților	163
11.2.18.1.2 Analiza Kaplan Meier EPeGFR-CKD-EPI-1-2 în funcție de proveniența pacienților	164
11.2.18.1.3. Analiza Kaplan Meier EPeGFR-CKD-EPI-1-2 în funcție de statusul fumător/nefumător	166
11.2.18.1.4. Analiza Kaplan Meier EPeGFR-CKD-EPI-1-2 în funcție de rasă	167
11.2.18.1.5. Analiza Kaplan Meier EPeGFR-CKD-EPI-1-2 în funcție de modul de transmitere al infecției HIV	168
11.2.18.1.6. Analiza Kaplan Meier EPeGFR-CKD-EPI-1-2 în funcție de vârstă	169
11.2.18.2 Analiza Kaplan Meier EPeGFR-CKD-EPI-2-3. Evaluarea pacienților seropozitivi care au atins evenimentul de interes și anume, cei care au evoluat din stadiul 2 în stadiul 3 de BCR la finalul celor 5 ani de urmărire, timpul de supraviețuire la care subiecții au atins evenimentul final și proporția de supraviețuire	171
11.2.18.3. Analiza Kaplan Meier EPeGFR-MDRD 1-2. Evaluarea pacienților seropozitivi care au atins evenimentul de interes și anume, cei care au evoluat din stadiul 1 în stadiul 2 de BCR la finalul celor 5 ani de urmărire, timpul de supraviețuire la care subiecții au atins evenimentul final și proporția de supraviețuire	172
11.2.18.3.1. Analiza Kaplan Meier EPeGFR-MDRD 1-2 în funcție de sexul pacienților	173
11.2.18.3.2. Analiza Kaplan Meier EPeGFR-MDRD 1-2 în funcție de proveniența pacienților	174

11.2.18.3.3. Analiza Kaplan Meier EPeGFR-MDRD 1-2 în funcție de statusul fumător/nefumător	175
11.2.18.3.4. Analiza Kaplan Meier EPeGFR-MDRD 1-2 în funcție de rasă	177
11.2.18.3.5. Analiza Kaplan Meier EPeGFR-MDRD 1-2 în funcție de modul de transmitere al infecției HIV	178
11.2.18.3.6. Analiza Kaplan Meier EPeGFR-MDRD 1-2 în funcție de vârstă	179
11.2.18.4. Analiza Kaplan Meier EPeGFR-MDRD 2-3. Evaluarea pacienților seropozitivi care au atins evenimentul de interes și anume, cei care au evoluat din stadiul 2 în stadiul 3 de BCR la finalul celor 5 ani de urmărire, timpul de supraviețuire la care subiecții au atins evenimentul final și proporția de supraviețuire	181
11.2.18.5. Analiza comparativă Kaplan Meier între pacienții cu BCR CKD-EPI 1-2 și pacienții cu BCR MDRD 1-2	182
11.2.18.6. Analiza comparativă Kaplan Meier între pacienții cu BCR CKD-EPI 2-3 și pacienții cu BCR MDRD 2-3	183
Capitolul 12. Studiul 2. Identificarea și evaluarea factorilor de risc tradiționali și non-tradiționali (variabile predictoare) pentru dezvoltarea și progresia bolii cronice de rinichi la un lot de pacienți infectați HIV multiexperimentați, urmăriți timp de 5 ani, pentru o aplicabilitate în practica clinică curentă, având consecințe importante asupra strategiilor terapeutice și intervenționale a prognosticului, calității vieții și a duratei de viață a acestor pacienți	184
12.1. Introducere	184
12.2. Material și metodă	184
12.3 Rezultate	185
12.3.1. Factori de risc caracteristici bolii cronice de rinichi	185
12.3.1.1.a Modelul de regresie Cox ETeGFR CKD-EPI 1-2 pentru variabilele predictoare: litiaza renourinară și nefrocalcinoza renală	185
12.3.1.1.b Modelul de regresie Cox ETeGFR MDRD 1-2 pentru variabilele predictoare litiaza renourinară și nefrocalcinoza renală	186
12.3.1.2.a Modelul de regresie Cox ETeGFR CKD-EPI 1-2 pentru variabilele predictoare: VHB, VHC și TBC	188
12.3.1.2.b Modelul de regresie Cox ETeGFR MDRD 1-2 pentru variabilele predictoare: VHB, VHC și TBC	189

12.3.1.3.a Modelul de regresie Cox ETeGFR CKD-EPI 1-2 pentru variabilele predictoare: diabetul zaharat și hipertensiunea arterială	190
12.3.1.3.b Modelul de regresie Cox ETeGFR MDRD 1-2 pentru variabilele predictoare: diabetul zaharat și hipertensiunea arterială	192
12.3.1.4.a Modelul de regresie Cox ETeGFR CKD-EPI 1-2 pentru variabilele predictoare: dislipidemie, boli cardiovasculare și sindrom metabolic	193
12.3.1.4.b Modelul de regresie Cox ETeGFR MDRD 1-2 pentru variabilele predictoare: dislipidemie, boli cardiovasculare și sindrom metabolic	194
12.3.2. Factori de risc specifici infecției cu HIV	196
12.3.2.1.a Modelul de regresie Cox ETeGFR CKD-EPI 1-2 pentru variabilele predictoare: expunere la inhibitori de protează, expunere la atazanavir, expunere la darunavir, expunere la indinavir, expunere la lopinavir, expunere la ritonavir	196
12.3.2.1.b Modelul de regresie Cox ETeGFR MDRD 1-2 pentru variabilele predictoare: expunere la inhibitori de protează, expunere la atazanavir, expunere la darunavir, expunere la indinavir, expunere la lopinavir, expunere la ritonavir	197
12.3.2.2a. Modelul de regresie Cox ETeGFR CKD-EPI 1-2 pentru variabilele predictoare: expunere la tenofovir-atazanavir, expunere la tenofovir, expunere la saquinavir, expunere la cobicistat, expunere la tenofovir alafenamidă din două combinații fixe precum (elvitegravir, cobicistat, emtricitabină tenofovir alafenamidă și emtricitabină/tenofovir alafenamidă)	198
12.3.2.2b. Modelul de regresie Cox ETeGFR MDRD 1-2 pentru variabilele predictoare: expunere la tenofovir-atazanavir, expunere la tenofovir, expunere la saquinavir, expunere la cobicistat, expunere la tenofovir alafenamidă din două combinații fixe precum (elvitegravir, cobicistat, emtricitabină tenofovir alafenamidă și emtricitabină/tenofovir alafenamidă)	199
Capitolul 13. Studiul 3. Evaluarea disfuncției renale cronice la un lot de pacienți cu infecție-HIV și subtip viral F1 urmărit timp de 5 ani, folosind compararea sensibilității și specificității a două metode de evaluare a ratei de filtrare glomerulară estimată: CKD-EPI și MDRD.	
13.1. Introducere	201
13.2. Rezultate	201
13.2.1. Caracteristicile lotului de pacienți infectați cu subtipul viral HIV-1 F	201
13.2.2. Analiza comparativă a variabilei numerice eGFR (rata de filtrare glomerulară estimată prin formulele de calcul CKD-EPI și MDRD) la pacienții cu subtip viral HIV-1 F	205

13.2.3. Analiza comparativă a variabilei numerice stadiul bolii cronice de rinichi, stadializare realizată prin ambele formule de calcul a eGFR, atât CKD-EPI cât și MDRD, la pacienții cu subtip viral HIV-1 F	206
13.2.3.1. Stadializarea bolii cronice de rinichi după formula CKD-EPI la pacienții cu subtip viral HIV-1 F	206
13.2.3.2. Stadializarea bolii cronice de rinichi după formula MDRD la pacienții cu subtip viral HIV-1- F	206
13.2.4. Analiza Kaplan-Meier la pacienții cu subtip viral HIV-1 F	207
13.2.4.1. Analiza Kaplan –Meier la pacienții cu subtip viral HIV-1-F, având ca eveniment de interes, momentul apariției bolii cronice de rinichi stadiul 2. (EPe GFR CKD-EPI 1-2)	207
13.2.4.2. Analiza Kaplan –Meier la pacienții cu subtip viral HIV-1-F, având ca eveniment de interes, momentul apariției bolii cronice de rinichi stadiul 2. (EPe GFR MDRD 1-2)	209
13.2.4.3. Analiza comparativă a curbelor de supraviețuire Kaplan-Meier la pacienții cu subtip viral HIV-1-F, având ca eveniment de interes progresia bolii cronice de rinichi din stadiul 1 în stadiul 2, stadializare realizată prin ambele ecuații de calcul CKD-EPI și MDRD	210
Capitolul 14. Studiul 4. Evaluarea altor tipuri de afecțiuni renale în afara bolii cronice de rinichi la un lot de pacienți seropozitivi multiexperimentați urmăriți timp de 5 ani	210
14.1. Rezultate	210
14.1.1. Imagistica medicală la pacienții cu infecție HIV și patologie reno-urinară malformativă	210
14.1.2. Imagistica medicală la pacienții seropozitivi cu infecții de tract uro-genital	222
14.1.3. Imagistica medicală la pacienții cu infecție HIV și litiază reno-urinară asociată	226
14.1.4. Imagistica medicală la pacienții cu infecție HIV și nefrocalcinoză renală asociată	231
14.2. Bibliografie selectivă	246
Capitolul 15. Discuții	248
Bibliografie selectivă	253
Capitolul 16. Concluziile finale ale tezei și contribuții personale	257

LISTĂ TABELE

Tabelul 1. Criteriile RIFLE de definire ale IRA (KDIGO)

Tabel 2. Stadializarea și clasificarea leziunii renale acute (LAR) conform ghidului KDIGO 2011

Tabelul 3. Clasificarea Bolii Cronice de Rinichi (KDOQI)

Tabelul 4. Prognosticul BCR în funcție de eGFR și gradul albuminuriei (KDIGO 2012)

Tabelul 5. Cauzele bolii cronice de rinichi

Tabelul 6. Factori de risc modificabili de progresie ai bolii cronice de rinichi

Tabelul 7. Promotori și inhibitori ai cristalizării

Tabelul 8. Factori care influențează nivelul creatininemiei

Tabelul 9. Factori care influențează nivelul ureei serice

Tabelul 10. Principalii factori ce influențează nivelul cretininei serice la pacienții seropozitivi

Tabelul 11. Diferențierea nefrotoxicității TDF de alte medicamente ARV ce interferează cu secreția tubulară de creatinină

Tabelul 12 a, b, c. Caracteristicile generale ale populației studiate

Tabelul 13. Valoarea mediană a limfocitelor CD4 (celule/mm³) pe momentele de urmărire

Tabelul 14. Tipuri de infecții genitale asociate infecției HIV

Tabelul 15. Valoarea medie a creatininei serice (mg/dl) pe momentele de urmărire

Tabelul 16. Valoarea medie a eGFR CKD-EPI (ml/min/1,73m²) pe momentele de timp urmărite

Tabelul 17. Valoarea medie a eGFR MDRD (ml/min/1,73m²) pe momentele de timp urmărite

Tabelul 18. Stadializarea BCR după eGFR CKD-EPI pe momentele de timp urmărite

Tabelul 19. Stadializarea BCR după eGFR CKD-EPI pe momentele de timp urmărite

Tabelul 20. Rezultatul analizei Kaplan Meier corespunzător pentru EPeGFR-CKD-EPI-1-2 la diferite momente de timp

Tabelul 21. Rezultatul analizei Kaplan Meier corespunzător EPeGFR-CKD-EPI-1-2 în funcție de sexul pacienților la diferite momente de timp pentru fiecare grup în parte

Tabelul 22. Rezultatul analizei Kaplan Meier corespunzător EPeGFR-CKD-EPI-1-2 în funcție de proveniența pacienților, la diferite momente de timp pentru fiecare grup în parte

Tabelul 23. Rezultatul analizei Kaplan Meier corespunzător EPeGFR-CKD-EPI-1-2 în funcție de statusul fumător/nefumător la diferite momente de timp pentru fiecare grup în parte.

Tabelul 24. Rezultatul analizei Kaplan Meier corespunzător EPeGFR-CKD-EPI-1-2 în funcție de rasă la diferite momente de timp pentru fiecare grup în parte.

Tabelul 25. Rezultatul analizei Kaplan Meier corespunzător EPeGFR-CKD-EPI-1-2 în funcție de modul de transmitere HIV la diferite momente de timp pentru fiecare grup în parte.

Tabelul 26. Rezultatul analizei Kaplan Meier corespunzător EPeGFR-CKD-EPI-2-3 la diferite momente de timp.

Tabelul 27. Rezultatul analizei Kaplan Meier corespunzător EPeGFR-MDRD 1-2 la diferite momente de timp.

Tabelul 28. Rezultatul analizei Kaplan Meier corespunzător EPeGFR-MDRD-1-2 în funcție de sexul pacienților la diferite momente de timp pentru fiecare grup în parte.

Tabelul 29. Rezultatul analizei Kaplan Meier corespunzător EPeGFR-MDRD-1-2 în funcție de proveniența pacienților, la diferite momente de timp pentru fiecare grup în parte.

Tabelul 30. Rezultatul analizei Kaplan Meier corespunzător EPeGFR-MDRD-1-2 în funcție de statusul fumător/nefumător la diferite momente de timp pentru fiecare grup în parte.

Tabelul 31. Rezultatul analizei Kaplan Meier corespunzător EPeGFR-MDRD-1-2 în funcție de rasă, la diferite momente de timp pentru fiecare grup în parte.

Tabelul 32. Rezultatul analizei Kaplan Meier corespunzător EPeGFR-MDRD-1-2 în funcție de modul de transmitere HIV la diferite momente de timp pentru fiecare grup în parte.

Tabelul 33. Rezultatul analizei Kaplan Meier corespunzător EPeGFR-MDRD-2-3, la diferite momente de timp.

Tabelul 34. Riscul relativ și supraviețuirea pacienților seropozitivi cu litiază renourinară, nefrocalcinoză și BCR stadiul 1-2 CKD-EPI

Tabelul 35 Riscul relativ și supraviețuirea pacienților seropozitivi cu litiază renourinară, nefrocalcinoză și BCR stadiul 1-2 MDRD

Tabelul 36. Riscul relativ și supraviețuirea pacienților seropozitivi cu coinfecții VHB-VHC și BCR stadiul 1-2 CKD-EPI

Tabelul 37. Riscul relativ și supraviețuirea pacienților seropozitivi cu coinfecții VHB-VHC și BCR stadiul 1-2 MDRD

Tabelul 38. Riscul relativ și supraviețuirea pacienților seropozitivi cu DZ, HTA și BCR stadiul 1-2 CKD-EPI

Tabelul 39. Riscul relativ și supraviețuirea pacienților seropozitivi cu DZ, HTA și BCR stadiul 1-2 MDRD

Tabelul 40. Riscul relativ și supraviețuirea pacienților seropozitivi cu dislipidemie și BCR stadiul 1-2 CKD-EPI

Tabelul 41. Riscul relativ și supraviețuirea pacienților seropozitivi cu dislipidemie și BCR stadiul 1-2 MDRD

Tabelul 42. Riscul relativ și supraviețuirea pacienților seropozitivi cu BCR stadiul 1-2 CKD-EPI expuși la atazanavir

Tabelul 43. Riscul relativ și supraviețuirea pacienților seropozitivi cu BCR stadiul 1-2 MDRD expuși la atazanavir

Tabelul 44. Riscul relativ și supraviețuirea PLWH cu BCR stadiul 1-2 CKD-EPI expuși la TDF/ATV

Tabelul 45. Riscul relativ și supraviețuirea pacienților seropozitivi cu BCR stadiul 1-2 MDRD expuși la tenofovir asociat cu atazanavir

Tabelul 46 a, b, c, d. Caracteristicile pacienților infectați cu subtipul viral HIV-1 F

Tabelul 47. Rezultatul analizei Kaplan Meier corespunzător pentru EPeGFR-CKD-EPI-1-2 la pacienții cu subtip viral HIV-1F la diferite momente de timp.

Tabelul 48. Rezultatul analizei Kaplan Meier corespunzător pentru EPeGFR-MDRD-1-2 la pacienții cu subtip viral HIV-1F la diferite momente de timp.

LISTĂ FIGURI

Figura 1. Aprecieri ale epidemiei globale HIV la sfârșitul anului 2019 (UNAIDS/WHO)

Figura 2. Secțiuni prin rinichi

Figura 3. Corpusculul renal

Figura 4. Pedicilele podocitare imagine obținută la microscopia electronică

Figura 5. Diafragma de filtrare a podocitului

Figura 6. Bariera de filtrare glomerulară-imagine obținută prin microscopie electronică

Figura 7. Algoritm de screening al bolii cronice de rinichi în infecția HIV-SIDA

Figura. 8 Tipuri de plăci Randall

Figura 9. Placi Randall. Imagini ureteroscopice

Figura 10. Aspect ureteroscopic al papilei renale.

Figura 11 a-b. Examinarea în microscopie optică a ansei Henle și evidențierea depozitelor de oxalat de calciu la nivelul membrane bazale.

Figura 12. Examinarea în microscopie optică a ansei Henle și evidențierea depozitelor de oxalat de calciu la nivelul membrane bazale.

Figura 13. Efectele medicației ARV asupra transportorilor din celulele tubulare renale din membranele bazolaterală și apicală.

Figura 14. Efectul TDF supra transportorilor din celulele tubulare renale din membrana bazolaterală și apicală a tubului contort proximal.

Figura 15 a-b. Cristale de atazanavir în microscopie optică și microscopie electronică

Figura 16 A,B,D . Nefrită interstițială granulomatoasă secundară expunerii la atazanavir

Figura 17. Reprezentarea grafică Bar/ Pie a pacienților în funcție de sex.

Figura 18 . Reprezentarea grafică Bar/ Pie a pacienților în funcție de vârstă

Figura 19. Reprezentarea grafică Bar comparativă a pacienților în funcție de vârstă/sex.

Figura 20. Reprezentarea grafică Bar comparativă a pacienților în funcție de Sex/Transmitere HIV

Figura 21. Reprezentarea grafică Bar/ Pie a pacienților în funcție de modul de transmiterea al infecției HIV.

Figura 22. Reprezentarea grafică Bar a pacienților în funcție de Vârstă/Transmitere HIV.

Figura 23. Reprezentarea grafică Bar/ Pie a pacienților în funcție de proveniență.

Figura 24. Reprezentarea grafică Bar a pacienților în funcție de Sex/Proveniență.

Figura 25. Reprezentarea grafică Bar/ Pie a pacienților în funcție de rasă.

Figura 26. Reprezentarea grafică Bar/ Pie a pacienților în funcție de etnie.

Figura 27 Reprezentarea grafică Bar/ Pie a pacienților în funcție de statusul de fumător/nefumător.

Figura 28. Reprezentarea grafică Bar/ Pie a pacienților în funcție de subtipul viral.

Figura 29. Reprezentarea grafică Bar a distribuției depistării HIV pe ani, în funcție de anul diagnosticării

Figura 30. Reprezentarea grafică Bar/ Pie a pacienților în funcție de clasificarea CDC.

Figura 31. Reprezentare Box-Plot și Histograma a distribuției CD4 la depistarea infecției HIV.

Figura 32. Reprezentarea grafică Box-Plot a distribuției limfocitelor CD4 pe momentele de urmărire 2014-2019

Figura 33. Reprezentarea grafică tip line a evoluției procentuale a limfocitelor CD4 pe grade de imunosupresie, pe momentele de urmărire 2014-2019

Figura 34. Reprezentarea grafică tip line a evoluției procentuale a raportului limfocitelor CD4/CD8 sub și supranumerar pe momentele de urmărire 2014-2019

Figura 35. Reprezentarea grafică Box-Plot a distribuției raportului limfocitelor CD4/CD8 sub și supranumerar pe momentele de urmărire 2014-2019

Figura 36. Reprezentarea grafică Box Plot și histograma a distribuției limfocitelor CD4 NADIR în lotul studiat

Figura 37. Reprezentarea grafică tip line a evoluției procentuale a viremiei ARN-HIV pe momentele de urmărire 2014-2019

Figura 38. Reprezentarea grafică a procentului subiecților cu coinfecții VHC, VHB, VHB-VHC în lotul studiat

Figura 39. Reprezentarea grafică a coinfecției cu TBC sechelar în lotul studiat

Figura 40. Reprezentarea grafică a coinfecției cu TBC activ în lotul studiat

Figura 41. Reprezentarea grafică a distribuției infecțiilor genitale asociate infecției HIV

Figura 42. Reprezentarea grafică a comorbidităților asociate infecției HIV

Figura 43. Reprezentarea grafică a tipurilor de afecțiuni tiroidiene asociate infecției HIV în lotul studiat

Figura 44. Reprezentarea grafică a numărului de scheme terapeutice la care au fost expuși subiecții din lotul studiat

Figura 45. Expunerea la medicația ARV potențial nefrotoxică în lotul studiat

Figura 46. Timpul de expunere la medicația potențial nefrotoxică în lotul studiat

Figura 47. Reprezentarea grafică a proteinuriei în lotul studiat

Figura 48. Reprezentarea grafică a evoluției procentuale a pacienților cu cilindrii hialini în lotul studiat la diferite momente de timp 2014-2019

Figura 49. Reprezentarea grafică a evoluției procentuale a pacienților cu cilindrii granuloși în lotul studiat, la diferite momente de timp 2014-2019

Figura 50. Reprezentarea grafică a evoluției procentuale a pacienților cu celule epiteliale frecvente în sumarul de urină în lotul studiat la diferite momente de timp 2014-2019

Figura 51. Reprezentarea grafică a evoluției procentuale a pacienților cu glucozurie renală și normoglicemie în lotul studiat la diferite momente de timp 2014-2019

Figura 52. Reprezentarea grafică a evoluției procentuale a pacienților cu hematurie în lotul studiat, la diferite momente de timp 2014-2019

Figura 53. Reprezentarea evoluției procentuale a pacienților cu cristalurie la diferite momente de timp 2014-2019

Figura 54. Reprezentarea evoluției procentuale a pacienților cu leucocituriei în sedimentul urinar la diferite momente de timp 2014-2019

Figura 55. Reprezentarea grafică Bar+Error Bar a valorilor medii ale creatininei serice la fiecare moment de timp urmărit 2014-2019

Figura 56. Reprezentarea grafică Bar+Error Bar a valorilor medii ale eGFR-CKD-EPI la fiecare moment de timp urmărit 2014-2019

Figura 57. Reprezentarea grafică Bar+Error Bar a valorilor medii ale eGFR-MDRD la fiecare moment de timp urmărit 2014-2019

Figura 58. Reprezentarea grafică a valorilor eGFR CKD-EPI vs eGFR MDRD

Figura 59. Stadializarea bolii cronice de rinichi în funcție de eGFR CKD-EPI

Figura 60. Stadializarea bolii cronice de rinichi în funcție de eGFR MDRD

Figura 61. Reprezentarea grafică Bar+Error Bar a valorilor medii ale ureei serice la fiecare moment de timp urmărit 2014-2019

Figura 62. Reprezentarea grafică Bar+Error Bar a valorilor medii ale acidului uric seric la fiecare moment de timp urmărit 2014-2019

Figura 63. Numărul de pacienți corespunzător intervalelor de acid uric, la fiecare moment de timp urmărit 2014-2019

Figura 64. Reprezentarea grafică Bar+Error Bar a valorilor medii ale calciului seric total la fiecare moment de timp urmărit 2014-2019

Figura 65. Numărul de pacienți corespunzător intervalelor de calciu seric total la fiecare moment de timp urmărit 2014-2019

Figura 66. Reprezentarea grafică Barr+Error Bar a valorilor medii ale calciului seric ionic la fiecare moment de timp urmărit 2014-2019

Figura 67. Numărul de pacienți corespunzător intervalelor de calciu la fiecare moment de timp urmărit 2014-2019

Figura 68. Reprezentarea grafică Bar+Error Bar ale valorile medii ale fosforului seric la fiecare moment de timp urmărit 2014-2019

Figura 69. Numărul de pacienți corespunzător intervalelor de fosfor seric la fiecare moment de timp urmărit 2014-2019

Figura 70. Reprezentarea grafică Bar+Error Bar ale valorile medii ale FAS la fiecare moment de timp urmărit 2014-2019

Figura 71. Numărul de pacienți corespunzător intervalelor de FAS la fiecare moment de timp urmărit 2014-2019

Figura 72. Reprezentarea grafică Bar+Error Bar ale valorile medii ale hemoglobinei la fiecare moment de timp urmărit

Figura 73. Numărul de pacienți corespunzător intervalelor de hemoglobină la fiecare moment de timp urmărit 2014-2019

Figura74. Repartizarea grafică Bar+Error Bar ale valorile medii ale sideremiei la fiecare moment de timp urmărit 2014-2019

Figura 75. Numărul de pacienți corespunzător intervalelor de sideremie la fiecare moment de timp urmărit 2014-2019

Figura 76. Curba de supraviețuire Kaplan-Meier EPeGFR-CKD-EPI-1-2

Figura 77. Curba de supraviețuire Kaplan Meier EPeGFR-CKD-EPI-1-2 în funcție de sexul pacienților

Figura 78. Curba de supraviețuire Kaplan Meier EPeGFR-CKD-EPI-1-2 în funcție de proveniența pacienților

Figura 79. Curba de supraviețuire Kaplan Meier EPeGFR-CKD-EPI-1-2 în funcție de statusul fumător/nefumător

Figura 80. Curba de supraviețuire Kaplan Meier EPeGFR-CKD-EPI-1-2 în funcție de rasă

Figura 81. Curba de supraviețuire Kaplan Meier EPeGFR-CKD-EPI-1-2 în funcție de transmitere infecției HIV

Figura 82. Curba de supraviețuire Kaplan Meier EPeGFR-CKD-EPI-1-2 în funcție de vârstă

Figura 83. Curba de supraviețuire Kaplan-Meier EPeGFR-CKD-EPI-2-3

Figura 84. Curba de supraviețuire Kaplan-Meier EPeGFR-MDRD 1-2

Figura 85. Curba de supraviețuire Kaplan Meier EPeGFR-MDRD-1-2 în funcție de sexul pacienților

Figura 86. Curba de supraviețuire Kaplan Meier EPeGFR-MDRD-1-2 în funcție de proveniența pacienților

Figura 87. Curba de supraviețuire Kaplan Meier EPeGFR-MDRD-1-2 în funcție de statusul fumător/nefumător

Figura 88. Curba de supraviețuire Kaplan Meier EPeGFR-MDRD-1-2 în funcție de rasă

Figura 89. Curba de supraviețuire Kaplan Meier EPeGFR-MDRD-1-2 în funcție de modul de transmitere al infecției HIV

Figura 90. Curba curbei de supraviețuire Kaplan Meier EPeGFR-MDRD-1-2 în funcție de vârstă

Figura 91. Curba de supraviețuire Kaplan-Meier EPeGFR-MDRD-2-3

Figura 92. Analiza comparativă a curbei de supraviețuire Kaplan-Meier între pacienții cu BCR CKD-EPI 1-2 și pacienții cu BCR MDRD 1-2

Figura 93. Analiza comparativă a supraviețuirii între pacienții cu BCR CKD-EPI 2-3 și pacienții cu BCR MDRD 2-3

Figura 94. Modelul de regresie Cox ETeGFR CKD-EPI 1-2 pentru litiaza renourinară și nefrocalcinoza renală

Figura 95. Modelul de regresie Cox ETeGFR MDRD 1-2 pentru litiaza renourinară și nefrocalcinoza renală

Figura 96. Modelul de regresie Cox ETeGFR CKD-EPI 1-2 pentru VHB și VHC

Figura 97. Modelul de regresie Cox STeGFR MDRD 1-2 pentru VHB și VHC

Figura 98. Modelul de regresie Cox ETeGFR CKD-EPI 1-2 pentru DZ și HTA

Figura 99. Modelul de regresie Cox ETeGFR MDRD 1-2 pentru DZ și HTA

Figura 100. Modelul de regresie Cox ETeGFR CKD-EPI 1-2 pentru dislipidemie

Figura 101. Modelul de regresie Cox ETeGFR MDRD 1-2 pentru dislipidemie

Figura 102. Modelul de regresie Cox ETeGFR CKD-EPI 1-2 pentru variabila expunere la atazanavir

Figura 103. Modelul de regresie Cox ETeGFR MDRD 1-2 pentru variabila expunere la atazanavir

Figura 104. Modelul de regresie Cox ETeGFR CKD-EPI 1-2 pentru variabila expunere la TDF/ATV

Figura 105. Modelul de regresie Cox ETeGFR MDRD 1-2 pentru variabila expunere la tenofovir asociat cu atazanavir

Figura 106. Reprezentarea grafică Bar+Error Bar a valorilor medii ale eGFR CKD-EPI/ eGFR MDRD la momentele M1, M12 pentru subtipul viral F

Figura 107. Stadializarea bolii cronice de rinichi după formula CKD-EPI la pacienții cu subtip viral F la momentele M1 și M12

Figura 108. Stadializarea bolii cronice de rinichi după formula MDRD la pacienții cu subtip viral F la momentele M1 și M12

Figura 109. Curba de supraviețuire Kaplan Meier la pacienții cu subtip viral HIV-1F EPeGFR CKD-EPI 1-2

Figura 110. Curba de supraviețuire Kaplan –Meier la pacienții cu subtip viral F EPeGFR MDRD 1-2

Figura. 111. Analiza comparativă a curbelor se supraviețuire Kaplan –Meier la pacienții cu subtip viral HIV 1 F, având ca eveniment de interes, progresia BCR din stadiul 1 în stadiul 2, stadializare realizată prin ambele ecuații de calcul CKD-EPI și MDRD

Figura 112. Reprezentarea grafică Bar a procentului pacienților care au prezentat variate tipuri de afectare reno-urinară

Figura. 113. A-F Duplicitate pielocaliceală-Imagini ecografice

Figura 114. Bifiditate bazinetală completă

Figura.115 A-F Duplicație pielo-ureterală stângă incompletă. Calcul caliceal inferior stâng RS. Imagini URO-CT. Reconstrucție 3D

Figura 116 A-B Bazinete cu dispoziție extrarenală bilateral la un bărbat seropozitiv MSM cu cistite recidivante și malformație de col vezical. Imagini URO-CT-Reconstrucție 3D

Figura 117. Cuduri ureterale și bazinete cu dispoziție extrarenală bilateral. Imagini URO-CT-Reconstrucție 3D

Figura 118 A-B. Ectazie bazinetală dreaptă. Imagini URO-CT.

Figura 119 A-B, 120, 121 Rinichi în potcoavă. Imagini URO-CT-Reconstrucție 3D.

Figura 122, 123. Scintigrafie renală la un subiect de sex feminin, cu RS unic chirurgical

Figura 124 A-B. RS unic chirurgical la un subiect de sex masculin, seropozitiv, cu BCR și HTA.

Bazinet bifid. Imagini ecografice

Figura 125 A-F, 126 Diverticul vezical congenital de 39/33mm pe versantul lateral drept al vezicii urinare. Imagini URO-CT

Figura 127. Reprezentarea grafică a evoluției infecțiilor de tract urinar pe parcursul studiului 2014-2019

Figura 128. Reprezentarea grafică a germenilor implicați în apariția infecțiilor de tract urinar 2014-2019

Figura 129. Reprezentarea grafică a evoluției infecțiilor genitale pe parcursul studiului 2014-2019

Figura 130. Reprezentarea grafică a germenilor implicați în apariția infecțiilor genitale 2014-2019

Figura. 131 A-B, 132 A-C, 133 A-B, 134 A-B. Prostatita cronică acutizată. Litiază prostatică la un bărbat MSM; B. Hiperplazia benignă a prostatei. Hipertrofie parietală vezicală. Cistită cronică acutizată. Imagini ecografice și CT.

Figura 135. Evoluția în dinamică a litiazei renourinare în lotul studiat (2014-2019)

Figura 136 A-B. A. Calcul caliceal inferior secundar expunerii la darunavir; B Calcul vezical secundar expunerii la darunavir. Imagini ecografice

Figura. 137. A-B. Sondă JJ prezentă în calicele superior și în vezica urinară după ureteroscopie flexibilă și rezolvarea unui calcul bazinetal. Imagini ecografice.

Figura 138-A-F. Calcul caliceal inferior RS. Imagini URO-CT-Reconstrucție 3D

Figura 139. A,B,C,D. Calcul coraliform RS la o pacientă expusă la atazanavir.

Figura 140 A-D. A-B. Multiple mase calcare renale stângi, extinse la nivelul bazinetului și grupurilor caliceale mijlociu și inferior. C, D. Mase chistice corticale renale drepte. Imagini URO-CT

Figura. 141. Hidronefroză gr 2. Calcul caliceal inferior la un pacient seropozitiv de sex masculin, secundar probabil expunerii la darunavir. Imagini ecografice.

Figura 142. Evoluția în dinamică a nefrocalcinozei renale în lotul studiat (2014-2019)

Figura 143 A-B. Nefrocalcinoză severă la o pacientă cu infecție HIV secundară administrării de indinavir și atazanavir. Imagini URO-CT 2014.

Figura 144 A-D. A. Radiografie renovezicală la o pacientă HIV pozitivă diagnosticată cu nefrocalcinoză medulară severă secundară administrării de Indinavir și Atazanavir și Boală cronică de rinichi. B-D. Nefrocalcinoză medulară severă. Imagini Uro-CT 2016

Figura 145 A-D. Nefrocalcinoză medulară severă la o pacientă expusă la indinavir și atazanavir, actual cu boală cronică de rinichi stadiul 4. Imagini ecografice 2019

Figura 146 A-B. Nefrocalcinoză medulară severă la o pacientă expusă la indinavir și atazanavir. Imagini Uro-CT 2019

Figura 147 A-B. Nefrocalcinoză medulară severă la o pacientă expusă la indinavir și atazanavir. Imagini Uro-CT 2019

Figura 148 A-B. A. Nefrocalcinoză medulară bilaterală secundară expunerii la saquinavir, atazanavir și darunavir

Figura 149 A-B. Figura 150 A-B. Nefrocalcinoză medulară bilaterală secundară expunerii la saquinavir, atazanavir și darunavir. 2018. Imagini URO-CT-Reconstrucție 3D

Figura 151 A-E. Nefrocalcinoză medulară severă la o pacientă cu infecție HIV expusă la tratament cu saquinavir, atazanavir și darunavir. Imagini ecografice. 2019

Figura 152 A-F. Nefrocalcinoză medulară bilaterală la o pacientă de sex feminin, secundară administrării de lopinavir și darunavir. Ureter drept cūdat la nivelul joncțiunii pieloureterale. Imagini URO-CT. Reconstrucție 3D

Figura 153 A-B. Scintigrafie de glande paratiroide la o pacientă seropozitivă cu hiperparatiroidism, nefrocalcinoză și suspiciune de adenom primar de glandă paratiroidă

Figura 154 A-E. Scintigrafie paratiroidiană cu Tc99m-MIBI la o pacientă cu hiperparatiroidism, nefrocalcinoză medulară severă și BCR stadiul 4

Figura 155. Rezultatele testul de osteodensitometrie în lotul studiat

Figura 156 A. Osteodensitometrie coloană lombară la o pacientă tânără cu infecție HIV

Figura 156 B-C. DEXA col femural drept; DEXA col femural stâng la o pacientă tânără cu infecție HIV

Figura 157 A-B. Testare osteodensitometrică comparativă coloană lombară 2014 vs 2019 la o pacientă seropozitivă cu osteoporoză

Figura 158 A-B. Testare osteodensitometrică comparativă șold drept 2014 vs 2019 la o pacientă seropozitivă cu osteoporoză

Figura 159 A-B. Testare osteodensitometrică comparativă șold stâng 2014 vs 2019

LISTA DE ABREVIERI

ACR Raport albuminurie/creatinurie	CCR5 Coreceptori CCR5
ADQI Group Acute Dialysis Quality Improvement Initiative	CCR5 inhibitors Inhibitori de CCR5
AIDS sindromul imunodeficienței dobândite	DEXA Test de osteodensitometrie
AINS Antiinflamatoare nesteroidiene	DRV Darunavir
AKI acute kidney injury Insuficiență renală acută	DSV Descovy (emtricitabină și fumarat de tenofovir alafenamină)
AKIN Acute kidney injury network	DU Debit urinar
AND Acid dezoxiribonucleic	DZ Diabet zaharat
ARN Acid ribonucleic	EACS European AIDS Clinical Society
ARNm ARN mesager	eCICr Clearance-ul creatininei estimat
cARV Terapia antiretrovirală combinată	eGFR Rata de filtrare glomerulară estimată
ATV Atazanavir	EI Inhibitori de intrare
ATV-r Atazanavir boostat cu ritonavir	EMA European Medicines Agency
BCR Boală cronică de rinichi	ELISA Enzyme linked immunosorbent assay
BCRT Boală cronică de rinichi stadiu terminal	ESRD end stage renal disease Insuficiență renală cronică terminală
BUN Ureea nitrogen, azotul ureic	FDA U.S. Food and Drug Administration
CD4 Limfocite CD4	FTC Emtricitabină
CDC Centrul de Control al Bolilor Infecțioase	GNV Genvoya (elvitegravir, cobicistat, emtricitabină și fumarat de tenofovir alafenamină)
CIC Complexe imune circulante	HAART Highly active antiretroviral therapy-terapia înalt activă antiretrovirală
CMV Cytomegalovirus	H.iPTH Parathormonul intact
CNLAS Comisia de Luptă anti-SIDA	HIV-ARN Viremie HIV
Cr Creatinină	HTA Hipertensiune arterială
CRFs Forme circulante recombinat	HIV Virusul imunodeficienței umane
CICr Clearance-ul de creatinină	HIVAN Nefropatia asociată infecției HIV
CysC Cistatina C	
CKD chronic kidney disease Boala cronică de rinichi	
CKD-EPI Chronic kidney disease epidemiology collaboration equation	

HIVICK - HIV immune complex disease Boala complexelor imune asociată infecției HIV

HIV-FGS Nefropatia asociată infecției HIV - glomeruloscleroză focal segmentară

HRS Sindrom hepato-renal

IECA Inhibitori ai enzimei de conversie ai angiotensinei

IgA Imunoglobulina A

IgM Imunoglobuline M

IgG Imunoglobuline G

IL 18 Interleukina 18

INNRT Inhibitori nonnucleozidici de revers transcriptază

INRT Inhibitori nucleozidici de revers transcriptază

INSTI Inhibitori de integrază

IP Inhibitor de protează

IP/r Inhibitor de protează boostat

IRA Insuficiență renală acută

IRC Insuficiență renală cronică

ITU Infecție de tract urinar

IDV Indinavir

IDVr Indinavir boostat

KDIGO Kidney Disease Improving Global Outcomes Clinical Practice Guideline

LAR Leziune acută a rinichiului

LPV Lopinavir

MDRD Modification of diet in renal disease study equation

MRP 2 Multidrug resistance protein 2

MRP 4 Multidrug resistance protein 4

MSM Bărbați care au relații sexuale cu bărbați

NLP Nefrolitotomie percutană

NTA Necroză tubulară acută

NTIA Necroză tubulo-interstițială acută

OAT1 Organic anion transporter 1

PBMC Celule sanguine mononucleare din periferie

PBR Puncție biopsie renală

PCR Reacția de polimerizare în lanț

PLWH People living with HIV Persoane seropozitive, infectate HIV

PrEP Profilaxie pre-expunere

PRT Tubulopatie proximală renală

RIFLE (risk, injury, failure, loss, end stage renal disease) Criteriile de clasificare a insuficienței renale acute

RTV Ritonavir

SIDA Sindromul de imunodeficiență dobândită

SQV Saquinavir

TAF Tenofovir alafenamide fumarate

TBC Tuberculoză

TDF Tenofovir fumarat

UNAIDS The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS

URFs Forme unice recombinante

Uro-CT Urografie prin tomografie computerizată

USRDS The United States Renal Data System

VHB Virus hepatitic B

VHC Virus hepatitic C

VHD Virus hepatitic D

WHO Organizația Mondială a Sănătății

INTRODUCERE

La sfârșitul anului 2019, 1064 de pacienți erau în evidențele Centrului Regional de Supraveghere și Monitorizare a Infecției HIV/SIDA Constanța, subordonat Comisiei Naționale de Luptă antiSIDA, acest centru cuprinzând județele Constanța și Tulcea, cei mai mulți aparținând județului Constanța, peste 500 de pacienți provenind din cohorta pediatrică. Conform Compartimentului pentru Monitorizarea și Evaluarea Infecției HIV/SIDA în România-INBI "Prof.Dr.M.Balș" în județul Constanța, numărul persoanelor nou diagnosticate cu infecție HIV a fost în anul 2019 de 72 persoane. Din totalul pacienților confirmați seropozitivi, 979 de pacienți sunt pe terapie antiretrovirală combinată. Acești pacienți necesită monitorizare constantă și asigurarea continuității terapiei TARV, menținerea aderenței la tratament, depistarea celor în eșec terapeutic și modificarea optimă a schemelor de tratament antiretroviral, identificarea precoce a reacțiilor adverse medicamentoase secundare terapiei antiretrovirale, în special efectele secundare renale. Echipele care urmăresc și îngrijesc acești pacienți ar trebui să fie multidisciplinare, pentru a putea acoperi un spectru larg de afecțiuni caracteristice infecției HIV, afecțiune versatilă, ce reprezintă o problemă de sănătate publică notabilă la nivel de județ.

Ideea acestei teme de cercetare s-a ivit în mod firesc, din observațiile practicii clinice curente, deoarece în ultimii ani am constatat că ne confruntăm cu un număr semnificativ de disfuncții renale la pacienții cu infecție HIV. Disfuncția renală consecutivă bolilor infecțioase cuprinde un spectru deosebit de variat de manifestări clinice, biologice, histopatologice, dependente de unele caracteristici ale gazdei precum și de agentul patogen infectant. Toate componentele structurale ale parenchimului renal (glomeruli, tubi, interstițiu, vase sanguine) pot fi ținta efectelor renale directe sau indirecte ale bolilor infecțioase, în mod particular al infecției HIV. Afectarea renală poate apare în orice stadiu al infecției virale cu HIV și este extrem de variată.

Caracteristicile și particularitățile virusului HIV precum și abilitatea lui de afectare a sistemului imunologic, cu formarea de sanctuare celulare și tisulare, în special în rinichi și creier nu permite în momentul actual vindecarea, ci numai un tratament deocamdată continuu, pentru toată viața, motiv pentru care infecția HIV s-a transformat dintr-o infecție amenințătoare de viață într-o infecție cronică, controlabilă prin tratament antiretroviral. Rinichiul ocupă un rol fundamental și definitoriu în acest proces, fiind atât un rezervor al infecției HIV-1, suferind leziuni prin efect citopatic direct al virusului HIV

la nivelul podocitelor renale-considerate celule rezervoare ale virusului HIV, cât și un organ lezat secundar, datorită medicației antiretrovirale sau comorbidităților asociate infecției cu HIV.

Progresul terapiei antiretrovirale, cu dezvoltarea continuă de noi și noi molecule într-un timp relativ scurt, constrâns și amplificat de evoluția dramatică a pandemiei HIV și de rata crescută de mortalitate, este unul dintre cele mai dinamice domenii din istoria medicinei, un domeniu consumator de numeroase resurse materiale și umane. Nu este surprinzător faptul că medicația ARV este extrem de costisitoare, însă o medicație corectă și eficientă în termeni imunologici, determină un status clinic bun al PLWH, cu prelungirea considerabilă a vieții, dar și cu apariția a numeroase afecțiuni cronice legate de toxicitate pe termen lung a medicației ARV, toxicitate renală în special, ce poate afecta notabil calitatea vieții acestor pacienți. Creșterea facilității la terapiile antiretrovirale noi, potente, care au dus la menținerea unei supresii virale eficiente și durabile, cu scăderea mortalității și creșterea perioadei de supraviețuire a PLWH, a dus la apariția unui "sindrom de îmbătrânire accelerată", caracterizat printr-un spectru nou și nuanțat de manifestări din cele mai diverse, cu afectare multiorgan: renale, osoase, neurologice, hepatice, cardiovasculare. Drept urmare, îngrijirea pacienților seropozitivi trebuie să vizeze și comorbidităților renale, precum și managementul corect al acestor complicații.

Disfuncția renală la pacienții infectați cu HIV are tendință de creștere la nivel mondial, cu o prevalență ridicată, însă încă variabilă în diverse studii clinice internaționale din America, Africa, Europa și Asia, boala cronică de rinichi devenind la nivel mondial una dintre cele mai importante comorbidități la PLWH. Proteinuria, dislipidemia, diabetul zaharat, hipertensiunea arterială, bolile cardiovasculare, fumatul, rasa, statusul socioeconomic scăzut, utilizarea drogurilor injectabile, bolile glomerulare, toxicitatea mitocondrială, statusul proinflamator rezidual cronic, viremia crescută, nivelul scăzut al limfocitelor CD4 la subiecții seropozitivi naivi sau neaderenți la tratament reprezintă comorbidități importante. Datorită creșterii prevalenței BCR în infecția HIV mai ales în era modernă a terapiei antiretrovirale, în ultimii ani a devenit o provocare și o preocupare omniprezentă a Forurilor Internaționale și Naționale în dezvoltarea Strategii de screening, prevenție și management a bolii cronice de rinichi la această categorie de pacienți. Astfel, tema de cercetare a pornit de la conceptul că disfuncția renală în infecția HIV este mult subdiagnosticată și neglijată. În literatura de specialitate din România există puține studii care să evalueze funcția renală din sindromul imunodeficienței dobândite, teza propunându-și să investigheze aceste interacțiuni complexe, în scopul de a stabili metode de detecție, de prevenție, de întârziere sau chiar de stopare a progresiei disfuncției renale și de a crea un prototip al pacientului cu infecție HIV și disfuncție renală.

Motivația cercetării și obiective

Boala cronică de rinichi din infecția HIV reprezintă o problemă majoră de sănătate publică cu valențe internaționale. Subiectul prezentei teze de doctorat se înscrie într-un domeniu interdisciplinar care cunoaște în prezent o abordare din ce în ce mai susținută și anume, găsirea de noi metode, mijloace, tehnici și tehnologii pentru depistarea și tratarea precoce a disfuncției renale la PLWH.

Ideea acestei teme de cercetare a luat naștere în mod firesc, deoarece în ultimii ani ne confruntăm din ce în ce mai frecvent cu un număr important de disfuncții renale la pacienții seropozitivi, fie ca efect direct al virusului HIV, fie ca efect toxic secundar al medicației antiretrovirale, fie secundar comorbidităților multiple asociate pacientului cu infecție HIV, a cărui speranță de viață a crescut semnificativ în ultimul deceniu grație utilizării terapiilor antiretrovirale. În ciuda faptului că speranța de viață a PLWH a crescut, fiind asemănătoare cu cea a pacientului non-HIV, a apărut o senescență precoce a pacientului seropozitiv multiexperimentat, mai ales a celor din cohorta pediatrică, care angrenează multiple comorbidități (renale, osoase, cardiovasculare, endocrinologice, etc).

Terapia antiretrovirală a marcat o schimbare majoră de viziune asupra managementului pacientului cu infecție HIV, modelând de-a lungul timpului un anumit profil al pacientului a cărui speranță de viață a crescut și s-a îmbunătățit considerabil. Asistăm în ultimii ani la *''modificarea radicală a paradigmei managementului infecției HIV-SIDA, de la reducerea riscului imediat de deces a PLWH la creșterea calității vieții și prevenirea comorbidităților legate atât de infecția HIV per se cât și de co-infecții, comorbidități asociate vârstei sau medicației antiretrovirale''*.

Remarcăm în ultimii ani o creștere a prevalenței sindromului metabolic, obezității, hipertensiunii arteriale, diabetului zaharat, bolilor cerebrovasculare, atât în populația vârstnică cât mai ales la adulții tineri, consecința fiind o amplificare accentuată a prevalenței bolilor renale cronice. Acest trend epidemiologic îl regăsim din ce în ce mai frecvent și la persoanele cu infecție virală HIV.

Prețul supraviețuirii pacienților cu infecție HIV multiexperimentați, cu parcurs terapeutic îndelungat, majoritatea provenind din cohorta pediatrică (*''young by age, old by treatment''*) a fost apariția unui spectru vast și nuanțat de reacții adverse ale terapiei ARV. Supraviețuirea și calitatea vieții PLWH ce sunt supuși tratamentului antiretroviral sunt încă serios afectate de complicațiile acute și pe termen lung ale acestor scheme terapeutice, un procent important de pacienți dezvoltând boala cronică de rinichi terminală ce necesită tehnici de suplere ale funcției renale. Prin urmare, este de o importanță primordială

îmbunătățirea managementului disfuncției renale la pacientul seropozitiv. Pentru menținerea stării de sănătate și a calității vieții acestor pacienți este necesară îngrijirea multidisciplinară. Nefrologul ar trebui să facă parte din echipa care îngrijește pacientul seropozitiv. Abordarea pluridisciplinară a PLWH ar trebuie să devină regulă și nu excepție!

Datorită faptului că în cadrul Centrului Regional HIV Constanța, pacienții seropozitivi sunt tratați într-un mod exhaustiv și pluridisciplinar, mi-a dat posibilitatea să iau contact cu amploarea fenomenului HIV, să evaluez sau să tratez pacienți naivi sau multiexperimentați, să stabilesc posibilele riscuri renale date de injuria renală acută sau cronică. Am descoperit o gamă variată de disfuncții renale, grevată de date clinice insuficiente în literatură de specialitate, datorită neomogenității loturilor studiate și particularităților ce țin atât de date demografice precum rasa cât și de virusul HIV, precum subtipurile virale. Puține răspunsuri...date controversate...

Am încercat să identificăm un profil renal al PLWH, în special al celor din cohorta pediatrică, cu scopul de a găsi soluții terapeutice de încetinire a pierderii graduale a funcției renale. Nediagnosticarea în timp util a bolii renale cronice este grevată de numeroase complicații, terapii intervenționale costisitoare, rate crescute de spitalizare, mortalitate ridicată, costuri nesustenabile.

Investigarea și evaluarea injuriei renale la pacienții seropozitivi prin prisma acestei teze de doctorat, ar fi prima abordare de acest gen în județul Constanța și la nivel național.

În contextul celor arătate, teza reprezintă o variantă de studiu– bineînțeles perfectibilă, ce se dorește un punct de plecare util celor care în viitor se vor apleca cu pasiune și interes asupra acestui domeniu extrem de dinamic și captivant.

Scopul și obiectivele cercetării

Scopul cercetării

Pornind de la toate aspectele prezentate în partea generală, lucrarea de față își propune să expună experiența personală în domeniul evaluării disfuncției renale din infecția HIV, pe loturile studiate.

Tema de cercetare are ca scop depistarea precoce a injuriei renale și aspectele anticipative ale acestui proces, contribuind astfel la optimizarea prevenției și întârzierea progresiunii bolii cronice de rinichi la pacientul seropozitiv, unul din cele mai importante obiective ale politicilor moderne de sănătate publică.

Obiectivele cercetării

În acest proiect de cercetare, mi-am propus următoarele obiective:

Obiective primare:

1. Compararea a două metode de estimare a ratei de filtrare glomerulară: CKD-EPI și MDRD la un lot de pacienți infectați HIV, pe terapie antiretrovirală combinată și estimarea riscului de apariție precoce a bolii cronice de rinichi la acești pacienți.
2. Identificarea și evaluarea factorilor de risc tradiționali și non-tradiționali (variabile predictoare) pentru dezvoltarea și progresia bolii cronice de rinichi la un lot de pacienți infectați HIV multiexperimentați, urmăriți timp de 5 ani, pentru o aplicabilitate în practica clinică curentă, având consecințe importante asupra strategiilor terapeutice și intervenționale a prognosticului, calității vieții și a duratei de viață a acestor pacienți.

Obiective secundare:

1. Evaluarea disfuncției renale cronice la un lot de pacienți cu infecție-HIV1 și subtip viral F urmăriți timp de 5 ani, folosind compararea sensibilității și specificității a două metode de evaluare a ratei de filtrare glomerulară estimată: CKD-EPI și MDRD.
2. Evaluarea altor tipuri de afecțiuni renale în afara bolii cronice de rinichi la un lot de pacienți seropozitivi multiexperimentați urmăriți timp de 5 ani.

Metodologia cercetării. Material și metode

Planul studiului

Studiul întreprins în cadrul programului doctoral s-a desfășurat în perioada 2014-2019 și a inclus 68 de pacienți.

Tema de cercetare a implicat un studiu retrospectiv și prospectiv, observațional, non-intervențional pe subiecți umani (pacienți) care a inclus investigații minim-invazive (recoltări de sânge, recoltări din diverse secreții biologice-culturi vaginale, culturi din secreție uretrală, uroculturi, investigații imagistice invazive (URO-CT, Angio-CT, scintigrafie renală, scintigrafie de glande paratiroide) sau non-invazive (ecografia renală, ecografie tiroidă). Protocolul nu a inclus administrarea nici unui medicament în studiu.

Eșantionul populațional

Au fost incluși în studiu pacienții diagnosticați și confirmați cu infecție HIV, aflați în urmărirea Spitalului Clinic de Boli Infecțioase Constanța prin Clinica de zi, ulterior devenită Centrul Regional pentru Supravegherea și Monitorizarea Infecției HIV-SIDA Constanța sau Centrul Regional de Excelență HIV-SIDA. De-a lungul timpului, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase Constanța a încheiat diverse parteneriate cu diferite instituții din străinătate sau din țară. Unul dintre acestea este parteneriatul strategic cu Fundația Baylor College of Medicine și Texas Children Hospital inițiat în 2001, precum și cu Abbott Fund, parteneriate care au avut ca scop accesul pacienților seropozitivi la medicație antiretrovirală printr-un program de tip acces extins („expanded –access”). Beneficiarii acestui tip de program au fost în special pacienții din cohorta pediatrică ce au primit în schemele de tratament medicamente antiretrovirale precum lopinavir boostat cu ritonavir, didanozină (ddI), ritonavir, stavudină (d4T), ce au fost bine tolerate, eficiente, îmbunătățind statusul imunologic al pacienților, cu rate mari de nedetectabilitate virală.

În România, toți pacienții cu infecție HIV au acces gratuit la Programul Național de Luptă Anti-SIDA. Unii pacienți seropozitivi din categoria celor multiexperimentați, au beneficiat de-a lungul timpului și de diverse studii clinice, primind medicamente antiretrovirale indisponibile prin Programul Național, ceea ce a condus la obținerea supresiei virale și a statusului de nedetectabili, cu o creștere remarcabilă a calității vieții.

Recrutarea pacienților

Din întreaga cohortă care se află în evidența Centrului de Monitorizare și Supraveghere a infecției HIV din Constanța, subordonat Comisiei Naționale de Luptă anti SIDA, au fost înrolați 68 de pacienți, ce au acceptat să fie evaluați și urmăriți pe o perioadă de 5 ani, din ianuarie 2014 până în decembrie 2019. Lotul principal analizat cuprinde 68 de pacienți din care au derivat subploturi funcție de temele abordate.

Considerații etice și formularul de exprimare a acordului pacientului informat conform DGPD

Scopul și obiectivele cercetării au fost expuse Comisiei de Etică a Spitalului Clinic de Boli Infecțioase Constanța, care și-au dat acordul și au aprobat acest studiu în conformitate cu cadrul legal în vigoare privind demersurile necesare și derularea studiilor. Pacienților ce au acceptat participarea voluntară la studiu le-au fost explicate obiectivele studiului, expunerea la posibilele riscuri precum și beneficiile participării la studiu. Ulterior, după lămurirea acestor aspecte legislative, au semnat acordul de participare și formularele de consimțământ informat.

Fișa de evaluare medicală ale subiecților incluși în cercetare

Fișele medicale au inclus următoarele date:

- date demografice (data și anul nașterii, vârsta, mediu de proveniență, sexul, rasa sau etnia)
- informații referitoare la factori ce țin de stilul de viață precum: utilizarea de droguri, consumul de alcool, consumul de creatină sintetică sau statusul de fumător
- informații referitoare la infecția virală HIV: date despre anul diagnosticului pozitiv, date despre vechimea infecției, despre stadializarea afecțiunii conform clasificării CDC, modalitatea de transmitere a infecției, subtipul viral, nivelul viremiei ARN HIV, nivelul limfocitelor CD4 la depistarea infecției HIV, nivelul limfocitelor CD4 Nadir, nivelul limfocitelor la intrarea în studiu, medicația antiretrovirală actuală și timpul de expunere la actuala schemă, numărul schemelor de tratament utilizate anterior și timpul de expunere
- date referitoare la coinfecțiile cu virusul hepatic B, virusul hepatic D, virusul hepatic C, TBC sechelar sau activ
- date referitoare la comorbiditățile asociate infecției HIV: diabet zaharat, nefropatie diabetică, hipertensiune arterială, nefroangioscleroză hipertensivă, boli cardiovasculare, dislipidemie, steatoză hepatică, neoplazii

Pacienții seropozitivi care au acceptat participarea voluntară la studiu au fost evaluați de 2 ori/an, la distanță de 6 luni între vizite. Momentul 1 a fost considerat prima evaluare, atunci când au fost completate și datele personale, demografice și medicale ale pacienților în fișele de includere în studiu. Tot la momentul 1 au fost recoltate analizele de laborator și a fost efectuată ecografia abdominopelvină. Probele biologice provenite de la pacienții incluși în cercetare au fost lucrate în Laboratorul Spitalului Clinic de Boli Infecțioase Constanța. În lotul studiat ce a cuprins 68 de pacienți seropozitivi, s-au calculat ratele de filtrare glomerulară de cel puțin două ori pe an, în perioada 2014-2019, prin cele 2 metode de

calcul CKD-EPI și MDRD, luând în calcul 4 variabile: creatinină serică, vârstă, sex, rasă. Pacienții au fost urmăriți în dinamică, fiind monitorizată atât evoluția lor virusologică, imunologică și renală cât și evoluția biologică și clinică.

Criteriile de includere și de excludere în studiu

Criteriile de includere în studiu au fost considerate următoarele:

- vârstă peste 18 ani
- criterii de infecție virală HIV prezentă
- semnarea formularului de consimțământ informat necesar înrolării în studiu.
- pacienții cu rată de filtrare glomerulară ≥ 60 ml/min/1,73m² măsurată prin două metode: CKD-EPI și MDRD

Criteriile de excludere din studiu au fost următoarele:

- Pacienții dializați
- Pacienții transplantați
- Pacienții cu eGFR mai mic de 60 ml/min/1,73m² la înrolare

Definițiile de caz

Medicația cART a fost definită ca utilizarea a cel puțin 2 medicamente din două clase diferite, capabile să asigure supresie virală.

Definirea Bolii cronice de rinichi și stadializarea BCR s-a realizat conform ghidului KDOQI.

- ≥ 90 ml/min/1,73m²- stadiul 1
- 60-89 ml/min/1,73m²-stadiul 2
- 30-59 ml/min/1,73m²-stadiul 3 cu substadiile 45-59ml/min/1,73m² -3a și 30-44ml/min/1,73m²-3b
- 15-29 ml/min/1,73m²-stadiul 4

În condițiile în care rata de filtrare glomerulară este sub sau egal cu 60 ml/min/1,73m² pentru o perioadă de cel puțin trei luni, se consideră că boala renală cronică există, chiar în absența sau prezența injuriei renale.

Diabetul zaharat a fost definit ca administrarea de antidiabetice orale sau insulină sau confirmarea lui de către un diabetolog pe baza glicemiei și hemoglobinei glicozilate, anterior intrării pacientului în studiu.

Hipertensiunea arterială a fost definită ca utilizarea de medicamente antihipertensive sau confirmarea diagnosticului de către cardiolog ($TAS \geq 140\text{mmHg}$, $TAD \geq 90\text{mmHg}$), anterior intrării pacientului în studiu.

Bolile cardiovasculare au fost definite ca prezența în istoricul pacientului anterior intrării în studiu a următoarelor condiții medicale: insuficiență cardiacă congestivă, infarct miocardic, accident vascular cerebral, angioplastie, endarterectomie carotidiană, bypass aortocoronarian, boală vasculară periferică.

Sindromul metabolic a fost definit ca prezența la același individ a cel puțin 3 din următoarele entități: obezitate de tip central-definită prin creșterea circumferinței abdominale peste 102 cm la bărbați și peste 88 cm la femei, toleranță alterată la glucoză-definită prin valori ușor crescute ale glicemiei (între 110-126 mg/dl-pe nemâncate), creșterea trigliceridelor peste 150 mg/dl, scăderea HDLcoolesterolului sub 40 mg/dl la bărbați și sub 50 mg /dl la femei, creșterea valorilor tensiunii arteriale peste 130/85 mmHg.

Dislipidemia a fost definită ca utilizare de medicamente hipolipemiante (statine sau fibrati) anterior intrării în studiu.

Hepatita virală B a fost definită ca prezența antigenului HBs sau viremie detectabilă ADN VHB. Hepatita virală D a fost definită ca prezența antigenului VHD sau viremie ARN VHD.

Hepatita virală C a fost definită ca prezența anticorpilor anti-HCV sau viremie detectabilă ARN VHC.

Tuberculoza (TBC) sechelară a fost definită ca prezența secelor TBC la un pacient cu istoric de tuberculoză activă care a urmat tratament tuberculostatic. Tuberculoza activă a fost definită ca prezența de culturi pozitive pentru BK, tratament antituberculostatic curent, confirmat de către un pneumolog.

Proteinuria a fost definită ca prezența în sumarul de urină a cel puțin 30 mg/dl proteine. La cei confirmați cu proteinurie în sumarul de urină s-a efectuat proteinurie/24h și raport albuminurie/creatinurie.

Hemoglobina, indicii eritrocitari și sideremia au fost măsurate la toți subiecții din studiu. Anemia a fost definită ca valoarea hemoglobinei sub 11.7 mg/dl.

Metode.

Analizele de laborator

Determinarea în dinamică a analizelor medicale s-a efectuat la înrolare și la fiecare 6 luni pe perioada celor 60 luni de urmărire (2014-2019).

S-au recoltat tuturor pacienților probe biologice pentru analizele de interes:

- **Probe hematologice:** hemogramă [hemoglobina (Hgb), valori normale –11,7-15,5 g/dl, HCT, valori normale 35-45%, volum eritocitar mediu (VEM), 81-100/fL, HEM, valori normale 27-34 pg, CHEM, valori normale 32-36 g/dl].
- **Biochimie serică pentru evaluarea profilul lipidic** [colesterol seric total, valori normale 110-200 mg/dL, HDL colesterol-fracțiuni lipidice cu densitate mare, valori normale 35-88 mg/dl LDL colesterol-fracțiuni lipidice cu densitate mică, valori normale 40-140 mg/dl, trigliceride serice (TGL),valori normale 50-165 mg/dl].
- **Probe biochimice pentru evaluarea markerilor renali și profilului osos** (creatinină serică valori normale 0.6-0.9 mg/dl, uree serică -15-45 mg/dl, acid uric seric-3-5,7 mg/dl, fosfataza alcalină serică-98-279 UI/L, calciu seric total -8,6-10,2 mg/dl, calciu seric ionic-4.2-5,2 mg/dl, fosfor seric-2,7-4,5 mg/dl, magneziu seric -1,6-2,6 mg/dl, Examen sumar urină și sediment urinar, proteine urinare valori normale <140 mg/24h, microalbuminurie valori normale <30 mg/24h.
- **Alte probe biochimice:** glicemie, valori normale 74-115 mg/dl, sideremie -59-158 mg%, proteine totale serice, 6,2-8 g/dl, potasiu seric 3,3-5,1 mmol/L, sodiu seric 136-145 mmol/L.
- **Probe microbiologice:** urocultură, cultură secreție uretrală, cultură secreție vaginală, examen Papanicolau, Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis
- **Probe imunologice:** AgHBs, AcHCV, numărul de celule CD4 (Nr CD4), valori normale 330-1640 cel/mm³ , raport CD4/CD8 1-3,7, TSH valori normale 0,25-4 UI/ml, FT4 10,6-19,4 pmol/l, ATPO valori normale < 0.8 UI/ml, Anticorpi antitiroglobulină valori normale <115 UI/ml, intact parathormon (iPTH) valori normale 15-65 pg/ml, 25 OH vitamina D , carență < 20 ng/ml, nivel insuficient 21-29 ng/ml, nivel optim 30-55 ng/ml , RPR CARBON, TPHA.
- **Probe de biologie moleculară:** ARN viral HIV (cantitativ).

Valorile considerate în limite normale ale probelor de hematologie, biochimie și imunologie au fost cele stabilite și utilizate de protocoalele Laboratorului Spitalului Clinic de Boli Infecțioase Constanța.

Diagnosticul de infecție HIV a fost stabilit inițial pe baza testelor serologice de screening, pentru fiecare test reactiv recoltându-se o a doua probă ce a fost lucrată printr-o metodă serologică diferită. Cele două teste de screening utilizate au fost: tehnica imunoenzimatică ELISA – Enzyme Linked Immunosorbent Assay, respectiv metoda imunochimică – Chemiluminiscență. Confirmarea ulterioară s-a realizat prin determinarea viremiei HIV, iar în unele cazuri și prin test Western-Blot.

Determinarea imunității celulare și a viremiei HIV

Pentru determinarea statusului imunologic și virusologic al pacienților seropozitivi HIV s-a realizat determinarea numărului de limfocite CD4/mm³ , raportul CD4/CD8, respectiv a viremiei HIV (log₁₀ copii/mL).

Testele de imunitate celulară au fost efectuate prin imunofenotipare limfocitară în sângele periferic, utilizând un amestec de anticorpi monoclonali care diferențiază (stabilește procentul fiecărei subpopulații limfocitare din totalul limfocitelor) următoarele subpopulații limfocitare: limfocite T (CD3+), limfocite T CD4 (CD3+ CD4+) și limfocite TCD8+ (CD3+CD8+) prin metoda citometrie în flux (flowcitometrie), cu ajutorul Facs Count produs de Becton Dickinson și Aquios.

Testele de determinare a încărcăturii virale (număr copii ARN HIV/ml) au fost efectuate cu două sisteme de real-time PCR automatizat: până în anul 2016 cu sistemul COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan, Roche și m2000, Abbott cu limită de detecție < 48 copii/ml, iar începând cu anul 2016, sistemul GeneXpert produs de Cepheid, cu limită de detecție 40 copii/ml. Testele efectuate prin ambele metode, în asocierea analizor-reactivi, sunt acreditate internațional pentru diagnosticul in vitro (marca IVD), îndeplinind cerințele de calitate care vizează parametrii de sensibilitate, specificitate, precizie, linearitatea cuantificării, includerea subtipurilor și corelarea între metode:

1. Pragul de sensibilitate analitică de minim 40 copii/mL
2. Specificitate de 100% și lipsă de reactivitate încrucișată cu principalele microorganisme (virusuri, bacterii, fungi) din patologia umană
3. Un interval de linearitate a cuantificării de la minim 1,60 până la 7,00 log copii/mL (40-10,000,000 copii/mL)
4. Acoperirea întregului spectru de subtipuri virale HIV-1 identificate în lume la ora actuală (subtipurile A-H ale grupului M și grupul O), inclusiv subtipul F circulant în România și variantele recombinante în circulație globală)
5. O bună corelare între cele două metode, cu diferențe

Subtiparea HIV-1 s-a efectuat pe baza algoritmului REGA HIV-1 și 2 Automated subtyping tool version 2.0 disponibil la <http://www.bioafrica.net/regagenotype/html/subtypinghiv.html>. Baza REGA reprezintă un mediu virtual de analiză și management al datelor din domeniul bolilor infecțioase, ce este disponibil public, care permite stocarea și analiza secvențelor genetice virale.

Screening-ul hepatitelor virale (C și B) – s-a realizat folosind truse imuno-enzimatice de tip ELISA pentru identificarea anticorpilor anti VHC, respectiv a antigenului HBs. La pacienții cu Ag HBs pozitiv s-a realizat și screening-ul pentru virusul hepatitic delta (VHD), prin testarea anticorpilor anti-

VHD. **Screeningul hormonilor tiroidieni, hormonul iPTH, 25 OH vitamina D** s-a realizat prin metoda imunochimică cu detecție prin electrochemioluminescență (ECLIA). **Probele hematologice, hemoleucograma** a fost lucrată prin metoda impedanță optică, pe aparatul MINDRAY_BC5380. **Probele de biochimie serică** au fost lucrate prin metoda spectrofotometrie, pe aparatul KONELAB PRIME 301. Examenul complet urină (sediment urinar și examen complet urină) s-a lucrat prin metodele microscopie/fotometrie, respectiv metoda reflectometrică. **Proteinele urinare din urina/24h** s-au lucrat prin metoda turbidimetrică. **Microalbuminuria din urina/24h** s-a efectuat prin metoda imunoturbidimetrică. **Potasiul seric și sodiul seric** s-au lucrat prin metoda potențimetrică (ISE). **RPR CARBON și TPHA** au fost lucrate prin metodele latexaglutinare, respectiv hemaglutinare.

Investigații imagistice

Ecografiile abdominopelvine si ecografiile de glandă tiroidă și glande paratiroide au fost efectuate de Dr. Gianina Gabriela Șotilă, pe aparatul de ecografie General Electric LOGIQF8. Evaluarea ecografică s-a realizat de cel puțin 2 ori/an, la toate vizitele pacienților din lotul studiat, pe perioada de urmărire 2014-2019. La pacienții care au necesitat evaluare **URO-CT** sau **Angio-CT**, aceste investigații au fost efectuate pe aparatul GE Revolution EVO. **Scintigrafiile de glande paratiroide radiofarmaceutic** au fost efectuate cu Tcm⁹⁹-MIBI și cu Tcm⁹⁹ SESTAMIBI în doză de 740 MBq după un protocol „Washout” achiziție precoce la 10 minute de la injectare, static și SPECT-CT și achiziție tardivă la 2 ore și 30 de minute de la injectare. **Scintigrafiile renale** s-au efectuat cu Tc-DTPA. **Testul DEXA** s-a realizat pe osteodensitometrul Hologic DXA Wi System și Stratos whole body.

Evaluarea statistică

Pentru colectivitatea statistică implicată în acest studiu au fost definite următoarele tipuri de variabile: **variabilele categoriale** utilizate pentru: sex, rasă, etnie, mediu de proveniență, sursă de infecție cunoscută-mod de infectare HIV; **Variabilele categoriale dihotomice, cu răspuns da/nu (1/0)** utilizate pentru o serie de factori de risc: fumat, subtip viral F, TBC sechelar/activ, hepatită virală B/C/D, diabet zaharat, hipertensiune arterială, boli cardiovasculare, neoplazii, dislipidemie, sindrom metabolic, steatoza hepatică, litiază renourinară, nefrocalcinoză, infecții urinare, infecții genitale, sindrom Fanconi, malformații renale sau vezicale, afecțiuni tiroidiene, testare DEXA, expunere la tratament antiretroviral, scintigrafie renală, scintigrafie de glande paratiroide, URO-CT, Angio-CT, proteinurie, hematurie, glicozurie, cilindrii granuloși și hialini, cristale și **variabilele numerice de tip continuu sau discrete** utilizate pentru: vârstă, an depistare infecție HIV, clasificarea CDC la diagnosticul infecției HIV, valoarea CD4 la depistarea infecției HIV, valoarea CD4 la intrarea și ieșirea din studiu, nadir CD4, raport

CD4/CD8, valoarea ARN HIV log 10, eGFR CKD-EPI, eGFR MDRD, creatinină serică, uree serică, acid uric seric, HgB, HCT, VEM, HEM, CHEM, sideremie, proteine totale serice, trigliceride serice, HDL și LDL colesterol, colesterol total, trigliceride serice, glicemie, calciu seric total și ionic, fosfor seric, fosfatază alcalină serică, 25 OH vitamina D, hormon iPTH.

Datele experimentale au fost prelucrate cu ajutorul programului de prelucrare statistică IBM SPSS Statistics 23. Procedurile utilizate au fost: Statistici descriptive (pentru caracterizarea variabilelor discrete și continue definite la nivelul bazei de date), Grafice, Teste statistice parametrice (Testul t pentru variabile independente, Testul t pentru variabile dependente, Testul One-way ANOVA), Teste statistice neparametrice - adresate variabilelor categoriale (testul χ^2 al asociației, dintre două variabile categoriale), Testul χ^2 pentru compararea a două proporții, Teste statistice neparametrice pentru date ordinale sau adresate variabilelor numerice atunci când nu este satisfăcută condiția de normalitate (Testul Mann-Whitney U, Testul Kruskal-Wallis), Analiza de concordanță, Analiza Kaplan-Meier împreună cu testul Lok-Rank folosit pentru comparația mai multor curbe de supraviețuire, Analiza Cox proportional-hazards regression. Pentru toate testele, nivelul de semnificație a fost $\alpha = 0,05$.

Concluziile finale ale tezei și contribuții personale

După evaluarea analitică a datelor furnizate de cercetările noastre și după realizarea analogiilor cu studiile similare din literatura de specialitate, expunem următoarele concluzii.

1. Infecția cu HIV continuă să rămână o problemă de sănătate publică, cu efecte notabile asupra sistemului medical, economic și social. Boala cronică de rinichi este o comorbiditate importantă a infecției cu HIV, și o reală problemă în evoluția și asistența medicală a pacienților seropozitivi.
2. În România, boala cronică de rinichi (BCR) asociată infecției HIV este net subdiagnosticată din cauza necunoașterii definiției și a clasificării BCR și a utilizării limitate a mijloacelor de calcul ale ratei de filtrare glomerulară.
3. Întârzierea în diagnosticarea disfuncțiilor renale și pierderea ferestrei terapeutice în care am putea interveni, determină frecvente eșecuri terapeutice, progresia gradului de insuficiență renală, supradozare medicamentoasă și toxicitate renală secundară, ceea ce duce la creșterea morbi-mortalității pacienților cu infecție HIV, prin adăugarea unui nou factor de risc important. Consecințele acestei subdiagnosticări sunt devastatoare, pacienții ajung târziu la medicul nefrolog, când au deja boală cronică de rinichi avansată, cu rate ale filtrării glomerulare sub $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$, când prezintă complicații severe ale bolii cronice de rinichi (anemie, apariția sau agravarea unei hipertensiuni arteriale, acidoză metabolică, boală minerală și osoasă), când mijloacele de încetinire ale progresiei bolii au devenit ineficiente.
4. Studiul demonstrează că infecția cu HIV se asociază cu risc foarte crescut de apariție a bolii cronice de rinichi, 20,6% respectiv 14,7% dintre pacienți dezvoltând după 5 ani de monitorizare boală cronică de rinichi stadiul 1 (CKD-EPI-MDRD), 67,6% respectiv 70,6% stadiul 2, 10,3% respectiv 13,2% stadiul 3 și 1,5% stadiul 4, procente îngrijorătoare având în vedere că vârsta medie a lotului a fost de 35 de ani și subiecții nu prezentau comorbidități majore.
5. Progresul bolii cronice de rinichi a fost semnificativ în lotul nostru, pe parcursul celor 5 ani de urmărire, valoarea medie a eGFR calculată prin formula CKD-EPI, a scăzut cu $32,85 \text{ ml/min/1,73m}^2$, adică cu $6,57 \text{ ml/min/1,73m}^2$ pe an respectiv cu $36,15 \text{ ml/min/1,73m}^2$, adică cu $7,23 \text{ ml/min/1,73m}^2$ pe an, respectiv prin formula MDRD.
6. Riscul crescut pentru dezvoltarea bolii cronice de rinichi a pacienților cu infecție HIV este determinat de acțiunea sinergică a mai multor factori, fiind identificați în studiul nostru prin analiza de regresie Cox, atât factori predictorii specifici bolii cronice de rinichi, independenți de infecția virală, precum diabetul zaharat, hipertensiunea arterială, dislipidemia, litiaza renourinară, nefrocalcinoza renală cât și

factori specifici virusului HIV și terapiei antiretrovirale precum expunerea la atazanavir sau expunerea la asocierea atazanavir-tenofovir sau coinfecțiilor asociate infecției HIV precum hepatitele virale B și C. Litiaza renourinară și nefrocalcinoza renală analizate în studiu nu au fost evaluate ca și factori predictorii pentru boala cronică de rinichi în infecția cu HIV în nici un alt studiu național sau internațional.

7. Acești factori predictorii independenți vor sta la baza conceperii unor scoruri de risc de dezvoltare și progresie a bolii cronice de rinichi ce pot fi aplicabile în practica clinică pentru aprecierea nefrotoxicității terapiei antiretrovirale sau pentru calcularea riscului pe care un pacient cu infecție HIV naiv îl poate avea în a dezvolta boală cronică de rinichi în următorii 5 ani, respectiv 10 ani.
8. Studiul a demonstrat că riscul estimat al pacienților cu infecție HIV de a progresa din stadiul 1 în stadiul 2 de boală cronică de rinichi nu a fost influențat de sexul pacienților, rasă, mediu de proveniență, statusul fumător/nefumător. În schimb, a fost influențat de modul de transmitere al infecției HIV și de vârsta pacienților.
9. Cercetarea a utilizat concomitent două metode de calcul ale ratei de filtrare glomerulară, atât eGFR CKD-EPI cât și eGFR MDRD, ambele ecuații dovedindu-se a fi moderat concordante. În aceste condiții, recomandăm pentru screeningul și monitorizarea bolii cronice de rinichi la pacienții seropozitivi utilizarea concomitentă a acestor două ecuații la toți pacienții nou descoperiți cu infecție HIV precum și înaintea inițierii terapiei antiretrovirale, metodele fiind neinvazive, reproductibile, ieftine, accesibile, punând rapid diagnosticul de boală renală cronică, consecința fiind reducerea costurilor datorate spitalizărilor prelungite și asistenței medicale costisitoare la această categorie de pacienți.
10. Calcularea eGFR prin formula CKD-EPI are avantajul unui număr mai mic de erori și precizie mai mare în cazul populației seropozitive cu rată de filtrare glomerulară normală sau crescută, ecuația MDRD subestimând eGFR la pacienții cu funcție renală normală, fiind utilă atunci când rata de filtrare glomerulară este sub 60 ml/min/1,73m². Utilizarea acestor metode trebuie integrate în domeniul cercetării internaționale moderne, pentru a fi validate și la pacienții cu infecție HIV, ele nefiind utilizate curent nici în practica clinică din România.
11. Cercetarea a determinat aprofundarea înțelegerii tipului de injurie renală și a conexiunilor dintre disfuncția renală și infecție HIV- terapie antiretrovirală. În lotul analizat și monitorizat pe o perioadă de 5 ani, un procent important de pacienți au fost diagnosticați cu litiază reno-urinară și nefrocalcinoză renală. Majoritatea acestor pacienți au fost expuși la clasa inhibitorilor de protează, motiv pentru care

sunt de evitat la pacientul cu infecție HIV și boală cronică de rinichi. Încurajăm utilizarea de molecule noi antiretrovirale, cu o bună tolerabilitate și siguranță renală.

12. Am identificat un profil al pacientului cu infecție HIV și litiază renourinară și/sau nefrocalcinoză renală. Aceste afecțiuni au fost mai frecvente în intervalul de vârstă 20-29 de ani, predominant la sexul masculin, la cei cu subtip viral HIV 1-F, la cei cu stadiu avansat de boală, cu nivel sub 200 celule/mm³ al limfocitelor CD4 la depistarea infecției HIV și cu un nivel al CD4 nadir < 200 cel/mm³ și cu expunere îndelungată la inhibitori de protează sau INRT-tenofovir.
13. Datorită procentului crescut al pacienților care au dezvoltat litiază renală și nefrocalcinoză renală, considerăm necesară și oportună efectuarea ecografiei aparatului renourinar la evaluarea inițială a tuturor pacienților cu infecție HIV, ulterior repetată la 3, 6, 12 luni, metodă imagistică de screening foarte utilă, ieftină, accesibilă și neinvazivă.
14. Studiul a evidențiat o formă particulară a litiazei reno-urinare, numită nefrocalcinoză, cauză frecventă de recidivă a infecțiilor de tract urinar. Datorită procentului ridicat (44,1%), la cazurile selecționate, este utilă completarea investigațiilor cu screeningul ionogramei serice și urinare, screeningul pentru tulburări metabolice (oxalat urinar, citrat urinar, calciu urinar din urina/24h, 25 OH vitamina D, hormon iPTH, testul de osteodensitometrie), tehnici de imagistică medicală performante precum URO-CT-ul, dacă funcția renală permite utilizarea substanței de contrast.
15. Proteinuria tubulară, glicozuria renală cu normoglicemie, cilindrii granuloși, leucocituria importantă hipouricemia, hipofosfatemia, hipocalcemia pot fi considerați markeri precoce de apariție a tubulopatiei proximale incomplete secundară administrării de tenofovir fumarat. Sindromul Fanconi sau tubulopatia proximală completă a fost obiectivată la 2,9% din pacienți iar glicozuria cu normoglicemie la 5,9% din pacienți. La pacientul seropozitiv pe terapie antiretrovirală, examenul de urină, în special examenul microscopic al sedimentului urinar în microscopie optică, ne poate oferi informații valoroase despre apariția nefropatiei tubulointerstițiale sau necrozei tubulare acute secundare medicației antiretrovirale, mai ales la pacienții pe tenofovir fumarat, fiind considerat o adevărată “biopsie renală in vitro”.
16. Malformațiile, anomaliile sau dismorfiiile aparatului renourinar trebuie luate în considerare la pacientul seropozitiv cu disfuncție renală secundară deoarece sunt frecvente, îmbracă un spectru variat de forme, sunt mult subdiagnosticate și predispun la complicații multiple, cu diferite grade de severitate, precum infecțiile tracului urinar, litiaza renourinară sau progresia bolii cronice de rinichi.

17. În lotul studiat, duplicitatea pielocaliceală a fost cea mai frecventă anomalie congenitală a căilor urinare superioare (35,3%), urmată de rinichiul mic congenital (2,9%), rinichiul în potcoavă (1,5%), sindromul de joncțiune pieloureterală (1,5%) și diverticulii vezicali congenitali (1,5%). Nefrectomia realizată pentru diverse dismorfii renale precum rinichiul multichistic displazic sau sindromul de joncțiune pieloureterală gr IV complicate cu pionefroză a fost întâlnită în procent de 2,9%.
18. Incidența bolilor cu transmitere sexuală precum sifilisul, la pacienții seropozitivi se menține crescută, în ciuda progreselor realizate de medicina modernă în diagnosticarea, tratarea și vindecarea majorității acestor afecțiuni, reprezentând un substrat important al prezenței și recidivei infecțiilor de tract urinar.
19. Evaluarea disfuncției renale la pacienții cu subtip viral HIV 1-F a relevat faptul că 33 de subiecți (86,84%) respectiv 35 de subiecți (92,11%) din totalul celor 38 pacienți cu subtip viral HIV 1-F, au progresat către boală cronică de rinichi stadiul 2 (eGFR CKDEPI-MDRD) în 24 luni
20. Comparând valorile medii ale ratei de filtrare glomerulară la intrarea și la ieșirea din studiu, la pacienții cu subtip viral HIV-1-F, se constată o scădere a eGFR cu 6,86 ml/min/1,73m²/an, respectiv 7,11 ml/min/1,73m²/an (CKD-EPI, MDRD).
21. Stadializarea bolii cronice de rinichi după 5 ani de monitorizare, a evidențiat faptul că 21,1% dintre subiecții cu subtip viral HIV-1 F se aflau în stadiul 1 de BCR, 71,1% se aflau în stadiul 2 de BCR, 5,3% se aflau în stadiul 3 de BCR și 2,6% se afla în stadiul 4 de boală cronică de rinichi, procente alarmante deoarece 76,3% (29 pacienți) aparțineau intervalului de vârstă 20-29 de ani.

Contribuții personale

Cercetările efectuate și relatate în teza de doctorat relevă o abordare nouă și multidisciplinară de screening, diagnostic și monitorizare a disfuncției renale precoce în infecția HIV, completând lacunele existente în momentul actual despre cunoașterea tipului, gradului și severității injuriei renale din infecția HIV, oferind posibilitatea ameliorării prognosticului și creșterea calității vieții pacienților seropozitivi. Este primul studiu în România de asemenea anvergură.

Contribuția tezei rezultă din identificarea mijloacelor de diagnostic neinvaziv, precum calcularea ratei de filtrare glomerulară prin ecuațiile CKD-EPI și MDRD, capabile să detecteze și să evalueze disfuncția renală din cadrul infecției HIV în stadiu incipient, cunoscând caracterul asimptomatic al bolii cronice de rinichi până în stadii avansat, precum și costurile mari ale terapiei de supleere a funcției renale și a comorbidităților asociate, comune atât infecției HIV cât și bolii cronice de rinichi. Vom avea nevoie în viitor de studii de amploare la nivel național, care să poată demonstra validarea acestor formule la pacienții seropozitivi din România.

Orice studiu de cercetare care conlucrează la depistarea precoce a injuriei renale va facilita apariția și dezvoltarea unor strategii preventive eficiente de încetinire a disfuncției renale și a degradării funcției renale, ceea ce va duce la o îmbunătățire considerabilă a stării clinice și a calității vieții persoanelor cu infecție HIV. Ar fi utile și existența și conceperea unor Registre Naționale de monitorizare a bolii cronice de rinichi la pacientul cu infecție HIV.

Necesitatea înființării unei supraspecializări medicale precum InfectoNefrologia sau HIV Nefrologia reprezintă o prioritate în viitorul apropiat al medicinei moderne centrată pe pacient. Acest lucru ar permite, de fapt, o aprofundare, acuratețe și informare detaliată asupra celor mai noi descoperiri și tendințe în domeniul HIV-Nefrologiei. În acest context, devine imperios necesară includerea unui nefrolog în echipa pluridisciplinară care îngrijește pacientul cu infecție HIV, cu comorbidități multiple.

Bibliografie

1. Adedeji TA, Adedeji NO, Adebisi SA, Idowu AA. Prevalence and Pattern of Chronic Kidney Disease in Antiretroviral-Naïve Patients with HIV/AIDS. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2015
2. Agarwal, K., Fung, S.K., Nguyen, T.T., Cheng, W., Sicard, E., Ryder, S.D., Flaherty, J.F., Lawson, E., Zhao, S. Twenty-eight day safety, antiviral activity, and pharmacokinetics of tenofovir alafenamide for treatment of chronic hepatitis B infection. *J. Hepatol*. 2015. 62, 533-540.
3. Ahlstrom MG, Feldt-Rasmussen B, Legarth R, Kronborg G, Pedersen C, Larsen CS, et al. Smoking and renal function in people living with human immunodeficiency virus: a Danish nationwide cohort study. *Clin Epidemiol*. 2015;7:391–9.
4. Almeras C, Daudon M, Ploussard G, Gautier JR, Traxer O, Meria P. Endoscopic description of renal papillary abnormalities in stone disease by flexible ureteroscopy: A proposed classification of severity and type. *World J Urol* 2016
5. Antoniou T, Raboud J, Chirhin S, Yoong D, Govan V, Gough K. Incidence of and risk factors for tenofovir-induced nephrotoxicity: a retrospective cohort study. *HIV Med* 2005; 6:284-90.
6. BHIVA. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV 1 positive adults with antiretroviral therapy. 2019
7. Bigwan E.I., Wakjissa F.D. Prevalence of Urinary Tract Infections among HIV Patients Attending a Non- Governmental Health Facility in Jos, Plateau State, Nigeria. *IJBAR* (2013)
8. Brewster UC, Perazella MA. Acute interstitial nephritis associated with atazanavir, a new protease inhibitor. *Am J Kidney Dis* 2004; 44:e81–e84 2
9. Buonaguro Let al. Human Immunodeficiency Virus Type 1 Subtype Distribution in the Worldwide Epidemic: Pathogenetic and Therapeutic Implications, *Journal of Virology*, oct 2007, p10209-10219
10. Calza L, Trapani F, Salvadori Cet al. Incidence of renal toxicity in HIV-infected, antiretroviral-naïve patients starting tenofovir/emtricitabine associated with efavirenz, atazanavir/ritonavir, or lopinavir/ritonavir. *Scand J Infect Dis* 2013;45:147–154
11. Campbell LJ, Ibrahim F, Fisher M et al. Spectrum of chronic kidney disease in HIV-infected patients. *HIV Med* 2009; 10: 329–33
12. Casado J L, Banon S., Santiuste C. Prevalence and significance of proximal renal tubular abnormalities in HIV-infected patients treated with tenofovir. *AIDS*. 2016.vol 30, no.2, pp231-239
13. Cernat R. Teză de doctorat. Profile de rezistență la pacienții multiexperimentați și naivi infectați cu HIV-implicații clinice și terapeutice. Constanta. 2017

14. Cerrato E. et al. Cardiac dysfunction in pauci symptomatic human immunodeficiency virus patients: a meta-analysis in the highly active antiretroviral therapy era. *Eur Heart J* 2013;34:1432-6.
15. Choi A, Rodriguez R, Bacchetti P, et al. Low rates of antiretroviral therapy in chronic kidney disease. *Clinical Infectious Diseases* 2007;45:1633-1639.
16. Cristelli MP, Cofan F, Rico N, Trullas JC et al. Estimation of renal function by CKD-EPI versus MDRD in a cohort of HIV-infected patients: a cross-sectional analysis. *BMC Nephrology*. 2017.18:58
17. Crum-Cianflone N, Ganesan A, Teneza-Mora N et al. Prevalence and factors associated with renal dysfunction among HIV-infected patients. *AIDS Patient Care STDS* 2010; 24: 353–360
18. Cheung CY, Wong KM, Lee MP, Liu YL, Kwok H, Chung R, Chau KF, Li CK, Li CS. Prevalence of chronic kidney disease in Chinese HIV-infected patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22:3186-90.
19. Dadi M, Senthilkumar B, Berhanu S. Prevalence, Antimicrobial Susceptibility Pattern of Bacterial Isolates, and Associated Factors of Urinary Tract Infections among HIV-Positive Patients at Hiwot Fana Specialized University Hospital, Eastern Ethiopia. *Hindawi Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology Volume* 2019, Article ID 6780354, 8 pages
20. de Lastours V, Ferrari Rafael De Silva E, Daudon M et al. High levels of atazanavir and darunavir in urine and crystalluria in asymptomatic patients. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68: 1850–1856
21. Dauchy FA, Lawson-Ayayi S, de La Faille Ret al. Increased risk of abnormal proximal renal tubular function with HIV infection and antiretroviral therapy. *Kidney Int* 2011;80:302–309
22. Daudon M, Bazin D, Traxer .O. Randall’s plaque . *Urinary Tract Stone Disease*. Edited by Par P.N. Rao J. P. Kavanagh,G. M. Preminger 2014
23. Debalke S, Cheneke W, Tassew H, and Awol M. Urinary Tract Infection among Antiretroviral Therapy Users and Non users in Jimma University Specialized Hospital, Jimma, Ethiopia. *International Journal of Microbiology Volume* 2014, Article ID 968716, 6 pages
24. Deti EK, Thiebaut R, Bonnet F et al. Prevalence and factors associated with renal impairment in HIV-infected patients, ANRS C03 Aquitaine Cohort, France. *HIV Med* . (2010) 11: 308–317
25. DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents, Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. 2019
26. Dorjee K, Choden T. Risk of cardiovascular disease associated with exposure to abacavir among individuals with HIV: a systematic review and meta-analysis of results from 17 epidemiological studies. *Int J Antimicrob Agents* 2018;52:541-53.
27. EACS. European AIDS Clinical Society Guidelines Version 10.0 November 2019

28. ERBP-European Renal Best Practice . www.european-renal-best-practice.org
29. Estrella MM, Parekh RS, Abraham A et al. The impact of kidney function at highly active antiretroviral therapy initiation on mortality in HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 55: 217–220
30. Estrella MM, Fine DM. Screening for chronic kidney disease in HIVinfected patients. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010; 17: 26–35
31. Evan A, Lingeman J, Coe FL et al. Randall’s plaque: pathogenesis and role in calcium oxalate nephrolithiasis. *Kidney Int* 2006; 69: 1313–1318.
32. Evenepoel P, Daenen K, Bammens B, Claes K, Meijers B, Naesens M. Microscopic nephrocalcinosis in chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant* (2015) 30: 843–848
33. Feinstein MJ. et al. Characteristics, prevention, and management of cardiovascular disease in PLWH: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;140:98124.
34. Fernando SK, Finkelstein FO, Moore BA et al. Prevalence of chronic kidney disease in an urban HIV infected population. *Am J Med Sci* 2008; 335: 89–96
35. Fowzia I, Jones R, Hanzah L, Nitsch D. Comparison of CKD-EPI and MDRD to estimate baseline renal function in HIV-positive patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2011. 27(6):2291-7
36. Freiberg MS, Chang CH, Skanderson M, et al. Association between HIV infection and the risk of heart failure with reduced ejection fraction and preserved ejection fraction in the antiretroviral therapy era: Results from the Veterans Aging Cohort Study. *JAMA Cardiol* 2017;2:536-46.
37. Fulop T, Olivier J, Meador RS, Hall J, Islam N, Mena L, et al. Screening for chronic kidney disease in the ambulatory HIV population. *Clin Nephrol*. 2010;73:190–6.
38. George E, Lucas GM, Nadkarni GN et al. Kidney function and the risk of cardiovascular events in HIV-1-infected patients. *AIDS* 2010; 24: 387–394
39. German P, Liu HC, Szwarcberg J et al. Effect of cobicistat on glomerular filtration rate in subjects with normal and impaired renal function. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; 61:32–40.
40. GESIDA. Spanish National AIDS Plan for initial antiretroviral therapyin HIV-infected adults. Perez-Molina et al. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2019. Mar;37(3):151-159
41. Gorriz JL, Gutierrez F, Trullas JC, Arazo P, Arribas JR, Barril G, et al. Consensus document on the management of renal disease in HIV –infected patients. *Nefrologia* 2014;34 (suppl.2):1-81.
42. Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements*, vol.3, issue, January 2013. www.kdigo.org

43. Guimaraes ML, Vicente ACP, Otsuki K, Ferreira FC da Silva, Francisco M et al. Close phylogenetic relationship between Angolan and Romanian HIV-1 subtype F1 isolates, *Retrovirology* 2009;6:39
44. Gupta, Samir K. Post F. A, al. Renal safety of tenofovir alafenamide vs. Tenofovir disoproxil fumarate a pooled analysis of 26 clinical trials. *AIDS*: July 15, 2019 .Vol 33 – Issue 9 – p 1455–1465
45. Gupta SK Tenofovir-associated Fanconi syndrome: review of the FDA adverse event reporting system. *AIDS Patient Care STDS* . 2008 22: 99–103.
46. Gupta SK, Eustace JA, Winston JA et al. Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1559–1585
47. Gutierrez F, Fulladosa X, Barril G, Domingo P. Renal tubular transporter-mediated interactions of HIV-Drugs: implications for patient management. *AIDS Rev.* 2014; 16:199-212
48. Hailemariam S, Waldera M, Burgera HR, Cathomasa G, Mihatschb M, Binswangerc U, Ambühlc PM. Renal pathology and premortem clinical presentation of Caucasian patients with AIDS: An autopsy study from the era prior to antiretroviral therapy. *Swiss Med Wkly* 2001;131:412–417
49. Hamada Y, Nishijima T, Watanabe K et al. High incidence of renal stones among HIV-infected patients on ritonavir boosted atazanavir than in those receiving other protease inhibitor-containing antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2012;55:1262–1269
50. Hara M, Suganuma A, Yanagisawa N, Imamura A, Hishima T and Ando M. Atazanavir nephrotoxicity. *Clin Kidney J.* 2015. 8 :137–142
51. Herlitz LC, Mohan S, Stokes MB, Radhakrishnan J, D’Agati VD, Markowitz GS. Tenofovir nephrotoxicity: acute tubular necrosis with distinctive clinical, pathological, and mitochondrial abnormalities. *Kidney Int* 2010; 78:1171–1177.
52. Hersh BS, Popovici F, Apetrei RC, et al. Acquired immunodeficiency syndrome in Romania, *Lancet*. Sept 14;1991 338(8768):645-649
53. Hersh BS, Popovici F, Jezek Z, et al. Risk factors for HIV infection among abandoned Romanian children. *AIDS*. Dec;1993 7(12):1617-1624
54. IAS-USA. Michael S. Saag et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults 2018 . *JAMA*. 2018;320(4):379-396
55. Izzedine H, M’Rad MB, Bardier A et al. Atazanavir crystal nephropathy. *AIDS*. 2007;21:2357–2358
56. Iwerieborl BC, Obi CL, Akinyemi O, Ramalivhana NJ. Uropathogens isolated from HIV-infected patients from Limpopo Province, South Africa. *Afri J of Biotechnol* 2012; 11(46): 10598-10604.

57. Jose L. Gorrie et al. Consensus document on the management of renal disease in HIV –infected patients. *Nefrologia* 2014.;34 (suppl.2):1-81
58. Kalayjian RC, Lau B et al. Risk factors for chronic kidney disease in a large cohort of HIV-1 infected individuals initiating antiretroviral therapy in routine care. *AIDS*. 2012.26 (15): 1907-1915
59. Kanzaki G, Tsuboi N, Miyazaki Yet al. Diffuse tubulointerstitial nephritis accompanied by renal crystal formation in an HIV infected patient undergoing highly active antiretroviral therapy. *Intern Med* 2012;51:1543–1548
60. KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) KDIGO 2012 Clinical Practice
61. Lazaro, E., Duffau, P., Neau, D., Bonnet, F., Chene, G.,. Role of traditional risk factors and antiretroviral drugs in the incidence of chronic kidney disease, ANRS CO3 Aquitaine cohort, France, 2004-2012. 2013. *PloS One* 8-66223.
62. Levey AS, Coresh J, Green T et al. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006; 145(4): 247-254
63. Levey AS, Stevens LA. Estimating GFR using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) creatinine equation: more accurate GFR estimates, lower CKD prevalence estimates, and better risk predictions. *Am J Kidney Dis*. 2010 Apr;55(4):622-7.
64. Lucas GM, Lau B, Atta MG et al. Chronic kidney disease incidence, and progression to end-stage renal disease, in HIV-infected individuals: a tale of two races. *J Infect Dis* 2008; 197: 1548–1557
65. Matlaga BR, Coe FL, Evan AP, et al. The role of Randall’s plaques in the pathogenesis of calcium stones. *J Urol* 2007. 177:31-38
66. Magliano E, Grazioli V, Deflorio L, Leuci AI, Mattina R, Romano P, et al. Gender and age-dependent etiology of community-acquired urinary tract infections. *ScientificWorldJournal*. 2012.3:49597
67. Matlaga BR, Williams JC, Jr., Kim SC, et al. Endoscopic evidence of calculus attachment to Randall's plaque. *J Urol* 2006. 175:1720-1724
- Myers GL, Miller WG, Coresh J, Fleming J, Greenberg N, Green T, Levey AS et al. National Kidney
68. Disease Educational Program Laboratory Working Group. Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin Chem*. 2006. 52 (1): 5-18
69. Mocroft A, Kirk O, Reiss P et al. Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. *AIDS* 2010; 24: 1667–1678

70. Mocroft A, Kirk O, Gatell J, Reiss P, Gargalianos P, Zilmer K, Beniowski M, Viard JP, Staszewski S, Lundgren JD. Chronic renal failure among HIV-1-infected patients. *Aids* 2007; 21:1119-27.
71. Macroft A et al. Development and Validation of a Risk Score for Chronic Kidney Disease in HIV Infection Using Prospective Cohort Data from the D:A:D Study. *PLOS Medicine*. March 31, 2015, 1-31
72. Marinescu C I, Leyes M, Ribas M. A, Peñaranda M, Murillas J. Relationships between Serum Levels of Atazanavir and Renal Toxicity or Lithiasis. Hindawi Publishing Corporation *AIDS Research and Treatment* Volume 2015, Article ID 106954, 7 page
73. Milburn J, Jones R, Levi J B. Renal effects of novel antiretroviral drugs. *Nephrol Dial Transplant* 2017. 32: 434–439
74. NKF KDOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. www.kidney.org
75. Olowe O., Ojo-Johnson B., Mekanjuola O., Olowe R., Mabayoje V. Detection of bacteriuria among human immunodeficiency virus seropositive individuals in Osogbo, south-western Nigeria. *European Journal of Microbiology and Immunology*. 2015;5(1):126–130.
76. Pelchen-Matthews A, Ryom L, Borges ÁH, et al. Aging and the evolution of comorbidities among HIV-positive individuals in a European cohort. *AIDS* 2018;32:2405-16.
77. Peralta CA, Shlipak MG, Judd S, et al. Detection of chronic kidney disease with creatinine, cystatin C, and urine albumin-to-creatinine ratio and association with progression to end-stage renal disease and mortality. *JAMA* 2011;305:1545-52.
78. Perazella MA. Tenofovir-induced kidney disease: an acquired renal tubular mitochondriopathy. *Kidney Int* 2010; 78:1060–1063.
79. Peters L, Grint D, Lundgren JD, Rockstroh JK, Soriano V, et al. Hepatitis C virus viremia increases the incidence of chronic kidney disease in HIV-infected patients. *AIDS* (2012) 26: 1917–1926.
80. Pozniak, A., Arribas, J.R., Gupta, S.K., Post, F.A., Avihingsanon, A., Crofoot, G., Lichtenstein, K.A., Safety of tenofovir alafenamide in renal impairment. In: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Seattle, Washington, USA. 2015
81. Ray AS, Fordyce MW, Hitchcock JM. Tenofovir alafenamide: A novel prodrug of tenofovir for the treatment of Human Immunodeficiency Virus. *Antiviral Research* 125. 2016. 63-70
82. Rasch MG, Engsig FN, Feldt-Rasmussen B et al. Renal function and incidence of chronic kidney disease in HIV patients: a Danish cohort study. *Scand J Infect Dis*. 2012;44:689–696

83. Rockwood N, Mandalia S, Bower M et al. Ritonavir-boosted atazanavir exposure is associated with an increased rate of renal stones compared with efavirenz, ritonavir-boosted lopinavir and ritonavir-boosted darunavir. *AIDS* 2011; 25:1671–1673
84. Ryom L, Mocroft A, Kirk O et al. Association between antiretroviral exposure and renal impairment among HIV-positive persons with normal baseline renal function: the D:A:D study. *J Infect Dis.* 2013; 207:1359–1369
85. Samuel SO, Salami TAT, Adewuyi GM, Babatope E, Ekozien M.I. Prevalence of Urinary Tract Infections among a cohort of HIV Positive Patients accessing care in a rural health centre in Nigeria. *J Microbiol Biotech Res* 2012; 2 (4):507-10 .
86. Satapathy SK, Lingisetty CS, Williams S. Higher prevalence of chronic kidney disease and shorter renal survival in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Hepatol Int* 2012;6:369-378
87. Sax, P.E., Wohl, D., Yin, M.T., Post, F.A. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet* ., 2015. 385, 2606-2615.
88. Schouten J, Wit FW, Stolte IG, et al. Cross-sectional comparison of the prevalence of age-associated comorbidities and their risk factors between HIV-infected and uninfected individuals: the AGEHIV cohort study. *Clin Infect Dis* 2014;59:1787-97.
89. Scherzer R, Estrella M, Li Y, Choi AI, Deeks SG, et al Association of tenofovir exposure with kidney disease risk in HIV infection. *AIDS* . 2012. 26: 867–875
90. Schwartz EJ, Szczech LA, Ross MJ et al. Highly active antiretroviral therapy and the epidemic of HIV1 end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2412–242
91. Shavit L, Jaeger P, Unwin R J. What is nephrocalcinosis? *Kidney International* 1-9, 2015.
92. Skrzat-Klapaczyńska.A, Matłosz. B, Bednarska.A, et al. Factors associated with urinary tract infections among HIV-1 infected patients. *PLoS One.* 2018; 13(1)
93. Streinu-Cercel et al. Prevalence of osteo-renal impairment in the Romanian HIV cohort *BMC Infectious Diseases* 2016, 16(Suppl 1):93
94. Streinu-Cercel et al. Declarație de consens cu privire la evaluarea comorbidităților la pacienții cu infecție HIV din România. *GERMS* 9(4) Decembrie 2019
95. Szczech LA, Grunfeld C, Scherzer R, Canchola JA, van der Horst C, Sidney S, Wohl D, Shlipak MG. Microalbuminuria in HIV infection. *Aids* 2007; 21:1003-9.

96. Szczech LA, Gange SJ, van der Horst C, Bartlett JA, Young M, et al. Predictors of proteinuria and renal failure among women with HIV infection. *Kidney Int* (2002). 61: 195–202
97. Szczech LA, Gupta SK, Habash R, Guasch A, Kalayjian R, et al. The clinical epidemiology and course of the spectrum of renal diseases associated with HIV infection. *Kidney Int* 2004; 66:1145–1152.
98. Szczech LA, Hoover DR et al. Association between renal disease and outcomes among HIV-infected women receiving or not receiving antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1199–1206
99. Swanepoel KR et al. Kidney disease in the setting of HIV infection-conclusions from Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney International* (2018);93, 545-559
100. Taylor ER.. Vascular theory of the formation of Randall plaques. *Urolithiasis* 2014; 43: 41-45
101. Tordato F, Cozzi Lepri A, Cicconi P et al. Evaluation of glomerular filtration rate in HIV-1-infected patients before and after combined antiretroviral therapy exposure. *HIV Med* 2011; 12: 4–13
102. Vrouenraets SM, Fux CA, Wit FW, Garcia EF, Furrer H, Brinkman K, et al. Persistent decline in estimated but not measured glomerular filtration rate on tenofovir may reflect tubular rather than glomerular toxicity. *AIDS* 2011; 25:2149–2155
103. Waheed S, D.Attia, M.M. Estrella et al. Proximal tubular dysfunction and kidney injury associated with tenofovir in HIV patients: a case series. *Clinical Kidney Journal*. 2015. vol 8.no4, pp420-425
104. Weiner NJ, Goodman JW, Kimmel PL. The HIV – associated renal diseases: Current insight pathogenesis and treatment. *Kidney Int* 2003; 63: 1618-31.
105. WHO, Guideline on when to start ARV therapy an on pre-exposure prophylaxis for HIV. July 2019
106. Worm SV, De Wit S, Weber R, et al. Diabetes mellitus, preexisting coronary heart disease, and the risk of subsequent coronary heart disease events in patients infected with human immunodeficiency virus: the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D Study). *Circulation* 2009;119:805-11
107. Wyatt CM, Malvestutto C et al. The impact of hepatitis C virus coinfection on HIV- related kidney disease: a systemic review and meta-analysis 1. *AIDS* 2008;22: 1799-1807
108. Wyatt CM, Winston JA, Malvestutto CD, Fishbein DA, Barash I, Cohen AJ, et al. Chronic kidney disease in HIV infection: an urban epidemic. *AIDS*. 2007; 21:2101–3.
109. Young J, Schäfer J, Fux CA et al. Renal function in patients with HIV starting therapy with tenofovir and either efavirenz, lopinavir or atazanavir. *AIDS*. 2012;26:567–575
110. Yombi J.C., Pozniak A, Boffito M, Jones R, Khoo S, Levi J and Poster F.A. Antiretrovirals and the kidney in current clinical practice: renal pharmacokinetics, alterations of renal function and renal toxicity. *AIDS*. 2014. 28:621-632