



**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛЕВЕН  
ФАКУЛТЕТ „ОБЩЕСТВЕНО ЗДРАВЕ“  
КАТЕДРА „ИНФЕКЦИОЗНИ БОЛЕСТИ, ЕПИДЕМИОЛОГИЯ,  
ПАРАЗИТОЛОГИЯ И ТРОПИЧЕСКА МЕДИЦИНА”**

**Д-Р ИВАЙЛО НИКОЛАЕВ ПАКОВ**

**ХРОНИЧНО ВЪЗПАЛЕНИЕ  
И ИМУНОЛОГИЧНО ВЪЗСТАНОВЯВАНЕ  
ПРИ КОНТРОЛИРАНА HIV ИНФЕКЦИЯ**

**А В Т О Р Е Ф Е Р А Т**

**НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД**

**за присъждане на образователна и научна степен  
„ДОКТОР”**

**Научна специалност: Инфекциозни болести**

**Научен ръководител: Проф. д-р Галя Ганчева, д.м.**

**Плевен, 2024 г.**

Дисертационният труд е написан на 220 страници и е онагледен с 17 таблици и 63 фигури. Библиографската справка съдържа 149 заглавия, от които 26 на кирилица и 123 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и предложен за защита на заседание на разширен катедрен съвет на катедра „Инфекциозни болести, епидемиология, паразитология и тропическа медицина“, състоял се на 05.06.2024 г. – Протокол № 32/ 05.06.2024 г.

Официалната защита на дисертационния труд ще се състои на 19.09.2024 г. от 12.00 ч. в зала „Амброаз Паре“ на Медицински университет - Плевен съгласно Заповед на Ректора на МУ-Плевен № 1772/25.06.2024 г., пред научно жури в състав:

Вътрешни за МУ – Плевен:

1. Проф. д-р Милена Димитрова Карчева, д.м.
  2. Проф. Аделаида Лазарова Русева, д.м.
- Резервен член: Проф. д-р Бисер Кирилов Борисов, д.м.

Външни за МУ-Плевен:

1. Проф. д-р Марияна Стойчева Въртигова, д.м.н.
  2. Проф. д-р Нина Стоянова Янчева-Петрова, д.м.
  3. Проф. д-р Лилия Маркова Пекова-Върбанова, д.м.
- Резервен член: Проф. д-р Георги Тодоров Попов, д.м.

Материалите по защитата са публикувани на интернет страницата на МУ-Плевен [www.mu-pleven.bg](http://www.mu-pleven.bg)

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛЕВЕН  
ФАКУЛТЕТ „ОБЩЕСТВЕНО ЗДРАВЕ“  
КАТЕДРА „ИНФЕКЦИОЗНИ БОЛЕСТИ, ЕПИДЕМИОЛОГИЯ,  
ПАРАЗИТОЛОГИЯ И ТРОПИЧЕСКА МЕДИЦИНА”**

**Д-Р ИВАЙЛО НИКОЛАЕВ ПАКОВ**

**ХРОНИЧНО ВЪЗПАЛЕНИЕ  
И ИМУНОЛОГИЧНО ВЪЗСТАНОВЯВАНЕ  
ПРИ КОНТРОЛИРАНА HIV ИНФЕКЦИЯ**

**А В Т О Р Е Ф Е Р А Т**

**НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД**

**за присъждане на образователна и научна степен  
„ДОКТОР”**

**Научна специалност: Инфекциозни болести**

**Научен ръководител: Проф. д-р Галя Ганчева, д.м.**

**Плевен, 2024 г.**

# СЪДЪРЖАНИЕ

Въведение.....	7
Цел, задачи, дизайн, материали и методи.....	8
<b>РЕЗУЛТАТИ</b>	
Глава I. Резултати от проучвания на демографски, антропометрични, епидемиологични и клинични характеристики.....	13
1. Проучвания на демографски, антропометрични, епидемиологични, поведенчески и клинични характеристики в групата на пациенти с HIV.....	13
2. Сравнително проучване на демографски, антропометрични, епидемиологични, поведенчески и клинични характеристики на пациентите с HIV инфекция с лицата от контролната група.....	15
3. Сравнителни проучвания на демографски, антропометрични, епидемиологични, поведенчески и клинични характеристики при PLWH на възраст от 20 до 40 г. и над 40 г.....	17
4. Сравнителни проучвания на демографски, антропометрични, епидемиологични, поведенчески и клинични характеристики при пациенти с HIV инфекция с различен начален имунологичен статус – с начален брой CD4 <sup>+</sup> <200 кл./μ, CD4 <sup>+</sup> <350 кл./μ, и CD4 <sup>+</sup> >350 кл./μL.....	19
Глава II. Проучвания на лабораторни показатели.....	22
1. Проучване на лабораторни показатели в групата на пациенти с HIV (таргетна група).....	22
2. Сравнително проучване на лабораторни показатели при пациентите с HIV с тези от контролната група.....	24
3. Сравнителни проучвания на лабораторни показатели при пациенти с HIV на възраст от 20 до 40 г. и над 40 години.....	25
4. Сравнителни проучвания на лабораторни показатели при пациенти с HIV с различен начален имунологичен статус – с начален брой CD4 <sup>+</sup> <200, CD4 <sup>+</sup> <350 и CD4 <sup>+</sup> >350 кл./μ.....	27
Глава III. Резултати от проучвания на имунологични показатели.....	30
1. Проучвания на имунологични показатели при пациенти с HIV.....	30
2. Сравнителни проучвания на имунологични показатели при пациенти с HIV на възраст от 20 до 40 г. и над 40 години.....	33
3. Сравнителни проучвания на имунологични показатели при пациенти с HIV с различен начален имунологичен статус – с начален брой CD4 <sup>+</sup> <200, CD4 <sup>+</sup> <350 и CD4 <sup>+</sup> >350 кл./μ.....	34
Глава IV. Резултати от проучвания на биомаркери на възпаление – IL-6, hsCRP и D-dimer...36	
1. Проучвания на биомаркерите на възпаление (IL-6, hscrp, d-dimer) при пациенти с HIV, сравнени със здрави лица.....	36
2. Проучвания на биомаркери на възпаление при пациенти с HIV на възраст от 20 до 40 г. и над 40 години.....	38
3. Сравнително проучване на биомаркерите на възпаление при пациенти с HIV с различен начален имунологичен статус – с начален брой CD4 <sup>+</sup> <200, CD4 <sup>+</sup> <350 и CD4 <sup>+</sup> >350 кл./μ.....	39
Глава V. Проучвания на корелации на конкретни рискови фактори и клинично-лабораторни показатели с биомаркери (IL-6, hsCRP и D-dimer) и ролята им в хроничното възпаление.....	41
1. Проучване на корелация между BMI и биомаркери на хронично възпаление.....	41
2. Проучване на корелация между мултиморбидност и биомаркери на хронично възпаление.....	43
3. Проучване на корелация между холестерол и биомаркери на хронично възпаление.....	44
4. Проучване на корелация между CD8 <sup>+</sup> и биомаркери на хронично възпаление.....	46
5. Проучване на корелация между съотношение CD4 <sup>+</sup> : CD8 <sup>+</sup> и биомаркери на възпаление...47	
6. Проучване на корелация между продължителност на ART и биомаркери на възпаление...49	
Обобщен мултифакторен модел на остаряване при PLWH.....	50
<b>Изводи.....</b>	<b>52</b>
<b>Приноси.....</b>	<b>54</b>

## Съкращения

3-gl – триглицериди  
ДИК – дисеминирана интравазална коагулопатия  
кл./ $\mu$ L – клетки в микролитър  
НРПЛ – Национална референтна потвърдителна лаборатория  
НЦЗПБ – Национален център по заразни и паразитни болести  
ПКК – пълна кръвна картина  
СЗО – Световна здравна организация  
СПИН – Синдром на придобитата имунна недостатъчност  
СПШЖ – средна продължителност на предстоящия живот  
ABC – abacavir  
ASAT – аспартатаминотранфераза  
ALAT – аланинаминотранфераза  
ART – антиретровирусна терапия  
BIC – bictegravir  
BMI – индекс на телесна маса (body mass index)  
BUN – урея  
с/mL – copies RNA/mL (копия РНК в милилитър)  
CD4<sup>+</sup> – Т-хелперни лимфоцити  
CD8<sup>+</sup> – Т-супресорни лимфоцити  
Chol – общ холестерол  
CI – доверителен интервал  
CMV – Cytomegalovirus (Цитомегаловирус)  
Creat – серумен креатинин  
CRP – С-реактивен протеин  
DTG – dolutegravir  
EACS – European AIDS Clinical Society (Европейско клинично дружество по СПИН)  
Er – еритроцити  
FTC – emtricitabine  
Glucose – Кръвна захар  
HAV – Hepatitis A virus (вирус на хепатит А)  
Hb – хемоглобин  
HBV – Hepatitis B virus (вирус на хепатит В)  
HCV – Hepatitis C virus (вирус на хепатит С)  
HIV – Human immunodeficiency virus (вирус на човешкия имунен дефицит)  
hsCRP – високо чувствителен С-реактивен протеин (high-sensitivity C-reactive protein)  
HSV – Herpes simplex virus (вирусът на Херпес симплекс)  
IL-6 – интерлевкин 6  
LP – late presenting patient (късно представящ се пациент)  
Ly – лимфоцити  
max – максимална стойност  
MCV – среден обем на еритроцити  
min – минимална стойност  
MSM – men who have sex with men (мъже правещи секс с мъже)  
N – норма  
n – брой изследвани пациенти  
NA – not available – не е възможно  
NRTI – nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor (нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза)  
OR – odds ratio  
PI – protease inhibitor (протеазен инхибитор)  
PI/b – protease inhibitor pharmacologically boosted (бустиран протеазен инхибитор)  
PLWH – хора, живеещи с HIV

PLT – тромбоцити

PrEP – pre-exposure prophylaxis (пreekспозиционна профилактика)

sd – standart deviation – стандартно отклонение

TAF – tenofovir alafenamide

UNAIDS – Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (Съвместната програма на ООН за ХИВ и СПИН)

VL – viral load (HIV-RNA) (вирусен товар)

ЗТС – lamivudine

## ВЪВЕДЕНИЕ

Публикуването на първите идентични случаи на пневмоцистна пневмония и сарком на Kaposi през лятото на 1981 г. сред мъже в активна възраст, бележат началото на 43-годишната хронология на HIV/СПИН пандемията като може би най-голямото предизвикателство пред съвременната наука, обществената здравна политика и икономика. Интимните механизми на трансмисия, дългият латентен период до клинична изява, едновременно съчетаваща елементи на остро вирусно и хронично неинфекциозно заболяване, опосредстват глобалното разпространение на HIV, с над 85 милиона инфектирани до момента и над 40 милиона изгубени живота в битката с вируса и свързаните с него усложнения.

Комбинираната стратегия, включваща максимално ранното стартиране на все по-ефективна и съвременна антиретровирусна терапия (ART) при HIV инфектираните и въвеждането на методи за преекспозиционна профилактика (PrEP) сред рисковите групи, дава възможност за модулиране на пандемичния потенциал на заболяването, драматично намалявайки случаите на HIV, асоциираните с него усложнения и преждевременна смъртност. Сравнени с данните за 2010 г., общата честота на HIV инфекцията е намаляла с цели 38%, а СПИН-асоциираната смъртност с 43%. Това респективно води до убедително нарастване на средната продължителност на живота на PLWH и доближаването ѝ до тази на HIV-неинфектираната популация, което очертава съвременния клиничен профил на HIV инфекцията като контролирано хронично заболяване в процеса на общото остаряване. Това налага към ключовата глобална стратегия на UNAIDS („95-95-95“), целяща 95% от инфектираните в глобален мащаб да знаят своя HIV статус, 95% от тях да са на ART и 95% от тях да са с постигната оптимална вирусна супресия, да се добави и четвърти параметър „95“, отчитащ качеството на живот на хората живеещи с HIV (PLWH), като непрекъснато се проучват релевантни и дългосрочни клиничко-лабораторни биомаркери на пълноценното остаряване.

Резултатите от дългогодишни клинични проучвания показват, че дори оптимално лекуваните и контролирани пациенти имат повишена склонност към по-бързо развитие на допълнителни хронични, неинфекциозни и несвързани с HIV/СПИН състояния и прием на по-голям брой лекарствени средства, в сравнение с общата неинфектирана с HIV популация на същата възраст. Хроничната органна увреда до голяма степен е свързана с генерализирано състояние на персистиращо хронично възпаление и анормална имунна активация, които не могат да бъдат напълно овладени само с приложението на настоящата ART, неповлияваща латентните вирусни резервоари. Оформя се концепцията на т.нар. „хронично възпаление в процеса на остаряване и същевременно ускорен модел на остаряване в процеса на хронично възпаление“ (на английски накратко: “inflammaging”), водещо до прогресивна възрасто-асоцирана органна дисфункция.

На локално ниво, съчетанието между специфичното географско разположение, ключовия политически преход в края на 80-те години на XX век, последван от периодични социални и икономически кризи, поставя България на кръстопътя на две епидемии от HIV/СПИН – от една страна е тази в Западна и Централна Европа с основно сексуален път на предаване и то предимно чрез MSM („мъже правещи секс с мъже“) контакти, а от друга страна в Източна Европа и Централна Азия като ендемични за инфекцията, със застъпен кръвен път на предаване чрез инжекционна употреба на наркотици. Засилената мигрантска криза, провокирана от военните действия на територията на Украйна и отчасти Близкия изток, драстично променя европейската и национална статистика. Честотата на новорегистрирани случаи на HIV инфекция на 100 000 души население в страните от Европейския съюз през 2022 г. е 5.1, като през 2021 г. е 3.9. Данните за България показват честота от 4.8/100 000 за 2022 г. и 3.4/100 000 за 2021 г., което поставя страната ни сред тези със сравнително ниско разпространение на инфекцията. За периода 1986-2023 г. в България са регистрирани общо 4292 лица с HIV инфекция, като над 2300 от тях се проследяват и получават съвременна ART в секторите за лечение в страната. Съдбата на голяма част от останалите остава неизвестна. Подобно на останалите икономически развити страни, у нас се запазва тенденцията броят на новорегистрираните мъже да е многократно по-голям от инфектираните жени (приблизително в съотношение 4:1), като над 90% са инфектирани по сексуален път.

Основните локални нерешени проблеми пред системния контрол на HIV до голяма степен се покриват с глобалните и най-общо включват все още високото ниво на стигма и ниска здравна култура сред рисковите популации. Наблюдава се неприятна тенденция за увеличаване през годините на времето за регистрация и стартиране на терапия при PLWH, вероятно поради недостатъчно добре работеща програма за превенция след пълното отдръпване на Глобалния фонд през 2017 г. Увеличаващият се относителен дял на късно-представящи се и възрастни пациенти, с нарастващи по брой несвързани с HIV хронични състояния, изискват комплексен мултидисциплинарен подход и по-пълна клинично-имунологична оценка, но за съжаление липсата на достатъчно ангажиран и добре обучен по проблема медицински персонал продължава да бъде сериозна бариера пред пълноценната грижа за PLWH. Късната диагностика и представяне за лечение, както и недоброто придържане към ART, крият риск от възникване на резистентни мутации на вируса, задълбочаващи се хронично възпаление и имунологична дисфункция, които допълнително затрудняват изграждането на подходящ диагностично-терапевтичен алгоритъм.

Постигането на оптимално имунологично възстановяване, балансирането на хроничното възпаление и измерването им с подходящи клинично-лабораторни биомаркери се явява ключов момент в пълноценното остаряване с контролирана HIV инфекция. Желанието ни да бъдем в унисон с горепосочените предизвикателства и свързаните с тях задачи ни мотивира да дадем своя принос в настоящия дисертационен труд чрез преразглеждане на особеностите на HIV пациентския профил и доизясняване ролята на възрастта и имунния статус при стартиране на антиретровирусна терапия. Сравняването на базисни клинично-лабораторни параметри между PLWH и неинфектираните лица, допълнено с достъпни, но неизползвани до момента в базовия диагностичен панел биомаркери, разглеждани в контекста на всички останали показатели, би позволило извършването на по-детайлна интерпретация на цялостното състояние на пациента и оценка на хроничното възпаление като причина за възникване на определени клинични събития, усложнения и вероятно ускорен модел на стареене.

#### **ЦЕЛ:**

Да се проучи естеството на хроничното възпаление и степента на имунологично възстановяване при контролирана HIV инфекция.

#### **ЗАДАЧИ:**

1. Проучване на **демографски, епидемиологични и клинични** характеристики на HIV-позитивни лица, провеждащи ART.
2. Проучване в динамика на базисни **лабораторни показатели** при HIV-позитивни лица, провеждащи ART (вкл. ПКК, метаболитни, чернодробни и бъбречни показатели).
3. Проучване в динамика стойностите на **T-хелперни лимфоцити (CD4<sup>+</sup>), T-цитотоксични лимфоцити (CD8<sup>+</sup>), съотношение CD4<sup>+</sup> : CD8<sup>+</sup>** и ролята им за оценка на имунологичното възстановяване.
4. Проучване на корелации на **биомаркери на възпаление (IL-6, hsCRP и D-dimer)** с HIV-статус, възраст, начален имунен статус, конкретни рискови фактори и клинично-лабораторни показатели при провеждана ART.
5. Изработване на общ **мултифакторен модел**, отчитащ съществени свързани и несвързани с HIV параметри, провеждана ART и възможност за възникване на имунна дисфункция, хронично възпаление и риск от усложнения в процеса на остаряване с контролирана HIV инфекция.

#### **ДИЗАЙН:**

1. **Проспективно кохортно проучване на демографски, антропометрични, епидемиологични показатели, рискови поведенчески характеристики и клинични показатели; лабораторни, имунологични показатели и биомаркери на хронично възпаление на HIV-позитивни пациенти (таргетна група), разделени и анализирани по подгрупи съобразно два основни критерия – настояща възраст и начален имунологичен статус:**

*1. По възраст* – PLWH под 40 г. и над 40 г. възраст

*2. По начален имунологичен статус* – PLWH с инициален брой CD4<sup>+</sup> <200 кл./μL, CD4<sup>+</sup> <350 кл./μL и CD4<sup>+</sup> >350 кл./μL.

2. **Сравнително проучване на ключови демографски, антропометрични, епидемиологични показатели, рискови поведенчески характеристики и клинични**



показатели; лабораторни показатели и биомаркери на хронично възпаление (IL-6, hsCRP, D-dimer) при HIV-позитивни пациенти (таргетна група) с HIV-негативни лица (контролна група).

**3. Проучване на корелации между биомаркери на хронично възпаление (IL-6, hsCRP, D-dimer), ключови клиничко-лабораторни параметри (BMI, мултиморбидност, дислипидемия, стойности на CD8<sup>+</sup> и индекс CD4<sup>+</sup> : CD8<sup>+</sup>) и продължителност на ART при HIV-позитивни пациенти от таргетната група.**

#### **МАТЕРИАЛИ:**

**Обект на проучване: 60 HIV-позитивни лица (таргетна група) от Центъра за мониторинг и лечение на HIV-позитивни пациенти към Клиника по инфекциозни болести на УМБАЛ „Д-р Г. Странски“ – ЕАД, гр. Плевен и 30 HIV-негативни лица (контролна група) от „Амбулатория за групово практикуване за първична извънболнична медицинска помощ – Д-р Елина Стефанова и Д-р Людмила Пакова“ – ООД.**

##### **1. Критерии за включване в проучването:**

###### **1.1. Таргетна група – HIV-позитивни: 60 лица**

- възраст над 18 години;
- липса на установена текуща бременност сред проучваните лица от женски пол;
- провеждащи антиретровирусна терапия (ART) от поне 12 месеца;
- с постигната оптимална вирусна супресия (т.нар. неоткриваем вирусен товар VL <40 с/mL), документирана в 2 изследвания в интервал помежду им от поне 3 месеца;
  - без данни за вирусологичен и/или имунологичен неуспех (липса на ефект от провежданата ART, изразяваща се в непостигане или неподдържане на оптимална вирусна супресия и липса на имунологично възстановяване – брой Т-хелперни CD4<sup>+</sup> клетки в по-ниски стойности от инициалните);
  - без документирано преболедуване от остри инфекциозни заболявания или други остри състояния (напр. миокарден инфаркт, други сърдечно-съдови и мозъчни инциденти, оперативни интервенции и др.) или хоспитализации през последните 3 месеца;

***В периода на проучването са отпаднали трима пациенти от таргетната HIV група поради нарушаване на критериите за включване – един пациент прекъснал терапия за повече от 6 месеца, двама пациенти с придружаващи остри състояния, наложили хоспитализации в други клинични звена (ССЗ; ортопедична интервенция). В проучването остават 57 HIV-позитивни пациенти, провеждали терапия средно 5.24 години (от 1.2 до 13 години).***

###### **1.2. Контролна група – HIV (-) отрицателни: 30 лица**

- възраст над 18 години;
- липса на установена текуща бременност сред проучваните лица от женски пол;
- без документирано преболедуване от остри инфекциозни заболявания или други остри състояния (напр. миокарден инфаркт, други сърдечно-съдови и мозъчни инциденти, оперативни интервенции и др.) или хоспитализации през последните 3 месеца;

***От контролната група са отпаднали 2 лица поради придружаващи остри състояния, наложили хоспитализации. В проучването остават 28 HIV-негативни лица.***

**2. Проучвани демографски, антропометрични (ръст, тегло, Body Mass Index – BMI), епидемиологични показатели, рискови поведенчески характеристики и клинични показатели; лабораторни, имунологични и вирусологични показатели; биомаркери на хронично възпаление**

##### **2.1. Изследвани характеристики и показатели в двете групи:**

- 2.1.1. Пол
- 2.1.2. Възраст
- 2.1.3. Местоживеене, образователен ценз и професионална ангажираност
- 2.1.4. Ръст, тегло, индекс на телесна маса (BMI)
- 2.1.5. Рискови поведенчески фактори – тютюнопушене, хроничен етилизъм или други злоупотреби и зависимости
- 2.1.6. Коинфектиране с други инфекциозни заболявания с тенденция към хронифициране

2.1.7. Документирани придружаващи хронични заболявания и състояния, за които подлежат на периодично мониториране и терапия при специалист – вкл. сърдечно-съдови заболявания, мозъчно-съдови заболявания, хронични белодробни заболявания, метаболитни и ендокринни нарушения по типа на дислипидемия, захарен диабет или нарушена тиреоидна функция, както и преминали онкологични заболявания

2.1.8. Приемана поддържаща/системна терапия във връзка с диагностицирани хронични заболявания през последните 2 г.

2.1.9. Хоспитализации – брой и причини

2.1.10. Профилактични прегледи и имунизации

2.1.11. Регистриране на субективни оплаквания

2.1.12. Стойности на пълна кръвна картина (ПКК), кръвна глюкоза, холестерол, триглицериди, ASAT, ALAT, креатинин, урея

2.1.13. Мониториране на стойностите на IL-6; hsCRP; D-dimer (при стартиране и 6 месеца след включване в проучването). Избрани са последователно пролетно-летен и есенно-зимен сезон, като е следено стриктно за поява на замъгляващи фактори, неотговарящи на критериите за включване.

## **2.2. Изследвани характеристики и показатели само в HIV (+) група:**

2.2.1. Специфични епидемиологични характеристики опосредстващи трансмисията на HIV.

2.2.2. Наличие на опортюнистични и/или други HIV-дефиниращи състояния

2.2.3. Стартови стойности на вирусен товар (VL), Т-хелперни лимфоцити (CD4<sup>+</sup>), Т-цитотоксични лимфоцити (CD8<sup>+</sup>), съотношение CD4<sup>+</sup> : CD8<sup>+</sup>

2.2.4. Одиференциране на PLWH с имунологични характеристики на късно-представящи се (CD4<sup>+</sup> <350 кл./μL), и/или с авансирал имунен дефицит (CD4<sup>+</sup> <200 кл./μL)

2.2.5. Периодично проследявана динамика в стойностите на VL; CD4<sup>+</sup>; CD8<sup>+</sup>; CD4<sup>+</sup> : CD8<sup>+</sup>

*\*Тъй като след обстойно направения литературен обзор не се установи единен консенсус в методичните ръководства по отношение дефиниране на точни граници, измерващи възстановено и/или оптимално съотношение (CD4:CD8) при имунокомпрометирани лица, сме възприели индекс >0.8 за оптимален спрямо придружаващото състояние, а <0.4 за крайно незадоволителен. Индексът >1.0 е възприет за нормален спрямо референтните стойности не е уместно да бъде възприеман еднакво за инфектираната и неинфектирната с HIV популация.*

## **МЕТОДИ:**

### **1. Социологичен метод за набиране на информация.**

**1.1. Интервю** – разработен е допълнително приложен въпросник за набиране на данни за демографски и социални характеристики на проучваните лица. Оформени са анкетни карти и формуляр за информирано съгласие, съобразени с пациентите от таргетната и контролната групи.

**2. Документален метод** (медицински документи) за набиране на данни за здравното състояние на лицата – попълване на демографски, биометрични, лабораторни показатели, коморбидитет и рискови фактори в анкетните карти от лицата в двете изследвани групи

**3. Епидемиологичен метод** – епидемиологичен анализ

**4. Клиничен метод** – проучваните лица/пациенти са клинично изследвани (снемане на подробна анамнеза и физикален преглед)

**5. Лабораторни методи** – изследване на венозна кръв за неспецифични хематологични и биохимични показатели (пълна кръвна картина, общ холестерол, триглицериди и кръвна захар) по конвенционални лабораторни методи – за таргетната и контролната групи.

**5.1. Пълна кръвна картина (ПКК)** – чрез хематологичен анализатор MEDONIC M32, Boule. **Референтни стойности:** хемоглобин (Hgb) – м.135-180 g/L; ж. 120-160 g/L] еритроцити (Er) – м. 4.4-5.9 x 10<sup>12</sup>/L; ж. 3,7-5,3 x 10<sup>12</sup>/L; левкоцити (WBC) – 3.5-10.5 x 10<sup>9</sup>/L; тромбоцити (PLT) – 130-360 x 10<sup>9</sup>/L.

**5.2. Биохимични показатели:** биохимичен анализатор Cobas 6000, Roche. **Кръвна глюкоза (Glucose)** – чрез хексокиназен метод. **Референтни стойности:** 4.1-6,1 mmol/L. **Общ холестерол (Chol)** – чрез ензимен колориметричен метод CHOD-PAP. **Референтни стойности:** <5.2 mmol/L. **Триглицериди (3-gl)** – чрез ензимен колориметричен метод GPO-PAP. **Референтни стойности:** <2.3 mmol/L. **ASAT** – чрез метод IFCC, 37<sup>0</sup>C. **Референтни стойности:** 0-40 U/L.

**ALAT** – чрез метод IFCC, 37<sup>0</sup>C. **Референтни стойности: 0-40 U/L.** Серумен креатинин (**Creat**) – чрез метод на Jaffe – кинетичен. **Референтни стойности: м. 80-115 μmol/L; ж. 53-97 μmol/L.**  
**Кръвна урея (BUN)** – чрез уреаза/ GLDH тест. **Референтни стойности: 2.8-8.1 mmol/L.**

**6. Серологични изследвания** – извършени в Микробиологична лаборатория на УМБАЛ – Плевен:

**6.1. HBs Ag** – чрез Vidas HBs Ag Ultra (HBs) качествено ензим-свързан флуоресцентен тест (ELFA), извършван с автоматизирана mini Vidas система на Bio Merieux (Франция). Резултатът се анализира автоматично и се изразява с индекс, изчислен чрез използване на стандарт. **Референтни стойности: < 0.13**

**6.2. anti HCV** – чрез Vidas anti-HCV Ultra (HCV) качествено ензим-свързан флуоресцентен тест (ELFA), извършван с автоматизирана mini Vidas система на Bio Merieux (Франция). Резултатът се анализира автоматично и се изразява с индекс, изчислен чрез използване на стандарт. **Референтни стойности: < 1.00**

**7. Изследване на специфични имунологични показатели (CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> : CD8<sup>+</sup>) и вирусен товар (VL)** – само за таргетната група на HIV позитивните лица.

**7.1. Вирусен товар (VL)** – изследването се извършва в НРПЛ по HIV към НЦЗПБ – гр. София. Всяка кръвна проба се съпровожда от талон за лабораторно изследване съгласно приложение No 4 от Наредба No 47 от 11 декември 2009 г. за условията и реда за изследване, съобщаване и отчет на заразеност с вируса на синдрома на придобитата имунна недостатъчност, издадена от Министерството на здравеопазването, Обн. ДВ. бр. 103 от 29 декември 2009 г. и Обн. ДВ. бр. 5 от 14 Януари 2011 г. Транспортирането на кръвните проби се извършва в срок до 24 часа. Изследването се извършва чрез Real-time PCR, като мониторинг на успеха от антиретровирусната терапия и изследвания за резистентност към антиретровирусни медикаменти, чрез секвениране и генотипиране на вирусния ген.

**7.2. Имунофенотипизация на лимфоцитни субпопулации (вкл. CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>)** – изследването се извършва в Лаборатория по имунология на УМБАЛ „Д-р Г. Странски“ – ЕАД, гр. Плевен. За да се проучат лимфоцитните субпопулации, се провежда флуоцитометрия на лимфоцити от периферна кръв. Всички проби са обработени в рамките на 2-24 часа от вземането. Левкоцитите са анализирани чрез двулазерен флуоцитометър FACS Calibur cytometer (Becton Dickinson, Heidelberg, Germany) и Cell Pro Software (Becton Dickinson). **Референтни стойности: Т-хелперни лимфоцити (CD4<sup>+</sup>): 700 – 1100 кл. /μL; Т-цитотоксични / супресорни лимфоцити (CD8<sup>+</sup>): 500 – 900 кл. /μL; съотношение CD4<sup>+</sup> : CD8<sup>+</sup>: 1.0 – 1.5**

**8. Изследване на проинфламаторни биомаркери (IL-6, D-dimer, hsCRP)** чрез утвърдени лабораторни методи – за таргетната и контролната групи е извършено в **Клинична лаборатория на УМБАЛ „Д-р Г. Странски”, Плевен с тестове на Roche Diagnostics и анализатор Cobas E 411.**

**8.1. Тест на Roche за определяне на D-dimer:** Имунотурбидиметричен тест. Реактивът в теста съдържа латексови частици, обвити в антигела срещу DD. Комплексът Антиген-Антигяло, получен от добавянето към реактива на проби с DD, причинява помътняване на реакционната смес. Промяната в абсорбцията е пропорционална на концентрацията на ДД. **Референтни стойности: < 5.00 μg/mL**

**8.2. Тест на Roche за определяне на hsCRP:** Имунотурбидиметричен тест. Човешки CRP аглутиниращ с латексови частици, обвити в анти-CRP антигела. Преципитатът се определя турбидиметрично и абсорбцията е пропорционална на концентрацията на CRP. **Референтни стойности: 0.00-5.00 μg/mL**

**8.3. Тест на Roche за определяне на IL-6:** Тестът използва специфични антигела срещу IL-6, едно от които белязано с рутенийев комплекс и обвито в стрептавидин микрочастици. При наличие на антиген в пробата се образува сандвичев комплекс. На повърхността на електрод, към който се прилага напрежение, магнитно се улавят микрочастиците, а несвързаните вещества се отстраняват. Получената хемилуминисцентна емисия се измерва от фотоумножител. **Референтни стойности: 0.00-7.00 pg/mL**

## **9. Статистически методи**

Данните са въведени и обработени със статистическите пакети IBM SPSS Statistics 19.0 и MS Excel v. 2010. Използвани са следните методи на медицинската статистика:

**9.1. Определяне на относителни дялове на качествени признаци;**

**9.2. Определяне на показатели за централни тенденции при количествени променливи** – изчисляване на средни аритметични величини (average); изчисляване на мода (mode) и медиана (median) при неравномерни вариационни редове.

**9.3. Определяне на показатели за разсейване** – стандартни отклонения (sd) и доверителни интервали (CI);

**9.4. Сравняване на средни величини и качествени признаци (t-критерий).**  
Статистическа достоверност – при  $p < 0.05$ .

**9.5. Еднофакторен дисперсионен анализ при неравномерен комплекс (ANOVA).**  
Статистическа достоверност е приета при  $p < 0.05$ .

**9.6. Корелационен анализ на качествени алтернативни признаци ( $\phi$ -коэффициент – чрез модифицирана формула на коефициента на корелация на Пирсон).** При използване на  $\phi$ -коэффициент за оценка на корелация е използвана 5-степенна скала: слаба корелационна зависимост при  $\phi < 0.3$ ; умерена – при  $0.31 < \phi < 0.5$ ; значителна при  $0.51 < \phi < 0.7$ ; голяма – при  $0.71 < \phi < 0.9$ ; изключително голяма корелационна зависимост при  $\phi > 0.9$ .

**9.7. Критерий за факторно влияние (OR)** – риск от въздействие на проучвания фактор се приема при  $OR > 1.0$ , като степента на риска нараства с увеличаване на OR.

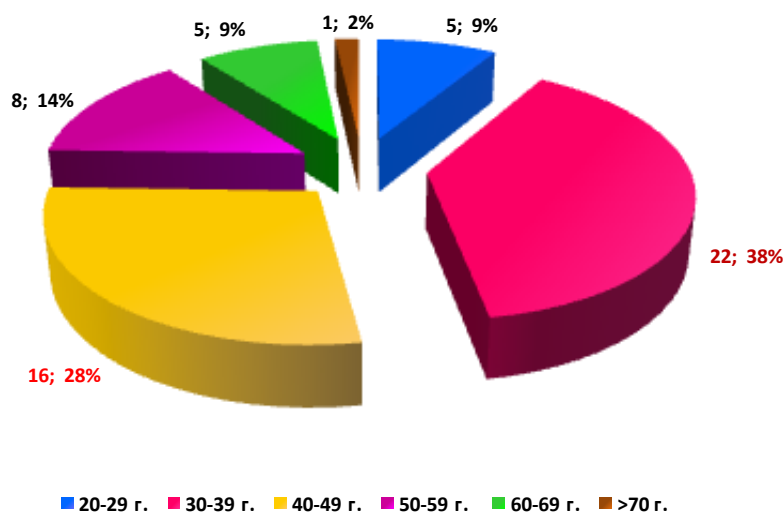
**9.8.** За онагледяване на статистическите резултати са използвани **таблицы и графики.**

## РЕЗУЛТАТИ

### Глава I. Резултати от проучвания на демографски, антропометрични, епидемиологични и клинични показатели

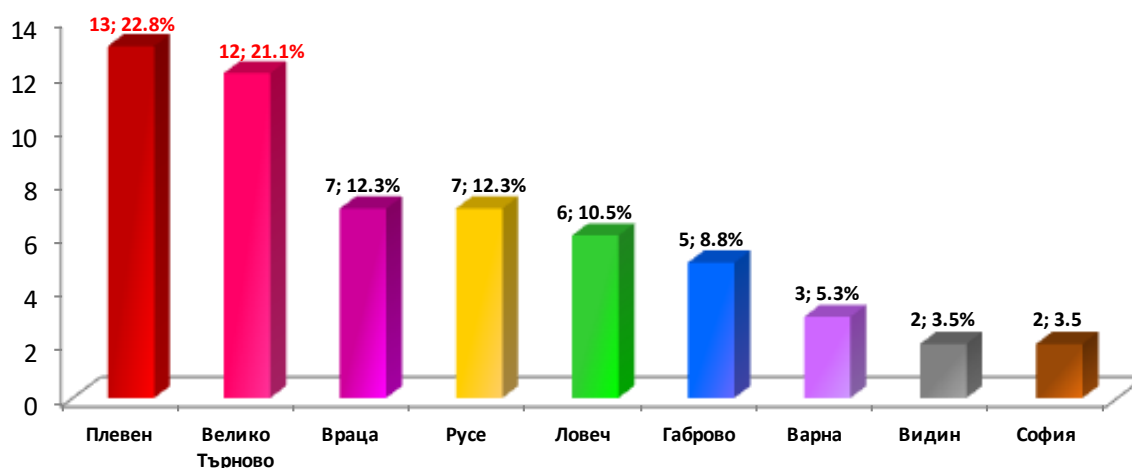
#### 1. Проучвания на демографски, антропометрични, епидемиологични, поведенчески и клинични показатели на пациенти с HIV ( $N_1=57$ )

**Демографски и антропометрични характеристики** – предимно възраст 30-39 г. (*Фиг. 1*); предимно мъжки пол ( $p<0.0005$ ); градско местоживее, средно образование; разнообразен професионален спектър; наднормен BMI (47%). Всички проучени пациенти са български граждани, като 55/57 (96.49%) са от Северна България (*Фиг. 2*).



*Фиг. 1. Възrastова структура на таргетната HIV група ( $N_1=57$ )*

Брой пациенти; %



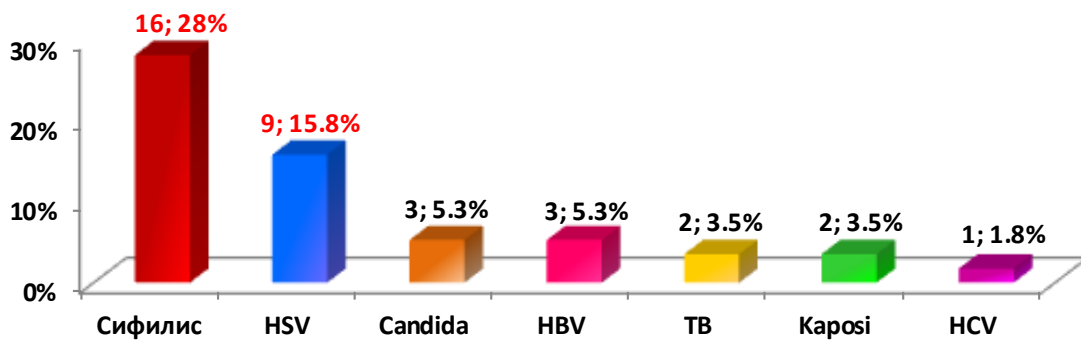
*Фиг. 2. Разпределение по местоживее в таргетната HIV група ( $N_1=57$ ) – брой и относителни дялове*

**Епидемиологични характеристики** – MSM (56.14%); пасивно открити (68.42%) ( $p<0.0005$ ); време на заразяване преди откриване – средно 3 години.

**Поведенчески характеристики** – редовни пушачи (70.18%); ежеседмична консумация на алкохол (38.60%); редовно психоактивни субстанции (10.53%).

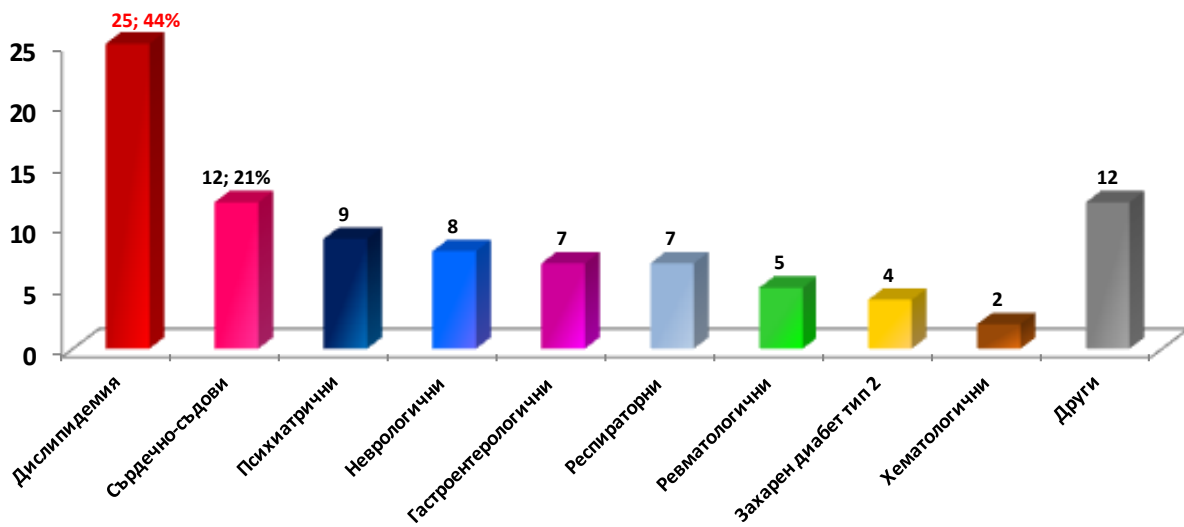
**Клинични характеристики** – коинфекции (35.09%) (*Фиг. 3*); коморбидности (73.68%) (*Фиг. 4*); мултиморбидност (26.32%); полифармация (12.28%); 19.30% – без ОПЛ; хоспитализирани през последните 2 години – 56.14%; профилактични прегледи – 42.11%; задължителни ваксини – 100%; препоръчителни ваксини – 43.86%; най-чести оплаквания – повишен стрес (59.65%), повишаване на телло (45.61%), обща слабост и умора при обичайни усилия (по 36.84%) (*Фиг. 5*).

Брой пациенти; %

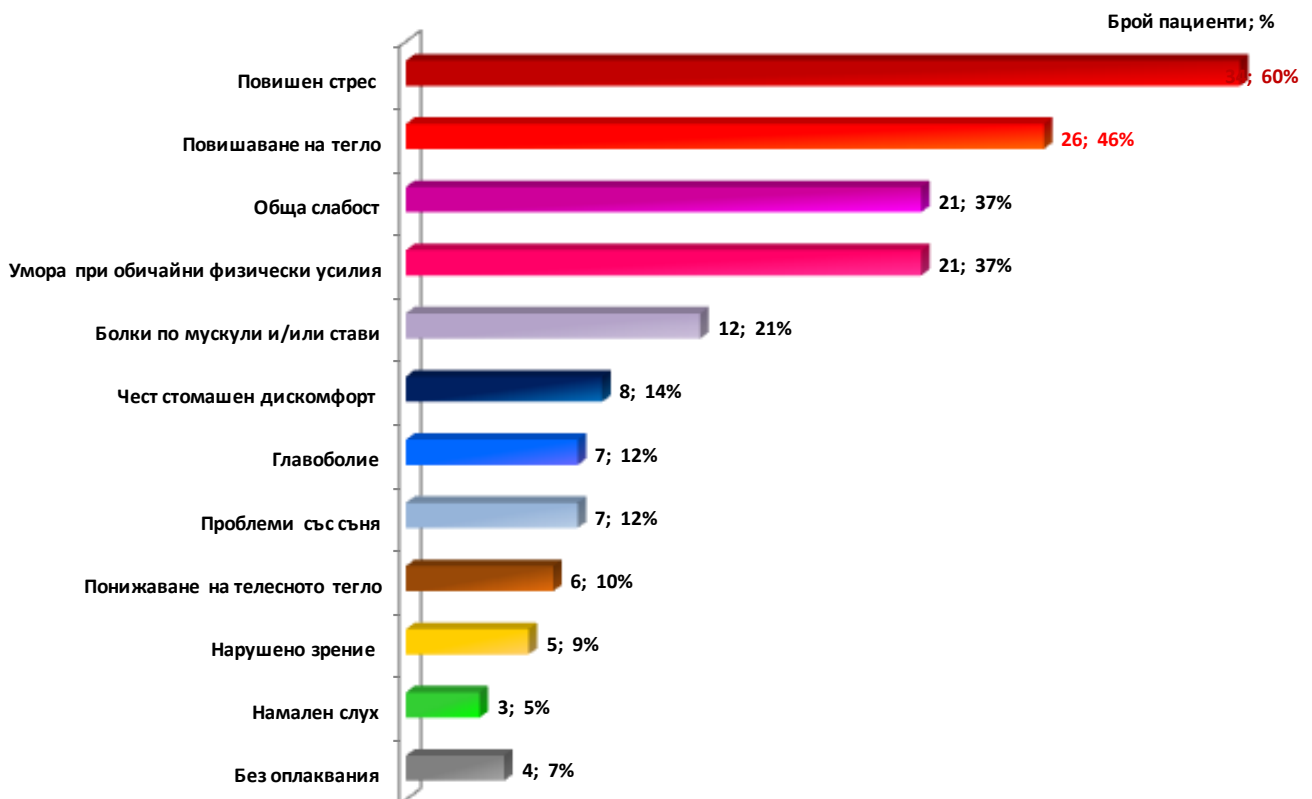


Фиг. 3. Опортюнистични и коинфекции в в таргетната HIV група (N<sub>1</sub>=57) – брой и относителни дялове

Брой пациенти



Фиг. 4. Брой на PLWH с придружаващи заболявания в таргетната HIV група (N<sub>1</sub>=57)



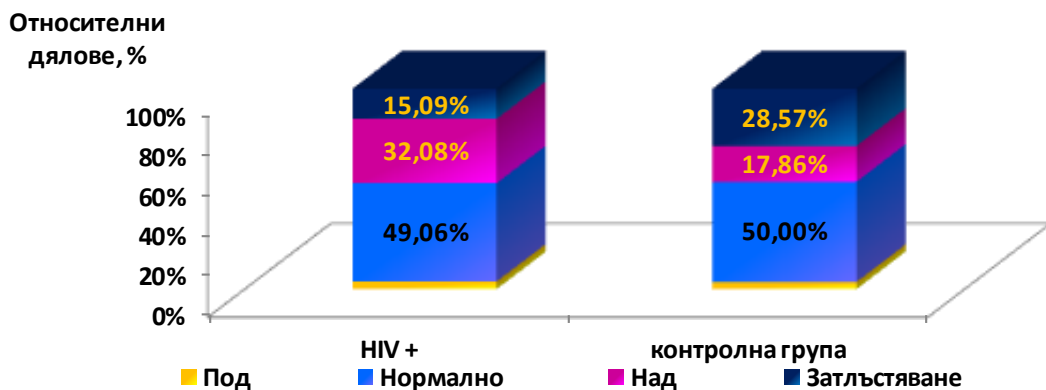
Фиг. 5. Брой и относителни дялове на пациенти в таргетната HIV група (N<sub>1</sub>=57), съобщаващи субективни оплаквания

2. Сравнително проучване на демографски, антропометрични, епидемиологични, поведенчески и клинични характеристики на пациентите с HIV инфекция ( $N_1 = 57$ ) с лицата от контролната група ( $N_2 = 28$ )

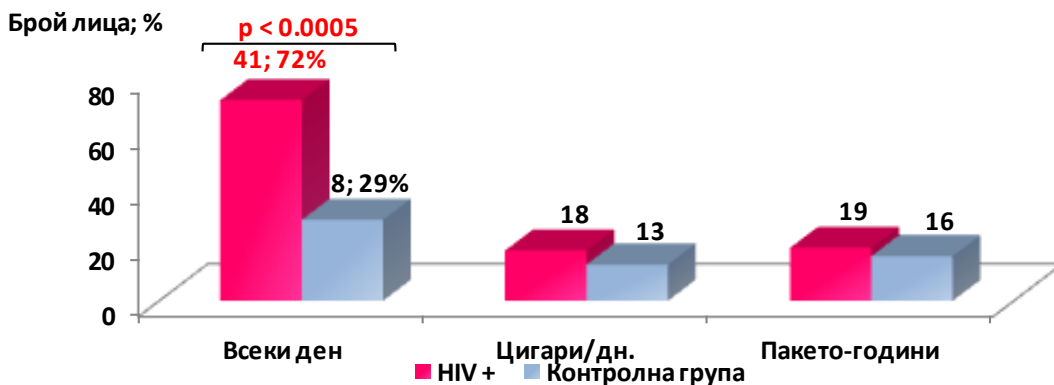
**Демографски, антропометрични характеристики** – достоверно по-възрастни в контролната група; по-висок образователен ценз на контролните лица ( $p < 0.025$ ), без значими антропометрични различия (Фиг. 6).

**Поведенчески характеристики** – повече PLWH пушачи ( $p < 0.0005$ ) (Фиг. 7).

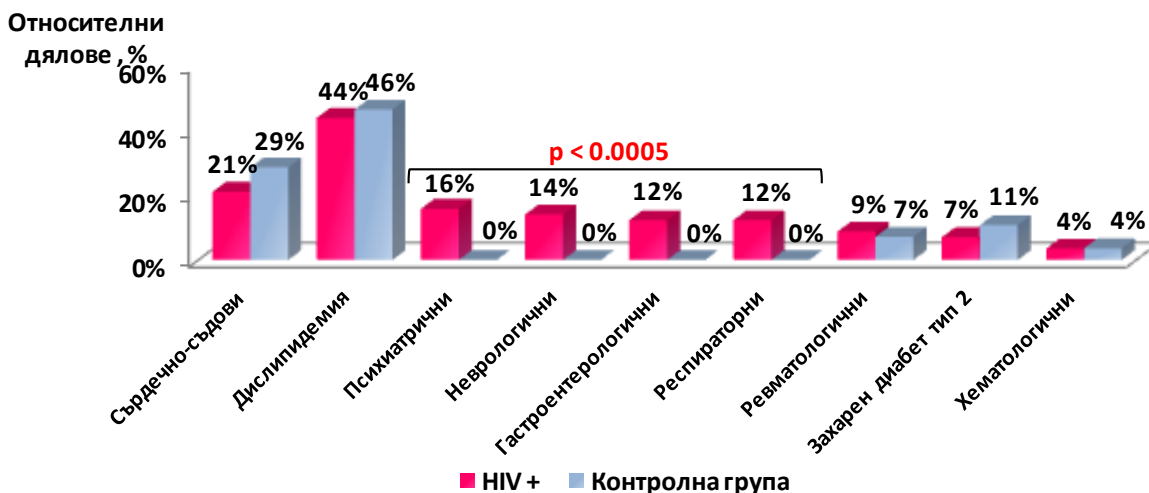
**Клинични характеристики** – без достоверни различия относно коморбидности, но психиатрични, неврологични, гастроентерологични и респираторни заболявания само в таргетната група (Фиг. 8); мултиморбидност повече при PLWH ( $p < 0.025$ ); по-чести хоспитализации в таргетната група; профилактични прегледи – по-мотивирани са лицата от контролната група и с повече препоръчителни ваксини (Фиг. 9); достоверно по-чести повишен стрес, повишаване на телло, обща слабост и умора при обичайни физически усилия при PLWH ( $p < 0.0005$ ) (Фиг. 10).



Фиг. 6. Относителни дялове на лица с различно телесно тегло в таргетната ( $N_1 = 57$ ) и контролната ( $N_2 = 28$ ) групи

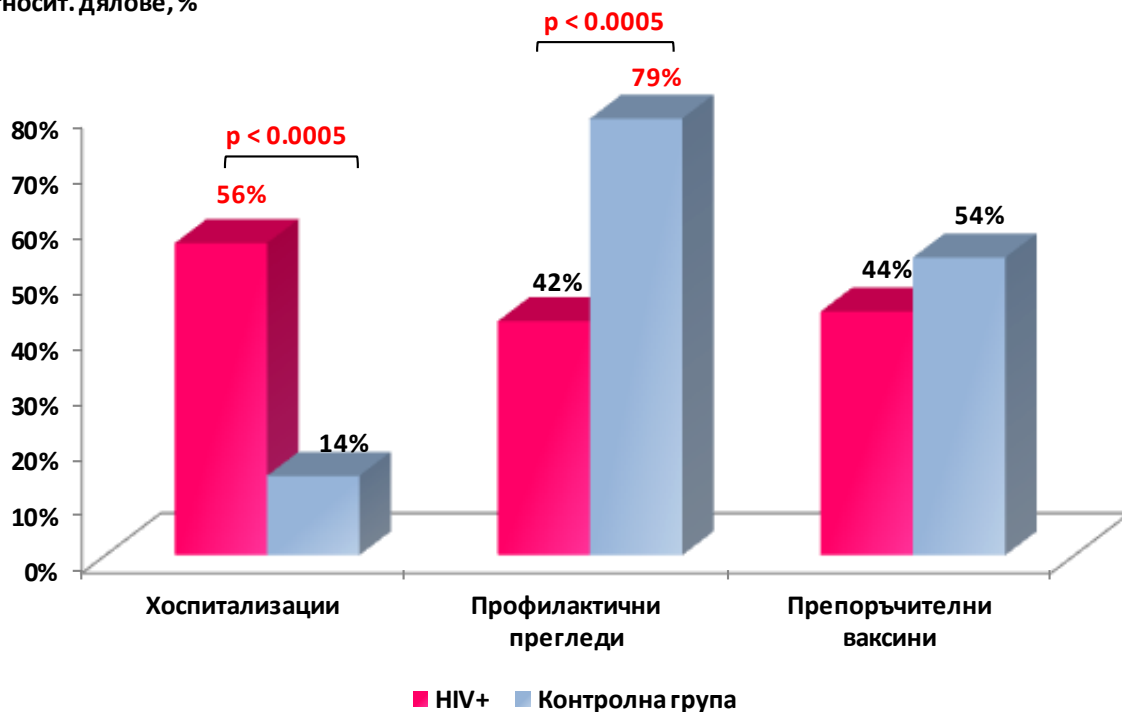


Фиг. 7. Характеристика на тютюнопушенето в таргетната ( $N_1 = 57$ ) и контролната ( $N_2 = 28$ ) групи



Фиг. 8. Относителни дялове на лица с коморбидности в таргетната ( $N_1 = 57$ ) и контролната ( $N_2 = 28$ ) групи

Относит. дялове, %



Фиг. 9. Относителни дялове на лица с хоспитализации, профилактични прегледи и ваксинации в таргетната ( $N_1 = 57$ ) и контролната ( $N_2 = 28$ ) групи



Фиг. 10. Относителни дялове на лица с различни субективни оплаквания в таргетната ( $N_1 = 57$ ) и контролната ( $N_2 = 28$ ) групи



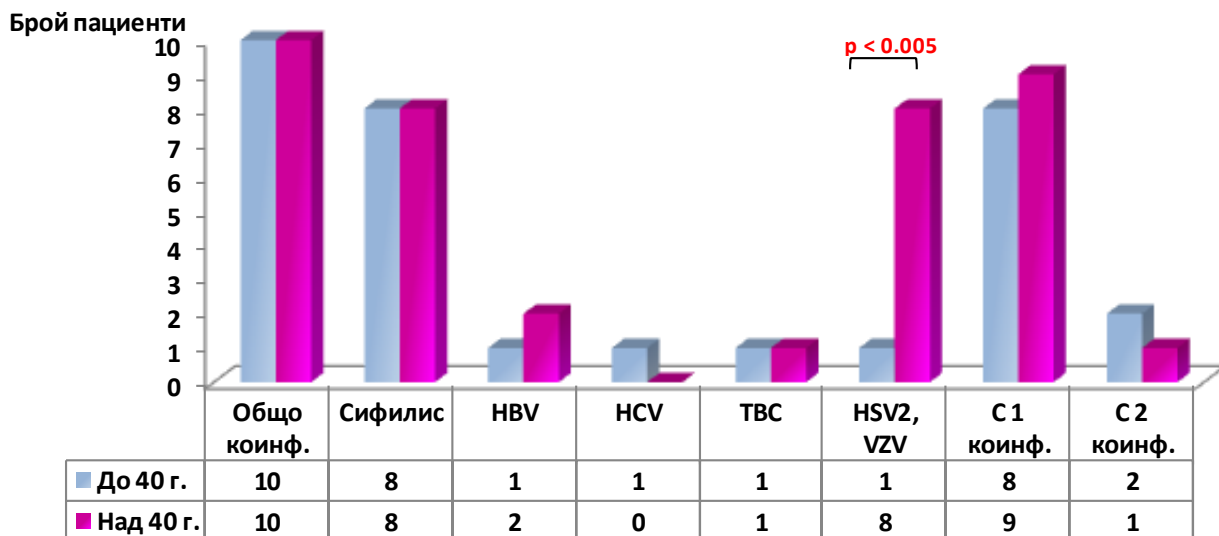
**3. Сравнително проучване на демографски, антропометрични, епидемиологични, поведенчески и клинични показатели при пациенти с HIV инфекция на възраст от 20 до 40 г. ( $n_1 = 27$ ) и над 40 години ( $n_2 = 30$ )**

**Демографски и антропометрични характеристики** – преобладаващ мъжки пол и градско местоживеење в двете възрастови групи; по-висок образователен ценз в по-младата група; без значими различия в антропометричните характеристики.

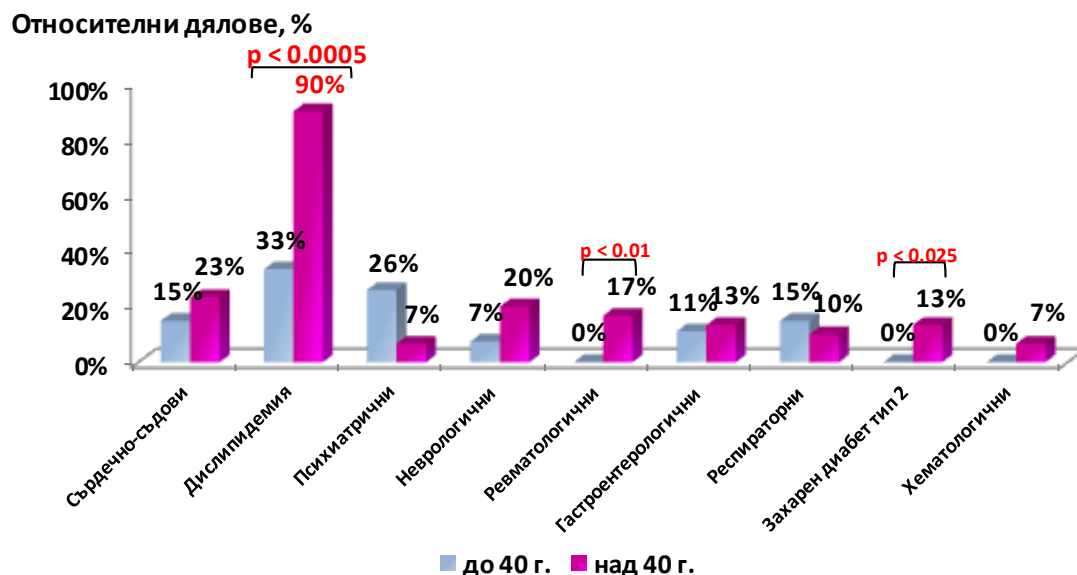
**Епидемиологични характеристики** – достоверно по-висок относителен дял при по-младите MSM при по-младите ( $p < 0.05$ ), хетеросексуални мъже – при по-възрастните ( $p < 0.025$ ); и в двете групи преобладават пасивно откритите.

**Поведенчески характеристики** – и в двете групи преобладават редовните пушачи, но без сигнификантна разлика; употреба на психоактивни вещества – само при по-младите.

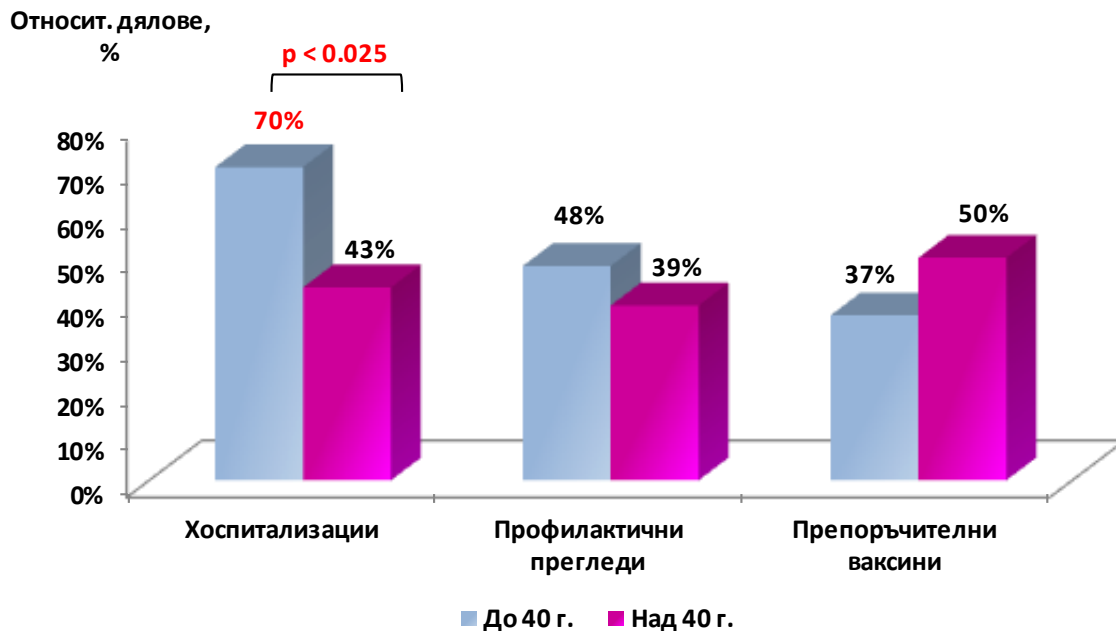
**Клинични характеристики** – без достоверни различия относно честота на коинфекции в двете групи, но нововъзникнали херпесни инфекции след повече от две години ART – само при по-младите ( $p < 0.005$ ) (*Фиг. 11*); достоверно по-често коморбидности и мултиморбидност над 40 г. възраст; дислипидемия след 2 г. ART – също в групата над 40 г. ( $p < 0.0005$ ) (*Фиг. 12*); повече хоспитализации – в същата група. Без значими различия относно профилактични прегледи и имунизации (*Фиг. 13*). Относно оплаквания – достоверно по-често повишен стрес, обща слабост и чест стомашен дискомфорт, а болки по стави и мускули, умора при обичайни усилия – при по-възрастните ( $p < 0.05$ ) (*Фиг. 14*).



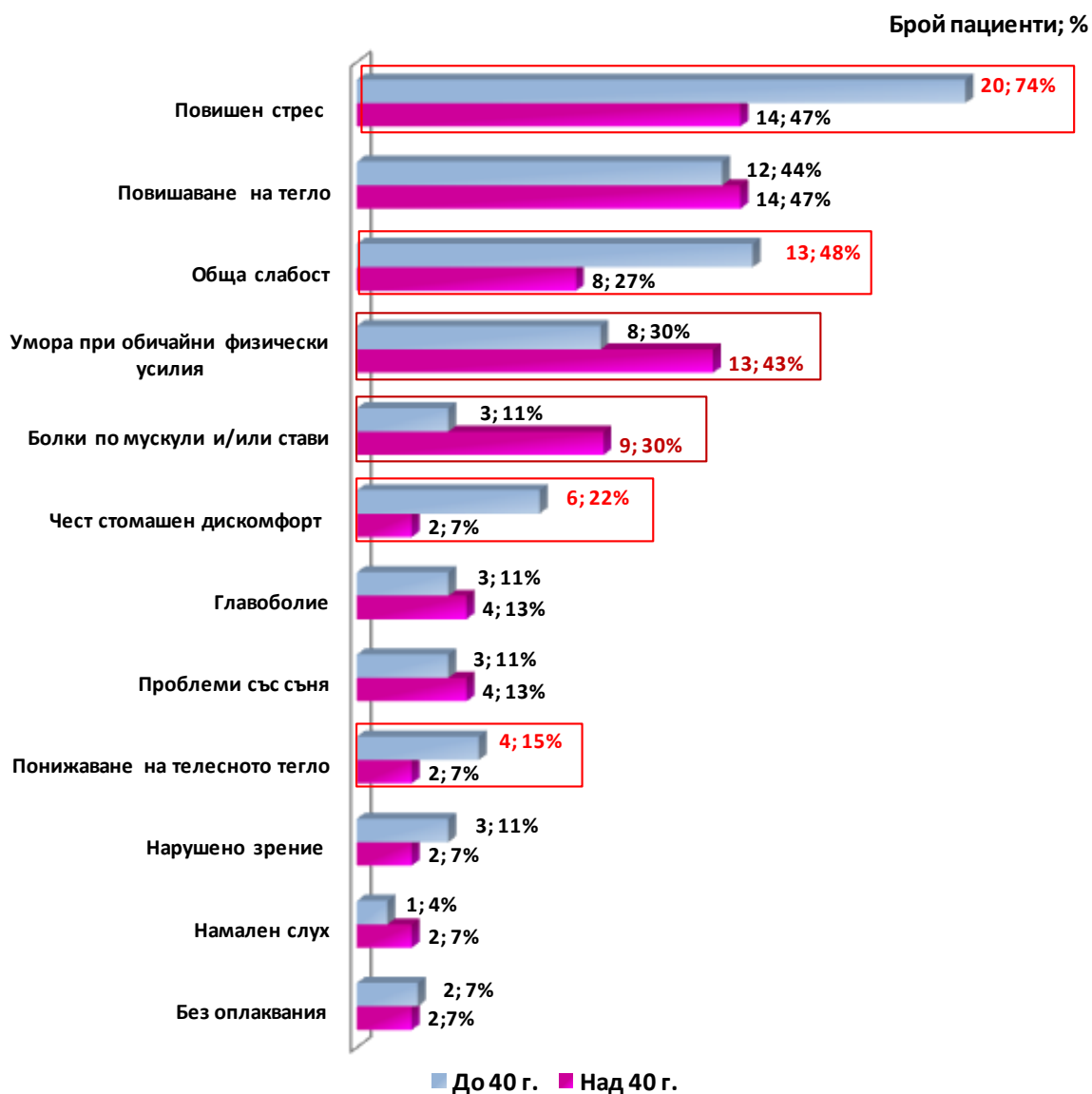
*Фиг. 11. Брой пациенти с HIV на възраст до ( $n_1 = 27$ ) и над 40 години ( $n_2 = 30$ ) с различни коинфекции*



*Фиг. 12. Относителни дялове на пациенти с HIV на възраст до ( $n_1 = 27$ ) и над 40 г. ( $n_2 = 30$ ) с различни коморбидности*



Фиг. 13. Относителни дялове на пациенти с HIV на възраст до ( $n_1 = 27$ ) и над 40 г. ( $n_2 = 30$ ) с хоспитализации, профилактични прегледи и ваксинации



Фиг. 14. Относителни дялове на пациенти с HIV на възраст до ( $n_1 = 27$ ) и над 40 години ( $n_2 = 30$ ) с различни субективни оплаквания

**4. Сравнително проучване на демографски, антропометрични, епидемиологични и клинични показатели и поведенчески характеристики при пациенти с HIV инфекция с различен начален имунологичен статус ( $CD4^+ < 200$  кл./ $\mu L$  –  $n_1 = 17$ ,  $CD4^+ < 350$  кл./ $\mu L$  –  $n_2 = 28$  и  $CD4^+ > 350$  кл./ $\mu L$  –  $n_3 = 29$ )**

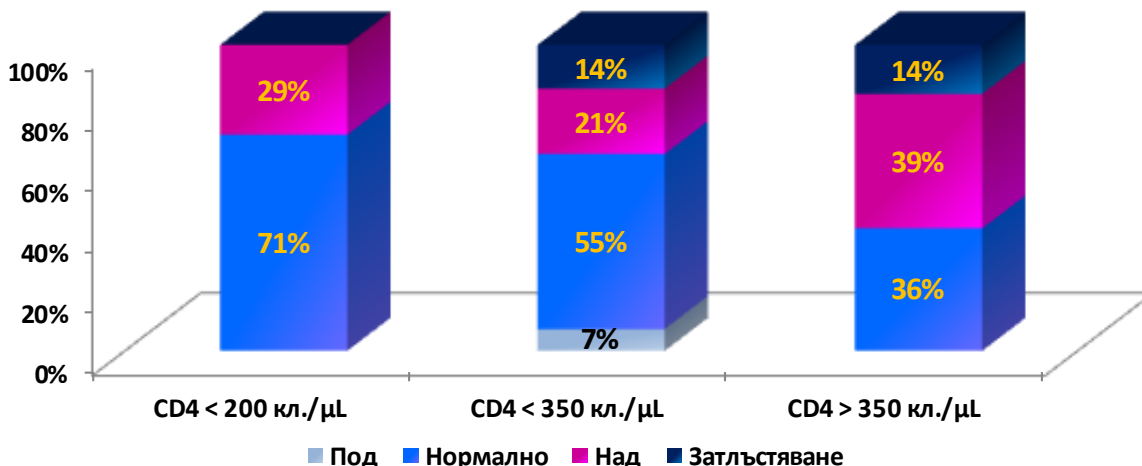
**Демографски и антропометрични характеристики** – преобладаващ мъжки пол и градско местоживееене във всички групи; достоверно по-висок BMI в групата със  $CD4^+ > 350$  кл./ $\mu L$  ( $p < 0.05$ ) (Фиг. 15).

**Епидемиологични характеристики** – и в трите групи с различен начален имунологичен статус MSM са над 50% ( $p > 0.05$ ). По-голям е относителният дял на пасивно откритите – 92.86% при пациентите със  $CD4^+ < 200$ , 75.86% при тези със  $CD4^+ < 350$  и 60.71% в групата със  $CD4^+ > 350$  кл./ $\mu L$ , съответно ( $p < 0.025$ ).

**Поведенчески характеристики** – и в трите групи преобладават редовните пушачи, без разлика в интензитета на тютюнопушенето.

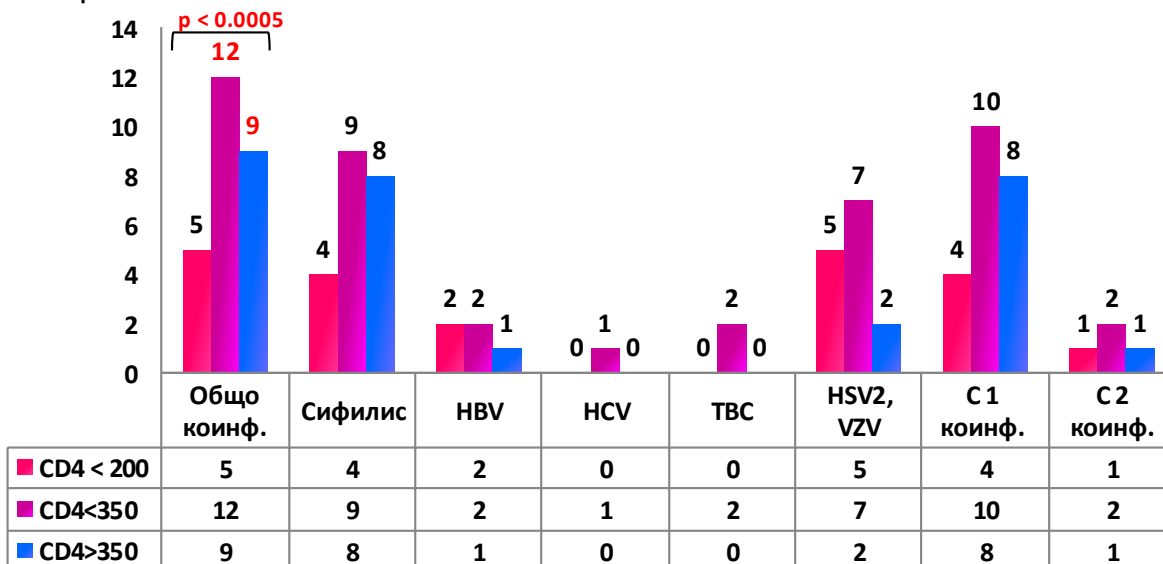
**Клинични характеристики** – без достоверни различия относно коинфекции (Фиг. 16), коморбидности (Фиг. 17); хоспитализации, профилактични прегледи и имунизации (Фиг. 18). Оплаквания – повишен стрес, повишаване на телло, умора при обичайни усилия, но без значима разлика между групите; достоверно по-често проблеми със съня при пациенти със  $CD4^+ < 350$  кл./ $\mu L$  ( $p < 0.025$ ) (Фиг. 19).

Относителни дялове, %

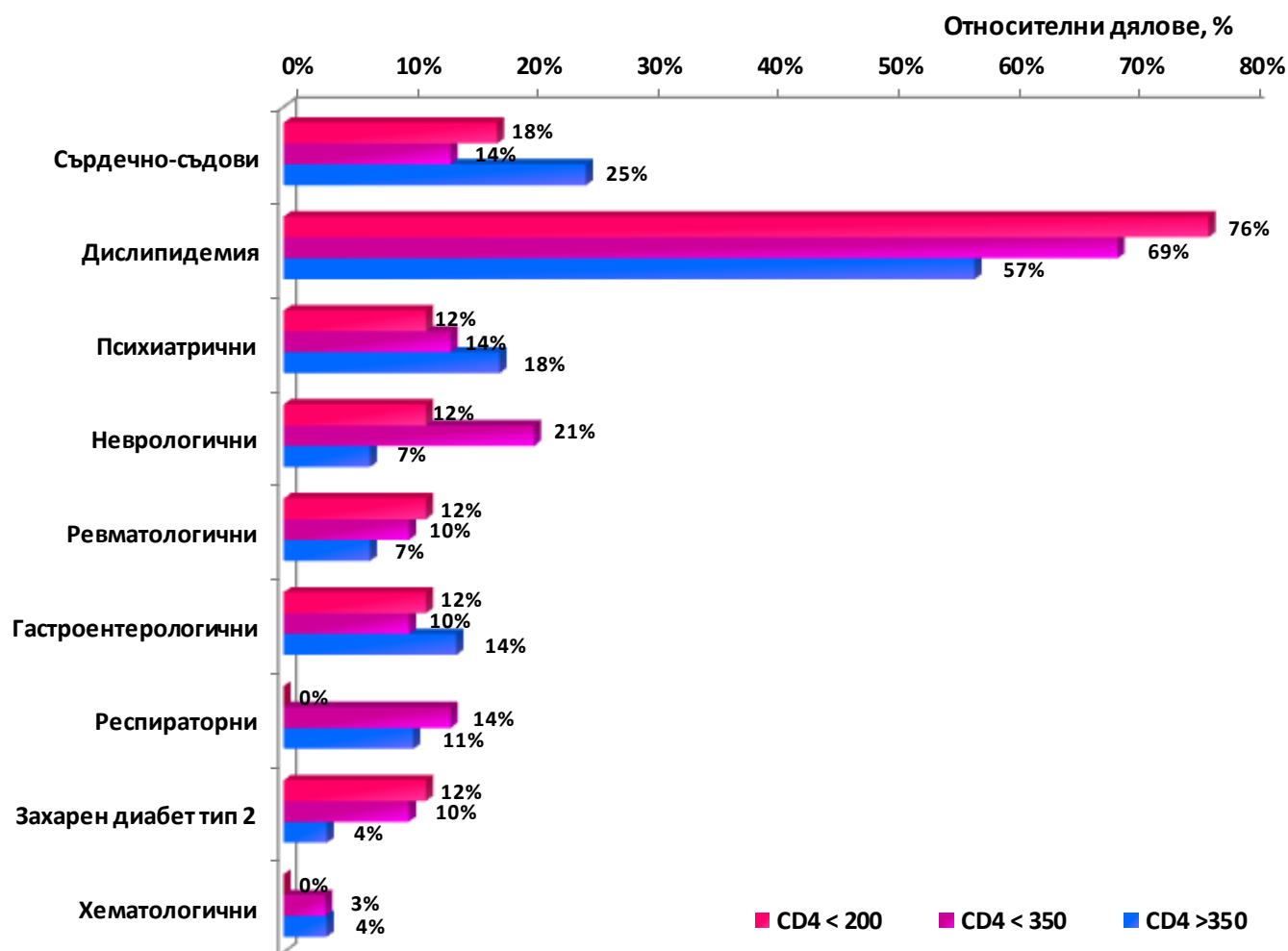


Фиг. 15. Телесно тегло при пациенти с HIV с инициален бр.  $CD4^+ < 200$  ( $n_1 = 17$ ),  $< 350$  ( $n_2 = 28$ ) и  $> 350$  кл./ $\mu L$  ( $n_3 = 29$ )

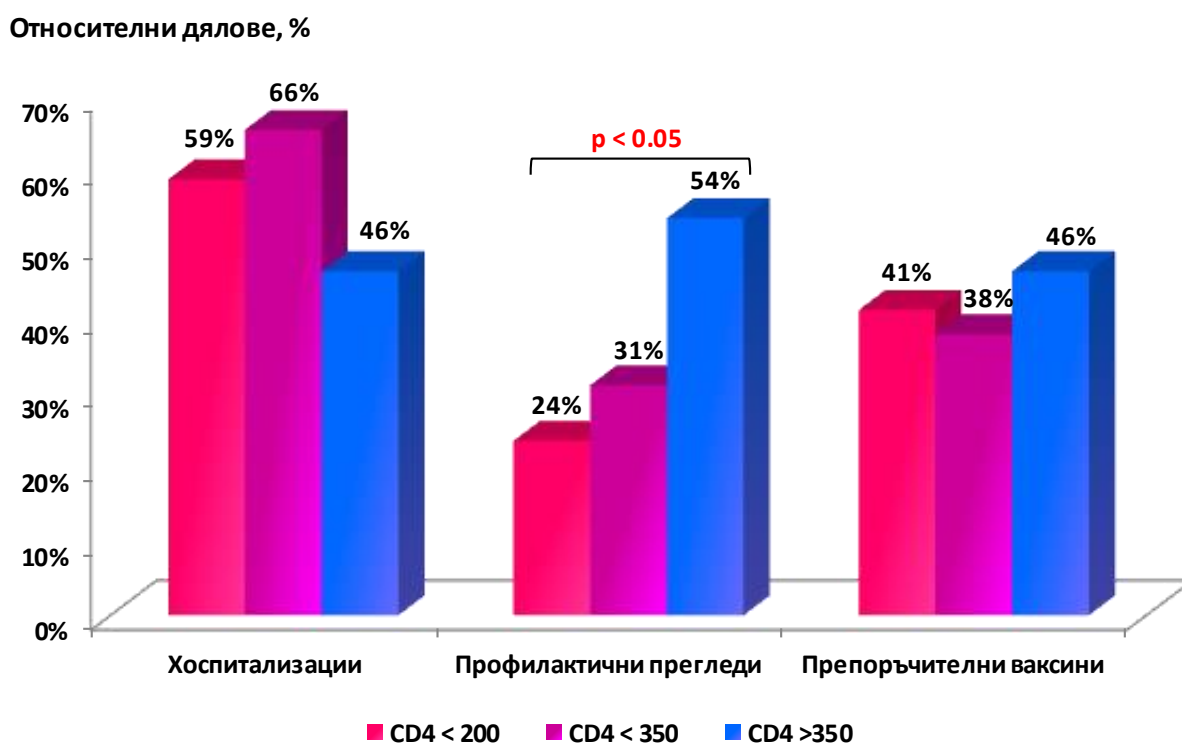
Брой пациенти



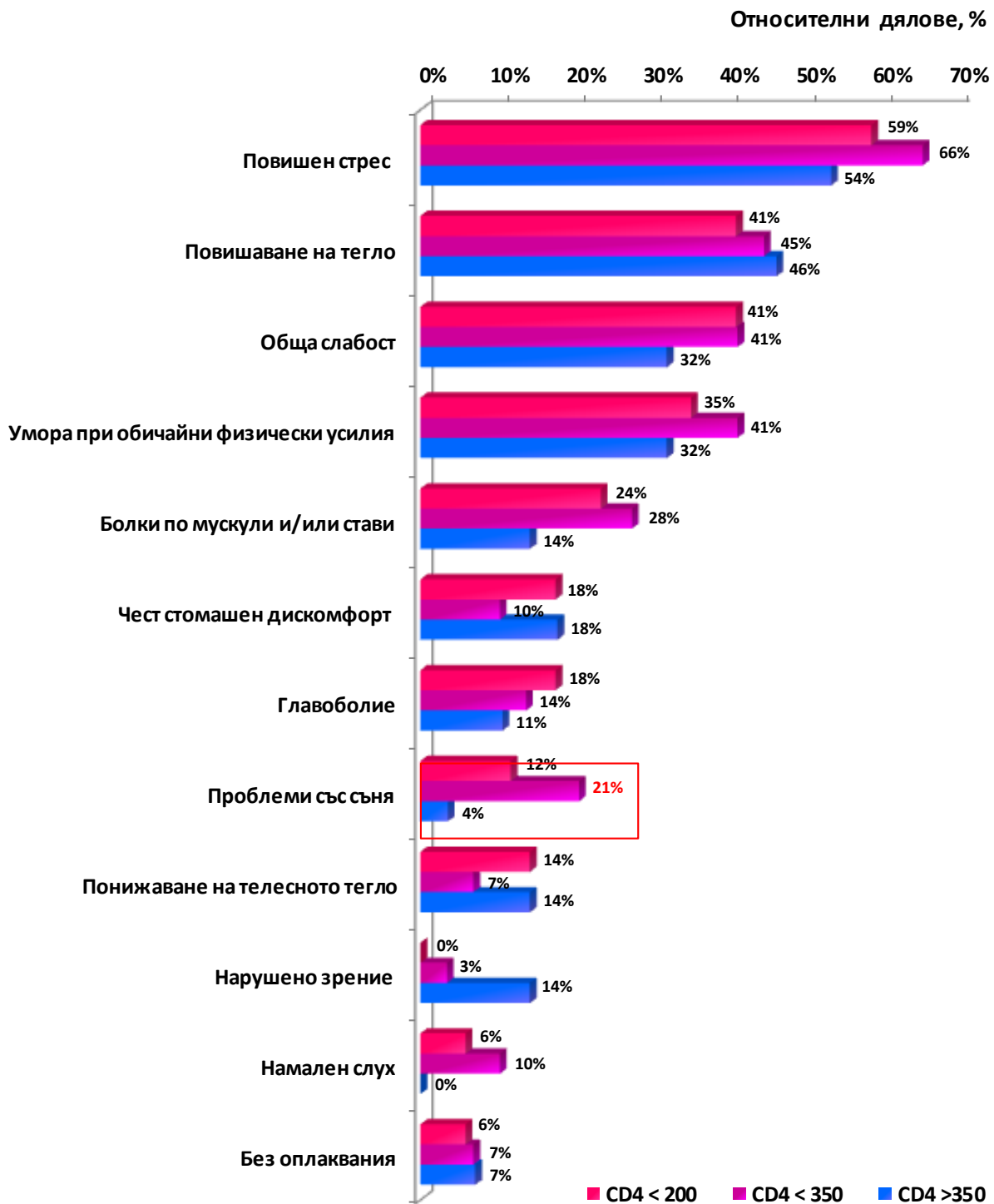
Фиг. 16. Коинфекции при пациенти с HIV с инициален брой  $CD4^+ < 200$  ( $n_1 = 17$ ),  $< 350$  ( $n_2 = 28$ ) и  $> 350$  кл./ $\mu L$  ( $n_3 = 29$ ) – брой пациенти



Фиг. 17. Коморбидности при пациенти с HIV с инициален брой  $CD4^+$  < 200 ( $n_1 = 17$ ), < 350 ( $n_2 = 28$ ) и > 350 кл./ $\mu L$  ( $n_3 = 29$ ) – брой пациенти



Фиг. 18. Хоспитализации, профилактични прегледи и ваксинации при пациенти с HIV с инициален брой  $CD4^+$  < 200 ( $n_1 = 17$ ), < 350 ( $n_2 = 28$ ) и > 350 кл./ $\mu L$  ( $n_3 = 29$ )



Фиг. 19. Оплаквания при пациенти с HIV с инициален брой  $CD4^+$  < 200 ( $n_1 = 17$ ), < 350 ( $n_2 = 28$ ) и > 350 кл./ $\mu L$  ( $n_3 = 29$ )

## Глава II. Проучвания на лабораторни показатели

### 1. Проучване на лабораторни показатели при пациенти с HIV ( $N_1 = 57$ ) (Таблица 1)

#### 1. Пълна кръвна картина

##### 1.1. Хемоглобин

При стартиране на мониторинга хемоглобинът варира от 88 до 165 g/L (средно  $137.17 \pm 18.90$ ). С нисък хемоглобин при стартирането са 22.81%. **Последните стойности на хемоглобина варират от 107 до 166 g/L (средно  $144.74 \pm 11.88$ ); с нисък хемоглобин са 14.04%.**

##### 1.2. Еритроцити

Стартовите стойности на еритроцитите варира от 3.0 до  $7.4 \times 10^{12}/L$  (средно  $4.78 \pm 0.70$ ). С ниски стартови стойности са 19.23%. **Последните стойности на еритроцитите варират от  $3.6$  до  $7.1 \times 10^{12}/L$  (средно  $4.70 \pm 0.57$ ); с нисък брой еритроцити са 22.81%.**

##### 1.3. Среден еритроцитен обем (MCV)

Стартовият MCV варира от 63 до 103 (средно  $84.94 \pm 7.40$ ). С ниски стартови стойности на MCV са 20.41%, с високи – 4.08%. **Последните стойности на MCV са от 62 до 106 (средно  $91.89 \pm 7.68$ ); с нисък MCV са 5.26%, с висок – 17.54% от пациентите.**

##### 1.4. Левкоцити

Стартовите стойности на левкоцитите са в диапазон от 2.0 до  $15.6 \times 10^9/L$  (средно  $6.03 \pm 2.68$ ). С ниски стартови стойности са 11.32%, с високи – 7.55%. **Последните стойности варират от 3.5 до 12.6 (средно  $6.98 \pm 1.76$ ); с левкоцитоза са 3.51%.**

##### 1.5. Тромбоцити

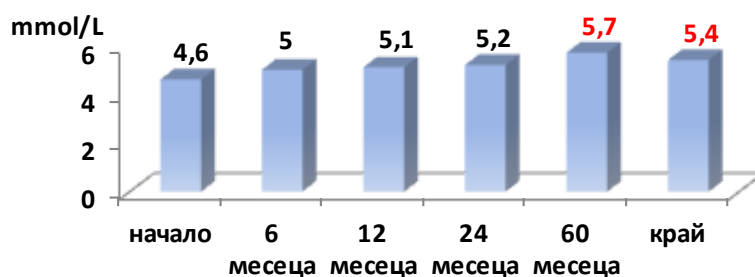
Стартовите стойности варира от 62 до  $526 \times 10^{12}/L$  (средно  $227 \pm 77$ ). С ниски стартови стойности са 3.85%, с високи – 3.85%. **Последни стойности – от 148 до  $388 \times 10^{12}/L$  (средно  $247 \pm 52$ ); няма пациенти с тромбоцитопения, с умерено повишени тромбоцити 5.26%.**

#### 2. Кръвна глюкоза

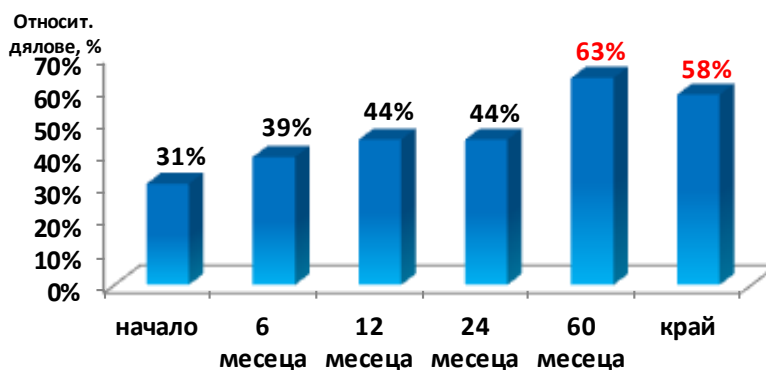
В началото кръвната глюкоза варира от 4.2 до 15.6 mmol/L (средно  $5.44 \pm 1.59$ ). С повишена кръвна глюкоза при стартирането са 7 пациенти (13.73%). **Последните стойности на кръвната глюкоза варират от 1.2 до 8.8 mmol/L (средно  $5.38 \pm 1.14$ ); 1 пациент е с ниска кръвна глюкоза (1.96%), а 7 са с повишена (13.73%).**

#### 3. Общ холестерол

Стартовите стойности варира от 2.2 до 7.7 mmol/L (средно  $4.62 \pm 1.21$ ). С висок начален холестерол са 16 пациенти (30.77%). **В края общият холестерол варира от 2.4 до 8.8 mmol/L (средно  $5.36 \pm 1.19$ ) (Фиг. 20); 33 пациенти са с повишен холестерол (57.89%) (Фиг. 21).**



Фиг. 20. Средни стойности (mmol/L) на холестерол при пациенти с HIV ( $N_1 = 57$ , таргетна група)



Фиг. 21. Относителни дялове на пациенти с HIV ( $N_1 = 57$ , таргетна група) с повишен холестерол

#### 4. Триглицериди

Стартовите стойности на триглицеридите варират от 0.5 до 4.7 mmol/L (средно  $1.54 \pm 1.01$ ). С високи триглицериди в началото са 17.31%. **Последни стойности – от 0.23 до 6.0 mmol/L (средно  $1.68 \pm 1.21$ ); с повишени триглицериди – 15.79%.**

#### 5. ASAT

В началото ASAT варира от 12 до 199 IU/L (средно  $35.8 \pm 35.7$ ). С високи стойности при стартирането са 18.00%. **Последните стойности варират от 10 до 97 IU/L (средно  $24.7 \pm 13.6$ ); с повишени стойности на ASAT са 7.02%.**

#### 6. ALAT

Стартовите стойности варират от 7 до 308 IU/L (средно  $43.5 \pm 33.4$ ). С високи стойности на ALAT при стартирането са 26.92%. **Последните стойности са от 5 до 65 IU/L (средно  $23.6 \pm 14.5$ ); с повишени стойности на ALAT са 14.04%.**

#### 7. Серумен креатинин

В началото креатининът варира от 33 до 105  $\mu\text{mol/L}$  (средно  $75.4 \pm 14.6$ ). С повишен стартов креатинин са 5.77%. **Последните стойности варират от 54 до 121  $\mu\text{mol/L}$  (средно  $83.7 \pm 14.6$ ); с повишен креатинин при 1.75% от пациентите.**

#### 8. Кръвна урея

Уреята в началото е от 2.2 до 8.4 mmol/L (средно  $4.65 \pm 1.34$ ). Няма пациенти с повишена урея при стартирането. **Последните стойности варират от 2.1 до 8.9 mmol/L (средно  $5.02 \pm 1.38$ ); с повишена урея са 3.51%.**

Таблица 1. Лабораторни показатели при пациенти с HIV ( $N_1 = 57$ , таргетна група) в началото и в края на проучването

	Начало mean $\pm$ sd min-max	95% CI	Край mean $\pm$ sd min-max	95% CI	p
Hg	137 $\pm$ 19 88 - 165	132 - 142	145 $\pm$ 12 107 - 166	142 - 148	<0.01
Er	4.78 $\pm$ 0.70 3 - 7.4	4.59 - 4.98	4.70 $\pm$ 0.57 3.6 - 7.1	4.55 - 4.85	>0.05
MCV	85 $\pm$ 7.4 63 - 103	82.8 - 87.1	92 $\pm$ 7.7 62 - 106	89.8 - 93.9	<0.0005
WBC	6.0 $\pm$ 2.7 2 - 15.6	5.3 - 6.8	7.0 $\pm$ 1.8 3.5 - 12.6	6.5 - 7.4	<0.025
PLT	227 $\pm$ 77 62 - 526	206 - 249	247 $\pm$ 52 148 - 388	233 - 261	>0.05
glucose	5.4 $\pm$ 1.6 4.2 - 15.6	4.99 - 5.9	5.4 $\pm$ 1.1 1.2 - 8.8	5.1 - 5.7	>0.05
Chol	4.6 $\pm$ 1.2 2.2 - 7.7	4.3 - 4.96	5.4 $\pm$ 1.2 2.4 - 8.8	5.0 - 5.7	<0.0025
3-gl	1.5 $\pm$ 1.0 0.5 - 4.7	1.3 - 1.8	1.7 $\pm$ 1.2 0.2 - 6.0	1.4 - 2.0	>0.05
ASAT	36 $\pm$ 35 12 - 199	26 - 46	25 $\pm$ 14 10 - 97	21 - 28	<0.025
ALAT	44 $\pm$ 33 7 - 308	29 - 59	24 $\pm$ 15 5 - 65	20 - 28	<0.01
Creat	75 $\pm$ 15 33 - 105	71 - 80	84 $\pm$ 15 54 - 121	80 - 86	<0.0025
BUN	4.7 $\pm$ 1.3 2.2 - 8.4	4.3 - 5.1	5.0 $\pm$ 1.4 2.1 - 8.9	4.5 - 5.4	>0.05

## 2. Сравнително проучване на лабораторни показатели при пациентите с HIV инфекция ( $N_1 = 57$ ) с тези от контролната група ( $N_2 = 28$ )

**Пълна кръвна картина** – без значима разлика в средните стойности на хемоглобина в двете групи и в относителните дялове на лица с нисък показател; **еритроцити** – достоверно пониски стойности в таргетната група ( $p < 0.01$ ); **MCV** – достоверно по-висок в таргетната група ( $p < 0.005$ ); **WBC** – без достоверни различия в средните стойности и относителните дялове на лица с абнормен показател; **PLT** – в референтен диапазон и без значима разлика в двете групи.

**Кръвна глюкоза** – в референтен диапазон и без значима разлика в относителните дялове на лицата с абнормни показатели в групите.

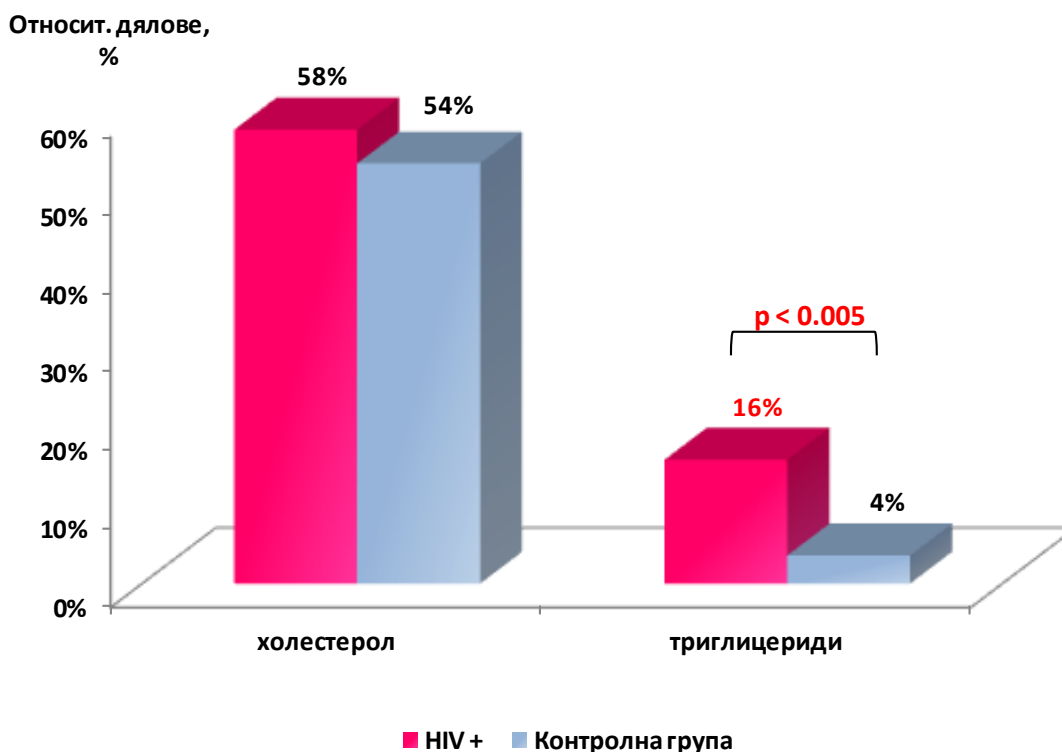
**Общ холестерол** – средно  $5.36 \pm 1.19$  mmol/L в таргетната група и средно  $5.34 \pm 0.96$  mmol/L в контролната, с относителни дялове на лицата с повишен холестерол – 57.89% в таргетната група и 53.57% в контролната ( $p > 0.05$ ) (**Фиг. 22**).

**Триглицериди** – без достоверна разлика между таргетната ( $1.68 \pm 1.21$  mmol/L) и контролната група ( $1.34 \pm 1.04$  mmol/L) ( $p > 0.05$ ), но относителният дял на пациенти с повишени триглицериди е по-висок в таргетната група (15.79% срещу 3.57%, съответно) ( $p < 0.005$ ) (**Фиг. 22**).

**ASAT** – вариране на серумните нива на ензима в референтен диапазон в двете групи, но достоверно по-високи средни стойности при PLWH; без значима разлика в относителните дялове на лица с повишен ензим в двете групи.

**ALAT** – характеристика, идентична с тази на ASAT.

**Креатинин** – достоверно по-висока средна стойност в таргетната група ( $p < 0.025$ ), но към горната граница на референтния диапазон.



**Фиг. 22.** Относителни дялове на PLWH с повишен холестерол и триглицериди в таргетната HIV ( $N_1=57$ ) и контролна група ( $N_2=28$ )



**3. Сравнително проучване на лабораторни показатели при пациенти с HIV инфекция на възраст от 20 до 40 г. ( $n_1 = 27$ ) и над 40 години ( $n_2 = 30$ ) (Таблица 2)**

**Пълна кръвна картина** – без значима разлика в средните стойности на хемоглобина в двете групи и в относителните дялове на лица с абнормен показател; без достоверна разлика в динамиката на показателя в двете групи; **еритроцити, MCV, WBC и PLT** – идентични отношения между двете групи както при хемоглобина.

**Кръвна глюкоза** – в динамика без достоверно повишаване в средните стойности в двете групи, но значимо по-отчетливо в групата над 40 г. ( $p < 0.005$ ).

**Общ холестерол** – отчетлива динамика към повишаване на средната стойност в края на проучването в сравнение с началото (достоверно по-висока в групата над 40 г.) ( $p < 0.001$ ) (Фиг. 23) и значимо по-висок относителен дял с повишен показател в същата група ( $p < 0.0005$ ) (Фиг. 24).

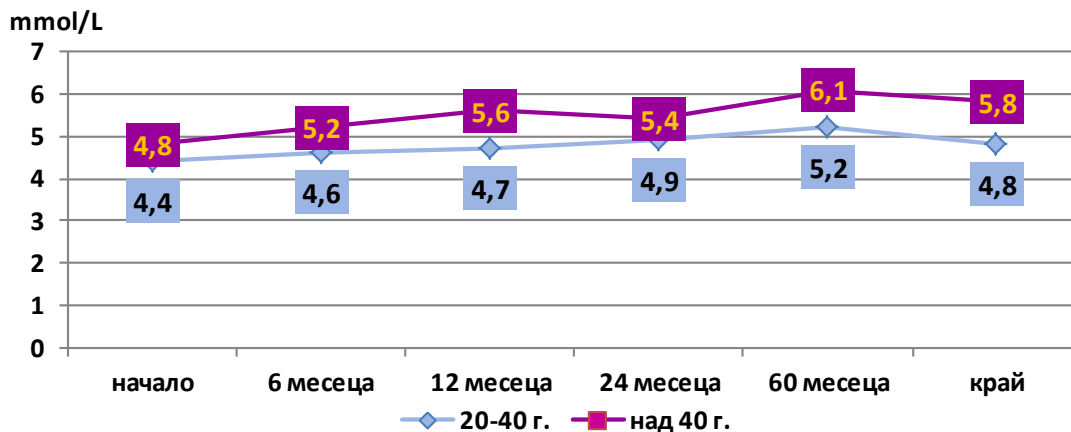
**Триглицериди** – в референтен диапазон, с транзиторно по-високи средни стойности в групата над 40 г., достоверно по-висок относителен дял с повишени триглицериди в края при PLWH над 40 г. (Фиг. 25).

**ASAT** – вариране на серумните нива на ензима в референтен диапазон в двете групи, без значими разлики в средните стойности и в относителните дялове на лица с повишен ензим между двете групи.

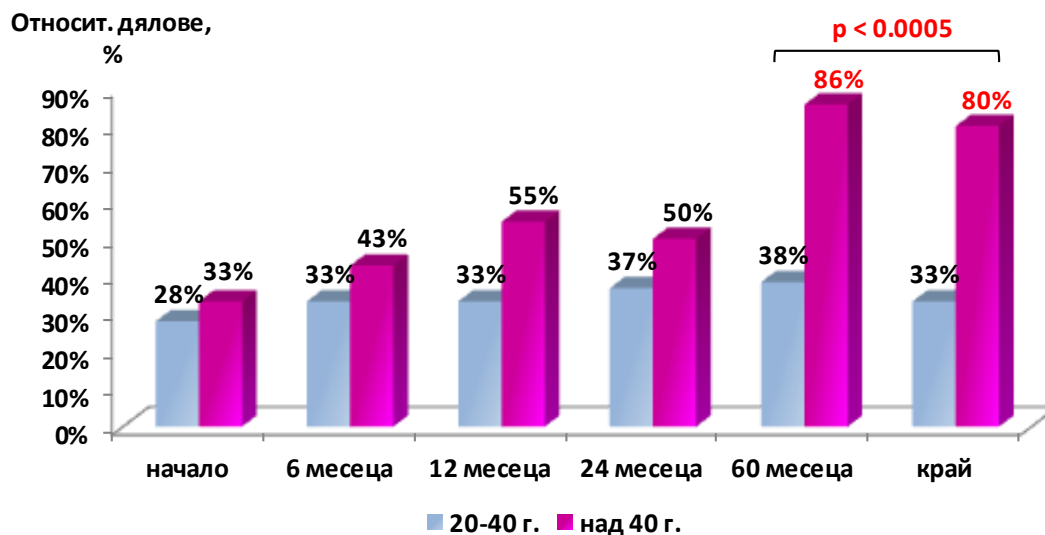
**ALAT** – достоверно транзиторно по-високи средни стойности в групата над 40 г. ( $p < 0.025$ ), но без значима разлика в относителните дялове на лица с повишен ензим между двете групи.

**Креатинин** – без значима разлика в средните стойности между двете групи.

**Кръвна урея** – транзиторно по-високи средни стойности на 6-я и на 60-я месец от началото в групата над 40 г.

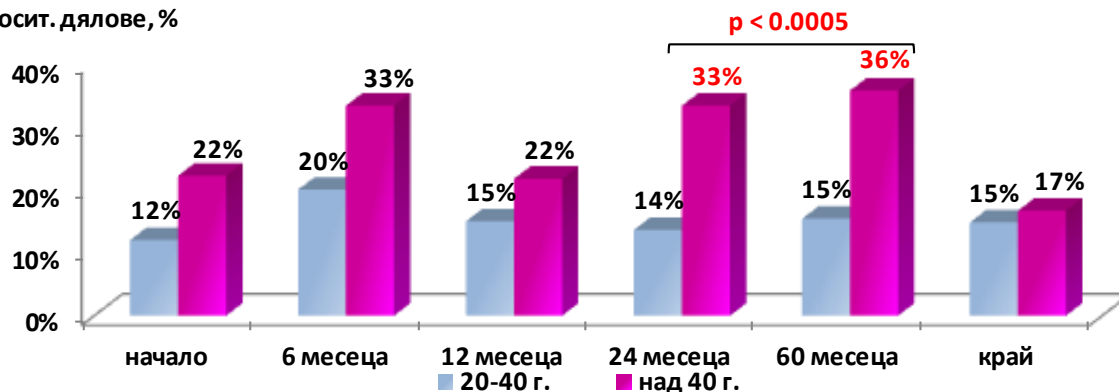


Фиг. 23. Динамика на средните стойности (mmol/L) на холестерол при PLWH до ( $n_1 = 27$ ) и над 40 г. ( $n_2 = 30$ )



Фиг. 24. Динамика на относителните дялове на PLWH на възраст от 20 до 40 г. ( $n_1 = 27$ ) и над 40 години ( $n_2 = 30$ ) с повишен холестерол

Относит. дялове, %



Фиг. 25. Динамика на относителните дялове на PLWH на възраст от 20 до 40г. ( $n_1 = 27$ ) и над 40 години ( $n_2 = 30$ ) с повишени триглицериди

Таблица 2. Динамика на лабораторни показатели при пациенти с HIV на възраст 20-40 г. и над 40 г.

	Срок		Начало mean $\pm$ sd min-max	95% CI	Край mean $\pm$ sd min-max	95% CI	p
	Възраст						
Hg	20-40 г.		135 $\pm$ 21 88 - 165	127 - 144	144 $\pm$ 10.7 114 - 161	140 - 149	<0.005
	>40 г.		139 $\pm$ 16.9 92 - 159	132 - 145	145 $\pm$ 13 107 - 166	140 - 150	>0.05
Er	20-40 г.		4.8 $\pm$ 0.9 3 - 7.4	4.5 - 5.2	4.7 $\pm$ 0.6 3.7 - 7.1	4.5 - 5.0	>0.05
	>40 г.		4.7 $\pm$ 0.4 3.6 - 5.4	4.6 - 4.9	4.7 $\pm$ 0.5 3.6 - 5.9	4.5 - 4.8	>0.05
MCV	20-40 г.		84 $\pm$ 8.8 63 - 103	80 - 88	91 $\pm$ 9 62 - 104	88 - 95	<0.005
	>40 г.		86 $\pm$ 5.9 63 - 94	83 - 88	93 $\pm$ 6.2 67 - 106	90 - 95	<0.0005
WBC	20-40 г.		6.4 $\pm$ 2.9 2 - 15.6	5.2 - 7.6	7.0 $\pm$ 1.8 3.5 - 12.6	6.3 - 7.8	<0.025
	>40 г.		5.7 $\pm$ 2.5 2.2 - 12.2	4.7 - 6.7	6.9 $\pm$ 1.7 4.5 - 11.1	6.3 - 7.5	<0.025
PLT	20-40 г.		228 $\pm$ 84 62 - 526	194 - 263	238 $\pm$ 46 148 - 341	220 - 257	>0.05
	>40 г.		226 $\pm$ 70 82 - 401	199 - 254	255 $\pm$ 56 166 - 388	206 - 248	>0.05
glucose	20-40 г.		5.1 $\pm$ 0.5 4.4 - 6.4	4.9 - 5.3	4.9 $\pm$ 1.0 1.2 - 6.2	4.5 - 5.3	>0.05
	>40 г.		5.7 $\pm$ 2.1 4.2 - 15.6	4.9 - 6.6	5.8 $\pm$ 1.1 4.1 - 8.8	5.4 - 6.2	>0.05
Chol	20-40 г.		4.4 $\pm$ 1.3 2.2 - 7.7	3.9 - 5.0	4.8 $\pm$ 1.2 2.4 - 8.8	4.4 - 5.3	>0.05
	>40 г.		4.8 $\pm$ 1.1 2.6 - 6.8	4.4 - 5.2	5.8 $\pm$ 1.0 3.2 - 7.9	5.5 - 6.2	<0.0005
3-gl	20-40 г.		1.3 $\pm$ 0.9 0.5 - 4.7	0.9 - 1.7	1.5 $\pm$ 1.1 0.2 - 5.5	1.0 - 1.5	>0.05
	>40 г.		1.7 $\pm$ 1.1 0.7 - 4.3	1.3 - 2.2	1.9 $\pm$ 1.3 0.6 - 6.0	1.4 - 2.4	>0.05
ASAT	20-40 г.		36 $\pm$ 35 13 - 153	21 - 52	24 $\pm$ 8.4 13 - 44	21 - 27	>0.05
	>40 г.		35 $\pm$ 36.1 12 - 199	21 - 50	25 $\pm$ 17.1 10 - 97	19 - 32	>0.05
ALAT	20-40 г.		38 $\pm$ 39 7 - 176	22 - 55	22 $\pm$ 12 5 - 53	17 - 27	<0.05
	>40 г.		48 $\pm$ 64 10 - 308	23 - 74	25 $\pm$ 16 7 - 65	19 - 31	<0.05
Creat	20-40 г.		74 $\pm$ 16 33 - 105	68 - 81	82 $\pm$ 14 54 - 113	76 - 87	<0.05
	>40 г.		76 $\pm$ 13 49 - 102	71 - 82	86 $\pm$ 15 58 - 121	80 - 91	<0.01
BUN	20-40 г.		4.4 $\pm$ 1.3 7 - 176	3.8 - 5.0	5.1 $\pm$ 1.5 5 - 53	4.5 - 5.7	>0.05
	>40 г.		4.9 $\pm$ 1.3 2.3 - 8.4	4.3 - 5.4	5.0 $\pm$ 1.2 3.2 - 7.6	4.5 - 5.4	>0.05

**4. Сравнително проучване на лабораторни показатели при пациенти с HIV инфекция с различен начален имунологичен статус ( $CD4^+ < 200$  кл./ $\mu L$  –  $n_1 = 17$ ,  $CD4^+ < 350$  кл./ $\mu L$  –  $n_2 = 28$  и  $CD4^+ > 350$  кл./ $\mu L$  –  $n_3 = 29$ ) (Таблица 3)**

**Пълна кръвна картина** – достоверно покачване в края на средната стойност на хемоглобин, MCV, WBC и PLT при PLWH със  $CD4^+ < 350$  кл./ $\mu L$  ( $p < 0.05$ ), на MCV – в групите; достоверно покачване в динамика на средните стойности в групите ( $p < 0.0005$ ); еритроцити и PLT – без достоверна разлика в средните стойности между групите и в динамиката на показателите.

**Кръвна глюкоза** – без значима разлика в средните стойности и без значима динамика на показателя в групите.

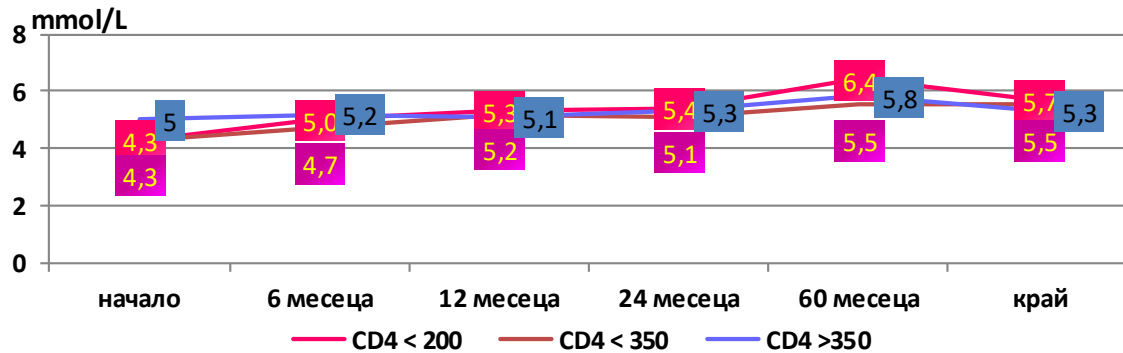
**Общ холестерол** – достоверно по-високи средни стойности в групите със  $CD4^+ < 200$  и  $< 350$  кл./ $\mu L$ ; отчетлива динамика към повишаване на средната стойност в края на проучването в сравнение с началото (Фиг. 26) и повишаване на относителния дял с повишен показател в същите групи ( $p < 0.025$ ) (Фиг. 27).

**Триглицериди** – в референтен диапазон, без значима динамика в средните стойности и относителните дялове на пациенти с повишен показател в групите.

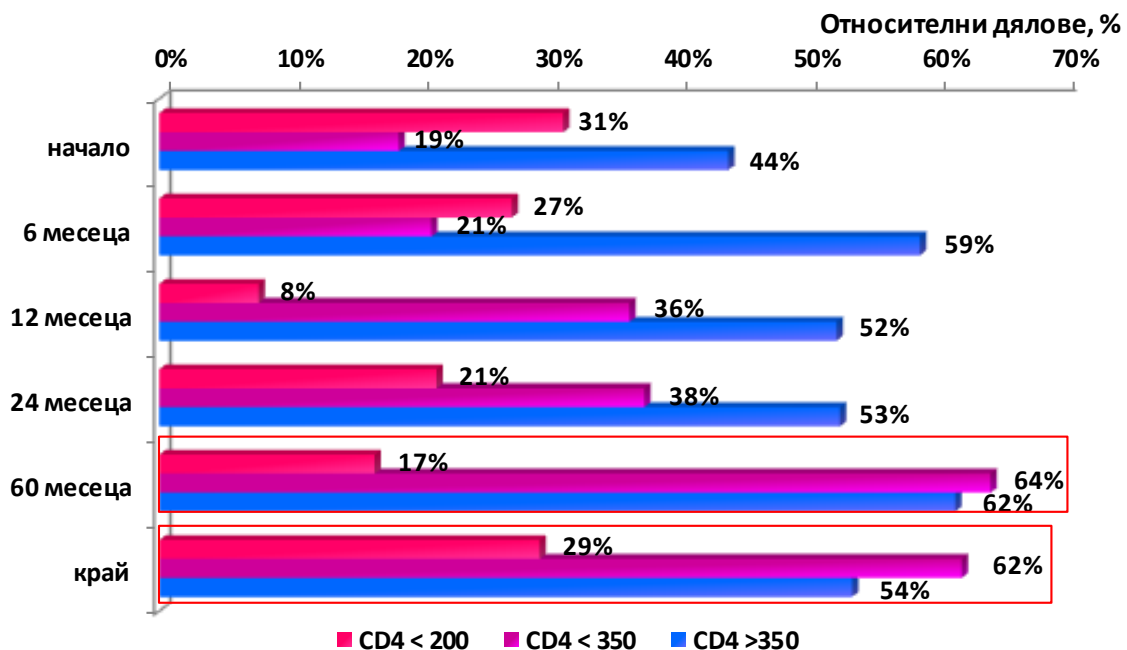
**ASAT** – без значими разлики в средните стойности и в относителните дялове на лица с повишен ензим между групите; в динамика значимо намаляване на средната стойност в групата със  $CD4^+ < 350$  кл./ $\mu L$ . **ALAT** – идентични с отношенията при ASAT.

**Креатинин** – без значима разлика в средните стойности между групите; в динамика достоверно покачване в рамките на референтния диапазон в групата със  $CD4^+ > 350$  кл./ $\mu L$ .

**Кръвна урея** – без значима динамика в средните стойности и относителните дялове на пациенти с повишен показател в групите.



Фиг. 26. Динамика на средните стойности на холестерол (mmol/L) при PLWH със стартови  $CD4^+ < 200$  ( $n_1 = 17$ ),  $< 350$  ( $n_2 = 28$ ) и  $> 350$  кл./ $\mu L$  ( $n_3 = 29$ )



Фиг. 27. Динамика на относителните дялове на PLWH с повишен холестерол със стартови  $CD4^+ < 200$  ( $n_1 = 17$ ),  $< 350$  ( $n_2 = 28$ ) и  $> 350$  кл./ $\mu L$  ( $n_3 = 29$ )

Таблица 3. Динамика на лабораторни показатели (начало – край) при PLWH със стартови CD4<sup>+</sup> <200 (n<sub>1</sub> = 17), <350 (n<sub>2</sub> = 28) и >350 кл./μL (n<sub>3</sub> = 29)

	Срок CD4 <sup>+</sup>	Начало mean ± sd min-max	95% CI	Край mean ± sd min-max	95% CI	p
Hg	< 200	135 ± 21 88 - 165	124 - 146	145 ± 9 125 - 161	140 - 150	<0.05
	< 350	134 ± 22 88 - 165	126 - 143	145 ± 10 125 - 166	126 - 139	<0.025
	> 350	141 ± 15 102 - 162	134 - 147	145 ± 13 107 - 166	139 - 150	>0.05
Er	< 200	4.5 ± 0.7 3.0 - 5.4	4.2 - 4.9	4.5 ± 0.3 3.8 - 5.0	4.4 - 5.0	>0.05
	< 350	4.7 ± 0.6 3.0 - 5.4	4.4 - 4.9	4.6 ± 0.4 3.8 - 5.9	4.4 - 4.8	>0.05
	> 350	4.9 ± 0.8 3.4 - 7.4	4.6 - 5.3	4.8 ± 0.7 3.6 - 7.1	4.5 - 5.1	>0.05
MCV	< 200	87 ± 4 82 - 98	84 - 89	94 ± 4 88 - 106	92 - 97	<0.0005
	< 350	85 ± 6.3 63 - 98	83 - 88	93 ± 6.6 67 - 106	91 - 96	<0.0005
	> 350	85 ± 8.6 63 - 103	81 - 88	90 ± 8.5 62 - 104	87 - 94	<0.025
WBC	< 200	4.6 ± 2.6 2.0 - 12.2	3.3 - 6.0	6.8 ± 1.5 4.4 - 9.8	6.0 - 7.6	<0.005
	< 350	5.3 ± 2.6 2.0 - 12.2	4.4 - 6.3	7.0 ± 1.8 4.4 - 12.6	6.3 - 7.7	<0.005
	> 350	6.8 ± 2.6 3.8 - 15.6	5.7 - 7.9	6.9 ± 1.8 3.5 - 11.1	6.3 - 7.6	>0.05
PLT	< 200	210 ± 86 62 - 401	164 - 256	243 ± 56 148 - 388	214 - 271	>0.05
	< 350	216 ± 75 62 - 401	187 - 245	245 ± 46 148 - 388	228 - 263	<0.05
	> 350	241 ± 79 133 - 526	207 - 274	250 ± 59 166 - 386	227 - 272	>0.05
glucose	< 200	5.8 ± 2.8 4.2 - 15.6	4.3 - 7.4	5.7 ± 1.1 4.5 - 8.1	5.1 - 6.4	>0.05
	< 350	5.6 ± 2.1 4.2 - 15.6	4.7 - 6.5	5.6 ± 0.9 4.1 - 8.1	5.2 - 6.0	>0.05
	> 350	5.3 ± 0.7 4.3 - 6.8	5.0 - 5.6	5.2 ± 1.3 1.2 - 8.8	4.6 - 5.7	>0.05
Chol	< 200	4.3 ± 1.2 2.2 - 6.5	3.6 - 4.9	5.7 ± 1.3 2.6 - 7.9	5.1 - 6.4	<0.0025
	< 350	4.3 ± 1.1 2.2 - 6.5	3.9 - 4.7	5.5 ± 1.2 2.6 - 7.9	5.0 - 5.9	<0.0005
	> 350	5.0 ± 1.3 2.9 - 7.7	4.4 - 5.5	5.3 ± 1.2 2.4 - 8.8	4.8 - 5.8	>0.05
3-gl	< 200	1.9 ± 1.2 0.7 - 4.7	1.2 - 2.5	1.9 ± 1.4 0.6 - 5.5	1.2 - 2.6	>0.05
	< 350	1.5 ± 1.0 0.5 - 4.7	1.1 - 1.9	1.6 ± 1.1 0.6 - 5.5	1.2 - 2.1	>0.05
	> 350	1.6 ± 1.0 0.6 - 4.2	1.2 - 2.0	1.7 ± 1.3 0.2 - 6.0	1.2 - 2.2	>0.05
ASAT	< 200	43 ± 31 16 - 137	26 - 60	29 ± 21 13 - 97	19 - 40	>0.05
	< 350	42 ± 41 15 - 199	26 - 59	27 ± 17 10 - 97	20 - 33	<0.05
	> 350	29 ± 28 12 - 153	17 - 41	23 ± 8 13 - 44	20 - 26	>0.05
ALAT	< 200	61 ± 53 7 - 308	22 - 99	24 ± 17 5 - 65	16 - 33	<0.05

	< 350	54 ± 65 7 - 308	28 - 79	25 ± 17 5 - 65	19 - 32	<0.025
	> 350	33 ± 32 7 - 176	18 - 47	22 ± 11 10 - 53	18 - 26	>0.05
Creat	< 200	76 ± 15 49 - 105	68 - 84	86 ± 16 58 - 108	78 - 94	<0.05
	< 350	76 ± 16 33 - 105	69 - 82	84 ± 16 54 - 121	78 - 90	>0.05
	> 350	75 ± 13 49 - 102	70 - 80	83 ± 13 62 - 113	78 - 88	<0.025
BUN	< 200	4.4 ± 1.4 2.3 - 7.8	3.6 - 5.2	5.0 ± 1.2 3.2 - 7.6	4.4 - 5.6	>0.05
	< 350	4.7 ± 1.4 2.3 - 8.4	4.1 - 5.3	4.8 ± 1.1 2.1 - 7.6	4.4 - 5.2	>0.05
	> 350	4.6 ± 1.3 2.2 - 8.0	4.1 - 5.2	5.2 ± 1.6 3.3 - 8.9	4.6 - 5.9	>0.05

### Глава III. Проучвания на имунологични показатели

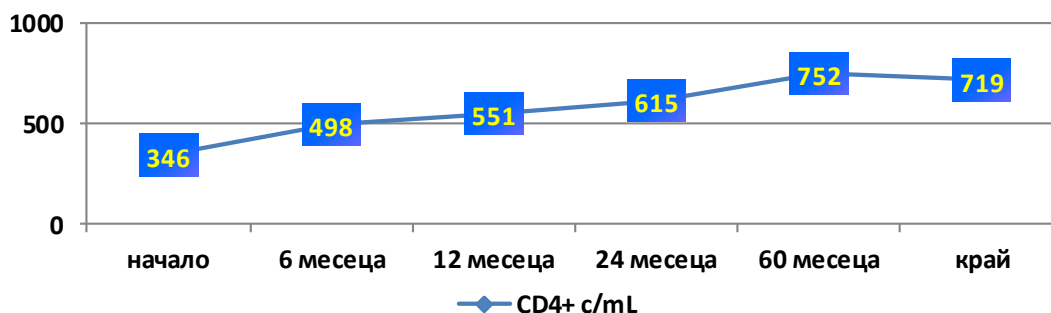
#### 1. Проучвания на имунологични показатели при пациенти с HIV ( $N_1 = 57$ )

**Вирусен товар** – всички 57 HIV пациенти към момента са с неоткриваем вирусен товар и без вирусологичен неуспех; 13/57 са с данни за лош адхеренс, но при тест за резистентност към ART няма данни за резистентност към текуща ART; при 5/57 са регистрирани несигнификантни блилове  $<200$  c/mL и много редки транзиторни покачвания  $<1000$  c/mL, но при последващи изследвания са с оптимална вирусна супресия.

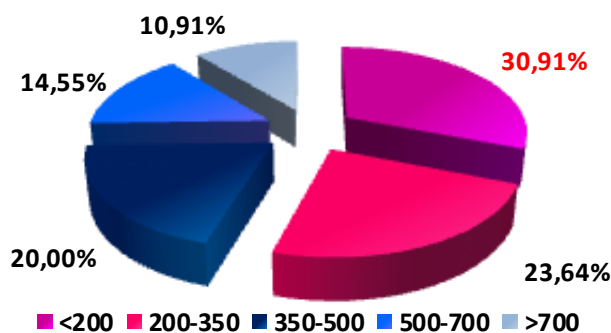
**Т-хелперни лимфоцити ( $CD4^+$ )** – в началото броят на  $CD4^+$  е от 2 до 1043 кл./ $\mu$ L (средно  $346 \pm 278$ ), в края – от 257 до 1755 кл./ $\mu$ L (средно  $719 \pm 331$ ) ( $p < 0.0005$ ); с характеристики на късно представящи се ( $CD4 < 350$  кл./ $\mu$ L) са 54.55%, с авансирал имунен дефицит ( $CD4^+ < 200$  кл./ $\mu$ L) са 30.91%. В края относителен дял на пациенти със  $CD4^+ > 500$  кл./ $\mu$ L – 68.42%; със  $CD4^+ < 350$  кл./ $\mu$ L – 5/57 пациенти (8.77%) ( $p < 0.005$ ); липсват лица с  $<200$  кл./ $\mu$ L (Табл. 4) (Фиг.28, Фиг.29, Фиг.30).

Таблица 4. Динамика в броя на  $CD4^+$  Т-лимфоцити при PLWH ( $N_1=57$ )

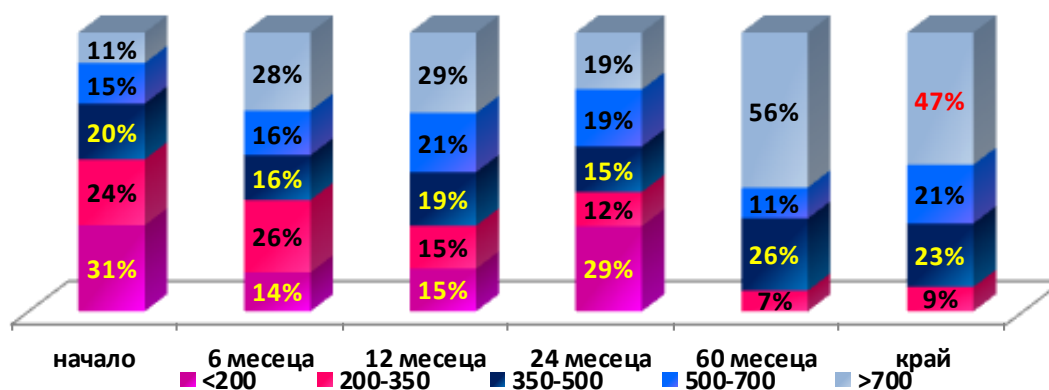
Начало mean $\pm$ sd min-max	6 мес. mean $\pm$ sd min-max	12 мес. mean $\pm$ sd min-max	24 мес. mean $\pm$ sd min-max	60 мес. mean $\pm$ sd min-max	Край mean $\pm$ sd min-max
$346 \pm 278$ 2 - 1043	$498 \pm 284$ 97 - 1362	$551 \pm 360$ 78 - 1653	$615 \pm 374$ 173 - 2240	$752 \pm 344$ 234 - 1452	$719 \pm 331$ 257 - 1755



Фиг. 28. Динамика на средните стойности на брой  $CD4^+$  Т-лимфоцити при PLWH ( $N_1=57$ )

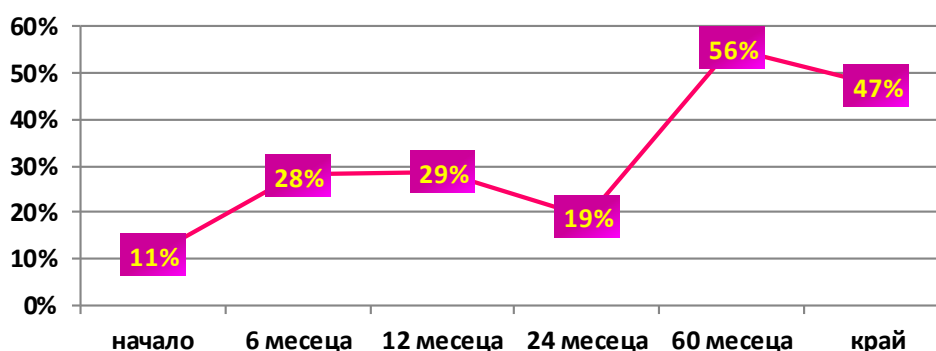


Фиг. 29. Структура на PLWH ( $N_1=57$ ) с различен начален брой  $CD4^+$



Фиг. 30. Динамика на относителните дялове на PLWH ( $N_1=57$ ) с различен брой  $CD4^+$  на различни етапи от проучването

В началото на проучването 6/55 пациенти (10.91%) са със Т-хелперни CD4<sup>+</sup> лимфоцити >700 кл./μL, а в края на проучването – 27/57 (47.37%) (Фиг. 31); 5/57 пациенти 8.77% не са достигнали CD4<sup>+</sup> 350 кл./μL, но няма пациенти с под 200 кл./μL.



Фиг. 31. Динамика на относителните дялове на PLWH със CD4<sup>+</sup> над 700 cells/μL

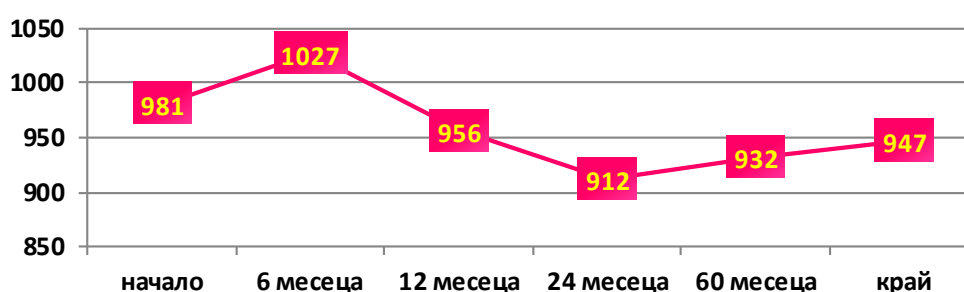
#### \*Фаза СПИН

При представяне в клиниката общо 33% (19/57 пациенти) отговарят едновременно на клинично-имунологичните критерии на фаза СПИН (HIV – фаза 3), от които 30,91% са с брой CD4<sup>+</sup> < 200 кл./μL, а останалите 2,09% се представят с доказана рентгенографски и микробиологично белодробна опортюнистична инфекция (*Mycobacterium Tuberculosis* и микотична пневмония (*Obs. Pneumocystis jirovecii*), въпреки че са с по-висок инициален брой CD4<sup>+</sup> > 200 кл./μL.

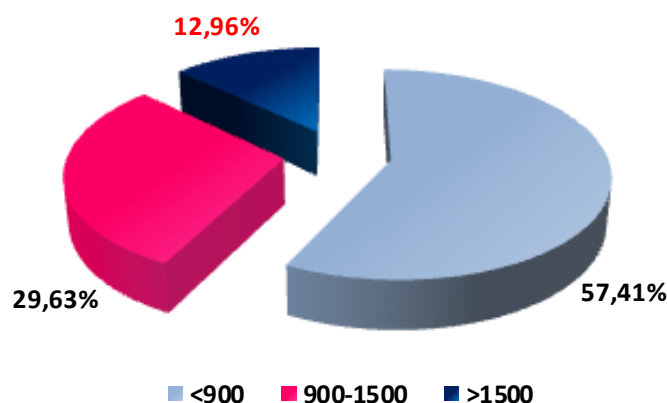
**Т-супресорни лимфоцити (CD8<sup>+</sup>)** – в началото броят на CD8<sup>+</sup> е от 127 до 6589 кл./μL (средно 981 ± 921), в края – от 174 до 2333 кл./μL (средно 947 ± 436) (p>0.05); с наднормен брой CD8<sup>+</sup> (над 900 кл./μL) стартират 23/54 пациенти (42.59%), като 7/54 (12.96%) са със CD8<sup>+</sup> >1500 кл./μL. В края със CD8<sup>+</sup> >900 кл./μL са 26/57 пациенти (45.61%), като 5/57 (8.77%) са със CD8<sup>+</sup> >1500 кл./μL (Таблица 5) (Фиг. 32, Фиг. 33, Фиг. 34).

Таблица 5. Динамика в броя на CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцити при PLWH (N<sub>1</sub>=57)

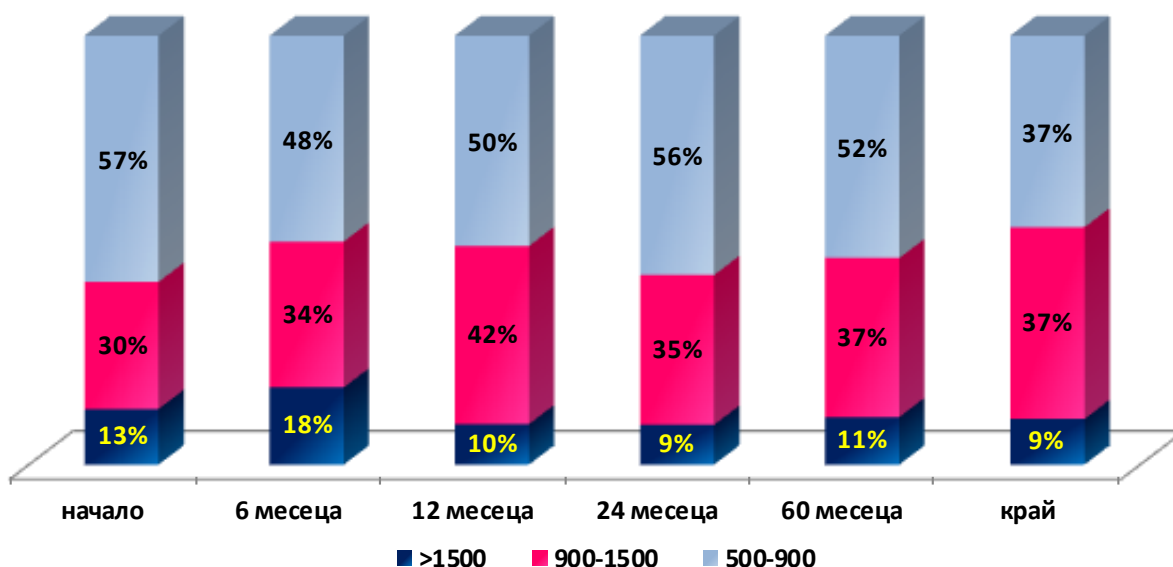
Начало mean ± sd min-max	6 мес. mean ± sd min-max	12 мес. mean ± sd min-max	24 мес. mean ± sd min-max	60 мес. mean ± sd min-max	Край mean ± sd min-max
981 ± 920 127 - 6589	1027 ± 508 92 - 2665	956 ± 466 115 - 2421	912 ± 449 163 - 2149	932 ± 442 223 - 1999	947 ± 436 174 - 2333



Фиг. 32. Динамика на средните стойности на брой CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцити при PLWH (N<sub>1</sub>=57)



Фиг. 33. Относителни дялове на PLWH (N<sub>1</sub>=57) с различен начален брой CD8<sup>+</sup>

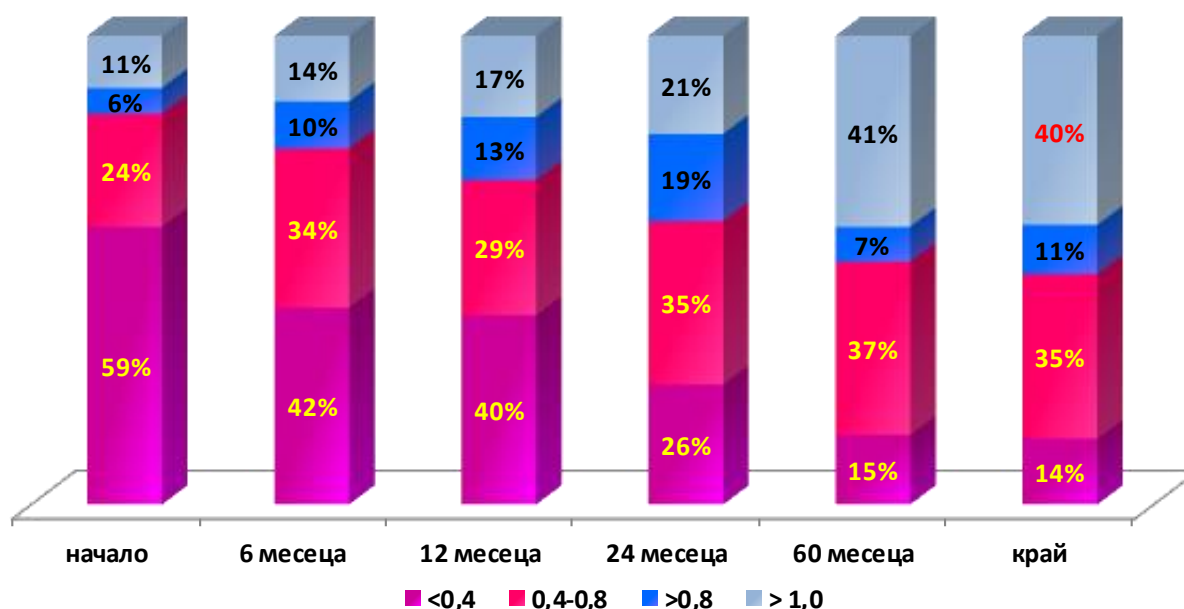


Фиг. 34. Динамика на относителните дялове на PLWH ( $N_1=57$ ) с различен брой  $CD8^+$  на различни етапи от проучването

**Съотношение  $CD4^+ : CD8^+$**  – 45 пациенти (83.33%) стартират със съотношение  $CD4^+ : CD8^+ \leq 0.8$ , като 32 (59.26%) са с индекс  $< 0.4$ . С оптимално съотношение  $CD4^+ : CD8^+ (> 0.8)$  началото са 9 (16.67%), а в края – 29 (50.88%). С нормално съотношение ( $> 1.0$ ) в началото са едва 11.11%, в края 40.35% ( $p < 0.05$ ) (Таблица 6) (Фиг. 35).

Таблица 6. Динамика на съотношението  $CD4^+ : CD8^+$  (средна стойност  $\pm$  sd; диапазон – min-max) при PLWH ( $N_1=57$ )

Начало mean $\pm$ sd min-max	6 мес. mean $\pm$ sd min-max	12 мес. mean $\pm$ sd min-max	24 мес. mean $\pm$ sd min-max	60 мес. mean $\pm$ sd min-max	Край mean $\pm$ sd min-max
0.44 $\pm$ 0.39 0.01 - 1.9	0.57 $\pm$ 0.41 0.08 - 1.86	0.66 $\pm$ 0.52 0.08 - 2.3	0.78 $\pm$ 0.45 0.2 - 1.99	0.93 $\pm$ 0.46 0.36 - 1.8	0.89 $\pm$ 0.49 0.18 - 2.2



Фиг. 35. Динамика на относителните дялове на PLWH ( $N_1=57$ ) с различно съотношение  $CD4^+ : CD8^+$  на различни етапи от проучването



**2. Сравнително проучване на имунологични показатели при пациенти с HIV инфекция на възраст от 20 до 40 г. (n<sub>1</sub> = 27) и над 40 години (n<sub>2</sub> = 30) (Таблица 7) (Фиг. 36)**

**Вирусен товар** – средните стойности на вирусния товар в двете възрастови групи и относителните дялове на пациентите с наднормен вирусен товар не показват различия между двете групи.

**T-хелперни лимфоцити (CD4<sup>+</sup>)** – в началото достоверно по-ниска средна стойност в групата над 40 г. – 276 ± 238 кл./μL, срещу 420 ± 301 кл./μL в по-младата група (p<0.05); относителният дял на пациенти над 40 г. възраст със CD4<sup>+</sup> под 350 кл./μL е по-висок в сравнение с групата 20-40 г. (p<0.05); средните стойности в края са без достоверна разлика между двете групи, а единични пациенти в групите са със CD4<sup>+</sup> под 350 кл./μL. И в двете групи относителният дял на пациенти със CD4<sup>+</sup> под 350 /μL в края е достоверно по-нисък (p<0.005).

**T-супресорни лимфоцити (CD8<sup>+</sup>)** – несигнификантно стартово по-висока средна стойност в групата 20-40 г. – 1166 ± 1209 кл./μL, срещу 796 ± 443 кл./μL в групата над 40 г.; без значима разлика в относителните дялове със CD8<sup>+</sup> над 900 кл./μL между групите в началото и в края.

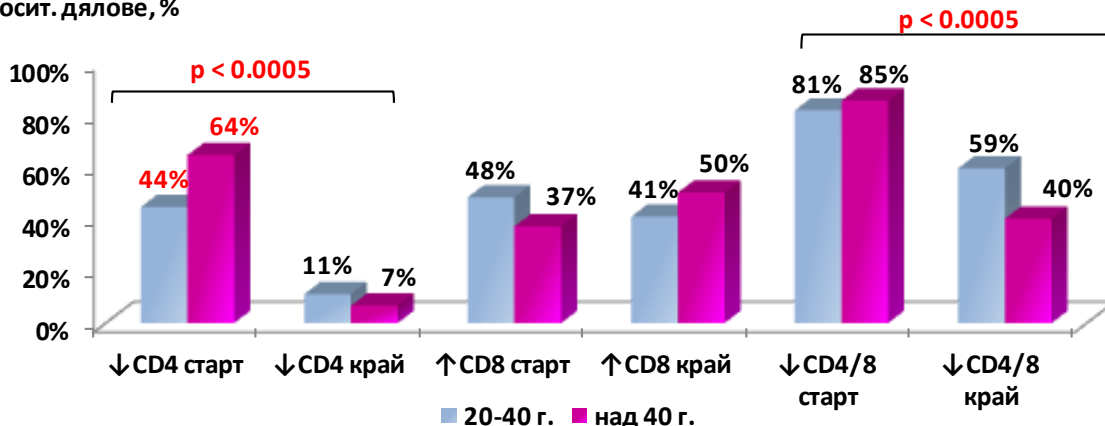
**Съотношение CD4<sup>+</sup> : CD8<sup>+</sup>** – в началото средните стойности са почти еднакви в групите; относителните дялове на пациенти с индекс под 0.8 – също; в края липсват достоверни разлики в средните стойности и относителните дялове на пациенти с индекс под 0.8; и в двете групи достоверно е подобрена средната стойност и са намалени пациентите с нисък индекс, като разликите са достоверни (p<0.005).

*Таблица 7. Сравнително проучване на начални и крайни стойности на CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> : CD8<sup>+</sup> при PLWH на възраст 20-40 г. (n<sub>1</sub>=27) и над 40 г. (n<sub>2</sub>=30)*

Групи маркер (reference)	PLWH 20-40 г. (n <sub>1</sub> = 27)			PLWH >40 г. (n <sub>2</sub> = 30)			OR	p
	≠N n %	mean ± sd (min-max)	95% CI	≠N n %	mean ± sd (min-max)	95% CI		
CD4 <sup>+</sup> начало	↓ 12 44.44	420 ± 301 (2-1043)	301-539	↓ 18 64.29	276±238 (12-1031)	188-367	0.44	<0.05 >0.05
CD4 <sup>+</sup> край	↓ 3 11.11	673 ± 193 (257-1614)	438-907	↓ 2 6.67	761 ± 338 (267-1755)	635-887	1.75	>0.05 >0.05
<b>p</b>	<b>&lt;0.005</b>	<b>&gt;0.05</b>		<b>&lt;0.0005</b>	<b>&lt;0.005</b>			
CD8 <sup>+</sup> начало	↑ 13 48.15	1166±1209 (179-6589)	687-1644	↑ 10 37.04	796±443 (127-1562)	620-971	1.58	>0.05 >0.05
CD8 <sup>+</sup> край	↑ 11 40.74	962±489 (343-2264)	990-1342	↑ 15 50.00	933±390 (174-2333)	787-1079	0.69	>0.05 >0.05
<b>p</b>	<b>&gt;0.05</b>	<b>&gt;0.05</b>		<b>&gt;0.05</b>	<b>&gt;0.05</b>			
CD4 <sup>+</sup> :CD8 <sup>+</sup> начало	↑ 22 81.48	0.44±0.33 (0.01-1.12)	0.305-0.568	↑ 22 81.48	0.44±0.38 (0.01-1.12)	0.263-0.618	0.77	>0.05 >0.05
CD4 <sup>+</sup> :CD8 <sup>+</sup> край	↑ 16 59.26	0.85±0.53 (0.18-2.2)	0.638-1.06	↑ 16 59.26	0.85±0.53 (0.18-2.2)	0.758-1.100	2.18	>0.05 >0.05
<b>p</b>	<b>&lt;0.05</b>	<b>&lt;0.001</b>		<b>&lt;0.0005</b>	<b>&lt;0.0005</b>			

\* ↑ n - брой пациенти с повишена; ↓ n - брой с понижена стойност

Относит. дялове, %



*Фиг. 36. Относителни дялове на PLWH на възраст 20-40 г. (n<sub>1</sub>=27) и над 40 г. (n<sub>2</sub>=30) с абнормни имунологични показатели (CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> : CD8<sup>+</sup>) в началото и в края на проучването*

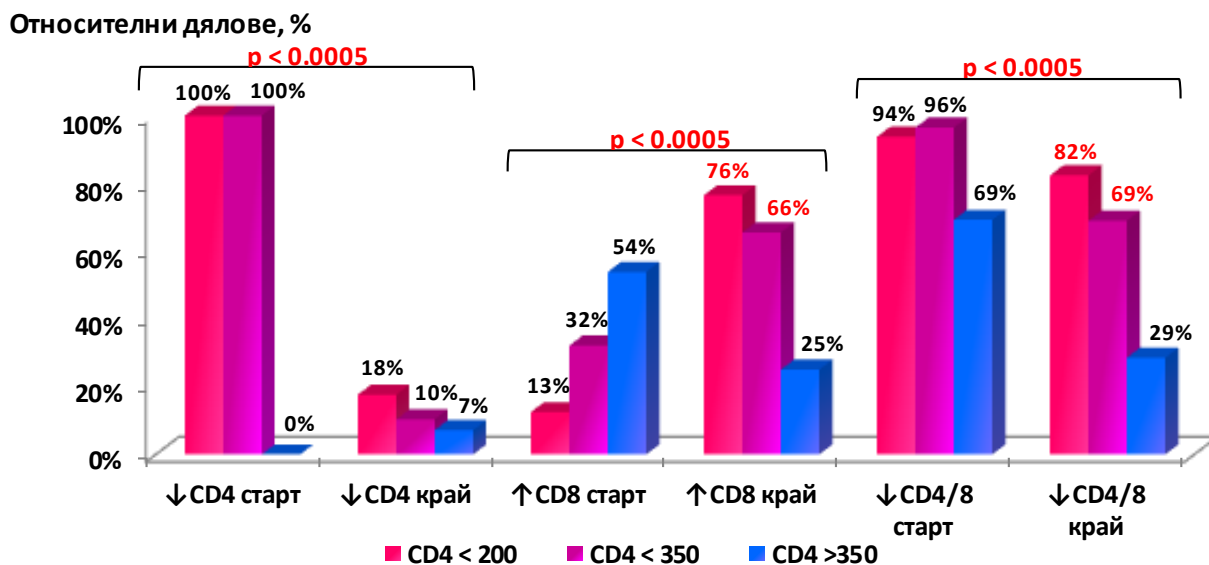
3. Сравнително проучване на имунологични показатели при пациенти с HIV инфекция с различен начален имунологичен статус ( $CD4^+ < 200$  кл./ $\mu L$  –  $n_1 = 17$ ,  $CD4^+ < 350$  кл./ $\mu L$  –  $n_2 = 28$  и  $CD4^+ > 350$  кл./ $\mu L$  –  $n_3 = 29$ ) (Таблица 8) (Фиг. 37)

**Вирусен товар** – средните стойности на вирусния товар в двете групи и относителните дялове на пациентите с наднормен вирусен товар не показват различия между двете групи.

**Т-хелперни лимфоцити ( $CD4^+$ )** – в началото достоверно по-ниска средна стойност в групата със  $CD4^+ < 350$  кл./ $\mu L$  –  $143 \pm 110$  кл./ $\mu L$ , срещу  $573 \pm 228$  в групата със  $CD4^+ > 350$  кл./ $\mu L$  ( $p < 0.0005$ ); средните стойности в края също са достоверно по-ниски в групата със  $CD4^+ < 350$  кл./ $\mu L$  ( $p < 0.005$ ); трима пациенти в групата със  $CD4^+ < 350$  кл./ $\mu L$  не са преминали над тази стойност.

**Т-супресорни лимфоцити ( $CD8^+$ )** – стартово достоверно по-висока средна стойност в групата със  $CD4^+ > 350$  кл./ $\mu L$  –  $1275 \pm 1209$  кл./ $\mu L$ , срещу  $707 \pm 386$  кл./ $\mu L$  в групата със  $CD4^+ < 350$  кл./ $\mu L$  ( $p < 0.025$ ); с достоверна разлика в относителните дялове на пациенти със  $CD8^+ > 900$  кл./ $\mu L$  между групите в края.

**Съотношение  $CD4^+ : CD8^+$**  – в началото средната стойност на индекса е по-ниска в групата със  $CD4^+ < 350$  cells/ $\mu L$  ( $p < 0.0005$ ); относителният дял на пациенти с индекс под 0.8 е по-висок в същата група ( $p < 0.005$ ); в края достоверни разлики в средните стойности ( $p < 0.0005$ ) и относителните дялове на пациенти с индекс под 0.8 ( $p < 0.005$ ); и в двете групи достоверно е подобрена средната стойност и са намалени пациентите с нисък индекс, като разликите са достоверни ( $p < 0.0005$ ).



Фиг. 37. Относителни дялове на PLWH с начални  $CD4^+ < 200$  ( $n_1 = 17$ ),  $< 350$  ( $n_2 = 28$ ) и  $> 350$  кл./ $\mu L$  ( $n_3 = 29$ ) с абнормни имунологични показатели в началото и в края на проучването

**Табл. 8. Сравнително проучване на начални и крайни стойности на CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> : CD8<sup>+</sup> при PLWH със стартови CD4<sup>+</sup> <200 (n<sub>1</sub> = 17), <350 (n<sub>2</sub> = 28) и >350 кл./μL (n<sub>3</sub> = 29)**

Групи Показател	PLWH със CD4 <sup>+</sup> <200 кл./μL (n <sub>1</sub> = 17)			PLWH със CD4 <sup>+</sup> <350 кл./μL (n <sub>2</sub> = 29)			PLWH със CD4 <sup>+</sup> >350 кл./μL (n <sub>3</sub> = 28)			OR	p
	≠N n %	mean ± sd (min-max)	95% CI	≠N n %	mean ± sd (min-max)	95% CI	≠N n %	mean ± sd (min-max)	95% CI		
CD4 <sup>+</sup> начало	↓ 17 100.00	58 ± 43 (2-135)	36.1-80.2	↓ 29 100.0	143 ± 110 (2-304)	102-185	↓ 1 3.85	573 ± 228 345-1043)	481-665	700	<0.0005 <0.0005
CD4 <sup>+</sup> край	↓ 0 0.00	561 ± 221 (267-1021)	448-675	↓ 3 10.34	608 ± 239 (267-1327)	517-699	↓ 2 7.14	835 ± 375 (257-1755)	689-980	1.5	<0.005 >0.05
p	<0.0005	<0.0005		<0.0005	<0.0005		>0.05	<0.0025			
CD8 <sup>+</sup> начало	↑ 2 12.50	536 ± 315 (127-1216)	368-704	↑ 9 32.14	707 ± 386 (127-1538)	557-857	↑ 14 53.85	1275 ± 1209 (325-7589)	787-1764	0.41	<0.025 >0.05
CD8 <sup>+</sup> край	↑ 13 76.47	1180 ± 499 (174-2264)	923-1437	↑ 19 65.52	1114 ± 484 (174-2333)	929-1297	↑ 7 25.00	775 ± 302 (343-1514)	658-892	5.70	<0.0025 <0.001
p	<0.0005	<0.0005		<0.01	<0.001		<0.025	<0.025			
CD4 <sup>+</sup> :CD8 <sup>+</sup> начало	↓ 15 93.75	0.16 ± 0.14 (0.01-1.0)	0.04-0.29	↓ 27 96.43	0.23 ± 0.21 (0.01-1.0)	0.15-0.316	↓ 18 69.23	0.66 ± 0.42 (0.13-1.9)	0.49-0.83	12	<0.0005 <0.005
CD4 <sup>+</sup> :CD8 <sup>+</sup> край	↓ 14 82.35	0.57 ± 0.33 (0.18-1.5)	0.39-0.74	↓ 20 68.97	0.66 ± 0.42 (0.18-2.2)	0.50-0.83	↓ 8 28.57	1.12 ± 0.45 (0.48-1.9)	0.95-1.30	5.56	<0.0005 <0.001
p	<0.0005	<0.0005		<0.005	<0.0005		<0.0025	<0.0005			

\* ↑ n\* - брой пациенти с повишена стойност; ↓ n\*\* - брой пациенти с понижена стойност

Глава IV. Резултати от проучвания на биомаркери на възпаление – IL-6, hsCRP и D-dimer

1. 1. Проучвания на биомаркерите на възпаление (IL-6, hscrp, d-dimer) при пациенти с HIV (N<sub>1</sub> = 57), сравнени със здрави лица (N<sub>2</sub> = 28) (Таблица 9) (Фиг. 38)

**IL-6** – в началото на проучването – без достоверна разлика в средните стойности на биомаркера в двете групи и в относителните дялове на лицата с повишен биомаркер в групите. След 6 месеца – достоверно по-висока средна стойност и по-висок относителен дял на пациенти с повишен IL-6 във второто изследване спрямо първото в таргетната група; достоверно по-високи средни стойности на биомаркера във второто изследване на таргетната група спрямо контролната и достоверно по-висок относителен дял на пациенти от таргетната група с повишен IL-6 във второто изследване спрямо относителния дял на лицата от контролната група с повишен IL-6.

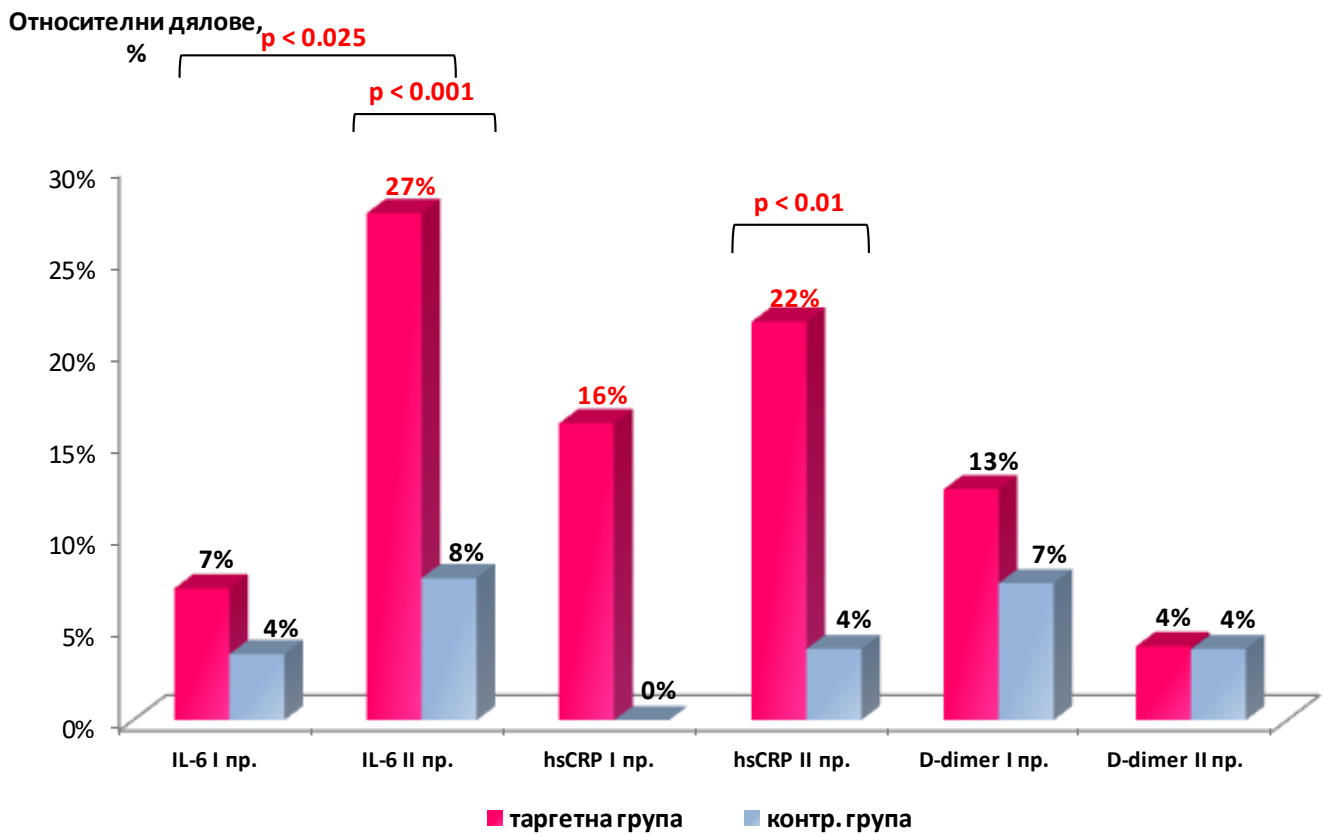
**hsCRP** – в началото – достоверно по-висока средна стойност на hsCRP в таргетната група спрямо контролната и достоверно по-висок относителен дял на лица с повишен hsCRP в таргетната група. След 6 месеца – достоверно по-висока средна стойност на hsCRP и по-висок относителен дял на лица с повишен hsCRP в таргетната група.

**D-dimer** – в началото – достоверно по-висока средна стойност на D-dimer в таргетната група, без значима разлика в относителните дялове на лица с повишен D-dimer в двете групи. След 6 месеца – без значима разлика в средните стойности и в относителните дялове на лица с повишен биомаркер във второто изследване в сравнение с началото и в двете групи; без значима разлика в средните стойности и в относителните дялове на лица с повишен D-dimer в таргетната спрямо контролната група.

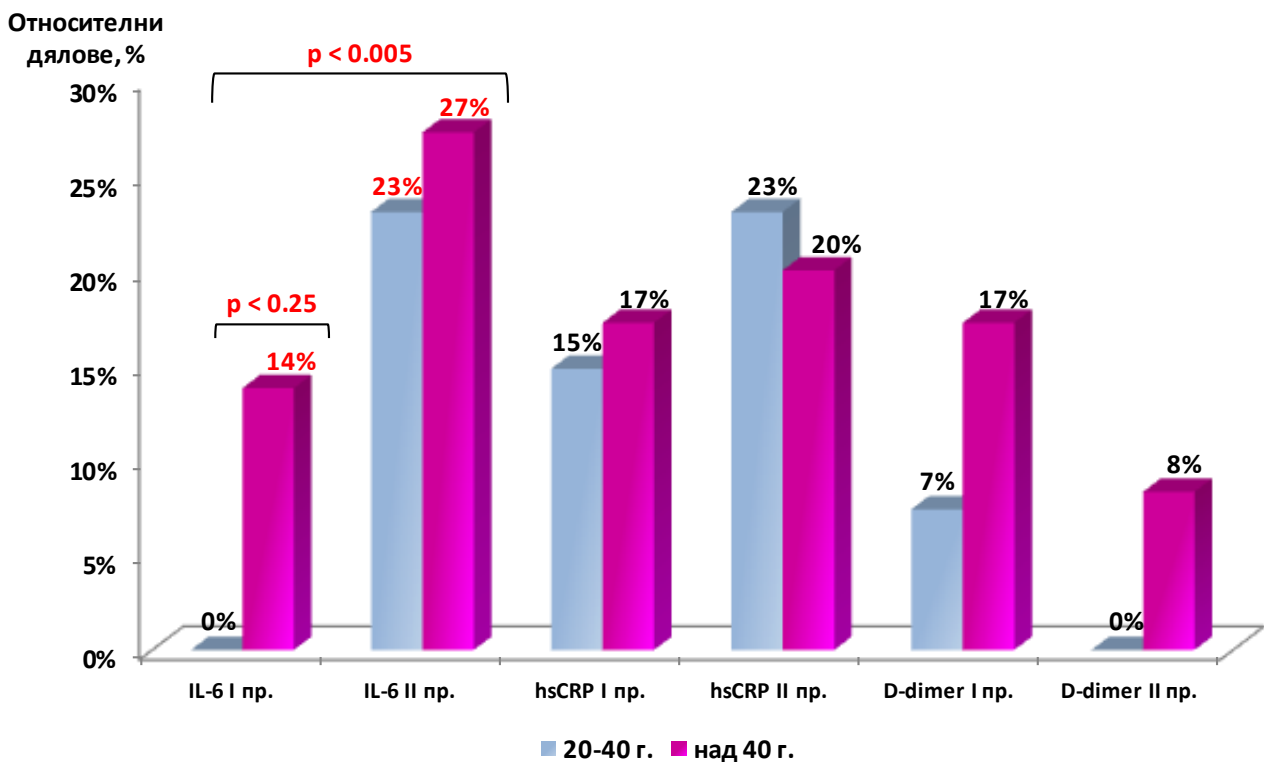
Таблица 9. Биомаркери на възпаление (IL-6, hsCRP и D-dimer) при таргетна и контролна групи

Групи Био- маркер	Таргетна група (N <sub>1</sub> = 57)			Контролна група (N <sub>2</sub> = 28)			OR	φ	p
	↑ n* %	mean ± sd (min-max)	95% CI	↑ n* %	mean ± sd (min-max)	95% CI			
<b>IL-6</b>	4 7.14	3.88 ± 3.17 (1.5-23.34)	3.03- 4.741	1 3.57	3.75 ± 2.57 (1.5-14.03)	2.76- 4.75	<b>2.08</b>	<b>0.230</b>	>0.05 >0.05
<b>2-ра пр.</b>	14 27.45	5.90 ± 3.48 (1.5-19.93)	4.91- 6.88	2 7.69	4.70 ± 2.38 (2.21-14.0)	3.74- 5.67	<b>4.54</b>		<0.0025 <0.001
<b>p</b>	<b>&lt;0.025</b>	<b>&lt;0.0005</b>		<b>&gt;0.05</b>	<b>&gt;0.05</b>				
<b>hsCRP</b>	9 16.07	2.44±2.40 (0.09-10.9)	1.76- 3.12	0 0.00	1.37±1.29 (0.12-4.59)	0.86- 1.88	<b>4.98</b>	<b>0.236</b>	<0.01 <0.0005
<b>2-ра пр.</b>	11 21.57	4.24±3.77 (0.6-29.65)	1.50- 2.61	1 3.85	1.87±1.81 (0.6-8.77)	0.51- 1.97	<b>6.88</b>		<0.001 <0.01
<b>p</b>	<b>&gt;0.05</b>	<b>&lt;0.025</b>		<b>&gt;0.05</b>	<b>&gt;0.05</b>				
<b>D-dimer</b>	7 12.50	0.38±0.26 (0.21-1.96)	0.31- 0.45	2 7.41	0.29±0.14 (0.09-0.8)	0.23- 0.34	<b>1.79</b>	<b>0.058</b>	<0.0025 >0.05
<b>2-ра пр.</b>	2 4.00	0.33±0.09 (0.21-0.6)	0.31- 0.360	2 7.69	0.31±0.08 (0.2-0.51)	0.28- 0.341	0.5		>0.05 >0.05
<b>p</b>	<b>&gt;0.05</b>	<b>&gt;0.05</b>		<b>&gt;0.05</b>	<b>&gt;0.05</b>				

\* ↑ n - брой пациенти с повишена стойност



Фиг. 38. Относителни дялове на пациенти с повишени биомаркери на възпаление в таргетната HIV ( $N_1=57$ ) и контролната ( $N_2=28$ ) групи



Фиг. 39. Относителни дялове на PLWH на възраст 20-40 г. ( $n_1=27$ ) и над 40 г. ( $n_2=30$ ) с повишени биомаркери на възпаление

**2. Сравнително проучване на биомаркери на възпаление (IL-6, hsCRP и D-dimer) при PLWH на възраст 20-40 г. ( $n_1=27$ ) и над 40 г. ( $n_2=30$ ) (Таблица 10) (Фиг. 39)**

**IL-6** – достоверно по-висок относителен дял на пациенти над 40 г. с повишен биомаркер в сравнение с тези до 40 г. ( $p<0.025$ ); достоверно по-високи средни стойности на биомаркера във второто изследване спрямо първото и в двете групи ( $p<0.005$ ); достоверно по-висок относителен дял на пациенти с повишен биомаркер във второто изследване спрямо първото само в групата 20-40 г. ( $p<0.005$ ).

**hsCRP** – достоверно по-висока средна стойност на биомаркера във второто изследване спрямо първото само в групата до 40 г. ( $p<0.05$ ) В останалите аспекти липсват достоверни различия.

**D-dimer** – достоверно по-висока средна стойност на биомаркера в по-младата възрастова група само при второто изследване ( $p<0.05$ ).

**Таблица 10. Сравнително проучване на биомаркери на възпаление (IL-6, hsCRP и D-dimer) при PLWH на възраст 20-40 г. ( $n_1=27$ ) и над 40 г. ( $n_2=30$ )**

Групи Био- маркер	PLWH 20-40 г. ( $n_1 = 27$ )			PLWH >40 г. ( $n_2 = 30$ )			OR	p
	↑ n* %	mean ± sd (min-max)	95% CI	↑ n* %	mean ± sd (min-max)	95% CI		
<b>IL-6</b>	0 0.00	3.26 ± 1.50 (1.5-6.81)	2.663- 3.853	4 13.79	4.47 ± 4.12 (1.5-23.24)	2.902- 6.033	0.00	>0.05 <b>&lt;0.025</b>
<b>2-ра пр.</b>	6 23.08	5.22 ± 3.15 (1.5-12.81)	3.945- 6.490	6 27.27	6.57 ± 3.89 (2.61-19.93)	4.843- 8.293	0.8	>0.05 >0.05
<b>p</b>	<b>&lt;0.005</b>	<b>&lt;0.005</b>		<b>&gt;0.05</b>	<b>&lt;0.05</b>			
<b>hsCRP</b>	4 14.81	2.29±2.12 (0.19-9.77)	1.294- 3.292	5 17.24	2.57±2.52 (0.09-10.87)	1.613- 3.533	0.835	>0.05 >0.05
<b>2-ра пр.</b>	6 23.08	5.06±4.79 (0.6-29.65)	1.911- 8.210	5 20.00	3.40±2.13 (0.66-8.32)	2.515- 4.275	<b>1.2</b>	>0.05 >0.05
<b>p</b>	<b>&gt;0.05</b>	<b>&lt;0.05</b>		<b>&gt;0.05</b>	<b>&gt;0.05</b>			
<b>D-dimer</b>	2 7.41	0.34±0.18 (0.21-1.07)	0.269- 0.409	5 17.24	0.29±0.14 (0.42-0.32)	0.298- 0.541	0.384	>0.05 >0.05
<b>2-ра пр.</b>	0 0.00	0.31±0.07 (0.21-0.45)	0.284- 0.34	2 8.33	0.35±0.11 (0.23-0.6)	0.309- 0.399	0.00	<b>&lt;0.05</b> >0.05
<b>p</b>	<b>&gt;0.05</b>	<b>&gt;0.05</b>		<b>&gt;0.05</b>	<b>&gt;0.05</b>			

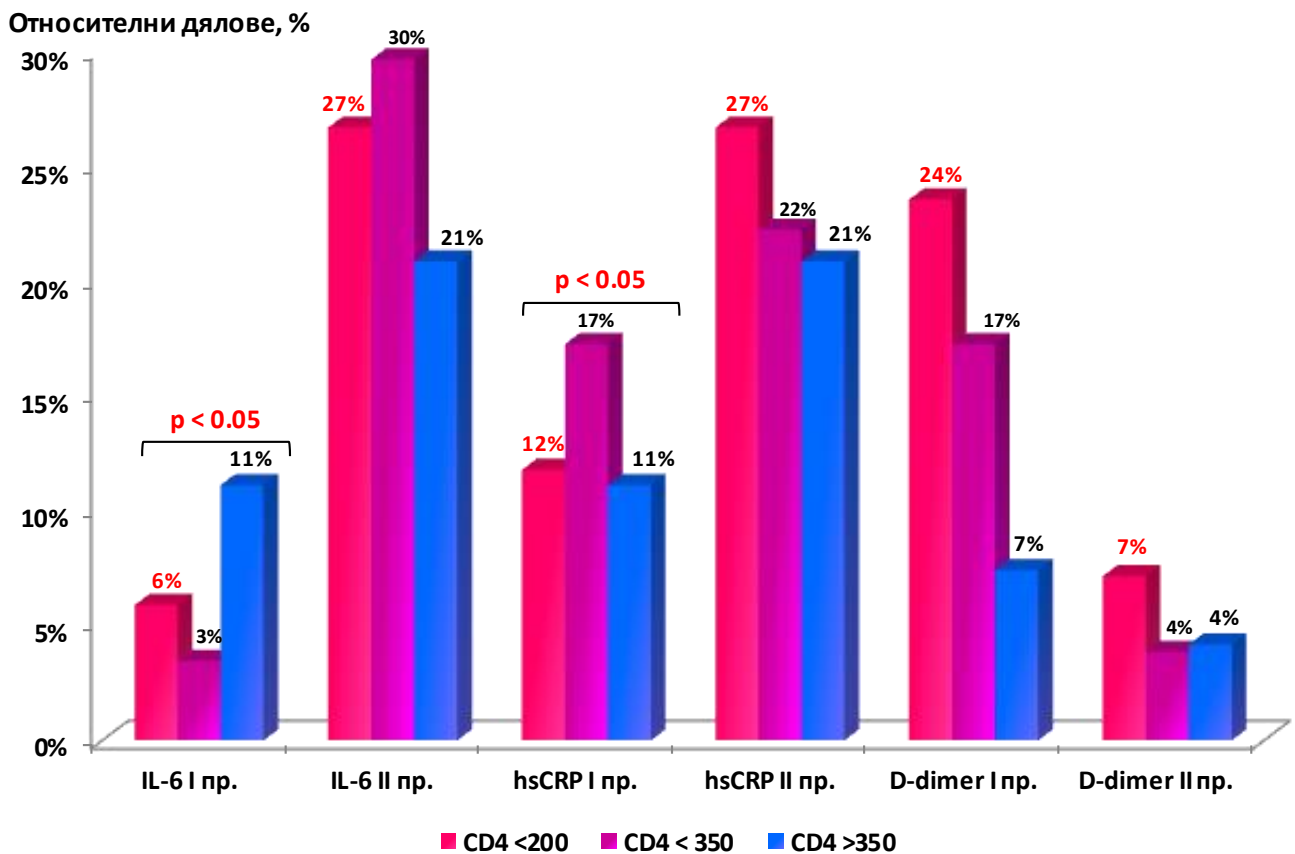
\* ↑ n - брой пациенти с повишена стойност

**3. Сравнително проучване на биомаркерите на възпаление при пациенти с HIV инфекция с инициален брой CD4<sup>+</sup> <200 кл./μL (n<sub>1</sub> = 17), CD4<sup>+</sup> <350 кл./μL (n<sub>2</sub> = 29) и CD4<sup>+</sup> >350 кл./μL (n<sub>3</sub> = 28) (Таблица 11) (Фиг. 40)**

**IL-6** – достоверно по-висок относителен дял на пациенти със CD4<sup>+</sup> <350 кл./μL с повишен биомаркер в сравнение с тези със CD4<sup>+</sup> >350 кл./μL при второто изследване (p<0.05); достоверно по-висока средна стойност на биомаркера във второто изследване спрямо първото в групата със CD4<sup>+</sup> <350 кл./μL (p<0.0005); достоверно по-високи относителни дялове на пациенти с повишен биомаркер във второто изследване спрямо първото и в двете групи (p<0.05).

**hsCRP** – достоверно по-висок относителен дял на пациенти с повишен биомаркер при първото изследване в групата със CD4<sup>+</sup> <350 кл./μL (p<0.05). В останалите аспекти на сравняване липсват достоверни различия.

**D-dimer** – достоверно по-висока средна стойност на биомаркера в групата със CD4<sup>+</sup> <350 кл./μL само при второто изследване (p<0.05).



**Фиг. 40. Относителни дялове на PLWH със CD4<sup>+</sup> <200 кл./μL (n<sub>1</sub> = 17), CD4<sup>+</sup> <350 кл./μL (n<sub>2</sub> = 29) и CD4<sup>+</sup> >350 кл./μL (n<sub>3</sub> = 28) с повишени биомаркери на възпаление**

Таблица 11. Сравнително проучване на биомаркери на възпаление при PLWH с начални CD4<sup>+</sup> <200 кл./μL (n<sub>1</sub> = 17), CD4<sup>+</sup> <350 кл./μL (n<sub>2</sub> = 29) и CD4<sup>+</sup> >350 кл./μL (n<sub>3</sub> = 28)

Групи Био-маркер	PLWH със CD4 <sup>+</sup> <200 кл./μL (n <sub>1</sub> = 17)			PLWH със CD4 <sup>+</sup> <350 кл./μL (n <sub>2</sub> = 29)			PLWH със CD4 <sup>+</sup> >350 кл./μL (n <sub>3</sub> = 28)			OR	p
	↑ n* %	mean ± sd (min-max)	95% CI	↑ n* %	mean ± sd (min-max)	95% CI	↑ n* %	mean ± sd (min-max)	95% CI		
IL-6	1 5.88	3.42 ± 2.03 (1.5-8.62)	2.374- 4.459	1 3.45	3.43 ± 1.69 (1.5-8.62)	2.791- 4.078	3 11.11	4.37 ± 4.21 (1.5-23.24)	2.701- 6.035	3.5	>0.05 >0.05
2-ра пр.	4 26.67	7.35 ± 4.92 (2.61-19.93)	4.629- 10.08	8 29.63	6.59 ± 4.09 (1.5-19.93)	4.972- 8.205	5 20.83	5.12 ± 2.50 (1.5-10.4)	4.065- 6.178	0.625	>0.05 <0.05
p	>0.05	<0.005		<0.005	<0.0005		<0.005	>0.05			
hsCRP	2 11.76	2.52±2.47 (0.09-10.87)	1.050- 4.000	5 17.24	2.29-2.55 (0.09-10.87)	1.318- 3.256	3 11.11	2.60±2.50 (0.31-9.77)	1.613- 3.588	0.6	>0.05 <0.05
2-ра пр.	4 26.67	7.26±6.55 (0.6-29.65)	1.971- 12.55	6 22.22	5.36±4.48 (0.6-29.65)	2.398- 8.318	5 20.83	2.99±2.44 (0.6-9.02)	1.959- 4.024	0.921	>0.05 >0.05
p	>0.05	<0.05		>0.05	>0.05		>0.05	>0.05			
D-dimer	4 23.53	0.44±0.41 (0.22-1.96)	0.231- 0.652	5 17.24	0.40±0.32 (0.22-1.96)	0.277- 0.521	2 7.41	0.36±0.18 (0.21-1.07)	0.292- 0.431	0.384	>0.05 >0.05
2-ра пр.	1 7.14	0.35±0.11 (0.23-0.60)	0.289- 0.420	1 3.85	0.36±0.10 (0.21-0.60)	0.316- 0.397	1 4.17	0.31±0.08 (0.21-0.59)	0.278- 0.343	1.087	<0.05 >0.05
p	>0.05	>0.05		>0.05	>0.05		>0.05	>0.05			

\* ↑ n\* - брой пациенти с повишена стойност



**Глава V. Проучвания на корелации на конкретни рискови фактори и клинично-лабораторни показатели с биомаркери (IL-6, hsCRP и D-dimer) и ролята им в хроничното възпаление**

**1. Проучване на корелация между BMI и биомаркери на хронично възпаление**

Сравнени са биомаркерите на хронично възпаление в две групи пациенти – с нормален BMI ( $\leq 25$ ) ( $n_1 = 26$  пациенти) и с наднормен BMI ( $> 25$ ) ( $n_2 = 25$  пациенти). Сравнени са средните стойности на биомаркерите и относителните дялове на пациенти с наднормени биомаркери между групите. Във всяка група са сравнени показателите в началото на проучването с тези в края (Таблица 12) (Фиг. 41).

**1.1. IL-6** – в началото достоверно по-висока средна стойност на IL-6 ( $p < 0.025$ ) и по-висок относителен дял на пациенти с повишен IL-6 ( $p < 0.01$ ) в групата с наднормен BMI. В края липсва достоверна разлика между групите; достоверно по-висока средна стойност ( $p < 0.001$ ) и по-висок относителен дял на пациенти с повишен IL-6 ( $p < 0.025$ ) в края на проучването в групата с нормален BMI.

**1.2. Високочувствителен CRP (hsCRP)** – в началото достоверно по-висока средна стойност на hsCRP в групата с наднормен BMI ( $p < 0.025$ ), без достоверни различия в относителните дялове на пациенти с повишен hsCRP; след 6 мес. без достоверно различни средни стойности, но по-висок относителен дял на пациенти с повишен hsCRP в групата с наднормен BMI ( $p < 0.025$ ).

**1.3. D-dimer** – в началото по-висока средна стойност ( $p < 0.05$ ) и по-висок относителен дял на пациенти с повишен D-dimer в групата с нормален BMI ( $p < 0.025$ ). В динамика – в групата с нормален BMI в началото значимо по-високи средна стойност ( $p < 0.05$ ) и относителен дял на пациенти с повишен D-dimer ( $p < 0.005$ ), в групата с наднормен BMI – несигнификантно по-високи в края.

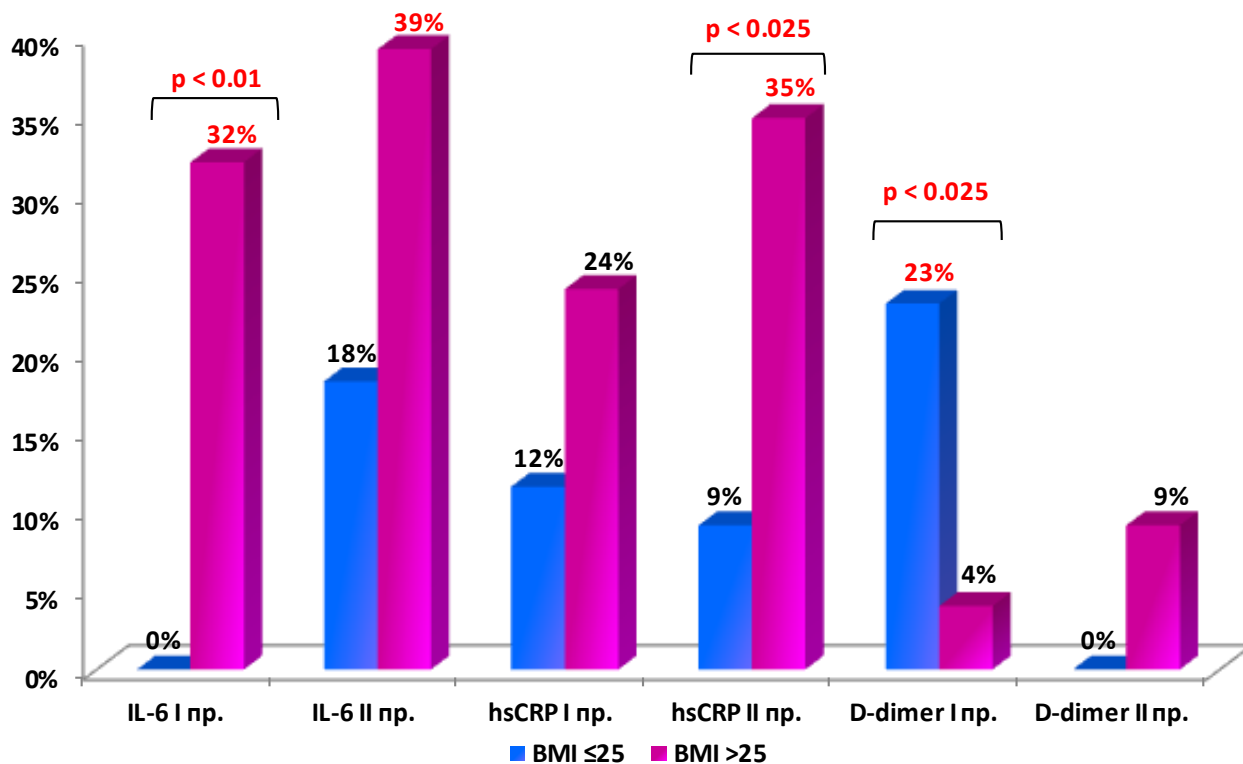
**Обобщено, налице е слаба корелация на IL-6 ( $\phi = 0.146$ ), слаба корелация на hsCRP ( $\phi = 0.190$ ) и много слаба корелация на D-dimer ( $\phi = 0.094$ ) с наднормен BMI.**

**Таблица 12. Биомаркери на възпаление при PLWH с нормален и наднормен BMI**

Групи Био- маркер	PLWH с BMI $\leq 25$			PLWH с BMI $> 25$			OR	$\phi$	p
	$\uparrow$ n %	mean $\pm$ sd (min-max)	95% CI	$\uparrow$ n %	mean $\pm$ sd (min-max)	95% CI			
<b>IL-6</b>	0 0.00	2.94 $\pm$ 1.50 (1.5-6.81)	2.33- 3.55	8 32.00	4.97 $\pm$ 4.27 (1.5-23.24)	3.23- 6.72	0.85	<b>0.146</b>	<b>&lt;0.025</b> <b>&lt;0.01</b>
<b>2-ра пр.</b>	4 18.18	5.33 $\pm$ 2.98 (1.5-12.81)	4.01- 6.65	9 39.13	6.64 $\pm$ 4.00 (2.02-19.9)	4.91- 8.37	0.49		<b>&gt;0.05</b> <b>&gt;0.05</b>
<b>p</b>	<b>&lt;0.025</b>	<b>&lt;0.001</b>		<b>&gt;0.05</b>	<b>&gt;0.05</b>				
<b>hsCRP</b>	3 11.54	1.83 $\pm$ 1.35 (0.09-9.77)	0.88- 2.78	6 24.00	3.31 $\pm$ 2.62 (0.34-10.87)	2.23- 4.34	0.41	<b>0.190</b>	<b>&lt;0.025</b> <b>&gt;0.05</b>
<b>2-ра пр.</b>	2 9.09	3.30 $\pm$ 2.85 (0.6-28.45)	0.71- 5.90	8 34.78	5.54 $\pm$ 5.11 (0.6-29.65)	2.90- 8.18	0.375		<b>&gt;0.05</b> <b>&lt;0.025</b>
<b>p</b>	<b>&gt;0.05</b>	<b>&gt;0.05</b>		<b>&gt;0.05</b>	<b>&gt;0.05</b>				
<b>D-dimer</b>	6 23.08	0.44 $\pm$ 0.37 (0.22-1.96)	0.30 - 0.59	1 4.00	0.33 $\pm$ 0.07 (0.21-0.57)	0.30- 0.37	<b>7.2</b>	<b>0.094</b>	<b>&gt;0.05</b> <b>&lt;0.025</b>
<b>2-ра пр.</b>	0 0.00	0.32 $\pm$ 0.08 (0.23-0.49)	0.28- 0.35	2 9.09	0.36 $\pm$ 0.11 (0.21-0.6)	0.31- 0.41	0.48		<b>&gt;0.05</b> <b>&gt;0.05</b>
<b>p</b>	<b>&lt;0.005</b>	<b>&lt;0.05</b>		<b>&gt;0.05</b>	<b>&gt;0.05</b>				

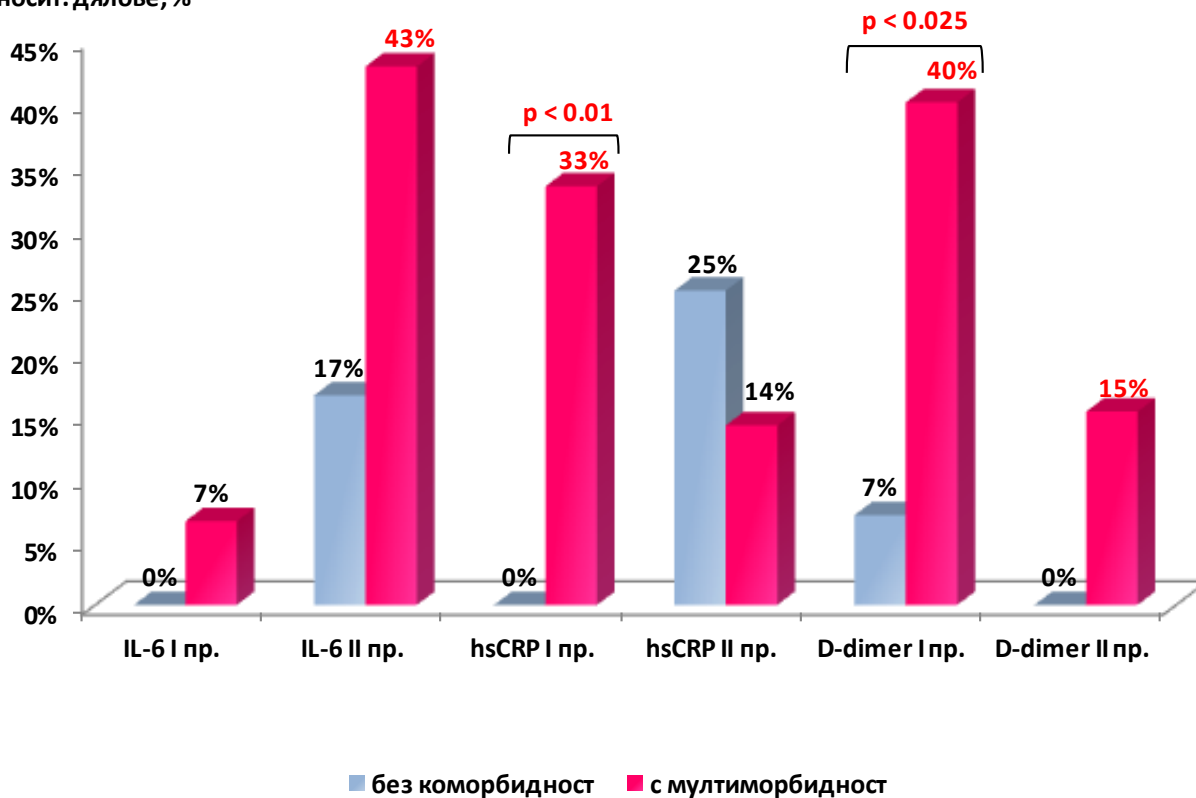
\*  $\uparrow$  n - брой пациенти с повишена стойност

Относит. дялове, %



Фиг. 41. Относителни дялове на PLWH с нормален ( $n_1=26$ ) и наднормен ( $n_2=25$ ) BMI с повишени биомаркери на възпаление

Относит. дялове, %



Фиг. 42. Относителни дялове на PLWH без коморбидност ( $n_1=14$ ) и с мултиморбидност ( $n_2=15$ ) с повишени биомаркери на възпаление

## 2. Проучване на корелация между мултиморбидност и биомаркери на хронично възпаление

Сравнени са биомаркерите на хронично възпаление в две групи – **без коморбидност ( $n_1 = 14$  пациенти)** и **с мултиморбидност ( $n_2 = 15$  пациенти)**. Сравнени са средните стойности на биомаркерите и относителните дялове на пациенти с наднормени биомаркери между групите. Във всяка група са сравнени показателите в началото с тези в края (**Таблица 13**) (**Фиг. 42**).

**2.1. IL-6** – в началото достоверно по-висока средна стойност на биомаркера в групата с мултиморбидност ( $p < 0.025$ ), в групата без коморбидност – без пациенти с повишен IL-6, в другата група – един пациент. В края – без достоверна разлика между групите. В динамика – достоверно по-висока средна стойност на IL-6 в края на проучването в сравнение с началото и в двете групи, но само в групата с мултиморбидност по-висок относителен дял на пациенти с повишен биомаркер ( $p < 0.025$ ).

**2.2. Високочувствителен CRP (hsCRP)** – в началото достоверно по-висока средна стойност и по-висок относителен дял на пациенти с повишен биомаркер в групата с мултиморбидни пациенти ( $p < 0.01$ ). В края липсва достоверна разлика между групите. В динамика – без достоверна разлика в средните стойности и в относителните дялове на пациенти с повишен hsCRP и в двете групи.

**2.3. D-dimer** – в началото по-високи средна стойност и относителен дял на пациенти с повишен d-dimer в групата с мултиморбидност ( $p < 0.025$ ), в края по-висока средна стойност в групата с мултиморбидност ( $p < 0.05$ ), без достоверна разлика в относителните дялове на пациенти с повишен d-dimer между групите. В динамика – без достоверна разлика в средните стойности и в относителните дялове на пациенти с повишен d-dimer и в двете групи.

**Обобщено, налице е слаба корелация на IL-6 ( $\phi = 0.283$ ), слаба корелация на hsCRP ( $\phi = 0.136$ ) и много слаба корелация на D-dimer ( $\phi = 0.042$ ) с налична мултиморбидност.**

**Таблица 13. Биомаркери на възпаление при PLWH без коморбидност и с мултиморбидност**

Групи Био- маркер	PLWH без коморбидност			PLWH с мултиморбидност			OR	$\phi$	p
	$\uparrow$ n %	mean $\pm$ sd (min-max)	95% CI	$\uparrow$ n %	mean $\pm$ sd (min-max)	95% CI			
<b>IL-6</b>	0 0.00	2.88 $\pm$ 1.05 (1.5-4.68)	2.28- 3.49	1 6.67	4.41 $\pm$ 2.16 (1.5-8.62)	3.21- 5.60	0.93	<b>0.283</b>	<b>&lt;0.025</b>
<b>2-ра пр.</b>	2 16.67	5.25 $\pm$ 2.84 (2.02-12.81)	3.45- 7.06	6 42.86	6.93 $\pm$ 5.06 (1.5-19.93)	4.00- 9.85	0.27		>0.05
<b>p</b>	>0.05	<b>&lt;0.025</b>		<b>&lt;0.025</b>	<b>&lt;0.05</b>				>0.05
<b>hsCRP</b>	0 0.00	1.41 $\pm$ 1.38 (0.19-4.77)	0.62- 2.21	5 33.33	3.84 $\pm$ 3.46 (0.34-10.9)	1.93- 5.76	0.15	<b>0.136</b>	<b>&lt;0.01</b>
<b>2-ра пр.</b>	3 25.00	4.37 $\pm$ 3.89 (0.6-28.45)	0.65- 9.38	2 14.29	3.37 $\pm$ 3.26 (0.6-8.32)	1.37- 5.37	<b>2.00</b>		>0.05
<b>p</b>	>0.05	>0.05		>0.05	>0.05				>0.05
<b>D-dimer</b>	1 7.14	0.32 $\pm$ 0.10 (0.22-0.6)	0.26 - 0.38	6 40.00	0.58 $\pm$ 0.44 (0.23-1.96)	0.32- 0.84	0.12	<b>0.042</b>	<b>&lt;0.025</b>
<b>2-ра пр.</b>	0 0.00	0.32 $\pm$ 0.07 (0.23-0.45)	0.28- 0.36	2 15.38	0.39 $\pm$ 0.12 (0.25-0.6)	0.32- 0.46	0.5		<b>&lt;0.05</b>
<b>p</b>	>0.05	>0.05		>0.05	>0.05				>0.05

\*  $\uparrow$  n - брой пациенти с повишена стойност

### 3. Проучване на корелация между холестерол и биомаркери на хронично възпаление

Сравнени са биомаркерите на хронично възпаление в две групи – с хиперхолестеролемиа ( $n_1 = 33$  пациенти) и с нормален холестерол ( $n_2 = 24$  пациенти). Сравнени са средните стойности на биомаркерите и относителните дялове на пациенти с наднормени биомаркери между групите. Във всяка група са сравнени показателите в началото с тези в края (Таблица 14) (Фиг. 43).

**3.1. IL-6** – без значима разлика в средната стойност и относителните дялове на пациенти с повишен IL-6 между групите в началото и в края. В динамика достоверно по-висока средна стойност на IL-6 в края в сравнение с началото и в двете групи, но само в групата с повишен холестерол относителният дял на пациенти с повишен биомаркер в края е по-висок ( $p < 0.05$ ).

**3.2. Високочувствителен CRP (hsCRP)** – без значима разлика в средната стойност и относителните дялове на пациенти с повишен IL-6 между групите в началото и в края. В динамика – само в групата с нормален холестерол достоверно по-висока средна стойност на hsCRP в края ( $p < 0.05$ ), без значима разлика в относителните дялове на пациенти с повишен и в двете групи.

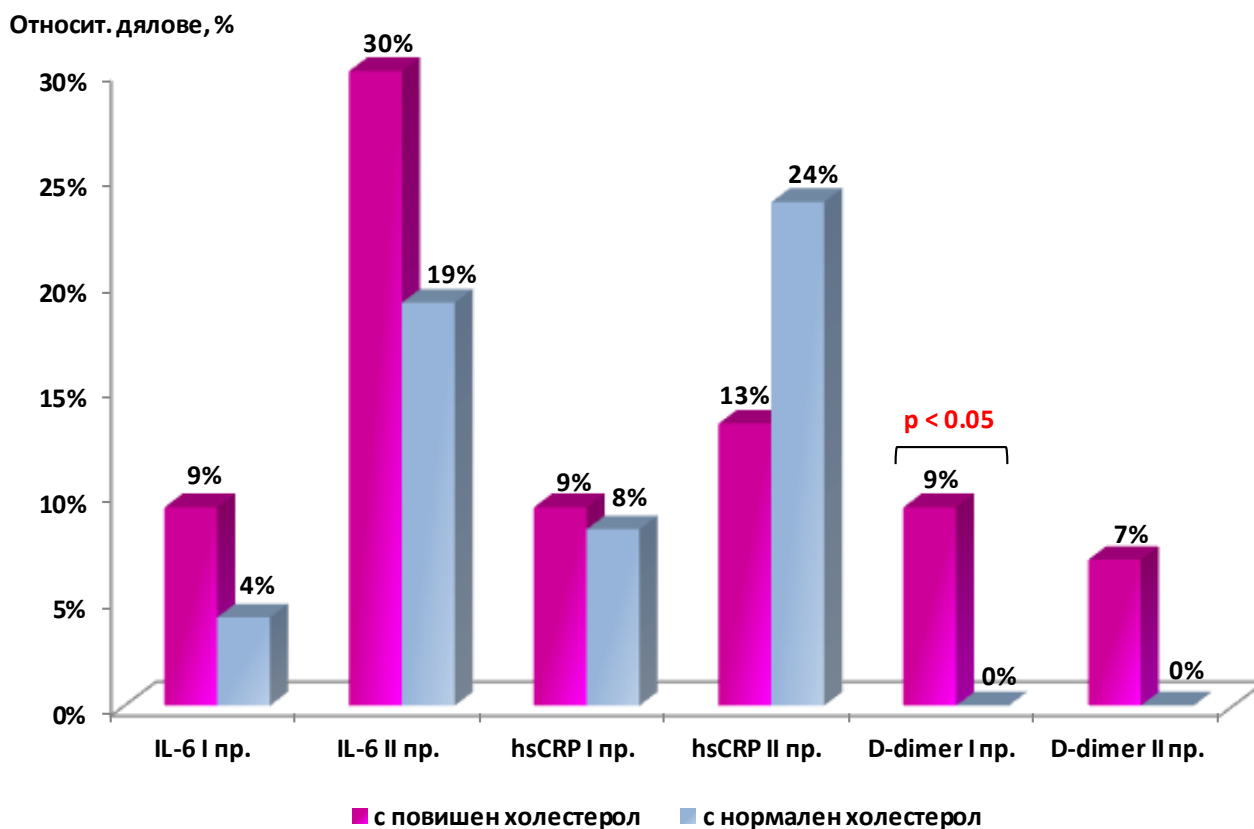
**3.3. D-dimer** – в началото по-висока средна стойност ( $p < 0.025$ ) и по-висок относителен дял на пациенти с повишен D-dimer в групата с повишен холестерол ( $p < 0.05$ ). След 6 месеца само средната стойност е значимо по-висока в групата с повишен холестерол ( $p < 0.05$ ). В динамика и в двете групи без значима разлика в средните стойности и относителните дялове на пациенти с повишен D-dimer.

Обобщено, налице е слаба корелация на IL-6 ( $\phi = 0.124$ ), слаба корелация на hsCRP ( $\phi = 0.135$ ) и много слаба корелация на D-dimer ( $\phi = 0.174$ ) с наднормен холестерол.

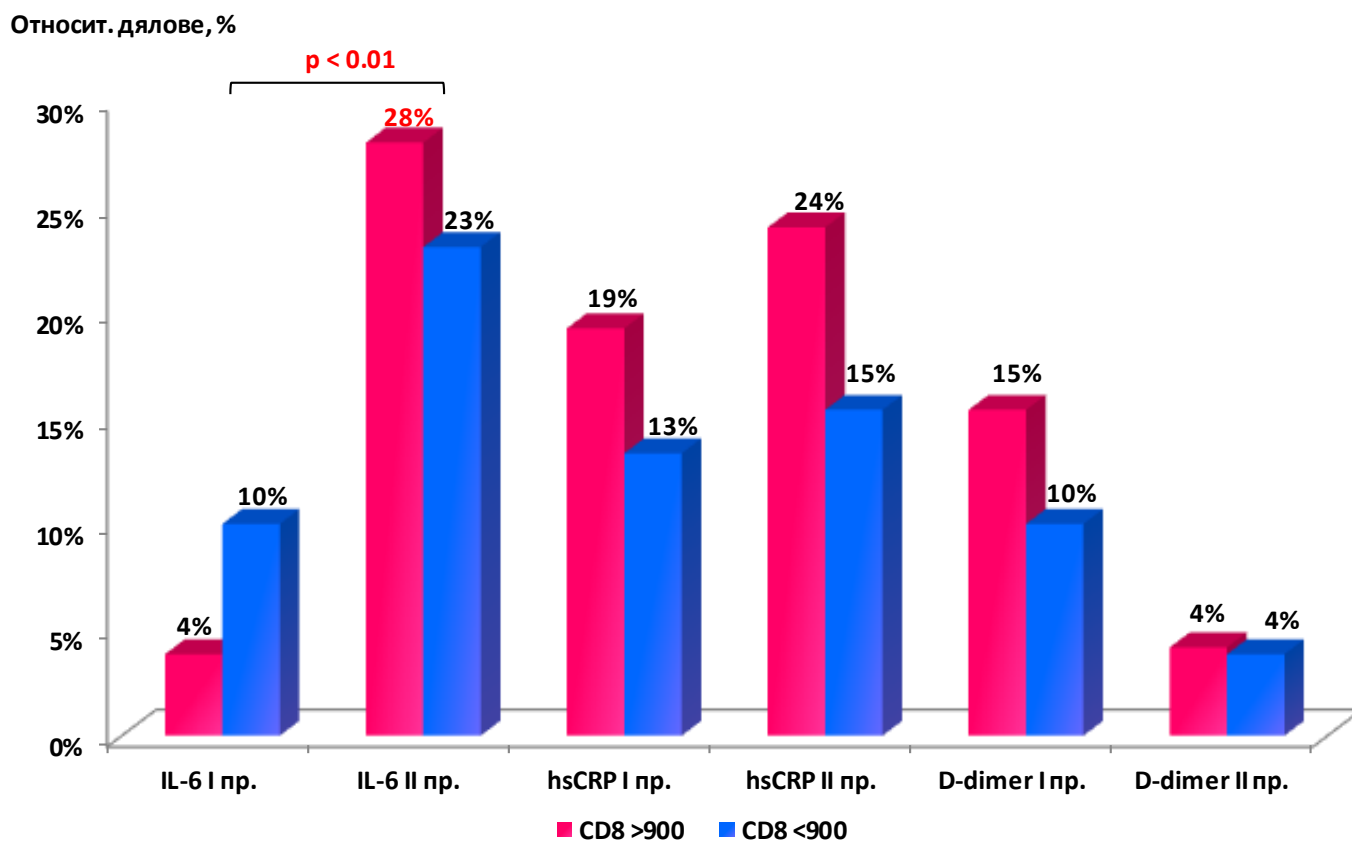
Таблица 14. Биомаркери на възпаление при PLWH с повишен и нормален холестерол

Био-маркер	PLWH с повишен холестерол			PLWH с нормален холестерол			OR	$\phi$	p
	↑ n %	mean ± sd (min-max)	95% CI	↑ n %	mean ± sd (min-max)	95% CI			
<b>IL-6</b>	3 9.38	4.08 ± 1.98 (1.5-8.62)	3.37- 4.80	1 4.17	3.62 ± 4.32 (1.5-23.24)	1.80- 5.45	<b>2.379</b>	<b>0.124</b>	>0.05 >0.05
<b>2-ра пр.</b>	9 30.00	6.03 ± 3.91 (1.5-19.93)	4.57- 7.49	4 19.05	5.72 ± 2.83 (1.5-12.81)	4.43- 7.00	<b>1.821</b>		>0.05 >0.05
<b>p</b>	<b>&lt;0.025</b>	<b>&lt;0.01</b>		<b>&gt;0.05</b>	<b>&lt;0.05</b>				
<b>hsCRP</b>	3 9.38	2.84 ± 2.81 (0.09-10.9)	1.82- 3.85	2 8.33	0.19-7.28 (0.09-10.87)	1.08- 2.74	<b>1.138</b>	<b>0.135</b>	>0.05 >0.05
<b>2-ра пр.</b>	4 13.33	3.56 ± 3.06 (0.6-14.86)	2.42- 4.70	5 23.81	5.22±4.24 (0.6-29.65)	1.47- 8.97	0.492		>0.05 >0.05
<b>p</b>	<b>&gt;0.05</b>	<b>&gt;0.05</b>		<b>&gt;0.05</b>	<b>&lt;0.05</b>				
<b>D-dimer</b>	3 9.38	0.44±0.33 (0.21-1.96)	0.32- 0.55	0 0.00	0.31±0.06 (0.23-0.45)	0.28- 0.33	<b>2.379</b>	<b>0.174</b>	<b>&lt;0.025</b> <b>&lt;0.05</b>
<b>2-ра пр.</b>	2 6.90	0.35 ± 0.11 (0.21-0.60)	0.31- 0.39	0 0.00	0.31±0.06 (0.21-0.41)	0.28- 0.34	<b>1.481</b>		<b>&lt;0.05</b> >0.05
<b>p</b>	<b>&gt;0.05</b>	<b>&gt;0.05</b>		<b>&gt;0.05</b>	<b>&gt;0.05</b>				

\* ↑ n - брой пациенти с повишена стойност



Фиг. 43. Относителни дялове на PLWH с повишен ( $n_1=33$ ) и нормален ( $n_2=24$ ) холестерол с повишени биомаркери на възпаление



Фиг. 44. Относителни дялове на PLWH с повишен ( $n_1=26$ ) и нормален ( $n_2=31$ ) брой  $CD8^+$  с повишени биомаркери на възпаление

#### 4. Проучване на корелация между CD8<sup>+</sup> и биомаркери на хронично възпаление

Сравнени са биомаркерите на хронично възпаление в две групи – с повишен брой CD8<sup>+</sup> (>900 кл./μL) (n<sub>1</sub> = 26 пациенти) и с нормален брой CD8<sup>+</sup> (<900 кл./μL) (n<sub>2</sub> = 31 пациенти). Сравнени са средните стойности на биомаркерите и относителните дялове на пациенти с наднормени биомаркери между групите. Във всяка група са сравнени показателите в началото с тези в края (Таблица 15) (Фиг. 44).

**4.1. IL-6** – без значима разлика в средната стойност и относителните дялове на пациенти с повишен IL-6 между групите в началото и в края. В динамика достоверно по-висока средна стойност на IL-6 в края в сравнение с началото и в двете групи (p<0.01, p<0.015, съответно), но само в групата с повишен брой CD8<sup>+</sup> относителният дял на пациенти с повишен биомаркер в края е по-висок (p<0.025).

**4.2. Високочувствителен CRP (hsCRP)** – без значима разлика в средната стойност на биомаркера и в относителните дялове на пациенти с повишен hsCRP между групите в началото, но в края средната стойност е достоверно по-висока в групата с повишен брой CD8<sup>+</sup> (p<0.0005). Без значима динамика в средните стойности и относителните дялове на пациенти с повишен hsCRP и при двете групи.

**4.3. D-dimer** – без значима разлика в средната стойност и относителните дялове на пациенти с повишен биомаркер между групите в началото и в края. Липсва значима разлика в средните стойности и относителните дялове на пациенти с повишен d-dimer в началото и в края в групите.

Обобщено, налице е много слаба корелация на IL-6 (φ = 0.056), слаба корелация на hsCRP (φ = 0.108) и много слаба корелация на D-dimer (φ = 0.008) с наднормен брой CD8<sup>+</sup>.

Таблица 15. Биомаркери на възпаление при PLWH с повишен и нормален брой CD8<sup>+</sup>

Групи Био- маркер	PLWH с повишен брой CD8 <sup>+</sup>			PLWH с нормален брой CD8 <sup>+</sup>			OR	φ	p
	↑ n %	mean ± sd (min-max)	95% CI	↑ n %	mean ± sd (min-max)	95% CI			
<b>IL-6</b>	1 3.85	3.74 ± 1.88 (1.5-8.62)	2.98- 4.50	3 10.00	4.01 ± 4.00 (1.5-23.24)	2.52- 5.50	0.36	0.056	>0.05 >0.05
<b>2-ра пр.</b>	7 28.00	6.12 ± 4.19 (1.5-19.93)	4.39- 7.85	6 23.08	5.69 ± 2.69 (2.02-13.71)	4.60- 6.78	1.296		>0.05 >0.05
<b>p</b>	<0.025	<0.01		>0.05	<0.05				
<b>hsCRP</b>	5 19.23	2.82 ± 3.01 (0.09-10.87)	1.60- 4.03	4 13.33	2.11-1.96 (0.19-6.57)	1.38- 2.84	1.548	0.108	>0.05 >0.05
<b>2-ра пр.</b>	6 24.00	5.51 ± 4.78 (0.6-29.65)	2.30- 8.72	4 15.38	3.03 ± 2.31 (0.6-9.02)	2.09- 3.96	1.737		<0.0005 >0.05
<b>p</b>	>0.05	>0.05		>0.05	>0.05				
<b>D-dimer</b>	4 15.38	0.43±0.36 (0.22-1.96)	0.29- 0.58	3 10.00	0.34 ± 0.10 (0.21-0.6)	0.30- 0.37	1.636	0.008	>0.05 >0.05
<b>2-ра пр.</b>	1 4.17	0.34 ± 0.10 (0.21-0.60)	0.30- 0.38	1 3.85	0.33 ± 0.09 (0.21-0.59)	0.29- 0.36	1.087		>0.05 >0.05
<b>p</b>	>0.05	>0.05		>0.05	>0.05				

\* ↑ n - брой пациенти с повишена стойност

## 5. Проучване на корелация между съотношение CD4<sup>+</sup> : CD8<sup>+</sup> и биомаркери на хронично възпаление

Сравнени са биомаркерите на хронично възпаление в две групи – със съотношение CD4<sup>+</sup> : CD8<sup>+</sup> <0.8 (n<sub>1</sub> = 28 пациенти) и с прието за оптимално спрямо статуса съотношение CD4<sup>+</sup> : CD8<sup>+</sup> >0.8 (n<sub>2</sub> = 29). Сравнени са средните стойности на биомаркерите и относителните дялове на пациенти с наднормени между групите. Във всяка група са сравнени показателите в началото с тези в края (Таблица 16) (Фиг. 45).

**5.1. IL-6** – без значима разлика в средната стойност и относителните дялове на пациенти с повишен IL-6 между групите в началото и в края. Достоверно по-висока средна стойност (p<0.0005) и по-висок относителен дял на пациенти с повишен IL-6 в края в сравнение с началото само в групата с повишено съотношение CD8<sup>+</sup> : CD8<sup>+</sup> (p<0.025).

**5.2. Високочувствителен CRP (hsCRP)** – без значима разлика в средната стойност и в относителните дялове на пациенти с повишен hsCRP между групите в началото, но в края средната стойност на биомаркера е достоверно по-висока в групата с повишено съотношение CD8<sup>+</sup> : CD8<sup>+</sup> (p<0.05). Само в групата със CD4<sup>+</sup> : CD8<sup>+</sup> <0.8 е налице значимо по-висока средна стойност в края в сравнение с началото (p<0.05).

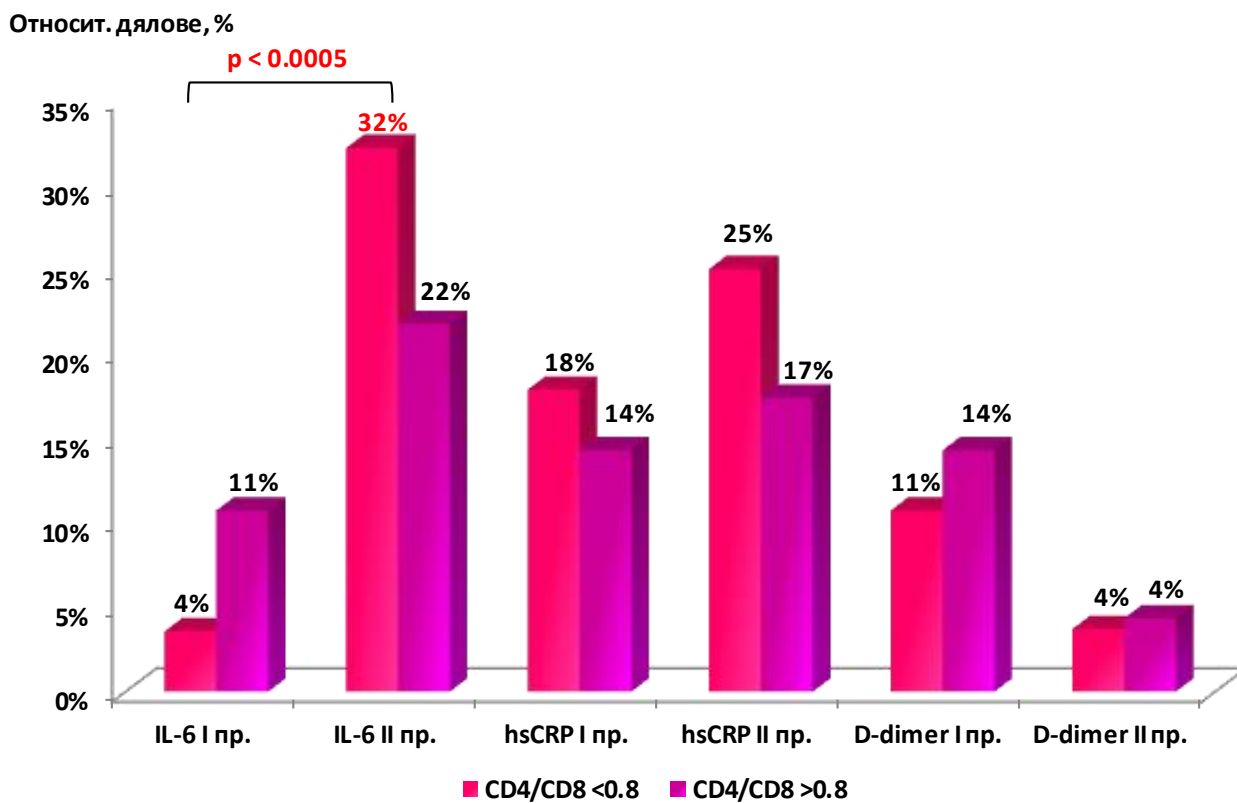
**5.3. D-dimer** – без значима разлика в средната стойност и относителните дялове на пациенти с повишен биомаркер между групите в началото и края. И в двете групи липсва значима разлика в средните стойности и относителните дялове на пациенти с повишен D-dimer между началото и края.

Обобщено, налице е слаба корелация на IL-6 (φ = 0.116), слаба корелация на hsCRP (φ = 0.106) и много слаба корелация на D-dimer (φ = 0.016) с наднормено съотношение CD4<sup>+</sup> : CD8<sup>+</sup>.

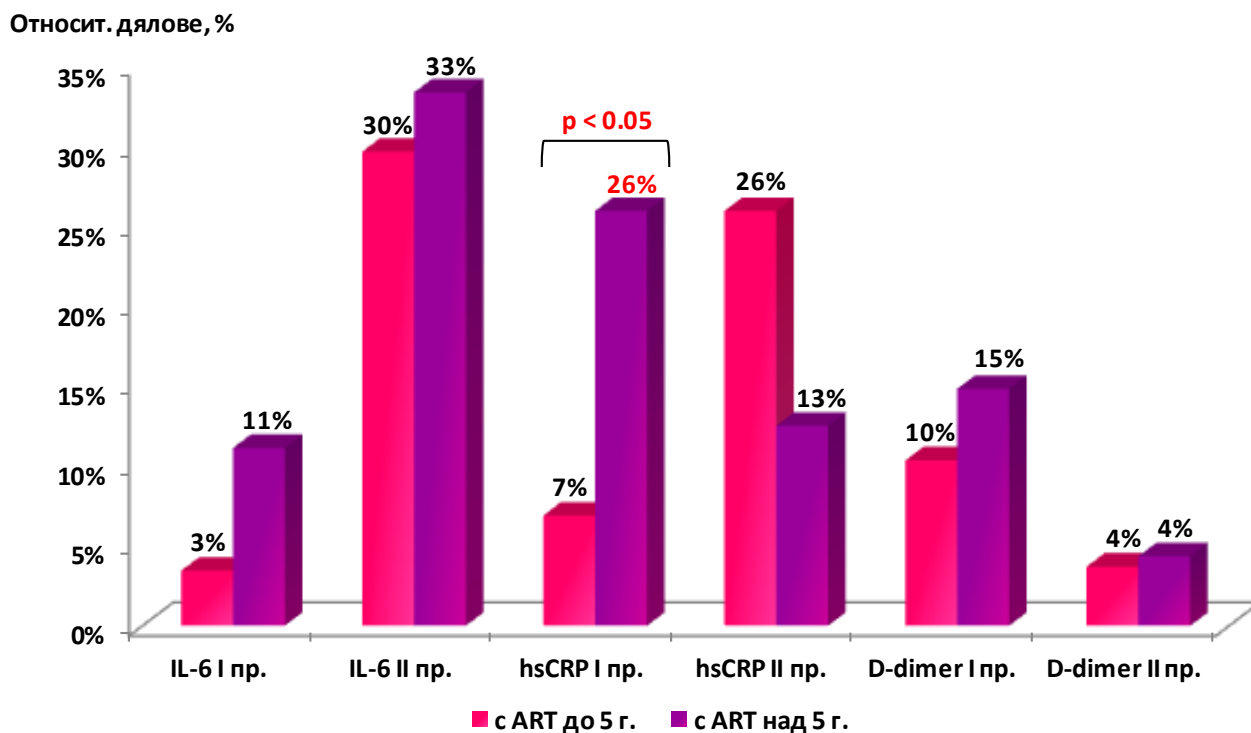
Таблица 16. Биомаркери на възпаление при PLWH със съотношение CD4<sup>+</sup> : CD8<sup>+</sup> < 0.8 и > 0.8

Групи Био- маркер	PLWH със съотношение CD4 <sup>+</sup> : CD8 <sup>+</sup> < 0.8			PLWH със съотношение CD4 <sup>+</sup> : CD8 <sup>+</sup> > 0.8			OR	φ	p
	↑ n %	mean ± sd (min-max)	95% CI	↑ n %	mean ± sd (min-max)	95% CI			
<b>IL-6</b>	1 3.57	3.35 ± 1.80 (1.5-8.62)	2.65- 4.05	3 10.71	4.42 ± 4.08 (1.5-23.24)	2.84- 6.00	0.309	0.116	>0.05 >0.05
<b>2-ра пр.</b>	9 32.14	6.60 ± 4.15 (1.5-19.93)	2.54- 8.21	5 21.74	5.04 ± 2.23 (1.5-8.71)	4.08- 6.01	1.705		>0.05 >0.05
<b>p</b>	<0.025	<0.0005		>0.05	>0.05				
<b>hsCRP</b>	5 17.86	2.68 ± 2.57 (0.09-10.87)	1.56- 3.79	4 14.29	2.20-2.10 (0.19-7.28)	1.38- 3.01	1.304	0.106	>0.05 >0.05
<b>2-ра пр.</b>	7 25.00	5.42 ± 5.39 (0.6-29.65)	2.55- 8.29	4 17.39	2.81 ± 2.16 (0.6-7.7)	1.88- 3.75	1.583		<0.05 >0.05
<b>p</b>	>0.05	<0.05		>0.05	>0.05				
<b>D-dimer</b>	3 10.71	0.37 ± 0.18 (0.22-1.07)	0.30- 0.44	4 17.39	0.40 ± 0.32 (0.21-1.96)	0.27- 0.52	0.72	0.016	>0.05 >0.05
<b>2-ра пр.</b>	1 3.70	0.35 ± 0.09 (0.23-0.60)	0.31- 0.38	1 4.35	0.32 ± 0.09 (0.21-0.59)	0.28- 0.36	0.846		>0.05 >0.05
<b>p</b>	>0.05	>0.05		>0.05	>0.05				

\* ↑ n - брой пациенти с повишена стойност



Фиг. 45. Относителни дялове на PLWH със съотношение  $CD4^+ : CD8^+ < 0.8$  ( $n_1=28$ ) и  $> 0.8$  ( $n_2=29$ ) с повишени биомаркери на възпаление



Фиг. 46. Относителни дялове на PLWH с повишени биомаркери на възпаление, провеждали ART до 5 години ( $n_1=29$ ) и над 5 години ( $n_2=28$ )



## 6. Проучване на корелация между продължителност на ART и биомаркери на възпаление

Сравнени са биомаркерите на хронично възпаление в две групи – при пациенти с HIV, провеждали ART до 5 години ( $n_1 = 29$ ) и провеждали ART над 5 години ( $n_2 = 28$ ). Сравнени са средните стойности на биомаркерите и относителните дялове на пациенти с наднормени такива между групите. Във всяка група са сравнени показателите в началото с тези в края (*Таблица 17*) (*Фиг. 46*).

**6.1. IL-6** – достоверно по-висока средна стойност на биомаркера във второто изследване в групата с ART до 5 г. спрямо първото изследване ( $p < 0.0005$ ); достоверно по-високи относителни дялове на пациенти с повишен биомаркер във второто изследване спрямо първото във всяка от двете групи ( $p < 0.005$ ).

**6.2. Високочувствителен CRP (hsCRP)** – достоверно по-висока средна стойност на биомаркера при второто изследване спрямо първото в групата с ART до 5 г. ( $p < 0.01$ ); достоверно по-висок относителен дял на пациенти с повишен биомаркер във второто спрямо първото изследване само в групата с ART до 5 години ( $p < 0.05$ ); достоверно по-висока средна стойност на биомаркера при второто изследване в групата с ART до 5 години спрямо другата група ( $p < 0.05$ ); достоверно по-висок относителен дял на пациенти с повишен биомаркер при първото изследване в групата с ART над 5 години спрямо другата група ( $p < 0.05$ ).

**6.3. D-dimer** – няма достоверни различия между двете групи във всички аспекти на сравняване.

*Таблица 17. Сравнително проучване на биомаркери на възпаление при PLWH, провеждали ART до 5 години и над 5 години*

Групи Био- маркер	PLWH с ART до 5 години			PLWH с ART над 5 години			OR	p
	↑ n* %	mean ± sd (min-max)	95% CI	↑ n* %	mean ± sd (min-max)	95% CI		
<b>IL-6</b>	1 3.45	3.51 ± 1.74 (1.5-8.62)	2.851- 4.172	3 11.11	4.28 ± 4.21 (1.5-23.24)	2.619- 5.951	0.286	>0.05 >0.05
<b>2-ра пр.</b>	8 29.63	6.48 ± 3.68 (1.5-19.93)	5.020- 7.932	8 33.33	5.25 ± 3.19 (1.5-13.71)	3.900- 6.595	0.842	>0.05 >0.05
<b>p</b>	<b>&lt;0.005</b>	<b>&lt;0.0005</b>		<b>&lt;0.05</b>	<b>&gt;0.05</b>			
<b>hsCRP</b>	2 6.90	1.92 ± 1.79 (0.19-7.1)	1.238- 2.603	7 25.93	2.99-2.03 (0.09-10.87)	1.795- 4.194	0.212	>0.05 <b>&lt;0.05</b>
<b>2-ра пр.</b>	7 25.93	5.55 ± 4.49 (0.6-29.65)	2.588- 8.515	3 12.50	2.77 ± 2.16 (0.6-9.02)	1.862- 3.685	0.700	<b>&lt;0.05</b> >0.05
<b>p</b>	<b>&lt;0.05</b>	<b>&lt;0.01</b>		<b>&gt;0.05</b>	<b>&gt;0.05</b>			
<b>D-dimer</b>	3 10.34	0.40 ± 0.34 (0.22-1.96)	0.275- 0.533	4 14.81	0.36 ± 0.13 (0.21-0.75)	0.305- 0.406	0.663	>0.05 >0.05
<b>2-ра пр.</b>	1 3.70	0.33 ± 0.09 (0.23-0.60)	0.291- 0.360	1 4.35	0.34 ± 0.10 (0.21-0.59)	0.302- 0.387	0.846	>0.05 >0.05
<b>p</b>	<b>&gt;0.05</b>	<b>&gt;0.05</b>		<b>&gt;0.05</b>	<b>&gt;0.05</b>			

\* ↑ n - брой пациенти с повишена стойност

## Обобщен мултифакторен модел на остаряване при PLWH

Напредването на възрастта, прерастващо в остаряване, се очертава като изключително комплексен мултифакторен процес, допълнително стимулиран и усложнен в комбинация с хронично заболяване като HIV инфекцията. Сценарият на жизнения цикъл на PLWH се е променил драматично и то в положителна насока – от оцеляване към продължителен живот, с постепенно изместване на фокуса от младостта към комплексността на зрялата и напреднала възраст. Постигането на оптимална вирусна супресия и повишаването на броя CD4<sup>+</sup> посредством все по-иновативна ART са ключови, но всъщност едва първи стъпки в последващата дългогодишна грижа за пациентите. Имунологичното възстановяване е индивидуален процес, който зависи от момента на стартиране на терапия, изначален имунен статус и персистиращите във времето резидуална вирусемия, имунна активация, хронично възпаление и нарушен чревен интегритет. Динамичният мониторинг на PLWH трябва да включва задълбочен анализ на имунологичните и клинични показатели с оглед превенция и адекватен контрол на нарастващата мултиморбидност и последваща полифармация. Всички тези нововъзникващи казуси са пряко обвързани и с редица индивидуални рискови фактори от стила на живот на всеки пациент като небалансираното хранене, липсата на адекватна физическа активност, топунопушене, злоупотреби с психоактивни вещества, които постепенно прерастват в метаболитен синдром, зависимости и ментални нарушения в условията на повишена социална изолация и стигма. Трябва да се отчете и въздействието на провежданата до момента различна генерация антиретровирусна терапия, която е с едновременно подчертан протективен и подпомагащ здравето ефект, но и донякъде с негативно въздействие поради асоциираните с нея лекарствени взаимодействия, нежелани странични реакции и метаболитни нарушения. Въвеждането през последните 5 години на последното поколение еднотаблетни лекарствени режими като например BIC/FTC/TAF и DTG/3TC осигуряват удобен прием, подчертано ефективен контрол над инфекцията, по-благоприятно въздействие върху метаболитното здраве и лесно имплементиране в почти всеки коморбиден и фармацевтичен профил на пациента, улесняващо и ежедневната работа на медицинските специалисти. Следващата стъпка вероятно ще е постепенното въвеждане в глобален мащаб на иновативните инжекционни режими с удължено действие, които ще продължат всички положителни терапевтични ефекти, но ще осигурят по-добро придържане към терапия и по-ниско ниво на лична стигма. Именно комбинацията от всички тези свързани или несвързани с HIV инфекция фактори, под контрола на дългогодишна ART са представени обобщено във фигурата по-долу (Фиг. 47).

Използването на комплексен мултидисциплинарен подход в едновременната грижа за физическото, психологическо и социално здраве е най-амбициозната цел на всички ангажирани в сферата специалисти. Превенцията на заболяванията, чрез модифициране на рисковите фактори, редовните профилактични прегледи, ваксинации, както и ранното диагностициране, трябва да бъдат приоритетни пред активното лечение на вече изявен здравен проблем. За това би спомогнало ежегодното преразглеждане на стандартния диагностичен панел за лечение на PLWH с оглед определяне на ключовите клинично-лабораторни параметри и при необходимост допълване с по-чувствителни и неизползвани до момента биомаркери на имунологичното възстановяване и хронично възпаление. Ангажирането в процеса и на други медицински специалности ще допринесе за по-детайлния подход в постигането на по-добро качество на предстоящия живот на PLWH и редуцирана стигма. Осъвременяването на утвърдените терапевтични схеми за лечение на придружаващите неинфекциозни заболявания е нужно в променящия се динамичен коморбиден пациентски профил. Резултатите от едно от най-обещаващите проучвания „REPRIEVE” (N = 7,769 PLWH) показват например, че включването на липидопонижаващия медикамент pitavastatin за 24 месеца намалява възможността от прогресивно натрупване на атеросклеротични плаки с над 30%. Тези промени биха допринесли за редуциране на риска от сериозни сърдечно-съдови инциденти с близо 35%.

Дългогодишният успех е непостижим без активното въвличане в процеса на лечение на всеки пациент. Добрата информираност изгражда лично мнение и мотивация, която прераства в най-добрия случай в балансиран здравословен навик, обща удовлетвореност и оттам до осъзнато подобро качество на живота на PLWH.

Несъмнено остаряването и HIV са изключително горещи и теми, с непрекъсната актуалност и нужда от иновации. Проучванията върху HIV помагат за по-доброто разбиране на процеса на стареене, а изследването на остаряването изяснява допълнително начина, по който хроничните заболявания въздействат и променят организма. Обединеният им анализ предизвиква все по-голям интерес и отваря нови хоризонти в посока на иновативни проучвания и подобрена в перспектива грижа за пациента.



*Фиг. 47. Мултифакторен модел на остаряване с HIV*

## ИЗВОДИ

1. Демографските и епидемиологичните характеристики на проучваната HIV група са идентични с тези при засегнатата обща национална и европейска популация с тенденция за покачване на възрастта, сексуален път на вирусна трансмисия (предимно MSM) и късно представяне за лечение.

- **MSM трансмисия** основно сред по-младата възрастова група и при PLWH със стартови  $CD4^+ > 350$  кл./ $\mu$ L; по-застъпен **хетеросексуален път** при възрастните над 40 г., с характеристики на късно представящи се ( $CD4^+ < 350$  кл./ $\mu$ L);
- **Пасивно открит HIV статус** достоверно по-често при възраст над 40 г. и/или авансирал имуен дефицит; **активно открити** са основно пациенти до 40 г.;
- Показателят „включване в грижа“ (**linkage to care**) е средно 281 дни (от 5 до 2821 дни).

2. Поведенческите характеристики на съвременната HIV популация опосредстват нарушения контрол на хроничните състояния, по-лесното заразяване с други инфекциозни причинители и общо влошеното качество на живота.

- Относителният дял на **ежедневни пушачи** е 2.5 пъти по-висок в групата на PLWH в сравнение с контролната;
- В групата на PLWH 1/5 са **здравно неосигурени**;
- **Коинфекции** – само в таргетната група, главно сифилис и рекурентна херпесна инфекция, предимно при възрастни и стартирали с авансирал имуен дефицит.
- Липсва корелация между **ВМІ** и HIV статуса.
- Достоверно по-честа **мултиморбидност** в HIV групата.
- Значимо по-чести **хоспитализации** през последните две години в HIV групата.
- Достоверно по-чести **субективни оплаквания** при PLWH.
- **PLWH над 40 г.** възраст са с по-честа коморбидност, влошени метаболитни параметри и хоспитализации.

3. Налице е достоверна динамика в стойностите на някои базисни лабораторни показатели в хода на провеждана ART.

- Значително се повишава относителният дял на PLWH с **повишен общ холестерол** – 31% при стартиране на ART, 58% в края на проучването. Достоверно по-високи средни стойности при пациенти над 40 г. и при такива със стартови  $CD4^+ < 200$  кл./ $\mu$ L.
- **Еритроцити** – достоверно по-ниски средни стойности сред PLWH; **MCV** – нараства в динамика и достоверно по-висок в при инфектираните.
- **Серумен креатинин** и **ASAT** – повишаване в динамика при PLWH, но в референтен диапазон.

4. Динамиката в имунологичното възстановяване е различна при отделните имунологични показатели ( $CD4^+$ ,  $CD8^+$ , съотношение  $CD4^+ : CD8^+$ ) и се влияе от възрастта и началния имуен статус при стартиране на ART.

- $CD4^+$  Т-хелперните лимфоцити нарастват убедително в хода на ART, вкл. и при възрастните пациенти. В началото късно-представящите се ( $CD4^+ < 350$  кл./ $\mu$ L) са 55%, в края – 8.8%, като в края липсват PLWH със  $CD4^+ < 200$  кл./ $\mu$ L.
- $CD8^+$  – с константен среден брой и без достоверна динамика относно относителните дялове на пациенти с повишени  $CD8^+$ .
- $CD4^+ : CD8^+$  се нормализира по-бавно в сравнение с броя на  $CD4^+$ . В края на проучването с възстановено нормално съотношение ( $> 1.0$ ) са 40%. С персистиращо влошен индекс ( $< 0.4$ ) остават 14%.
- При **различен начален имунологичен статус** високият начален брой  $CD4^+$  е асоцииран и с високи  $CD8^+$ . В края на проучването е налице обратна тенденция – средният брой  $CD8^+$  е достоверно по-висок при PLWH, стартиращи с нисък брой  $CD4^+$ .

**5. Установените корелации между биомаркери на хронично възпаление (IL-6, hsCRP, D-dimer) и клинично-лабораторни показатели потвърждават потенциала им като надеждно средство за по-прецизна прогностична оценка на цялостното състояние на съвременния пациент с контролирана HIV инфекция.**

- **IL-6** е по-чувствителен, по-специфичен и информативен от hsCRP и D-dimer, достоверно повишаващ се в динамика и с по-голям относителен дял при PLWH в сравнение с неинфектирани. Корелира с напредване на възрастта, имунния дефицит, високия брой CD8<sup>+</sup>, наднормен BMI, мултиморбидност и повишен холестерол.

- **hsCRP** е по-малко чувствителен от IL-6, но информативна, лесно изпълнима и финансово приемлива скрийнингова алтернатива. Достоверно се повишава в динамика с по-голям относителен дял при PLWH в сравнение с неинфектирани контроли. Корелира с възрастта, имунния дефицит, високия брой CD8<sup>+</sup>, наднормен BMI и мултиморбидност;

- **D-dimer** е с достоверно по-висока средна стойност сред PLWH в сравнение с HIV-негативните, но без достоверна динамика. Много слаба корелация с други клинично-лабораторни параметри вероятно поради дългогодишно провежданата ART.

## **ПРИНОСИ**

### **ОРИГИНАЛНИ ПРИНОСИ**

#### **Оригинални приноси за страната:**

1. Разгледан е стандартно утвърдения диагностичен панел в мониторинга на HIV инфектирани, с оглед фокусиране върху ключовите клинично-лабораторни параметри и евентуално включване на по-чувствителни биомаркери на имунологично възстановяване и хронично възпаление.
2. Установена е корелация между положителен HIV статус и степен на хронично възпаление чрез изследване в динамика на специфични биомаркери и клинично-лабораторни показатели в проучване случай-контрола.
3. Проучена е ролята на късното стартиране на антиретровирусна терапия и различен начален имунен статус сред HIV инфектираните за степента на последващо имунологично възстановяване и хронично възпаление.
4. Проучено е значението на възрастта в процеса на имунологично възстановяване и хронично възпаление сред HIV инфектираната популация.
5. Проучени са корелации на конкретни рискови фактори и клинично-лабораторни показатели с биомаркери (IL-6, hsCRP и D-dimer) и ролята им в хроничното възпаление.
6. Създаден е общ мултифакторен модел, отчитащ съществени свързани и несвързани с HIV параметри, провежданата ART и възможност за възникване на имунна дисфункция, хронично възпаление и риск от усложнения в процеса на остаряване с контролирана HIV инфекция.

### **ПРИНОСИ С ПОТВЪРДИТЕЛЕН И НАУЧНО-ПРИЛОЖЕН ХАРАКТЕР**

1. Потвърждават се глобалните тенденции за по-често разпространение на HIV сред мъжете от групата на MSM и постепенно увеличаване на средната продължителност на живота при PLWH.
2. Наблюдава се по-висок относителен дял на MSM трансмисия сред по-младите PLWH с високи стартови CD4<sup>+</sup> Т-хелперни лимфоцити, а хетеросексуалният път е по-застъпен при по-възрастните, предимно с характеристики на късно представящи се.
3. По-високата честота на рискови поведенчески характеристики и влошената първична профилактика сред PLWH в условията на персистираща стигма и социална изолация опосредстват лошия контрол на хроничните коморбидни състояния и необходимостта от по-чести хоспитализации.
4. Потвърждава се корелацията между наличен HIV позитивен статус, повишения сърдечно-съдов риск и възникване на дисметаболически състояния.
5. Ранното диагностициране на HIV и незабавно стартиране на ART са ключови за имунологичното възстановяване и редуциране на хроничното възпаление.

## ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИЯТА

с участието на д-р Ивайло Николаев Паков

1. **Ivaylo Pakov**, Adelaida Ruseva, Irena Gencheva, Tsetsa Doichinova, Milena Karcheva, Kalina Terzieva, Lyudmila Pakova, Biserka Vasileva, Galya Gancheva. **IL-6, D-dimer and High-Sensitivity C-Reactive Protein in HIV Infection – Preliminary Study**. *Journal of IMAB*. 2023 Jul-Sep;29(3):5099-5102
2. **Ivaylo N. Pakov**. **Immune reconstitution in late-presenting HIV-positive case with idiopathic liver cirrhosis and ischemic brain stroke**. *J Biomed Clin Res*. 2023;16(1):66-73.
3. **Ivaylo Pakov**, Tsetsa Doychinova. **HIV-associated mortality and causes of death in late presenting patients**. *Medinfo*. 2020;3:58-62.

## УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ ПО ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИЯТА

1. **Ivaylo Pakov**, Adelaida Ruseva, Irena Gencheva, Tsetsa Doychinova, Milena Karcheva, Kalina Terzieva, Lyudmila Pakova, Biserka Vasileva, Galya Gancheva. **Biomarkers of Chronic Inflammation in the Aging Process with HIV and Long-term Antiretroviral Therapy**. 7<sup>th</sup> National Scientific Conference on HIV and Coinfections: “40 Years Since The Discovery of the HIV”, 01-02 December 2023, Expo Hotel Sofia, Bulgaria
2. **И. Паков**. **Проследяване на специфични и неспецифични биомаркери на имунологично възстановяване при дългосрочна HIV-инфекция**. Пета Национална Научна Конференция по HIV и Коинфекции, 26 ноември – 27 ноември 2021 г. София, България.
3. **И. Паков**, Ц. Дойчинова. **Клинични особености и предизвикателства при лечението на HIV – позитивни пациенти над 50 годишна възраст**. Четвърта национална научна конференция по HIV и коинфекции, 29 ноември - 30 ноември 2019 г. София, България.

## УЧАСТИЕ В НАУЧНО-ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИ ПРОЕКТ, ФИНАНСИРАН ОТ МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛЕВЕН

Научно-изследователски проект (D1/2023) на тема: „*Проучване на ролята на биомаркерите IL-6, D-dimer и hsCRP като показатели за хронично възпаление в процеса на остаряване с HIV инфекция*“

Изследователски колектив: **Д-р Ивайло Николаев Паков**; Проф. д-р Милена Димитрова Карчева, д.м.; Проф. д-р Галя Иванова Ганчева-Бойчева, д.м.; Проф. д-р Цеца Георгиева Дойчинова-Найденова, д.м.; Проф. д-р Аделаида Лазарова Русева, д.м.; Доц. д-р Ирена Иванова Генчева-Ангелова, д.м.; Д-р Людмила Иванова Пакова; Д-р Калина Димитрова Терзиева, д.м.; Бисерка Илиева Василева, д.м.