

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„IULIU HAȚIEGANU” CLUJ-NAPOCA  
FACULTATEA DE MEDICINĂ**

**PARTICULARITĂȚILE INFECȚIEI CU VIRUS HEPATITIC C LA PACIENȚII CU  
TRANSPLANT RENAL**

Doctorand: Ioana Adela Rațiu

Coordonator științific: PROF. DR. MIHAI LUCAN

**REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**Cuprins:**

Partea I – Noțiuni teoretice

**Capitolul 1: Infecția cu virusul hepatitic C**

- 1.1 Introducere
- 1.2 Virusul hepatitic C (VHC)
- 1.3 Epidemiologia infecției cu virusul hepatitic C la pacienții cu transplant renal
  - 1.3.1 Incidența; metode de determinare a infecției VHC
  - 1.3.2 Căile de transmitere a infecției VHC la pacienții cu transplant renal
- 1.4 Patogeneza infecției cu virusul hepatitic C
  - 1.4.1 Citogenitate virală directă
  - 1.4.2 Mecanismele imune ale gazdei
  - 1.4.3 Mecanismele persistenței virale și ale cronicizării
- 1.5 VHC și autoimunitatea
- 1.6 Morfopatologia infecției VHC

**Capitolul 2 : Implicarea virusului hepatitic C în evoluția posttransplant renal**

- 2.1 Patogeneza leziunilor renale în contextul infecției VHC
- 2.2 Afectarea renală consecutivă prezenței infecției VHC
  - 2.2.1 Leziuni acute
  - 2.2.2 Leziuni cronice
  - 2.2.3 Leziuni determinate de medicație
  - 2.2.4 Leziuni infecțioase renale în condiții de imunosupresie posttransplant
- 2.3. Asocieri morbide corelate VHC cu incidență crescută posttransplant

**Capitolul 3: Strategia terapeutică în cazul pacienților cu transplant renal infectați cu virusul hepatitic C**

Partea II – Contribuții personale

**Capitolul 4 : Evaluarea influenței infecției cu virus hepatitic C asupra evoluției pacienților cu transplant renal.**

- 4.1 Ipoteză de lucru
- 4.2 Material și metodă

### 4.3 Rezultate

#### 4.3.1 Evaluarea loturilor de pacienți incluși în studiu

- a) Definirea loturilor din punct de vedere al distribuției pe grupe de vârstă și pe sexe;
- b) Parametrii care pot influența evoluția posttransplant;

#### 4.3.2 Analiza evoluției posttransplant renal

- a) Parametrii clinico-evolutivi posttransplant ;
- b) Parametrii biologici de funcție renală, hepatică și hematologici în perioada de hemodializă, la o lună, șase luni, un an posttransplant și la ultima vizită la centrul de transplant renal;
- c) Subgrupe limfocitare ;
- d) Evaluarea parametrilor psihoemoționali, gradul de depresie, satisfacția în viață, starea de bine și calitatea vieții;
- e) Corelațiile existente între diferiții parametri evaluați la cele trei loturi de pacienți :
  1. Evoluția parametrilor biologici în funcție de *tratamentul cu Interferon pretransplant*
  2. Evoluția parametrilor biologici în funcție de *tratamentul de inducție*
  3. Evoluția parametrilor biologici în funcție de *asocierea VHB+ - VHC+*
  4. Evoluția parametrilor biologici în funcție de *tratamentul imunosupresor*
  5. Evoluția parametrilor biologici în funcție de *tipul donatorului*
  6. Evoluția parametrilor biologici în funcție de reactivarea infecției cu *citomegalovirus (CMV)* la pacienții infectați VHC
  7. Evoluția parametrilor biologici în funcție de *diabet*
  8. Evoluția parametrilor biologici în funcție de *rejet* la pacienții infectați VHC

#### 4.4 Discuții ;

#### 4.5 Concluzii.

**Introducere.** Infecția cu virus hepatitic C (VHC) este o entitate frecvent întâlnită la pacienții cu transplant renal, reprezentând totodată principala cauză de boală hepatică la această populație. Majoritatea pacienților contactează infecția virală în perioada de dializă pretransplant. Patogeneza acestei entități este încă insuficient elucidată, datorită lipsei modelelor experimentale. Evoluția clinică a pacienților cu transplant renal infectați VHC este grevată de posibilitatea apariției numeroaselor complicații posttransplant vizând ficatul, grefa renală sau alte organe. Asociind o complexitate de comorbidități și având implicații profunde în evoluția posttransplant, studierea acestei infecții virale este în centrul preocupărilor a numeroși medici și cercetători.

**Ipoteza de lucru.** Patogeneza infecției VHC presupune intervenția mecanismelor imune celulare și cele umorale, iar autoimunitatea este și ea stimulată prin mecanisme diferite, ducând la apariția a numeroase comorbidități.

Pacienții dializați au un deficit funcțional imunitar la toate nivelele. Afectarea hepatică în cadrul infecției VHC are astfel un răsnet clinic de mică amploare, în ciuda modificărilor hepatice, uneori severe, vizibile biptic. Incidența necroinflamației și a fibrozei este similară cu cea a populației cu funcție renală indemnă infectată VHC. De aceea, chiar în contextul existenței unor probe hepatice cvasinormale, terapia antivirală poate fi aplicată, mai ales la pacienții aflați pe listele de așteptare în vederea transplantului renal, știut fiind faptul că administrarea de interferon posttransplant crește riscul de apariție a rejetului acut.

La populația de pacienți cu transplant renal, prezența imunosupresiei posttransplant pune amprenta asupra evoluției acestei infecții. Mai mult, medicația imunosupresoare, ea însăși, poate contribui la injuria hepatică sau la apariția unor comorbidități presupus a fi asociate infecției VHC (vezi diabetul zaharat). Rata de rejet acut sau cronic a fost variabilă în

diferitele studii, în funcție de designul acestora și rigoarea definirii și urmării diferiților parametri, balanța înclinând totuși în favoarea unei incidențe mai mari a acestei entități la pacienții infectați VHC. Complicațiile multiple posttransplant, atât cele de natură strict imunologică cât și cele infecțioase au o frecvență mai crescută la populația infectată VHC. Durata de supraviețuire a grefei renale și a pacienților pare a fi influențată de prezența acestei infecții, indirect, prin complicații și comorbidități. Retransplantul, deși necesar în multe situații, este fezabil mai greu datorită terenului tarat al acestor pacienți. Implicarea VHC în afectarea sistemului nervos central poate determina o creștere a incidenței depresiilor, fatigabilității, scăderii funcțiilor cognitive și, în final, o scădere a calității vieții acestor pacienți.

**Material și metodă.** S-au luat în studiu 198 din totalul de 508 pacienți cu transplant renal efectuat în perioada 2000-2006 în cadrul Institutului de Urologie și Transplant Renal Cluj-Napoca. Din cei 198 pacienți, 127 de cazuri au fost depistate VHC pozitiv și au constituit lotul de studiu. Un număr de 71 pacienți cu transplant renal fără infecție VHC au constituit lotul martor, alegerea acestora realizându-se aleatoriu. De asemenea, un număr de 22 pacienți au constituit un al doilea lot martor (denumit în studiu lot dializă), cuprinzând pacienți dializați cu infecție VHC, nesupuși transplantului renal. Am urmărit comparativ în cazul primelor două loturi mai multe categorii de parametri, parcurgând următoarele etape :

a) *definirea principalelor caracteristici* ale celor două loturi prin evaluarea unor parametrii demografici (vârsta în ani la momentul transplantului și distribuția pe sexe) și a unor parametri care pot influența evoluția posttransplant (boala renală de bază care a determinat insuficiența renală, tipul de dializă pretransplant sau efectuarea transplantului preemptiv, durata dializei pretransplant, exprimată în luni, modalitatea de determinare a prezenței virusului hepatitic C, existența coinfecției VHC și VHB, procentul de pacienți tratați cu interferon pretransplant, procentul de pacienți cu retransplant renal, tipul de donator viu sau în moarte cerebrală

b) *determinarea parametrilor clinico-evolutivi posttransplant :*

- Prezența, durata și tipul terapiei de inducție posttransplant; tipul medicației imunosupresoare; durata normalizării funcției renale posttransplant, definită prin numărul de zile de la momentul transplantului de la care se înregistrează valori constant normale ale probelor renale; incidența rejetului acut, precoce (în prima luna posttransplant) sau tardiv (la peste o lună posttransplant); cauzele disfuncțiilor precoce de grefă renală; incidența diabetului zaharat; incidența complicațiilor infecțioase, bacteriene și virale posttransplant, urinare și sistemice, inclusiv a reactivării infecției cu citomegalovirus; incidența rejetului cronic, definit clinic prin creșterea progresivă, ireversibilă a retenției azotate și proteinurie; incidența pierderii grefei renale; procentul de decese și cauzele acestora.

- Am obiectivat gradul afectării hepatice, renale și hematologice în perioada de hemodializă, la o lună, șase luni, un an posttransplant și la ultima vizită la centrul de transplant renal prin determinarea TGO, TGP, GGT, bilirubina totală ; creatinina serică ; trombocite sangvine ca și parametrii imunologici posttransplant reprezentați de subgrupele limfocitare determinate din sângele periferic, la diferite momente posttransplant, în contextul sau în afara rejetului acut: limfocite B (CD19+); limfocitele T (CD3+); limfocite T helper, inductoare (CD4+); LT citotoxice/supresoare (CD8+); limfocite natural killer (CD16/56+). Metoda utilizată a fost cea flow-citometrică.

- S-au apreciat *parametrii psihoemoționali* prin chestionare consacrate în literatura de specialitate urmărind nivelul depresiei, a satisfacției în viață, a stării de bine și în final a calității vieții. S-au folosit următoarele instrumente de lucru: Inventarul de depresie Beck (BDI), Scala TSWLS (Temporal Satisfaction With Life, pentru a aprecia satisfacția în viață), Scala PWS (Perceived Wellness Survey, pentru a evalua starea de bine), Scala Short-From 36 Health Survey (calitatea vieții). În acest scop am luat în studiu un număr de 114

pacienți dintre care 22 subiecți în program de hemodializă VHC pozitivi, 35 subiecți cu transplant renal infectați VHC, 30 de pacienți cu transplant renal neinfecțiați VHC și 27 fără insuficiență renală cronică, prezentând infecție cu virus hepatitic C. În final s-au stabilit *corelațiile* existente între diferiții parametri evaluați la cele trei loturi urmărite de pacienți.

Analiza statistică s-a făcut cu ajutorul aplicației EPIINFO, versiunea 6.0, program al Centrului de Control și Prevenție a Bolii - CDC (Center of Disease Control and Prevention) din Atlanta, adaptat prelucrărilor din statistica medicală. S-au calculat medii ale parametrilor, intervale de frecvențe, deviații standard, teste de semnificație statistică prin metoda Student (testul t) și  $\chi^2$ . S-a evaluat sensibilitatea la schimbare ("sensitivity to change") prin calculul mărimii efectului ("Effect size" – ES)

**Rezultate :** Loturile au fost similare în ce privește vârsta și distribuția pe sexe ( 36,4 ani pacienții VHC+ vs. 37,5 VHC-), peste 50 % fiind de sex masculin. Majoritatea cazurilor celor două loturi, au fost diagnosticate cu glomerulonefrită cronică (47,2%, respectiv 43,7%), urmate de pielonefrite cronice (20,5%, respectiv 21,1%). La un procent important de subiecți (25,2%, respectiv 22,5%), cauza insuficienței renale cronice nu a putut fi precizată pretransplant. Majoritatea pacienților din ambele loturi au urmat tratament substitutiv renal preponderent prin hemodializă (85,8%, respectiv 81,7%), existând și pacienți cu transplant renal preemptiv (figura 4.3.1.5). Durata dializei a fost semnificativ mai mare la lotul de studiu față de lotul martor ( $p < 0,001$ ). În lotul de studiu, asocierea VHB+ la VHC s-a determinat la 10 cazuri (7,9%). Pretransplant, s-a administrat Interferon la 12 pacienți din lotul de studiu, reprezentând 9,4%. Retransplantul s-a impus la un număr semnificativ mai mare dintre pacienții lotului de studiu (9,4%), față de 7,0% la pacienții lotului martor ( $p < 0,05$ ). Prelevarea rinichiului în vederea transplantului de la donatori cadaverici s-a efectuat la 15 pacienți din lotul de studiu și la 17 pacienți din lotul martor. Procentul pacienților din lotul martor cu donator cadaveric a fost de peste 2 ori mai mare decât în lotul de studiu (23,9% versus 11,8%) ( $p < 0,02$ ).

Informații privind terapia de inducție au fost precizate la 125 pacienți din lotul de studiu (98,4%) și la 70 pacienți din lotul martor (98,6%). Dintre aceștia, nu au urmat terapie de inducție la 45,6% dintre pacienții lotului de studiu și 51,4% dintre cei ai lotului martor ( $p > 0,05$ ). Majoritatea pacienților din ambele loturi, cărora li s-a aplicat terapie de inducție, au urmat tratament cu anticorpi antitimoglobulină (ATG) (60,3%, respectiv 52,9%) ( $p > 0,05$ ). În ambele loturi, tratamentul imunosupresor a constat din asocierea tacrolimus+micofenolat+prednison (64,5%, respectiv 69,0%). Un procent important de pacienți din ambele loturi (28,3%, respectiv 23,9%) au urmat terapie imunosupresoare cu ciclosporina+micofenolat+prednison. Durata normalizării funcției renale posttransplant, definită prin numărul de zile de la momentul transplantului de la care se înregistrează valori constant normale ale probelor renale, a fost de 5,7 zile pentru lotul de studiu și de 5,53 zile pentru lotul martor. În lotul de studiu, complicațiile posttransplant s-au înregistrat la 109 pacienți (85,8%). Complicațiile infecțioase au fost cele mai frecvente, fiind înregistrate la 86 pacienți, reprezentând 78,9% din totalul pacienților cu complicații. Un procent important l-au reprezentat pacienții cu complicații asociate (67 pacienți – 61,5%).

În lotul martor, complicațiile au apărut la 23 pacienți (32,4%), dintre care la 11 cazuri (47,8%) s-au înregistrat complicații infecțioase. Ponderea pacienților cu complicații asociate a fost de 26,1%, majoritatea (73,9%) înregistrând doar o complicație.

Numărul mediu de zile de spitalizare este semnificativ mai mare la pacienții cu VHC+, față de cei din lotul martor, 25,35 vs. 20,36 ( $p < 0,02$ ). La 47,2% dintre pacienții lotului de studiu și la 40,5% dintre cei ai lotului martor, s-a înregistrat rețet (  $p = 0,011$  ), în special rețet acut (precoce și tardiv ) (22,0% versus (14,1%). Pierderea grefei s-a înregistrat la un procent semnificativ mai mare de pacienți ai lotului de studiu (13 pacienți respectiv 10,2%),

comparativ cu lotul martor (5 pacienti reprezentand 7,0%) ( $p < 0,001$ ). În lotul de studiu indicele de letalitate a fost de peste 2 ori mai mare decât la lotul martor ( $p < 0,001$ ).

La lotul martor evoluția cea mai accentuată s-a înregistrat la GGT (ES=9,30), urmată de TGP (ES=6,01), TGO (ES=4,13) și creatinină (ES=2,81) la toate intervalele de timp la care s-au efectuat determinarile. Nu s-au înregistrat modificări semnificative în cazul bilirubinei și al trombocitelor (ES=0,50, ES=0,88).

Subgrupele limfocitare, posibil marker indirect al gradului de imunodepresie, au fost evaluate posttransplant în absența rejetului, cu ocazia unei vizite de rutină în Centrul de Transplant.

**Tabel 1:** Parametrii imunologici la loturile studiate, în afara rejetului.

	Lot studiu	Lot martor
LT	1072,3±126,4	756,3±89,1
LB	193,3±22,8	88,6±10,4
Th CD4	598,5±70,5	493,3±58,1
Ts CD8	445,8±52,5	358,3±30,5
Th/Ts	1,31±2,015	1,26±0,15
NK	112,9±13,3	102,1±12,0

Comparând valorile înregistrate la lotul de studiu cu cele ale lotului martor, am obținut următoarele rezultate: atât la lotul de studiu, cât și la lotul martor, valorile LT se află sub valorile normale ( $p < 0,05$ , respectiv  $p < 0,001$ ). La lotul de studiu valorile LT sunt semnificativ mai mari decât la lotul martor 1072,3+/-126,4 vs 756,3+/-89,1 ( $p < 0,02$ ); valorile LB sunt semnificativ mai mari la lotul de studiu comparativ cu lotul martor ( $p < 0,001$ ); valorile Th la lotul martor sunt slab semnificativ mai mici decât cele ale lotului de studiu ( $p < 0,05$ ), iar valorile înregistrate la cele două loturi sunt la limita de normalitate ( $p < 0,05$ , respectiv  $p < 0,02$ ); valorile Ts sunt normale în cazul lotului de studiu și semnificativ mai mici decât limita inferioară de normalitate, în cazul lotului martor (445,8 vs 358,3) ( $p < 0,02$ ); valorile raportului Th/Ts nu diferă semnificativ între cele două loturi ( $p > 0,05$ ); valorile NK sunt limite normale la ambele loturi, fără diferențe semnificative între cele două loturi (112,9 vs 102,1) ( $p > 0,05$ ).

Prin compararea mediei rangurilor la cele patru loturi urmărite în scopul evaluării calității vieții (transplant renal cu infecție VHC, fără infecție VHC, hemodializați infectați VHC și pacienți fara IRC VHC+) s-a constatat că **gradul de depresie** este sever la subiecții dializați, moderat la subiecții VHC(+) cu transplant renal și la cei fără insuficiență renală și ușor la pacienții cu transplant renal fără infecție VHC. Nu există diferențe semnificative statistic în ce privește gradul de depresie al pacienților VHC(+) cu transplant renal și fără IRC, în schimb absența VHC în condițiile transplantului renal reduce semnificativ indicele de depresie Beck.

**Satisfacția în viața** este semnificativ mai mare la subiecții trasplantați VHC(-) față de cei transplantați VHC(+) ( $p < 0,05$ ) și cei dializați VHC(+) ( $p < 0,001$ ). Nu există diferențe semnificative statistic între pacienții cu transplant renal VHC(-) și cei fără insuficiență renală cronică infectați VHC ( $p > 0,05$ ). **Starea de bine** este moderată la pacienții hemodializați și cu transplant renal infectați VHC și superioară la celelalte loturi. Nu există diferențe semnificative statistic între pacienții cu transplant VHC(+) și VHC(-) și cei fără IRC infectați VHC ( $p > 0,05$ ) în ce privește evaluarea acestui parametru, deși la pacienții cu transplant renal VHC(+) starea de bine este moderată conform scalei valorice. **Calitatea vieții** este superioară la subiecții transplantați în comparație cu subiecții dializați. Nu se remarcă diferențe semnificative statistic între pacienții cu transplant VHC(-) și cei fără IRC infectați VHC în ce privește calitatea vieții. Există o diferență slab semnificativă statistic ( $p < 0,05$ ) între pacienții cu transplant renal VHC(+) și cei cu transplant VHC(-) în favoarea celor din urmă pentru parametrul urmărit.

Tratamentul *pretransplant cu Interferon* la pacienții cu VHC+ încetinește tendința de creștere a parametrilor biologici, cu excepția GGT. Pe parcursul unui an nu există diferențe semnificative între cele două loturi în ceea ce privește valorile creatininei, cu excepția ultimei evaluări, unde valorile înregistrate la lotul fără IFN preTx sunt semnificativ mai mari decât cele ale lotului cu IFN. Mărimea efectului exprimată prin parametrul statistic „effect size” este de 5,65 la lotul fără IFN, față de 3,00 la lotul cu IFN ( $p < 0,02$ ), adică la un an posttransplant creșterea valorilor creatininei la pacienții care nu au urmat tratament cu Interferon pretransplant este 1,9 ori mai mare decât la cei la care au beneficiat de acest tratament.

*Terapia de inducție* nu determină diferențe semnificative în evoluția valorilor creatinei, cu excepția evaluării de la 6 luni, când valoarea creatininei este slab semnificativ mai mare la pacienții fără tratament de inducție ( $p < 0,05$ ). Valorile TGO se încadrează în limite de normalitate la ambele loturi, pe tot parcursul evaluării. Se remarcă valori slab semnificativ mai mari la pacienții cu tratament de inducție la evaluarea de o lună, șase luni și ultimul consult ( $p < 0,05$ ) și semnificativ mai mari la evaluare de la un an ( $p < 0,04$ ). Valorile TGP au evoluția sinusoidală la ambele loturi, cu perioadă mai mare la lotul cu tratament. Valorile TGO sunt semnificativ mai mari la lotul cu tratament la evaluarea de la o lună ( $p < 0,001$ ), șase luni ( $p < 0,04$ ) și ultimul consult ( $p < 0,001$ ). Valorile GGT sunt mai mari la lotul cu tratament de inducție, dar și față de limita superioară de normalitate ( $p < 0,001$ ), în timp ce la lotul fără tratament valorile GGT se încadrează în intervalul de normalitate, cu excepția evaluării de la o lună, când valorile sunt slab semnificativ mai mari decât limita superioară de normalitate. Din analiza mărimii efectului rezultă că tratamentul de inducție încetinește creșterea creatininei, în schimb, are o influență negativă asupra evoluției parametrilor hepatici. La pacienții cu tratament de inducție valorile parametrilor hematologici sunt semnificativ mai mici în cazul LT, Th (CD4), Ts (CD8) și Th/Ts, semnificativ mai mari în cazul LB și nesemnificativ mai mari în cazul NK.

Influența *coinfecției VHB+/VHC+* este semnificativă. Degradarea parametrilor biologici este mai puternică la lotul VHB+/ VHC+ față de lotul VHC+, mărimea efectului fiind înalt semnificativ mai mare în cazul creatininei, TGP ( $p < 0,001$ ) și slab semnificativ mai mare în cazul GGT ( $p < 0,05$ ) (tabel 2). Asocierea VHB+/VHC+ induce valori ale parametrilor imunologici semnificativ mai mici decât la pacienții VHC+ (tabel 3).

	Pre Tx	La o lună postTx	La șase luni postTx	La un an postTx	Ultimul consult
<b>VHC+ - VHB+</b>					
Creatinina		0,92±0,12	1,82±0,22	1,92±0,31	2,92±0,39
TGO	23,40±3,30	28,80±3,74	29,61±3,55	32,18±2,74	38,72±4,14
TGP	23,40±3,04	55,80±7,25	57,58±5,45	56,71±6,05	57,83±7,15
GGT	35,5±4,6	100,4±13,0	81,4±9,7	53,6±6,3	92,9±12,1
<b>VHC+</b>					
Creatinina		1,36±0,18	1,62±0,21	1,63±0,21	2,16±0,28
TGO	22,88±2,71	27,65±3,59	21,36±2,77	28,33±3,68	34,64±4,50
TGP	27,76±3,61	56,09±7,28	31,00±4,03	26,86±3,49	47,22±6,13
GGT	30,7±3,9	101,4±13,2	58,4±7,6	45,1±5,8	66,1±8,1

Tabel 2: Parametri biologici în cazul coinfectiei VHC/VHB

Deși combinațiile de imunosupresoare posttransplant au fost variate, procente semnificative au înregistrat asocierile: ciclosporină+micofenolat+prednison și tacrolimus+micofenolat+ prednison. În condițiile primei asocieri, valoarea medie a TGO se menține în

limite normale la toate intervalele de evaluare. Această enzimă înregistrează nivele ușor ridicate la ultima evaluare, creștere cu slabă semnificație statistică ( $p < 0,05$ ).

Subgrupe limfocitare	VHC+ /VHB+	VHC+
LT	454,0±58,9	1226,8±159,3
LB	126,3±16,4	210,0±27,3
Th (CD4)	138,6±31,0	688,50±89,4
Ts (CD8)	192,7±25,0	509,08±66,1
CD4/CD8	0,81±0,11	1,44±0,19
NK	22,3±2,9	135,6±17,6

Tabel 3: Subgrupe limfocitare la pacienții VHC+/VHB+

Valoarea TGP, înalt specifică pentru ficat, înregistrează nivele semnificativ crescute la o lună de la efectuarea transplantului, atât la lotul cuprinzând în tratament ciclosporina, cât și la cel tratat cu tacrolimus și, respectiv, la ultimul consult, în cazul pacienților tratați cu tacrolimus+micofenolat+prednison. Curba de evoluție a GGT relevă prezența colestazei la toate intervalele evaluate pentru lotul infectat VHC, cu valori semnificativ mai crescute, în cazul combinației cuprinzând tacrolimus, față de cea având în compoziție ciclosporina. Aceste grafice de evoluție ar indica o agresivitate mai mare hepatică, în cazul tacrolimusului față de ciclosporină. Deși citoliza și colestaza sunt mai accentuate în contextul folosirii tacrolimusului, această medicație are însă efecte net mai favorabile asupra funcției grefei renale (tabel 4).

	Pre Tx	La o lună postTx	La șase luni postTx	La un an postTx	Ultimul consult
<b>Ciclosporina+micofenolat+Predn</b>					
Creatinina		1,57±0,20	1,71±0,22	1,63±0,21	2,40±0,31
TGO	23,30±3,03	28,91±3,75	17,71±2,30	31,06±4,03	27,68±3,59
TGP	29,10±3,78	67,49±8,77	21,24±2,76	27,75±3,60	35,67±4,63
GGT	24,3±3,2	77,9±10,1	33,7±4,4	38,3±4,9	48,2±6,3
<b>Tacrolimus+micofenolat+Predn</b>					
Creatinina		1,22±0,16	1,36±0,18	1,48±0,19	1,59±0,21
TGO	20,45±2,66	27,68±3,59	26,57±3,45	19,40±2,52	50,11±6,51
TGP	26,21±3,40	52,49±6,82	42,29±5,49	27,20±3,53	69,22±8,99
GGT	32,81±4,26	111,1±14,4	107,7±13,9	60,8±7,9	151,9±19,7
<b>Alte</b>					
Creatinina		1,26±0,16	1,42±0,17	1,51±0,22	1,66±0,26
TGO	21,11±2,74	22,00±2,86	27,22±2,75	32,03±2,18	31,12±3,06
TGP	30,78±4,00	43,38±5,63	39,65±4,13	33,18±3,26	34,53±4,13
GGT	33,43±4,34	101,2±13,1	93,7±12,3	59,7±6,8	61,2±6,9

Tabel 4: Parametri biologici în cazul diferitelor combinații de imunosupresoare

La pacienții având grefă de la *donator cadaveric* există o ușoară creștere în timp a creatininei. La pacienții receptori de grefă renală de la donator în moarte cerebrală, nivelele probelor hepatice sunt mai reduse la ultimul control posttransplant. Acest lucru poate să reflecte o imunosupresie mai agresivă la acești pacienți, care face ca citoliza hepatică, ce apare prin mobilizarea resurselor imune ale organismului, să fie mai redusă. Curba pentru GGT înregistrează un aspect similar celei pentru TGP, cu creșterea nivelului acestei enzime peste limitele fiziologice la o lună și la ultima evaluare posttransplant, în cazul receptorilor de grefă de al donator în moarte cerebrală.

Prezența *coinfecției VHC/CMV* are efecte negative asupra funcției grefei renale, efecte previzibile cunoscând potențialul acestui virus de a induce rejețul grefei renale. Creatinina serică înregistrează creșteri semnificative statistic, în cazul asocierii celor două virusuri, încă de la o lună posttransplant, diferențele devenind marcate la ultima evaluare posttransplant. Cu menținerea probelor hepatice la nivele reduse, mult sub valoarea celor înregistrate la pacienții având doar infecția VHC.

Prezența *diabetului zaharat posttransplant* la pacienții infectați VHC dezvoltat ulterior transplantului, se corelează cu creșterea semnificativă a probelor hepatice la ultima evaluare în evoluția posttransplant. GGT depășește, de asemenea, nivelele normale la toate

intervalele de urmărire posttransplant. Funcția renală este semnificativ mai redusă față de cea a pacienților având infecție VHC, dar fără diabet zaharat (tabel 5).

	Pre Tx	La o lună postTx	La șase luni postTx	La un an postTx	Ultimul consult
<b>Diabetici</b>					
Creatinina		1,62±0,18	2,80±0,31	3,40±0,38	3,30±0,37
TGO	19,29±2,25	28,30±3,18	17,00±1,91	14,00±1,57	106,0±11,9
TGP	30,29±3,53	51,48±5,78	44,00±4,94	32,00±3,60	178,0±20,0
GGT	40,9±4,8	129,8±14,6	159,0±17,9	85,0±9,6	93,0±10,5
<b>Nondiabetici</b>					
Creatinina		1,25±0,15	1,56±0,19	1,51±0,17	2,06±0,24
TGO	21,79±2,59	27,48±3,27	21,64±2,57	28,90±3,35	29,07±3,37
TGP	26,62±3,16	57,02±6,78	30,48±3,62	26,95±3,12	36,59±4,24
GGT	34,5±3,4	94,8±11,2	51,9±6,2	42,86±4,9	67,5±10,1

Tabel 5 : Parametrii biologici la pacienții diabetici posttransplant renal

Au fost propuse numeroase mecanisme patogenetice în dezvoltarea diabetului zaharat, imunitatea jucând un rol important. În studiul nostru, toți pacienții cu diabet zaharat posttransplant, au avut nivele ridicate ale CD8 periferice. Este posibil ca imunosupresia excesivă să fie cea implicată în apariția diabetului zaharat posttransplant la pacienții infectați VHC.

În prezența *rejetului acut sau cronic* nu se decelează o creștere semnificativă a valorilor probelor hepatice la nici unul din intervalele de urmărire. Nu există o corelație între valoarea transaminazelor și existența *rejetului*.

Se pare că, în contextul nefropatiei cronice de grefă renală, probele hepatice sunt chiar mai mici decât la pacienții cu grefă indemnă. GGT crește însă semnificativ de mult la pacienții având *rejet cronic*, față de cei fără *rejet* sau cu *rejet acut*.

Determinarea subgrupelor limfocitare posttransplant aduce informații de interes în ce privește distribuția periferică a subtipurilor limfocitare atât la pacienții care prezintă infecție VHC, cât și la cei neinfecțați viral sau la care coexistă infecțiile VHC/VHB. Ideea determinării subgrupelor limfocitare a apărut în momentul în care s-a constatat că este necesară o cuantificare directă a imunosupresiei în condițiile în care dozarea nivelului seric al imunosupresoarelor nu estimează în mod real imunodepresia. VHC afectează mai ales ficatul, dar sunt implicate, de asemenea, și alte țesuturi, rezultând un larg spectru de manifestări extrahepatice. Prezența VHC se constituie în factor de risc pentru apariția diabetului zaharat; numeroase studii au raportat o rată crescută de *rejet acut* și pierderi de grefă renală la pacienții infectați VHC. În studiul de față ne-am propus să determinăm profilul limfocitelor din sângele periferic la pacienții cu transplant renal infectați VHC și să încercăm să stabilim o corelație între nivelul acestora și condiții particulare cum sunt: diabetul zaharat, *rejetul acut* sau *rejet cronic*, coinfectia VHC/VHB. Prezența infecției VHC determină o stimulare imunologică manifestată prin prezența unui număr crescut de limfocite T, B, NK și un raport superior Th/Ts față de pacienții care nu prezintă această infecție. Totuși valoarea LT și LB la ambele loturi se situează sub limita normală, înregistrată seric, în lipsa imunosupresiei. Raportul Th/Ts, care reflectă calitatea imunosupresiei, nu diferă însă semnificativ între cele două loturi.

Cum este de așteptat, administrarea terapiei de inducție deprimă semnificativ toate liniile limfocitare, fapt manifest și în cazul pacienților infectați VHC. LB din periferie sunt crescute la pacienții infectați VHC cu tratament de inducție, față de cei fără acest tratament. Singura linie celulară care nu este semnificativ influențată de terapia de inducție este reprezentată de NK. Atât Th cât și Ts scad semnificativ în contextul acestui tip de tratament, dar raportul Th/Ts nu înregistrează o scădere net semnificativă statistic față de lotul martor.

Asocierea VHC/VHB determină o depleție limfocitară în periferie (LT, LB, Th, Ts) net semnificativă pentru NK. Reducerea raportului Th/Ts explică evoluția imunologică favorabilă a acestor pacienți.

În condițiile *rejetului*, raportul CD4/CD8 este crescut, la fel și NK. Aceste rezultate sunt în concordanță cu alte studii din literatură, care sugerează că stimularea imună indusă de



VHC crește riscul de rejet posttransplant. Se pare că nivelele reduse de NK se corelează cu absența bolii hepatice. Astfel, episoadele repetate de rejet se pot asocia cu leziuni hepatice prin activarea și creșterea nivelelor de NK periferice.

#### **Concluzii:**

Infecția VHC reprezintă cea mai importantă cauză de afectare hepatică posttransplant renal. Prezența infecției VHC nu a modificat semnificativ vârsta la care s-a realizat transplantul renal. Cauza principală a insuficienței renale cronice la pacienții cu infecție VHC și transplant renal studiați o constituie glomerulonefrita cronică. Infecția VHC prelungește semnificativ timpul până la realizarea transplantului renal, prin neîndeplinirea criteriilor de eligibilitate (activitate virală, complicații, imunizări pretransplant etc).

Evoluția posttransplant la pacienții infectați VHC este marcată de o incidență crescută a complicațiilor infecțioase (urinare, respiratorii, digestive), urologice și metabolice (v. diabetul zaharat). Incidența rejetului acut tardiv (apărut după primul an posttransplant) a fost semnificativ mai crescută la pacienții infectați VHC. Pierderea grefei renale ca și decesul posttransplant este semnificativ mai mare la pacienții VHC pozitivi.

Parametrii biologici, markeri ai agresiunii hepatice, se încadrează în limite normale posttransplant la pacienții infectați VHC. Excepție face GGT care crește semnificativ de la o lună posttransplant, trădând suferința ductelor biliare indusă și de VHC. Deteriorarea funcției grefei renale este mai accentuată la pacienții infectați VHC, după un an de evoluție posttransplant. Prezența infecției VHC determină o stimulare imunologică pentru toate liniile limfocitare, putând explica incidența mai crescută a rejetului la acești pacienți.

Administrarea interferonului pretransplant se corelează cu o mai bună evoluție a grefei renale, dar și cu o coleastă mai accentuată în cursul evoluției posttransplant. Tratamentul de inducție posttransplant renal determină o funcționare superioară a rinichiului transplantat, dar și o creștere a citolizei și colestazei la pacienții infectați VHC. La pacienții infectați VHC, terapia de inducție produce o depleție limfocitară semnificativă pentru LT, cu precădere LTh, cu reducerea valorii CD4/CD8 și, consecutiv, a riscului de rejet. Asocierea VHB+/VHC+ favorizează deteriorarea mai accentuată a grefei renale și crește agresiunea hepatică exprimată prin creșterea enzimelor de citoliză și colestază. Imunologic, induce o severă depleție limfocitară pe toate subgrupele, inclusiv pe linia natural killer (NK). Deoarece scăderea NK se corelează cu o creștere a agresiunii hepatice, se explică astfel creșterea transaminazelor și a enzimelor de colestază la acești pacienți. Dintre diferitele combinații de imunosupresoare, asocierea tacrolimus+ micofenolat+prednison are efectul optim asupra funcției grefei renale, net superior combinației ciclosporina+micofenolat+ prednison. Aceasta asociere induce însă o creștere semnificativă a citolizei și a colestazei la pacienții infectați VHC, aspect neîntâlnit în cazul asocierii ciclosporina+micofenolat+prednison.

La pacienții infectați VHC, impactul tipului de donator asupra funcționării grefei renale, în timp, este nesemnificativ. Reactivarea infecției cu citomegalovirus determină o creștere semnificativă a probelor de funcție renală la pacienții infectați VHC, fără a accentua agresiunea hepatică. La pacienții infectați VHC care dezvoltă diabet zaharat posttransplant se remarcă un declin accelerat al funcției renale concomitent cu creșterea semnificativă a probelor de funcție hepatică (citoliză, colestază). În distribuția subgrupelor limfocitare remarcăm creșterea Ts, semnificativ față de nondiabetici, ca și reducerea NK. Imunosupresia agresivă se poate corela cu creșterea agresiunii hepatice. În contextul rejetului acut sau cronic nu se remarcă citoliza hepatică. Rejetul acut induce o creștere semnificativă a enzimelor de colestază hepatică. Distribuția subgrupelor limfocitare înregistrează o creștere a LT, helper și supresor, cu nivele normale a natural killer, explicând lipsa agresiunii hepatice în această situație. Depresia, scăderea satisfacției în viață, a stării de bine pot fi accentuate prin prezența infecției VHC, fără ca acesta să aibă un impact major asupra calității vieții.

## CURRICULUM VITAE

1. Nume și prenume: **RATIU IOANA ADELA**
2. Data și locul nașterii: **16.06.1973, CLUJ-NAPOCA**
3. Starea civilă: căsătorită, 2 copii
4. Adresa: **Oradea, Piața Independenței 31, bloc A8 ap.12**
5. Telefon/ adresa mail: **0740/234773, ratiu\_ioana@yahoo.com**
6. Studii:

Nr. crt.	Instituția de învățământ superior	Domeniul	Perioada	Titlul acordat Grade/diplome obținute
1	Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca, Facultatea de Medicină	<b>Științe Medicale Medicină</b>	2003-prezent	<b>Doctorand</b>
2	Universitatea din Oradea, Facultatea de Medicină, Oradea	<b>Medicină</b>	2005-prezent	<b>Medic specialist nefrolog</b>
3.	Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca, Facultatea de Medicină	<b>Ultrasonografie generală</b>	2005-2006	<b>Atestat de studii complementare în ultrasonografie generală</b>
4.	Universitatea din Oradea, Facultatea de Medicină	<b>Medicină</b>	2000-2005	<b>Medic rezident nefrolog</b>
5.	Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca, Facultatea de Medicină	Medicină	1992-1998	<b>Diploma de licență</b>
6.	Liceul Teoretic "Petru Maior", Gherla, Județul Cluj	Profilul Matematică-Fizică	1988-1992	<b>Diploma de bacalaureat</b>

### 7. Titlu științific: doctorand

### 8. Specializări, calificări, studii postuniversitare:

Nr. crt.	Instituția de învățământ superior	Titlul cursului	Perioada	Ore EMC/EFC
1.	Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca, Facultatea de Medicină	Ultrasonografie generală Modul I	10.2005-11.2005	
2.	Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca,	Ultrasonografie generală Modul II	11.2005-01.2006	
3.	Universitatea din Oradea, Facultatea de Medicină și Farmacie, Oradea	Cours de formation post-universitaire dans la domaine des sciences de la vie	2002	70,5

### 9. Experiența profesională:

Nr. crt.	Instituția	Domeniul	Perioada	Titlul/postul didactic sau gradul/postul profesional
1.	Universitatea din Oradea	Medicină generală	2003-prezent	Asistent universitar
2.	Universitatea din Oradea	Medicină generală	1999-2003	Preparator universitar

**10. Locul de muncă actual / funcția / perioada: :**

1. Universitatea din Oradea, Facultatea de Medicină și Farmacie
2. Spitalul Clinic Municipal „Gavril Curteanu”, Oradea
3. Centrul de Hemodializă Renamed Nefrodial Oradea

**11. Lucrări publicate (nr.total): 17****a. Indexate în baze de date internaționale recunoscute (BDI)**

1.G Bako, **I Ratiu**, C Toma , T Munteanu, *Hemodializa acută pentru tratamentul insuficienței cardiace congestive- experiența unui centru de hemodializă », Revista societății balcanice de medicină internă*, 2004.

**b. In reviste din țară recunoscute C.N.C.S.I.S.**

1. **I. Rațiu**, A Munteanu, G. Bako, M. Lucan, Lymphocyte subsets wiyh virus hepatitis C infected renal transplant recipients, *Annals of the romanian society for cell biology*, 2009, 1, pp165-71;
2. **I. Rațiu**, S. Hinț, G. Bako, M. Lucan, Evaluarea calității vieții în cazul pacienților cu transplant renal și dializați cronic prezentând infecție cu virusul hepatitic C, *Clujul Medical*, 2009, 2, pp 217-21;
3. **I. Rațiu**, G. Bako, M. Lucan, Strategia terapeutică în cazul pacienților cu transplant renal infectați cu virusul hepatitic C, *Clujul Medical*, 2009, 3, pp 325-328;
4. G Bako, **I Ratiu**, C Toma “ *Osteoclastom costal la un pacient hemodializat cronic cu hiperparatiroidism secundar »*, “ *Nefrologia »*, 2004, 23-24(9);
5. G Bako, **I Rațiu**, C Toma “ *Corectarea anemiei cu eritropoietină la pacienții cu insuficiență renală cronică în program de hemodializă*”, “*Revista medicală oradeană*”, 2004;
6. G Bako, **I Rațiu**, C Toma, T Munteanu, “ *Influența strategiei de hemodializă asupra morbidității și mortalității pacienților tratați prin hemodializă cronică*”, *NEFROLOGIA*, 2003;
7. A. Munteanu, C Lapusan, **I Rațiu**, **M Lucan**, “*Boala osoasă la pacienții cu transplant renal*”, *NEFROLOGIA*, 2003;
8. S Berecki, **G Bako**, **I Rațiu**, C Toma, “ *Studiul epidemiologic al cazurilor de insuficiență renală acută tratate prin hemodializă pe perioada 1990-2002 în județul Bihor*”, “*Revista medicală oradeană*”, 2003, 3(10);
9. G Bako, **I Rațiu**, C Toma “*Influența recirculării sângelui la nivelul fistulei arterio-venoase asupra eficienței sedinșelor de hemodializă la bolnavii cu insuficiență renală cronică terminală tratați prin hemodializă*”, “*Revista medicală oradeană*”, 2003, 3(10);
10. G Bako, **I Rațiu** , C Toma , A Blaga“ *Corelații anatomo-clinice în nefropatiile cronice*”, “*Revista medicală oradeană*”, 2003, 2(10);
11. G Bako, **I Rațiu**, C Toma, D Sirca “*Stenoza arterei renale în rândul pacienților hemodializați cronic- evaluare prin ecografie doppler*”, “*Revista medicală oradeană*, 2003, 2(10).

**12. Materiale didactice elaborate (cursuri, îndrumătoare laborator, suport curs – format electronic): 1 curs: Bako Gabriel, C Toma , **I Rațiu** , 2005 , „*Nefrologie clinică* Oradea, ISBN 973-613-888-7, 223 pg****13. Cărți, monografii, tratate:**

1. Bako Gabriel, **I Rațiu**, C Toma, „ *Tratamentul substitutiv renal în insuficiența renală cronică terminală*”, Ed. Universității din Oradea **2009**, ISBN 978-973-759-948-3, p 268;
2. G Bako, C Toma, **I Ratiu**, Ghid de nefrologie, **2009**, Ed. Universității din Oradea, ISBN 978-973-759-947-6 p 352;
3. Toma C, Bako G, **Ratiu I**, CD-ul cu suport de curs Elemente de nefrologie.,**2009**, ISBN 978-973-759-988-9, p 200;

**14. Experiența acumulată în alte programe naționale/internaționale / granturi / contracte:**

Programul/Proiectul	Funcția	Perioada
1. A phase II randomized open-label multiple rising dose clinical trial to study the efficacy and safety of MK-2578 for the maintenance of anemia treatment in patients with chronic kidney disease Who are on hemodialysis.-Merck&Co Inc., 2009	Sub-investigator	2009
2. Post-authorization safety study to prospectively monitor the incidence of relevant drug-related adverse event and epo-related lack of efficacy among CKD subjects receiving Hx575 recombinant human erithropoetin alpha IV – Sponsor Hexal Biotech Forschungs GmbH 2007 -22-INJ 17 Eudract No 2007-0016-26	Sub-investigator	2007
3. Clinical Trial Agreement between CCDRD AG Cooperative Clinical Drug Research and Development Fontanest, 84-90 D- 15366 Neuenhagen, Germany Registered at the Commercial Court in Frankfurt/Oder under the number HRB 8731 FF and Dr Gabriel Bako CFR Hospital, Republicii St. No 56, Oradea for	Sub-investigator	2007

study titled Evaluation of the therapeutic equivalence of two Different Formulations Containing Epoetin (Epoetin Stada vs Erypo) Administered Subcutaneously for the Maintenance Treatment of Renal Anemia Project NO: CT-830-07-0047/411		
4. Efficacy and safety of subcutaneous administration of XM-01 compared to epoetin beta in anemia chronic renal failure patient not yet receiving dialysis and in maintenance phase treatment with epoetin beta. – Biogenerix, Parexel 2005	Sub-investigator	2005
5. Long term efficacy and safety of subcutaneous administration of XM-01 in chronic renal failure patients and comparison of one weekly with three times weekly of XM-01 – Biogenerix, Parexel 2005	Sub-investigator	2005
6. “Managementul terapeutic modern al infecției cu cytomegalovirus la pacienții cu transplant renal”- F. Hoffmann –La Roche		2005
7. Epomax versus Neorecormon 3 x 9/ week – PRO-RENAL REG 049 - Baxter 2004	Sub-investigator	2004
8. VIT 45 versus Venofer in haemodialysis patients – Vifor, Parexel 2003	Sub-investigator	2003
9. Efficacy and safety of subcutaneous administration of XM-01 and epoetin beta for treatment of anemia in chronic renal patients not yet receiving dialysis – Biogenerix, Parexel	Sub-investigator	2003

**14. Membru al asociațiilor profesionale:**

**2002-Membră a Societății Naționale de Nefrologie**

**2004-Membră a ERA-EDTA (European Dialysis and Transplantation Association)**

**15. Limbi străine cunoscute:**

Limba	Citit	Înțelegere	Vorbire	Scriere
Franceza	f.bine	f. bine	bine	bine
Engleza	bine	bine	satisfăcător	satisfăcător

**16. Alte competențe: - permis auto categoria B**

**17. Prezentarea activităților didactice anterioare:**

- ore de lucrări practice la disciplina Nefrologie, Catedra Medicala I, Facultatea de Medicină și Farmacie, Oradea.

**UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACOLOGY**  
**„IULIU HAȚIEGANU” CLUJ-NAPOCA**  
**FACULTY OF MEDICINE**

**PARTICULARITIES OF THE HEPATITIS C VIRUS INFECTION ON PATIENTS  
WITH RENAL TRANSPLANT**

**ABSTRACT**

Phd student: Ioana Adela Rațiu

Scientific Coordinator: MIHAI LUCAN PHD

**Table of content :**

Part I – Theoretical concepts

**Chapter 1: The Infection with Hepatitis C Virus**

- 1.7 Introduction
- 1.8 The Hepatitis C Virus (VHC)
- 1.9 The Epidemiology of the Hepatitis C virus infection on patients with renal transplant
  - 1.9.1 The incidence; methods to determine the HCV infection
  - 1.9.2 Ways of spreading HCV infection at patients with renal transplant
- 1.10 Hepatitis-C virus infection pathogenesis
  - 1.10.1 Direct viral cytogenesis
  - 1.10.2 Host immune mechanisms
  - 1.10.3 Viral persistence and chronic mechanisms
- 1.11 HCV and self immunity
- 1.12 HCV infection Morphopathology

**Chapter 2: Hepatitis-C virus implication in the renal post transplant evolution**

- 2.1 The pathogens of renal lesions in HCV infection
- 2.2 The renal consecutive affection in the presence of HCV virus
  - 2.2.1 Acute lesions
  - 2.2.2 Chronic lesions
  - 2.2.3 Lesions caused by medication
  - 2.2.4 Infectious renal lesions in post transplant immune-suppressions conditions
- 2.3 Morbid associations HCV correlated with high post transplant incidence

**Chapter 3: Therapeutical strategy in renal transplant patients HCV virus infected case**

**Part II – Personal contributions**

**Chapter 4: Evaluation of Hepatitis-C virus infection influence on the evolution of renal transplant patients**

- 4.1 Work hypothesis
- 4.2 Material and method
- 4.3 Results
  - 4.3.1 Patient's lots included in the study evaluation
    - a) Defining the lots from the distribution point of view in groups of age and sex;
    - b) The parameters that can influence the post transplant evolution
  - 4.3.2 Post renal transplant evolution analysis
    - a) Post transplant clinical-evolution parameters

- b) Biological renal, hepatic and hematological parameters in the hemodialysis period at one month, six months, one year post transplant and at the last visit at the transplant centre
  - c) Lymphocytic subgroups;
  - d) Psycho-emotional evaluation, degree of depression, satisfaction in life, state of well-being and the quality of life
  - e) The existing correlations between different parameters evaluated at the three lots of patients:
    - 9. Biological parameters evolution dependent on Interferon treatment pre-transplant
    - 10. Biological parameters evolution dependent on induction treatment
    - 11. Biological parameters evolution dependent on HBV +HCV association
    - 12. Biological parameters evolution dependent on immunosuppressive treatment
    - 13. Biological parameters evolution dependent on the donator's type
    - 14. Biological parameters evolution dependent on the infection's reactivation with Cytomegalovirus (CMV) at the HCV infected patients
    - 15. Biological parameters evolution dependent on diabetes
    - 16. Biological parameters evolution dependent on reject at the HCV infected patients
- 4.4 Discussions;
- 4.5 Conclusions.

### **Introduction**

The infection with the hepatic virus C (VHC) is an entity frequently met on patients with renal transplant, representing in the same time the main cause for the hepatic illness on this population. The majority of the patients take the viral infection during the pre-transplant dialysis period. The pathogenesis of this entity is still not enough elucidated, due to the lack of experimental models. The clinical evolution of the patients with renal transplant VHC infected is involved by the possibility of numerous complications occurring post-transplant, regarding the liver, the renal graft or other organs. By associating a complexity of comorbidities and having profound implications in the post-transplant evolution, the study of this viral infection is the centre of many doctors and researchers' preoccupations.

### **Work hypothesis**

The pathogenesis of the VHC infection supposes the intervention of the immune cellular and humoral mechanisms and the autoimmunity is as well stimulated by different mechanisms, leading to the occurrence of numerous comorbidities.

The dialized patients have a deficit immunitar function on all levels. The hepatic affection within the VHC infection has a minor clinical impact, despite the hepatic modifications, sometimes quite severe, bioptically visible. The occurrence of the necroinflammation and of the fibrosis is similar to that of the population with renal indemn function VHC infected. That is why, even in the presence of some quasinormal hepatic samples, the antiviral therapy may be applied, especially on the patients already on the waiting list for renal transplant, knowing the fact that the administration of post-transplant interferon increases the risk of the acute reject occurrence.

On patients with renal transplant, the presence of the post-transplant **immunologic suppression** emphasizes the evolution of this infection. Further more, the immunosuppressive medication in itself, can contribute in the hepatic injury or in the occurrence of some comorbidity supposed to be associated to the VHC infection (see hyperglycaemia). The rate

of the acute or chronic reject was variable in different studies, function of their design and the rigor of the definition and surveillance of different parameters, the balance being inclined towards a greater incidence of this entity on VHC infected patients. The multiple post-transplant complications, both of strictly immunological nature and those infectious, are more frequent on the VHC infected population. The survival period of the renal graft and of the patients, seems to be influenced by the presence of this infection, indirectly, through complications and comorbidities. The re-transplant, although necessary in many situations, is hardly feasible because of the already treated field of these patients. The implication of the VHC in the affection of the central nervous system can determine an increase in depression occurrence, fatigability decrease in the cognitive functions and finally a decrease in the quality of life of these patients.

### **Material and Method**

A number of 198 from 508 patients with renal transplant performed between 2000-2006 at the Institute for Urology and Renal Transplant in Cluj- Napoca were used for the survey. From the 198 patients, a number of 127 were tested VHC positive and formed the studied group. A number of 71 patients with renal transplant without VHC infection formed the witness group, the continuants being chosen at random. A number of 22 patients constituted a second witness group as well (named in the study the dialysis group), comprising dialyzed patients VHC infected, without renal transplant. Certain categories of parameters were comparatively researched in the case of the first two groups, along the following steps:

*a) defining the main characteristics* of the two groups by evaluating some demographic parameters (age in years at the moment of the transplant and sex distribution) and of some parameters which can influence the post-transplant evolution: basic renal illness which determined the renal insufficiency, the type of pre-transplant dialysis or the performance of the pre-emptive transplant, the period of the pre-transplant dialysis expressed in months, the way in which the presence of the hepatitis C virus was determined, the existence of the VHC and VHB coinfection, the percentage of the patients pre-transplant treated with interferon, the percentage of the patients with renal transplant, the type of donor, alive or in brain death.

*b) The establishment of the post-transplant clinically evolutive parameters:*

- The presence, duration and type of post-transplant induction therapy; the duration of the nominalization of the post-transplant renal function, defined by the number of days from the moment of transplant from which constant, normal values of the renal samples are recorded; the incidence of the early, acute reject (the first post-transplant month) or tardive (over a month post-transplant); the causes for the early dysfunctions of the renal graft; the occurrence of the hyperglycaemia; the occurrence of the infectious bacterial and viral post-transplant complications, urinary and systemic, including the reactivation of the infection with cytomegalovirus; the occurrence of the chronic reject, clinically defined by the progressive, irreversible increase of the acetate and proteinuria retention; the occurrence of the loss of renal graft; the percentage of death and their causes.
- We objected the degree of the hepatic, renal and haematological affection during the hemodialysis period, at one month, six months and one year post-transplant and at the last visit at the renal transplant centre by determining the TGO, TGP, GGT, total bilirubin, seric creatinine, sanguine trombocytes and as well as the post-transplant immunologic parameters represented by the lymphocytar subgroups determined from the peripheral blood, at different post-transplant intervals, with or without acute reject: B lymphocytes (CD19+); T lymphocytes (CD3+); T helper lymphocytes, inductor

(CD4+); LT cytotoxic/ suppressor (CD8+); natural killer lymphocytes (CD16/56+). The used method was flow-cytometry.

- The psycho-emotional parameters were appreciated by consecrated questionnaires from the literature of the field assessing the level of depression, of life satisfaction, of the state of wellness and finally of the quality of life. The following working tools were used: The Beck inventory of depression (BDI), the TSWLS Scale (Temporal Satisfaction with Life to asses the satisfaction in life), the PWS Scale (Perceived Wellness Survey, to asses the state of wellness), the Short- from 36 Health Survey Scale (the quality of life). For this purpose we included into our research a number of 114 patients from which 22 under hemodialysis VHC positive, 35 with renal transplant VHC infected, 30 patients with renal transplant not infected with VHC and 27 without chronic renal insufficiency VHC infected. At the end, the existent *correlations* between the different evaluated parameters on the three groups of patients were assessed.

The statistic analysis was made with the help of the EPIINFO application, version 6.0, a program belonging to the Center of Disease Control and Prevention CDC from Atlanta, adapted to the transformations of the medical statistics. Calculations were made on the average parameters, frequency intervals, standard deviations, tests of statistic semnification by Student method (test t) and (chi) $\chi^2$ . The sensitivity to change was evaluated by calculating the size of the effect ES.

## **Results**

The groups were similar in what concerns the age and sex distribution (36.4 years patients VHC+ vs. 37.5 years patients VHC-), over 50% being males. The majority of the cases of the two groups, were diagnosed with chronic glomerulonephritis (47.2%, respectively 43.7%), followed by chronic pyelonephritis (20.5% respectively 21.1%). On an important percentage of patients (25.2%, respectively 22.5%), the cause of the chronic renal insufficiency couldn't be determined pre-transplant. The majority of the patients from both groups followed a substitutive renal treatment preponderant by hemodialysis (85.8% respectively 81.7%), existing patients with pre-emptive renal transplant (fig. 4.3.1.5). The dialysis period was significantly longer on the studied group than on the witness group ( $p < 0.001$ ). On the studied group, the association VHB+ to VHC was determined in 10 cases (7.9%). Pretransplant, Interferon was administrated on 12 patients from the studied group representing 9.4%. The re-transplant was imposed on a significantly larger number of patients from the studied group (9.4%) compared with 7.0% on the patients from the witness group ( $p < 0.05$ ). The kidney prelevation for the transplant from cadaveric donors was performed on 15 patients from the studied group and on 17 patients from the witness group. The percentage of the patients from the group with cadaveric donor was over twice bigger than from the studied group (23.9% vs. 11.8%) ( $p < 0.02$ ).

Information regarding the induction therapy was determined on 125 patients from the studied group (98.4%) and on 70 patients from the witness group (98.6%). Among these, 45.6% from the studied group and 51.4% from the witness group didn't take the induction treatment ( $p > 0.05$ ). The majority of the patients in both groups, to whom induction therapy was applied, followed a treatment with antibodies anti-timoglobuline (ATG) (60.3% respectively 52.9%) ( $p > 0.05$ ). In both groups, the immunosuppressive treatment consisted in the association tacrolimus + micofenolate + prednisone (64.5%, respectively 69.0%). An important percentage of patients form both groups (28.3%, respectively 23.9%) followed immunosuppressive therapy with cyclosporine + micofenolate + prednisone. The period for the normalization of the post-transplant renal function, defined by the number of days from



the moment of transplant from which normal constant values of the renal samples are recorded, was of 5.7 days for the studied group and 5.53 days for the witness group. On the studied group, the post-transplant complications were registered on 109 patients (85.8%). The infectious complications were the most frequent, being recorded on 86 patients (78.9%) from the total of the patients with complications. An important percentage was represented by the patients with associated complications (67 patients- 61.5%).

Within the witness group, the complications occurred on 23 patients (32.4%), from which on 11 cases (47.8%) infectious complications were registered. The percentage of the patients with associate complications was of 26.1%, the majority (73.9%) recording but a complication.

The average number of the hospitalization days is significantly bigger on patients with VHC+, than on those from the witness group, 25.35 vs. 20.36 ( $p < 0.02$ ). On 47.2% from the patients in the studied group and on 40.5% from those in the witness group, a reject was recorded ( $p = 0.011$ ), especially acute reject (early and tardive) (22.0% vs. 14.1%). The loss of the graft was recorded on a significantly increased percentage of patients from the studied group (13 patients respectively 10.2%), compared with the witness group (5 patients representing 7.0%) ( $p < 0.001$ ). Within the studied group the lethal coefficient was over twice bigger than on the witness group ( $p < 0.001$ ).

Within the witness group the most accentuated evolution was recorded on GGT (ES = 9.30), followed by TGP (ES = 6.01), TGO (ES = 4.13) and creatinine (ES = 2.81) at every period the assessment was performed. No significant modifications were recorded in the case of bilirubin and trombocytes (ES = 0.50, ES = 0.88).

The lymphocytar subgroups, possible indirect marker of the degree of immunodepression, were post-transplant evaluated in the absence of the reject, on the occasion of a routine visit at the Transplant Centre.

	Studied group	Witness group
LT	1072,3±126,4	756,3±89,1
LB	193,3±22,8	88,6±10,4
Th CD4	598,5±70,5	493,3±58,1
Ts CD8	445,8±52,5	358,3±30,5
Th/Ts	1,31±2,015	1,26±0,15
NK	112,9±13,3	102,1±12,0

Table 1: Immunologic parameters on studied groups, without reject

Comparing the values recorded on the studied group with those of the witness group, I obtained the following results: both in the studied group and in the witness group, the LT values are under the normal values ( $p < 0.05$ , respectively  $p < 0.001$ ). With the studied group the LT values are significantly higher than with the witness group 1072.3+/-125 vs 756,3+/-89 ( $p < 0,02$ ); the LB values are significantly higher compared with the witness group ( $p < 0,001$ ); the Th values with the witness group are slightly lower from the studied group ( $p < 0,05$ ), and the values recorded with the two groups are within the normal limits ( $p < 0,05$ , respectively  $p < 0,02$ ); the Ts values are normal with the studied group and slightly lower than the inferior normal limit with the witness group (445,8 vs 358,3) ( $p < 0,02$ ); the values of the proportion Th/Ts are not significant in difference between the two groups ( $p > 0,05$ ); the NK values are between normal limits to both groups, without significant differences (112,9 vs 102,1)( $p > 0,05$ ).

By comparing the average of the ranks on the four studied groups with the purpose of evaluating the quality of life (renal transplant with VHC infection, without VHC infection, hemodialized patients VHC infected and patients without IRC VHC +) it was noticed that the

**degree of depression** is quite severe on dialized patients, moderate on VHC (+) patients with renal transplant and without renal insufficiency and low on patients with renal transplant without VHC infection. There are no statistical significant differences with regard to the depression of the VHC (+) with renal transplant and without IRC patients, but the absence of VHC in renal transplant significantly reduces the Beck coefficient of depression.

**Satisfaction in life** is significantly higher with transplanted VHC (-) patients compared with those transplanted VHC (+) ( $p < 0,05$ ) and those dialized VHC(+) ( $p < 0,001$ ). There are no statistical significant differences between the patients with renal transplant VHC (-) and those without chronic renal insufficiency VHC ( $p > 0,05$ ) infected. **The state of wellness** is moderate on hemodialized patients and with renal transplant VHC infected and superior on the other groups. There are no statistical significant differences between the patients with renal transplant VHC (+) and VHC (-) and those without IRC VHC infected ( $p > 0,05$ ) regarding the evaluation of this parameter, although on patients with renal transplant VHC (+) the state of wellness is moderate of the value scale. **The quality of life** is superior on patients with transplant than on dialized patients. There are no statistical significant differences between the patients with renal transplant VHC (-) and those without IRC VHC infected regarding the quality of life. There is a slight statistic significantly difference ( $p < 0,05$ ) between the patients with renal transplant VHC (+) and those with VHC (-) transplant in favour of the later for the aimed parameter.

*The pretransplant treatment with Interferon* on patients with VHC+ slows down the tendency of growing of the biological parameters, except GGT. During a whole year there are no significant differences between the two groups regarding the values of creatinine, except for the last evaluation, where the values registered in the group without IFN preTx are significantly higher than those of the group with IFN. The size of the effect expressed by the statistic parameter „effect size” is of 5.65 with the group without IFN, compared with 3.00 with the group with IFN ( $p < 0,02$ ), meaning with a post-transplant the raise in value of the creatinine on patients who had not taken a pretransplant treatment with Interferon is 1.9 times higher then on those who took this treatment.

*The induction therapy* does not determine significant differences in the evolution of the creatinine value, except for the evaluation made at 6 months, when the value of creatinine is slightly higher on patients without induction treatment ( $p < 0,05$ ). The TGO values are between the limits of normality with both groups, all along the evaluation. Values statistic slightly higher are noticed on patients with induction treatment on the evaluation made at one month, six months and last consultation ( $p < 0,05$ ) and significantly higher on the evaluation made at one year ( $p < 0,04$ ). The TGP values have a sinusoidal evolution on both groups, with a longer period for the group with treatment. The TGO values are significantly higher on the group with treatment at one month evaluation ( $p < 0,001$ ), six months ( $p < 0,04$ ) and last consultation ( $p < 0,001$ ). The GGT values are higher on the group with induction treatment but even regarding the superior limit of normality ( $p < 0,001$ ), while on the group without treatment the values of GGT are between the limits of normality, except for the evaluation of a month, when the values are hardly significant higher than the superior limit of normality. From the analysis of the size of the effect results that the induction treatment slows down the increase of creatinine, but has a negative influence on the evolution of the hepatic parameters. On patients with induction treatment the values of the hematologic parameters significantly lower than in the case of LT, Th (CD4), Ts (CD8) and Th/Ts, significantly higher in the case of LB and insignificantly higher in the case of NK.

The influence of the *VHB+/VHC+ coinfection* is significant. The abasement of the biological parameters is stronger on the VHB+/VHC+ group than on the VHC+ group, the size of effect being much more significantly higher in the case of creatinine, TGP ( $p < 0,001$ ) and hardly significantly higher in the case of GGT ( $p < 0,05$ ) (table 2). The VHB+/VHC+

association induces values of the immunologic parameters significantly lower than on VHC+ patients (table 3)

	Pre Tx	One month postTx	Six months postTx	One year postTx	Last consultation
<b>VHC+ - VHB+</b>					
Creatinine		0,92±0,12	1,82±0,22	1,92±0,31	2,92±0,39
TGO	23,40±3,30	28,80±3,74	29,61±3,55	32,18±2,74	38,72±4,14
TGP	23,40±3,04	55,80±7,25	57,58±5,45	56,71±6,05	57,83±7,15
GGT	35,5±4,6	100,4±13,0	81,4±9,7	53,6±6,3	92,9±12,1
<b>VHC+</b>					
Creatinine		1,36±0,18	1,62±0,21	1,63±0,21	2,16±0,28
TGO	22,88±2,71	27,65±3,59	21,36±2,77	28,33±3,68	34,64±4,50
TGP	27,76±3,61	56,09±7,28	31,00±4,03	26,86±3,49	47,22±6,13
GGT	30,7±3,9	101,4±13,2	58,4±7,6	45,1±5,8	66,1±8,1

Table 2: Biological parameters in case of VHC/VHB coinfection

Although the post-transplant immunosuppressive combinations were varied, there have been recorded significant percents in the associations: ciclosporine + micofenolate + prednisone and tacrolimus + micofenolate + prednisone. Under the conditions of the first association, the average value of the TGO is maintained between the normal limits on every evaluation. This enzyme records slightly higher levels at the last evaluation, increase with statistic low significance ( $p < 0.05$ ).

<b>lyphocyte subgroups</b>	<b>VHC+ /VHB+</b>	<b>VHC+</b>
LT	454,0±58,9	1226,8±159,3
LB	126,3±16,4	210,0±27,3
Th (CD4)	138,6±31,0	688,50±89,4
Ts (CD8)	192,7±25,0	509,08±66,1
CD4/CD8	0,81±0,11	1,44±0,19
NK	22,3±2,9	135,6±17,6

Table 3: Lyphocyte subgroups on VHC+/VHB+ patients

The TGP value, high specific for the liver, records high significant levels after a month from the transplant, both for the group with the treatment including cyclosporine and for the group treated with tacrolimus and respectively, on the last consultation the patients treated with tacrolimus + micofenolate + prednisone. The evolution curve of the GGT reveals the presence of cholestasis at all the evaluated intervals for the VHC infected group, with significantly higher values, in the case of the combination with tacrolimus, compared with that including cyclosporine. These evolution diagrams would indicate a greater hepatic aggression in the case of tacrolimus compared with cyclosporine. Although the cytolysis and the cholestasis are more pronounced when using tacrolimus, this medication has greatly favourable effects in the functioning of the renal graft. (Table 4).

	Pre Tx	One month postTx	Six months postTx	One year postTx	Last consultation
<b>ciclosporine + micofenolate + prednisone</b>					
Creatinine		1,57±0,20	1,71±0,22	1,63±0,21	2,40±0,31
TGO	23,30±3,03	28,91±3,75	17,71±2,30	31,06±4,03	27,68±3,59
TGP	29,10±3,78	67,49±8,77	21,24±2,76	27,75±3,60	35,67±4,63
GGT	24,3±3,2	77,9±10,1	33,7±4,4	38,3±4,9	48,2±6,3
<b>tacrolimus + micofenolate + prednisone</b>					
Creatinine		1,22±0,16	1,36±0,18	1,48±0,19	1,59±0,21
TGO	20,45±2,66	27,68±3,59	26,57±3,45	19,40±2,52	50,11±6,51
TGP	26,21±3,40	52,49±6,82	42,29±5,49	27,20±3,53	69,22±8,99
GGT	32,81±4,26	111,1±14,4	107,7±13,9	60,8±7,9	151,9±19,7
<b>Others</b>					
Creatinine		1,26±0,16	1,42±0,17	1,51±0,22	1,66±0,26
TGO	21,11±2,74	22,00±2,86	27,22±2,75	32,03±2,18	31,12±3,06
TGP	30,78±4,00	43,38±5,63	39,65±4,13	33,18±3,26	34,53±4,13
GGT	33,43±4,34	101,2±13,1	93,7±12,3	59,7±6,8	61,2±6,9

Table 4: Biological parameters in the case of different immunosuppressive combinations

On patients with *cadaveric donor* graft there is a slight increase of the creatinine in time. On patients receivers of a graft from patients with brain death, the levels of the hepatic samples are reduced at the last post-transplant consultation. This could reflect itself in an aggressive immunologic suppression on these patients, which makes the hepatic cytolysis, which appears through the mobilization of the immune resources of the organism, be more reduced. The curve for the GGT records a similar aspect with the TP one, with the growth of this enzyme's level over the physiological limits after a month and at the last post-transplant evaluation, in the presence of graft receivers from a donor with brain death.

The presence of the *VHC/CMV coinfection* has negative effects on the functioning of the renal graft, predictable effects knowing the potential of this virus to induce the reject of the renal graft. The seric creatinine records statistic significant increase, in the case of associating the two viruses, after only one month post-transplant, the differences becoming marked at the last post-transplant evaluation, with the maintenance of the hepatic samples at reduced levels, far low under the value recorded on patients infected only with VHC.

The presence of the *post-transplant hyperglycaemia* on patients VHC infected developed after the transplant, is correlated with the significant increase of the hepatic samples at the last evaluation in the post-transplant evolution. GGT also surpasses the normal levels at all the levels of the post-transplant consult. The renal function is significantly reduced compared with that of the patients VHC infected, but without hyperglycaemia (table 5).

	Pre Tx	One month postTx	Six months postTx	One year postTx	Last consultation
<b>Diabetics</b>					
Creatinine		1,62±0,18	2,80±0,31	3,40±0,38	3,30±0,37
TGO	19,29±2,25	28,30±3,18	17,00±1,91	14,00±1,57	106,0±11,9
TGP	30,29±3,53	51,48±5,78	44,00±4,94	32,00±3,60	178,0±20,0
GGT	40,9±4,8	129,8±14,6	159,0±17,9	85,0±9,6	93,0±10,5
<b>Nondiabetics</b>					
Creatinine		1,25±0,15	1,56±0,19	1,51±0,17	2,06±0,24
TGO	21,79±2,59	27,48±3,27	21,64±2,57	28,90±3,35	29,07±3,37
TGP	26,62±3,16	57,02±6,78	30,48±3,62	26,95±3,12	36,59±4,24
GGT	34,5±3,4	94,8±11,2	51,9±6,2	42,86±4,9	67,5±10,1

Table 5 : Biological parameters on diabetic renal post-transplant patients

Many pathogenetic mechanisms were suggested in the development of the hyperglycaemia, immunity having an important play. In our research all the patients with post-transplant hyperglycaemia had high levels of the peripheral CD8. It is possible for the excessive immunologic suppression to be the one implied in the appearance of the post-transplant hyperglycaemia on patients VHC infected.

In the presence of the *acute or chronic reject* there's no significant increase of the hepatic samples' values at any pursuit intervals. There is no correlation between the value of the transaminasis values and the existence of the reject.

It seems that in the context of the chronic nephropathy of renal graft, the hepatic samples are even smaller than on patients with indemn graft. GGT is increasing significantly on the patients with chronic reject, compared with those without reject or with acute reject.

The assessment of the post-transplant lymphocyte subgroups brings information of great interest regarding the peripheral distribution of the lymphocyte subtypes both on VHC infected patients and those not virally infected or on those VHC/VHB infected. The idea of assessing the lymphocyte subgroups appeared the moment that it was noticed that a direct quantification of the immunologic suppression is necessary under the conditions of the seric level dosage of the immunosuppressives does not realistically estimate the immunologic suppression. The VHC mainly affects the liver, but other tissues are also implied, resulting in a large spectrum of extrahepatic manifestations. The presence of the VHC is a risk factor favouring the occurrence of the hyperglycaemia; numerous studies revealed an increased rate of acute reject and renal graft looses on patients VHC infected. This research proposes the assessment of the lymphocyte profile from the peripheral blood on the patients with renal transplant VHC infected and the attempt to determine a relation between their level and particular conditions like: hyperglycaemia, chronic or acute reject, VHC/VHB coinfection. The presence of the VHC infection determines an immunological stimulation manifested by the presence of an increased number of T, B, and NK lymphocytes and a superior proportion Th/Ts compared with the patients who are not VHC infected. Yet, the value of the LT and LB on both groups is under the normal limit, recorded seric, in the absence of immunologic suppression. The Th/Ts proportion, which reflects the quality of the immunologic suppression, does not significantly differ from one group to the other.

As it was expected, applying the induction therapy significantly lowers all the lymphocytar lines, which is manifested even on the patients VHC infected. The peripheral LB are increased on patients VHC infected under induction treatment, compared with those without this treatment. The only cellular line which is not significantly influenced by the induction therapy is represented by NK. Both Th and Ts are significantly decreasing under this type of treatment, but the proportion Th/Ts does not record a statistic significant decrease compared with the witness group.

The VHC/VHB association determines lymphocytar depletion in periphery (LT, LB, Th, Ts) significantly decided for the NK. The decrease of the Th/Ts proportion explains the favourable immunological evolution on these patients.

Under the conditions of reject, the CD4/CD8 proportion is increased, and so is NK. There results concord with other studies of the field, which suggest that the induced immunological stimulation by VHC increases the risk of post-transplant reject. It seems that the reduced levels of NK are correlated with the absence of the hepatic illness. This way, the repeated episodes of reject may be associated with hepatic lesions by activating and increasing the levels of peripheral NK.

### **Conclusions:**

The VHC infection represents the most important cause of renal post-transplant hepatic affection. The presence of VHC infection didn't significantly modify the age the renal

transplant was performed. The main cause of the chronic renal insufficiency on the studied patients with VHC infection and renal transplant is chronic glomerulonephritis. The VHC infection significantly prolongs the period up to the performance of the renal transplant, by not fulfilling the eligibility criteria (viral activity, complications, pre-transplant immunizations etc).

The post-transplant evolution on patients VHC infected is marked by an increased incidence of the infectious complications (urinary, respiratory, digestive), urological and metabolic (hyperglycaemia). The occurrence of the tardive acute reject (after the first year post-transplant) was significantly increased on patients VHC infected. The loss of the renal graft as well as post-transplant death is significantly increased on patients VHC positive.

The biological parameters, markers of the hepatic aggression, are between the normal post-transplant limits on patients VHC infected. The exception is GGT which significantly increases after a month post-transplant, attesting the suffering of the bile ducts induced by VHC too. The deterioration of the renal graft is more accentuated on patients VHC infected, after one year post-transplant. The presence of the VHC infection determines an immunological stimulation for all lymphocytar lines, being able to explain the increased incidence of the reject on these patients.

The administration of the post-transplant interferon is correlated with a better evolution of the renal graft but with an accentuated cholestasis during the post-transplant evolution too. The induction renal post-transplant treatment determines a superior functioning of the transplanted kidney, and an increase of the cytolysis and cholestasis on the VHC infected patients. On patients VHC infected, the induction therapy produces significant lymphocytar depletion for LT, especially LTh, with the decrease of the CD4/CD8 value and subsequently with the risk of reject. The VHB+/VHC+ association favours a more accentuated deterioration of the renal graft and increases the hepatic aggression expressed by the increase of the cytolysis and cholestasis enzymes. Immunologically, it induces severe lymphocytar depletion on all subgroups, including the natural killer line (NK). Because the decrease of the NK is correlated with an increase of the hepatic aggression, it is thus explained the increase of the transaminasis and of the cholestasis enzymes on these patients. From the different immunosuppressive combinations, the association tacrolimus + micofenolate + prednisone has the optimized effect on the functioning of the renal graft, decided superior to the cyclosporine + micofenolate + prednisone combination. This association induces though a significant increase of the cytolysis and cholestasis on patients VHC infected, which is not noticed when cyclosporine + micofenolate + prednisone association is applied.

On VHC infected patients, the impact of the donor's type upon the functioning of the renal graft, in time, is insignificant. The reactivation of the infection with cytomegalovirus determines a significant increase of the renal functioning samples on VHC infected patients, without accentuating the hepatic aggression. On patients VHC infected who develop post-transplant hyperglycaemia; an accelerated decline of the renal function is noticed the same time with the significant increase of the renal functioning samples (cytolysis and cholestasis). In the distribution of the lymphocytar subgroups an increased Ts is noticed, being significant as compared with non- hyperglycaemia patients, as well as the decrease of the NK. The aggressive immunologic suppression may be correlated with increase of the hepatic aggression. With the acute or chronic reject the hepatic cytolysis is not noticed. The acute reject induces a significant increase of the hepatic cholestasis enzymes. The distribution of the lymphocytar subgroups records an increase of the LT, helper and suppressor, with normal levels of natural killer, explaining the lack of hepatic aggression in this situation. The depression, the decrease of satisfaction in life, of the state of wellness may be accentuated by the presence of the VHC infection, without it having a major impact on the quality of life.

## CURRICULUM VITAE

**1. Name and surname: RATIU IOANA ADELA**

**2. Date and place of birth: 16.06.1973, CLUJ-NAPOCA**

**3. Marital status:** married, 2 children

**4. Address: Oradea, Piața Independenței 31, bloc A8 ap.12**

**5. Phone/ e-mail: 0740/234773, ratiu\_ioana@yahoo.com**

**6. Studies:**

No.	Institution	Domain	Period	Title achieved Grades/diplomas obtained
1	University of Medicine and Pharmacology "Iuliu Hatieganu" Cluj-Napoca, Faculty of Medicine	Medical Sciences Medicine	2003-present	Phd student
2	University of Oradea, Faculty of Medicine, Oradea	Medicine	2005-present	Specialist in nephrology
3.	University of Medicine and Pharmacology "Iuliu Hatieganu" Cluj-Napoca, Faculty of Medicine	Medical Ultrasonography	2005-2006	Complementary study certificate in Medical Ultrasonography
4.	University of Oradea, Faculty of Medicine, Oradea	Medicine	2000-2005	Resident in nephrology
5.	University of Medicine and Pharmacology "Iuliu Hatieganu" Cluj-Napoca, Faculty of Medicine	Medicine	1992-1998	<i>Licensee</i>
6.	Theoretical Highschool "Petru Maior", Gherla, Cluj county	Mathematics- Physics	1988-1992	Highschool diploma

**7. Scientific title: Phd Student**

**8. Specializations, qualifications, post-university studies:**

No.	University	Course	Period	Hours EMC/EFC
1.	University of Medicine and Pharmacology "Iuliu Hatieganu" Cluj-Napoca, Faculty of Medicine	Medical Ultrasonography Module I	10.2005- 11.2005	
2.	University of Medicine and Pharmacology "Iuliu Hatieganu" Cluj-Napoca,	Medical Ultrasonography Module II	11.2005- 01.2006	
3.	University of Oradea, University of Medicine and Pharmacology, Oradea	Cours de formation post-universitaire dans la domaine des sciences de la vie	2002	70,5

**9. Professional experience:**

No.	Institution	Domain	Period	Title
1.	University of Oradea	General Practice	2003-present	Assistant Lecturer
2.	University of Oradea	General Practice	1999-2003	Assistant

**10. Place of work / position / period:**

4. University of Oradea, Faculty of Medicine and Pharmacology, Clinical Municipal Hospital, Gavril Curteanu", Oradea

5. Centre of Hemodialysis, Renamed Nefrodial Oradea

**11. Publications: 17**

**a. Recognized International Publishing Houses (BDI)**

1. G Bako, I Rațiu, C Toma, T Munteanu, *Hemodializa acuta pentru tratamentul insuficienței cardiace congestive- experienta unui centru de hemodializa*, *Revista societății balcanice de medicina interna*, septembrie 2004.

**b. Recognized National Magazines C.N.C.S.I.S.**

1. I. Rațiu, A Munteanu, G. Bako, M. Lucan, Lymphocyte subsets wiyh virus hepatitis C infected renal transplant recipients, *Annals of the romanian society for cell biology*, 2009, 1, pp165-71;
2. I. Rațiu, S. Hinț, G. Bako, M. Lucan, Evaluarea calității vieții în cazul pacienților cu transplant renal și dializați cronic prezentând infecție cu virusul hepatitic C, *Clujul Medical*, 2009, 2, pp 217-21;
3. I. Rațiu, G. Bako, M. Lucan, Strategia terapeutică în cazul pacienților cu transplant renal infectați cu virusul hepatitic C, *Clujul Medical*, 2009, 3, pp 325-328;
4. G Bako, I Rațiu, C Toma “ *Osteoclastom costal la un pacient hemodializat cronic cu hiperparatiroidism secundar* », “ *Nefrologia* », Periodic al societății române de nefrologie, anul X, vol. 9, nr.23-24, iunie 2004
5. G Bako, I Rațiu, C Toma “ *Corectarea anemiei cu eritropoietina la pacienții cu insuficiența renală cronică în program de hemodializa*”, “*Revista medicală oradeana*”, ISSN1223-690X, 2004
6. G Bako, I Rațiu, C Toma, T Munteanu, “ *Influența strategiei de hemodializa asupra morbidității și mortalității pacienților tratați prin hemodializa cronică*”, *NEFROLOGIA*, Revista Societății Naționale de Nefrologie, mai 2003
- D7. A. Munteanu, C Lapusan, I Rațiu, M Lucan, “*Boala osoasă la pacienții cu transplant renal*”, *NEFROLOGIA*, Revista Societății Naționale de Nefrologie, mai 2003
8. S Berecki, G Bako, I Rațiu, C Toma, “ *Studiul epidemiologic al cazurilor de insuficiența renală acută tratate prin hemodializa pe perioada 1990-2002 în județul Bihor*”, “*Revista medicală oradeana*”, ”, ISSN1223-690X, 2003, vol. 10, nr. 3
9. G Bako, I Rațiu, C Toma “*Influența recirculării sângelui la nivelul fistulei arterio-venoase asupra eficienței sedintelor de hemodializa la bolnavii cu insuficiența renală cronică terminală tratați prin hemodializa*”, “*Revista medicală oradeana*”, ”, ISSN1223-690X, 2003, vol. 10, nr. 3
10. G Bako, I Rațiu, C Toma, A Blaga “ *Corelații anatomo-clinice în nefropatiile cronice*”, “*Revista medicală oradeana*”, ”, ISSN1223-690X, 2003, vol. 10, nr. 2
11. G Bako, I Rațiu, C Toma, D Sirca “*Stenoza arterei renale în rândul pacienților hemodializați cronic- evaluare prin ecografie doppler*”, “*Revista medicală oradeana*”, 2003, vol. 10, nr. 2, ”, ISSN1223-690X

**12. Educational support personally elaborated (lectures, laboratory handbooks, lecture support – electronic format): 1 Lecture:** Bako Gabriel, C Toma, I Rațiu 2005, „*Nefrologie clinică* Oradea, ISBN 973-613-888-7, 223 pg

**13. Books, monographies, discourses:**

1. Bako Gabriel, I Rațiu, C Toma, „ *Tratamentul substitutiv renal în insuficiența renală cronică terminală*”, Ed. Universității din Oradea 2009, ISBN 978-973-759-948-3, p 268
2. G Bako, C Toma, I Rațiu, Ghid de nefrologie, 2009, Ed. Universității din Oradea, ISBN 978-973-759-947-6 p 352
3. Toma C, Bako G, Rațiu I, CD-ul cu suport de curs Elemente de nefrologie., 2009, ISBN 978-973-759-988-9, p 200

**14. Experience achieved during other national/ international/ grants/ contracts:**

Program/Project	Position	Period
10. A phase II randomized open-label multiple rising dose clinical trial to study the efficacy and safety of MK-2578 for the maintenance of anemia treatment in patients with chronic kidney disease Who are on hemodialysis.-Merck&Co Inc., 2009	Sub-investigator	2009
11. Post-authorization safety study to prospectively monitor the incidence of relevant drug-related adverse event and epo-related lack of efficacy among CKD subjects receiving Hx575 recombinant human erythropoetin alpha IV – Sponsor Hexal Biotech Forschungs GmbH 2007 -22-INJ 17 Eudract No 2007-0016-26	Sub-investigator	2007
12. Clinical Trial Agreement between CCDRD AG Cooperative Clinical Drug Research and Development Fontanest, 84-90 D- 15366 Neuenhagen, Germany Registered at the Commercial Court in Frankfurt/Oder under the number HRB 8731 FF and Dr Gabriel Bako CFR Hospital, Republicii St. No 56, Oradea for study titled Evaluation of the therapeutic equivalence of two Different	Sub-investigator	2007



Formulations Containing Epoetin (Epoetin Stada vs Erypo) Administered Subcutaneously for the Maintenance Treatment of Renal Anemia Project NO: CT-830-07-0047/411		
13. Efficacy and safety of subcutaneous administration of XM-01 compared to epoetin beta in anemia chronic renal failure patient not yet receiving dialysis and in maintenance phase treatment with epoetin beta. – Biogenerix, Parexel 2005	Sub-investigator	2005
14. Long term efficacy and safety of subcutaneous administration of XM-01 in chronic renal failure patients and comparison of one weekly with three times weekly of XM-01 – Biogenerix, Parexel 2005	Sub-investigator	2005
15. “Managementul terapeutic modern al infectiei cu cytomegalovirus la pacientii cu transplant renal”- F. Hoffmann –La Roche		2005
16. Epomax versus Neorecormon 3 x 9/ week – PRO-RENAL REG 049 - Baxter 2004	Sub-investigator	2004
17. VIT 45 versus Venofer in haemodialysis patients – Vifor, Parexel 2003	Sub-investigator	2003
18. Efficacy and safety of subcutaneous administration of XM-01 and epoetin beta for treatment of anemia in chronic renal patients not yet receiving dialysis – Biogenerix, Parexel	Sub-investigator	2003

**14. Member of Professional Associations:**

**2002-Member of the National Nephrology Society**

**2004-Member of ERA-EDTA (European Dialysis and Transplantation Association)**

**15. Foreign languages:**

Language	Reading	Understanding	Speaking	Writing
French	Advanced	Advanced	Intermediate	Intermediate
English	Intermediate	Intermediate	Beginner	Beginner

**16. Other competences: - Driving license, category B**

**17. Anterior didactic activities:**

- Practical courses on Nephrology, Medical Department I, Faculty of Medicine and Pharmacology, Oradea.