



До Председателя на Научно Жури
Съгласно зап. № 1772/25.06.2024 и
на Ректора на МУ-Плевен

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р Аделаида Лазарова Русева, д.м.

Ръководител катедра „Клинична лаборатория, клинична имунология и алергология”,
МУ- Плевен,

Началник Клинична лаборатория, УМБАЛ „Д-р Г. Странски”, гр.Плевен

Вътрешен член на научно жури за защита на дисертационен труд за придобиване на ОНС
„Доктор” по научната специалност „Инфекциозни болести” на основание на заповед №
1772/25.06.2024 на Ректора на Медицински университет Плевен.

**Тема: „ХРОНИЧНО ВЪЗПАЛЕНИЕ И ИМУНОЛОГИЧНО ВЪЗСТАНОВЯВАНЕ
ПРИ КОНТРОЛИРАНА HIV ИНФЕКЦИЯ”.**

Автор: д-р Ивайло Николаев Паков, редовен докторант в област на висше образование
7. Здравеопазване и спорт, по професионално направление 7.1. Медицина, в катедра
„Инфекциозни болести, епидемиология, паразитология и тропическа медицина”, ФОЗ,
МУ Плевен, **Научен ръководител:** проф. д-р Галя Ганчева, д.м.

Кратко представяне на кандидата:

Д-р Ивайло Паков завършва през 2009 год. Математическа гимназия „Гео Милев”,
гр. Плевен. През периода 2009-2015 година получава висшето си образование в
Медицински университет Плевен. Веднага след дипломиране започва трудовия си стаж в
клиника по Инфекциозни болести на УМБАЛ „Д-р Г. Странски“, където работи и до
момента. От м. Април 2016 год. придобива квалификация: Вътрешен одитор и лице,

управляващо програмите за одит. През 2018 год. е назначен за асистент по Инфекциозни болести към катедра „Инфекциозни болести, епидемиология, паразитология и тропическа медицина”, на ФОЗ, МУ Плевен. Провежда практически упражнения по инфекциозни болести на студенти от специалност „Медицина“, V курс – на български и английски език. От началото на 2021 год. и до момента работи като консултант по Инфекциозни болест към лечебно заведение и Център за сексуално здраве, създадено от сдружение „Здраве без граници”. Д-р Паков е специалист по инфекциозни болести от 2020 г., а от началото на 2024 год. получава квалификационна степен Магистър след Висше: „Здравен мениджър“. Д-р Паков има участие в 2 вътреуниверситетски проекта, 2 публикации в научни издания, реферирани и индексирани в бази данни с научна информация (само Scopus WoS), 1 публикация в нереперирано списание с научно рецензиране, 2 участия в научни форуми в чужбина и 35 участия в България.

Актуалност на темата на дисертационния труд:

HIV инфекцията е обект на интензивни проучвания вече 4 десетилетия. Над 85 милиона инфектирани до момента и над 40 милиона изгубени живота в битката с вируса на HIV и свързаните с него усложнения, това са резултатите от глобалното му разпространение. Прилагането на комбинирана стратегия дава възможност за модулиране на пандемичния потенциал на заболяването, намалявайки случаите на заболяване, както и асоциираните с него усложнения и преждевременна смъртност. Същевременно се наблюдава тенденция за увеличаване през годините на времето за регистрация и стартиране на съвременната антиретровирусна терапия (ART). Късната диагностика и представяне за лечение, както и недоброто придържане към необходимата терапия, крият риск от възникване на резистентни мутации на вируса, задълбочаващи се хронично възпаление и имунологична дисфункция. В този аспект, постигането на оптимално имунологично възстановяване, както и балансирането на хроничното възпаление, измервани с подходящи лабораторни биомаркери, се явява ключов момент в пълноценното остаряване с контролирана HIV инфекция.

Клиничният профил на лицата, живеещи с вируса на HIV (PLWH), се измества динамично от опортюнистични HIV-свързани състояния към несвързани с HIV неинфекциозни хронични заболявания, които са доказано по-чести, с повече потенциални усложнения и се случват с около 10 години по-рано в сравнение с общата популация. Наблюдаваната хронична органна увреда е свързана с генерализирано състояние на възпаление, на хиперкоагулация и различно по степен имунологично възстановяване, водещи до вероятно ускорено биологично стареене, изпреварващо хронологичната

възраст. Променените нужди на пациента във времето налагат въвеждането на интердисциплинарен подход в клинично-терапевтичния мениджмънт. В този аспект, проучването на различни биомаркери в диагностичен панел на PLWH с оглед 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, определят актуалността на темата на този дисертационен труд.

Структура и съдържание на дисертационния труд:

Дисертационният труд е представен на 220 страници, съдържа 63 фигури и 17 таблици. Съотношението между отделните части е оптимално: Въведение и 3 основни раздела. Първият раздел - литературен обзор, е представен на 35 страници, завършва с ключови аспекти, обуславящи собствените проучвания. Вторият раздел - Собствени проучвания, съдържа 114 страници, започва с ясно формулирана цел и завършва с 5 логично произтичащи от целта задачи. Третият раздел съдържа 34 страници обсъждане на резултатите от собствените проучвания; 5 извода от реализираните пет задачи; 11 приноса; 3 приложения и библиография с включени 149 заглавия, 26 от тях на кирилица.

Литературният обзор е подробен и изчерпателен, структуриран добре в 5 глави, отнасящи се до: 1. Динамика в броя на CD4⁺, CD8⁺ и тяхното съотношение в процеса на имунологично възстановяване. 2. Значението на късното диагностициране и/или представяне за лечение с HIV инфекция. 3. Биомаркери на хронично възпаление при дългогодишна и контролирана HIV инфекция: Интерлевкин-6, Високочувствителен С-реактивен протеин и D-dimer, 4. Особенности на HIV инфекцията с напредване на възрастта и 5. Изводи от литературния обзор, обуславящи собствените проучвания. От съществено значение тук е установената възможност при лица с персистиращо нисък брой CD4⁺, висок брой CD8⁺ и респективно силно нарушено съотношение CD4⁺ : CD8⁺, скъсяване на средната продължителност на предстоящия живот с близо 30 г. поради повишен риск от възникване на сериозни нежелани клинични събития. От всички проучвани към момента биомаркери IL-6 се очертава като чувствителен, специфичен и асоцииран с редица клинично лабораторни параметри, hsCRP като максимално удобен, възпроизводим и икономически ефективен скринингов метод, а D-dimer като прогностичен показател за възникване на тромботични инциденти.

В началото на раздела „Собствени проучвания“ ясно е определена целта на дисертационния труд – „Да се проучи естеството на хроничното възпаление и степента на имунологично възстановяване при контролирана HIV инфекция.“ Поставената цел е

постижима чрез отлично формулирани 5 задачи, обуславящи дизайна на проучването, а именно: Проспективно кохортно проучване на демографски, антропометрични, епидемиологични показатели, рискови поведенчески характеристики и лабораторни показатели и биомаркери на хронично възпаление на HIV-позитивни пациенти. С голяма прецизност са представени данни отонсно обектите на проучване – 60 HIV позитивни лица от Центъра за мониторинг и лечение на HIV-позитивни пациенти към Клиника по инфекциозни болести на УМБАЛ „Д-р Г. Странски“, гр. Плевен и 30 HIV-негативни лица (контролна група). Броят на лицата, включени в таргетната група е сравнително малък, но направените задълбочени анализи на получените резултати позволяват надеждна интерпретация. Представени са и критериите за включване, използваните демографски -, антропометрични - и епидемиологични и лабораторни показатели и статистически методи. Посочени са използваните методи за набиране на информация, за епидемиологичен анализ, снемане на анамнеза и физикален преглед, широк набор от клинично-лабораторни, микробиологични и имунологични изследвания.

Три глави от раздела „Собствени проучвания“ представят резултатите от проучване на информативни лабораторни показатели, групирани като: лабораторни, имунологични, биомаркери на възпаление. Всяка от главите завършва с обобщение на получените резултати. В отделна глава са представени проучвания на корелации на конкретни рискови фактори и лабораторни показатели конкретно с биомаркерите IL-6, hsCRP и D-dimer, както и ролята им в хроничното възпаление.

Резултатите от дисертационния труд са подробно обсъдени на базата на съществуващи данни, посочени в литературния обзор. В резултат на извършените изследвания, анализи и обобщения са направени 5 важни извода относно: 1. идентичност на демографските и епидемиологичните характеристики на проучваната HIV група с тези при засегнатата обща национална и европейска популация с тенденция за покачване на възрастта, сексуален път на вирусна трансмисия и късно представяне за лечение. 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. 3. Налице е достоверна динамика в стойностите на някои базисни лабораторни показатели в хода на провеждана ART. 4. Динамиката в имунологичното възстановяване е различна при отделните имунологични показатели ($CD4^+$, $CD8^+$ и тяхното съотношение) и се влияе от възрастта и началния имуноен статус при стартиране на ART. 5. Установените корелации между биомаркерите на хронично възпаление (IL-6, hsCRP и D-dimer) и изследваните клинично-лабораторни

показатели потвърждават потенциала им като надеждно средство за по-прецизна прогностична оценка на цялостното състояние на съвременния пациент с контролирана HIV инфекция.

На базата на изводите от дисертационния труд докторантът е формулирал 6 оригинални приноси и 5 приноси с потвърдителен и научно-приложен характер, които приемам. Те са смислово и фактологично обусловани от получените резултати и техния анализ.

Представеният **автореферат** е написан на 55 страници. Съдържа 47 фигури и 17 таблици, изготвен е съобразно общоприетите правила и отразява резултатите, представени в дисертационния труд.

Във връзка с дисертационния труд докторантът представя 3 публикации в научни списания: две от тях са в издания, реферирани и индексирани в WoS. И в трите публикации д-р Паков е първи автор. Посочени са и 3 участия в научни форуми по темата на докторантурата.

От преставената от д-р Паков Авторска справка за съответствие с минималните национални изисквания за ОНС „Доктор“ е видно, че докторантът има и надхвърля минималните изисквани точки по групи показатели.

В заключение:

Убедено считам, че с представения дисертационен труд, д-р Ивайло Паков доказва, че притежава необходимите качества за придобиване на образователната и научна степен "доктор". Това ми дава основание да дам **ПОЛОЖИТЕЛНА РЕЦЕНЗИЯ** за дисертационния труд на тема: „**ХРОНИЧНО ВЪЗПАЛЕНИЕ И ИМУНОЛОГИЧНО ВЪЗСТАНОВЯВАНЕ ПРИ КОНТРОЛИРАНА HIV ИНФЕКЦИЯ** ” за присъждане на образователна и научна степен „Доктор” по научната специалност „Инфекциозни болести” на д-р Ивайло Паков.

28 юли 2024 г.

На основание чл. 59 от ЗЗЛД

Проф. д-р А. Русева

To the Chairman of the Scientific Jury
according to order No. 1772/25.06.2024
of the Rector of MU-Pleven

R E V I E W

by Prof. Dr. Adelaida Lazarova Ruseva, MD

Head of the Department "Clinical Laboratory, Clinical Immunology and Allergology",
MU- Pleven,
Head of Clinical Laboratory, UMHAT "Dr. G. Stranski", Pleven

Internal member of a scientific jury for the defense of a dissertation work for the acquisition of the Educational and Scientific Degree "Doctor" in the scientific specialty "Infectious diseases" on the basis of order No. 1772/25.06.2024 of the Rector of the Medical University of Pleven.

**Topic: "CHRONIC INFLAMMATION AND IMMUNOLOGICAL RECOVERY
IN CONTROLLED HIV INFECTION".**

Author: Dr. Ivaylo Nikolaev Pakov, full-time doctoral student in the field of higher education 7. Health care and sports, by professional direction 7.1. Medicine, in the department of "Infectious diseases, epidemiology, parasitology and tropical medicine", Faculty of Public Health, MU Pleven, Research supervisor: Prof. Dr. Galya Gancheva, MD.

Brief introduction of the candidate:

Dr. Ivaylo Pakov graduated in 2009 from the "Geo Milev" Mathematical High School, Pleven. In the period 2009-2015, he received his higher education at Pleven Medical University. Immediately after graduation, he began his internship at the Infectious Diseases Clinic of the "Dr. G. Stranski" UMHAT, where he still works. Since April 2016, he has

acquired qualifications: Internal auditor and person managing audit programs. In 2018, he was appointed as an assistant in Infectious Diseases at the "Infectious Diseases, Epidemiology, Parasitology and Tropical Medicine" Department of the Faculty of Public Health, Pleven Medical University. Conducts practical exercises on infectious diseases for students majoring in "Medicine", 5th year - in Bulgarian and English language. Since the beginning of 2021 and until now, he has been working as a consultant on Infectious Diseases at a medical facility and Center for Sexual Health, created by the association "Health without Borders". Dr. Pakov has been a specialist in infectious diseases since 2020, and since the beginning of 2024 he has received a Master's qualification after higher education: "Health Manager". Dr. Pakov has participated in 2 intra-university projects, has 2 publications in scientific magazines, referenced and indexed in databases with scientific information (only Scopus and WoS), 1 publication in a non-refereed journal with scientific review, 2 participations in scientific forums abroad and 35 participation in Bulgaria.

Relevance of the topic of the dissertation:

HIV infection has been the subject of intensive research for 4 decades. Over 85 million infected so far and over 40 million lost their lives in the battle with the HIV virus and its related complications, these are the results of its global spread. The application of a combined strategy enables the modulation of the pandemic potential of the disease, reducing the incidence of the disease as well as its associated complications and premature mortality. At the same time, there is a tendency to increase over the years the time for registration and initiation of modern antiretroviral therapy (ART). Late diagnosis and presentation for treatment, as well as poor adherence to the necessary therapy, risk the emergence of resistant mutations of the virus, worsening chronic inflammation and immunological dysfunction. In this aspect, achieving optimal immunological recovery as well as balancing chronic inflammation, as measured by appropriate laboratory biomarkers, appears to be a key point in healthy aging with controlled HIV infection.

The clinical profile of persons living with HIV (PLWH) is shifting dynamically from opportunistic HIV-related conditions to non-HIV-related non-infectious chronic diseases that have been shown to be more common, with more potential complications, and occur about 10 years earlier compared to the general population. The observed chronic organ damage is associated with a generalized state of inflammation, hypercoagulation and varying degrees of immunological recovery, leading to possibly accelerated biological aging, ahead of chronological age.

The changed needs of the patient over time necessitate the introduction of an interdisciplinary approach in clinical-therapeutic management. In this aspect, the study of different biomarkers in a diagnostic panel of PLWH with a view to a more detailed interpretation of the patient's overall condition and evaluation of chronic inflammation as the cause of the occurrence of certain clinical events, complications and possibly an accelerated aging pattern, determine the actuality of the topic of this dissertation.

Structure and content of the dissertation:

The dissertation is presented on 220 pages, contains 63 figures and 17 tables. The ratio between the individual parts is optimal: Introduction and 3 main sections. The first section - a literature review, is presented on 35 pages, ending with key aspects determining the own research. The second section - Own studies, contains 114 pages, begins with a clearly formulated goal and ends with 5 tasks logically derived from the goal. The third section contains 34 pages of discussion of the results; 5 conclusions from the completed five tasks; 11 contributions; 3 appendices and a bibliography with 149 titles included, 26 of them in Cyrillic.

The literature review is detailed and comprehensive, structured well in 5 chapters, referring to: 1. Dynamics in the number of CD4+, CD8+ and their ratio in the process of immunological recovery. 2. The importance of late diagnosis and/or presentation for treatment of people with HIV infection. 3. Biomarkers of chronic inflammation in long-term and controlled HIV infection: Interleukin-6, High-sensitivity C-reactive protein and D-dimer, 4. Features of HIV infection with advancing age and 5. Conclusions from the literature review, determining the own studies. Of essential importance here is the established possibility that individuals with persistently low CD4+ counts, high CD8+ counts and, respectively, a severely disturbed CD4+ : CD8+ ratio, shorten the average life expectancy by nearly 30 years due to an increased risk of serious adverse clinical events. Of all the biomarkers currently studied, IL-6 emerged as sensitive, specific and associated with a number of clinical laboratory parameters, hsCRP - as the most convenient, reproducible and cost-effective screening method, and D-dimer - as a prognostic indicator for the occurrence of thrombotic incidents.

At the beginning of the "Own studies" section, the aim of the dissertation work is clearly defined - "To study the nature of chronic inflammation and the degree of immunological recovery in controlled HIV infection." The stated goal is achievable through excellently formulated 5 tasks, determining the design of the study, namely: A prospective

cohort study of demographic, anthropometric, epidemiologic parameters, behavioral risk characteristics, and laboratory indicators and biomarkers of chronic inflammation in HIV-positive patients. Data on the objects of the study are presented with great precision - 60 HIV-positive persons from the Center for Monitoring and Treatment of HIV-positive Patients at the Clinic for Infectious Diseases of UMHAT "Dr. G. Stranski", Pleven and 30 HIV-negative individuals (control group). The number of persons included in the target group is relatively small, but the in-depth analyzes of the obtained results allow a reliable interpretation. The inclusion criteria, the demographic -, anthropometric - , epidemiological - and laboratory indicators and statistical methods used are also presented. The methods used for gathering information, for epidemiological analysis, history taking and physical examination, a wide range of clinical laboratory, microbiological and immunological studies are indicated.

Three chapters of the section "Own studies" present the results of a study of informative laboratory indicators, grouped as: laboratory-, immunological- and inflammation biomarkers. Each of the chapters ends with a summary of the obtained results. A separate chapter presents studies of correlations of specific risk factors and laboratory indicators specifically with the biomarkers IL-6, hsCRP and D-dimer, as well as their role in chronic inflammation.

The results of the dissertation work are discussed in detail on the basis of existing data indicated in the literature review. As a result of the conducted research, analysis and summaries, 5 important conclusions were drawn regarding: 1. identity of the demographic and epidemiological characteristics of the studied HIV group with those of the affected general national and European population with a tendency to increase in age, sexual route of viral transmission and late presentation for treatment. 2. The behavioral characteristics of the contemporary HIV population mediate impaired control of chronic conditions, easier infection with other infectious agents and a generally deteriorated quality of life. 3. There is a reliable dynamic in the values of some basic laboratory indicators during the course of ART. 4. The dynamics of immunological recovery is different for individual immunological indicators (CD4+, CD8+ and their ratio) and is influenced by age and initial immune status when starting ART. 5. The established correlations between the biomarkers of chronic inflammation (IL-6, hsCRP and D-dimer) and the studied clinical and laboratory indicators confirm their potential as a reliable tool for a more accurate prognostic assessment of the overall condition of the contemporary patient with controlled HIV infection.

Based on the conclusions of the dissertation, the doctoral student formulated 6 original contributions and 5 contributions of a confirmatory and scientific-applied nature,

which I accept. They are meaningfully and factually conditioned by the obtained results and their analysis.

The presented abstract is written on 55 pages. It contains 47 figures and 17 tables, was prepared according to generally accepted rules and reflects the results presented in the dissertation work.

In connection with the dissertation, the doctoral student presents 3 publications in scientific journals: two of them are in editions, referenced and indexed in WoS. In all three publications, Dr. Pakov is the first author. Also indicated are 3 participations in scientific forums on the subject of the doctoral studies.

From the Author's report submitted by Dr. Pakov for compliance with the minimum national requirements for the Educational and Scientific Degree "Doctor", it is clear that the doctoral student has and exceeds the minimum required points by groups of indicators.

In conclusion:

I firmly believe that with the presented dissertation work, Dr. Ivaylo Pakov proves that he possesses the necessary qualities to acquire the educational and scientific degree "doctor". This gives me the reason to give a **POSITIVE REVIEW** for the dissertation work on the topic: "CHRONIC INFLAMMATION AND IMMUNOLOGICAL RECOVERY IN CONTROLLED HIV INFECTION" for awarding the educational and scientific degree "Doctor" in the scientific specialty "Infectious Diseases" to Dr. Ivaylo Pakov.

28.07.2024

На основание чл. 59 от ЗЗЛД
Prof. A. Ruseva