

lek. med. Joanna Pula

„Porównanie obrazu klinicznego i stopnia rekonstrukcji immunologicznej u osób z zakażeniem HIV ze znacznym obniżeniem liczby limfocytów CD4+ w latach 2008-2018”.

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: prof. dr hab. n. med. Andrzej Horban

Promotor pomocniczy: dr n. med. Marcin Paciorek

Klinika Chorób Zakaźnych dla Dorosłych

Wydział Lekarski

Warszawski Uniwersytet Medyczny



**Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego**

Warszawa 2021

STRESZCZENIE

Nieleczone zakażenie ludzkim wirusem upośledzenia odporności HIV z czasem prowadzi do rozwoju zespołu nabytego niedoboru odporności AIDS, a następnie do zgonu. Wprowadzenie skojarzonej terapii antyretrowirusowej cART spowodowało, że śmiertelna choroba stała się przewlekłym zakażeniem, które odpowiednio leczone, pozwala pacjentowi na normalne funkcjonowanie. Problemem pozostaje wciąż znacząca liczba osób, u których zakażenie jest stwierdzane w późnym stadium.

Według przyjętej definicji pod pojęciem późnego rozpoznania (ang. *late presentation*, LP) rozumiemy rozpoznanie zakażenia HIV u osoby z liczbą limfocytów CD4+ <350 kom/μl lub zdiagnozowanie choroby wskaźnikowej bez względu na liczbę komórek CD4+. Pojęcie zaawansowanej choroby (ang. *advanced disease*, AD) oznacza zdiagnozowanie zakażenia HIV u osoby z liczbą limfocytów CD4+ <200 kom/μl lub zdiagnozowanie choroby wskaźnikowej bez względu na liczbę komórek CD4+.

W badaniu, będącym treścią niniejszej pracy doktorskiej, analizie poddano pacjentów Wojewódzkiego Szpitala Zakaźnego w Warszawie, u których zakażenie zostało stwierdzone w latach 2008-2010 oraz 2016-2018. W pierwszym okresie zakażenie HIV stwierdzono u 758 osób. Wśród nich 42,7% pacjentów było zdiagnozowanych w późnym stadium zakażenia, 24,5% w stadium zaawansowanej choroby. Chorobę wskaźnikową stwierdzono u 7,5% zakażonych. W latach 2016-2018 liczba pacjentów z nowo rozpoznany zakażeniem wzrosła do 953 osób, jednak proporcje pacjentów w poszczególnych grupach pozostały porównywalne ($p > 0,05$ dla każdej z grup): 44,7% zakażonych z późnym rozpoznaniem, 22,1% pacjentów z zaawansowaną chorobą, chorobę wskaźnikową stwierdzono u 6,4% pacjentów (Tab. 1, Rys. 4, 5). Proporcja pacjentów z późnym rozpoznaniem zakażenia i z zaawansowaną chorobą jest niższa w stosunku do tej obserwowanej w badaniach ogólnoeuropejskich i ogólnopolskich. Również pacjenci z chorobą wskaźnikową stanowią znacznie niższy odsetek pacjentów z nowo rozpoznany zakażeniem.

W badanej grupie stwierdzono znacznie większy odsetek mężczyzn niż kobiet – odpowiednio około 90% i 10% w obu okresach. Jest to proporcja obserwowana w całym kraju (113), jednocześnie odsetek mężczyzn jest wyższy niż ten stwierdzony w badaniach europejskich, gdzie wynosił on około 70% (96, 99). Dominującą drogą zakażenia w obu

okresach były kontakty homoseksualne, z bardziej zaznaczoną przewagą w latach 2016-2018, kiedy to mężczyźni homoseksualni stanowili aż 69,8% przypadków nowych rozpoznanych zakażeń w porównaniu do 56,2% w latach 2008-2010. Na drugim miejscu znalazły się kontakty heteroseksualne, na trzecim zażywanie narkotyków drogą dożylną. W tym wypadku stwierdzono istotny spadek w ciągu badanego okresu – z 9,3% do 3,1%. Kontakty homoseksualne mężczyzn są najczęstszą drogą zakażenia HIV stwierdzaną w ciągu ostatniej dekady, zarówno w Europie, jak i w USA. Również spadek odsetka pacjentów zażywających dożylnie narkotyki jest tendencją obserwowaną na świecie. Jednocześnie wiele badań pokazuje, że proporcja pacjentów z późnym rozpoznaniem jest niższa wśród homoseksualnych mężczyzn w porównaniu do innych grup, co potwierdza również prezentowane badanie. Mediana liczby limfocytów CD4+ przy rozpoznaniu wynosiła 377,5 kom/ μ l w grupie I oraz 395,0 kom/ μ l w grupie II, przy czym była różna w poszczególnych grupach ryzyka. W obu okresach mediana liczby komórek była najwyższa wśród mężczyzn homoseksualnych – 412,0 kom/ μ l w latach 2008-2010 oraz 411,0 kom/ μ l w latach 2016-2018, natomiast najniższa wśród osób heteroseksualnych – odpowiednio 294,0 kom/ μ l i 293,0 kom/ μ l. Była to różnica istotna statystycznie w obu okresach ($p < 0,001$) (Tab. 8).

W latach 2008-2010 wśród pacjentów z nowo rozpoznany zakażeniem HIV u 55 osób stwierdzono choroby wskaźnikowe oraz u 61 osób w latach 2016-2018. Najczęstszą określoną drogą zakażenia była droga heteroseksualna w latach 2008-2010 (25,5%) oraz droga homoseksualna w latach 2016-2018 (34,4%). Stwierdzono spadek odsetka pacjentów zażywających dożylnie narkotyki z 9,1% do 1,6%. W latach 2008-2010 najczęstszą chorobą wskaźnikową była gruźlica (17,7%), w latach 2016-2018 - pneumocystozowe zapalenie płuc (22,1%). Zmiana proporcji najczęstszych chorób wskaźnikowych może być związana ze zmianą profilu pacjentów – spadek liczby osób zażywających dożylnie narkotyki, wzrost liczby mężczyzn homoseksualnych. Stwierdzono istotny spadek liczby zgonów z 17 przypadków (30,9%) w pierwszym okresie do 5 przypadków (8,2%) w drugim ($p = 0,004$) (Tab. 9).

Kolejnym analizowanym zagadnieniem były wybrane aspekty specjalistycznej opieki medycznej nad pacjentami zakażonymi HIV. Stwierdzono spadek odsetka pacjentów z opóźnionym włączeniem do opieki medycznej z 20,7% w latach 2008-2010 do 13,6% w latach 2016-2018 w grupie pacjentów z nowym rozpoznaniem ($p < 0,001$) (Tab. 11). Mimo to, pozostaje on wyższy od tego obserwowanego w Europie (96). Analizując czas od rozpoznania zakażenia do rozpoczęcia pierwszego leczenia ARV, stwierdzono znacznie wcześniejsze

rozpoczynanie terapii w latach 20016-2018 niż w latach 2008-2010. W grupie I jedynie 33,8% pacjentów otrzymało leczenie w ciągu 3 miesięcy vs 89,4% w grupie II. Ponadto dane pokazują spadek odsetka pacjentów nieleczonych – z 13,3% do 7,5% ($p < 0,001$) (Tab. 12).

Przyjęta definicja późnego rozpoznania i zaawansowanej choroby niesie ze sobą pewne trudności, jak również może powodować mylne wnioski czy przeszacowanie liczby pacjentów późno zdiagnozowanych. Pierwszym problemem jest brak danych dotyczących liczby limfocytów CD4+, drugim - przejściowy spadek liczby limfocytów CD4+ w fazie ostrego zakażenia HIV, co powoduje zaklasyfikowanie części pacjentów z wczesnym zakażeniem do grupy pacjentów z późnym rozpoznaniem. To co odróżnia stadium ostrego i późnego zakażenia to wiremia HIV w surowicy. Być może rozwiązaniem problemu definicji późnego rozpoznania i zaawansowanej choroby byłoby obliczenie stosunku liczby limfocytów CD4+ do wiremii lub odwrotnie, który byłby charakterystyczny dla ostrej choroby retrowirusowej, a nie byłby spotykany wśród pacjentów w późnym stadium zakażenia.

Marek Periselo

Andrzej Herber

Joanna Rita