

Bibliografie

1. Spînu C., Scoferța P. și alții. Infecția cu virusuri gripale umane. Aspecte epidemiologice clinice de laborator tratament și profilaxie. Ghid practic- 1. Chișinău, 2009, pag.99.
2. Spînu C., Scoferța P. și alții. Gripa aviară. Aspecte epidemiologice, clinice, de laborator, tratament și profilaxie. Ghid practic- 2. Chișinău, 2009, pag. 91.
3. Jhung M, Swerdlow D, Olsen S, et al. Epidemiology of 2009 pandemic influenza A (H1N1) in the United States. *Clin Infect Dis* 2011;52(Suppl 1):S13–26.
4. CDC. Behavioral Risk Factor Surveillance System operational and user's guide. 2006. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2006. Available at <ftp://ftp.cdc.gov/pub/data/brfss/userguide.pdf>. Accessed January 14, 2011.
5. Belongia EA, Irving SA, Waring SC, et al. Clinical characteristics and 30-day outcomes for influenza A 2009 (H1N1), 2008-2009 (H1N1), and 2007-2008 (H3N2) infections. *JAMA*. Sep 8 2010;304(10):1091-8.
6. Graitcer SB, Gubareva L, Kamimoto L, et al. Characteristics of Patients with Oseltamivir-Resistant Pandemic (H1N1) 2009, United States. *Emerg Infect Dis*. Feb 2011;17(2):255-257
7. [Best Evidence] Siston AM, Rasmussen SA, Honein MA, Fry AM, Seib K, Callaghan WM, et al. Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA*. Apr 21 2010;303(15):1517-25.

INDICII CLINICI ȘI PARACLINICI LA BOLNAVII CU INFECȚIE HIV/SIDA LA DEPISTARE ȘI LA ÎNȚIEREA TRATAMENTULUI ANTIRETROVIRAL

Ina Bîstrițchi, Tiberiu Holban, Constantin Spânu, Victor Deatișen,
Angela Nagîț, Ana Pașnin

Catedra Boli infecțioase, tropicale și parazitologie medicală, USMF „Nicolae Testemițanu”;
IMSP Spitalul Clinic de Boli Infecțioase „Toma Ciorbă”

Summary

Clinical, immunological, virological and epidemiological data were collected in 40 adult patients diagnosed with HIV/AIDS infection. Late diagnoses were defined as a CD4 count of < 350 cells/ μ l and/or an AIDS associated condition. More than half (70%) of the investigated patients had at the time of diagnosis severe immunosuppression and/or clinical AIDS, a much higher proportion compared to that of approximately 15 – 38%, described in the Europe. The most frequent AIDS related conditions were tuberculosis, oropharyngeal candidiasis and wasting syndrome.

Rezumat

Au fost evaluați din punct de vedere clinic, imunologic, virusologic și epidemiologic 40 pacienți adulți cu infecție HIV/SIDA. Diagnosticul tardiv a fost definit prin prezența bolilor asociate SIDA și/sau a unui nivel al T-limfocitelor CD4 < 350 celule/ μ l. Mai mult de jumătate (70%) dintre pacienții studiați prezentau la momentul depistării imunodepresie severă și/sau o boală asociată SIDA, o proporție mult mai mare decât cea de aproximativ 15 – 38% înregistrată în Europa. Bolile asociate SIDA cele mai frecvente au fost tuberculoza, candidoza orofaringiană și sindromul de istovire.

Actualitatea

Infecția HIV/SIDA reprezintă o problemă prioritară pentru sănătatea publică atât la nivel mondial, cât și în Republica Moldova [12,15]. Conform datelor UNAIDS, peste 35,7 milioane de persoane trăiesc cu HIV, dintre care 5 milioane sunt copii. Din 1999, anul în care se crede că epidemia a atins cota maximă, la nivel global, se atestă o reducere a cazurilor noi de infectare cu virusul HIV cu 19% [12]. În același timp, în mai multe țări din Europa de Est și Asia Centrală,

incidenta HIV nu se potrivește tendințelor generale și se manifestă o creștere cu mai mult de 25% între 2001 și 2009 [12].

Pe parcursul anilor 1987-2010, în Republica Moldova au fost înregistrate 6404 persoane infectate cu virusul HIV, inclusiv 2041 - în teritoriile de est. Numărul cazurilor noi de infecție cu HIV în anul 2010 s-a menținut la nivelul anului 2009 - 704 persoane (17,12 la 100000 populație). Infecția HIV/SIDA se înregistrează în rândul persoanelor tinere de vârstă reproductivă, apte de muncă (vârsta 15-39 ani - 79,5%, 20 - 24 ani - 17,47% și 25-29 de ani - 22,3%) [4].

În 2010 au făcut boala SIDA 290 persoane. Cele mai frecvente maladii SIDA indicatoare sunt infecția pulmonară cu *Mycobacterium tuberculosis*, candidoza esofagiană și sindromul de istovire HIV, ceea ce a constituit 11.7% [4].

În decada a III-a de la debutul epidemiei HIV/SIDA, avansările în domeniile medicinei și științei, în vederea înțelegerii și tratamentului acestei maladii au fost substanțiale. Astfel, după cum cunoașterea infecției HIV și gestionarea acesteia se extinde, iar raportul risc-beneficiu al disponibilității regimurilor medicamentoase este orientat în favoarea beneficiului, Ghidurile internaționale pentru managementul cazului HIV sunt axate pe inițierea cât mai precoce a tratamentului antiretroviral (TARV). Astfel de orientare este benefică pentru toți cei care sunt identificați și diagnosticați timpuriu [3,7,8,11].

În pofida acestor tendințe și definiții curente, mulți pacienți încă se prezintă târziu după infectare. Astfel, în Europa, 15-38% din toți cei cu infecție HIV se prezintă pentru testare în stadiul tardiv al infecției, când numărul T-limfocitelor CD4 atinge un nivel scăzut, nivelul ARN-HIV (încărcătura virală) ajunge la valori înalte și sistemul imun este semnificativ compromis [1].

Consecințele negative ale prezentării și depistării tardive sunt importante, prin creșterea morbidității și mortalității, atât pentru sistemul de sănătate, necesitând resurse suplimentare, cât și pentru comunitate, în vederea transmiterii infecției HIV [5,14,16].

În Europa, definirea prezentării târzii este bazată pe stabilirea numărului T-limfocitelor CD4, fie de unul singur, fie în combinație cu tabloul clinic sau în combinație cu dezvoltarea stadiului SIDA. Ghidurile curente ale Societății Clinice Europene SIDA nu includ o definiție oficială a depistării tardive, dar recomandă ca orice pacient cu numărul T-limfocitelor CD4 <350 celule/ μ l, ar trebui să primească TARV, chiar dacă el este asimptomatic, iar cei cu numărul T-limfocitelor CD4 <200 celule/ μ l sunt definiți ca depistați foarte tardiv (infecție HIV avansată) și trebuie să primească imediat TARV. În plus, pacienții cu numărul T-limfocitelor CD4 între 350 - 500 celule/ μ l și ARN-HIV >100.000 copii/ml trebuie să primească TARV [3].

Terapia combinată antiretrovirală (TARV) pentru tratamentul bolnavilor cu infecția HIV este utilizat de la sfârșitul anului 1995, când Departamentul asupra controlului utilizării produselor alimentare și produselor medicamentoase al SUA (FDA) a aprobat pentru utilizare primul preparat antiretroviral din grupa inhibitorilor de protează HIV (Saquinavir). Schemele de TARV indicate pacienților naivi (I linie) conțin: 2 INRT (inhibitori nucleozidici/nucleotidici ai reverstranscriptazei) și 1 INNRT (inhibitori non-nucleozidici/nucleotidici ai reverstranscriptazei) sau 1 IP (inhibitor al proteazei) [17]. Din anul 2003, când TARV a devenit disponibil și în Moldova, 1 232 persoane au inițiat tratamentul, inclusiv 35 copii, dintre care 256 au abandonat tratamentul din diferite motive (122 au decedat, iar 134 alte motive) [2].

Obiectivele

De a stabili caracteristica clinică și indicii hematologici, biochimici, imunologici și virusologici la bolnavii cu infecție HIV/SIDA la depistare și la inițierea tratamentului antiretroviral.

Materiale și metode

În studiu au fost incluși 40 de pacienți adulți cu infecția HIV, dintre care 15 femei și 25 bărbați, aflați la supraveghere în secția de profil al Spitalului Clinic de Boli Infecțioase „Toma Ciorbă” și în Cabinetul teritorial de supraveghere medicală și tratament antiretroviral în condiții

de ambulatoriu a persoanelor cu infecția HIV/SIDA, din cadrul Spitalului Clinic de Boli Infecțioase „Toma Ciorbă”. Vârsta medie a bolnavilor constituie 36,4 (60% pacienți între 30 -39 ani). 29 (72,5%) pacienți s-au infectat pe cale heterosexuale, 8 (20%) – utilizarea drogurilor injectabile, iar la 3 (7,5%) pacienți nu s-a putut concretiza calea de infectare. Concomitent la 8 (20%) pacienți a fost diagnosticată Hepatită cronică virală C, la 2 (5%) pacienți – Hepatită cronică virală B, dintre care la 1 (2,5%) pacient Hepatită cronică virală B+C. La pacienții incluși în studiu au fost identificate stadiile infecției HIV: A2 (asimptomatic)– 7 (17,5%), A3 (asimptomatic) – 3 (7,5%), B2 – 3 (7,5%), B3 – 10 (25%), C2 – 3 (7,5%) și C3 – 14 (35%) (clasificarea infecției HIV CDC, 1993). Din toți pacienții 30 (75%) se aflau în stadiul SIDA (A3+B3+C2+C3). Criteriile de includere în studiu au reprezentat – inițierea tratamentului antiretroviral (TARV) în anul 2011 (CD4 <350 celule/ μ l). Toți pacienții incluși în studiu au semnat fișa de acceptare a tratamentului antiretroviral, inclusiv utilizarea datelor pentru efectuarea studiului.

Au fost colectate următoarele date de la pacienți (la depistare sau la momentul primei adresări și la momentul inițierii TARV): date generale, epidemiologice, clinice și paraclinice (analizele generală a sângelui, urinei, biochimică a sângelui, numărul T-limfocitelor CD4, CD8, ARN-HIV, markerii serologici ai hepatitelor virale, ultrasonografia organelor interne, radiografia cutiei toracice, computer tomografie) inițiale și în dinamică.

Pacienții au inițiat TARV cu una din 2 scheme TARV, care conțin: zidovudin (AZT) + lamivudina (3TC) + efavirenz (EFV) și tenofovir (TDF) + emtricitabin (FTC) + efavirenz (EFV).

Datele statistice au fost analizate cu ajutorul programului Excel, veridicitatea diferențelor dintre valorile medii ale parametrilor studiați a fost determinată cu ajutorul t-criteriului Student.

Rezultate și discuții

Din cei 40 de pacienți care au inițiat TARV, 28 (70%) pacienți au fost depistați tardiv cu numărul CD4 < 350 celule/ μ l, dintre care 18 (64,2%) pacienți au fost depistați foarte tardiv cu numărul CD4 < 200 celule/ μ l. Cele mai frecvente infecții oportuniste prezente la pacienții lotului nostru au alcătuit: candidoza orofaringiană – 18 (45%) pacienți, tuberculoză pulmonară – 15 (37,5%), sindromul de istovire HIV (Wasting sindrom), Herpes Zoster și encefalopatia HIV – câte 3 (7,5%) pacienți, tuberculoză extrapulmonară, meningoencefalită tuberculoasă, meningită pneumococică, sarcom Kaposi și anemie toxică – câte 1 (2,5%) pacient. Din maladiile concomitente am determinat următoarele: hepatita cronică virală C – 8 (20%) pacienți, colecistită cronică în acutizare – 7 (17,5%) pacienți, hepatită cronică de etiologie nevirală – 6 (16%) pacienți, pielonefrită cronică în acutizare și bronșită cronică în acutizare – câte 4 (10%) pacienți, pneumonie – 3 (7,5%) pacienți, hepatită cronică virală B – 2 (5%) pacienți, hepatită cronică virală B+C, schizofrenie, trichomoniază vaginală, vaginită specifică, alopecie multifocală, artrită, pancreatită cronică în acutizare, gastrită cronică în acutizare, anemie, urticarie acută – câte 1 (2,5%) pacient.

La momentul depistării, cele mai frecvente acuze au fost: astenie – 12 (30%) pacienți, febră – 11 (27,5%) pacienți, grețuri, vome și tuse productivă – câte 4 (10%) pacienți, dureri în hipocondrul drept – 3 (7,5%) pacienți. Mai rar, în 2,5 – 5% cazuri, au fost raportate transpirații nocturne, cefalee, scădere ponderală, hiporexie, amărăciune în gură, dureri la deglutiție, în esofag, în epigastru, în hipocondrul stâng, disconfort abdominal, balonare, diaree, constipații, tuse uscată. Obiectiv, doar la 8 (20%) pacienți a fost determinată hepatomegalie, 2 (5%) – splenomegalie și erupții cutanate, 1 (2,5%) – ganglioni cervicali măriți. 2 (5%) pacienți, care au fost depistați foarte tardiv (CD4 < 200 celule/ μ l) au prezentat semne de encefalopatie HIV, nu mergeau singuri, concomitent având ca infecții oportuniste tuberculoză pulmonară și sindrom de istovire.

În comparație cu depistarea, la momentul inițierii TARV numărul pacienților cu astenie s-a dublat, reprezentând mai mult de jumătate din toți pacienții – 24 (60%) pacienți. S-a dublat și numărul persoanelor cu scădere ponderală – 4 (10%), cu dureri în epigastru – 4 (10%), tuse uscată – 5 (12,5%), erupții cutanate – 4 (10%), splenomegalie – 4 (10%). S-a mărit de 3 și mai

multe ori numărul pacienților cu hiporexie – 6 (15%), dureri în hipocondrul drept – 7 (17,5%) și stâng – 3 (7,5%), amărăciune în gură – 4 (10%). La unii au apărut vertijuri – 1 (2,5%), insomnie – 3 (7,5%). De asemenea, a crescut numărul persoanelor cu hepatomegalie – 12 (30%), iar 1 (2,5%) pacient a prezentat sclere subicterice.

Atât la momentul depistării, cât și la momentul inițierii tratamentului indicii hemoleucogramei practic sunt în limitele normei, cu mici devieri. Leucocitele nesegmentate în ambele perioade sunt ușor crescute, trombocitele la momentul inițierii TARV sunt la limita inferioară și VSH-ul în ambele cazuri este crescut (Tab.1).

Tab.1

Valorile medii ale indicilor hemoleucogramei în dinamică la pacienții cu infecția HIV/SIDA

Nr.	Indicele	Depistare	Inițierea TARV
1.	Hemoglobina (g/l)	124,24 ± 4,64	132,43 ± 3,66
2.	Eritrocite(10 ¹² /l)	4,23 ± 0,11	4,39 ± 0,10
3.	Indicele de culoare	0,87 ± 0,01	0,89±0,01
4.	Trombocite(10 ⁹ /l)	246,25 ± 22,56	138,5 ± 28,11
5.	Leucocite (10 ⁹ /l)	5,39 ± 0,41	5,20 ± 0,34
6.	Nesegmentate(%)	10,71 ± 2,04	13,5 ± 1,80
7.	Segmentate (%)	48,17 ± 2,73	44,38 ± 2,61
8.	Eozinofile (%)	3,28 ± 0,97	3,09±0,71
9.	Limfocite (%)	29,67 ± 1,64	29,5 ±1,98
10.	Monocite (%)	8,53 ± 0,61	9,94 ± 0,82
11.	VSH (mm/h)	27,53 ± 4,17	28,91 ±3,62

Analiza generală a urinei la toți pacienții practic și la depistare, și la momentul inițierii TARV a fost în limitele nivelului normal.

Analiza biochimică a sângelui a prezentat o creștere considerabilă a probei cu timol la momentul inițierii TARV, atât față de normă, cât și față de momentul depistării, alți indici rămânând în limitele normei (Tab. 2).

Tab.2

Valorile medii ale indicilor biochimici în dinamică la pacienții cu infecția HIV/SIDA

Nr.	Indicele	Depistare	Inițierea TARV
1.	Bilirubina totală (mcmol/l)	12,86 ± 0,81	11,92 ± 0,61
2.	Bilirubina directă	0,53 ± 0,11	0,29 ± 0,12
3.	Bilirubina indirectă	12,40 ± 0,75	11,69 ± 0,55
4.	ALAT (mmol/hxl)	0,50 ± 0,11	0,69 ±0,14
5.	ASAT (UI/l)	55,83 ± 19,27	66,07 ± 13,67
6.	Proba cu timol (U)	6,25 ± 0,89	12,28 ± 1,08
7.	Urea (mmol/l)	5,56 ± 1,64	4,75 ± 0,48
8.	Creatinina (mmol/l)	91,2 ± 8,9	84,96 ± 5,77
9.	Glucosa (mmol/l)	4,75 ± 0,43	4,94 ± 0,43

Referitor la nivelul T-limfocitelor CD4 la depistare doar 2 (5%) pacienți au avut CD4 > 500 celule/μl și 10 (25%) – au avut nivelul CD4 între 350 – 400 celule/μl, ceilalți 28 (70%) – au avut CD4 < 350 celule/μl. Aproximativ jumătate din pacienți - 17 (42,5%) au inițiat TARV la nivelul CD4 între 200 – 350 celule/μl, 12 (30%) – la CD4 între 100 – 199 celule/μl și 11 (27,5%) la CD4 < 100 celule/μl.

Toți pacienții cu numărul CD4 < 200 celule/ μ l, concomitent cu TARV administrează Co-trimoxazol 960 mg/zi pentru profilaxia pneumoniei cu *Pneumocistis carinii*, până la creșterea nivelului CD4 > 200 celule/ μ l.

Nivelul ARN HIV la depistare a constituit în mediu 226.786 \pm 176.710,3 copii/ml, iar la inițierea TARV a fost efectuat doar câtorva persoane, din cauza deficiențelor tehnice. La depistare, nivelul ARN HIV a fost determinat la 23 pacienți cu infecție HIV/SIDA, din ei la 5 (21,7%) pacienți nivelul ARN HIV > 100.000 copii/ml, la 2 (8,7%) pacienți – ARN HIV între 50.000 -100.000 copii/ml, la 10 (43,5%) pacienți – ARN HIV între 1000 – 50.000 copii/ml și la 6 (26,1%) pacienți – ARN HIV < 1000 copii/ml.

Concomitent au fost efectuați markerii serologici ai hepatitelor virale, atât la depistare, cât și la inițierea TARV. Astfel, AgHBs a fost pozitiv la 2 (5%) pacienți în ambele perioade, iar anti HCV sumar a fost pozitiv la depistare la 6 (15%) pacienți și la 8 (20%) pacienți a fost pozitiv la inițierea TARV.

În rezultatul investigației lotului de 40 persoane care au inițiat TARV în anul 2011 conform criteriilor recomandate atât de Ghidurile actuale internaționale [1,8,11,14], cât și de Ghidul Național de tratament și îngrijiri în infecția HIV/SIDA [6], au fost obținute rezultate care corespund cu rezultatele altor studii. Astfel am observat aceeași tendință de depistare tardivă a infecției HIV/SIDA similară cu Europa, dar cu un nivel semnificativ mai înalt: RM – 70%, iar Europa între 15 – 38% [1,5,9,10,16].

Cu cât depistarea infecției HIV/SIDA este mai tardivă și inițierea TARV întârzie, cu atât prognosticul pacientului este mai rezervat [10]. Astfel, mortalitatea este deosebit de înaltă în depistarea tardivă decât în depistarea mai precoce. Respectiv, rata mortalității la pacienții ce au inițiat TARV la nivelul CD4 < 50 celule/ μ l reprezintă 70 cazuri la 1000 persoane/an comparativ cu 3,2 cazuri la cei cu CD4 \geq 200 celule/ μ l [9].

Pacienții cu infecția HIV/SIDA, depistați tardiv la un nivel scăzut al CD4 prezintă dificultăți în tratament din diferite motive, din punctul de vedere al riscului efectelor toxice ale TARV (anemie toxică, hepatotoxicitate, pancreatită, neuropatii, afecțiuni renale și cardiovasculare), iar cel mai frecvent se atestă eșec terapeutic și recuperare imunologică foarte lentă [13].

În acest, context urmează a monitoriza în continuare pacienții aflați în tratament antiretroviral în vederea stabilirii eficacității TARV administrat pacienților cu infecția HIV/SIDA cu diferit nivel al T-limfocitelor CD4.

Concluzii

1. La bolnavii cu infecție HIV/SIDA la depistare cele mai frecvente manifestări clinice depistate au fost candidoza orofaringiană la 45% pacienți, tuberculoza pulmonară – 37,5%, Herpes Zoster – 7,5%, encefalopatia HIV – 7,5%, sindromul de istovire HIV (Wasting sindrom) – 7,5%.

2. 70% din pacienții cu infecția HIV/SIDA sunt depistați tardiv, cu numărul T-limfocitelor CD4 < 350 celule/ μ l, cu sau fără boli definitorii SIDA, ceea ce sugerează necesitatea ameliorării strategiilor de testare HIV.

3. La inițierea tratamentului antiretroviral, 30 (75%) din 40 pacienți investigați se aflau în stadiul SIDA (A3 – 3 (7,5%), B3 – 10 (25%), C2 – 3 (7,5%) și C3 – 14 (35%)).

4. Tratamentul antiretroviral (TARV) trebuie inițiat tuturor pacienților care prezintă numărul T-limfocitelor CD4 < 350 celule/ μ l, cu sau fără stări SIDA definitorii. Pacienții cu infecția HIV avansată (CD4 < 200 celule/ μ l) necesită regimuri TARV corect selectate, luând în considerație toate efectele toxice posibile ale preparatelor antiretrovirale și interacțiunile medicamentoase posibile.

Bibliografie

1. Adler A, Mounier-Jack S, Coker RJ. Late diagnoses of HIV in Europe: definitional and public health challenges. *AIDS Care* 2009; 21: 284- 293.

2. Climașevschi Iu., Popovici S., Holban T., Placintă Gh., Pîrîină L., Chiriacov G., Avricenco M. Tratatamentul ARV în Republica Moldova. Realizări și perspective. Therapeutics, Pharmacology and Clinical Toxicology; European HIV/AIDS & infectious diseases Academy, Congresul Național HIV/SIDA ediția V-a, București; volume 14, Supplement 2, 2010, pp.50-51.
3. Clumeck N., Pozniak A., Raffi F. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults. *HIV Med* 2008; 9:65-71.
4. CNSP, Buletin informativ privind situația în infecția HIV/SIDA în 2010 (<http://www.aids.md/aids/index.php?cmd=item&id=961> , accesat la 12 mai 2010).
5. Florea D., Paraschiv S., Fratila M., Oțelea D. Diagnosticarea tardivă a infecției HIV la pacienții din România. Therapeutics, Pharmacology and Clinical Toxicology; European HIV/AIDS & infectious diseases Academy, Congresul Național HIV/SIDA ediția V-a, București; volume 14, Supplement 2, 2010, p.16
6. Ghid Național de tratament și îngrijiri în infecția HIV și SIDA/ Ministerul Sănătății al Republicii Moldova, - Chișinău, 2010. – 454 p.
7. Gizzard BG. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-infected adults with antiretroviral therapy 2008. *HIV Med* 2008; 9:563-608.
8. Hammer SM, Eron JJ, Jr., Reiss P, *et al.* Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendation of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 2008; 300:555-570.
9. Lanoy E, Mary-Krause M, Tattevin P, *et al.* Frequency, determinants and consequences of delayed access to care for HIV infection in France. *Antivir Ther* 2007; 12:89-96.
10. Marcellin F, Abe C, Loubiere S, *et al.* Delayed first consultation after diagnosis HIV infection in Cameroon. *AIDS* 2009; 23:1015-1019.
11. Panel on antiretroviral guidelines for adults and adolescents: guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services (<http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>, accesat 12 decembrie 2010).
12. Prisăcari V., Guțu L., Gheorghită Ș. “Căile de transmitere a infecției HIV. Miturile existente în legătură cu infecția HIV”, în Reducerea stigmei și discriminării în infecția HIV, Chișinău 2009, p.6-19.
13. Rockstroh JK, Gatell J, Landman R, Antinori A. Management of late-presenting patients with HIV infection. *Antivir Ther* 2010; 15 Suppl 1:25-30.
14. Sanders GD, Bayoumi AM, Sundaram V, *et al.* Cost-effectiveness of screening for HIV in the era of highly active antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2005; 352:570-585.
15. UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic 2010, (http://www.unaids.org/documents/20101123_GlobalReport_em.pdf , accesat la 12 decembrie 2010).
16. Vâță A., Manciu C., Nicolau C., Prisăcariu L., Vâță L., Dorobăț C. Late diagnosis of HIV infection in Iași country – frequency, associated factors, therapeutic options. Therapeutics, Pharmacology and Clinical Toxicology, vol XV, Nr. 1, 2011, pp. 18-22.
17. Кравченко А.В., Беляева В.В., Ситдыкова Ю. Р., Богословская Е.В., «Факторы, определяющие эффективность высокоактивной антиретровирусной терапии у больных ВИЧ-инфекцией» в Эпидемиология и инфекционные № 5 2005, с.53-58.