

Медицински университет – София

Факултет по медицина

**Катедра по инфекциозни болести, паразитология и тропическа медицина
СПЕЦЕАЛИЗИРАНА БОЛНИЦА ЗА АКТИВНО ЛЕЧЕНИЕ ПО ИНФЕКЦИОЗНИ
И ПАРАЗИТНИ БОЛЕСТИ „ПРОФ. И. КИРОВ” ЕАД, ГР.СОФИЯ**

**Антиретровирусна терапия –ефективност. Собствено проучване при
HIV-1 инфектирани пациенти за периода 1999-2009 година**

Д-р Ивайло Еленков

Дисертационен труд за придобиване на образователна и научна степен „Доктор”

**Научна специалност: Инфекциозни болести,
шифър 7.1. Медицина**

Научен ръководител

Проф. Д-р Татяна Червениякова, дмн

СЪДЪРЖАНИЕ:

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ	4
УВОД	6
ГЛАВА I ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР	9
1. Цели и принципи на HAART	9
1.1.1. Мониторинг на HAART.....	14
1.2. Репродуктивен цикъл на HIV и механизъм на действие на основните класове антиретровирусни препарати.	23
1.2.1. Ранна фаза на вирусния репликативен цикъл.....	23
1.2.2. Обратна транскрипция на вирусния геном	26
1.2.3. Интеграция на провирусната ДНК.....	28
1.2.4. Късна фаза на вирусния репликативен цикъл.....	30
1.2.4.1. Експресия на вирусните гени	30
1.2.4.2. Сглобяване, пъпкуване и зряене на вирусните частици.....	31
1.3. Антиретровирусна терапия. Кратка ретроспекция, настояще и перспективи.	34
ГЛАВА II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ	46
ГЛАВА III. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ	47
3.1. Пациенти	47
3.2. Критерии за включване и проследяване	47
3.3. Методи	48
ГЛАВА IV РЕЗУЛТАТИ	55
4.1. Демографска, епидемиологична и клинично-лабораторна и психо-социална характеристика на пациентите.	55
4.2. Да се проследи динамиката на отклоненията от нормата на CD4+T -лимфоцитите и нивото вирусният товар на фона на провежданата АРТ	57
4.3. Да се определи влиянието на възрастта, пола, механизма на заразяване, наличието на предхождащо субоптимално лечение, наличието на лекарствена резистентност, изходния брой на CD4+T -клетките при започване на АРТ, наличието на ко-инфекция с HCV/HBV и степента на придържане към терапията, върху ефекта от АРТ, чрез динамиката на отклоненията от нормата на CD4 и вирусният товар.	61
4.4. Да се проследи динамиката на средните стойности в броя на CD4+T -лимфоцитите и нивото на вирусния товар на фона на провежданата АРТ на общо ниво.....	66
4.5. Индивидуален анализ на факторите, показали значимост на влияние върху АРТ при оценката на отклоненията от нормата и отклоненията на средните стойности.....	70
4.5.1. Възраст.....	70
4.5.2. Механизъм на заразяване.....	72
4.5.3. Начални групи на CD4	75

4.5.4. ПРЕ-АРТ – групи, АЛТЕРНАТИВНА ТЕРАПИЯ.....	77
4.5.5. РЕЗИСТЕНТНОСТ И УСПЕХ НА ТЕРАПИЯТА	78
4.5.6. ПРИДЪРЖАНЕ КЪМ ТЕРАПИЯТА	80
4.5.7. Ко-Инфекция HIV/HSV/HBV	82
4.6. СРАНИТЕЛНО ПРОУЧВАНЕ НА ЕФЕКТА ОТ АРТ ПРИ ПРИЛОЖЕНИЕТО НА РАЗЛИЧНИ ТЕРАПЕВТИЧНИ РЕЖИМИ.	84
4.7. КЛИНИЧЕН УСПЕХ И НЕУСПЕХ.....	86
4.8. АНАЛИЗ НА ПРЕЖИВЯЕМОСТТА.....	88
ОБСЪЖДАНЕ.....	96
ИЗВОДИ:	120
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.	121
БИБЛИОГРАФИЯ	122
ПУБЛИКАЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	153
ПРИЛОЖЕНИЕ:.....	154
ПРИНОСИ.....	162

Използвани съкращения

AIDS	синдром на придобита имунна недостатъчност
BHIVA	Британска HIV асоциация
CA	капсиден белтък
cART	комбинирана антиретровирусна терапия
CD4+T	CD4 Т лимфоцити или CD4 клетки
CDC	център за превенция и контрол на заболяванията на US
CRFs	циркулиращи рекомбинантни форми
CROI	конференция по ретровируси и опортюнистични инфекции
DHHS	управление по здравеопазване на US
EACS	Европейска клинична асоциация по СПИН
ELISA	ензим свързан имуносорбентен тест
FDA	Агенция по храните и лекарствата на US
HAART	високоактивна антиретровирусна терапия
HbsAg	повърхностен антиген на хепатит В-вируса
HBV	хепатит В-вирус
HCV	хепатит С-вирус
HIV	човешки имунодефицитен вирус
HLA	човешки лимфоцитен антиген
IAS	международна СПИН асоциация
IC50	инхибираща концентрация 50
IN	интеграза
IVDUs	инжектиращи венозно наркотици
kb	килобааза
kDa	килодалтон
LTR	дълъг краен повтор
MA	матриксен белтък
MSM	мъже , практикуващи секс с мъже
NC	нуклеокапсидни белтъци

Nef	белтък, продукт на гена nef
NES	ядрен експортиращ сигнал
NLS	ядрен локализиращ сигнал
OI	опортюнистични инфекции
PIC	преинтеграционен комплекс
PR	протеаза
RT	обратна транскриптаза
RTC	обратно транскрипционен комплекс
Vif	белтък, продукт на гена vif
VL	вирусен товар
Vpr	вирусен белтък „r”, продукт на гена vpr
Vpr	вирусен белтък “u”, продукт на гена vpr
ART	антиретровирусна терапия
ВААРТ	високоактивна антиретровирусна терапия
ЕМЕА	Европейска Агенция по лекарствата
НСЕ	нежелани странични ефекти

Увод

В края на 2011 г., броят на инфектираните с HIV достигна 34,2 млн. души, през същата година са регистрирани 2,5 млн. новозаразени, а починалите от AIDS са 1,7 млн. Около 6,860 човека се инфектират с HIV ежедневно, 2400 от които са под 25 годишна възраст. Максимално 8 млн. пациенти приемат антиретровирусна терапия по настоящем, докато други 8 млн. се нуждаят от нея в зависимост от указанията на специализираните ръководства кога да започнат (<500, <350, <200 CD4).

В отговор на целите за глобален достъп до профилактика на HIV, лечение, грижи и подкрепа, ръководните институции на национално ниво трябва да изработят политики, осигуряващи успеха на лечението чрез:

- Увеличаване броя на хората, желаещи да узнаят своя HIV – статус;
- Редукция на стигмата;
- Изграждане чрез обучение на капацитивен човешки ресурс, който да провежда и подкрепя терапията;
- Подобрене на управлението и интегриране на специализираните грижи с всички други области на здравеопазването.

Целта за универсален достъп до 2015 г. е част от „Целта за развитие на Хилядолетието 6”, която включва спиране и начало на обратното развитие на разпространението на HIV към 2015 г.

Тя беше актуализирана през Юни 2011. Стратегията изтъква четири ключови цели, които страните трябва да постигнат, осигурявайки реализирането на универсален успех: намаляване с 50% броя на новоинфектираните младежи (15 – 24 години), намаляване с 50% смъртността от туберкулоза, елиминиране на инфектирането при деца и намаляване на HIV – свързаната смъртност.

В изпълнение на ангажиментите на страната ни като член на Европейския съюз и Международната общност (ООН) Министерството на здравеопазването, подкрепяно от всички ръководни структури и ведомства, разработи и въведе в изпълнение стройна Стратегия и Програма за превенция и контрол на HIV/ AIDS и броба със сексуално преносимите болести, финансирана от Глобалният фонд за развитие към WHO. През

годините, от 2004 насам, се изгради система от Кабинети за анонимно и безплатно изследване и консултиране по въпросите на HIV, подпомогна се оборудването на специализирани центрове за лечение на пациенти с HIV/ AIDS в София, Варна, Пловдив, Плевен и Стара Загора, включващо обучението на човешки ресурс, създадоха се мобилни екипи от разнородни специалисти за работа на терен сред уязвимите общности и групи, създадоха се неправителствени организации. Финансира се и поддръжката на оперативен резерв от антиретровирусни медикаменти с цел осигуряване на оптимален режим на АРТ.

В България по данни на МЗ към края на 2012 г., официално са регистрирани 1 612 HIV-серопозитивни лица. За цялата година броят на новорегистрираните е 139, от които 108 мъже и 31 жени. Горната възрастова граница при мъжете е 63, при жените 56 години. Прави впечатление нарастналият дял на две от уязвимите групи – MSM 35 % и IVDU 26% от новорегистрираните. Особено тревожен е фактът, че 45% от новорегистрираните са млади хора на възраст под 29 години. В специализираните лаборатории през годината са изследвани 244 605 лица, а в мобилните кабинети - 50 741. В съответните центрове за наблюдение и лечение са регистрирани 816 от HIV -позитивните лица, като 518 от тях получават антиретровирусна терапия.

Както личи от изложените факти България като страна, разположена в регион граничещ с високо епидемични ареали в лицето на бившите Съветски републики от Европейската част и средна Азия, носи своята отговорност по предотвратяване на разпространението, но не е предпазена от техните предизвикателства – преобладаване на венозните наркомани сред инфектираните.

Според годишният Доклад на UNAIDS за 2012 г., страната ни се числи към регионите със стационарно или с по-малко от 25 % нарастване на HIV -инфекцията. Не малък е приносът на антиретровирусната терапия в този дял, защото успешното и провеждане намалява чувствително не само заболяемостта и смъртността от AIDS, но и възможността за разпространението на болестта.

Антиретровирусната терапия е една от най-бурно развиващите се области в съвременната фармакология и медицина, довела до драматични промени в продължителността на живота, заболяванията и смъртността при пациентите, инфектирани с HIV. Макар и все още далеч от крайната си цел – радикалното лечение, тя

е основен формиращ фактор за качеството на живота им. У нас започна да се прилага през 1999 г., продължава и към настоящия момент като непрекъснато се променя и осъвършенства в унисон с динамичните съвременни тенденции. Натрупаха се значителен обем от резултати в хода на нейното прилагане и проследяване. Наблюдава се и промяна в качеството и продължителността на живота на пациентите. Към настоящия момент у нас няма проучвания, които да оценят медико-социалното значение на терапията въз основа на резултатите и настъпилите промени. Извън тесния кръг специалисти, профилирани в тази област, проблемът ХИВ/СПИН остава все още чужд, неразпознаваем и дори negliжиран за голяма част от медицинското съсловие. Целта ни е да премахнем границите на това статукво и достиженията ни да послужат за база и коректив на бъдещи практики и стратегии.

ГЛАВА I. Литературен обзор

1. Цели и принципи на HAART

Според препоръките на DHHS от март 2004⁽⁷⁷⁾ г. и IAS-USA (*JAMA 2002*; 288:222)⁽⁷⁾

- **Клинична цел:** Продължаване на живота и подобрене на неговото качество.
- **Вирусологична цел:** Възможно най-силна редукция на вирусния товар за възможно най-дълго време, за да се спре, профилактира или забави понататъшното развитието на заболяването.
- **Имунологична цел:** Имуно възстановяване – както количествено с нормализиране броя на CD4+T -лимфоцитите, така и качествено – засилване на Ag – специфичния имуен отговор.
- **Терапевтична цел:** рационален подбор на медикаменти в модел, който достига клиничната, вирусологичната и имунологичната цели на HAART и същевременно запазва терапевтични възможности за в бъдеще, ограничава токсичността и улеснява придържането.
- **Епидемиологична цел:** намаляване разпространението на HIV -инфекцията.

Според по-съвременни източници (*C. Hoffmann, HIV 2012/ 2013*), с днешната HAART ерадикация на HIV не е възможна. Крайната цел на HIV - медицината – излекуването не е реално постижима в непосредствено бъдеще, независимо от похарченото време и усилия на терапевтичното поприще. На практика пациентите и лекарите са сключили негласен договор за пожизнено лечение. Пожизнено означава десетилетия нормален живот, така както предвиждат множество епидемиологични проучвания (*Obel 2011, Hogg 2012, Nakagawa 2012*). **Така че към настоящия момент целта остава същата!**

Разбира се инструментите включени в панела за „финна настройка” на наблюдението – CD4+T -лимфоцити, вирусен товар, тестове за резистентност и за вирусен тропизъм,

рутинни лабораторни изследвания, рефлектират върху крайната цел. Нито пациентите нито лекарите обаче, не бива да губят преценка за истинските размери на проблема. Броят на клетките и нивото на вирусния товар са ориентир за терапевтичните цели, но и клиничното състояние на пациентите е не по-малко важно. Лечение, насочено само към подобрене на лабораторните показатели, без да се оценява физикалния и психичен статус на пациента, съпътстващите го заболявания и възрастови промени, не може да е успешно за дълго време.

Първият индикатор за успеха или неуспеха от терапията е вирусният товар. Той е следван често малко по-късно от имунологичния маркер (покачването или спадането на CD4+T -лимфоцитите). Като вирусологичен успех от терапията обикновено се приема понижението на вирусния товар под прага на откриваемост (най-често < 50 c/ml). В проучването INCAS, релативния риск от вирусологичен неуспех на АРТ (като под това тук се подразбира VL > 5000 c/ml) при пациенти, постигнали вече нивото на неоткриваемост е 20 -кратно по-нисък от пациенти, които никога не достигат ниво < 400 c/ml (*Raboud 1998*). Все още не е ясно дали това има значение в ерата на новите антиретровирусни медикаменти, но концепцията „по-ниско е по-добре” продължава да е валидна.

Намалението на VL под прага на откриваемост трябва да бъде постигнато за 3 - 4 месеца. В случай на много високо изходно ниво това може да продължи по-дълго време. Нивото над прага на откриваемост след 6 -месечно лечение обаче, поражда съмнение. Налага се преценка на фактори като придържане, вирусна резистентност, плазмена концентрация на медикаментите и др.

Интерес представлява поддържането на нискостепенна виремия на фона на провежданата АРТ от порядъка на 20 до 50 c/ml. Според Charpentier 2012, вероятността за вирусологичен неуспех в такива случаи е малка. При тези обстоятелства параметрите на възпалението и имунната активация не показват нарастване (*Eastburn 2011, Taiwo 2012*). Има и проучвания, които откриват връзка между нискостепенната виремия и вирусологичния неуспех (*Maggiolo 2012*). Въпросът все още е дискутабилен.

При персистиращата нискостепенна виремия също трябва да се отчитат и възможните методологични неточности при изследванията. Единичен “blip” на вирусния товар

(~1000 copies/ml) често е без значение. Blips'овете, обаче трябва да се разграничават от повтарящата се, откриваема вирусна вирусемия между 50 и 400 c/ml, при която риска от резистентност е доказано по-висок (*Gunthard 1998, Nettles 2004, Taiwo 2012*).

Blips са трудно обясними, транзиторни и относително малки покачвания на вирусния товар, докато нивото му преди и след това остава под 50 c/ml. За да бъде разпознат блипа са необходими поне три изследвания на VL в рамките на 1,5 месеца. Блиповете са често наблюдавано явление – в 20 - 40 % при пациенти на АРТ. Малко се знае за техния произход, макар да съществуват множество изследвания в тази област (*Havliр2001, Mira 2002, Sungkanuparph 2005*). Няма достатъчно данни за връзката между блипа и придържането към терапията. Възможно е те да се дължат на имунологични механизми. Във всички случаи всяко съмнително покачване на вирусния товар би трябвало да се проконтролира през къси интервали – 2 седмици, особено относително „малките”, преди да се прибегне към смяна на терапията.

За вирусологичен неуспех се према потвърдено ниво на VL > 50 c/ml, 6 месеца след стартиране на АРТ или промяна на такава, при пациенти които продължават да са на терапия. Необходимо е да се проверят следните обстоятелства: ефикасност на прилагания режим, придържане към терапията, лекарствени взаимодействия, хранителен режим, поносимост, психологически фактори. Трябва де се направят тестове за резистентни мутации, за вирусен тропизъм, измерване на плазмените лекарствени концентрации, преценка на предшестващата терапия, да се преценят възможностите за по-ефективен терапевтичен режим.

Най-честите причини, изтъквани за вирусологичния неуспех са вирусната резистентност и непридържането към терапията.

С въвеждането на нови класове антиретровирусни медикаменти сегашните възможности са много по-големи в сравнение с 90 -те години. В ерата на darunavir, tipranavir, etravirine, maraviroc и raltegravir, вирусологичния успех е възможен дори при пациенти с продължително лечение и чести промени на режимите. Ето защо плазмената вирусемия трябва да бъде редуцирана под нивото на откриваемост при всеки пациент.

Имунологичен успех и неуспех на терапията.

Имунологичният успех на терапията най-общо се дефинира като нарастване броя на CD4+T -лимфоцитите. В различните проучвания увеличението с 50, 100 или 200 cells/ μ l или увеличението над 200 или 500 клетки се оценява като успех. Неуспехът се описва като липса на увеличение или като намаляване броя на CD4+T -лимфоцитите при пациенти на терапия. Според EuroSIDA, най-голямо средно годишно нарастване на CD4+T -лимфоцитите от 100 cells/ μ l е установено една година след стартирането на терапията. Пет години след започването на АРТ при пациенти с обичайно ниво на CD4 < 500 cells/ μ l се наблюдава сигнификантно, но ниско годишно нарастване с около 50 cells/ μ l (*Mocroft 2007*).

Все още е дискутабилен въпросът дали имунната система продължава да се възстановява дълъг период след постигната вирусна супресия. Има пациенти, които демонстрират продължаващо подобрене 6 - 8 години след стартирането на АРТ, като същевременно има и други с трайно стационарно ниско ниво на CD4+T -лимфоцитите. Пълно нормализиране е по-малко вероятно при нисък начален брой на CD4 (*Kaufmann 2005, Robbins 2009*). Иmunната система често не може да се възстанови изцяло. В едно Швейцарско проучване с 2235 пациенти, стартирали АРТ през 1996 - 97 г. до брой на CD4 > 500 cell/ μ l достигат само 39% (*Kaufmann 2003*). Във всеки случай изглежда, че нарастването постигнато през първите 3 - 6 месеца дава прогноза до каква степен ще се възстанови имунната система (*Kaufmann 2005*). Негативните последици от ниския брой CD4 при стартирането на АРТ често продължават дълго време. В едно проучване 25% от пациентите, стартирали при ниско ниво на CD4 не достигат до нормалното ниво от 500 cell/ μ l дори след 10 -годишно ефективно лечение с добра вирусна супресия (*Kelley 2009, Lok 2010*).

Имунологичният успех не винаги кореспондира с максимална вирусна супресия; дори частична супресия може да предизвика увеличение на броя на CD4 (*Kaufmann 1998, Ledergerber 2004*). Началното ниво на вирусния товар също не е определящо. По-важно е вирусният товар да остане по-нисък от този преди терапията (*Deeks 2002, Ledergerber 2004*).

Невъзможността да се постигне терапевтичната цел от гледна точка на вирусологичен и имунологичен успех се нарича доскордантен отговор.

Лечението може да бъде успешно без да е налице имунологично подобрене, независимо от неоткриваемия вирусен товар броят на CD4 остава нисък. Същевременно АРТ може да е пределно ефикасна имунологично и да предизвиква сигнификантно нарастване на CD4, докато вирусния товар остава над прага на откриваемост. Независимо че възможностите на АРТ постоянно се подобряват дискордантен отговор се наблюдава при една четвърт от наивните пациенти. Специално при групата пациенти, показали вирусологичен успех но слабо имунологично подобрене често не е ясно как да се продължи терапията.

Често дискутирани причини за имунологичен неуспех на АРТ са възрастта и свързаната с нея дегенерация на тимуса. Лечението с миелотоксични и имуносупресиращи медикаменти, неблагоприятни и несъвместими лекарствени комбинации, включително между антиретровирусни медикаменти. Що се касае до новите класове от тези препарати – Т 20, maraviroc, raltegravir, тук също данните са противоречиви. При едно сравнително проучване се установява по-високо нарастване на CD4 при пациентите, приемащи maraviroc, отколкото при лекуваните с друг медикамент. Проведените последващи проучвания с допълнителна доза maraviroc на пациенти с лоша имунна реконституция довели до разочароващ резултат (*Lanzafame 2009, Stepanyuk 2009, Wilkin 2010*). При подобни проучвания с raltegravir (*Byakwaga 2011, Hatano 2011*) и Т -20 (*Joly 2010*) никой от тях не е показал позитивен ефект върху имунното възстановяване. Съществуват съобщения, за сега на експериментален етап, че тимусната функция и свързаната с нея имунна реконституция може да се стимулира с растежен хормон (*Tesselaar 2008, Napolitano 2008*). Дали високият брой на CD4+Т -лимфоцитите представлява клинично предимство остава неизвестно. Заслужава внимание фактът, че увеличения брой на CD4, предизвикан от приложение на interleukin-2, не понижава честотата на опортюнистичните инфекции.

В заключение вирусният товар е най-важния параметър за мониториране на ефекта от лечението. По-възрастните пациенти по-често развиват дискордантен отговор – нисък вирусен товар без сигнификантно покачване на CD4. Противно на вирусния товар, покачването на CD4+Т -лимфоцитите, т.нар. имунологичен успех е трудно за

повлияване. Изтощителни промени в терапевтичните режими не биха помогнали. Броят на CD4+T клетките е по-прогностичен за индивидуалния риск от развитие на AIDS.

1.1.1. Мониториране на HAART.

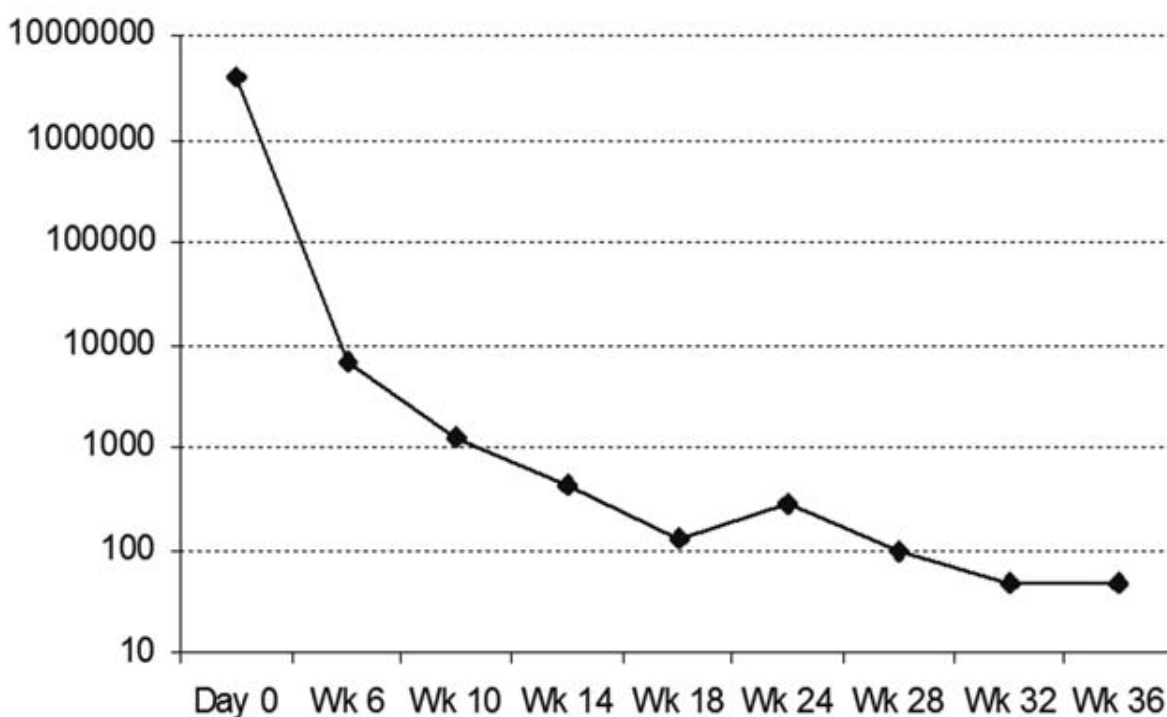
Вирусен товар

Вирусният товар е количеството на HIV-RNA в кръвта. Успоредно с броя на CD4+T - лимфоцитите вирусният товар представлява най-важния сурогатен маркер за HIV-инфекцията (*Hughes1997, Mellors 1997, Lyles 2000, Ghani 2001, Phillips 2004*). Той осигурява информация за прогресията на инфекцията, има ли индикации за стартиране на ART, от определящо значение е за успеха на терапията. С изследването на вирусния товар се измерва наличното количество HIV RNA (вирусния генетичен материал), който корелира директно с броя на вирионите. Единицата мярка е вирусни копия на милилитър кръв - copies/ ml (или геномни еквиваленти). Тя дава информация едновременно както за абсолютния брой, така и за отрицателния десетичен логаритъм. Промяната с един или повече Logs определя промяна на вирусния товар с една или повече десети степени. Повечето лаборатории работят с двата индикатора – абсолютен брой и Log. Няма стандартизирана IU/ ml (международна единица/ ml), така както при хепатитите В и С.

Брой копия	Log ₁₀
10	1.0
50	1.7
100	2.0
500	2.7
1,000	3.0
10,000	4.0
50,000	4.7
100,000	5.0
1,000,000	6.0

Въвеждането на диагностиката на VL през 1996 - 1997 г. променя фундаментално HIV – терапията. Повратните изследвания на David Ho и сътрудниците му докзват, че HIV-инфекцията има своята динамика „на живо” (Ho 1995, Perelson 1996). Промените на вирусния товар под въздействието на АРТ са ясно отражение на динамиката на процесите на вирусната репликация и елиминация. Вирусната концентрация в плазмата намалява с 99 % само за две седмици от началото на АРТ (Perelson 1997).

Типично двуфазово протичащо намаление на VL по време на АРТ е представено на графеиката, долу. Вирусният товар е много висок в началото и достига ниво < 50 c/ ml само за 32 седмици. Отбелязва се временно повишение на 24 -тата седмица, което вероятно се дължи на методологични вариации. Терапията не е променяна (CHRISTIAN HOFFMANN, CHRISTIAN NOAH, HIV 2012/2013).



Препоръките за проследяването на вирусния товар са то да се извършва през 4 седмици, докато се постигне спад под нивото на откриваемост от 20 - 50 c/ ml. Веднъж достигнато това ниво, проследяването през 3 - 4 месеца е достатъчно.

CD4 + T -лимфоцити

CD4+T -клетките са Т лимфоцити, експресиращи CD4 рецептор на повърхността си. Тази лимфоцитна субпопулация се определя също, като Т хелперни клетки. Заедно с вирусния товар измерване нивото на CD4+T -клетките е най-важният параметър или сурогат маркер в HIV –медицината. То е показател за оценка на индивидуалния риск от развитие на AIDS. Всички HIV позитивни пациенти трябва да бъдат проследяване за броя на CD4+T -клетките през 6 месеца. Две са референтните нива, приемани най-често: над 400 – 500 CD4 T cells/ μl тежки AIDS – свързани заболявания са много редки; под 200 CD4 T cells/ μl , рискът от AIDS – свързани заболявания нараства сигнификантно с увеличаване продължителността на имunosупресията. Повечето AIDS -свързани заболявания се развиват под 100 cells/ μl . При измерването на CD4 T cells, обичайно чрез флуцитометрия, трябва да се имат предвид няколко важни момента:

- Кръвните проби трябва да се обработват в рамките на 18 часа. Долната нормална граница е между 400 и 500 cells/ μl в зависимост от лабораторията.
- Винаги трябва да се използва една и съща лаборатория. Правилата валидни за вирусния товар се отнасят и до CD4 T клетките – колкото е по-голямо нивото, толкова по-големи са отклоненията. Разликите от 50 - 100 cells/ μl не са необичайни. Най-общо при ниво над 500 CD4 T cells/ μl , могат да се очакват отклонения от около 29 %. При ниво под 200 CD4 T cells/ μl флуктоациите са от порядъка на 14 %.
- При стартирането на АРТ пациентите трябва да бъдат информирани за възможните физиологични и свързаните с методиките отклонения в лабораторните тестове. Препоръчително е резултатите от тестовете да се представят на пациентите от достатъчно опитни лекари, за да им се спестят неприятни и ненужни изживявания, както в еуфорична така и в песимистична посока.

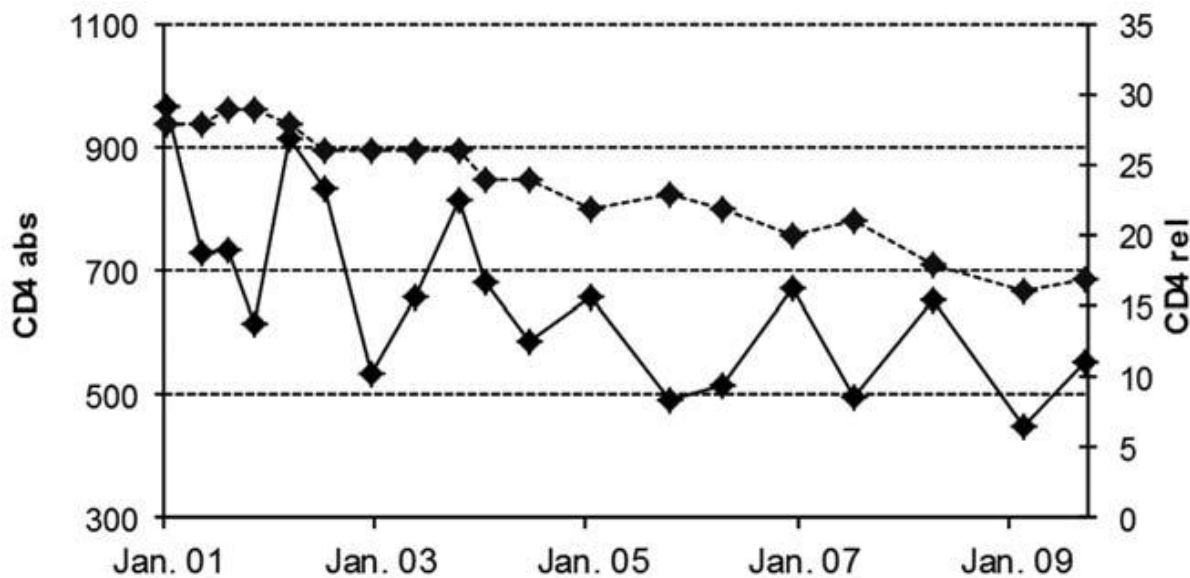
При достигнато веднъж нормално ниво на CD4+T -клетките, съпроводено от адекватна вирусна супресия, е достатъчно проследяване през 6 месеца. В тези случаи вероятността за спад под 350 cells/ μl е крайно ниска (*Phillips 2003*). Пациенти, които настояват за по-често измерване на имунния статус трябва да бъдат уверени, че докато е налице вирусна супресия, застрашаващи промени в броя на CD4+T -клетките не се очакват. Много фактори от различен произход, освен от лабораторните методи, могат да повлияят броя на CD4+T -клетките. Те включват интеркурентни инфекции, левкопения от различен

произход, стероиди и други имуносупресиращи медикаменти. Екстремни усилия, хирургични процедури както и бременност, могат да доведат до ниски стойности. Наблюдават се дори денонощни колебания: CD4+T -клетките са по-ниски по обяд и по-високи вечер около осем часа (*Malone 1990*). Психологичният стрес може би играе незначителна роля, макар пациентите да твърдят обратното.

След стартиране на АРТ се наблюдава бифазно нарастване на CD4+T -клетките, подобно на спадането при вирусния товар (*Renaud 1999, Le Moing 2002*). Бързо нарастване през първите 3 - 4 месеца и по-бавно нарастване след това. Първоначалното бързо нарастване вероятно се дължи на преразпределение, което се последва от продукция на нови наивни Т -клетки (*Pakker1998*). Вероятно роля играе и подтиснатата апоптоза (*Roger 2002*). Наличните при стартирането на АРТ наивни Т -клетки са особено важен фактор за продължителността на имунната реконституция (*Notermans 1999*).

Възрастта и свързаната с нея тимусна дегенерация, както стана вече дума, също е определящ фактор за имунна реконституция (*Kolte 2002*).

Използването на нови класове медикаменти, като инхибиторите на ко-рецепторите, също разисквани по-горе, е все още дискутабилно по отношение на възстановяване функциите на имунната система.



Тук се демонстрира се бавното спадане на абсолютния (с непрекъснатата линия) и на относителния (с пунктираната линия) брой на CD4+T -лимфоцитите през почти 10 - годишен период на лечение при наивни пациенти. Отбелязват се вариациите в абсолютния брой (*HIV 2012/2013*).

Изследване за резистентност и вирусен тропизъм.

Тестовите за резистентност и вирусен тропизъм принадлежат към стандартните диагностични процедури при лечението на HIV –инфекцията. Целта на АРТ е постигане на максимална супресия на вирусната репликация. Вирусните блипове, както по биологични така и по статистически причини, са често наблюдавано явление по време на терапията. При пациентите с повтарящи се епизоди на сигнификантна виремия, която по-скоро е израз на персистираща репликация отколкото на освобожаване на вириони от латентните резервоари под въздействие на имунната активация, съществува реален риск от вирусна резистентност.

В основата на бързо развиващата се вирусна резистентност при HIV – инфектираните пациенти стоят фактите за високата изменчивост на HIV и големия брой грешки на обратната транскриптаза при запис на новите кодони, в резултат на което ежедневно се произвеждат около 10 милиона нови вирусни частици (*Perelson 1996*). Това води до висока честота на мутациите и производство на нови вирусни щамове, дори при липса на лечение. В присъствието на антиретаровирусни медикаменти изработването на HIV1 резистентност зависи от селекцията на резистентосвързани мутации (*RAMs*). Ако мутиралият вирус вече е придобил *RAMs*, които намаляват лекарствената му чувствителност, то неговата репликационна способност намалява в сравнение с дивия щам, подложен на лечение (*Drake 1993*).

Два са основните методи на изследване на вирусната резистентност или чувствителност на HIV към специфичните антиретровирусни средства – генотипен и фенотипен резистентен тест (*Wilson 2003*). Конвенционалният генотипен тест може да открива вирусни мутации само когато е включена най-малко 20 % от цялата вирусна популация. Останалата част, намираща се в латентните депа, остава недосегаема. Следователно, за да се извърши теста е необходима вирусна концентрация в периферната кръв най-малко 500 до 1000 с/ ml. За по-слабо изявените вариации при малко на брой щамове се

използва ултрасензитивен тест – алелно специфичен, единично геномно секвениращ PCR.

Генотипният тест често е труден за ентерпретация поради това, че изисква множествени мутации за други медикаменти, различни от ЗТС (*lamivudine*) и нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTI).

Фенотипният тест вероятно е труден за интерпретация поради използваните референтни прагове за определяне на чувствителността, особено за някои бустирани с ritonavir протеазни инхибитори, по-малко чувствителни за детекция на нововъзникнали мутации. Тестовите за резистентност определят най-вече медикаментите, които трябва да се избягват и по-малко определят тези, които биха били активни. Те трябва да бъдат извършвани по време на терапията или най-много 2 - 3 седмици след прекъсването, защото както беше споменато по-горе, мутиралите щамове забавят репликацията си и при прекъсване на терапията репликационен превес взимат дивите щамове (*AIDS 2002; 16:579*)⁽⁵⁹⁾; (*AIDS 2002; 16:209*)⁽³¹⁵⁾;*(Antivir Ther 2000; 5{suppl 3}:78*)⁽³⁰⁾;*(AIDS 2000; 14:F83*)⁽¹⁷⁾;*(J Infect Dis 2001; 183:401*)⁽⁴¹⁾.

Интерпретацията при пациенти с предшестваща терапия е трудна. Резистентността към предишно използваните медикаменти навярно съществува, независимо че теста показва чувствителност. Така че, историята и резултатите от предишно използваните режими е от особена важност за определяне на новата стратегия. При проучването ACTG 398 се доказва липсата на резистентност при пациенти, започнали отново терапия с efavirenz и показали неуспех; използвани били рутинни тестове за чувствителност. При прилагането на свръхсензитивния тест обаче, се открива налична резистентност- при по-малък брой щамове, по-рядко наблюдавани мутации. (*11th CROI, San Francisco, Feb. 2004; Abstr39*)⁽¹⁴⁹⁾.

Препоръките за тестване на вирусна резистентност при хронично инфектирани пациенти с вирусологичен неуспех обхващат следните случаи:

Невъзможност за намаляване на VL > 0,5 – 0,7 log₁₀ c/ ml за 4 седмици;

Невъзможност за намаляване на VL > 1 log₁₀ c/ ml за 8 седмици;

VL > 1000 c/ ml след 4 – 6 месеца лечение.

Всички съвременни ръководства препоръчват извършване на тестове за резистентност и при следните случаи, освен горе изброените (*EACS Guidelines, Version 6.1 - November 2012*):

Остра HIV – инфекция;

Наивни на терапия пациенти;

Бременност.

Теста за резистентност преди започване на АРТ е част от рутинните изследвания в регионите, където се наблюдава трансмисия на резистентни вирусни щамове. Влиянието на пренесената HIV –резистентност върху първоначалния успех на АРТ е проучено в ретроспективен анализ на Eurocoord - CHAIN – проект. За резистентност са изследвани кръвни проби от 10 458 пациента, стартирали АРТ през 1996 г., взети от периода преди започване на терапията. Ефективността на първоначалния терапевтичен режим е много важен фактор за устойчивостта на АРТ в последствие. Пациентите, лекувани със субоптимална или частично активна терапия имали 2,6 пъти по-висок риск от терапевтичен неуспех (*Wittkop 2010*).

За да проникне в таргетната клетка HIV се прикрепя към CD 4 -рецептора и към т.нар. хемокинови ко-рецептори, от които най-важни са CCR5 и CXCR4. В зависимост от използването на ко-рецепторите („тропизъм“) вирусите се класифицират като CCR5 – (“R5”) тропен или CXCR4 - (“X4”) тропен. Вирусните щамове използващи двата ко-рецептора се наричат двойно-тропни. Тъй като тестовете за тропизъм не различават двойно-тропните вирусни изолати от сместа от R5- и X4 -тропни вирусни изолати, се използва термина двойно/ смесено-тропни.

При тестовете за тропизъм, подобно на тестовете за резистентност, съществуват генотипизиращи и фенотипизиращи. Европейските ръководства препоръчват използването на двата вида – Trofile с повишена чувствителност и секвениращ примкообразните V3 топици на вирусния gp 120 (*Vandekerckhove 2011*). Изборът зависи от капацитивните и логистично-финансовите възможности на съответната страна потребител. Препоръчителният тест за пациенти с VL < 1000 c/ ml е секвениращия V3 топиците на gp 120.

От гледна точка на ефективността на терапевтичния режим при необходимост от превключване е важно да се знае, че CCR5 -антагонистите могат да се използват само

при пациенти с R5 -тропен вирус. При наличието на X4- или двойно-тропни вируси, използването им не се препоръчва. При около 80% от наивните и 50-60% от лекуваните пациенти се откриват R5 -тропни вируси. Откриването само на X4 -тропни вируси е малко вероятно, но възможно (*Demarest 2004, Brumme 2005, Moyle 2005, Wilkinson 2006, Hunt 2006, Coakley 2006, Melby 2006*). Възможността за развитие на X4 -тропни вируси е по-висока при намаляването на абсолютния и относителния брой на CD4+T -клетките, както при наивни така и при лекувани пациенти (*Brumme 2005, Hunt 2006*). При наивни пациенти с брой на CD4+T -лимфоцитите под 200 с/ μl, R5 -тропни вируси се откриват само в 62 % от случаите (*Simon 2010*).

1.2. Репродуктивен цикъл на HIV и механизъм на действие на основните класове антиретровирусни препарати.

Високо активната антиретровирусна терапия промени коренно прогнозата на HIV - инфекцията, доказвайки че тя може да бъде контролирана посредством лекарства. Съвременното познание върху жизнения цикъл на HIV позволи развитието на 6 класа антиретровирусни медикаменти, които понастоящем са на разположение. Следвайки етапите на вирусната репликация, разбираме механизма на действие на основните класове медикаменти.

1.2.1. Ранна фаза на вирусния репликативен цикъл

Тази фаза включва стъпките на вирусната инфекция от прикрепяне на вируса към клетката до интеграцията на провирусната ДНК в клетъчния геном.

Прикрепяне, навлизане и разсъбличане на вируса

За да се осъществи продуктивна инфекция, генетичният материал на HIV трябва да бъде внесен в цитоплазмата на таргетната клетка. Процесът на навлизане на вируса включва фузия на вирусната обвивка с мембраната на клетката гостоприемник, което изисква специфични взаимодействия между гликопротеините на вирусната обвивка и специфични рецептори на клетъчната повърхност.

Двата гликопротеина на вирусната обвивка, gp120 и gp41, са конформационно асоциирани в тримерна функционална единица, състояща се от три молекули gp120 изложени на вирионната повърхност, свързани с три молекули gp41, преминаващи през вирусната обвивка. Те служат за закрепване на вируса към клетката и последващото му проникване. Основният клетъчен рецептор за HIV е CD4 молекулата, която представлява 58 kDa мономерен гликопротеин, намиращ се на клетъчната повърхност на около 60 % от T -лимфоцитите (*no Hoffmann, C. et al., 2005*).

Тримерът на gp120 от повърхността на вириона се свързва с CD4 молекулата (тя се изолира от няколко типа CD4+ клетки, включващи CD4+T -клетки, макрофаги, моноцити и дендритни клетки) от повърхността на таргетната клетка посредством своята V3 област, в резултат на което в гликопротеина възникват конформационни промени

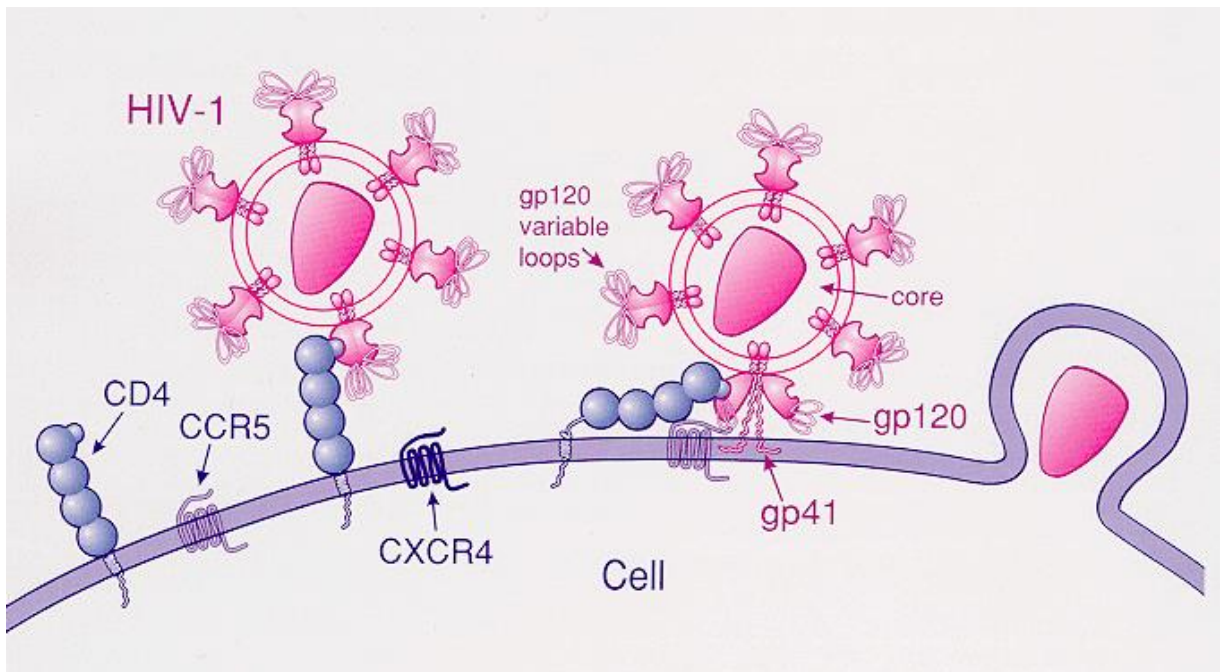
(Berger, E. et al., 1999), водещи до откриването на високоафинитетно свързващо място за ко-рецепторната молекула. Взаимодействието на gp120 с ко-рецепторната молекула предизвиква нови конформационни промени във вирусния гликопротеин (Kwong et al., 1998): дисоциация на gp120 от gp41 и преобразуване на gp41 в неговата фузигенна форма (повторни секвенции на gp41, определени като "heptad repeat 1 и 2"). Проникването на вирусната частица става чрез вмъкване на три пептидни gp41-фузионни домена в мембраната на клетката, последвано от колабиране на екстрацелуларния участък на gp41, фузия на вирусната и клетъчната мембрани и освобождаване на вирусната сърцевина в цитоплазмата (Chan et al., 1998).

Инхибиторът на фузията [enfuvirtide](#) (T20) е синтетичен пептиден дериват от „heptad repeat 2”. [Enfuvirtide](#) свързва компетитивно heptad repeat 1, като по този начин предотвратява конформационните промени в екстрацелуларната част на gp41, необходима за фузията на двете мембрани.

Според това с какъв ко-рецептор се свързва, HIV-1 се категоризира на щамове с различна тропичност. М –тропни (или R5-тропни) вируси: инфектират макрофаги, свързвайки се с CCR5 ко-рецепторната им молекула - не образуват синцитии. Т –тропни (или X4-тропни) вируси: инфектират CD4+ Т -лимфоцити, свързвайки се с CXCR4 ко-рецепторната им молекула - могат да образуват синцитии. М/ Т -тропни или „двойни” щамове: инфектират и двата типа клетки (Berger et al., 1998).

Двете основни ко-рецепторни молекули на HIV-1, CCR5 (β -хемокинов рецептор) и CXCR4 (α -хемокинов рецептор), са представители на класа на G-белтък свързващите рецептори със седем трансмембранни спирали (Deng H. et al., 1996; Feng Y. et al., 1996).

Използваният в момента CCR5 -антагонист, [maraviroc](#), е малка молекула, която се свързва със CCR5 -рецептора, като го прави негоден за свързване с R5 -тропния вирус.



Фиг. 1. Схема на свързването на вируса на HIV с повърхностните гликопротеини на клетката

Непосредствено след навлизането на вирусната сърцевина в цитоплазмата, започва процесът на разсъбличане, водещ до генерирането на субвирусни частици наречени обратно транскрипционни комплекси (reverse-transcription complex-RTC) и преинтеграционни комплекси (pre-integration complex PIC), (Zhang, H. et al., 2000). Предполага се, че процесът на разсъбличане включва фосфорилиране на вирусните матриксни протеини от една клетъчна митоген-активируема протеин киназа (MAP kinase), (Cartier C. et al., 1999) и действието на клетъчния белтък циклофилин А (human cyclophilin A), (Franke EK. et al., 1994), както и на вирусните белтъци Nef (Schaefer E. et al., 2001) и Vif (Ohagen A. et al., 2000). Моделът на действие на двата вирусни белтъка все още не е ясен. Клетъчният белтък циклофилин А има пептидилпролил изомеразна активност и принадлежи към семейството на шапероните (Thali M. et al., 1994). Той, както и двата вирусни белтъка, се асоциират с вирусната сърцевина по време на сглобяването на вирусните частици.

1.2.2. Обратна транскрипция на вирусния геном

Процесът на обратна транскрипция се проявява в рамките на RTC, след навлизането на вирусната сърцевина в цитоплазмата. RTC включва две копия на вирусната геномна РНК с положителна полярност и няколко вирусни белтъка – RT, IN, NC, Vpr и MA молекули (*Karageorgos L, et al., 1993*). След инфекцията на прицелната клетка, RTC веднага се скача с актиновите микрофиламенти, изграждащи цитоскелта, чрез директното взаимодействие на фосфорилирания MA. Едновременно с процеса на обратна транскрипция вирусният геном се пренася към ядрото на клетката, където се осъществява процесът на интеграция (*Bukrinskaya A, et al., 1998*).

За протичането на обратната транскрипция на геномната РНК на вируса, е необходимо свързването на транспортна РНК към нейния 5'-край. Тази транспортна РНК (tRNA^{lys}) осигурява необходимата 3'-ОН група за началото на процеса, който се осъществява от RT ензим (получен след протеолитичното „срязване” на Gag-Pol прекурсора от вирусната PR в процеса на зреене).

Зрелият HIV-1 RT холоензим функционира като хетеродимерен белтък, изграден от две субединици: р66 (каталитична субединица), която има РНК-зависима-ДНК полимеразна активност, ДНК-зависима-ДНК-полимеразна активност и РНКаза Н активност; р51 субединица, изпълняваща структурна роля. За да изпълни своята ензимна активност RT ензимът се нуждае от Mg²⁺ или Mn²⁺ йони като кофактори, а също така и от NC белтъците, участващи в опаковането на вирусния геном. Пространствената структура на каталитичната субединица наподобява формата на човешка дясна ръка, като субдомените ѝ, които приличат на длан, пръсти и палец, оформят полимеразния домен. Последният, чрез свързващия субдомен, контактува с РНКаза Н домена (*Knipe, D. et al., 2007*).

Процесът на обратна транскрипция преминава през няколко стъпки:

- Върху вирусната РНК се изгражда ДНК верига с отрицателна полярност под действието на РНК-зависимата-ДНК-полимеразна активност на RT.
- РНКаза Н активността на ензима разгражда РНК веригата от новоформирания РНК-ДНК хибрид.

- Под действието на ДНК-зависимата-ДНК-полимеразна активност на RT върху новосинтезираната ДНК верига се изгражда втора такава с положителна полярност. В резултат се получава двойноверижната провирусна ДНК, която се интегрира, след пренасянето и в рамките на PIC, в генома на клетката (*no Hoffmann, C. et al., 2005; Knipe, D. et al., 2007*).

Инхибитори на обратната транскриптаза

Те принадлежат към няколко химични групи: нуклеозидни, нуклеотидни и ненуклеозидни.

- **Нуклеозидни инхибитори.** Те действат като алтернативни субстрати за ензима и се конкурират с физиологичните нуклеозиди, от които се различават само по малката модификация в захарната си молекула. Включването им в синтезиращата се молекула ДНК води до блокиране на нейната елонгация, както и промяна в състава ѝ, тъй като те не предоставят необходимата 3'-ОН група за образуване на фосфодиестерна връзка. По своята същност нуклеозидните аналози са неактивни и след като попаднат в клетката в резултат на ендцитоза, те се активират чрез фосфорилиране от клетъчни фосфорилази до 3-фосфатни деривати. Представители на тази група са: Zidovudine (AZT) и Stavudine (d4T) – тимидинови аналози; Zalcitabine (ddC) и Emtricitabine (FTC) – цитидинови аналози; Didanosine (ddI) – инозинов аналог и Abacavir (ABC) – гуанозинов аналог.

- **Нуклеотидни инхибитори.** Механизмът им на действие е подобен на този на нуклеозидните инхибитори, но за разлика от тях те са монофосфати и е необходимо прибавянето само на две фосфатни групи. Активирането им става под действие на клетъчните фосфорилази. Такива инхибитори са: Tenofovir и Adefovir.

- **Ненуклеозидни инхибитори.** Механизмът им на действие се различава от този на предходните две групи. Те се свързват директно и неконкурентно с ензима в позиции, разположени близо до активния център на ензима. Полученият комплекс блокира свързващото място и полимеразната реакция се забавя. Тези инхибитори – Delaviridine, Efavirenz и Nevirapine, не се нуждаят от активиране в клетката (*Hoffmann, C. et al., 2005*).

1.2.3. Интеграция на провирусната ДНК

Жизненият цикъл на HIV-1 изисква интегрирането на провирусната ДНК в генома на клетката гостоприемник. За постигането на тази цел, обратно-транскрибираната ДНК, асоциирана с вирусни белтъци до формирането на PIC, трябва да навлезе в ядрото на клетката (*Sherman MP, et al., 2002*). HIV-1 PIC е съставен от двойноверижна линейна ДНК асоциирана с вирусните белтъци MA, RT, IN и Vpr (*Miller MD, et al., 1997*). HIV-1 има способността да инфектира продуктивно неделящи се клетки (*Weinberg JB, et al., 1991*), като макрофаги и "почиващи" T -лимфоцити, което показва способността на HIV-1 PIC активно да преминава през ядренопоровия комплекс (*Bukrinsky MI, et al., 1992*). Идентифицирани са четири различни вирусни компонента, участващи директно или индиректно в ядрения импорт на HIV-1 PIC, въпреки че точната функция на всеки от тях остава да бъде напълно изяснена (*Sherman MP, et al., 2002*).

- IN притежава „не-класически” NLS и този вирусен белтък е необходим и достатъчен за акумулиране на PIC в ядрото на клетката (*Gallay P, et al., 1997; Bouyac-Bertoia M, et al., 2001*). Механизмът на действие на този NLS не е известен, но участието на IN в ядрения импорт е абсолютно необходимо за установяване на продуктивна инфекция както в делящи се, така и в неделящи се клетки (*Bouyac-Bertoia M, et al., 2001*).
- MA съдържа класически базичен тип NLS в N -края си, отговорен за насочването на PIC в ядрото на клетката (*Bukrinsky MI, et al., 1993; von Schwedler U, et al., 1994*), както и втори NLS в C -края му (*Haffar OK, et al., 2000*).
- Vpr е малък вирусен протеин (11,7 kDa), който притежава най-малко три NLS от нов тип (*Sherman MP, et al., 2001*). Смята се, че Vpr се свързва директно с компоненти от ядренопоровия комплекс, като импортин α (*Vodicka MA, et al., 1998; Popov S, et al., 1998*) и нуклеопорин hCG1 (*Le Rouzic E, et al., 2002*). Тези взаимодействия стабилизират HIV-1 PIC към нуклеопорините и повишават ефективността на ядрения импорт и (*Popov S, et al., 1998*).

Друг компонент на HIV-1 PIC, описан като важен участник в процеса на ядрен импорт, представлява необичайна ДНК структура „DNA flap”. Тази структура, получена в резултат на особеност на механизма на обратната транскрипция, е с все още неизяснена функция, въпреки предположението, че може би свързва клетъчен белтък носещ NLS (*Zennou V, et al., 2000*).

В допълнение към RT, IN, MA и Vpr, NC присъства също в HIV-1 PIC. NC увеличава ефикасността на процеса на интеграция както *in vivo*, така и *in vitro*. Предполага се, че това се дължи на способността му да предпазва ДНК от деградация и на неговата нуклеиново-киселинна шаперонова активност (*Buckman JS, et al., 2003; Gao K, et al., 2003*).

Вирусната интеграция се осъществява основно в клетъчни гени подложени на силно транскрибиране от клетъчната РНК полимераза II (*Schroeder A, et al., 2002*). Изследвани са няколко клетъчни белтъка във връзка с участието им в процеса на интеграция, но точната им роли все още не са изяснени (*Turlure F, et al., 2004*). Нехистоновите, хромозомни белтъци HMGA1/ A2, които са важни за транскрипционния контрол и хромозомната архитектура, се свързват с HIV-1 PIC, но за тях е показано, че не са абсолютно необходими за интеграцията *in vivo* (*Beitzel B, et al., 2003*).

Клетъчният белтък Ini-1 (integrase interactor-1), който действа като транскрипционен активатор, се свързва с HIV-1 IN, стимулира активността му *in vitro* и насочва вирусната ДНК към транскрипционно активните региони в хромозомите (*Kalpana GV, et al., 1994*). За друг клетъчен белтък BAF (barrier-to-autointegration factor), участващ в реорганизацията на ядрата след делене, се предполага, че предотвратява процесът на автоинтеграция на HIV-1 (*Chen H, et al., 1998*).

p75/ LEDGF (lens epithelium-derived growth factor) е ключов клетъчен белтък, участващ в регулацията на транскрипцията (*Ge et al., 1998a; Ge et al., 1998b*) и отговора към стресови фактори (*Shinohara et al., 2002*). Смята се, че този белтък участва както в позиционирането на IN върху ДНК (*Emiliani S, et al., 2005*), така и в повишаването на ДНК-свързващата способност на IN (*Busschots K, et al., 2005*).

Процесът на интеграция на вирусната ДНК се катализира от вирусния ензим IN-32 kDa белтък, получен при протеолитичното „срязване” на С-края на Gag-Pol полипротеина (от вирусната PR). Процесът протича в следната последователност от стъпки:

3' процесинг. В тази стъпка IN отстранява два нуклеотида от „тъпите” 3' крайща на двете вериги на пълната, линейна вирусна ДНК, като така се създава преинтеграционен субстрат със скъсени 3' крайща.

Пренос на веригата. IN катализира срязването на прицелната, клетъчна ДНК верига, така че образуващите се при срязването крайща да са „стърчащи”. Двата скъсени 3' края на

вирусната ДНК се съединяват със „стърчащите“ 5' крайща на клетъчната ДНК. Интегразните инхибитори [raltegravir](#) и [elvitegravir](#) инхибират именно процеса на пренасянето, катализирано от ензима интеграза.

Поправка на ДНК. Останалите два несдвоени нуклеотида в 5' крайщата на вирусната ДНК се отстраняват, което води до образуването на гепове. Тези гепове се запълват от клетъчния репаративен апарат, вероятно с участието на IN, с което завършва интеграционният процес (*Brown PO, et al., 1989; Fujiwara T, et al., 1988; Roth MJ, et al., 1989*).

Интегрираният HIV-1 провирус има фланкиращи прави повтори с дължина 5 -bp и завършва с нуклеотидите 5'-TG и съответно 3'CA. Тези прави повтори са образувани в резултат на дупликация на клетъчната прицелна ДНК последователност.

Освен линейната, двойноверижна вирусна ДНК, участваща в процеса на интеграция, в ядрото се формират още два типа кръгове, ковалентно затворена вирусна ДНК: кръг с един LTR (1 LTR circle), образуван в резултат на хомоложна ДНК рекомбинация; и кръг с два LTR (2 LTR circle), резултат от нехомоложен „end-joining“ (nonhomologous end-joining pathway), (*Li L, et al., 2001; Knipe, D. et al., 2007*).

1.2.4. Късна фаза на вирусния репликативен цикъл

Тази фаза започва с експресията на вирусните гени и завършва с освобождаването и зреенето на новоформираните вириони.

1.2.4.1. Експресия на вирусните гени

Регулацията на генната експресия на HIV-1 се осъществява чрез сложни взаимодействия между хроматин-асоциираната провирусна ДНК, клетъчни транскрипционни фактори, и вирусният транскрипционен трансактиватор-Tat. Процесът на вирусна транскрипция може да се раздели на две отделни фази. Първата фаза протича рано и се осъществява посредством директното взаимодействие между клетъчни транскрипционни фактори и cis-функциониращи елементи, локализирани в HIV-1 промоторната област, намираща се в 5'-LTR на провирусната ДНК. Втората фаза следва веднага след първата и разчита на

натрупването на достатъчно количество Tat белтък от първата фаза (*Jordan A, et al., 2003*).

LTR на HIV-1 съдържа ДНК -свързващи места за няколко клетъчни транскрипционни фактора. Ключови роли за активацията на транскрипцията на провируса на HIV-1 имат ДНК -свързващите места за семейството на NF- κ B транскрипционните фактори (*Nabel G, et al., 1987*).

Първите вирусни транскрипти са мултисплайсирани мРНК с потенциал да експресират регулаторните вирусни белтъци-Rev, Nef и Tat. След като се синтезира в цитоплазмата на клетката Tat белтъкът се връща в ядрото, където се свързва с т. нар. TAR последователност (*Trans-Activation Response element*), която е част от незрелия вирусен транскрипт (*Rana TM, et al., 1999*). Това води до значително повишаване на нивото на транскрипция. Смята се, че този ефект се дължи на стимулирането на специфична протеин киназа ТАК (Tat-associated Kinase), която хиперфосфорилира С -крайния домен на голямата субединица на РНК полимера II и води до освобождаването на промотора и процесивна елонгация (*Herrmann CH, et al., 1995; Mancebo HS, et al., 1997*).

Регулацията на генната експресия на HIV-1 на посттранскрипционно равнище се осъществява чрез ядрения експорт на интрон-съдържащите мРНК. Този процес зависи от вирусния протеин Rev, свързващ специфична РНК последователност-RRE (Rev Responsive Element), лежаща в интрона на env гена (*Malim MH, et al., 1989*). Rev притежава, както NLS-сигнал (Nuclear Localization Signal), така и NES (Nuclear Export Signal), което му позволява да бъде въведен в ядрото (*Pollard VW, et al., 1998*). От ядрото вирусният белтък изнася свързаните с него несплайсирани 9kb РНК, кодиращи Gag и Gag-Pol полипротеините, и еднократно сплайсираните 4kb РНК, кодиращи протеините Env, Vif, Vpr и Vpr. Несплайсираните РНК освен като мРНК служат и за геноми на новосинтезираните ретровирусни вириони (*Knipe, D. et al., 2007*).

1.2.4.2. Сглобяване, пъпкуване и зреене на вирусните частици

Веднага след като несплайсираната вирусна РНК попадне в цитоплазмата, тя се транслира от клетъчните рибозоми до полипротеиновите предшественици Gag и с малка честота Gag-Pol. А в ядрото към част от несплайсираните РНК -ови транскрипти

се свързват вирусни белтъци – Rev, Vpr и се образуват рибонуклеопротеинови частици. Тези частици се изнасят от ядрото и се насочват към определена част от клетъчната мембрана, маркирана от вирусните гликопротеини gp120 и gp41, където ще се осъществи сглобяването и пъпкуването на вирусните частици (*no Enquist, L. et al., 1999*). Инкорпорирането на Vpr във вириона се осъществява чрез директно взаимодействие с рб сегмента, намиращ се в С -края на Gag полипротеина (*Bachand, F. et al., 1999*). Сега обаче има данни за пъпкуване на HIV-1 и натрупване в късните ендозоми, което предполага, че сглобяването и пъпкуването на вируса може да се осъществява, както на плазмената мембрана, така и вътреклетъчно. Все още не е напълно ясно къде се срещат и взаимодействат вирусните белтъци Gag, Gag-Pol, Env и геномните РНКи за да образуват инфекциозни вирусни частици (*Grigorov, B. et al., 2005*). Концентрацията на Gag полипротеина в цитоплазмата определя дали несплайсираните РНК -ови молекули ще се транслират или ще се пренасочат към опаковане на вируса.

Централната област NC сегмента от Gag съдържа поне едно копие от Zn -свързващите мотиви (Cys-His box), чрез които се разпознава т.нар. ψ -сигнална последователност, високо консервативна за HIV-1 геномната РНК. Мултимеризацията на Gag полипротеините, както и свързването им с Gag-Pol полипротеините е допълнителна предпоставка за транспорта на вирусния геном до мембраната. Отговорни за тези взаимодействия са няколко области в белтъка, намиращи се между CA и NC сегментите, както и в самите NC, CA и MA сегменти.

Процесът на зреене се проявява или по време на пъпкуване или след него в незрелия вирион. По време на зреенето, HIV-1 PR, която тук функционира като хомодимер, нарязва полипротеините Gag и Gag-Pol до съответните функционални HIV белтъци и ензими (*Enquist, L. et al., 1999; Peng, C. et al., 1989*).

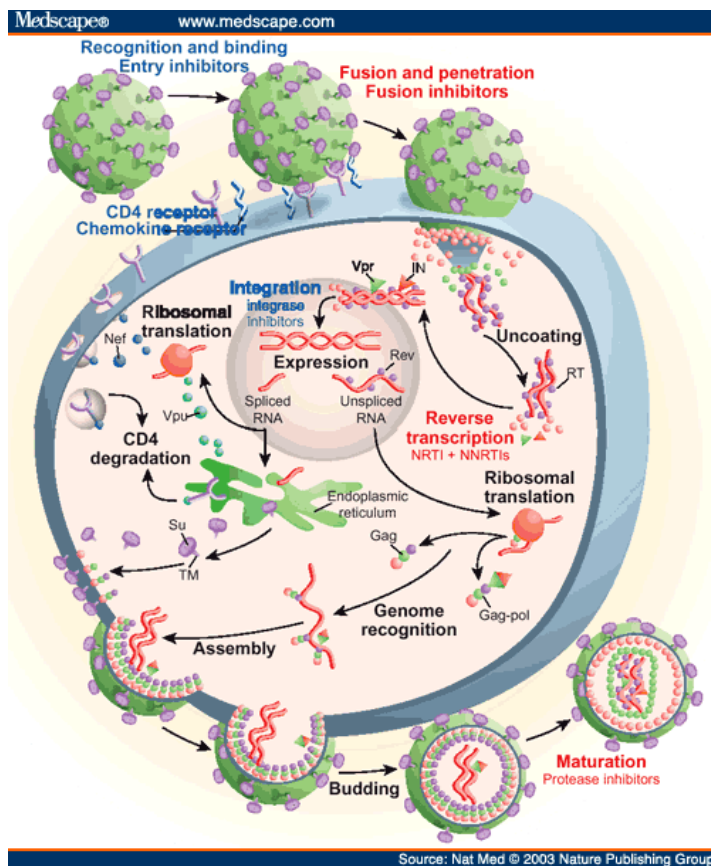
Vif -белтъкът е един от допълнителните регулаторни белтъци, необходим за ефективната продукция на инфекциозни частици от Т -лимфоцити и макрофаги. Неговото действие се проявява в късните етапи на инфекциозния цикъл като инхибира срязването на Gag и Gag-Pol полипротеините в специфичните им места и така възпрепятства преждевременното активиране на вирусната протеаза (*Enquist, L. et al., 1999*). Установено е, че този белтък се инкорпорира ефективно в HIV-1 частиците по време на сглобяването им (*Kao, S. et al., 2004*). При образуването на комплекс между Vif и

APOBEC3G (apolipoprotein B mRNA editing enzyme catalytic polypeptidelike 3G), (*Harris, R. et al., 2002*) в рамките на вириона, Vif подтиска инхибиращата активност на тази клетъчна цитидиндеаминаза (*Stopak, K. Et al., 2003*).

Инхибитори на протеазата

Тези инхибитори се делят на пептидомиметици и непептидомиметици.

- Пептидомиметици. Те са аналози на структурата на вирусната протеаза и пасват точно на активния ѝ център. Установена е висока степен на кръстосана резистентност между представителите на тази група протеазни инхибитори. Наблюдават се и сериозни странични ефекти – гастроинтестинални, липодистрофия, полови дисфункции и други. Към тази група инхибитори спадат: Saquinavir, Indinavir, Amprenavir, Ritonavir и др. Сега те могат да се прилагат и като комбинирани таблетки, включващи няколко активни съставки. Например Kaletra е комбинация от Lopinavir и Ritonavir.
- Непептидомиметици. Тези инхибитори не са аналози на структурата на вирусната протеаза и възникващата резистентност срещу тях е с много по-ниска честота. Те са ефективни срещу вируси с вече възникнала резистентност към пептидомиметиците. Първият подобен инхибитор е Tipranavir (*Hoffmann, C. et al., 2005*). От същата генерация е и Darunavir'ът.



Фиг. 2. Схематично представяне на репликативния цикъл на HIV-1.

1.3. Антиретровирусна терапия. Кратка ретроспекция, настояще и перспективи.

Първият антиретровирусен препарат AZT (zidovudine) беше изпитан върху хора през 1985 г. Две години по-късно през март 1987 г. след кратко проучване, е въведен бързо като терапия на HIV-инфектирани пациенти. Ранните години от 1987 - 1990 носят големи надежди и умерен напредък с монотерапията (*Volberding 1990, Fischl 1990*). Резултатите от проучването Concorde (*Hamilton 1992, Concorde 1994*) обаче, предизвикват депресия у пациентите и лекарите за няколко години напред. Същият резултат последва и въвеждането на нуклеозидните аналози ddC (zalcitabine), ddI (didanosine), d4T (stavudine) между 1991 и 1994 г. Липсата на ясна терапевтична концепция води до безплодни дебати относно кой нуклеозиден аналог да се използва, кога и в каква дозировка, в продължение на години. Времето между 1989 и 1994 г. е изпълнено с отчаяние. Нараства смъртността на заразените през 80 -те години пациенти.

Известна надежда внасят медикаментите за лечение на опортюнистични инфекции - cotrimoxazole, pentamidine, gancyclovir, foscarnet и fluconazole спасявайки живота на много пациенти, макар и за кратко. Някои клиницисти започват да мечтаят за някакъв вид „мега профилактика”. Но общата картина се владее от пълна липса на надежда.

През септември 1995 г. вниманието привличат първоначалните резултати от две проучвания – Европейско - Австралийското DELTA (*Delta 1995*) и Американското АСТГ 175 (*Hammer 1996*). Изяснява се, че комбинацията от два нуклеозидни аналога е по-ефективна от монотерапията. И наистина разликата в крайния резултат (AIDS и смърт) била значителна. И двете проучвания демонстрират, че е от огромна важност терапията да започне с два нуклеозидни аналога, противно на използването им последователно. Този поврат дава начало на много пробиви. Първите изпитания с протеазни инхибитори, напълно нов клас медикаменти, вече били на път от няколко месеца. От есента на 1995 г. започнало съревнование между три големи фармацевтични фирми . Усилията им довели до последователно одобрение на три протеазни инхибитора между декември 1995 и март 1996 г. – първоначално saquinavir, последван от zidovudine и didanosine – за лечение на HIV.

Независимо че AIDS – определящите заболявания намаляли на половина между 1992 и 1996 г., смъртността продължава да е висока.

През февруари 1996 г. Бил Камерън (*Cameron 1998*) съобщава на 3 -та Конференция-CROI във Вашингтон, че добавката на zidovudine – орална суспензия, към двата нуклеозидни инхибитори намалява честотата на AIDS и смъртността от 38% на 22%. Няколко месеца по-късно на Световната AIDS конференция във Ванкувър юни 1996 г., когато вече за големия потенциал на протеазните инхибитори било изяснено всичко, безвъзвратно се въвежда термина “highly active antiretroviral therapy” (HAART) – високо активна антиретровирусна терапия.

През следващите години смъртността рязко намалява. По същото време е лицензиран препаратът nevirapine, нов клас антиретровирусни средства – ненуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза, с което възможностите за лечение на HIV -инфекцията се разширяват. Успехите вече са налице. Само за периода 1994 -1998 г. случаите на AIDS – свързани заболявания в Европа спадат от 30,7 на 2,5 на 100 пациенто-години.

От 1997 г. на всички форуми започват да се съобщават свързаните с употребата на протеазните инхибитори нежелани странични ефекти – липодистрофия, захарен диабет (FDA, 1997), в основта на които стои митохондриална токсичност (*Brinkmann 1999*). Натрупаните данни и резултати довеждат постепенно до неизбежното признание – всички налични медикаменти имат странични ефекти, което хвърля сянка на съмнение върху бъдещето на терапията. През 1997 г., математически модели предвиждат, че е необходима имуносупресия не повече от 3 години за да загинат всички инфектирани клетки. От тогава този срок постоянно се удължава. На тази основа се изграждат перспективни граници за продължителност на живота до 60 - 70 години (*Silicano 2003*). В този смисъл цифрите говорят само едно - HIV не може да бъде излекуван със стандартната АРТ. Повечето съвременни проучвания са стигнали до отрезвяващото заключение, че HIV остава откриваем в латентните инфектирани клетки дори след продължителна супресия. Във всеки случай говоренето, че един ден ще сме в състояние да излекуваме болестта, звучи утопично. Никога не бихме стигнали до там без предварителна визия. И действително днешната реалност изглеждаше невъзможна преди 10 години: HIV -инфекцията е хронично заболяване, което макар и нелечимо, е контролируемо с терапия през целия живот, даже при пациентите с резистентен вирус. ССR5 -антагонистите и интегразните инхибитори отвориха нови възможности за лечение. Стана напълно възможно постигането на вирусна супресия под прага на откриваемост при много пациенти. Препаратите maraviroc и raltegravir показаха много добра поносимост. Тези нови класове медикаменти ще доведат до коренни промени в досегашната АРТ. Догмата за непременното използване на два нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза като основа на всеки терапевтичен режим вече се променя. През следващите няколко години много от досега използваните препарати ще изчезнат. Краят на HIVID®, Agenerase®, Fortovase® or Viracept® настъпи. Ветерани като AZT, ddI, nelfinavir или indinavir не се препоръчват вече от ръководствата, макар да ни служеха през 90 -те години. Ще се нуждаем ли от saquinavir, fosampranavir, nevirapine или дори от efavirenz и lopinavir, които толкова използваме и днес, след пет години? С лечението, нормалната продължителност на живота изглежда възможна.

Терапията трябва да е перманентна. Това поставя огромни предизвикателства пред пациентите, лекарите, фармацевтичната индустрия и финансистите. Комфортната

ситуация в момента не означава, че те могат да се отпуснат. Спешно са необходими нови лекарства. Не е ясно дали сегашните ни лекарства ще издържат изпитанието на времето десетилетия. Трудно могат да бъдат предвидени последствията върху сърцето, бъбреците, костите и другите органи на остаряващите популации пациенти. Ако излекуването е отдалечено с десетилетия, то ние се нуждаем от по широк спектър от медикаменти. Въвеждането на новите медикаменти трябва да бъде предшествано от доказване на тяхното предимство по отношение на ефективност и безопасност, към които фармацевтичните фирми са особено внимателни. Заедно с одобрението им за употреба, това изисква време.

Същевременно, един обикновен въпрос, кога да стартираме АРТ, все още стои неразрешен.

Вместо препоръката на David Ho от 90-те години „удари твърдо, удари рано”, все по-често чуваме „удари HIV твърдо, но само когато е необходимо” (Harrington 2000). Кога наистина, е необходимо? При брой на CD4 - клетките 350? Каква роля играят вирусният товар, промените в процента на CD4, възрастта, пола, други гостоприемникови фактори и вирусният тропизъм? Какво знаем всъщност за инфектираните пациенти? Някои отговори на тези стратегически важни въпроси ще получим от големите проучвания като START. До тогава тази материя изисква нашето повишено внимание.

КОГА ДА ЗАПОЧНЕМ АРТ ?

Препоръки на различните ръководства за започване на терапия.

Клиничен стадий	CD4 T cells/ μ l	Стартирането на HAART е ...
CDC B+C	Всички стойности	“Препоръчва се” (DHHS, EACS)
CDC A	< 350	“Препоръчва се” (DHHS, EACS)
CDC A	350 – 500	„Препоръчва се” (DHSS) “Обсъжда се при всички асимптоматични пациенти” „Препоръчва се при всички

		ко-инфектирани с хепатит, малигнени или бъбречни заболявания, висок риск от сърдечносъдови/ малигнени заболявания (EACS)”
CDC A	> 500	<p>“Препоръчва се (степен: умерена) при асимптоматични пациенти.”</p> <p>„Препоръчва се (степен: висока) при пациенти с ко-инфекция с хепатит или бъбречни заболявания” (DHSS)</p> <p><i>“Изчаква се при асимптоматични пациенти, препоръчва се, ако е налице една от точките при „350 - 500” (EACS)</i></p>

DHHS:US Department of Health and Human Services. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. March 2012.

<http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>

EACS:European AIDS Clinical Society (EACS). Guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults in Europe. October 2011. <http://www.eacs.eu>

Терапевтичните практики се променят постоянно. В Европа, средна Европа, броят на CD4+T -клетките при започване на терапия беше 200 cells/ µl през първите години на изминалото десетилетие, след това беше 270 cells/ µl, през 1998 (*May 2006*). В наши дни нещата се обърнаха. От гледна точка на съвременните по-мощни и по-добре понасяни лекарства има строга тенденция към по-ранно започване на терапията. У нас след 2004 г. прагът за започване на терапията е 350 cells/ µl. Пациентите в страните с ограничени ресурси продължават стартирането на терапията под 200 клетки (*Mugglin 2012*). Поне всички международни ръководства са съгласни, че симптоматичните както и пациентите с по-малко от 200 CD4 T cells/ µl трябва да бъдат лекувани.

С КАКВО ДА ЗАПОЧНЕМ ТЕРАПИЯТА?

Комбинациите, които се препоръчват сега за първа линия на терапията (от Юни 2012), са представени по-долу. В този списък няма ред на предпочитания. Нещо повече, възможни са много други комбинации. Те са приложими най-вече за индивидуални случаи или в хода на клинични изпитания и за тях няма специални указания.

ART , на разположение за терапия, първа линия (без ред на предпочитание).

По С. Hoffmann, HIV 2012/2013.

NRTIs		3ти агент
TDF + FTC		Atazanavir/r (PI)
*ABC + 3TC	заедно с	Darunavir/r (PI)
		Fosamprenavir/r (PI)
		Lopinavir/r (PI)
Алтернативи		Efavirenz** (NNRTI)
AZT + 3TC		Nevirapine*** (NNRTI)
TDF + 3TC		Rilpivirine**** (NNRTI)
		Raltegravir (INI)
		Elvitegravir/c***** (INI)

* Само след изследване за HLA; Внимание, когато рискът от сърдечно-съдови усложнения е висок;

** Внимание при жени в детородна възраст (тератогенност);

*** Опасност от хепатотоксичност (жени > 250, мъже > 400/ µl);

**** Не при пациенти с висок базисен VL (>100,000 copies/ ml);

***** Лицензиран в US в средата на 2012 като фиксирана доза с TDF+FTC.

ГРЕШКИ, които могат да се избегнат при режими Първа линия:

- Моно- или битерапия (зключение при контролирани изпитвания), както и за въвеждане в терапия – винаги стартирай с пълен режим АРТ;
- стартиране с по-ниски дози (изключение за nevirapine)
- T-20, delavirdine, tipranavir, etravirine, maraviroc (не са лицензирани за първа линия лечение в Европа);
- ddC (HIVID®), SQV-SGC (Fortovase®), amprenavir (Agenerase®) – са спряни от употреба;
- Ritonavir (лоша поносимост – използва се само като бустер в ниски дози);
- AZT+d4T and 3TC+FTC (антагонистичен ефект);
- D4T – изобщо не се препоръчва;
- TDF+ddI (различни причини), d4T+ddI (токсичност);
- TDF в тройна комбинация с други нуклеозидни инхибитори (специално без тимидинови аналози);
- Симултанна употреба на ABC и NNRTIs без изследване за HLA (алергизиращ потенциал);
- Efavirenz+nevirapine (изключителна токсичност);
- Efavirenz or nevirapine+raltegravir (ниска резистентна бариера).

ПРЕГЛЕД НА АНТИРЕТРОВИРУСНИТЕ МЕДИКАМЕНТИ.

Понастоящем (от март 2012), 30 индивидуални или комбинирани препарати са лицензирани от FDA и ЕМЕА, за лечение на HIV -инфекция. Тези лекарства са от пет различни класове:

1. Nucleoside или nucleotide – инхибитори на обратната транскриптаза (NRTIs);
2. Non-nucleoside – инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTIs);
3. Protease - инхибитори (PIs);
4. Инхибитори на навлизането (co-receptor - антагонисти и fusion инхибитори);
5. Инхибитори на интегразата (INI).

Преглед на АРТ - медикаменти. *Одобрени само в US, в Европа са в процедура.
Адаптация по: Overview of Antiretroviral Agents. Authors: Philip Grant, MD, Andrew Zolopa, MD. Last reviewed: 9/26/12

Търг. наименование	Съкращение	Лекарство	Производител
Нуклеозидни и нуклеотидни инхибитори на обратната транскриптаза (NRTIs)			
EmtrivaR	FTC	Emtricitabine	GileadSciences
EpivirR	3TC	Lamivudine	ViiV Healthcare
RetrovirR	AZT	Zidovudine	ViiV Healthcare
VidexR	ddI	Didanosine	Bristol Myers-Squibb
VireadR	TDF	Tenofovir	Gilead Sciences
ZeritR	d4T	Stavudine	Bristol Myers-Squibb
ZiagenR	ABC	Abacavir	ViiV Healthcare

Търг. наименование	Съкращения	Лекарство	Производител
Ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTIs)			
SustivaR, StocrinR	EFV	Efavirenz	BMS/ MSD
ViramuneR	NVP	Nevirapine	Boehringer
EdurantR*	RPV	Rilpivirine	Janssen-Cilag
Etravirine R	ETV	Intelence	JanssenCilag
RescriptorR*	DLV	Delavirdine	ViiV Healthcare
Протеазни инхибитори (PIs)			
AptivusR	TPV	Tipranavir	Boehringer
CrixivanR	IDV	Indinavir	MSD
InviraseR	SQV	Saquinavir	Roche
KaletraR	LPV	Lopinavir/Ritonavir	Abbott
NorvirR	RTV	Ritonavir	Abbott
PrezistaR	DRV	Darunavir	Janssen-Cilag
ReyatazR	ATV	Atazanavir	Bristol Myers-Squibb
TelzirR, LexivaR	FPV	Fosamprenavir	ViiV Healthcare
ViraceptR	NFV	Nelfinavir	Roche/ViiV Healthcar
Инхибитори на навлизането			
CelsentriR, SelzentryR	MVC	Maraviroc	ViiV Healthcare
FuzeonR	T-20	Enfuvirtide	Roche
Инхибитори на интегразата			
IsentressR	RAL	Raltegravir	MSD

Поради метаболизирането си от cytochrome P450 3A4 -ензимите, протеазните инхибитори могат да бъдат подсилени (boosted) фармакокинетично от ниски дози ritonavir. Това води до повишена плазмена концентрация, удължен полуживот и повишена ефективност на PIs. Вирусологичния неуспех при бустиранияте PIs за първа линия на АРТ не се свързва с новопоявили се големи мутации [Eron 2006; Molina 2008; Ortiz 2008; Walmsley 2008].

Търг. наименование	Съкращение	Лекарство	Производител
Комбинираны препарати			
AtriplaR	ATP	TDF+FTC+EFV	Gilead+BMS+MSD
CombivirR	CBV	AZT+3TC	ViiV Healthcare
CompleraR, EvipleraR	CPL	TDF+FTC+RPV	Gilead+Janssen-Cilag
KivexaR, EpzicomR	KVX	3TC+ABC	ViiV Healthcare
StribildR*		TDF+FTC+ELV/c	Gilead Sciences
TrizivirR	TZV	AZT+3TC+ABC	ViiV Healthcare
TruvadaR	TVD	TDF+FTC	Gilead Sciences

*Режим, базиран на 1 таблетка дневно или TDF+FTC, интегразният инхибитор elvitegravir и подсилващият фармакокинетиката cobicistat е одобрен от FDA през Август 2012. Одобрението в Европа се очаква през 2013.

Най-често наблюдавани странични ефекти, при различните класове медикаменти.

NRTIs

Zidovudine	гадене, отпадналост, безсъние, главоболие, анемия, неутропения, липоатрофия
Didanosine	панкреатит, лактатна ацидоза, периферна невропатия, ксеростомия, хепатит, повешен риск от инфаркт
Stavudine	липоатрофия, периферна невропатия, лактатна ацидоза, чернодробна стеатоза
Lamivudine	добра поносимост, рядко, обрив
Abacavir	реакция на свръхчувствителност (температура, обрив, грипopodobна болест), потенциален риск от инфаркт
Tenofovir	рядко ОБН, синдром на Fanconi, протеинурия, намаляване на костната плътност
Emtricitabine	добра поносимост

NNRTIs

Nevirapine	температура, обрив, потенциални реакции на свръхчувствителност, хепатотоксичност
Delavirdine	обрив
Efavirenz	прояви от страна на ЦНС, обрив, потенциално тератогенен
Etravirine	обрив, реакции на свръхчувствителност
Rilpivirine	депресия, безсъние, главоболие, обрив

PIs

Saquinavir	диария, безапетитие, гадене, коремни болки, дислипидемия, удължаване на QT и PR интервалите
Ritonavir	дислипидемия, гастроинтестинални странични ефекти
Indinavir	нефролитиоза, индиректна хипербилирубинемия, гастроинтестинални, потенциален риск от инфаркт, инсулинова резистентност, дислипидемия
Nelfinavir	гастроинтестинални странични ефекти
Lopinavir/ritonavir	гастроинтестинални (диария), хипертриглицеридемия, потенциален риск от инфаркт
Atazanavir	индиректна хипербилирубинемия, иктер по склерите
Fosamprenavir	гастроинтестинални, дислипидемия, обрив, потенциален риск от инфаркт
Tipranavir	гастроинтестинални, дислипидемия, обрив, мозъчен кръвоизлив
Darunavir	рядко, обрив

Пациентите често страдат от страничните ефекти. Като резултат лечението на HIV-инфекцията се превръща в сложно балансиращо действие между трайната вирусна супресия и риска от лекарствена токсичност. Последиците са проблеми в придържането, промени в режима с изваждане и превключване на медикаменти (*Al-Dakkak 2012*). В миналото 25 % от пациентите спираха терапията през първата година по причина на странични ефекти (*d'Arminio Monforte 2000, Yuan 2006*). Между 2003 и 2007 г. честотата продължава да е около 20 % (*Cicconi 2010*). Едва през последните 5 години поносимостта към АРТ се подобри благодарение на нови лекарства. Прекъсването поради странични ефекти стана по-рядко (*Carr 2009*).

ГЛАВА II. Цел и задачи

ЦЕЛ:

Проучване на ефекта от провежданата антиретровирусна терапия и влиянието на някои демографски, епидемиологични, клиничко-терапевтични и психо-социални фактори върху него за десетгодишен период от време при пациенти с HIV-инфекция, лекувани с различни лекарствени комбинации.

ЗАДАЧИ:

1. Да се проследи динамиката на отклоненията от нормата на CD4+T -лимфоцитите и нивото на вирусния товар на фона на провежданата АРТ за целия период на проучването и между отделните му интервали.
2. Да се определи влиянието на факторите възраст, пол, трансмисивна категория, предлагаща моно- и битерапия, вирусна резистентност, изходен брой на CD4+T - клетките при започване на АРТ, ко-инфекция с HCV/ HBV и степен на придържане към терапията върху ефекта от АРТ, чрез динамиката на отклоненията от нормата на CD4+T клетките и вирусния товар.
3. Да се проследи динамиката на средните отклонения в броя на CD4+T -лимфоцитите и нивото на вирусния товар на фона на провежданата АРТ.
4. Да се проследи влиянието върху ефекта от АРТ на всеки от горе изброените фактори, чрез проследяване на средните отклонения в стойностите на CD4+T -клетките и вирусния товар.
5. Да се проследи ефективността на АРТ чрез сравняване динамиката на средните на CD4+T -клетките и вирусния товар между различни терапевтични режими.
6. Да се направи обща оценка на заболяемостта и смъртността през наблюдавания период.
7. Да се направи оценка на влиянието на нивото на CD4+T -лимфоцитите и вирусният товар върху заболяемостта и смъртността.
8. Да се оцени преживяемостта и факторите, от които зависи. Да се изготви модел за продължителност на живота по Kaplan-Meier.

ГЛАВА III. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

3.1. Пациенти

В проучването са включени 1080 HIV- 1 инфектирани пациенти – български граждани. Те са лекувани и проследявани в Отделението за придобита имунна недостатъчност на Специализираната болница за активно лечение по инфекциозни и паразитни болести „Проф. И.Киров”, гр. София в периода 01.01.1999 – 31.12.2009 г.

Пациентите са разпределени в подгрупи, включващи пол, възраст, трансмисивна категория – хетеросексуални, хомосексуални (MSM), инжектиращи венозно наркотици (IVDUs), заразени по вертикален път – деца, родени от HIV-инфектирани майки, заразени с кръв и кръвни продукти – хемофилици. Подгрупа според наличие на предшестваща моно- и битерапия терапия, обозначена в таблица „1” с „предшестваща терапия”. Подгрупи според изходния брой на CD4 Т-лимфоцитите. Подгрупи, резистентни към NNRTIs, PIs и резистентни към поне един клас медикаменти. Подгрупа ко-инфектирани с HIV/ HCV/ HBV. Подгрупи според степента на придържане към терапията.

3.2. Критерии за включване и проследяване.

Всички пациенти в нашето проучване имат базисно изследване на вирусния товар и CD4+T -лимфоцитите преди започване на АРТ и поне две последователни такива годишно през 6 месечни интервали, за всички останали години на наблюдение. Отчита се липсата на данни за някои пациенти през определени периоди. (Таблица 3 и Таблица 4, Глава IV Резултати), поради което за периода на наблюдение в динамиката на CD4+T лимфоцитите се оформят 18, а за вирусния товар -15 шестмесечни интервали, като във всяка точка на наблюдение са анализирани минимум 50 валидни случая.

Пациентите са лекувани с комбинации, съдържащи най-малко три антиретровирусни медикамента. Съставът на комбинациите е променян в хода на лечението там където са установявани данни за лекарствена непоносимост, нежелани реакции и вирусна резистентност.

От наблюдението са изключени пациенти с по-малко от две имунологични и вирусологични изследвания годишно, получаващите терапия с по-малко от три медикамента и прекъсналите терапия за продължителни периоди – повече от 6 месеца.

3.3. Методи

Клинични:

Анамнеза и статус:

При всяка визита на пациентите се извършва физикален преглед и се сменя анамнеза за субективното състояние на пациентите, придържане към терапията и наличие на странични реакции.

Проведена терапия:

Още от 1988 - 1989 година в Отделението за интензивно лечение и реанимация

Беше започната антиретровирусна терапия на всички съгласни с нея

HIV-инфектирани пациенти, първоначално със zidovudin (AZT), а след 1 година със zidovudin + lamivudin.

В проучването ни са включени 28 такива пациенти.

От началото на 1999 г. у нас стартира комбинираната антиретровирусна терапия – cART.

Ето последователността на включване на терапевтичните режими през годините:

Преди 1998 – AZT, 3TC

1998 -1999 – AZT, 3TC, AZT/3TC, SQV

2000 - AZT, 3TC, AZT/3TC, SQV/r, d4T, ABC

2001 - AZT, 3TC, AZT/3TC, SQV/r, d4T, ABC, ddI, IDV, RTV

2002 - AZT, 3TC, AZT/3TC, SQV/r, d4T, ABC, ddI, IDV, RTV, EFV, AZT/3TC/ABC
2003 - AZT, 3TC, AZT/3TC, SQV/r, d4T, ABC, ddI, IDV, RTV, EFV, AZT/3TC/ABC, LMV/r
2004 - AZT, 3TC, AZT/3TC, SQV/r, d4T, ABC, ddI, IDV, RTV, EFV, AZT/3TC/ABC, LMV/r, NFV
2005 – AZT, 3TC, AZT/3TC, SQV/r, d4T, ABC, ddI, IDV, RTV, EFV, AZT/3TC/ABC, LMV/r, NFV, ATV/r
2006 - AZT, 3TC, AZT/3TC, SQV/r, d4T, ABC, ddI, IDV, RTV, EFV, AZT/3TC/ABC, LMV/r, ATV/r, T 20, NVP
2007 - AZT, 3TC, AZT/3TC, SQV/r, d4T, ABC, ddI, IDV, RTV, EFV, AZT/3TC/ABC, LMV/r, ATV/r, T 20, NVP, FAPV/r
2008 - AZT, 3TC, AZT/3TC, SQV/r, 3TC/ ABC, ddI, EFV, AZT/3TC/ABC, LMV/r, ATV/r, T 20, NVP, FAPV/r
2009 - AZT, 3TC, AZT/3TC, SQV/r, 3TC/ ABC, ddI, EFV, AZT/3TC/ABC, LMV/r, ATV/r, T 20, NVP, FAPV/r, TPV/r.

Сравнение на резултатите при приложението на определени терапевтични режими:

- D4T+ddI+IDV и ZDV+3TC+SQV/r
- 3TC+ABC+LPV/r и EFV в съчетание с 2 NRTIs

Изборът на първата двойка лекарствени комбинации беше определен от следните аргументи: и двата режима са базирани на протеазни инхибитори. Първият е с доказан супресиращ ефект, но същевременно съставен от медикаменти с изразени нежелани странични ефекти (НСЕ) и токсичност. Вторият е с не по-малка ефективност, съставен от по-малко токсични компоненти с по-голяма честота на резистентни мутации. Във втората двойка са съчетани режим базиран на протеазен инхибитор, съдържащ препарат с по-висока генетична бариера срещу резистентни мутации и режим, базиран на нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза, основен опонент на първия вид режими.

Лабораторни:

- Имунологични

Определяне абсолютния брой на CD4+T–лимфоцитите посредством директен имунофлуцитометричен метод.

Проби за флуцитометричен анализ. Използвана е венозна кръв, взета с антикоагулант Na или Li Heparin, минимално количество – 2 мл. Пробите бяха взимани приблизително по едно и също време на денонощието (сутрин между 8 и 10 ч. на гладно) и обработвани в рамките на максимум 4 часа след вземането им, след предварителна оценка на състоянието им при получаване и отговарящи на критериите за приемане в лабораторията.

Определяне на процент и абсолютен брой на лимфоцитни популации в периферна кръв

Използван е флуцитометричен метод за анализ на лимфоцитни популации в цяла кръв посредством многопараметърна флуцитометрия. Пробите са обработвани по методика *директно маркиране с лизиране, без промиване* (т.нар. Lysis/ No Wash). За определяне на абсолютния брой на лимфоцитните популации е използвана стандартна епруветка Trucount (BD Trucount™) съдържаща точно определен, сертифициран от производителя, брой флуоресцентни микросфери .

Обработка на пробите: Отчитане и анализ на резултатите от флуцитометричните изследвания

Флуцитометричните изследвания са осъществени с апарати:

FACSCalibur (BD Biosciences), с два лазера и възможност за едновременен анализ на четири флуорохома;

FACSCanto II, с три лазера и възможност за едновременен анализ на шест флуорохома.

Софтуеърни продукти за събиране и анализ на пробите:

MultiSet ver. 1.1.0 - специализиран клиничен софтуер на (BD), за събиране и анализ на проби за имунофенотипизация, предназначен за флуцитометри, анализиращи до 4 флуоресцентни канала;

FACSCanto ver. 1.1.0 - специализиран клиничен софтуер на (BD), за събиране и анализ на проби за имунофенотипизация, предназначен за флуцитометри, анализиращи до 8 флуоресцентни канала.

Преди събиране на пробите параметрите на апарата бяха верифицирани посредством сертифицирани калибрационни материали, като част от рутинната процедура по

калибриране на флоуцитометъра. За целта са използвани калибрационни флуоресцентни микросфери (CaliBRITE 3, CaliBRITE – APC (за апарат FACSCalibur) и BD FACSCanto™ 7-color (за апарат FACSCanto) и софтуеър за автоматична настройка на времето на флоуцитометъра.

Клиничният софтуеър BD FACSCanto (v2.0) автоматично изчислява абсолютния брой и процент на всяка от основните лимфоцитни субпопулации, което осигурява точност и възпроизводимост на резултатите. Отклоненията в абсолютния брой на CD4 Т лимфоцитите са отчитани на базата на референтни стойности за индивиди от кавказката раса, според възрастта на изследваните пациенти: средна (P5 - P95) 0.7 (0.4 - 1.6) ref. W.M. Commans - Bitter et al., J.Pediatr.1997, 130: 388 – 393.

Изследването е извършено в Националната референтна лаборатория по имунология, НЦЗПБ, МЗ.

Ръководители Проф.д-р Христо Тасков и Проф.д-р Мария Николова.

- Вирусологични

Определяне нивото на вирусния товар.

Методите за определяне на VL на пациентите, включени в нашето наблюдение са следните:

PCR – CobasAmplacor HIV-1, v.1.5 (Roche)

Праг на чувствителност на метода: От 400 до 1 млн вирусни копия/мл;

Real-time PCR – апаратура AmpliPrep и Taq Man 48

Тестове – COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HIV -1 Test, v.2.0 (Roche)

Праг на чувствителност на метода: От 20 до 10 млн вирусни копия/мл;

Branch DNA – VERSANT HIV-1 RNA 3.0 Assay/bDNA (Siemens)

Праг на чувствителност на метода: От 50 до 750 000 вирусни копия/мл.

Генотипиране чрез секвенционен анализ за установяване на мутации отговорни за антиретровирусната резистентност:

Апаратура - TrueGene DNA Sequencing system, Open Gene (Siemens)Тест - TRUGENE HIV-1 Genotyping Kit (Siemens).

Необходимо е вирусният товар да е над 1000 копия/мл

Диагностика на ХИВ инфекция

1. Две последователни ELISA (4-то поколение), едновременно откриващи Ат/Аг – анти-НIV антитела и ХИВ антиген (p24Ag).

Наименование –Bio Rad Genscreen ULTRA HIV Ag-Ab (Bio Rad)

2. Имуноблот –два последователни положителни

Име –INNO-LIA HIV I/II Score (Innogenetics)

Диагностиката на HIV-инфекцията и монитоорирането на вирусния товар са извършени в Националната потвърдителна лаборатория по ХИВ, НЦЗПБ, МЗ с ръководител

Гл.ас. Д-р Данаил Бешков.

- Серологични

Диагностика на хепатитите

Диагностиката на хепатитите са базира на откриването на анти-HbsAg-антитела и анти-HCV антитела, чрез ELISA. Всички HIV 1 – позитивни пациенти са изследват рутинно за хепатити.

Изследванията са извършени в Националната референтна лаборатория за диагностика на хепатити, НЦЗПБ, МЗ с ръководител Доц.д-р Павел Теохаров.

3. Статистически анализ.

За постигане на поставените цели са използвани два основни подхода – оценка на промените на **отклоненията от нормите** на CD4+T лимфоцитите и вирусния товар и оценка на динамиката в **средноаритметичните стойности** на същите показатели.

Събирането, систематизирането и съхранението на данните от всички изследвания са извършени с помощта на специализирана софтуерна програма –“DBASE”(EPI-5, SYSTAT), която изгражда електронно досие на пациента. В него са включени демографски, епидемиологични, клинични и лабораторни данни, промени в терапевтичните режими, данни за HSE, вирусна резистентност, придържане към терапията, съпътстващи заболявания и тяхното лечение. Данните се актуализират при всяка визита.

Статистическите обработки са направени със SPSS 13.0 софтуерна програма.

Извършен е описателен анализ с помощта на групировки по един или няколко признака, обобщаващи показатели – относителен дял, средна аритметична, медиана, мода.

Проведен е също така диагностичен анализ за оценка на наличието на статистически значими ефекти чрез проверка на статистически хипотези относно наличие на определена връзка и разлика между средни аритметични.

За проверката на статистически хипотези за разлика между средни аритметични величини са използван параметрични анализи (едномерни ANOVA и Paired Sample T-Test както и многомерните модели Repeated Measures Analyses). Използвани са също така показатели за оценка на статистическата значимост на конкретни поднива на анализирания променливи (LSD и Tamhane's T2) като тяхното приложение е обвързано с наблюдаване значима или не е разликата на вариациите по тестваните променливи.

Изводите от параметричния тест са допълнително потвърждавани с непараметричните им аналози (*Man-Whitney U* и *Wilcoxon*).

Диагностичен анализ за оценка на наличието на статистически значими ефекти чрез проверка на статистически хипотези относно наличие на определена връзка в променливи, измервани на слаби скали, е извършен с помощта на хи-квадрат метода. Изчислявани са „точни“ емпирични показатели на Фишер (Fisher exact test) за взимане на решение за тествания ефект.

За статистическа оценка на преживяемостта са използвани таблици на преживяемост и Kaplan-Meier анализ.

За оценка на нивото на значимост на определени емпирични характеристики се използват базираните на предположения относно разпределението на тестваните признаци нива. Като гранична стойност за равнището на значимост се приема 0.05, освен ако не е изрично отбелязана друга стойност. Съответните оценки за значимостта на определена емпирична характеристика на гореописаните тестове се сравнява с тази гранична стойност от 0.05. Ако тя е по-малка от 0.05, тествания ефект се приема за статистически значим, ако е по-голяма от 0.05, тествания ефект се приема за статистически незначим.

Предоставените данни са обработени по следния начин:

Първата срещана стойност на HIV-1 копия на RNA (VL) и CD4+T -лимфоцитите е приета като база (белязана с „В” или 1);

Следващите стойности са белязани с 2, 3,и т.н.

2 е стойността, която се наблюдава след шест месечен период (първата, след изтичане на шест месеца от базовата стойност),

3 е стойността, която се наблюдава след едно-годишен период (първата, след изтичане на 1 календарна година от базовата стойност) и т.н.

Така обработените данни са допълнително ограничени – не се взима предвид съответно наблюдение (като натрупване), ако за него няма поне 50 валидни случая.

По този начин се ограничават до около 15 изследвани периода за VL и 18 за CD4+T - лимфоцитите. Това се прави, за да се елиминира „шума“ от включването в анализа на периоди с малък на брой данни, които са със съответен много голям дял на статистическата грешка в тях. Статистическите анализи са извършени от г-н Тодор Тодоров.

ГЛАВА IV Резултати

4.1. Демографска, епидемиологична и клиничко-лабораторна и психосоциална характеристика на пациентите.

Таблица 1.: Разпределение на пациентите по подгрупи в зависимост от изследваните „фактори“

Изследвани фактори		Брой	%	Валиден процент
Пол	Мъже	814	75,4%	75,4%
	Жени	266	24,6%	24,6%
Възраст	до 50 г.	999	92,5%	92,5%
	51+ г.	81	7,5%	7,5%
Начин на заразяване	Хетеросексуални	614	56,9%	59,7%
	Хомосексуални	159	14,7%	15,5%
	Венозни наркомани	234	21,7%	22,8%
	Хемофилици	11	1,0%	1,1%
	Вертикален механизъм	10	0,9%	1,0%
	Липсват данни	52	4,8%	
CD4 групи	CD4 <100	245	22,7%	25,9%
	CD4 >=100 and CD4 <=200	101	9,4%	10,7%
	CD4 >200	601	55,6%	63,5%
	Липсват данни	133	12,3%	
Предшестваща терапия	Да	28	2,6%	2,6%
	Не	1052	97,4%	97,4%
Резистентност към NNRTI	Да	25	2,3%	2,3%
	Не	1055	97,7%	97,7%
Резистентност към PI	Да	34	3,1%	3,1%
	Не	1046	96,9%	96,9%
Резистентност към поне един клас медикаменти	Да	75	6,9%	6,9%
	Не	1005	93,1%	93,1%
Придържане към терапията	Добро	472	43,7%	81,0%
	Лошо/променливо	111	10,3%	19,0%
	Липсват данни	497	46,0%	
HCV/HBV ко-инфекция	Да	81	7,5%	7,5%
	Не	999	92,5%	92,5%

Общо пациенти

1080

Водещ е хетеросексуалният механизъм на заразяване – 614 (59,7%), следван от венозните наркомани, съответно 234(22,8%) и хомосексуалния механизъм – 159(15,5%). Най-нисък е относителният дял на децата, заразени по вертикален път – 10(1%), като близко до тях са хемофилиците -11(1,1%).

601(63,5%) от пациентите са започнали АРТ с CD4-клетки > 200клетки/ μ l, като същевременно относителния дял на тези с CD4-клетки < 100клетки/ μ l не е за пренебрегване – 245(25,9%).

Нисък е относителният дял на пациентите, лекувани с един или 2 медикамента преди да стартират сART – 28(2,6%).

Резистентност към един клас медикаменти са проявили 75(6,9%), към групата на протеазните инхибитори 34(3,1%), а към групата на нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза 25(2,3%) от изследваните пациенти.

Добро придържане към терапията са имали 472(81%), а променливо и лошо – 111(19%) души.

Ко-инфектирани с HCV/HBV-инфекция са били общо 81(7,5%) от наблюдаваните пациенти.

Таблица 2. : Разпределение на пациентите по пол и възраст

Възраст	Пол	Брой пациенти	%	Средна възраст
до 50 г.	Общо	999	92.50%	29.78
	Мъже	753	69.72%	31.10
	Жени	246	22.78%	28.61
51+ г.	Общо	81	7.50%	56.96
	Мъже	61	5.65%	57.66
	Жени	20	1.85%	54.85
Общо		1080		31.35

Преобладава мъжкият пол –814(75,4%), срещу 266(24,6%) жени.

92,50% от пациентите са в млада възраст, като средната им възраст е 29,78 години.

Средната възраст при пациентите над 50 г. е 56,96 години, а средната възраст на всички пациенти е 31,35 г.

4.2. Да се проследи динамиката на отклоненията от нормата на CD4+T - лимфоцитите и нивото вирусният товар на фона на провежданата АРТ .

ОТГОВОР НА ТЕРАПИЯТА

Анализ на значимите отклонения – дял на стойности извън нормата

Приложен е вариационен диагностичен анализ за оценка на значимостта на динамиката на отклоненията от зададени норми. Изгледени са 95% интервали на доверителност, като статистическата значимост на определен тестван ефект се потвърждава от два, незастъпващи се доверителни интервала.

В извадката за проследяване на вирусния товар са включени 1017 пациенти, при които са извършени 4916 изследвания. Съответно извадката, проследяваща промените в броя на CD4 -лимфоцитите обхваща 947 пациенти с 5710 изследвания, Табл.3 и Табл.4.

В таблиците са отразени абсолютния брой на пациентите, броя и процента на отклоненията от нормата за целия период на наблюдение, броя и процента на отклоненията от нормата в същия момент (“В”) и по нататъшната им динамика в рамките на изследвания период.

На фигури 2 и 3 схематично е представена динамиката на наблюдаваните показатели в изградените доверителни интервали.

Общо ниво

Таблица 3: Динамика на отклоненията на вирусния товар по изследвани 6-месечни интервали

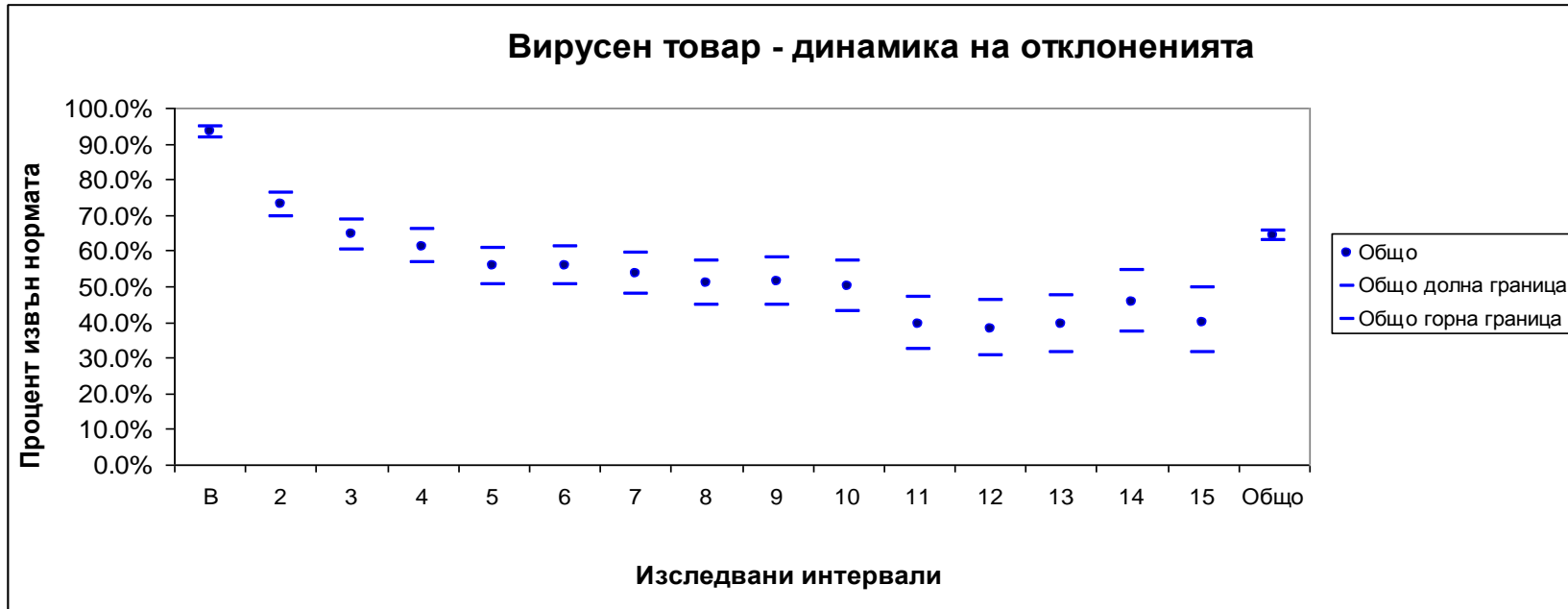
Показател		В	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	Общо
Брой Валидни	Общо	1017	636	506	423	370	319	284	255	220	190	170	153	140	123	110	4916
Брой Липсващи данни	Общо	94	475	605	688	741	792	827	856	891	921	941	958	971	988	1001	11749
Брой Извън норма	Общо	949	464	326	259	206	178	152	130	113	95	67	58	55	56	44	3152
% Извън норма	Общо	93.3%	73.0%	64.4%	61.2%	55.7%	55.8%	53.5%	51.0%	51.4%	50.0%	39.4%	37.9%	39.3%	45.5%	40.0%	64.1%
Сравнения между интервалите*		2-В	3-2	4-3	5-4	6-5	7-6	8-7	9-8	10-9	11-10	12-11	13-12	14-13	15-14		
Общо		ЗР	ЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	

* ЗР - статистически незначима разлика ($p \geq 0.05$)

НЗР - статистически значима разлика ($p < 0.05$)

Според анализиранияте данни, представени в горните таблица, 949 (93,3 %, $n=1017$) от нашите пациенти са със стойности на вирусния товар над прага на откриваемост при стартирането на HAART. В края на периода на наблюдението броят им спада до 44 (40 %, $n=110$). Установената разлика между началото и края на проучвания период е статистически значима, $p < 0,05$. Статистически значимо отклонение се отчита също между първия и втория и втория и третия интервали, съответно $-485(20,3\%)$, $p < 0,05$ и $138(8,6\%)$, $p < 0,05$.

Фигура 2: Сравняване динамиката на вирусният товар между интервалите.



Динамиката на отклоненията на вирусния товар при сравнение на всеки интервал с предшестващия го е статистически значима между втория и първия, третия и втория и последния и първия. Сравненията между останалите интервали не показва статистическа разлика, $p > 0,05$ (CI 95%).

Таблица 4: Динамика на отклоненията от нормите за CD4 по изследвани 6-месечни интервали

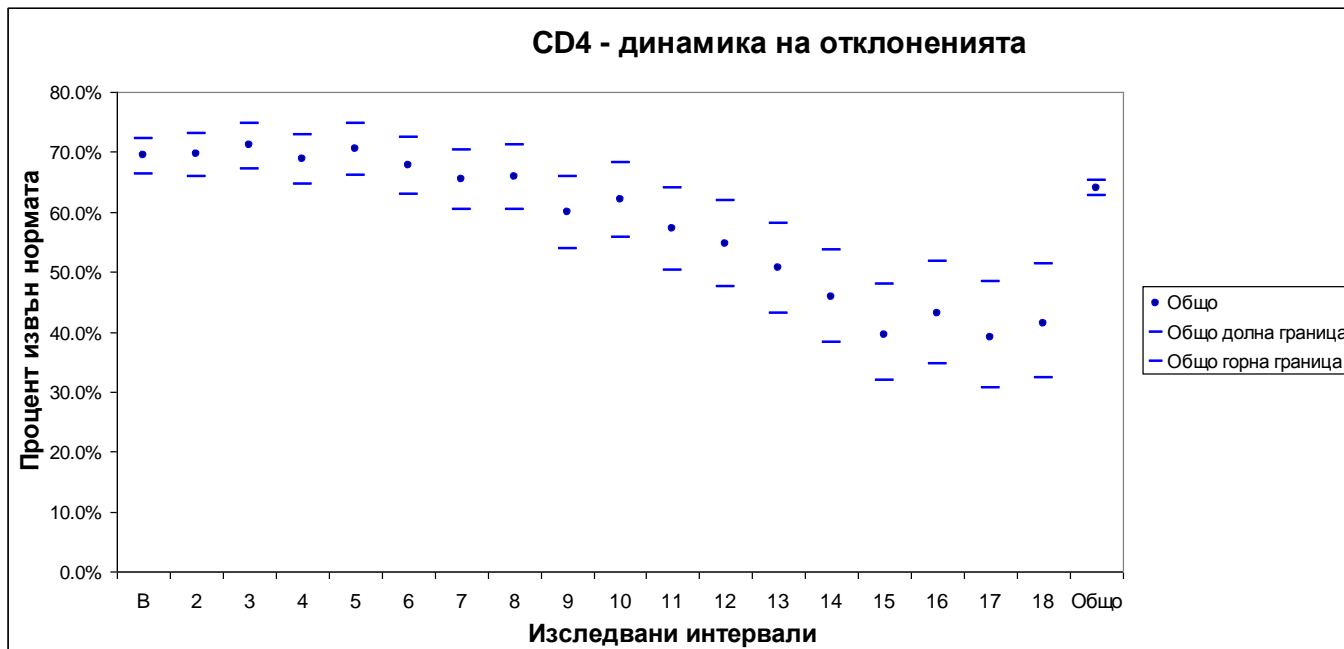
Показател		В	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	Общо
Брой Валидни	Общо	947	654	547	472	415	373	342	293	252	227	201	181	170	155	139	128	115	99	5710
Брой Липсващи данни	Мъже	164	457	564	639	696	738	769	818	859	884	910	930	941	956	972	983	996	1012	14288
Брой Извън норма	Общо	657	455	389	325	293	253	224	193	151	141	115	99	86	71	55	55	45	41	3648
% Извън норма	Общо	69.4%	69.6%	71.1%	68.9%	70.6%	67.8%	65.5%	65.9%	59.9%	62.1%	57.2%	54.7%	50.6%	45.8%	39.6%	43.0%	39.1%	41.4%	63.9%
Сравнения между интервалите*		2-В	3-2	4-3	5-4	6-5	7-6	8-7	9-8	10-9	11-10	12-11	13-12	14-13	15-14	16-15	17-16	18-17		
Общо		НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР

* ЗР - статистически незначима разлика ($p \geq 0.05$)

НЗР - статистически значима разлика ($p < 0.05$)

При стартирането на терапията броят на пациентите с по-ниски стойности на CD4 е 657(69,4 %,n=947). В крайния етап на наблюдението той спада до 41(41,4 %,n=99). Общото отклонение, отчетено за целия период е статистически значимо, $p < 0,05$.

Фигура 3: Сравняване на динамиката на CD4 между интервалите



Статистически значима разлика в динамиката на отклоненията между интервалите се отчита между първия и последния интервал, а така също между първия и единадесетия интервал, $p < 0,05$ (CI95%).

4.3. Да се определи влиянието на възрастта, пола, механизма на заразяване, наличието на предхождащо субоптимално лечение, наличието на лекарствена резистентност, изходния брой на CD4+T -клетките при започване на АРТ, наличието на ко-инфекция с HCV/HBV и степента на придържане към терапията, върху ефекта от АРТ, чрез динамиката на отклоненията от нормата на CD4 и нивото на вирусния товар.

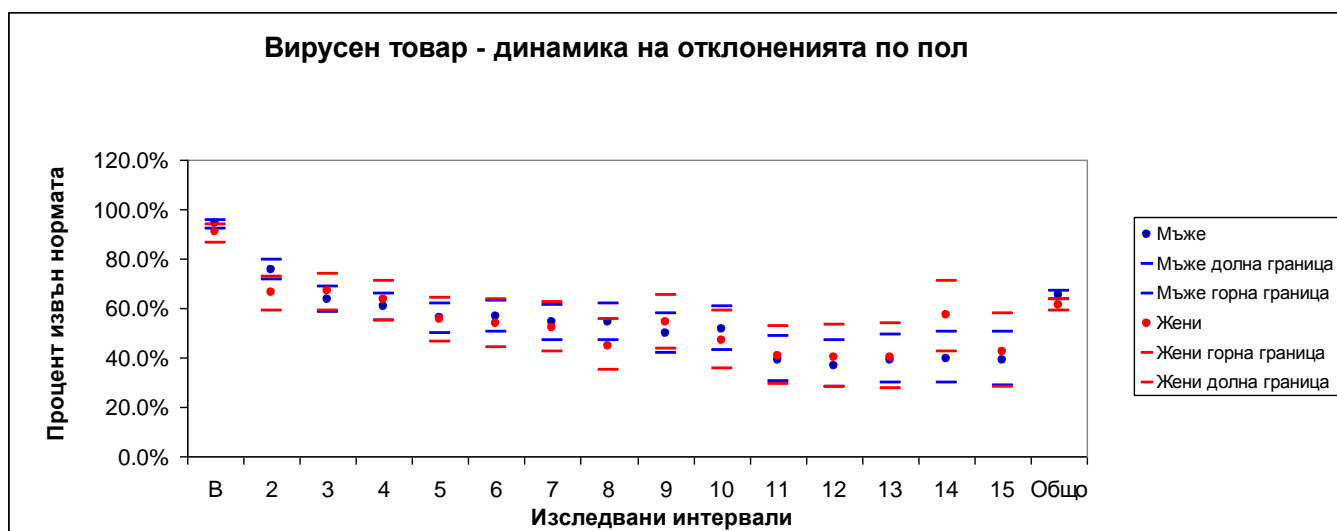
Влияние на различните фактори

И тук се използва вариационен диагностичен анализ за определяне на значими отклонения от нормата, като те се сравняват между интервалите и интервал по интервал, при изградени интервали на доверителност 95%.

На таблица 6 и таблица 7 (Приложение стр. 153 и 154) се представени динамиките на отклоненията, съответно на VL и CD4+T -лимфоцитите под влиянието на проучваните фактори.

На приложените тук фигури 4 и 5, и съответно 6 и 7, сравнително са представени отклоненията на VL и CD4+T -лимфоцитите по пол и възраст с изградените интервали на доверителност.

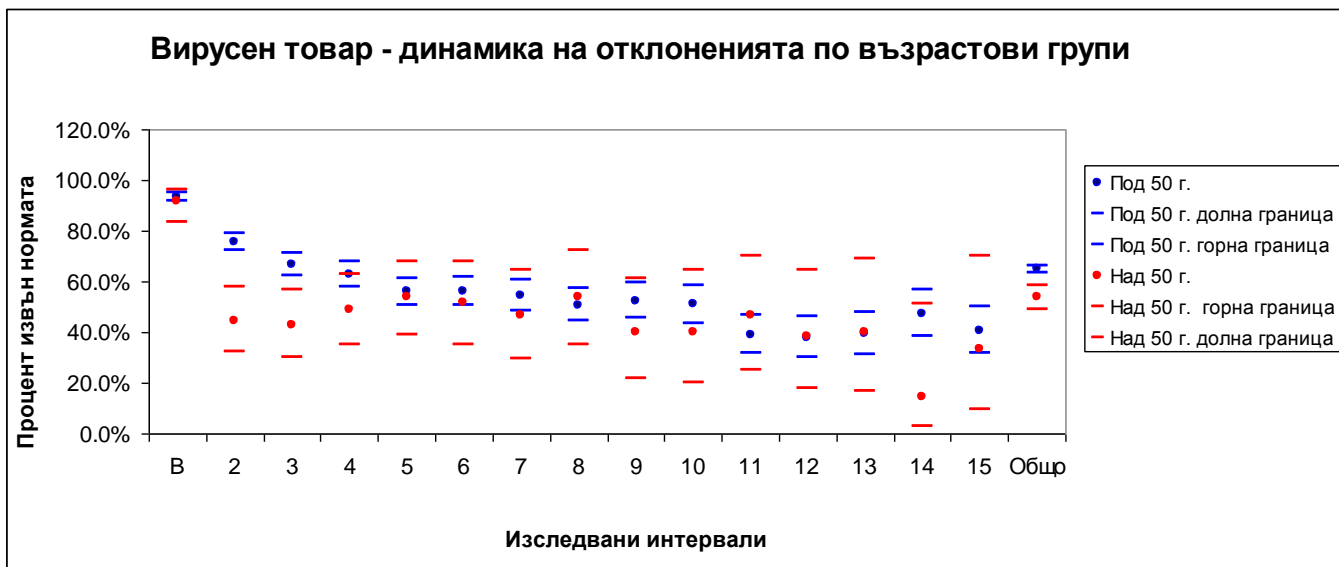
Фигура 4: Динамика на отклоненията на VL между интервалите по пол



„Фигура 4” изобразява динамиката на отклоненията между интервалите с изградени интервали на доверителност като ги сравнява между жените и мъжете.

Там където символите им се припокриват или застъпват няма статистически значима разлика в отклоненията на сравняваните фактори. При общата оценка в края на фигурата се вижда, че символите за пол се доближават без да се застъпват, т.е. – има статистическа разлика. Мъжете имат по-висок вирусен товар от жените, $p < 0,05$ (65,3% срещу 61,1%, CI 95%).

Фигура 5: Динамика на отклоненията на VL между интервалите по възраст

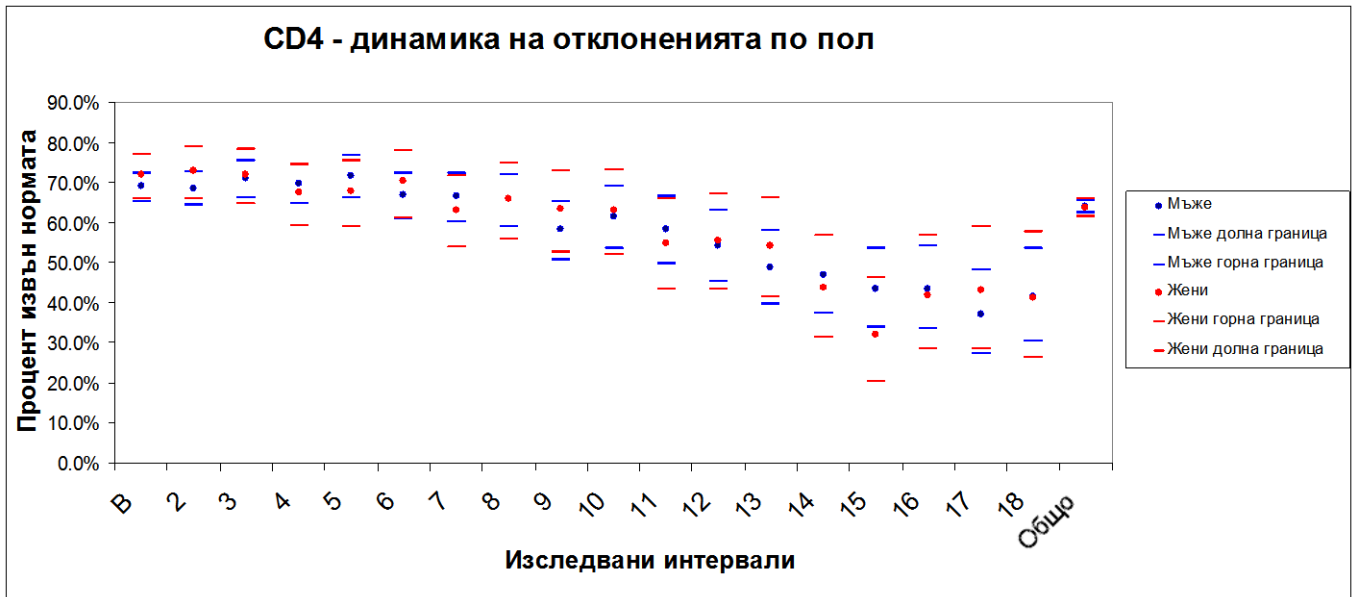


Тук изобразените символи показват значителна статистическа разлика между двете възрастови групи – под 50 и над 50 г., която личи както между отделните интервали така и в края на общо ниво. Установява се, че групата над 50 г. възраст има по-малко отклонения от нормата, т.е. по-нисък вирусен товар, $p < 0,05$ (53,7% срещу 65%, CI 95%).

Сравнителният анализ интервал по интервал на отклоненията от нормата за CD4+T - лимфоцитите открива статистически значима разлика при хемофилици, заразени по вертикален път, групи с различни стойности на CD4 при започване на терапията (CD4 < 100, CD4 100 - CD4 200, CD4 > 200), групите на резистентните към NNRTIs, PIs и поне към една от групите медикаменти, ко-инфектираните с хепатити и пациентите с не добро придържане към терапията.

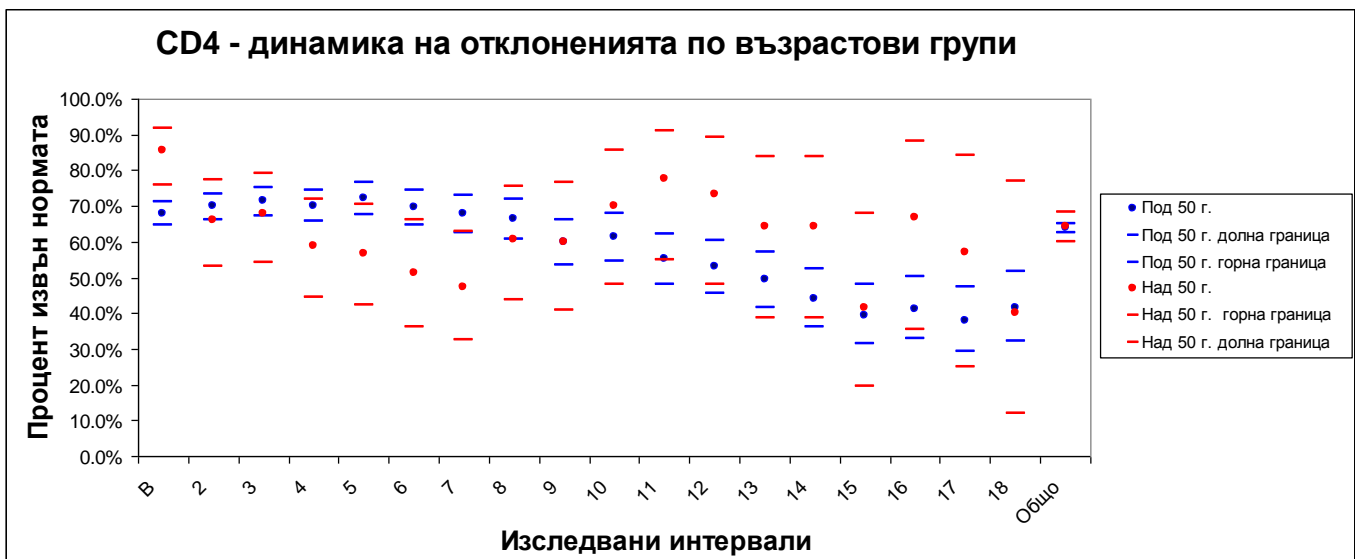
Сравнителният анализ между интервалите на отклоненията от нормата за CD4+T - лимфоцитите не открива статистически различия (Таблица 7, виж Приложение стр. 155).

Фигура 6: Динамика на отклоненията на CD4 между интервалите по пол



Изградените интервали на доверителност в по-голямата си част се припокриват по сравняваните интервали така също и на общо ниво, следователно няма статистическа разлика между наблюдаваните фактори.

Фигура 7: Динамика на отклоненията на CD4 между интервалите по възраст



Отклоненията на CD4+T -лимфоцитите при двете възрастови групи не се различават на общо ниво в края на периода на наблюдение.

Представената «**таблица 8**» представя обобщените резултати за влиянието на факторите „в статика”, т.е. дали наличието на проява на определен фактор води до различни дялове на отклонения от нормите като цяло или за определен период.

Таблица 8: Обобщение на проявена статистическа значимост на изследвани фактори относно динамиката на отклоненията от нормите за вирусния товар и CD4.

Значими ефекти		
Фактор	CD4	VL
пол	2	1
възраст	2	1,2
изходен брой CD4	1,2	1,2
предшестваща субоптимална АРТ	2	1,2
Резистентност към NNRTI	1,2	1,2
Резистентност към PI	1,2	2
Резистентност към поне един клас АРВ медикаменти	1,2	2
HBV/HCV ко-инфекция	1,2	1,2
Придържане към терапията	1,2	1,2

1 - на общо ниво ; 2 - в динамика

Маркировка 1 означава, че се наблюдава статистически значимо влияние на фактора само на сумарно ниво (всички визити взети заедно, т.е. за целия анализиран период). Тъй като на това ниво има значително по-голяма извадка, по-малки различия в процентите се проявяват, като статистически значими. Маркировка 2 означава, че са налице статистически значими различия спрямо общото ниво за определени интервали (не задължително за всички). 1,2 означава, че се наблюдава значимо влияние по интервали, както и за тяхното обединяване.

По отношение на имунологичния отговор статистически значимо влияние показват факторите механизъм на заразяване, базисно ниво на CD4-клетките, резистентност, HBV/HCV ко-инфекция, придържане към терапията. По отношение на вирусологичния отговор влияят също ко-инфекциите и придържането към терапията, както и възраст,

базисно ниво на CD4- клетките, резистентността, предхождаща терапия, механизъм на заразяване.

Забележка: установеното статистически значимо влияние на фактора „механизъм на заразяване” върху VL и CD4+лимфоцитите (таблици 6 и 7, стр.154 (в „приложение”) не е свързано със специфичния начин на заразяване, а с други фактори, които ще обсъдим в главата „обсъждане”. В таблица 8 умишлено не са отразени индексите на влиянието му на общо ниво и в динамика.

4.4. Да се проследи динамиката на средните стойности в броя на CD4+T - лимфоцитите и нивото на вирусния товар на фона на провежданата АРТ на общо ниво.

Анализ на средните – на общо ниво

Приложен е диагностичен вариационен многомерен анализ (GeneralLinearModel – RepeatedMeasures) за оценка на динамиката на анализирания средни нива (за вирусен товар и CD4), както и за оценка на влиянието на определените тествани фактори. Таблици 9 и 10.

Оценка на динамиката на анализирания средни нива.

Таблица 9: Анализ на динамиката на средните нива за вирусен товар

Вирусен товар					
Периоди	Брой наблюдения	Средна	95% Доверителен интервал		
			Долна граница	Горна граница	
1	1017	4.80		4.02	5.58
2	636	3.35		3.22	3.47
3	506	3.07		2.94	3.21
4	423	2.82		2.68	2.97
5	370	2.71		2.56	2.86
6	319	2.64		2.48	2.80
7	284	2.65		2.48	2.81
8	255	2.47		2.29	2.64
9	220	2.55		2.35	2.75
10	190	2.37		2.17	2.56
11	170	2.09		1.92	2.27
12	153	2.03		1.86	2.21
13	140	1.92		1.78	2.07
14	123	1.94		1.77	2.11
15	110	1.80		1.65	1.95

Таблица 10: Анализ на динамиката на средните нива за CD4+T -клетките

CD4					
Периоди	Брой наблюдения	Средна	95% Доверителен интервал		
			Долна граница	Горна граница	
1	947	365.77		346.06	385.48
2	654	393.09		372.06	414.12
3	547	387.39		366.02	408.76
4	472	392.10		369.60	414.60
5	415	397.56		372.89	422.22
6	373	415.64		391.14	440.14
7	342	432.67		406.47	458.87
8	293	433.46		405.02	461.89
9	252	463.75		429.77	497.74
10	227	467.99		429.30	506.67
11	201	498.17		454.93	541.41
12	181	528.55		480.34	576.75
13	170	527.22		481.99	572.45
14	155	576.90		523.67	630.12
15	139	592.63		541.88	643.38
16	128	612.92		553.98	671.85
17	115	606.55		546.35	666.75
18	99	618.21		549.94	686.48

Оценката на многомерният вариационен анализ показва:

- Разликата между първия и втория интервал в проследяването на VL се измерва с 1,45 Log_{10} (30 копия/ml). Между 1 -ият и 3 -ия - 1,73 Log_{10} (75 копия/ml), а между базисния и крайния интервали е 3,0 Log_{10} (1000 копия/ml);

- Нарастването броя на CD4+T -лимфоцитите между първия и втория интервал е с 27,32 клетки/ μl , а разликата между началото и крайния интервал е 252,44 клетки/ μl .

Изложените «таблици – 10 и 11» съдържат резултати за сравненията по интервали (всеки с всеки друг), използва се Sig. за взимане на решение – маркираните в червено са значимите разлики.

Таблица 11:

Вирусен товар - емпирични нива на равнище на значимост (p) - сравнения между изследваните интервали

Периоди	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
2	0.000		0.428	0.147	0.089	0.073	0.087	0.039	0.076	0.039	0.012	0.011	0.008	0.013	0.009
3	0.000	0.428		0.506	0.351	0.289	0.313	0.168	0.256	0.146	0.054	0.049	0.035	0.049	0.035
4	0.000	0.147	0.506		0.779	0.667	0.686	0.434	0.564	0.361	0.161	0.144	0.106	0.133	0.097
5	0.000	0.089	0.351	0.779		0.876	0.889	0.606	0.743	0.503	0.247	0.220	0.166	0.198	0.146
6	0.000	0.073	0.289	0.667	0.876		0.991	0.720	0.855	0.601	0.316	0.281	0.216	0.250	0.187
7	0.000	0.087	0.313	0.686	0.889	0.991		0.719	0.851	0.602	0.321	0.286	0.221	0.255	0.191
8	0.000	0.039	0.168	0.434	0.606	0.720	0.719		0.878	0.853	0.511	0.458	0.364	0.402	0.310
9	0.000	0.076	0.256	0.564	0.743	0.855	0.851	0.878		0.747	0.438	0.392	0.311	0.346	0.266
10	0.000	0.039	0.146	0.361	0.503	0.601	0.602	0.853	0.747		0.654	0.593	0.486	0.522	0.413
11	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.654		0.923	0.791	0.821	0.679
12	0.000	0.011	0.049	0.144	0.220	0.281	0.286	0.458	0.392	0.593	0.923		0.868	0.895	0.749
13	0.000	0.008	0.035	0.106	0.166	0.216	0.221	0.364	0.311	0.486	0.791	0.868		0.978	0.873
14	0.000	0.013	0.049	0.133	0.198	0.250	0.255	0.402	0.346	0.522	0.821	0.895	0.978		0.856
15	0.000	0.009	0.035	0.097	0.146	0.187	0.191	0.310	0.266	0.413	0.679	0.749	0.873	0.856	

Таблица 12:

CD4 - емпирични нива на равнище на значимост (p) - сравнения между изследваните интервали

Периоди	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
1		0.059	0.158	0.101	0.058	0.004	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
2	0.059		0.730	0.954	0.803	0.223	0.037	0.044	0.001	0.001	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
3	0.158	0.730		0.792	0.584	0.140	0.021	0.026	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
4	0.101	0.954	0.792		0.776	0.233	0.045	0.051	0.001	0.001	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
5	0.058	0.803	0.584	0.776		0.374	0.092	0.099	0.004	0.003	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
6	0.004	0.223	0.140	0.233	0.374		0.425	0.423	0.038	0.029	0.001	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
7	0.000	0.037	0.021	0.045	0.092	0.425		0.972	0.189	0.148	0.010	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
8	0.000	0.044	0.026	0.051	0.099	0.423	0.972		0.216	0.171	0.013	0.000	0.001	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
9	0.000	0.001	0.000	0.001	0.004	0.038	0.189	0.216		0.871	0.202	0.020	0.025	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
10	0.000	0.001	0.000	0.001	0.003	0.029	0.148	0.171	0.871		0.274	0.033	0.041	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
11	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.274		0.298	0.328	0.010	0.003	0.000	0.001	0.001
12	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.020	0.033	0.298		0.965	0.121	0.046	0.010	0.022	0.012
13	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.001	0.025	0.041	0.328	0.965		0.117	0.045	0.010	0.021	0.012
14	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.010	0.121	0.117		0.637	0.290	0.398	0.260
15	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.003	0.046	0.045	0.637		0.561	0.698	0.495
16	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.010	0.010	0.290	0.561		0.862	0.890
17	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.001	0.022	0.021	0.398	0.698	0.862		0.765
18	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.001	0.012	0.012	0.260	0.495	0.890	0.765	

Отчита се наличие на значима разлика в средните стойности – статистически значимо намаление на VL и увеличение за CD4 (p=0.00) между цитираните по-горе интервали на наблюдението.

По-долу представената „таблица 13”, обобщава резултатите от проведения диагностичен анализ за оценка на влиянието на различните изследвани фактори, върху резултатите за вирусния товар и CD4. Представени са само статистически значимите ефекти, в скоби са дадени „p”стойностите – всички по-малки от 0.05. Значимостта е тествана на общо ниво, което показва дали има определена разлика между нивата на даден фактор като цяло, а също така и в динамика – дали има определено влияние, което се проявява по-различен начин за различните интервали.

Таблица 13: Обобщен диагностичен анализ за влиянието на факторите върху вирусния товар и CD4-клетките

Изследвани фактори:		Пол, Възраст, Механизъм на заразяване, Начални групи за CD4, Алтернативна терапия, NNRTI, PI Резистентни към поне един клас медикаменти (RI), Придържане към терапията, Инфекция	
Значими фактори:			
Вирусен товар		CD4	
Общо ниво	Динамика	Общо ниво	Динамика
RI (0.035)		Възраст (0.015)	Възраст (0.010)
Придържане към терапията (0.000)		Начални групи за CD4 (0.000)	Начални групи за CD4 (0.000)
		Алтернативна терапия (0.012)	
		NNRTI (0.000)	
		PI (0.000)	
		RI (0.000)	
		Придържане към терапията (0.000)	Придържане към терапията (0.029)
		Инфекция (0.000)	Инфекция (0.000)

И при анализа на средните нива, както и при анализа на отклоненията от нормите в предшестващия раздел, се потвърждава значимостта на влиянието на наблюдаваните фактори:

- По отношение на VL на общо ниво влияние оказват резистентността към поне един клас медикаменти и придържането към терапия;
- На „Общо ниво” по отношение на имунологичния отговор, това са възраст, групи на стартиране на терапията според базисната стойност на CD4, вирусна резистентност към NNRTI, PI и към поне един клас медикаменти, придържане към терапията, ко-инфекция HIV/ HCV/ HBV;
- В «динамика» проминират възраст, начин на заразяване, групи за CD4 при стартиране, придържане към терапията и ко-инфекция HIV/ HCV/ HBV;
- Влияние на „общо ниво” означава, че тези фактори са важни за динамиката на терапията за целия изследван период, а влияние в „динамика” – проявлението на това влияние е статистически значимо, различно за различните съставни интервали.

4. 5. Индивидуален анализ на факторите, показали значимост на влияние върху АРТ при оценката на отклоненията от нормата и отклоненията на средните стойности.

Таблица 13 по-горе дава обобщение на оценените фактори със статистическо значимо влияние за CD4 и вирусния товар. До сегашният статистически анализ не открива значимост на влиянието на фактора пол, поради което той няма да бъде обсъждан ронататък. Следващият фактор е възрастта.

4.5.1. Възраст

Възрастта не се потвърждава като значим фактор за моделиране на динамиката на VL, Таблица 13, Глава IV ($p > 0.05$). Наивните на АРТ пациенти, отговарят еднакво добре на правилно структурирана и добре провеждана терапия, независимо от възрастта.

Средните нива за **CD4+T** -лимфоцитите в двете възрастови групи, както и тяхната динамика са представени на графика 3(виж по-долу). От приложените анализи – проучване на едномерен и двумерен ефект (**Табл. 14**, по-долу) се вижда, че възрастта е статистически значим фактор за CD4+T –клетките, $p < 0,05$.

Фигура 8: (Съдържа Таблица 14 и Графика 3)

Таблица 14. Проучване на едномерен и двумерен ефект за значимост

Възраст групи	CD4 - Средна	Стандартна грешка	95% Доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница
До 50 г.	516.0032422	5.044699743	506.1137976	525.8926868
Над 50 г.	461.5570713	21.72574564	418.9667153	504.1474272

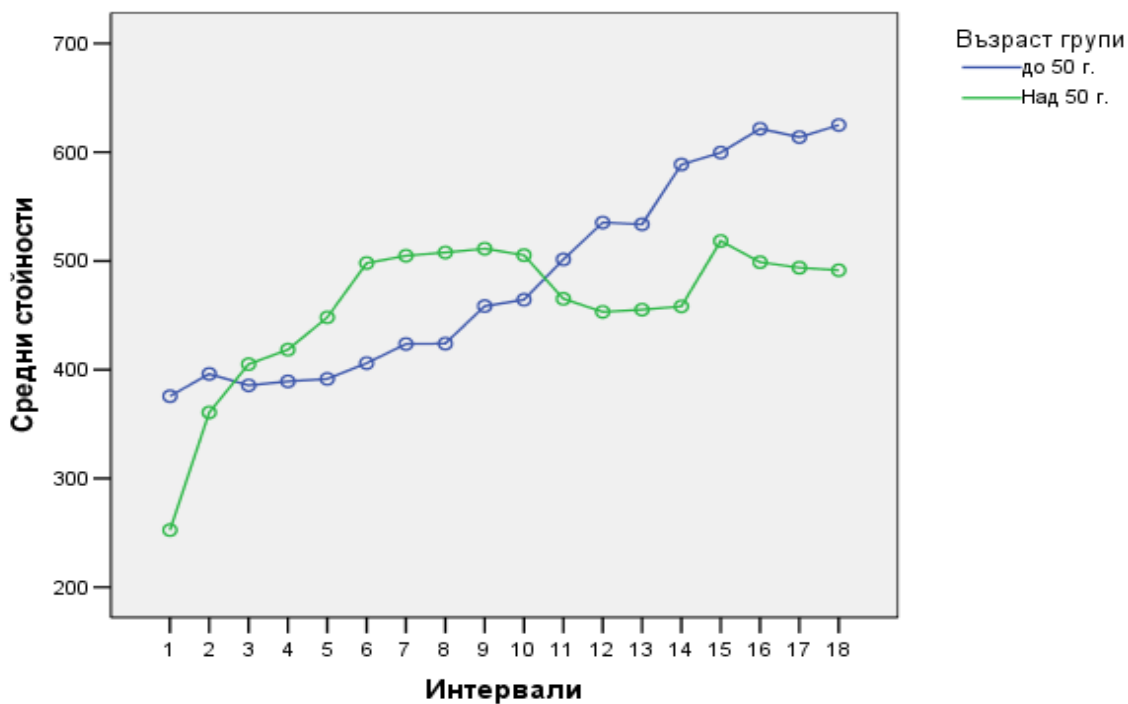
Едномерен ефект (общо ниво, статика):

$p = 0.015$

Двумерен ефект (динамика):

$p = 0.010$

Средни стойности за CD4



Младите пациенти са със статистически значимо по-високи стойности на CD4 от възрастните такива. Динамиката на развитие на CD4 за двете групи пациенти е статистически значимо различна. При младите пациенти тя наподобява общата – прогресивно нараства, докато за възрастните пациенти увеличението се проявява до около 6 период, след което следва задържане, период на „плато“.

4.5.2. Механизъм на заразяване

В този раздел са изследвани 5 подгрупи пациенти, разделени според механизма на заразяване:

- Хетеросексуален – 585 пациенти;
- Хомосексуален (MSM) – 147 пациенти;
- Заразени с кръв и кръвни продукти (хемофилици) – 11 пациенти;
- Инжектиращи венозно наркотични вещества – 217 пациенти;
- Заразени по вертикален механизъм (деца родени от HIV -позитивни майки) – 10 пациенти.

От сравнителните тестове за значими отклонения по фактори се заключава, че механизмът на заразяване не е статистически значим фактор за VL – Таблица 13, ($p>0.05$).

Таблица 15. Сравнения на средните отклонения по групи

(I) Начин на заразяване	(J) Начин на заразяване	Разлика в средните (I-J)	Стандартна грешка	p	95% Доверителен интервал	
					Долна граница	Горна граница
1 Хетеросексуални	2 Хомосексуални	88.04	34.72	0.011	19.98	156.10
	3 Венозни наркомани	60.31	22.40	0.007	16.40	104.21
	4 Хемофилик	218.23	25.41	0.000	168.42	268.04
	5 Вертик	-266.53	38.01	0.000	-341.04	-192.02
2 Хомосексуални	1 Хетеросексуални	-88.04	34.72	0.011	-156.10	-19.98
	3 Венозни наркомани	-27.73	40.66	0.495	-107.43	51.97
	4 Хемофилик	130.19	42.39	0.002	47.09	213.29
	5 Вертик	-354.57	50.95	0.000	-454.45	-254.69
3 Венозни наркомани	1 Хетеросексуални	-60.31	22.40	0.007	-104.21	-16.40
	2 Хомосексуални	27.73	40.66	0.495	-51.97	107.43
	4 Хемофилик	157.93	33.06	0.000	93.11	222.74
	5 Вертик	-326.83	43.50	0.000	-412.11	-241.56
4 Хемофилик	1 Хетеросексуални	-218.23	25.41	0.000	-268.04	-168.42
	2 Хомосексуални	-130.19	42.39	0.002	-213.29	-47.09
	3 Венозни наркомани	-157.93	33.06	0.000	-222.74	-93.11
	5 Вертик	-484.76	45.12	0.000	-573.22	-396.30
5 Вертик	1 Хетеросексуални	266.53	38.01	0.000	192.02	341.04
	2 Хомосексуални	354.57	50.95	0.000	254.69	454.45
	3 Венозни наркомани	326.83	43.50	0.000	241.56	412.11
	4 Хемофилик	484.76	45.12	0.000	396.30	573.22

Горната таблица съдържа сравненията за средните на CD4 (като цяло, всички интервали заедно). Единствените групи, които не са статистически значимо различни от Хетеросексуалните по отношение на средните за CD4 са Хомосексуални и Венозни наркомани. Значително се откриват заразените с кръв и кръвни продукти и пациентите, заразени чрез вертикален механизъм.

Значимото влияние на фактора се проявява и от гледна точка на динамиката. Не всички групи следват общата такава, като са налице значими различия - графика 4 по-долу.

Забележка: статистически установената разлика между „вертикалния механизъм” и „хемофилиците” и останалите подгрупи, която води до заключението, че механизма на заразяване е значим фактор за имунологичния отговор е обяснена в Глава „обсъждане”!

Фигура 9. (съдържа Таблица 16 и графика 4)

Таблица 16: Проучване на едномерен и двумерен ефект на значимост. Графика 4

Начин на заразяване	CD4 - Средна	Стандартна грешка	95% Доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница
Хетеросексуални	517.71	5.20	507.52	527.90
Хомосексуални	429.67	34.33	362.37	496.96
Венозни наркомани	457.40	21.78	414.69	500.11
Хемофилик	299.47	24.87	250.72	348.23
Вертик	784.23	37.65	710.43	858.04

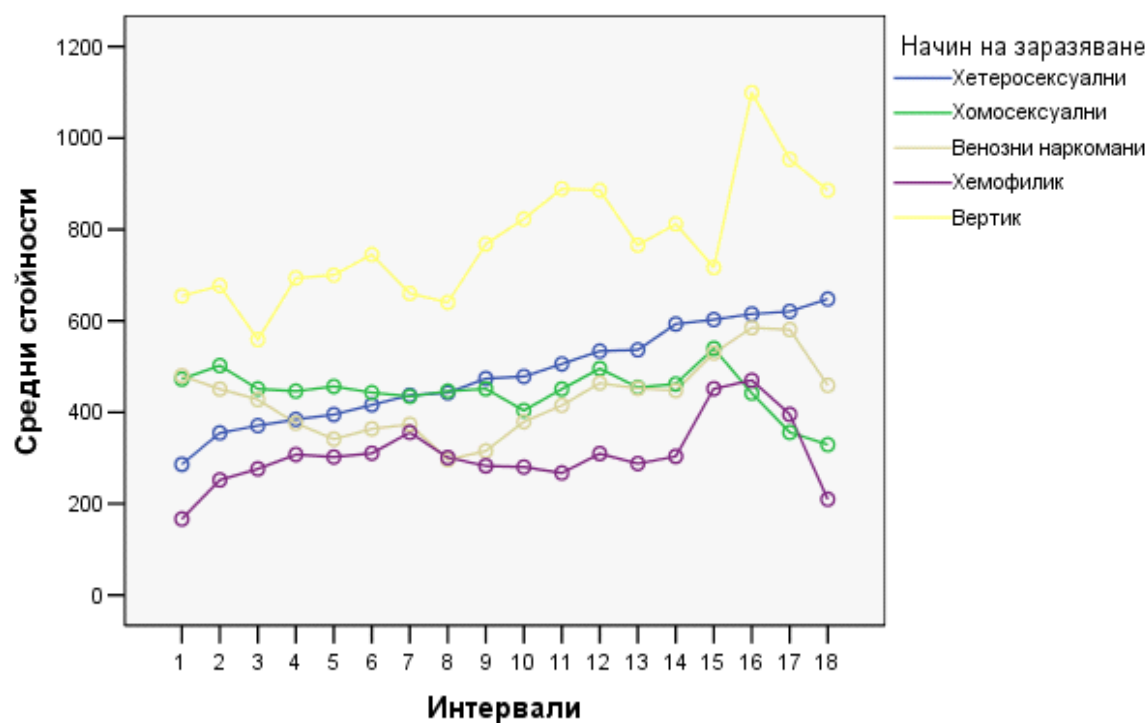
Едномерен ефект (общо ниво, статика):

$p = 0.000$

Двумерен ефект (динамика):

$p = 0.000$

Средни стойности за CD4



4.5.3. Начални групи на CD4

Пациентите са разпределени на три подгрупи, в зависимост от базисните стойности на CD4+T -лимфоцитите, съответно:

- < 100 клетки/ μl – 196 пациенти от общ брой 949;
- Между 100клетки/ μl и 200 с/ μl – 84 пациенти от общ брой 949;
- 200 клетки μl - 538 пациенти от общ брой 949.

Приложеният сравнителен анализ на средните доказва, че изходния брой на CD4+T -лимфоцитите е без значение за вирусологичния отговор на фона на провежданата АРТ, $p > 0,05$ в нашето проучване (Табл.13, Глава IV).

Оценявайки динамиката на имунологичния отговор (CD4+T -лимфоцитите) в хода на терапията обаче, откриваме коренна разлика:

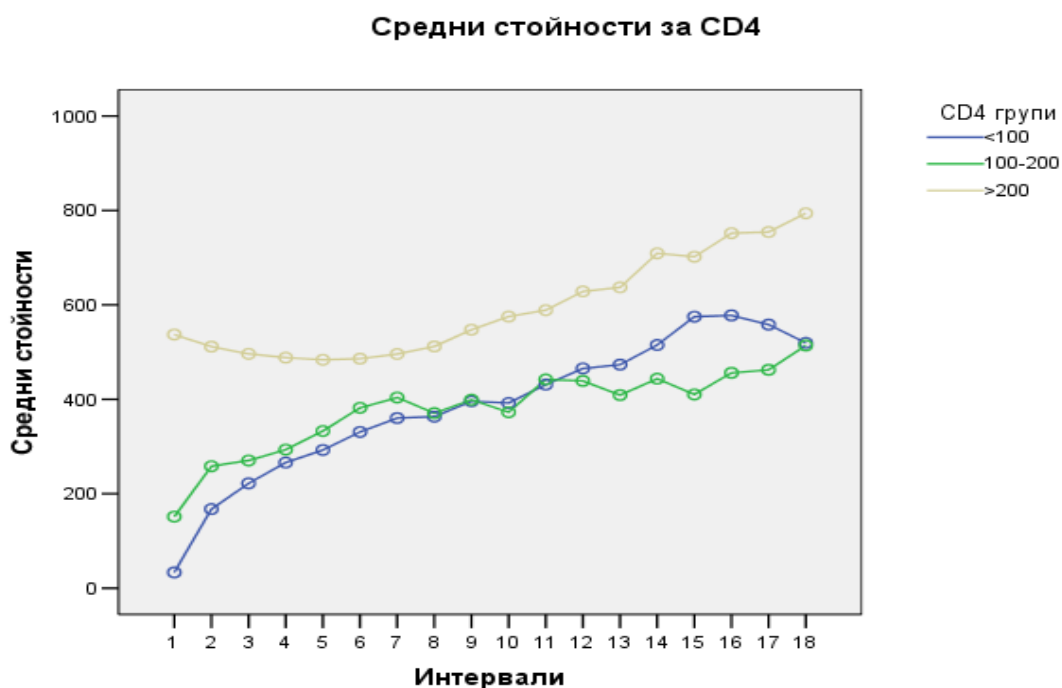
Фигура 10: (съдържа Таблица 17, графика 5)

Таблица 17: Изпитване на едномерен и двумерен ефект на значимост

CD4 групи	CD4 - Средна	Стандартна грешка	95% Доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница
1 <100	421.64	6.74	408.42	434.86
2 100-200	404.26	9.86	384.93	423.59
3 >200	634.21	7.06	620.37	648.05

Едномерен ефект (общо ниво, статика):
Двумерен ефект (динамика):

$p = 0.000$
 $p = 0.000$



Установява се значим ефект за CD4+T -лимфоцитите според сравнителният анализ, $p < 0,05$.

Таблица 18: Сравнителен анализ между групите, всяка една със другите две

(I) CD4 групи	(J) CD4 групи	Разлика в средните (I-J)	Стандартна грешка	p	95% Доверителен интервал	
					Долна граница	Горна граница
1 <100	2 100-200	17.38	11.95	0.146	-6.04	40.80
	3 >200	-212.57	9.76	0.000	-231.71	-193.43
2 100-200	1 <100	-17.38	11.95	0.146	-40.80	6.04
	3 >200	-229.95	12.13	0.000	-253.73	-206.17
3 >200	1 <100	212.57	9.76	0.000	193.43	231.71
	2 100-200	229.95	12.13	0.000	206.17	253.73

Сравнителният анализ по групи - на всяка подгрупа с другите две установява:

- Първите две групи (под 100 и 100 - 200) не са статистически различни по наблюдаваните нива на CD4 като цяло за целия период на изследване. Другите две двойки сравнения показват статистически значими резултати.
- Проявената динамика по групи е също така статистически значимо различна. За групата с най-високо CD4 при стартиране на терапията (>200), се наблюдава значително по-различно развитие по изследваните периоди спрямо другите 2 групи – Графика 5, по-горе.
- При пациентите от първата група, <100 клетки μl , за първите 6 месеца се наблюдава средно нарастване с 33 клетки, а до края на годината – 167. Средният прираст до края на наблюдавания период достига 591 клетки.
- Във втората група, от 100 до 200 клетки μl , нарастването през първия период е средно със 151, през втория с 258, а в края на периода на наблюдение - 530 клетки/ μl .
- Докато в третата група пациенти, започващи терапия с > 200 клетки/ μl , се наблюдава следната динамика – изходно ниво 537, следва период на леко седловидно намаление от изходното начало, което се възстановява в края на 9 -ия период (4,5 години) и финализира с средно ниво 835 клетки/ μl .

4.5.4. Предшестваща терапия

Тук коментираме вирусологичния и имунологичен успех и неуспех на АРТ при две подгрупи пациенти – тези, лекувани с моно- и би-терапия преди началото на HAART и групата на „наивните” на АРТ, започнали комбинираната терапия през 1999 г.

Вирусологичен успех.

Сравнителният анализ в динамиката на VL между двете групи не открива статистически значима разлика – $p > 0,05$, т.е. наличието на предшестваща HAART, субоптимална терапия не се отразява върху динамиката на вирусологичния отговор през следващите години (Таблица 13, Глава IV).

Анализът в динамиката на покачването броя на CD4+T -лимфоцитите показва зачим ефект на този фактор върху имунологичния отговор.

Таблица 19: Изпитване на едномерен и двумерен ефект на значимост

Art_alternative	CD4 - Средна	Стандартна грешка	95% Доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница
Не	514.23	5.66	503.15	525.32
Да	481.49	11.73	458.48	504.49

Едномерен ефект (общо ниво, статика):

$p = 0.012$

Двумерен ефект (динамика):

$p = 0.089$

Сравнителният тест между двете подгрупи установява, че пациентите с предшестваща терапия имат по-ниски стойности за CD4. Динамиката на тези стойности обаче, не се различава статистически значимо от общата, т.е. следват представената на общо ниво.

4.5.5. Резистентност и успех на терапията

Резистентност към NNRTI's

Статистическият анализ на динамиката на вирусологичния отговор при тази категория пациенти показва, че влиянието на резистентността към NNRTI's не е статистически значимо за моделиране на вирусната супресия, Таблица 13, Глава IV, ($P > 0,05$).

Що се касае до имунологичния отговор, анализът показва наличие на статистически значим ефект на тази форма на вирусна резистентност. ($p < 0.05$)

Таблица 20: Изпитване на едномерен и двумерен ефект на значимост

Резистентност на NNRTI	CD4 - Средна	Стандартна грешка	95% Доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница
Не	519.65	5.13	509.59	529.70
Да	418.66	15.98	387.34	449.98

Едномерен ефект (общо ниво, статика):

$p = 0.000$

Двумерен ефект (динамика):

$p = 0.165$

Резистентните на NNRTI's пациенти имат статистически значимо по-ниски стойности за CD4, макар динамиката на тези стойности да не се различава статистически значимо от общата.

Резистентност към PI's (протеазни инхибитори), 21 пациенти

Проследяването динамиката на вирусологичния отговор не установява наличието на статистически значим ефект, Таблица 13, Глава IV, ($p > 0.05$).

Отново, при анализирането на имунологичния отговор се установява статистически значим ефект ($p < 0.05$).

Таблица 21: Изпитване на едномерен и двумерен ефект

Резистентност на PI	CD4 - Средна	Стандартна грешка	95% Доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница
Не	530.84	5.44	520.18	541.50
Да	413.29	11.95	389.87	436.71

Едномерен ефект (общо ниво, статика):

$p = 0.000$

Двумерен ефект (динамика):

$p = 0.978$

Резистентните на **PI's** - пациенти имат статистически значимо по-ниски стойности за CD4+T -клетките. Динамиката на тези стойности не се различава статистически значимо от общата.

Резистентни към поне един клас медикаменти

Това е сборна група пациенти - 65 на брой, обединяваща пациенти от първите две групи, но включваща и такива, резистентни към класа NRTI– нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза.

Значим ефект върху вирусологичния отговор се установява при влиянието на резистентността към поне един клас медикаменти.

Сравнителният тест показва, че пациентите, резистентни на каква да е терапия са със статистически значимо по-високи средни на вирусния товар. Това е на общо ниво. Динамиката на тяхните средни нива не се различава статистически значимо от общата такава, Таблица 13, Глава IV. Същия резултат установява и приложеният едно- и двумерен тест за значимост на отклоненията за вирусния товар.

Таблица 22: Изпитване за едномерен и двумерен ефект на значимост

Резистентност на каква да е терапия	VL - Средна	Стандартна грешка	95% Доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница
Не	2.34	0.12	2.10	2.58
Да	2.86	0.21	2.44	3.27

Едномерен ефект (общо ниво, статика):

$p = 0.035$

Двумерен ефект (динамика):

$p = 1.000$

Таблица 23: Изпитване на едномерен и двумерен ефект на значимост

Резистентност на каква да е терапия	CD4 - Средна	Стандартна грешка	95% Доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница
Не	555.35	5.80	543.98	566.72
Да	393.04	9.01	375.38	410.69

Едномерен ефект (общо ниво, статика):

$p = 0.000$

Двумерен ефект (динамика):

$p = 0.975$

Анализът на имунологичния отговор дава подобни резултати. Пациентите, резистентни на каква да е терапия са със статистически значимо по-ниски средни на CD4+T -лимфоцитите. Това е на общо ниво. Динамиката на тяхните средни нива не се различава статистически значимо от общата такава.

4.5.6. Придържане към терапията

Множество проучвания безспорно доказват степента на зависимост на вирусологичния успех от степента на придържането (adherence) към терапията. В нашето проучване, сравнително оценяваме влиянието на този фактор при две подгрупи пациенти:

- С добро придържане - 487 пациенти;
- С променливо и лошо придържане – 110 пациенти.

Влиянието на придържането се оценява като значим ефект върху динамиката на вирусологичния отговор ($p < 0.05$).

Таблица 24: Изпитване на едномерен и двумерен ефект на значимост

Сравнителният тест по двойки установява, че пациентите с добро придържане към терапията имат по-ниски средни за вирусния товар.

По отношение на имунологичния отговор се установява значим ефект на влияние на степента на придържане, както на общо ниво така и в динамика, както показват приложените във **Фигура 12** (съдържа **Таблица 25** и **Графика 6**):

Таблица 25, Графика 6. Изпитване на едномерен и двумерен ефект на значимост

Придържане към терапията	CD4 - Средна	Стандартна грешка	95% Доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница
Добро	547.67	5.34	537.19	558.15
Лошо/променливо	375.30	8.54	358.57	392.03

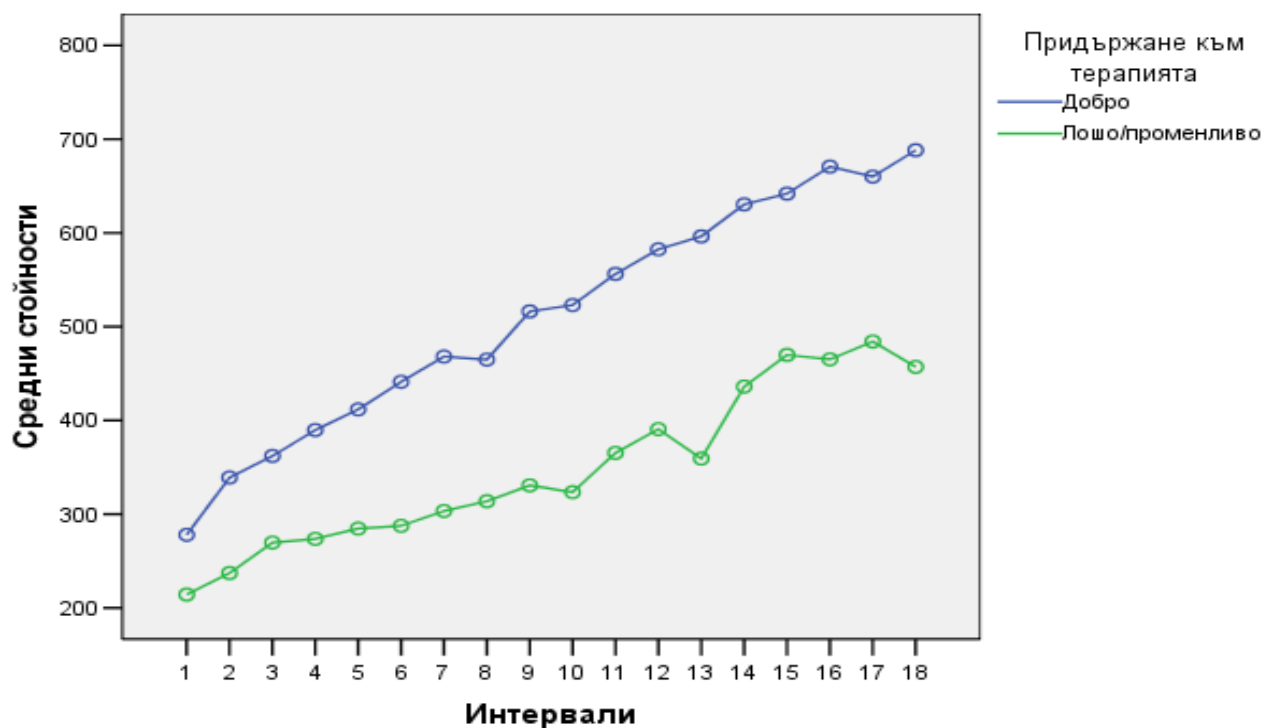
Едномерен ефект (общо ниво, статика):

$p = 0.000$

Двумерен ефект (динамика):

$p = 0.029$

Средни стойности за CD4



Пациентите с добро придържане към терапията имат по-високи средни за CD4. Динамиката на техните средни се различава статистически значимо между двете групи, пациентите с добро придържане към терапията имат по-силно нарастване на CD4.

4.5.7. Ко-Инфекция HIV/НСV/НВV

При проследяване динамиката на вирусологичния и имунологичния отговор установяваме следните резултати:

- При анализа на отклоненията на средните стойности на VL при ко-инфектираните пациенти – 75 на брой, от които 64 IVDUs и 11 хемофилици (включени са и двете ко-инфекции – НCVи НВV, заедно) не се установява статистически значима разлика с динамиката на кривата на контролната група – пациенти с HIV без ко-инфекции.
- Такава значимост на разликите на общо ниво също не се потвърди, т.е. анализираният фактор не може да се приеме за статистически значим относно VL на база на събраните данни (Таблица 13, Глава II) .
- Оценката на влиянието върху имунологичния отговор, както се очаква е – „значим ефект”, както е представено на Фигура 13 (съдържа Таблица 27 и Графика 7).

Таблица 27, Графика 7: Тестване на едномерен и двумерен ефект на значимост

HBV/HCV инфекция	CD4 - Средна	Стандартна грешка	95% Доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница
Не	523.75	5.05	513.85	533.64
Да	380.59	18.57	344.19	416.99

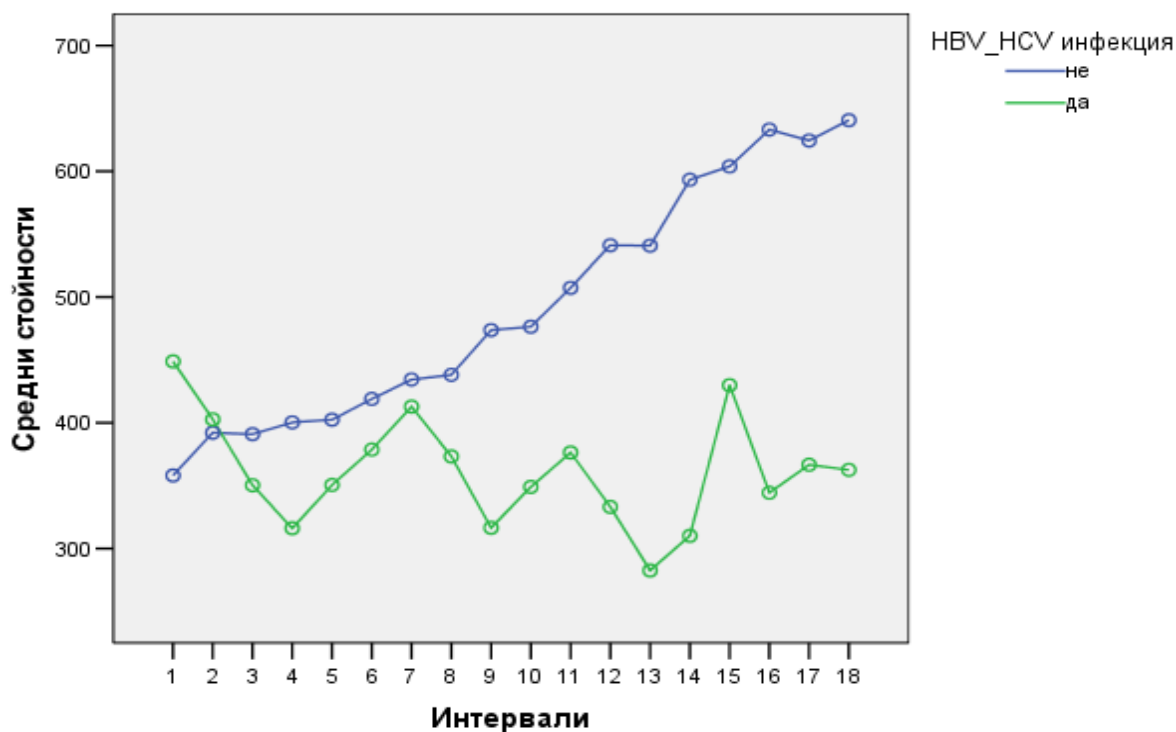
Едномерен ефект (общо ниво, статика):

$p = 0.000$

Дуимерен ефект (динамика):

$p = 0.000$

Средни стойности за CD4



Пациентите с ко- инфекция имат по-ниски средни за CD4. Динамиката на техните средни се различава статистически значимо между двете групи.

4.6. Сравнително проучване на ефекта от АРТ при приложението на различни терапевтични режими.

Сравнени са следните най-често използвани лекарствени комбинации:

- **d4T+ddI+IDV/r** – обозначена за улеснение като К 1; 2 NRTI + PI, или PI– базиран режим ;
- **ZDV+3TC+SQV/r** обозначена за улеснение като К2; 2 NRTI + PI, или PI– базиран режим ;
- **3TC+ABC+LPV/r** - обозначена за улеснение като К 3; 2 NRTI + PI, или PI– базиран режим ;
- **EFV в съчетание с 2 NRTIs**- обозначена за улеснение като К 4 или NNRTI- базиран режим.

Проучването включва сравнение между „К1” и „К2”; между „К2” и „К3” и между „К3” и „К4”.

При анализа е процедирано по следния начин:

- Използвани са данните за лекарствените режими, които са съпоставени с данните от изследванията – за всеки ред от изследванията се проверява съответния режим;
- Представените резултати са на база 6 месеца;
- За гореизложените периоди се изчислява средна стойност за всеки показател и се сравнява тази средна стойност със съответната норма, за да се изчислят съответните проценти извън нормите за всяко едно лечение и да се сравнят тези проценти за статистическа значимост на тяхната разлика.

Резултати:

А. Отклонения от нормата на средните стойности на вирусния товар и CD4. Виж таблици № 28, 28_1, 28_2, 29, 29_1, 29_2 в **Приложение, стр. 155-160.**

Б. Оценка на ефективността

За оценка на ефективността са използвани отклоненията от средните стойности на VL и CD4 през съответните периоди. Приложен е модел за оценка на значимостта на разликата в тези средни, като са използвани два фактора – лекарствата, както и периодите. В Таблица 30 са обобщени получените резултатите. Като цяло се потвърждава единствено статистическата значимост за разликата в средните между K1 и K2 за VL, където средната за K1 е значимо по-висока от средната за K2 на общо ниво – 30,1 % (23,4 - 38,0 CI 95 %) спрямо 16,9 % (12,8 -22,0 CI 95 %), $p < 0,05$, т.е. като се абстрахираме от интервалите (Таблицы 30 и 31). При режима K1 - d4T+ddI+IDV/r се отчита вирусологичен неуспех в сравнение с K2 - ZDV+3TC+SQV/r. Разликата може да се обясни с по-високата токсичност, предизвикваща чести прекъсвания и недобро придържане, поради НСЕ (най-често гадене, повръщане, адинамия) от медикаментите включени в този режим (d4T и IDV не се препоръчват вече в препоръките на IAS, DHHS, WHO и EACS поради токсични ефекти). Всички други разлики в средни са оценени, като статистически незначими.

Таблица 30: Разлика в средните между K1 и K2 за вирусен товар

K1K2	VL				Брой
	Средна	95% ДИ - долна граница	95% ДИ - горна граница		
1	2.44	2.26	2.61		161
2	2.00	1.87	2.13		303

$p < 0.05$

Таблица 31:

Емпирични стойности на равнището на значимост (p)

	K1K2		K2K3		K3K4	
	Едномерен ефект*	Двумерен ефект**	Едномерен ефект*	Двумерен ефект**	Едномерен ефект*	Двумерен ефект**
VL	0.000	0.878	0.079	0.755	0.201	0.179
CD4	0.234	0.913	0.695	0.834	0.255	0.551

* Измерва различието на общо ниво (за всички периоди заедно)

** Измерва дали има значимо различие между изследваните лекарства период по период, което различие е различно от проявеното на общо ниво

Резултатите от проучените режими са съпоставими по ефикасност. Установеният при режима К1 по-слаб вирусологично супресиращ ефект се дължи най-вероятно на недобро придържане от страна на пациентите поради НСЕ. Броят на наблюдаваните резистентни мутации между сравняваните режими не се различава статистически. Други отклонения в рамките на това проучване не установяваме.

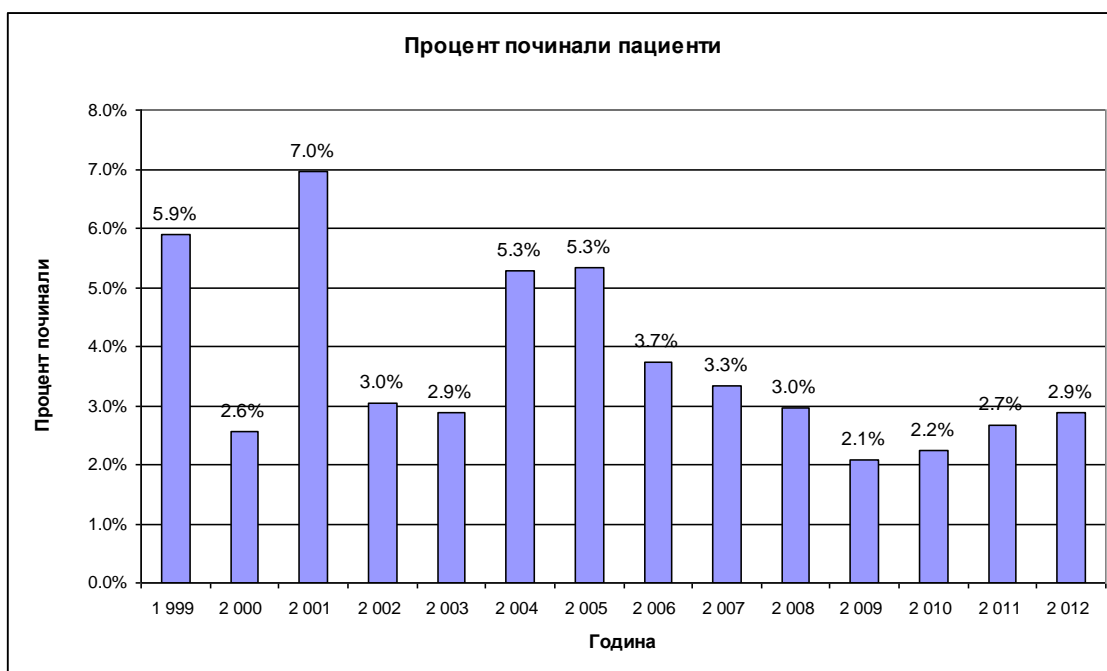
4.7. Клиничен успех и неуспех

Клиничният успех от HAART зависи от вирусологичния и имунологичния терапевтичен успех. Те бяха анализирани подробно в предшестващите части на изложението. Клиничният неуспех измерваме чрез промените в заболяемостта и смъртността като израз на прогресията на HIV-инфекцията.

Да проследим как оценяваме развитието на AIDS и смъртността в нашето наблюдение.

Таблица 32: Брой и % починали пациенти през периода на наблюдение

Година	Брой починали лица	Извадка	%
1999	4	68	5.9 %
2000	2	78	2.6 %
2001	8	115	7.0 %
2002	4	132	3.0 %
2003	5	174	2.9 %
2004	11	208	5.3 %
2005	13	244	5.3 %
2006	11	295	3.7 %
2007	12	360	3.3 %
2008	12	404	3.0 %
2009	10	482	2.1 %
2010	13	581	2.2 %
2011	17	639	2.7 %

Фигура 15: Процентно разпределение на починалите по години

На таблица 32 и приложената Фигура 15 е представено движението на смъртността от AIDS -определящи заболявания в абсолютен брой и в проценти, при пациентите на HAART, лекувани и починали в стационарни условия в нашата болница. Тези пациенти включват всички трансмисивни категории, включително венозни наркомани и пациенти с предшествващи епизоди на опортюнистични инфекции и други AIDS -свързани състояния. Тук не се отчита смъртността настъпила от други и несвързани с AIDS – случаи. Това което се установява в изложените данни е, че с нарастването на броя на пациентите на терапия, намалява процентното съотношение на починалите от AIDS-свързани заболявания, особено след 2004-2005 година.

4.8. Анализ на преживяемостта

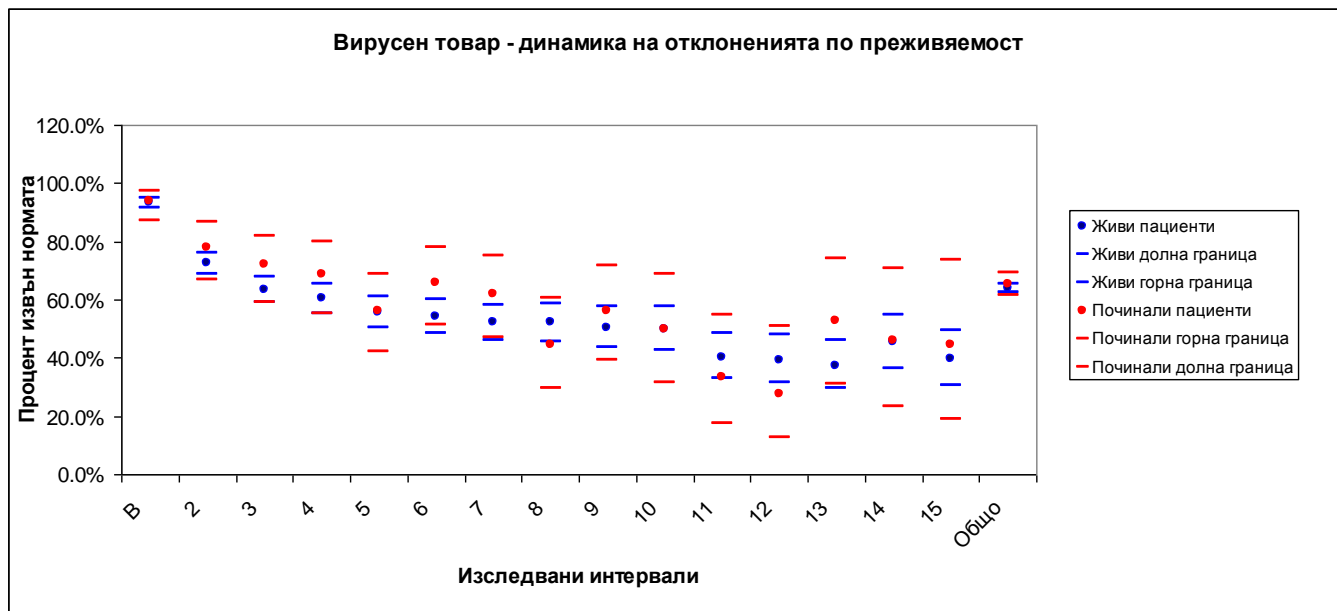
4.8.1 Да проследим влиянието на двата основни фактора – ниво на VL и CD4+T -лимфоцити върху преживяемостта.

(Използва се анализ на динамиката на отклоненията от нормата за съответните показатели!).

Таблица 34: Влияние върху преживяемостта на динамиката на отклоненията за Вирусния товар

Показател		В	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	Общо		
Брой Валидни	Общо	947	654	547	472	415	373	342	293	252	227	201	181	170	155	139	128	115	99	5710		
	Живи пациенти	849	592	488	417	363	326	299	255	217	195	172	157	147	134	119	110	99	87	5026		
	Починали пациенти	98	62	59	54	52	47	43	38	35	32	29	24	23	21	20	18	16	12	683		
Брой Липсващи данни		164	457	564	639	696	738	769	818	859	884	910	930	941	956	972	983	996	1012	14288		
Брой Извън норма	Общо	660	456	390	325	293	253	224	193	151	141	115	99	86	71	55	55	45	41	3653		
	Живи пациенти	571	403	344	281	249	216	191	159	124	118	94	83	72	61	47	47	39	36	3135		
	Починали пациенти	89	53	46	44	44	37	33	34	27	23	21	16	14	10	8	8	6	5	518		
% Извън норма	Общо	69.7%	69.7%	71.3%	68.9%	70.6%	67.8%	65.5%	65.9%	59.9%	62.1%	57.2%	54.7%	50.6%	45.8%	39.6%	43.0%	39.1%	41.4%	64.0%		
	Живи пациенти	67.3%	68.1%	70.5%	67.4%	68.6%	66.3%	63.9%	62.4%	57.1%	60.5%	54.7%	52.9%	49.0%	45.5%	39.5%	42.7%	39.4%	41.4%	62.4%		
	Починали пациенти	90.8%	85.5%	78.0%	81.5%	84.6%	78.7%	76.7%	89.5%	77.1%	71.9%	72.4%	66.7%	60.9%	47.6%	40.0%	44.4%	37.5%	41.7%	75.8%		
Долна граница (95% Доверителен интервал)		В	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	Общо		
% Извън норма	Общо	66.7%	66.1%	67.4%	64.5%	66.0%	62.9%	60.3%	60.3%	53.8%	55.7%	50.3%	47.4%	43.1%	38.2%	31.8%	34.7%	30.7%	32.2%	62.7%		
	Живи пациенти	64.0%	64.2%	66.3%	62.7%	63.6%	61.0%	58.3%	56.3%	50.5%	53.5%	47.2%	45.1%	41.0%	37.3%	31.2%	33.9%	30.3%	31.6%	61.0%		
	Починали пациенти	83.5%	74.7%	65.9%	69.2%	72.5%	65.1%	62.3%	75.9%	61.0%	54.6%	54.3%	46.7%	40.8%	28.3%	21.9%	24.6%	18.5%	19.3%	72.5%		
Горна граница (95% Доверителен интервал)		В	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	Общо		
% Извън норма	Общо	72.5%	73.1%	74.9%	72.9%	74.8%	72.4%	70.3%	71.1%	65.8%	68.2%	63.9%	61.8%	58.0%	53.7%	47.9%	51.6%	48.3%	51.3%	65.2%		
	Живи пациенти	70.3%	71.7%	74.4%	71.7%	73.2%	71.2%	69.1%	68.1%	63.5%	67.1%	61.9%	60.5%	57.0%	54.0%	48.5%	52.1%	49.2%	51.9%	63.7%		
	Починали пациенти	95.1%	92.2%	86.6%	89.6%	92.0%	88.0%	86.8%	95.8%	87.9%	84.4%	85.3%	82.0%	77.8%	67.6%	61.3%	66.3%	61.4%	68.0%	78.9%		
Сравнения интервал по интервал		Сравнявани показатели		В	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	Общо
Преживяемост		Живи-Починали		ЗР	ЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	ЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	ЗР
Сравнения между интервалите		2-В	3-2	4-3	5-4	6-5	7-6	8-7	9-8	10-9	11-10	12-11	13-12	14-13	15-14	16-15	17-16	18-17				
Общо		НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР
Живи пациенти		НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР
Починали пациенти		НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР

Фигура 16: Динамика на отклоненията на VL с изградени интервали на доверителност



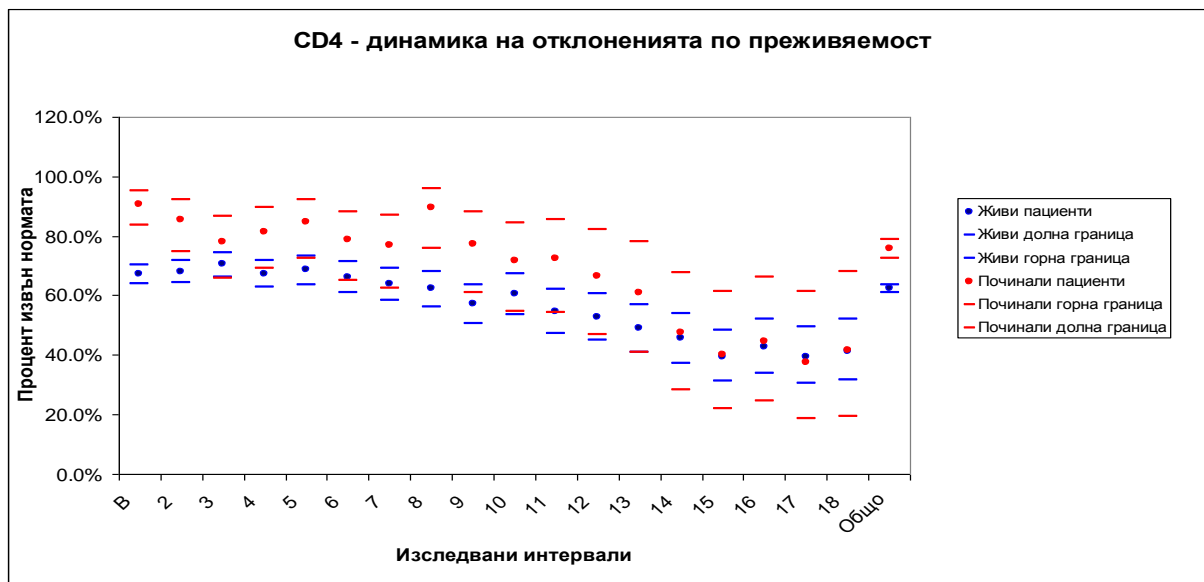
На Таблица 34 и прилежащата под нея Фигура 16 се установява, че на общо ниво отклоненията от нормата на VL при починалите е 65,5 % (61,5-69,3, CI95%) докато това при живите пациенти е 63,9% (62,5-65,4, CI95%). При проследяване интервал по интервал не се установява статистическа разлика. При сравнението между интервалите се установява статистически значима разлика между първия и втория и втория и третия интервали при живите пациенти, съответно 93,3%-72,4% и 72,4%-63,5%, $p > 0,05$, докато при починалите такава се наблюдава само между първия и втория интервали- 93,8%-78,1%, $p > 0,05$. Налага се заключението, че живите пациенти имат по-трайно изразена първоначална вирусна супресия и тя има значение за крайния изход на заболяването.

На следващите Таблица 35 и Фигура 17 се проследява влиянието на динамиката на отклоненията от нормата за CD4+T -клетките:

Таблица 35: Влияние върху преживяемостта на динамиката на отклоненията от нормите за CD4

Показател		В	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	Общо		
Брой Валидни	Общо	947	654	547	472	415	373	342	293	252	227	201	181	170	155	139	128	115	99	5710		
	Живи пациенти	849	592	488	417	363	326	299	255	217	195	172	157	147	134	119	110	99	87	5026		
	Починали пациенти	98	62	59	54	52	47	43	38	35	32	29	24	23	21	20	18	16	12	683		
Брой Липсващи данни		164	457	564	639	696	738	769	818	859	884	910	930	941	956	972	983	996	1012	14288		
Брой Извън норма	Общо	660	456	390	325	293	253	224	193	151	141	115	99	86	71	55	55	45	41	3653		
	Живи пациенти	571	403	344	281	249	216	191	159	124	118	94	83	72	61	47	47	39	36	3135		
	Починали пациенти	89	53	46	44	44	37	33	34	27	23	21	16	14	10	8	8	6	5	518		
% Извън норма		69.7%	69.7%	71.3%	68.9%	70.6%	67.8%	65.5%	65.9%	59.9%	62.1%	57.2%	54.7%	50.6%	45.8%	39.6%	43.0%	39.1%	41.4%	64.0%		
		67.3%	68.1%	70.5%	67.4%	68.6%	66.3%	63.9%	62.4%	57.1%	60.5%	54.7%	52.9%	49.0%	45.5%	39.5%	42.7%	39.4%	41.4%	62.4%		
		90.8%	85.5%	78.0%	81.5%	84.6%	78.7%	76.7%	89.5%	77.1%	71.9%	72.4%	66.7%	60.9%	47.6%	40.0%	44.4%	37.5%	41.7%	75.8%		
Долна граница (95% Доверителен интервал)																						
% Извън норма		66.7%	66.1%	67.4%	64.5%	66.0%	62.9%	60.3%	60.3%	53.8%	55.7%	50.3%	47.4%	43.1%	38.2%	31.8%	34.7%	30.7%	32.2%	62.7%		
		64.0%	64.2%	66.3%	62.7%	63.6%	61.0%	58.3%	56.3%	50.5%	53.5%	47.2%	45.1%	41.0%	37.3%	31.2%	33.9%	30.3%	31.6%	61.0%		
		83.5%	74.7%	65.9%	69.2%	72.5%	65.1%	62.3%	75.9%	61.0%	54.6%	54.3%	46.7%	40.8%	28.3%	21.9%	24.6%	18.5%	19.3%	72.5%		
Горна граница (95% Доверителен интервал)																						
% Извън норма		72.5%	73.1%	74.9%	72.9%	74.8%	72.4%	70.3%	71.1%	65.8%	68.2%	63.9%	61.8%	58.0%	53.7%	47.9%	51.6%	48.3%	51.3%	65.2%		
		70.3%	71.7%	74.4%	71.7%	73.2%	71.2%	69.1%	68.1%	63.5%	67.1%	61.9%	60.5%	57.0%	54.0%	48.5%	52.1%	49.2%	51.9%	63.7%		
		95.1%	92.2%	86.6%	89.6%	92.0%	88.0%	86.8%	95.8%	87.9%	84.4%	85.3%	82.0%	77.8%	67.6%	61.3%	66.3%	61.4%	68.0%	78.9%		
Сравнения интервал по интервал		Сравнявани показатели		В	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	Общо
Преживяемост		Живи-Починали		ЗР	ЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	ЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	ЗР
Сравнения между интервалите																						
Общо		НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	
Живи пациенти		НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	
Починали пациенти		НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	

Фигура 17: Динамика на отклоненията на CD4 с изградени интервали на доверителност



От приложените по-горе **Таблица 35** и **Фигура 17** се установява, че разликата в отклоненията на стойностите на CD4+Т-лимфоцитите между починалите и живите пациенти е : 75,8 % с отклонения от нормата при починалите, срещу 62,4 % с отклонения от нормата за живите, т.е. при починалите преобладава процентът на пациентите с по-нисък брой CD4. Анализите период по период и между периодите установява статистически значима разлика (CI 95%, p<0,05)

4.8.2. Анализ на преживяемостта чрез сравнение на средните отклонения на VL и CD4

Извършен е също така Proportionalhazard (Cox) regression - анализ, за оценка на влиянието на нивата на вирусния товар и CD4 върху преживяемостта. Тук вирусният товар и CD4 участват със средните си стойности.

Таблица 36: Сравнение на средните отклонения за VL и CD4 при починалите и живите.

Пациенти	Изследвани средни	
	VL	CD4
Починали	4.36	204.5
Живи	3.66	452.2

p<0.05 и при двата изследвани показателя – VL и CD4.

Както виждаме от резултатите на приложеният анализ – VL при починалите пациенти е 4,36 Log₁₀, докато при живите е 3,66 Log₁₀ или разликата се изчислява на около 10 копия/ml. Разликата в броя на CD4+Т -лимфоцитите е 247,75 клетки/μl в полза на живите пациенти.

4.8.3. Анализ на преживяемостта с кумулативна пропорция на преживяване

За анализа са използвани две дати:

- Датата, отговаряща на HIV-регистрацията на пациента – базова дата;
- Края на 2012 за живите пациенти и датата на смъртта за починалите – крайна дата;

- Преживяемостта е дефинирана като крайна-базова дата и е мерена в дни.

Извършен е анализ на преживяемостта чрез изграждане на таблица на преживяемост и прилагане на Kaplan-Meier анализ за описване на кумулативната функция на преживяемост, както и тестване на определени факторни ефекти върху преживяемостта.

По-долу е представена таблица на преживяемостта, формирана от 12 еднакви по ширина интервали в дни (Таблица 37).

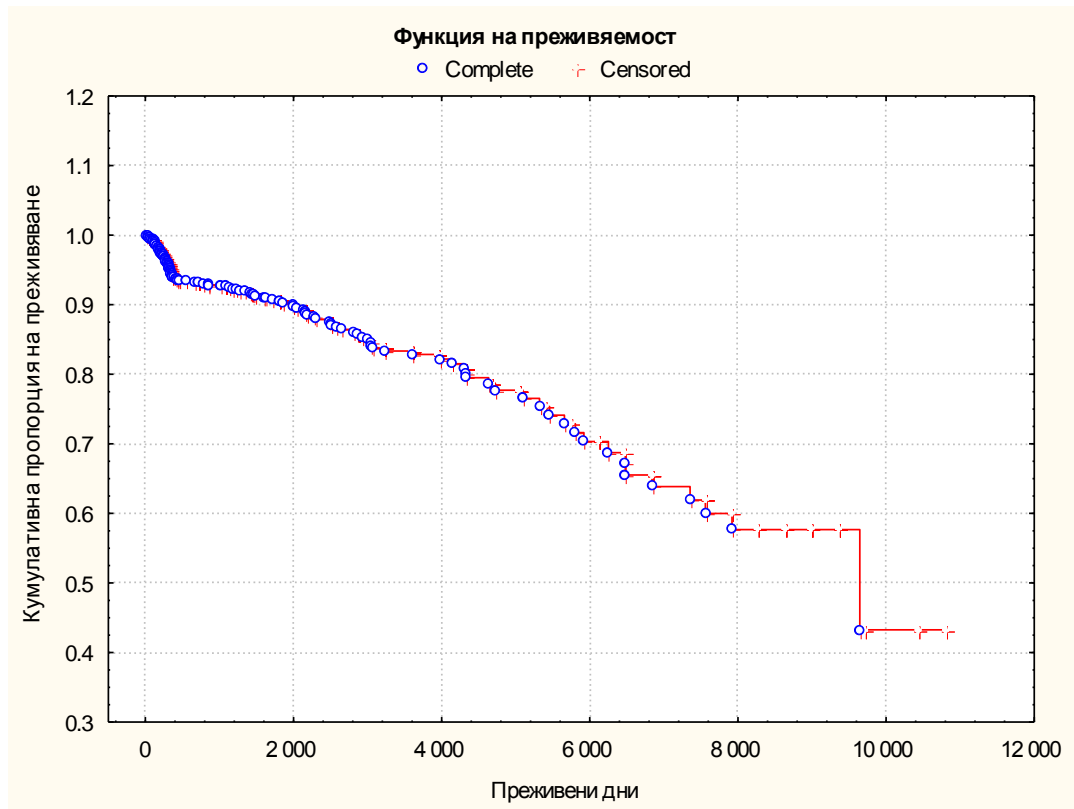
Таблица 37: Таблица за преживяемост по периоди на наблюдение с кумулативна пропорция на преживяване

Интервал	Долна граница	Средна стойност	Ширина на интервала	Брой влизаци	Брой излизаци*	Брой изложени	Брой умиращи	Пропорция на умирање***	Пропорция на преживяване****	Кумулативна пропорция на преживяване	Hazart rate*****
1	0.000	490.909	981.8182	1066	201	965.5000	75	0.077680	0.922320	1.000000	0.000082
2	981.818	1472.727	981.8182	790	341	619.5000	17	0.027441	0.972559	0.922320	0.000028
3	1963.636	2454.545	981.8182	432	205	329.5000	18	0.054628	0.945372	0.897010	0.000057
4	2945.455	3436.364	981.8182	209	63	177.5000	6	0.033803	0.966197	0.848008	0.000035
5	3927.273	4418.182	981.8182	140	55	112.5000	7	0.062222	0.937778	0.819343	0.000065
6	4909.091	5400.000	981.8182	78	17	69.5000	5	0.071942	0.928058	0.768362	0.000076
7	5890.909	6381.818	981.8182	56	18	47.0000	5	0.106383	0.893617	0.713084	0.000114
8	6872.727	7363.636	981.8182	33	5	30.5000	2	0.065574	0.934426	0.637224	0.000069
9	7854.545	8345.454	981.8182	26	9	21.5000	1	0.046512	0.953488	0.595439	0.000049
10	8836.363	9327.272	981.8182	16	13	9.5000	1	0.105263	0.894737	0.567744	0.000113
11	9818.182	10309.090	981.8182	2	1	1.5000	0	0.333333	0.666667	0.507981	0.000407
12	10800.000			1	1	0.5000	0	1.000000	0.000000	0.338654	

* Пациенти, които нямат данни за следващите интервали
 ** Брой влизаци - 1/2*(брой излизаци)
 *** Брой умиращи/брой изложени
 **** 1-пропорция на умирање
 ***** Вероятност на ден за пациент, който е преживял до началото на интервала, да умре в този интервал

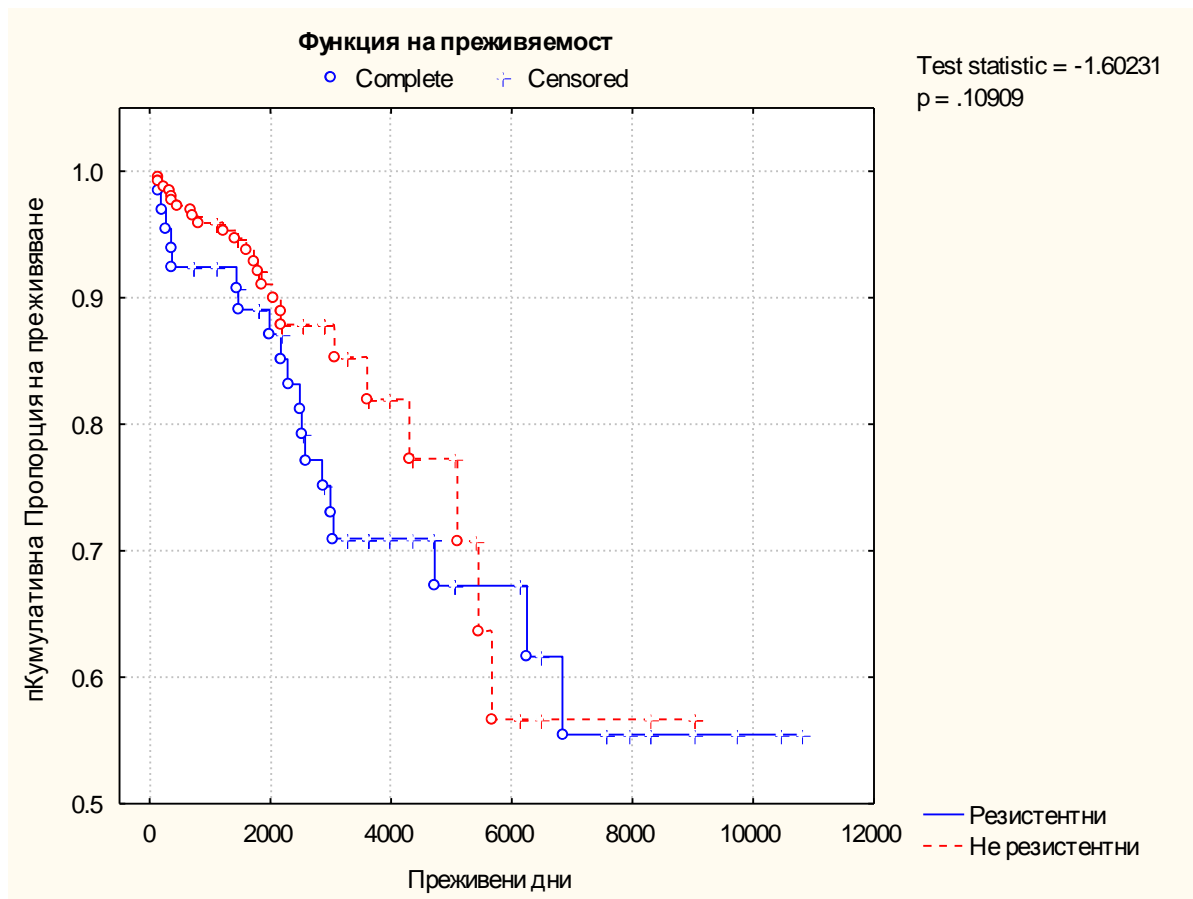
Графиката на кумулативните нива на преживяемост на общо ниво, резултат от приложен анализ на Kaplan-Meier, е представена по-долу (Графика 8). Censored са пациентите, които са още живи, Complete са маркирани мъртвите пациенти. Тази графика онагледява кумулативния процент на преживяване до определен ден. Например около 40 % от всички пациенти преживяват до около 8 000 пациенто-дни (> 21 г.). Графиката е базирана на данните от горната таблица(табл.37).

Графика 8:



Карпан-Мејер-анализ е приложен за да се оцени значимостта на връзката между преживяемостта и **резистентността** и преживяемостта и **придържането към терапията**. Представените по-долу две графики илюстрират резултатите.

Графика 9: Влияние на резистентността



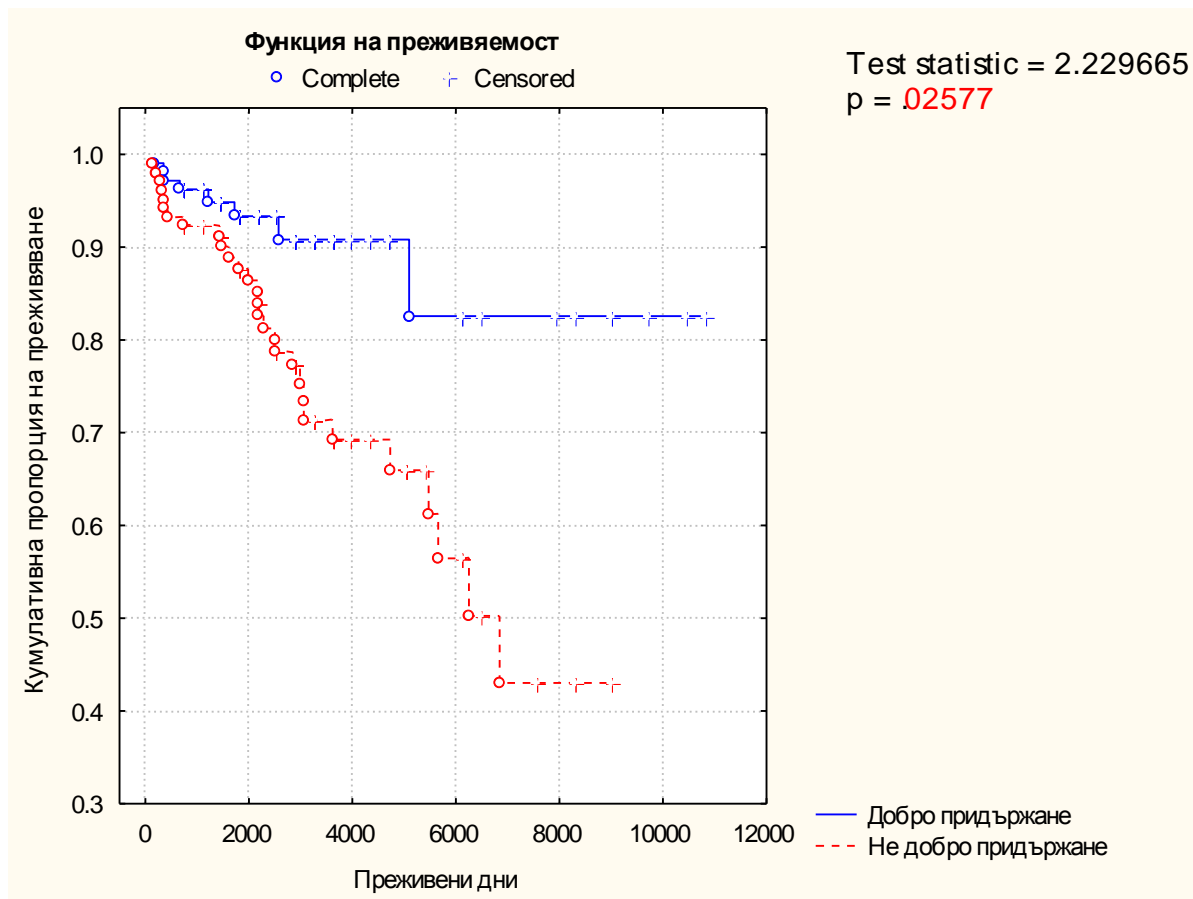
Интерес представлява дали наблюдаваното различие е значимо, т.е. дали се потвърждава значима връзка. Тестът Gehan's Wilcoxon показва незначима разлика в преживяемостта за пациентите резистентни към терапията спрямо тези, които не са.

Gehan's Wilcoxon Test (Dead patients.sta)

WW = -883.0 Sum = 1864E3 Var = 3033E2

Test statistic = -1.60231 p = .10909

Графика 10: Влияние на придържането към терапията



Group 1 – добро, Group 2 – променливо/лошо

Gehan's Wilcoxon Test (Dead patients.sta)

WW = 964.00 Sum = 7434E2 Var = 1867E2

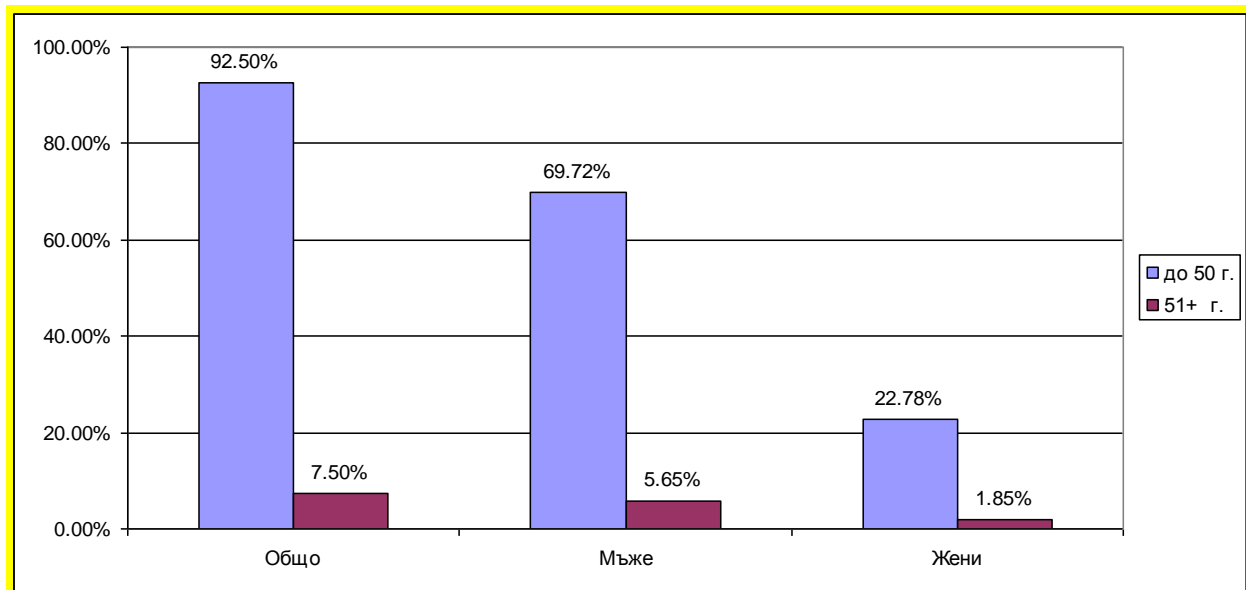
Test statistic = 2.229665 p = .02577

Налице е значим резултат. Пациентите с добро придържане към терапията имат значително по-високи степени на преживяемост спрямо тези с променливо/ лошо. Като пример до 6000 пациенто-дни преживяват около 55 % от пациентите с променливо/ лошо придържане към терапията, спрямо 85 % за пациентите с добро. На практика това означава, че при съответния режим на придържане, мониториране и корекции на резистентността до 2016 г. ще доживеят 85 % пациенти с добро придържане и 55 % пациенти с недобро и лошо придържане. А 40 % от всички пациенти взети заедно ще доживеят до 2020 г.

ОБСЪЖДАНЕ

Резултати

Фигура 1.: Графично изражение на разпределението по пол и възраст



Преобладава мъжкият пол – 814(75,4%), срещу 266(24,6%) жени.

92,50% от пациентите са в млада възраст, като средната им възраст е 29,78 години.

Средната възраст при пациентите над 50 г. е 56,96 години, а средната възраст на всички пациенти е 31,35 г.

Разделянето на пациентите на две възрастови групи – до 50 г. и над 50 г. е по аналогия с множество пространни епидемиологични проучвания в Европа и САЩ, отнасящи се до имунологичните и вирусологичните характеристики на възрастните пациенти под въздействието на АРТ(Li 2011, Silverberg 2007, Smith 2010a).

Физиологичните особености на имунния отговор в ранната детска възраст и при новородените също са взети под внимание при интерпретацията на резултатите от направените анализи. Преобладаването на мъжете и младата възраст в нашето проучване са характерни особености на развитието на епидемичния процес в България през изследвания период.

5.1. Проследяване динамиката на отклоненията от нормата на CD4+T -лимфоцитите и нивото вирусния товар на фона на провежданата АРТ.

В Таблица 5 са обобщени резултатите от проучването ни като ориентировъчно са отбелязани в началото и края на първата година и съответно през 5 годишни интервали.

Таблица 5: за вирусологичен и имунологичен отговор

Отговор на АРТ	1999 – 2000 г.	2004 г.	2009 г.
Вирусологичен отговор	93,3% ; 64,4% n=1017 ; n=506 P < 0,05(CI95%)	39,4% n=170	40% n=110 P < 0,05(CI95%)
Имунологичен отговор	69,4% ; 71,1% n=947 ; n=547	57,2% n=201	41,4% n=99 P < 0,05(CI95%)

Статистически значима разлика в отклоненията от нормата за вирусния товар се отбелязва в рамките на двата начални интервала от стартирането на АРТ, т.е. през първата година. През следващите интервали тенденцията за трайно, продължаващо понижение се стабилизира. Статистически значима е и разликата между началото и края на периода. Постигнатият терапевтичен ефект по отношение на вирусологичния отговор за една година е устойчив за целия период на проучването.

Имунологичният отговор е парадоксален през първата година – отчита се леко завишаване на отклоненията от нормата (без статистическа значимост), но през следващите интервали в рамките на 4 години се синхронизира с тенденцията на понижение на вирусния товар. Статистически значима е разликата между началото и края на периода.

Първият критерий за успеха на АРТ промяната на VL е следван, често малко по-късно, от имунологичния критерий – нарастването или намаляването броя на CD4-T- лимфоцитите. Клиничият успех обикновено настъпва по-късно – след подобрението на лабораторните показатели. Той не винаги се възприема от асимптоматичните пациенти, въпреки че рискът от развитие на AIDS намнява на половина само след тримесечно лечение (*Ledergerber 1999*). Пациентът не осъзнава какво избягва, започвайки лечението.

Макар при нас да се установява подобна тенденция, може да се обсъди наличието на дискордантност между нивото на имунологичния и нивото на вирусологичния отговор.

Неуспехът за достигане на очаквания терапевтичен ефект, от гледна точка на имунологичния и вирусологичния отговор за сметка на един от двата, се нарича дискордантен отговор. Терапията може да бъде вирусологично успешна, без да е достигнат имунологичен успех. Независимо че VL е неоткриваем, броя на CD4 остава нисък (*Piketty 1998, Grabar 2000, Moore 2005, Tan 2007*). Обратното, терапията може да е имунологично ефективна със сигнификантно нарастване на CD4 -клетките, VL да продължава да бъде над прага на откриваемост. Независимо че лечението постоянно се подобрява, такъв отговор (имунолоичен неуспех) се наблюдава при всек 4 -ти наивен пациент. Изглежда смъртността при тази пациентска група е малко по-висока, но това не винаги е по причина на СПИН - свързани заболявания (*Gilson 2010*). Ако се наблюдава СПИН -свързана смъртност тук, то тя се наблюдава през първите шест месеца от стартирането на терапията (*Zoufaly 2011*).

Рисковите фактори за имунологичен дискордантен отговор са разнообразни и не винаги добре различими (*Review: Aiuti 2006*). Florence 2003, Kaufmann 2005, Moore 2005, Kelley

2009, определят като фактори нисък брой CD4+T -клетките и висок VL при стартирането на АРТ.

В нашето изследване установяваме 69,4 % пациенти с ниски CD4 и 93,3 % с висок вирусен товар.

Свързаната с възрастта, дегенеративна дисфункция на тимуса, също е открояващ се фактор (*Lederman 2000, Grabar 2004*). Немъзможността за нарастване броя на CD4 -клетките се свързва с компютър-томографски установена дегенерация на тимуса и от Goetz 2001, Piketty 2001, Teixeira 2001. Множество други фактори като придружаваща миелотоксична терапия, аутоимунни заболявания, неблагоприятни лекарствени комбинации между антиретровирусни препарати AZT, TDF+ddI плюс nevirapine, също са описани (*DeJesus 2004, Pozniak 2006, Huttner 2007, Negredo 2004*). **Пациентите от нашата възрастова група над 50 г. в преценката на общата динамика на отклоненията демонстрират подобен резултат. Дали има дискордантен имунологичен отговор при тях ще се проследи и по-нататък в обсъждането на резултатите.**

Много автори сега приемат, че нивото на VL е по-важният барометър за терапевтичния отговор, докато броят на CD4 по-добре предвижда клиничната прогресия на болестта. (*NEnglJMed 1996;335:1091*)⁽¹²⁹⁾; (*AnnInternMed 1996;124:984*)⁽¹³⁷⁾. **Установената от нас статистически значима разлика в динамиката на отклоненията от на VL между 1-ия и 2-ия интервали от наблюдението потвърждава две неща : вирусологичният отговор е водещия критерий при оценка на ефективността на АРТ .**

Отношението на имунологичния отговор към прогресията на HIV- инфекцията ще оценим при анализа на преживяемостта.

5.2. Определяне влиянието на възрастта, пола, механизма на заразяване, наличието на предходно субоптимално лечение, наличието на лекарствена резистентност, изходния брой на CD4+T -клетките при започване на АРТ, наличието на ко-инфекция с HCV/HBV и степента на придържане към терапията, върху ефекта от АРТ, чрез динамиката на отклоненията от нормата на CD4 и отклоненията на вирусния товар.

- Като цяло динамиката по изследваните фактори (интервал спрямо предшестващ такъв) следва тази на общо ниво, т.е. влиянието на факторите за проявената динамика е статистически незначимо;

От таблица 8 разбираме, че всички тествани фактори влияят върху вирусологичния и имунологичния отговор на терапията в различна степен. Факторът пол има статистически значим ефект върху вирусологичния отговор за целия период на наблюдение, докато върху имунологичния значимостта му се проявява само в определени етапи от наблюдението. Разликата е в по-ниския вирусен товар при жените, както установява и Napravnik 2002 г. във метааналитичното си изследване за разликата във вирусния товар при жени и мъже, наивни на АРТ.

Възрастта влияе върху вирусологичния отговор както в определени периоди така и на общо ниво – за целия период на наблюдение – и то в полза на възрастните. Този феномен е наблюдаван и от други изследователи (*Silverberg 2007; Hinkin 2004*).

Обясняват го с по-доброто придържане към терапията от възрастните пациенти в сравнение с по-младите. Докато по отношение на имунното възстановяване се различава само в определени негови етапи. Все пак трябва да се имат предвид данните от проучвания от времето преди ерата на HAART, че пациентите над 55 г. възраст са поставени при двойно по-голям риск от протресия на зябяляването, AIDS и смъртност в сравнение с по-младите, при едни и същи изходни стойности на VL (при 10 000 и при 100 000 копия/ml), (*From: Phillips A, CASCADE Collaboration. AIDS 2004, 18:51-8*). Всички останали фактори имат влияние както в определени интервали, така и по отношение на общото ниво и върху вирусологичния и върху имунологичния отговор. Индивидуална им роля ще бъде проследена в детайли в следващия раздел.

Динамиката на промените в референтните стойности на CD4+Т-лимфоцитите и нивата на VL и показва положителен ефект от провеждащата АРТ, на общо ниво. Отчитат се намаления с 53,3 % на пациентните с наднормен вирусен товар и с 28 % на пациентите с CD4+Т -клетки < 500 клетки/μl.

Намалението на дяловете на патологичните отклонения означава, че със същата пропорция се намаляват и пациентите, намиращи се в риск от развитие на СПИН –определящи заболявания и смърт. Заболяемостта и смъртността ще бъдат обсъдени в главата „преживяемост” в края на изложението.

5.3. Проследяване динамиката на средните стойности в броя на CD4+Т -лимфоцитите и нивото на вирусния товар на фона на провежданата АРТ на общо ниво.

Под вирусологичен успех, обичайно се подразбира редукцията на VL под прага на откриваемост (< 50, респективно < 20 копия/ml). Това твърдение се базира на разбирането, че по-бързото и по-силно намаление на VL осигурява по-продължителен терапевтичен ефект (*Kempf 1998, Powderly 1999*).

След започване на АРТ намаляването на VL протича най-малко в две фази. Първа фаза с рязко намаление на вирусният товар в рамките на до 4 седмици (alphaslope) - повлиява ефективността срещу свободните HIV -вириони в плазмата и активираните CD4+Т -лимфоцити. Тя е последвана от фаза на второ намаление на VL (betaslope), която е по-продължителна (3 - 4 месеца, при по-високи изходни нива на VL – по-дълго) и по-умерена по степен. Втората фаза повлиява ефективността срещу инфектираните макрофаги и освободените вируси от резервоарите – особено тези от фоликуларните дендритни клетки на лимфните възли. Този антивирусен ефект продължава максимум 4 до 6 месеца. Много автори сега приемат, че нивото на VL е по-важният барометър за терапевтичния отговор, докато броят на CD4 по-добре предвижда клиничната прогресия на болестта. (*NEnglJMed 1996;335:1091*)⁽¹²⁹⁾; (*AnnInternMed 1996;124:984*)⁽¹³⁷⁾.

Очакваният отговор на терапията би трябвало да е намаление на VL с 0,75 – 1 Log₁₀ копия/ml за една седмица (*Lancet 2001; 358:1760*)⁽²⁶⁸⁾; (*JAcquirImmuneDeficSyndr 2002; 30:167*)⁽¹¹²⁾, намаление с 1,5 – 2 Log₁₀ копия/ml до < 5000 копия/ml за 4 седмици (*JAcquirImmuneDeficSyndr 2000 ;25:36*)⁽²¹⁴⁾; (*AIDS 1999;13:1873*)⁽²⁷³⁾, < 500 копия/ ml за 2 до 4 месеца; (*JAcquirImmuneDeficSyndr 2000; 24:433*)⁽²⁷⁹⁾ и неоткриваемо ниво за 4 до 6 месеца. Шведският Guidelines 2003 дефинира невъзможността за намаление с 1,5 Log₁₀ копия/ml за 4

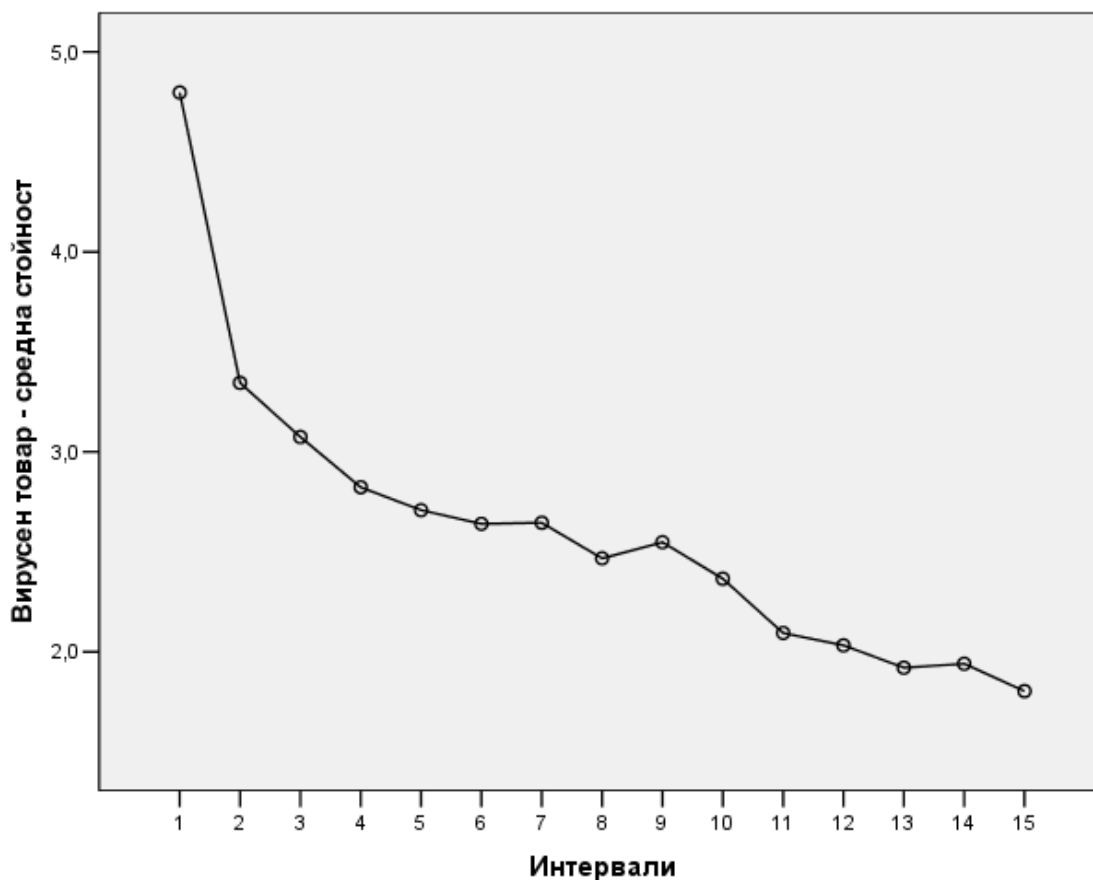
седмици или достигането на неоткриваемо ниво за 4 месеца, като неуспех на терапията (*ScandJInfectDis* 2003; 35:155-167)⁽⁹²⁾.

Периодите на наблюдение, включени в нашето проучване са 6 -месечни. За нашият първи период отчитаме намаление с 1,45 Log₁₀ (30копия/ml), т.е. значително по-бавно достигаме едномесечната „норма” в рамките на 6 месеца. Налице е много забавен период на alpha и betaslope. За 12 месеца намалението е със 1,73 Log₁₀ (75копия/ml) като достигаме границата на прага на откриваемост след две години. Според тогавашният стандарт на НПЛ по ХИВ прага на откриваемост е < 500 копия/ml.

Както беше посочено по-горе, една от най-честите причини за вирусологичен неуспех е високото изходно ниво на VL – в нашето изследване с горна граница 5,58 Log₁₀, или почти 1 000 000 копия/ml. Изглежда съществуват още много рискови фактори, за които малко или нищо не се знае. Така например не изключваме възможността за влиянието и на не доброто придържане към терапията, поради нежелани странични ефекти, лекарствена непоносимост и токсичност (проучвания в областта на фармакогенетиката свързват индивидуалността на човския геном с вирусологичния отговор). HLA-B*27 и *57 са свързани с благоприятна прогноза, [\[Keet 1999;McNeil 1996;Migueles 2000\]](#) докато HLA-B*35 and HLA-B*53 са свързани с нарастнал риск от прогресия на болестта [\[Carrington 1999;Hendel 1999;Gao 2001\]](#). Алергичните прояви към abacavir се свързват с ензимен полиморфизъм и типа на HLA –системата, (*Haas 2006*), наличие на резистентни мутации, предизвикани от предшестваща субоптимална терапия, неефективна резорбция, междулекарствени взаимодействия, някои от които ще обсъдим в следващата глава на проучването. Все още е дискутабилен въпроса за връзката между персистиращата вирусемия и имунологичния отговор.

Средните стойности за различните набрани интервали могат да се представят със следните графики:

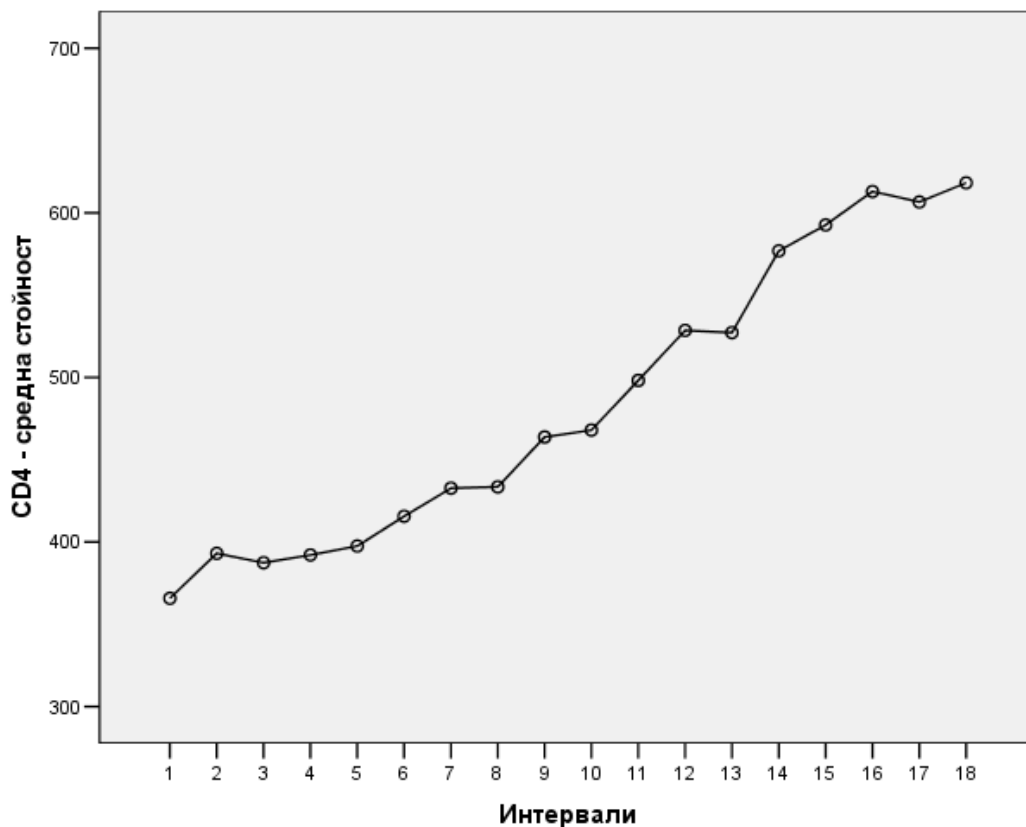
Графика 1: Динамика на Вирусния товар (Log₁₀HIV RNA копия/ml)



Графиката отразяваща динамиката в промените на стойностите на VL може да се разглежда като съставена от три сегмента:

- Между първият и третия интервал – наблюдава се рязко намаление на стартовите стойности($p < 0,05$);
- Между третият и деветия интервал – тенденцията към понижаване продължава, но вече с много по-малки разлики между отделните интервали;
- Между единадесетият и петнадесетия интервали – статистически значима тенденция на спадане, оформя се траен вирусологичен ефект с $VL < 500$ копия/ml в продължение на 2 години($p < 0,05$).

Графика 2: Динамика на CD4+T -лимфоцитите (клетки/μl)



Графичната характеристика на динамиката в покачването броя на CD4 -лимфоцитите показва стръмно нарастване на този показател:

- Първоначален сегмент на чувствително нарастване спрямо базисната стойност – между първият и вторият интервали;
- Следва сегмент на относително задържане между вторият и четвъртия интервали;
- След него до края на наблюдението разликата в покачването интервал спрямо предшестващ такъв е сигнификантна($p < 0,05$). Статистически значими са разликите в нивата на изследваните показатели в началото и края на наблюдението!

Както вече беше изтъкнато след втората година е достигнато ниво от $2,7 \text{ Log}_{10}$ или 500 копия/ml – прага на неоткриваемост (според нашия стандарт) и тенденцията се запазва до края на наблюдението трайно. Малко се знае колко време лечението се задържа ефективно. Широко разпространено е мнението, че този период не е дълъг. То датира от ранните години на антиретровирусната терапия. Едно пространно изследване с дълъг период на

проследяване на 336 АРТ -наивни пациенти установява достигане на $VL < 50$ копия/ml за 6 месеца (*Phillips 2001*). След 3,3 години се установило покачване на VL достигащо 25,3%. По-детайлното проучване разкрива, че реален вирусологичен неуспех има само при 5,2 %, докато при останалите пациенти се касаело за прекъсване на терапията.

В нашето проучване за 5 години от постигането на прага на неоткриваемост пропорцията на пациентите с $VL < 500$ копия/ml, (респективно < 50 копия/ml) нараства от 46,5 % на 54,9 % (CI95 %).

Общата тенденция на очаквания вирусологичен отговор на терапията се потвърждава. Данните доказват категоричен успех.

Имунологичен успех. Трудно може да се предвиди имунологичния успех по време на АРТ, тъй-като той се различава при всеки един пациент. Под имунологичен успех на терапията най-общо се подразбира увеличаване броя на CD4. По точна дефиниция понастоящем не съществува. Броят на CD4 е стандартен тест за преценка на вероятността от прогресиране към AIDS и смърт, за диференциална диагноза при асимптоматични пациенти и вземане на решение за стартиране на HAART, както и за профилактика на ОI. Най-добрият индикатор за прогнозата (*AIDS 2002 Jan 25;16(2):201-7.*)⁽⁶⁷⁾; (*Lancet 2002; 360:119*)⁽⁸⁹⁾; (*Lancet 2003; 362:679;*)⁽⁵²⁾. Имунологичния успех не кореспондира непременно с максимална вирусна супресия, макар частично тя да се дължи и на нарастването броя на CD4 (*Kaufmann 1998, Ledergerber 2004*). След стартирането на АРТ, както при динамиката на намаляването на VL в увеличението броя на CD4, също се наблюдават две фази. След първоначално бързо нарастване в рамките на 3 - 4 месеца следва период на по-бавно нарастване. Le Moing, 2002 г. при проследяване на 1000 пациенти, стартирали АРТ се наблюдава увеличение на CD4 средно с 21,2 клетки/ μ l месечно, през първите 3 месеца. През следващите месеци нарастването било само със 5,5 клетки/ μ l. Сигнификантно но по-ниско годишно нарастване с около 50 клетки/ μ l се наблюдава 5 години след стартиране на АРТ при пациенти, поддържащи $CD4 < 500$ клетки/ μ l (*Mocroft 2007*). Разбира се изходното начало също има значение. Нарастването на абсолютния брой на CD4 е по-високо ако изходният им брой при стартирането на АРТ е по-висок (*Kaufmann 2000*).

Дали имунното възстановяване продължава след период на изразена вирусна супресия или след 3 - 4 години се достига до плато, под което може да се очаква малък или никакъв ефект, все още е дискусабилно.

Нашите резултати показват:

- Преди всичко не трябва да забравяме, че до 2004 г. у нас HAART стартираше при стойности на CD4 < 200 клетки/ μ l ;
- Нарастването броя на CD4 -лимфоцитите между първият и втория период (6 месеца) е средно с 27,32 клетки/ μ l. Следва период около 1 година, през който нивото на CD4 се задържа в рамките на същите средни стойности – плато, т.е. временно липса на растеж. Следва прогресивно нарастване на CD4 с максимален среден ръст 27 клетки/ μ l (5 – 49, CI 95 %) за всеки следващ интервал – общо 7 години. Разликата между началото и крайния период е 252,44 клетки/ μ l ;
- Като съпоставяме динамиката на растежа на CD4 с тази в намалението на VL не можем да не открием корелацията. И двата процеса протичат в правилната посока, наблюдава се етап на първоначално бързо нарастване на CD4, съответно намаление нивото на VL. И двата следващи етапа на динамиките протичат синхронно, макар темповете на повишаване на CD4 клетките да изостават в сравнение с тези при вирусния товар. Тази констатация беше вече дискутирана в предишния раздел като тук се потвърждава.
- Възможно е напредналата HIV -инфекция (високият вирусен товар и ниското ниво на CD4 при стартирането на ART при висок процент от пациентите), продължителния период преди стартирането на ART, възрастови причини, придържане към терапията и резистентност да са в основата на първоначално слабата имунна реконституция;
- **Предположението за имунологично дискордантен отговор, изложена в предишния раздел не се потвърждава при анализа на динамиките на средните стойности на общо ниво;**
- **Налице е устойчив имунологичен отговор и растеж в резултат на провежданата ART.**

5. 4. Индивидуален анализ на факторите, показали значимост на влияние върху ART при оценката на отклоненията от нормата и отклоненията на средните стойности.

5.4.1. Възраст.

Според (*Grabar 2004*) възрастта е важен фактор. Морфологичното състояние и функцията на тимупоезата определят степента на нарастването на CD4 право пропорционално (*Kolte 2002*). Поради свързаната с възрастта дегенерация на тимуса, CD4 при по-възрастните

пациенти не се увеличават толкова, колкото при по-младите (*Viard 2001*). На практика обаче, се наблюдават и двете – 20 -годишни пациенти с много лошо възстановяване на CD4 и 60 -годишни с много добро нарастване. Регенеративният капацитет на имунната система изглежда варира значително и за сега няма подходящ метод за предвиждане на този капацитет.

Резултатите от нашето наблюдение потвърждават преобладаващите в литературата данни. Възрастта е фактор, влияещ върху имунната реконституция и от там върху ефекта от терапията – по-слаб имунен отговор, по-голям риск от прогресиране на заболяването и развитие на AIDS, по-висока смъртност.

Полът не е включен в дискусията, защото при анализа на динамиката в отклоненията на средните стойности на вирусния товар и CD4-клетките не показва статистически значимо влияние.

5.4.2. Механизъм на заразяване.

Както вече се отбеляза сходна динамика на средните отклонения имат групите с хетеросексуален механизъм, MSM и IVDUs. Коренно се различават обаче, както на общо ниво така и в динамика групите с вертикално заразяване и хемофилиците.

Що се касае до хетеро- и хомосексуалните групи не разполагаме с данни и не би трябвало да има разлика в имунния отговор в хода на АРТ между тези общности, както и установяваме. Разбира се има известна разлика в характера на заболяемостта, но що се касае до AIDS – дефиниращите състояния, статистиката не се различава.

Интересно е, че и венозните наркомани следват същата тенденция.

Лечението на HIV при наркоманите изправя цялата ни здравна система пред смесица от медицински, психологически, социални и правни проблеми. Така е и в другите страни с изградена мрежа за лечение на HIV/ AIDS. Разнообразният ко-морбидитет затруднява комплексното лечение, предизвиква несъвместими лекарствени взаимодействия – често лечението на едно заболяване води до влошаване на другите. Употребата на наркотици от една страна предизвиква имunosупресия, а от друга е сериозна бариера за доброто придържане към терапията. [[Sylla 2007](#); [Alicia 2010](#)]. [[Wood 2003](#); [Palepu 2005](#); [Lucas 2001](#); [Hicks 2007](#)]. Решението би трябвало да бъде интердисциплинарно и когато HAART се провежда според правилата, намалява сериозно заболяемостта и смъртността при тези пациенти. В канадско проучване от 2006 г. върху придържането и резултата от HAART, при IVDUs, включени в

субституираща метадонова програма се наблюдават подобрене в придържането, чувствителна вирусологична супресия и повишаване броя на CD4 (Palepu A, and Co.PMD 16542797). Друго проучване върху IVDUs на АРТ в процес на рехабилитация установява ефект, сравним с този при останалите трансмисивни категории (AIDS 2001; 27:251)⁽²⁰⁹⁾. На този етап, явно това показват и нашите резултати. С определено значение е и включването им в програми за субституиращо лечение и забавянето на прогресията на HCV – ко-инфекцията, като следствие от HAART. Основни причини за заболяемостта и смъртността при тях са късното диагностициране и започване на терапия, забавяне на терапията поради невъзможност за придържане. Отворен е все още много сериозният въпрос за едновременното лечение на HIV -ко инфекцията с HCV.

Препоръките за започване на HAART при децата са далеч по-агресивни в сравнение с възрастните. ([Management Guidelines](#)).^[DHHS Pediatric 2011]. Това се налага поради по-бързата прогресия на HIV при тях ([Berk 2005](#)). Лабораторните показатели предсказващи болестната прогресия са по-малко чувствителни, особено при новородените. Нивото на CD4 е най-високо през първите 1 - 2 години от живота с долна граница на нормата 2500 клетки/ μ l ([Shearer 2003](#)). За разлика, процентът на CD4 е както при възрастните с долна граница на нормата

25 %; умерено намаление на CD4 кореспондира с 15 % до 24 %, а силно – с < 15% ([HIV PPMCS 2006](#)). За това в ранна детска възраст процентът се използва по-често за определяне нивото на имunosупресията ([DHHS Pediatric 2011](#)). След 5 -годишна възраст могат да се използват абсолютните стойности за CD4, както при възрастните.

При пациентите в тази група нашите изследвания показват високи стартови стойности на CD4-клетките и прогресивно нарастване на имунния отговор. Поради тази причина тя се откроява значително от останалите. Другото важно условие е ранното и своевременно започване на терапията.

Механизмът на заразяване при групата на хемофилиците сам по себе си не предполага по-различен имунологичен отговор в сравнение с другите трансмисивни групи, ако разбира се няма някаква друга допълнителна причина. Неблагоприятното стечение на обстоятелствата при нашите пациенти обаче, е ко-инфектирането им с HCV и HBV при 90 % от тях. Според нас това е основната причина за по-ниското ниво на CD4+T -лимфоцитите.

От друга страна, доброто им придържане към терапията контролира прогресирането на HCV и HBV -ко-инфекциите и намалява HIV-прогресията и смъртността (ShouiduYokozaki, Blood 2000; 96:4293-4299), което се потвърждава от наблюдението ни.

Механизмът на заразяване оказва влияние върху имунологичния отговор дотолкова до колкото е свързан с трансмисията на съпътстващи, сами по-себе си животозастрашаващи инфекции. Тук говорим вече за ко-инфектираност, която е основната причина за разликата в имунната реконституция при тази категория пациенти. HAART има определяща роля за подържане качеството на живот и неговата продължителност, що се касае до размера на имунологичния отговор. По-нататък ще разгледаме подробно влиянието на ко-инфекциите с хепатит С и В върху ефекта от терапията. В заключение „механизма на заразяване” не влияе върху ефекта от ART.

5.4.3. Групи според стартовото ниво на CD4

Според установените норми повечето автори класифицират пациентите с $CD4 < 200$ клетки/ μl , при стартиране на терапията като „късно диагностицирани” (“latepresenters”), (C.Hoffmann, HIV 2012 /2013). Според класификацията на CDC, “AIDS surveillance case for Adolescents and Adults: 1993”, те принадлежат към стадий AIDS -индикаторни състояния. В нашето проучване те са 20,65%. В различни европейски страни варират от 10 % до 40 % (C.Hoffmann, HIV 2012/ 2013). На втората конференция “HIV in Europe” през ноември 2009 г. дори се прие границата < 350 клетки/ μl за CD4, като праг за „късно диагностицирани”. Макар да няма установено точно определение на това понятие, във всички случаи те са спешни пациенти-пациенти в „риск”. Пълното имунно възстановяване при тях е невъзможно – колкото по-увредена е имунната система, толкова по-лошо е възстановяването ѝ (Garcia 2004, Kaufmann 2005, Gras 2007). Дори вирусната супресия в продължение на години не може да промени това. Според Kelley 2009, при пациенти на ART с имунносупресия < 1000 копия/ml в продължение на 4 г., тези които имат $CD4 < 100$ клетки/ μl не успяват да достигнат до 500 клетки/ μl дори за 7,5 г; пациентите с CD4 от 100 до 200 клетки/ μl продължават да са във риск от не възстановяване на имунната система в 25 %. А най-честите последици от този риск са развитие на AIDS -определящи заболявания и смърт в период 1 до 5 години след стартиране на ART – при пациенти < 50 г. в 5-6 %, а при пациенти > 50 г. в 7 - 9 % (www.artcohort-collaboration.org, (May 2007). Нещо повече. За разлика от имунологичният отговор, вирусологичният в комбинация с лоши стартови условия

(пациенти с CD4 < 100 и CD4 между 100 и 200 клетки/ μ l), показва не по-лоши дългосрочни резултати в сравнение с другата група (пациентите с CD4 > 200 клетки/ μ l). Така например 89 % от 760 пациенти, развили AIDS при диагностицирането, показват VL < 500 копия/ml след стартирането на ART (Mussini 2008).

Нашите изследвания показват сходни резултати – за 6 месеца нивото на VL при рисковите групи пада до 500 копия/ml.

При нашите пациенти от рисковата група с CD4 < 100 клетки/ μ l сме постигнали възстановяване до 591 клетки/ μ l, за същия период от време – 7 - 8 години. От същият порядък е и наблюдаваното имунно възстановяване при групата пациенти с CD4 от 100 до 200 клетки/ μ l.

Чувствителната разлика между първата и втората групи спрямо третата се дължи на наличната такава още при самия старт. Особено се откроява размера и пропорциите на нарастване в първите два периода, макар че нарастване се отбелязва и в тези подгрупи. Това е важно както вече отбелязахме, по отношение на темповете и вероятността за развитие на HIV –прогресията и свързаните с нея усложнения.

Нивото на CD4+T -лимфоцитите в изходната позиция определено влияе върху ефекта от HAART.

5.4.4. Предшестваща терапия

Наличието на предшестваща HAART субоптимална моно- и битерапия се сочи като честа причина за неуспеха на антиретровирусната терапия (C. Hoffmann, *HIV 2012/2013*)⁽³⁹⁾, (J Mellors, 2004) поради факта че тя довежда до изработване на вирусна резистентност. При нашите пациенти от групата „алтернативна терапия” – 28 на брой, резистентност към поне 1 клас медикаменти се установява в около 30%. **В публикувано вече наше предварително проучване, (*Retrovirology 2012, 9 Suppl 1 :P12*)⁽¹⁵⁵⁾ сигнификантна разлика в имунната реконституция се установява, както след 6 месечно лечение, така и след 2 и след 5 годишен период на проследяване в полза на наивните пациенти (средни CD4 AC 252/ μ l vs. 177/ μ l след 6 м. с-ART, (p<0.05), 391/ μ l vs. 240/ μ l на 2-та г. от с-ART, (p < 0,05) и 501/ μ l срещу 306/ μ l, на 5-та година от с-ART, (p<0,05).** Подобни заключения са публикувани в *Lancet 2003; 362: 679-686; Chene G, Sterne JA, May M, et al.*⁽⁵³⁾ и *Gras L, van Sighem A, Smit C, Stichting; HIV Monitoring, Amsterdam, Annual Report, 2009*⁽¹²¹⁾.

Предшестващата субоптимална терапия оказва влияние върху бъдещата имунна реконституция.

5.4.5. Резистентност и успех на терапията

Преобладаването на поне една или повече от една резистентни мутации при пациенти, получаващи АРТ е около 50 % (Lancet 2002; 359:49)(309); NatureMed 2001; 7:1016)(24). Докато честотата на една или повече резистентни мутации при наивни пациенти е от порядъка на 10 – 25 % . Това е особено важно при избора на емпирична терапия за пациенти, при които тя трябва да започне незабавно (NatMed 2001; 7:16)(24); (BrMedJ 2001; 322:1087)(317);(AIDS2001;15:601)(3);(JAMA2002;288:181)(123);(NenglJMed2002;347); 347:385)(202). Тези констатации подчертават неотменимата важност на тестването за вирусна резистентност в комплекса от грижи за пациентите с HIV/ AIDS. Развитието на резистентни вирусни щамове е една от главните причини за вирусологичен неуспех на терапията. Успокояващо обстоятелство е, че по настоящем дори и в „спасяващите” ситуации имаме на разположение ефективни лекарствени комбинации в лицето на най-новите класове антиретаровирусни медикаменти. Пациентите с рецидиви на откриваема виремия, която по-скоро е израз на персистираща вирусна репликация, отколкото на вирусно освобождаване от латентните депа в резултат на имунна активация, са в нарастващ риск от развитие на резистентни мутации. Увеличението на VL със 100 до 300 копия/ml по време на терапията е добър предиктор за последващ вирусологичен неуспех (Nettles 2005, Delaguerre 2009, Garcia-Gasco 2008). Нарастването на VL между 1000 и 10 000 копия/ml е доказателство с най-висока вероятност за лекарствена резистентност към всеки клас медикаменти (Prosperi 2011).

Резистентност към NNRTI

(ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза) – 18 пациенти

Групата на ненуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза е един от двата основни избора при оформянето на тройна комбинация от първа линия при лечението на наивни пациенти. В съчетание с два препарата от групата на нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза (NRTI) тази комбинация се нарича NNRTI -базиран режим. Ахилесова пета на по-ранните медикаменти, представители на тази група е ниската им генетична бариера, която често води до мутации, свързани с вирусна резистентност. В

нашето проучване са включени препаратите EFV (efavirenz), за който е установен този недостатък и NVP (nevirapin). Първото широкообхватно клинично проучване ACTG 5142.[Riddler 2008] сравнява EFV с бустиран PI-LPV/r. Един от резултатите на това проучване е, че EFV -базираният режим има по-висока честота на лекарствена резистентност. Резистентността се появява по-бързо при NNRTIs, отколкото при PIs, което вероятно дължи на ниската бариера към резистентност. Този феномен се наблюдава и в проучвания като FIRST, ARTEN and ACTG 5202 (Gardner 2008, Daar 2011, Soriano 2011). Нашите резултати откриват статистически значимо влияние на установената резистентност към NNRTIs само по отношение на имунологичния отговор.

Резистентност към PI (протеазни инхибитори), 21 пациенти

Групата на протеазните инхибитори е вторият (по ред на изложението) възможен вариант за терапия от първа линия на наивни пациенти и в съчетание с два нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза се нарича **PI** -базиран режим. В тази група са събрани медикаменти, които по правило имат по-висока генетична бариера към резистентни мутации, макар тя да варира също между различните генерации. Тук сме проследили ефекта от протеазни инхибитори от различни поколения – IDV (indinavir), SQV (saquinavir) и LPV (lopinavir) и трите подсилени (бустирани) с RTV (ritonavir). Бустирането увеличава наличната плазмена концентрация и удължава полуживота на основния медикамент, намалява количеството на хапчетата и подобрява ефективността. В допълнение, вирусологичният неуспех от бустирания протеазен инхибитор не е свързано със заплахата от резистентно-свързани мутации[Eron 2006;Molina 2008;Ortiz 2008;Walmsley 2008].

При нашите пациенти откриваме статистически значимо влияние, отново, само по отношение на имунологичния отговор.

Резистентни към поне един клас медикаменти, 65 пациенти

При анализа на резултатите при тази обединяваща група, съдържаща установена резистентност към трите основни класа медикаменти, установяваме статистически значимо влияние както към вирусологичния, така и към имунологичния отговор. Не случайно първият индикатор за възможна лекарствена резистентност на вирусния щам е повтарящото се високо ниво (>1000копия/ml) на VL, въпреки провежданата терапия.

Заклученията, които магат да се направят са, че вирусната лекарствена резистентност, независимо към кой или кои класове антиратровирусни медикаменти е изработена представлява сериозен проблем за ефикасността на АРТ. Своевременното им откриване, мониториране и адекватна корекция е от решаващо значение не само за вирусологичния успех, но и за устойчивата имунна реконституция.

5.4.6. Придържане към терапията

Очевидна е корелативната зависимост между вирусологичния отговор и придържането към терапията (*AnnInternMed 2000; 133:21*)⁽²⁶⁷⁾. Най-важна е установената необходимост от придържане над 95 % за да се постигне 80% вирусна супресия. На приложената таблица 26 се демонстрира пропорционалната зависимост:

Таблица 26: Зависимост на вирусната супресия от степента на придържане

Придържане към HAART	VL < 400 c/ml за 6 месеца
95 %	78%
90 - 95 %	45%
80 - 90 %	33 %
70 - 80 %	29 %
< 70 %	18 %

Подобни резултати показват множество други проучвания (*AIDS 2001; 15:2109*)⁽¹²⁴⁾; (*Clin Infect Dis 2001; 33:386*)⁽⁸²⁾; (*AIDS 2000; 14:357*)⁽¹⁴⁾; (*J Gen Int Med 2002; 17:377*)⁽¹⁶¹⁾.

Данните от проучването ни потвърждават установените в международния опит тенденции и резултати. При нашите пациенти с добро придържане (съпоставимо с 80 - 90 % от цитираното по-горе проучване) се наблюдават 36 % пациенти с VL < 400 c/ml и с брой CD4+T клетки под нормата 21,5 % (CI 95%), след първите 6 месеца терапия.

Заклучителните изчисления са направени въз основа на анализите в Таблице 6 и 7,

Приложение стр. 154 и 155.

При пациентите с лошо и променливо придържане (съпоставимо с под 70 – 80 % от цитираното по-горе проучване) се наблюдават 29 % пациенти с VL < 400 c/ml и брой CD4+T клетки под нормата, също 29 % (CI 95 %).

Категорично се потвърждава значимото влияние на придържането към терапията върху вирусологичния и имунологичния успех. За пореден път се изтъква предиктивното значение на вирусологичния отговор за ефективността от терапията.

5.4.7. Ко-Инфекция HIV/HCV/HBV.

Тази група пациенти е особено уязвима по отношение на имунния статус и отговор - от една страна поради неблагоприятното съчетание между 2, понякога 3 сами по себе си животозастрашаващи заболявания и от друга страна – тя е съставена от представителите на други, също така не по-малко рискови подгрупи – венозни наркомани и хемофилици. Едновременното лечение на ко-инфекциите, също поставя под сериозно изпитание болните и изходът тук е все още предизвестено неблагоприятен.

Смъртността при HIV -пациенти, починали от чернодробни заболявания варира около 14, 5%. 90 % от тези случаи са били ко-инфектирани с HCV, HBV или с двата вида^[Weber 2006]. Чернодробната смъртност е обратно пропорционална на броя на CD4+T -лимфоцитите. Честотата при нея е сигнификантно по-ниска при пациенти с CD4 > 500 клетки/ μ l в сравнение с тази при пациенти с CD4 от 350 да 499 клетки/ μ l (0.06 vs 0.12 починали на 100 пациенто-години проследяване; $P < .001$).

Хроничната HBV -ко инфекция е често срещана при HIV-пациентите. Предпочитаните за инициална терапия на HIV NRTI медикаменти - [emtricitabine](#) (или [lamivudine](#)) и [tenofovir](#), са активни и срещу HBV -инфекцията. При ко-инфектираните пациенти, които се нуждаят от лечение на HBV -инфекцията, но не и от стартиране на ART все още, се препоръчва започването на терапия, включваща 2 NRTI -препарата, активни срещу HBV ([Management Guidelines](#))^[DHHS ART], ([Management Guidelines](#))^[BHIVA ART], EACS Guidelines, November 2012.

Не е известно обаче, дали тази комбинирана и двойно активна терапия подобрява заболяемостта и смъртността при пациентите.

HCV е другата честа ко-инфекция при HIV. Съществуват множество доказателства за ускоряване на чернодробната фиброза под въздействие на HIV в сравнение с пациентите, които имат само HCV-инфекция.^[Shafraan 2007]. ART е свързана със забавяне на прогресията на чернодробната инфекция и с намаляване честотата на смъртността^[Shafraan 2007]. Съществуват данни, че честотата на отговора от HCV -терапията е по-висока при по-висок брой CD4, специално при генотип 1 на HCV ([Opravil 2008](#)). Всички ръководства предлагат по-ранно започване на HAART при HCV ко-инфекция ([Gazzard 2008](#)).

Данните за влиянието на HCV върху прогресията на HIV -инфекцията са противоречиви. Едно пространно проучване установява липсата на ефект (JAMA 2002; 288:199)⁽³⁰⁶⁾, а друго – умерена прогресия на HIV -инфекцията (Lancet 2000; 356:1800)⁽¹²²⁾. Трети приемат влиянието на HCV като сурогат за прогресията на HIV при IVDUs

(JAcquirImmuneDeficSyndr 2003; 33:365)⁽¹⁷⁶⁾; (Lancet 2003; 362:877)⁽²³⁵⁾. Както вече споменахме по-горе (в раздела за влиянието на начина на заразяване), при венозните наркомани на АРТ се наблюдава отговор, сравним с този при другите трансмисивни категории.

Очевиден е ефектът на персистиращите ко-инфекции върху успеха от АРТ при нашите наблюдавани пациенти. Нарастването на CD4 при тях, както в първоначалния 6 месечен период така и в динамика е коренно различно. Това предопределя повишения риск от HIV - прогресията при тях и потвърждава възможността HCV -коинфекцията да се използва като предиктор за развитие на AIDS и повешена смъртност.

Както споменахме вече влиянието на HBV -коинфекцията върху процеса, все още не е изяснено. Съотношението на тази група пациенти спрямо общия брой на ко-инфектираните е малко, в същност те са ко-инфектирани и с HCV, така че не можем да разграничим участието им отделно върху ефективността на АРТ при това проучване.

Що се касае до използваните терапевтични режими те включват най-малко един NRTI-медицамент, активен срещу HBV или комбинация от два (най-често това са lamivudine, tenofovir, emtricitabine). Случаите на лечение на HCV -коинфекцията към настоящия момент са спорадични.

5.5. Сравнително проучване на ефекта от АРТ при приложението на различни терапевтични режими.

В този раздел изследваме динамиката в промените на VL и CD4+T -лимфоцитите под действието на различни терапевтични режими. Приложените лекарствени комбинации са най-експлоатираните от нас в периодите от 1999 г. до 2009 г. Заслужава да отбележим, че доста често те са били налагани от наличния арсенал в списъка на разрешените за употреба в страната ни лекарствени средства. Също така не е маловажно да припомним, че промените в съответните режими също са били диктувани от наличието или липсата на един или друг медицамент, както и от други не медицински причини.

При сравнение на предимствата и недостатъците между PI -базираните и NNRTI-базираните режими в литературните източници се установява (C.Hoffman, HIV2012/2013, p.174, tabl.6.3.):

и двата вида режима имат силен супресиращ ефект с леко преобладаване при NNRTIs. PIs - режимите имат висока генетична бариера срещу резистентни мутации, по-рядко между някои от тях се наблюдава кръстосана резистентност. Често се наблюдават лекарствени взаимодействия, имат дългосрочна токсичност - липодистрофия и дислипидемия, нефролитиаза. По някога, неудобство от прием на по-голямо количество таблетки и ограничения, свързани с приема на храни и напитки. При NNRTIs -режимите дългосрочната токсичност на PIs не се наблюдава, количеството на таблетките е по-малко, приема е по-лесен и няма ограничения при храненето. Поради ниска генетична бариера обаче, бързо се развива пълна и кръстосана резистентност между всички превствители на класа. Като НСЕ често се наблюдават нервно-психични отклонения. Употребата, специално на някои от тях – nevirapin, изисква по-често мониториране (хепатотоксичност, алергични реакции). При по-новите генерации от този клас тези недостатъци са премахнати почти напълно.

Систематичното проследяване на 20 изследвания, включващи 7949 пациенти, лекувани с NNRTIs -базиран режим или с бустиран PIs-базиран режим, към които са прибавени 2 NRTIs, показва следните резултати: вирусологичният неуспех между двата режима не се различава статистически (4.9 % срещу 5.3 % пациенти, $p=0.50$). При NNRTIs-режима, обаче се наблюдават по-голям брой мутации – 35,5 % срещу 21,0 % за PIs-режима, $p < 0,001$ (Gupta 2008).

В нашето изследване, включващо 639 пациенти, разликата във вирусологичният неуспех между PIs- режима (K3) и NNRTIs -режима (K4) е статистически незначима (20,2 % срещу 29,1 %, CI95 %, $p > 0,05$). Резистантни мутации при NNRTIs -режима се наблюдават в 2,81 %, а при PIs -режима – в 3,28 %, статистически незначима разлика, ($p > 0,05$).

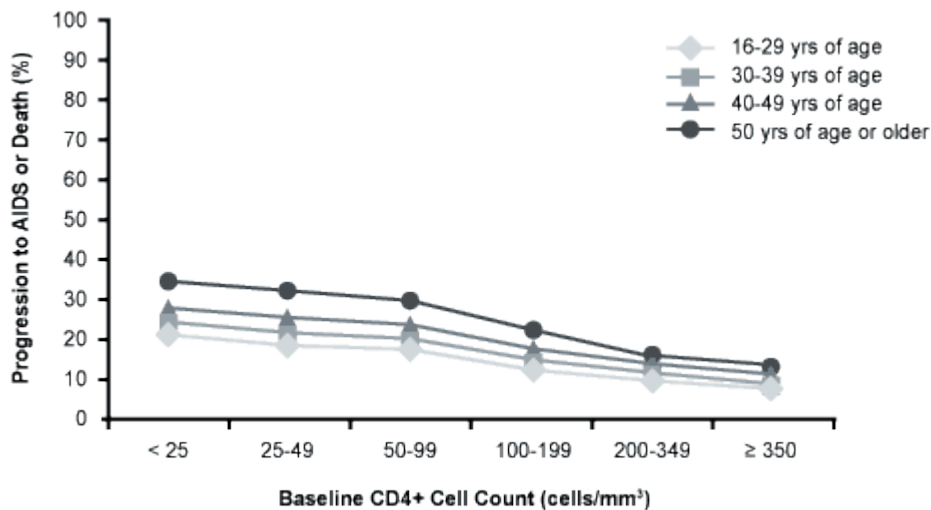
Проучените в нашето наблюдение режими са съпоставими по ефикасност. Установеният при режима K1 по-слаб имunosупресиращ ефект се дължи най-вероятно на недобро придържане от страна на пациентите поради НСЕ, макар тук да не представяме официални данни от наблюдение върху тях. Броят на наблюдаваните резистентни мутации между сравняваните режими не се различава статистически. Други отклонения в рамките на това проучване не установяваме.

5.6. Клиничен успех и неуспех.

Клиничният успех от HAART зависи от вирусологичния и имунологичния терапевтичен успех. Клиничният отговор не винаги е лесен за проследяване при всеки отделен пациент. Освен това, няма начин да покажем какво би се случило ако не започнем терапията. Много е трудно да се намерят аргументи за продължаване на лечението при асимптоматични пациенти, които не могат да усетят разликата, особено при наличието на странични ефекти, влошаващи малко или повече качеството на живот. Почти винаги клиничният успех се оценява от крайният изход – AIDS -определящо заболяване или смърт. В същото време, подобрието при пациентите със значителни конституционални прояви може да се приеме като клиничен успех. Заболяването обаче не винаги е индикатор за клиничен неуспех. Да взем например развитието на IRIS (синдром на имунната реконституция). От друга страна пък, ако пациента развие сериозни усложнения и умре в хода на имунната реконституция, това би трябвало да се оцени като клиничен неуспех. Същевременно много сериозни и животозастрашаващи заболявания, които не се свързват с AIDS при пациентите на HAART, заемат все по-голям дял от причините за смърт в наши дни. Според (*Lewden 2008, Morlat 2012*) причините за смърт във Франция за 2010 г. могат да се разпределят по следния начин: AIDS-свързани заболявания 25 %, не свързани с AIDS-неоплазии 22 %, чернодробни заболявания 11 %, сърдечно-съдови заболявания 10 %, самоубийства 3 %. Независимо от безспорните постижения на HAART през последното десетилетие, съществуват редица широкомащабни проучвания, които установяват че смъртността от AIDS не намалява, а сякаш е стационарна. Изглежда много от пациентите започват терапия при брой $CD4 < 200 \text{ cells/mm}^3$ (May 2006).

На фигура «14» е представена честота на прогресия към AIDS или смърт по години, за 5 г. от започване на HAART при пациенти с $HIV-1 \text{ RNA} \geq 100,000 \text{ copies/mL}$, без анамнеза за AIDS -дефиниращи заболявания или IVDU. При по-младите пациенти се наблюдава нарастване на честотата, подобно на това при възрастните пациенти над 50 г. възраст [May 2007] .

Фигура 14



Както личи от фигурата по-важен за крайния резултат е изходния брой на CD+T - лимфоцитите, особено открояващ се $< 200 \text{ cells/mm}^3$. Тук възрастта вече започва да губи значимост и кривите на прогресията се доближават.

Ако проследим динамиката на процентното отклонение от нормата на CD4+T -лимфоцитите при различните категории пациенти в нашето проучване ще си припомним следното: над 99 % от пациентите в началния период на наблюдение са “късно регистрирани”, т.е. при започване на HAART те са с ниво на CD4 $< 200 \text{ c/mm}^3$, починалите 5,9 % са починали от AIDS -свързани заболявания; в средата на наблюдавания период това съотношение е 74,2 % “късно регистрирани” с починали от AIDS -свързани заболявания 5,3 % и в края на периода - “късно регистрирани” 50,0 %, починали от AIDS -свързани заболявания 2,1%, **Таблица 33:**

Таблица 33: Дял на починалите пациенти по години от процента на пациентите с CD 4 < 200 клетки/μl

Година;	Брой и % пациенти със CD4+T –лимфоцити < 200 клетки/μl	% починали пациенти
1999	68 (99,05%)	5,9
2004	208 (74,2%)	5,3
2009	482 (50,0%)	2,1

В проучването ни тенденцията за намаляване на смъртността от AIDS – определящи заболявания с увеличението броя на пациентите на терапия е явна. От друга страна резултатите ни също потвърждават данните от световните проучвания за все още високото ниво на късно започващи HAART пациенти, като причина за стационарирането на смъртността, както се вижда от Таблица 32(Глава резултати), процентът на починалите започва отново да нараства след 2009 г.

5.7. Анализ на преживяемостта.

Проследяване влиянието на двата основни фактора – ниво на VL и CD4+T -лимфоцити върху преживяемостта.

При изследване на динамиката в „отклоненията от нормата” се установява, че влиянието на нивото на VL не е значимо за крайния крайния изход на заболяването, което се вижда от изчисленията в Табл.34 и фигура 16, докато нивото на CD4+T -лимфоцитите е фактор влияещ върху преживяемостта, Табл.35 и фигура 17.(Глава резултати).

При анализа на динамиката на **средните стойности** на вирусния товар и CD4- клетките обаче установяваме, че и двата фактора определено влияят върху преживяемостта. (Табл.36).

При анализа по Kaplan-Meier, **Графика 9**, се установява, че факторът резистентност няма непосредствено влияние върху преживяемостта на пациентите. Обясняваме си го със съвременното извършване на тестването за резистентност и добре контролираната терапия в последствие. Докато факторът „придържане към терапията”, **Графика 10**, има решаващо значение за преживяемостта, така както броят на CD4+T -лимфоцитите и вирусният товар. Продължителността на живота на пациентите с HIV -инфекция в много индустриализирани страни се приближава до тази на общото население, благодарение на съвременно започнатата HAART (CD4 > 350клетки/ μ l). (*Porter 2008, Lodwick2010, vanSighe 2010, Obel 2011, Nakagawa 2012, Hogg 2012*). У нас тя може да бъде обобщена чрез **Графика 8** за кумулативните нива на преживяемост на общо ниво, резултат от приложен анализ на Kaplan-Meier. Установяваме че около 40 % от всички пациенти преживяват до около 8 000 пациенто-дни (> 21 г.).

Същевременно анализите показват съществуваща пропаст между някои групи пациенти и общото население, отнасяща се не само до ко-инфектираните с хепатит, злоупотребяващите с алкохол и наркозависимите пациенти, но и до ниските социално-икономически слоеве на населението и „късно регистрираните” се пациенти (*Lohse 2007, ART-CC 2008, Harrison2010*). По-често, границите между тези категории се припокриват.

У нас до 2012 г. броят на регистрираните пациенти е около 1600 лица. Броят на новорегистрираните през последните 3 години варира между 100 и 170. През 2009 г. 32 % от новорегистрираните са IVDUs, 14 % са диагностицирани с AIDS-определящи заболявания.

По данни на НПО, работещи по Програмата за превенция и контрол на ХИВ/ СПИН към 2010 г. те са установили 5364 IVDUs, 15 563, принадлежащи към ромската общност, 4633 проституиращи жени и мъже, 30364 деца и младежи в риск. Процентът на HIV-инфектираните сред тях далеч не ни е известен, но той ежегодно нараства. Това са хората, които ще представляват особено голям проблем по отношение на съвременното стартиране на HAART, регулярното проследяване и доброто придържане към терапията. Така че реално очертаващата се пропаст между различните категории пациенти е налице и у нас. Още повече, че 60 % от наблюдаваните от нас пациенти според данните от проучването ни, се намират в риск по отношение на преживяемостта през следващите 5 - 10 години.

ИЗВОДИ:

1. Високоактивната антиретровирусна терапия, провеждана у нас е съпоставима с общо приетите практики. Потвърждават се нейната ефективност и устойчивост. В края на изследвания период 60% от лекуваните пациенти достигат трайна вирусна супресия, като 28,9% от тях достигат прага на неоткриваемост на вирусния товар още през първата година. Делът на пациентите с устойчиво имунно възстановяване нараства с 12,2% за първите 4 години, а в края на периода достига 58,6%, при изходни 30,6%. Смъртността от СПИН-свързани заболявания намалява от 5,9% на 2,1% за десетгодишен период.
2. Изработеният модел за преживяемост определя продължителност на живота на пациентите над 21 години при 40% от тях.
3. Пациентите, започнали терапия с CD4+T клетки $>200/\mu\text{l}$ имат по-висока преживяемост и по-ниска заболяемост и смъртност.
4. Тези, които започват терапия с CD4+T клетки $<200/\mu\text{l}$ достигат нормалното им ниво едва в края на периода. Те са основната причина за персистиращата все още висока заболяемост и смъртност.
5. Приложението на медикаменти с доказана токсичност понижава придържането към терапията и влошава нейната ефективност.
6. Статистически значимо влияние върху ефективността на терапията имат следните фактори: начален брой на CD4+T клетките и нивото на вирусния товар, придържането към терапията, вирусната резистентност, възрастта на пациентите и ко-инфекциите с хепатитни вируси.
7. Нивото на вирусния товар има прогностично значение за ефективността от терапията, а броят на CD4+T клетките – за прогресията на HIV-инфекцията.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

КАКТО СЕ УБЕЖДАВАМЕ ОБСЛУЖВАНЕТО И ГРИЖИТЕ ЗА ПАЦИЕНТИТЕ С HIV/AIDS НЕ Е СКЪПО СТРУВАЩО „ УДОВОЛСТВИЕ”, АНГАЖИМЕНТ НА ОГРАНИЧЕН КРЪГ МЕДИЦИНСКИ СПЕЦИАЛИСТИ. ТО Е ОГРОМЕН ЗАЛОГ ЗА ЗДРАВЕТО НА ПОДРАСТВАЩИТЕ ПОКОЛЕНИЯ, ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВО ПРЕД ЦЯЛОТО НИ ОБЩЕСТВО, КОЕТО ПРЕДСТОИ ДА СЕ РАЗРАСТВА. В ТОЗИ СМИСЪЛ АНТИРЕТРОВИРУСНАТА ТЕРАПИЯ ИМА ОГРОМНО ПРЕВАНТИВНО ЗНАЧЕНИЕ.

ВНИМАНИЕТО И УСИЛИЯТА НИ ЗА НАПРЕД ТРЯБВА ДА БЪДАТ ФОКУСИРАНИ КЪМ ИЗПОЛЗВАНЕТО НА УДОБНИ ЗА ПРИЕМ ТЕРАПЕВТИЧНИ РАЖИМИ С МАЛКО ИЛИ ЛИПСВАЩИ НЕЖЕЛАНИ СТРАНИЧНИ ЕФЕКТИ, ВКЛЮЧВАЩИ СЪВРЕМЕННИ, КО-ФОРМУЛИРАНИ МЕДИКАМЕНТИ С ДОКАЗАН ВИСОК ПРАГ НА ВИРУСНА РЕЗИСТЕНТНОСТ; СТАРТИРАНЕ НА ТЕРАПИЯТА ПРИ ПАЦИЕНТИТЕ НАД 50 Г. ПРИ ПО-ВИСОК ПРАГ НА CD4+T ЛИМФОЦИТИЕ – НАД 350 c/ μ l ; ПРЕДРОДОВА ПРОФИЛАКТИКА НА БРЕМЕННИТЕ HIV-ИНФЕКТИРАНИ ЖЕНИ, АКТИВНО НАБЛЮДЕНИЕ И ЛЕЧЕНИЕ НА РОДЕНИТЕ ОТ ТЯХ ДЕЦА; РИСКОВИТЕ ТРАНСМИСИВНИ КАТЕГОРИИ – ИНЖЕКТИРАЩИТЕ ВЕНОЗНО НАРКОТИЧНИ ВЕЩЕСТВА И СВЪРЗАНИТЕ С ТАЗИ ПРАКТИКА КО-ИНФЕКЦИИ С ХЕПАТИТИ „С” И „В”, ИЗИСКВАЩИ ВКЛЮЧВАНЕ В СПЕЦИАЛИЗИРАНИ ПРОГРАМИ ЗА РЕХАБИЛИТАЦИЯ И ЛЕЧЕНИЕ, ПО-РАННО ЗАПОЧВАНЕ НА АРТ; ПРЕДСТАВИТЕЛИТЕ НА ДРУГИ УЯЗВИМИ ОБЩНОСТИ – РОМИ, ПРОСТИТУИРАЩИ, ДЕЦА И ЮНОШИ В РИСК.

БИБЛИОГРАФИЯ :

1. Данни за разпространението на ХИВ у нас към 25.11.2012 г. Министерство на здравеопазването.
2. Иван Диков, Никола Златков, HIV- инфекция и СПИН.2010; ISBN: 954-9666-27-1
3. Камен Сотиров Плочев, СПИН. 1997; ISBN 954-8627-29-9
4. Костадин Георгиев Костов, Антиретровирусна терапия (АРТ).2005; ISBN 954-91481-2-2
5. МЕТОДИЧЕСКО УКАЗАНИЕ за антиретровирусно лечение и мониторинг на възрастни лица с ХИВ-инфекция. Приложение към т. 1 на заповед № РД 09-508/16.08.2010 г.на Министъра на здравеопазването
6. НАЦИОНАЛНА ПРОГРАМА ЗА ПРЕВЕНЦИЯ И КОНТРОЛ НА ХИВ И СЕКСУАЛНО ПРЕДАВАНИ ИНФЕКЦИИ В РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ 2008 – 2015г.
7. Aiuti F, Mezzaroma I. Failure to reconstitute CD4+ T-cells despite suppression of HIV replication under HAART. AIDS Rev 2006; 8: 88-97.
8. Al-Dakkak I, Patel S, McCann E, Gadkari et al. The impact of specific HIV treatment-related adverse events on adherence to antiretroviral therapy: A systematic review and meta-analysis. AIDS Care. 2012 Aug 22. Epub ahead of print.
9. Alexander CS, Dong W, Chan K, Jahnke N, O'Shaughnessy MV, Mo T, Piaseczny MA, Montaner JS, Harrigan PR. HIV protease and reverse transcriptase variation and therapy outcome in antiretroviral-naive individuals from a large North American cohort. AIDS. 2001 Mar 30;15(5):601-7
10. Allers K, Hütter G, Hofmann J, et al. Evidence for the cure of HIV infection by CCR5 32/ 32 stem cell transplantation. Blood 2011, 117:2791-9.
11. Altice FL, Kamarulzaman A, Soriano VV, Schechter M, Friedland GH. Treatment of medical, psychiatric, and substance-use comorbidities in people infected with HIV who use drugs. Lancet. 2010;376:367-387. [Altice 2010]
12. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. Lancet 2008, 372:293-9.
13. Antiretroviral treatment for adults with HIV infections of the IAS-USA Panel. JAMA 2002; 288:222.

14. Archin N, Liberty A, Kashuba A, et al. Administration of Vorinostat Disrupts HIV-1 Latency in Patients on ART. Abstract 157LB, 19th CROI 2012, Seattle.
15. Archin NM, Cheema M, Parker D, et al. Antiretroviral intensification and valproic acid lack sustained effect on residual HIV-1 viremia or resting CD4+ cell infection. PLoS One 2010, 5:e9390.
16. Arponen S, Benito J, Lozano S, et al. More pronounced effect of integrase inhibitor raltegravir on proviral DNA reduction than other antiretroviral drugs in patients achieving undetectable viremia. Abstract 796, 15th CROI 2008, Boston.
17. Azzoni L, Foulkes A, Pappasavvas E, et al. Pegylated Interferon-alpha2A Monotherapy Induces durable Suppression of HIV-1 Replication and Decreased HIV DNA Integration following ART Interruption. Abstract 631, 19th CROI 2012, Seattle.
18. Bachand, F., Yao, X. J., Hrimech, M. et al.: Incorporation of Vpr into human immunodeficiency virus type 1 requires a direct interaction with p6 domain of the p55 Gag precursor. J. Biol. Chem., 1999, 274:9083-9091.
19. Backus LI et al. *Effects of hepatitis C virus coinfection on survival in veterans with HIV treated with highly active antiretroviral therapy.* J Acquir Immune Defic Syndr 33: 365-372, 2003;
20. Bangsberg DR, Hecht FM, Charlebois ED, Zolopa AR, Holodniy M, Sheiner L, Bamberger JD, Chesney MA, Moss A. Adherence to protease inhibitors, HIV-1 viral load, and development of drug resistance in an indigent population. AIDS. 2000 Mar 10;14(4):357-66.
21. Bangsberg, David R.^{ab}; Perry, Sharon^c; Charlebois, Edwin D.^a; Clark, Richard A.^c; Roberston, Marjorie^d; Zolopa, Andrew R.^e; Moss, Andrew^c. Non-adherence to highly active antiretroviral therapy predicts progression to AIDS. AIDS: 15 June 2001 - Volume 15 - Issue 9 - pp 1181-1183
22. Barre- Sinsoussi F. et al. – Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) – Science;220; 868-71 1983.
23. Baxter, John D.; Mayers, Douglas L.; Wentworth, Deborah N.; Neaton, James D.; Hoover, Marie L.; Winters, Mark A.; Mannheimer, Sharon B.; Thompson, Melanie A.; Abrams, Donald I.; Brizz, Barbara J.; Ioannidis, John P. A.; Merigan, Thomas C.; the CPCRA 046 Study Team for the Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA) A randomized study of antiretroviral management based on plasma genotypic antiretroviral resistance testing in patients failing therapy. AIDS. 14(9):F83-F93, June 16, 2000.

24. Beitzel B, Bushman F. Construction and analysis of cells lacking the HMGA gene family. *Nucleic Acids Res* 2003;31:5025-5032.
25. Berger EA, Doms RW, Fenyo EM, et al. A new classification for HIV-1. *Nature* 1998;391:240.
26. Berger EA, Murphy PM, Farber JM. Chemokine receptors as HIV-1 coreceptors: roles in viral entry, tropism, and disease. *Annu Rev Immunol* 1999;17:657-700.
27. Berk DR, Falkovitz-Halpern MS, Hill DW, Albin C, Arrieta A, Bork JM, Cohan D, Nilson B, Petru A, Ruiz J, Weintrub PS, Wenman W, Maldonado YA. Temporal trends in early clinical manifestations of perinatal HIV infection in a population-based cohort. *JAMA*. 2005 May 11;293(18):2221-31.
28. Besson GJ, McMahon D, Maldarelli F, Mellors JW. Short-course raltegravir intensification does not increase 2 long terminal repeat episomal HIV-1 DNA in patients on effective antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2015;4: 451-3.
29. BHIVA guidelines for the treatment of HIV-1 positive adults with antiretroviral therapy 2012. HIV and viral hepatitis co-infection. Recommendations.
30. Blower SM, Aschenbach AN, Gershengorn HB, Kahn JO. Predicting the unpredictable: Transmission of drug-resistant HIV. *Nature Medicine* 2001;9(7):1016-20.
31. Bouyac-Bertoia M, Dvorin JD, Fouchier RA, Jenkins Y, Meyer BE, Wu LI, Emerman M, Malim MH: HIV-1 infection requires a functional integrase NLS. *Mol Cell* 2001, 7:1025-1035.
32. Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, Reiss P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. *Lancet* 1999;354:1112-5.
33. Brodt HR, Kamps BS, Gute P, et al. Changing incidence of AIDS-defining illnesses in the era of antiretroviral combination therapy. *AIDS* 1997, 11:1731-8.
34. Brown PO, Bowerman B, Varmus HE, et al. Retroviral integration: structure of the initial covalent product and its precursor, and a role for the viral IN protein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989;86:2525-2529.
35. Brumme ZL, Gondrich J, Mayer HB, et al. Molecular and clinical epidemiology of CXCR4-using HIV-1 in a large population of antiretroviral-naive individuals. *J Infect Dis* 2005; 192:466-474.
36. Brun-Vezinet F, Race E, Descamps D, et al. *Difference between genotype and phenotype in the Narval trial. ANRS 088. Antivir Ther* 2000;5 (Suppl 3):78. 47.

37. Buchacz K, Patel P, Taylor M, et al. Syphilis increases HIV viral load and decreases CD4 cell counts in HIV-infected patients with new syphilis infections. *AIDS* 2004, 18:2075-2079.
38. Buckman JS, Bosche WJ, Gorelick RJ. Human immunodeficiency virus type 1 nucleocapsid zn(2+) fingers are required for efficient reverse transcription, initial integration processes, and protection of newly synthesized viral DNA. *J Virol* 2003;77:1469-1480.
39. Bukrinskaya A, Brichacek B, Mann A, Stevenson M. Establishment of a functional human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) reverse transcription complex involves the cytoskeleton. *J Exp Med.* 1998 Dec 7;188(11):2113-25.
40. Bukrinsky MI, Haggerty S, Dempsey MP, Sharova N, Adzhubel A, Spitz L, Lewis P, Goldfarb D, Emerman M, Stevenson M. A nuclear localization signal within HIV-1 matrix protein that governs infection of non-dividing cells. *Nature.* 1993 Oct 14;365(6447):666-9.
41. Bukrinsky MI, Sharova N, Dempsey MP, Stanwick TL, Bukrinskaya AG, Haggerty S, Stevenson M: Active nuclear import of human immunodeficiency virus type 1 preintegration complexes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992, 89:6580-6584.
42. Busschots K, Vercammen J, Emiliani S, et al. The interaction of LEDGF/p75 with integrase is lentivirus-specific and promotes DNA binding. *J Biol Chem* 2005;280:17841-17847.
43. Buzón MJ, Massanella M, Llibre JM, et al. HIV-1 replication and immune dynamics are affected by raltegravir intensification of HAART-suppressed subjects. *Nat Med* 2010 Mar 14.6.4.
44. Byakwaga H, Kelly M, Purcell DF, et al. Intensification of antiretroviral therapy with raltegravir or addition of hyperimmune bovine colostrum in HIV-infected patients with suboptimal CD4+ t-cell response: a randomized controlled trial. *J Infect Dis* 2011, 204:1532-40.
45. C.Hoffman, Combining drug classes: Advantages and Disadvantages, tabl.6.3,HIV 2012/2013, 174.www.hivbook.com
46. C.Hoffman, Goals and Principles of Therapy, 137. HIV 2012/201 174.www.hivbook.com
47. Call SA, Saag MS, Westfall AO, Raper JL, Pham SV, Tolson JM, Hellmann NS, Cloud GA, Johnson VA. Phenotypic drug susceptibility testing predicts long-term virologic suppression better than treatment history in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis.* 2001;183:401-408

48. Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S, et al. Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. The Advanced HIV Disease Ritonavir Study Group. *Lancet* 1998, 351:543-9.
49. Carr A and Amin J. Efficacy and tolerability of initial antiretroviral therapy: a systematic review. *AIDS* 2009,23:343-353.
50. Carrington M, Nelson GW, Martin MP, et al. HLA and HIV-1: heterozygote advantage and b*35-Cw*04 disadvantage. *Science*. 1999;283:1748-1752. [Carrington 1999]
51. Cartier C, Sivard P, Tranchat C, Decimo D, Desgranges C, Boyer V. Identification of three major phosphorylation sites within HIV-1 capsid. Role of phosphorylation during the early steps of infection. *J Biol Chem*. 1999 Jul 2;274(27):19434-40.
52. Catrina Mugglin¹, Janne Estill¹, Gilles Wandeler^{1,2}, Nicole Bender¹, Matthias Egger^{1,3}, Thomas Gsponer¹, Olivia Keiser¹ for IeDEA Southern Africa Loss to programme between HIV diagnosis and initiation of antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa: systematic review and meta-analysis *Tropical Medicine and International Health* doi:10.1111/j.1365-3156.2012.03089.x
53. CDC – Classification system for human T-lymphotropic virus type IV / Lymphadenopathy associated virus infection- *M.M.W.R.* 35:334-9 1986;
54. Chan DC, Kim PS. HIV entry and its inhibition. *Cell*. 1998 May 29;93(5):681-4.
55. Charpentier C, Landman R, Laouenan C, et al. Virological Outcome of Patients Displaying persistent Low-level Viremia Comprised between 20 and 50 Copies/mL. Abstract 349, 19th CROI 2012, Seattle
56. Chege D, Kovacs C, la Porte C, et al. Effect of raltegravir intensification on HIV proviral DNA in the blood and gut. *AIDS* 2012, 26:167-74.
57. Chen H, Engelman A. The barrier-to-autointegration protein is a host factor for HIV type 1 integration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:15270-15274.
58. Chêne G, Sterne JA, May M, Costagliola D, Ledergerber B, Phillips AN, Dabis F, Lundgren J, D'Arminio Monforte A, de Wolf F, Hogg R, Reiss P, Justice A, Leport C, Staszewski S, Gill J, Fatkenheuer G, Egger ME; Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Prognostic importance of initial response in HIV-1 infected patients starting potent antiretroviral therapy: analysis of prospective studies. *Lancet*. 2003 Aug 30;362(9385):679-86.
59. Christian Hoffmann, Jürgen K. Rockstroh, *HIV* 2012/2013, www.hivlbook.com

60. Cicconi P, Cozzi-Lepri A, Castagna A, et al. Insights into reasons for discontinuation according to year of starting first regimen of highly antiretroviral therapy in a cohort of antiretroviral-naïve patients. *HIV Medicine* 2010,11:104-113.
61. Cillo A, Krishnan A, Mitsuyasu R, et al. Plasma Viremia and Cellular HIV-1 DNA Persist despite Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for AIDS-related Lymphoma. abstract 154, 19th CROI 2012, Seattle. *Clin Infect Dis*. 2001 Aug 1;33(3):386-92. Epub 2001 Jun 21
62. Coakley E, Benhamida J, Chappey C, et al. An evaluation of tropism profiles and other characteristics among 3988 individuals screened from A4001026, A4001027 (MOTIVATE 1) and A4001028 (MOTIVATE 2) studies for maraviroc. Abstract 8, 2nd Int Worksh Targ HIV entry 2006, Boston, MA.
63. Coffin J. et al. – When to call the AIDS – *Nature* 321-10 1986;
64. Coffin, Y. M., Hughes, S.H., Varmus, H.E.: *Retroviruses*, 1997, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.
65. Cohen CJ, Hunt S, Sension M et al. A randomized trial assessing the impact of phenotypic resistance testing on antiretroviral therapy. *AIDS* 2002; 16:579-88.
66. Concorde: MRC/ANRS randomised double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. *Lancet* 1994, 343:871-81.
67. D'Arminio Monforte A, Lepri AC, Rezza G, et al. Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy regimen in a cohort of antiretroviral naïve patients. *AIDS* 2000; 14:499-507.
68. d'Arminio Monforte A, Sabin CA, Phillips A, et al. The changing incidence of AIDS events in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Arch Intern Med* 2005, 165:416-23.
69. Daar ES, Tierney C, Fischl MA, Sax PE, Mollan K, Budhathoki C, Godfrey C, Jahed NC, Myers L, Katzenstein D, Farajallah A, Rooney JF, Pappa KA, Woodward WC, Patterson K, Bolivar H, Benson CA, Collier AC; Atazanavir plus ritonavir or efavirenz as part of a 3-drug regimen for initial treatment of HIV-1. AIDS Clinical Trials Group Study A5202 Team. *Ann Intern Med*. 2011 Apr 5;154(7):445-56. doi: 10.1059/0003-4819-154-7-201104050-00316. Epub 2011 Feb 14.
70. Daniel R. Kuritzkies, MD Associate Professor of Medicine and Microbiology University of Colorado Health Sciences Center Co-Director, Colorado AIDS Clinical Trials Unit Laboratory tests for monitoring HIV-1 infection – Copyright 2001 by HIV and Hepatitis.com.

71. Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV drugs (D:A:D) Study Group, Smith C. Factors associated with specific causes of death amongst HIV-positive individuals in the D:A:D Study. *AIDS* 2010, 24:1537-48.
72. De Laugerre C, Charreau I, Braun J. No evolution of HIV-1 total DNA and 2-LTR circles after 48 weeks of raltegravir- containing therapy in patients with controlled viremia: a sub-study of the randomized EASIER-ANRS 138 Trial. Abstract 281, 17th CROI 2010, San Francisco.
73. Deeks SG, Barbour JD, Grant RM, Martin JN. Duration and predictors of CD4 T-cell gains in patients who continue combination therapy despite detectable plasma viremia. *AIDS*. 2002 Jan 25;16(2):201-7.
74. DeGruttola V, Dix L, D'Aquila R, et al. The relation between baseline HIV drug resistance and response to antiretroviral therapy: re-analysis of retrospective and prospective studies using a standardized data analysis plan. *Antiviral Therapy*. 2000;5:41-8.
75. DeJesus E, Herrera G, Teofilo E, et al. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naive HIV-infected adults. *Clin Infect Dis* 2004;39:1038-46.
76. Delaugerre C, Flandre P, Marcelin AG, et al. National survey of the prevalence and conditions of selection of HIV-1 reverse transcriptase K70E mutation. *J Med Virol* 2008, 80:762-765.
77. Delta: a randomised double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. *Lancet* 1996, 348: 283-91.
78. Demarest, J., Adkison, K., Sparks, S., et al., 2004. Single and multiple dose escalation study to investigate the safety, pharmacokinetics, and receptor binding of GW873140, a novel CCR5 receptor antagonist in healthy subjects. In: *Proceedings of the 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. Abstract 139
79. Demeter LM, Hughes MD, Coombs RW, et al. Predictors of virologic and clinical outcomes in HIV-1-infected patients receiving concurrent treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine. *Ann Intern Med* 2001; 135: 954-64.
80. Deng H, Liu R, Ellmeier W, et al. Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1. *Nature* 1996;381:661-666.
81. DHHS ART, Considerations for Antiretroviral Use in Patients with Coinfections
82. DHHS ART, HIV/Hepatitis C Virus (HCV) Coinfection (Last updated March 27, 2012; last reviewed March 27,

83. DHHS: Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents, march 2002. <http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines>; *Ann Intern Med* 2002;137:381
84. Di Mascio M, Markowitz M, Louie M, et al. Dynamics of intermittent viremia during highly active antiretroviral therapy in patients who initiate therapy during chronic versus acute and early HIV type 1 infection. *J Virol* 2004;78:10566-73.
85. Di Mascio M, Markowitz M, Louie M, et al. Viral blip dynamics during highly active antiretroviral therapy. *J Virol* 2003; 77:12165-72.
86. Dinoso JB, Kim SY, Wiegand AM, et al. Treatment intensification does not reduce residual hiv-1 viremia in patients on highly active antiretroviral therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009, 106:9403-8
87. Drake JW. Rates of spontaneous mutation among RNA viruses. *PNAS* 1993; 90:4171-4175.
88. Duong M, Piroth L, Peytavin G, Forte F, Kohli E, Grappin M, Buisson M, Chavanet P, Portier H. Value of patient self-report and plasma human immunodeficiency virus protease inhibitor level as markers of adherence to antiretroviral therapy: relationship to virologic response. *Clin Infect Dis*. 2001 Aug 1;33(3):386-92. Epub 2001 Jun 21
89. EACS Guidelines, Version 6.1- November 2012. Recommendations for initiation of ART in HIV-positive persons without prior ART exposure.
90. EACS: Guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults in Europe, october 2011. <http://www.eacs.eu>
91. Eastburn A, Scherzer R, Zolopa AR, et al. Association of low level viremia with inflammation and mortality in HIV-infected adults. *PLoS One* 2011, 6:e26320.
92. Easterbrook PJ, Ives N, Waters A, et al. The natural history and clinical significance of intermittent viraemia in patients with initial viral suppression to < 400 copies/ml. *AIDS* 2002; 16:1521-7.
93. Eastman PS, Boyer E, Mole L, Kolber J, Urdea M, Holodniy M. Nonisotopic hybridization assay for determination of relative amounts of genotypic human immunodeficiency virus type 1 zidovudine resistance. *J Clin Microbiol*. 1995;33:2777-80.
94. Edelstein LC, Micheva-Viteva S, Phelan BD, Dougherty JP. Short communication: activation of latent HIV type 1 gene expression by suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA), an HDAC inhibitor approved for use to treat cutaneous T cell lymphoma. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2009, 25:883-7.

95. Egger M, May M, Chêne G, Phillips AN, Ledergerber B, Dabis F, Costagliola D, D'Arminio Monforte A, de Wolf F, Reiss P, Lundgren JD, Justice AC, Staszewski S, Leport C, Hogg RS, Sabin CA, Gill MJ, Salzberger B, Sterne JA; ART Cohort Collaboration. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet*. 2002 Jul 13;360(9327):119-29.
96. Emiliani S, Mousnier A, Busschots K, et al. Integrase mutants defective for interaction with LEDGF/p75 are impaired in chromosome tethering and HIV-1 replication. *J Biol Chem* 2005;280:25517-25523.
97. Enquist, L. W., Krug, R. M., Racaniello, V. R. et al.: *Molecular Biology, Pathogenesis and control*. American Society of Microbiology, 1999
98. Eric Sandström¹, Ingrid Uhnö, Jane Ahlqvist-rastad³, Göran Bratt¹, Torsten Berglund⁴, Magnus Gisslén⁵, Stefan Lindbäck⁶, Linda Morfeldt, Lars Ståhle⁸ and Anders Sönnernborg Antiretroviral Treatment of Human Immunodeficiency Virus Infection: Swedish Recommendations. *Scand J Infect Dis* 2003;35, №3:155-167.
99. Eron J Jr, Yeni P, Gathe J Jr, et al. The KLEAN study of fosamprenavir-ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2006;368:476-482. [Eron 2006]
100. Evering T, Mehandru S, Poles M, et al. The antiviral and immunological effects of intensification of suppressive ART with maraviroc, a CCR5 antagonist. Abstract 283, 17th CROI 2010, San Francisco.
101. Farber CM, Barath AA, Dieye T. The effects of immunization in HIV type 1 infection. *N Engl J Med* 1996, 335:817;discussion 818-9.
102. Feng Y, Broder CC, Kennedy PE, et al. HIV-1 entry cofactor: functional cDNA cloning of a seven-transmembrane, G protein-coupled receptor. *Science* 1996;272:872-877.
103. Finzi D, Blankson J, Siliciano JD, et al. Latent infection of CD4+ T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1, even in patients on effective combination therapy. *Nat Med* 1999, 5: 512-7.
104. Fischl MA, Parker CB, Pettinelli C, et al. A randomized controlled trial of a reduced daily dose of zidovudine in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1990; 323:1009-14.

105. Florence E, Lundgren J, Dreezen C, et al. Factors associated with a reduced CD4 lymphocyte count response to HAART despite full viral suppression in the EuroSIDA study. *HIV Med* 2003;4:255-62.
106. Franke EK, Yuan HE, Luban J. Specific incorporation of cyclophilin A into HIV-1 virions. *Nature*. 1994 Nov 24;372(6504):359-62.
107. Fujiwara T, Mizuuchi K. Retroviral DNA integration: structure of an integration intermediate. *Cell* 1988;54:497-504.
108. Furtado MR, Callaway DS, Phair JP, et al. Persistence of HIV-1 transcription in peripheral-blood mononuclear cells in patients receiving potent antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1999, 340:1614-22.
109. Gallay P, Hope T, Chin D, Trono D. HIV-1 infection of nondividing cells through the recognition of integrase by the importin/karyopherin pathway. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997 Sep 2;94(18):9825-30.
110. Gallo R.C. et al. – Classification system for human T-lymphotropic virus type III/Lymphadenopathy-associated virus infection – *MMWR*, may 23, Vol. 35, No. 20, pp. 334-339 1986;
111. Gandhi RT, Bosch RJ, Aga E, et al. No evidence for decay of the latent reservoir in HIV-1-infected patients receiving intensive enfuvirtide-containing antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2010, 201:293-6.
112. Gandhi RT, Coombs RW, Chan ES, et al. No Effect of Raltegravir Intensification on Viral replication Markers in the Blood of HIV-1-Infected Patients Receiving Antiretroviral Therapy. *J AIDS* 2012, 59:229-235
113. Gao K, Gorelick RJ, Johnson DG, et al. Cofactors for human immunodeficiency virus type 1 cDNA integration in vitro. *J Virol* 2003;77:1598-1603.
114. García F, de Lazzari E, Plana M, Castro P, Mestre G, Nomdedeu M, Fumero E, Martínez E, Mallolas J, Blanco JL, Miró JM, Pumarola T, Gallart T, Gatell JM. Long-term CD4+ T-cell response to highly active antiretroviral therapy according to baseline CD4+ T-cell count. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004 Jun 1;36(2):702-13.
115. Gazzard BG, BHIVA Treatment Guidelines Writing Group. British HIV Association Guidelines for the treatment of HIV-1-infected adults with antiretroviral therapy 2008. *HIV Med*. 2008;9:563-608. [Gazzard 2008]

116. Ge, H., Si, Y. and Roeder, R. G. (1998a). Isolation of cDNAs encoding novel transcription coactivators p52 and p75 reveals an alternate regulatory mechanism of transcriptional activation. *EMBO J.*17, 6723-6729.
117. Ge, H., Si, Y. and Wolffe, A. P. (1998b). A novel transcriptional coactivator, p52, functionally interacts with the essential splicing factor ASF/SF2. *Mol. Cell*2, 751-759.
118. Ghani AC et al. VIRAL REPLICATION UNDER COMBINATION ANTIRETROVIRAL THERAPY: A COMPARISON OF FOUR DIFFERENT REGIMENS. *J Acquir Immune defic syndr* 2002;30:167]
119. Gilson RJ, Man SL, Copas A, et al. Discordant responses on starting highly active antiretroviral therapy: suboptimal CD4 increases despite early viral suppression in the UK Collaborative HIV cohort (UK CHIC) Study. *HIV Med* 2010, 11:152-60.
120. Global HIV/AIDS response. Progress Report 2011. WHO, UNICEF, UNAIDS.
121. Goetz MB, Boscardin WJ, Wiley D, Alkasspooles S. Decreased recovery of CD4 lymphocytes in older HIV-infected patients beginning HAART. *AIDS* 2001, 15:1576-9.
122. Goletti D, Weissman D, Jackson RW, et al. Effect of *Mycobacterium tuberculosis* on HIV replication. Role of immune activation. *J Immunol* 1996, 157:1271-8.
123. Grabar S, Kousignian I, Sobel A, et al. Immunologic and clinical responses to highly active antiretroviral therapy over 50 years of age. Results from the French Hospital Database on HIV. *AIDS* 2004, 18:2029-2038.
124. Grabar S, Le Moing V, Goujard C, et al. Clinical outcome of patients with HIV-1 infection according to immunologic and virologic response after 6 months of HAART. *Ann Intern Med* 2000, 133: 401-10.
125. Graham N, Peeters F, Verbiest W, Harrigan R, Larder B. The virtual phenotype is an independent predictor of clinical response [abstract 524]. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 4-8, 2001, Chicago, IL. 2001.
126. Grant RM, Hecht FM, Warmerdam M, Liu L, Liegler T, Petropoulos CJ, Hellmann NS, Chesney M, Busch MP, Kahn JO. Time trends in primary HIV-1 drug resistance among recently infected persons. *JAMA*. 2002 Jul 10;288(2):181-8.
127. Gras L, van Sighem A, Smit C, Stichting; HIV Monitoring, Amsterdam, Annual Report, 2009.

128. Greub G, Lederberger B, Battegay M, et al. Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus co-infection: the Swiss HIV Cohort Study. *Lancet* 2000; 356: 1800-1805
129. Grigorov. B., Muriaux, D., Argirova, R., Darlix, J. L.: New Insights into HIV-1 Replication. *Biotechnol. & Biotech. Eq.*, 2005, 19(1):3-15
130. Gross R, Bilker WB, Friedman HM, Strom BL. Effect of adherence to newly initiated antiretroviral therapy on plasma viral load. *AIDS*. 2001 Nov 9;15(16):2109-17.
131. Gunthard HF, Wong JK, Ignacio CC, et al. Human immunodeficiency virus replication and genotypic resistance in blood and lymph nodes after a year of potent antiretroviral therapy. *J Virol* 1998, 72:24228.
132. Gupta R, Hill A, Sawyer AW, Pillay D. Emergence of drug resistance in HIV type 1-infected patients after receipt of first-line highly active antiretroviral therapy: a systematic review of clinical trials. *Clin Infect Dis* 2008, 47:712-22.
133. Haas D. Human genetic variability and HIV treatment response. *Current HIV/AIDS Reports* 2006, 3:53-58.
134. Haffar OK, Popov S, Dubrovsky L, Agostini I, Tang H, Pushkarsky T, Nadler SG, Bukrinsky M: Two nuclear localization signals in the HIV-1 matrix protein regulate nuclear import of the HIV-1 pre-integration complex. *J Mol Biol* 2000, 299:359-368.
135. Hammer SM, Katzenstein DA, Hughes MD et al. A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1996,335:1081-90.
136. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus didanosine in persons with HIV infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. ACTG 320 Study Team. *N Engl J Med* 1997, 337:725-33.
137. Harrigan PR, Hertogs K, Larder B. Worldwide variation in antiretroviral phenotypic susceptibility in untreated individuals [abstract 455]. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 4-8, 2001, Chicago, IL. 2001.
138. Harrington M, Carpenter CC. Hit HIV-1 hard, but only when necessary. *Lancet* 2000, 355:2147
139. Harris, R. S., Petersen-Mahrt, S.K., Neuberger, M. S.: RNA Editing Enzyme APOBEC3G and some of its Homologs can act as DNA mutators. *Moll. Cell*, 2002, 10:1247-1253

140. Harrison et al. Life Expectancy After HIV Diagnosis Based on National HIV Surveillance Data From 25 States, United States J Acquir Immune Defic Syndr _ Volume 53, Number 1, January 1, 2010
141. Hatano H, Hayes TL, Dahl V, et al. A randomized, controlled trial of raltegravir intensification in antiretroviral treated, HIV-infected patients with a suboptimal CD4+ T cell response. J Infect dis 2011, 203:960-8.150 ART
142. Haubrich RH, Riddler SA, Ribaud H, et al. Initial viral decay to assess the relative antiretroviral potency of protease inhibitor-sparing, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing, and nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing regimens for first-line therapy of HIV infection. AIDS 2011, 25:2269-78.
143. Havlir D V, Richman D D. Viral dynamics of HIV: implication for drug development and therapeutic strategies. Ann Intern Med. 1996;124:984–994. [PubMed]
144. Havlir DV, Bassett R, Levitan D, et al. Prevalence and predictive value of intermittent viremia with combination HIV therapy. JAMA 2001, 286:171-9.
145. Hendel H, Caillat-Zucman S, Lebuane H, et al. New class I and II HLA alleles strongly associated with opposite patterns of progression to AIDS. J Immunol. 1999;162:6942-6946. [Hendel 1999]
146. Herrmann CH, Rice AP. Lentivirus Tat proteins specifically associate with a cellular protein kinase, TAK, that hyperphosphorylates the carboxyl-terminal domain of the large subunit of RNA polymerase II: candidate for a Tat cofactor. J Virol 1995;69:1612-1620.
147. Hicks PL, Mulvey KP, Chander G, et al. The impact of illicit drug use and substance abuse treatment on adherence to HAART. AIDS Care. 2007;19:1134-1140. [Hicks 2007]
148. Hinkin CH, Hardy DJ, Mason KI, et al. Medication adherence in HIV-infected adults: effect of patient age, cognitive status, and substance abuse. AIDS. 2004;18:S19-S25. [Hinkin 2004]
149. Hirsch MS, Brun-Vézinet F, D'Aquila RT, et al. Antiretroviral drug resistance testing in adult HIV-1 infection: recommendations of an International AIDS Society-USA Panel. JAMA. 2000;283:2417-26.
150. HIV/Hepatitis B Virus (HBV) Coinfection (Last updated January 10, 2011; last reviewed 2012)
151. HIV-1-infected patients receiving concurrent treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine. Ann Intern Med 2001; 135:954-64.

152. Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, Chen W, Leonard JM, Markowitz M. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 1995, 373:123-6.
153. Ho DD. Time to hit HIV, early and hard. *N Engl J Med* 1995, 333:450-1.
154. Hoffmann,C.,Rockstroh,J.,Kamps,B.S.:HIVMedicine 2005, <http://www.hivmedicine.com>
Flying publisher
155. Hogg R, Samji H, Cescon A, et al. Temporal Changes in Life Expectancy of HIV+ Individuals: North America. Abstract 137, 19th CROI 2012, Seattle.
156. Hughes MD, Johnson VA, Hirsch MS, et al. Monitoring plasma HIV-1 RNA levels in addition to CD4+ lymphocyte count improves assessment of antiretroviral therapeutic response. ACTG 241 Protocol Virology Substudy Team. *Ann Intern Med* 1997; 126: 929-38.
157. Hunt P, Shulman N, Hayes T, et al. Immunomodulatory effects of MVC intensification in HIV-infected individuals with incomplete CD4+ T cell recovery during suppressive ART. Abstract 153LB, 18th CROI 2011, Boston.
158. Hunt PW, Harrigan PR, Huang W, et al. Prevalence of CXCR4 tropism among antiretroviral-treated HIV-1-infected patients with detectable viremia. *J Infect Dis* 2006;194:926-930.
159. Hütter G, Nowak D, Mossner M, et al. Long-term control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2009, 360:692-8.
160. Huttner AC, Kaufmann GR, Battegay M, Weber R, Opravil M. Treatment initiation with zidovudine-containing potent antiretroviral therapy impairs CD4 cell count recovery but not clinical efficacy. *AIDS* 2007;21:939-46.
161. Iwaylo Elenkov^{1†}, Maria Nikolova^{2*†}, Ivanka Radeva¹, Margarita Yankova¹ and Nina Yancheva, Immunological effect of ten-year c-ART in treatment-naive and pre-treated HIV-1 patients in Bulgaria. *Retrovirology* 2012, 9(Suppl 1):P12
162. J Mellors and others. Low-frequency NNRTI-resistant Variants Contribute to Failure of Efavirenz-containing Regimens. Abstract 39 (oral). Program and Abstracts of the 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (11thCROI). February 8-11, 2004. San Francisco, CA.
163. John G. Bartlett, Joel E. Gallant, Medical Management of HIV infection 2004.
164. Joly V, Fagard C, Descamps D, et al. Intensification of HAART through the addition of enfuvirtide in naive HIVinfected patients with severe immunosuppression does not improve immunological response: results of a prospective randomised multicenter trial. Abstract 282, 17th CROI 2010, San Francisco.

165. Jones LE, Perelson AS. Transient viremia, plasma viral load, and reservoir replenishment in HIV-infected patients on antiretroviral therapy. *J AIDS* 2007;45:483-93.
166. Jordan A, Bisgrove D, Verdin E: HIV reproducibly establishes a latent infection after acute infection of T cells in vitro. *EMBO J* 2003, 22:1868-1877.
167. Julia H. Arnsten MD, MPH*, A. Demas PhD, Richard W. Grant MD, Marc N. Gourevitch MD, MPH, Homayoon Farzadegan PhD, Andrea A. Howard MD, Ellie E. Schoenbaum MD. Impact of Active Drug Use on Antiretroviral Therapy Adherence and Viral Suppression in HIV-infected Drug Users. *Journal of General Internal Medicine* Volume 17, Issue 5, pages 377–381, May 2002
168. Justin Stebbing, Laura Waters, Sundhiya Mandalia, Mark Bower, Mark Nelson, and Brian Gazzard. Hepatitis C Virus Infection in HIV Type 1—Infected Individuals Does Not Accelerate a Decrease in the CD4⁺ Cell Count but Does Increase the Likelihood of AIDS-Defining Events. *Clin Infect Dis.* (2005) 41 (6): 906-911.
169. Kalpana GV, Marmon S, Wang W, et al. Binding and stimulation of HIV-1 integrase by a human homolog of yeast transcription factor SNF5 . *Science* 1994;266:2002.
170. Kao, S., Miyagi, E., Khan, M. A. et al. : Production of infectious human immunodeficiency virus type 1 does not require depletion of APOBEC3G from virus – producing cells. *Retrovirology*, 2004, 1:27
171. Karageorgos L, Li P, Burrell C. Characterization of HIV replication complexes early after cell-to-cell infection. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 1993 Sep;9(9):817-23.
172. Katzenstein DA, Hammer S, Hughs MD, Gundacker H, Jackson JB, Fiscus S, Rasheed S, Elbeik t, Reichman R, Japour A, Merigan TC, and Hirsch MS, For the AIDS Clinical Trials Group study 175 Virology Study Team. *N Engl J Med* 1996; 335:1091-1098.
173. Kaufmann D, Pantaleo G, Sudre P, Telenti A. CD4-cell count in HIV-1-infected individuals remaining viraemic with HAART. *Swiss HIV Cohort Study. Lancet* 1998, 351:723-4.
174. Kaufmann GR, Furrer H, Ledergerber B, et al. Characteristics, determinants, and clinical relevance of CD4 T cell recovery to <500 cells/microL in HIV type 1-infected individuals receiving potent antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2005;41:361-72.
175. Kaufmann GR, Perrin L, Pantaleo G, et al. CD4 T-lymphocyte recovery in individuals with advanced HIV-1 infection receiving potent antiretroviral therapy for 4 years: the Swiss HIV cohort Study. *Arch Intern Med* 2003; 163:2187-95.

176. Keet IP, Tang J, Klein MR, et al. Consistent associations of HLA class I and II and transporter gene products with progression of human immunodeficiency virus type 1 infection in homosexual men. *J Infect Dis*. 1999;180:299-309. [Keet 1999]
177. Kelley CF, Kitchen CM, Hunt PW, et al. Incomplete peripheral CD4+ cell count restoration in HIV-infected patients receiving long-term antiretroviral treatment. *Clin Infect Dis* 2009, 48:787-94.
178. Kempf D, Brun S, Rode R, et al. Identification of clinically relevant phenotypic and genotypic break-points for ABT-378/r in multiple PI-experienced, NNRTI-naive patients [abstract 89]. *Antiviral Therapy*. 2000;5 (suppl 3):70-1.
179. Kempf DJ, Rode RA, Xu Y, et al. The duration of viral suppression during protease inhibitor therapy for HIV-1infection is predicted by plasma HIV-1 RNA at the nadir. *AIDS* 1998, 12: F9-14.
180. Kirk O, Mocroft A, Katzenstein TL, et al. Changes in use of antiretroviral therapy in regions of Europe over time. EuroSIDA Study Group. *AIDS* 1998, 12: 2031-9.
181. Klein A, Vogel M, Schwarze-Zander C, Rockstroh J, Wasmuth JC. Why not below the limit of detection? An analysis of the Bonn Cohort. Abstract PE7.4/4, 12th EACS 2009, Cologne.
182. Klein MB, Lalonde RG, Suissa S. The impact of hepatitis C virus coinfection on HIV progression before and after highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 33:365-372.
183. Knipe, David M.; Howley, Peter M. *Fields Virology*, Fifth Edition, Vol. No. 1, 2007
184. Kofoed K, Gerstoft J, Mathiesen LR, Benfield T. Syphilis and human immunodeficiency virus (HIV)-1 coinfection: influence on CD4 T-cell count, HIV-1 viral load, and treatment response. *Sex Transm Dis* 2006;33:143-8.
185. Kolber MA, Gabr AH, De La Rosa A, et al. Genotypic analysis of plasma HIV-1 RNA after influenza vaccination of patients with previously undetectable viral loads. *AIDS* 2002, 16: 537-42.
186. Kolte L, Dreves AM, Ersboll AK, et al. Association between larger thymic size and higher thymic output in HIVinfected patients receiving HAART. *J Infect Dis* 2002, 185:1578-85.
187. Kristen Clements-Nolle, PhD, MPH, Rani Marx, PhD, MPH, Michael Pendo, MPH, Eileen Loughran, BA, Milton Estes, MD, and Mitchell Katz, MD. Highly Active Antiretroviral Therapy Use and HIV Transmission Risk Behaviors Among Individuals Who Are HIV Infected and Were Recently Released From Jail. *jama* 2002; 288:181.

188. Kulkosky J, Nunnari G, Otero M, et al. Intensification and stimulation therapy for HIV type 1 reservoirs in infected persons receiving virally suppressive HAART. *J Infect Dis* 2002, 186:1403-11.
189. Kuritzkes D, Sevin A, Young B, et al. Effect of zidovudine resistance mutations on virologic response to treatment with zidovudine/lamivudine/ritonavir: genotypic analysis of HIV-1 isolates from ACTG 315. *J Infect Dis*. 2000;181:491-7.
190. Kwong PD, Wyatt R, Robinson J, Sweet RW, Sodroski J, Hendrickson WA. Structure of an HIV gp120 envelope glycoprotein in complex with the CD4 receptor and a neutralizing human antibody. *Nature*. 1998 Jun 18; 393 (6686):648-59.
191. Lampe FC, Gatell JM, Staszewski S, et al. Changes over time in risk of initial virological failure of combination antiretroviral therapy: a multicohort analysis, 1996 to 2002. *Arch Intern Med* 2006; 166: 521-8.
192. Lanzafame M, Lattuada E, Vento S. Maraviroc and CD4+ cell count recovery in patients with virologic suppression and blunted CD4+ cell response. *AIDS* 2009, 23:869.
193. Larder BA, Kemp SD, Hertogs K. Quantitative prediction of HIV-1 phenotypic drug resistance from genotypes: the virtual phenotype (VirtualPhenotype) [abstract 63] . *Antiviral Therapy*. 2000;5 (suppl 3):49.
194. Le Moing V, Thiebaut R, Chene G, et al. Predictors of long-term increase in CD4(+) cell counts in HIV-infected patients receiving a protease inhibitor-containing antiretroviral regimen. *J Infect Dis* 2002, 185: 471-80.
195. Le Rouzic E, Mousnier A, Rustum C, Stutz F, Hallberg E, Dargemont C, Benichou S: Docking of HIV-1 Vpr to the nuclear envelope is mediated by the interaction with the nucleoporin hCG1. *J Biol Chem* 2002, 277:45091-45098.
196. Ledergerber B, Egger M, Erard V, et al. AIDS-related opportunistic illnesses occurring after initiation of potent antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study. *JAMA* 1999, 282: 2220-6.
197. Ledergerber B, Egger M, Opravil M. et al. Clinical progression and virological failure on HAART in HIV-1 patients: a prospective cohort study. *Lancet* 1999, 353: 863-8.
198. Ledergerber B, Furrer H, Rickenbach M, et al. Predictors and time trends of stably suppressed viral load among HIV-1 infected individuals on cART in the Swiss HIV Cohort Study (SHCS). abstract 507, 17th CROI 2010, San Francisco.

199. Ledergerber B, Lundgren JD, Walker AS, et al. Predictors of trend in CD4-positive T-cell count and mortality among HIV-1-infected individuals with virological failure to all three antiretroviral-drug classes. *Lancet* 2004, 364:51-62.
200. Lederman MM, McKinnis R, Kelleher D, et al. Cellular restoration in HIV infected persons treated with abacavir and a protease inhibitor: age inversely predicts naive CD4 cell count increase. *AIDS* 2000, 14: 2635-42.
201. Lee E, Peterson J, et al. Raltegravir treatment intensification does not alter cerebrospinal fluid HIV-1 infection or immunoactivation in subjects on suppressive therapy. *J Infect Dis* 2011, 204:1936-45.
202. Lehrman G, Hogue IB, Palmer S, et al. Depletion of latent HIV-1 infection in vivo: a proof-of-concept study. *Lancet* 2005, 366: 549-55.
203. Levy J.A. et al. – Isolation of lymphocytopathic retroviruses from San Francisco patients with AIDS – *Science* - 225 ; No 4664; 840-842 1984;
204. Lewden C, May T, Rosenthal E, et al. Changes in causes of death among adults infected by HIV between 2000 and 2005: The “Mortalité 2000 and 2005” surveys (ANRS EN19 and Mortavic). *J AIDS* 2008, 48:590-8.
205. Lewin SR, Rouzioux C. HIV cure and eradication: how will we get from the laboratory to effective clinical trials? *AIDS* 2011, 25:885-97.
206. Li L, Olvera JM, Yoder KE, et al. Role of the non-homologous DNA end joining pathway in the early steps of retroviral infection. *EMBO J* 2001;20:3272-3281.
207. Lindkvist A, Edén A, Norström MM, et al. Reduction of the HIV-1 reservoir in resting CD4+ T-lymphocytes by high dosage intravenous immunoglobulin treatment: a proof-of-concept study. *AIDS Res Ther* 2009, 6:15.
208. Little SJ, Routy JP, Daar ES, et al. Antiretroviral drug susceptibility and response to initial therapy among recently HIV-infected subjects in North America [abstract 756]. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 4-8, 2001, Chicago, IL. 2001. *N Engl J Med*. 2002 Aug 8;347(6):385-94
209. Llibre JM, Buzón MJ, Massanella M, et al. Treatment intensification with raltegravir in subjects with sustained HIV-1 viraemia suppression: a randomized 48-week study. *Antivir Ther* 2012, 17:355-64

210. Lodwick RK, Sabin CA, Porter K, et al. Death rates in HIV-positive antiretroviral-naive patients with CD4 count greater than 350 cells per microL in Europe and North America: a pooled cohort observational study. *Lancet* 2010;376:340-5.
211. Lohse N, Hansen AB, Pedersen G, et al. Survival of persons with and without HIV infection in denmark, 1995-2005. *Ann Intern Med* 2007; 146: 87-95.
212. Lohse N, Kronborg G, Gerstoft J, et al. Virological control during the first 6-18 months after initiating highly active antiretroviral therapy as a predictor for outcome in HIV-infected patients: a Danish, population-based, 6-year follow-up study. *Clin Infect Dis* 2006; 42:136-44.
213. Lok JJ, Bosch RJ, Benson CA, et al. Long-term increase in CD4+ T-cell counts during combination antiretroviral therapy for HIV-1 infection. *AIDS* 2010, 24:1867-76.
214. lower Gallo R.C. et al. – Frequent detection isolation at lymphopathic retroviruses (HTLV-III) from patinent with aids and at risk for AIDS – *Science* – 224-340 1984;
215. Lucas GM, Cheever LW, Chaisson RE, Moore RD. Detrimental effects of continued illicit drug use on the treatment of HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001;27:251-259. [Lucas 2001]
216. Luna MM, Llibre J, Larrousse M, et al. Immune activation markers during raltegravir intensification of a HAART regimen in subjects with persistent HIV-1 viral suppression. abstract 574, 16th CROI 2009 Montréal.
217. Lyles RH, Munoz A, Yamashita TE, et al. Natural history of HIV type 1 viremia after seroconversion and proximal to AIDS in a large cohort of homosexual men. *J Infect Dis* 2000, 181:872-880.
218. Macias J, Melguizo I, Fernandez-Rivera FJ, et al. Mortality due to liver failure and impact on survival of hepatitis virus infections in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 775–81. *Lancet* 2003;362:877
219. Maggiolo F, Callegaro A, Cologni G, et al. Ultrasensitive assessment of residual low-level HIV viremia in HAART-treated patients and risk of virological failure. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012 Apr 4. [Epub ahead of print]
220. Maggiolo F, Migliorino M, Pirali A. Duration of viral suppression in patients on stable therapy for HIV-1 infectionis predicted by plasma HIV RNA level after 1 month of treatment. *J AIDS* 2000, 25:36-43.
221. Maldarelli F, Palmer S, King MS, et al. ART suppresses plasma HIV-1 RNA to a stable set point predicted by pretherapyviremia. *PLoS Pathog* 2007, 3:e46.

222. Malim MH, Hauber J, Le SY, Maizel JV, Cullen BR: The HIV-1 rev trans-activator acts through a structured target sequence to activate nuclear export of unspliced viral mRNA. *Nature* 1989, 338:254-257.
223. Malone JL, Simms TE, Gray GC, et al. Sources of variability in repeated T-helper lymphocyte counts from HIV type 1-infected patients: total lymphocyte count fluctuations and diurnal cycle are important. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1990, 3:144-51.
224. Management Guidelines).^[DHHS Pediatric 2011]James B. McAuley, MD, MPH, Mariam Aziz, MD (More Info)Antiretroviral Therapy in HIV-Infected Infants.Last Reviewed: 5/2/12 (What's New)
225. Mancebo HS, Lee G, Flygare J, et al. P-TEFb kinase is required for HIV Tat transcriptional activation in vivo and in vitro. *Genes Dev* 1997;11:2633-2644.Markowitz M, Evering T, Caskey M, et al. A randomized open-label trial of 5-drug vs 3-drug standard PI-based cART initiated during acute and early HIV-1 infection: 48-week Results. abstract 148LB, 18th CROI 2011, Boston.
226. Marlene Smurzynski,¹Ann C. Collier,²Susan L. Koletar,³Ronald J. Bosch,¹Kunling Wu,¹Barbara Bastow,⁴ and Constance A. Benson⁵. AIDS Clinical Trials Group Longitudinal Linked Randomized Trials (ALLRT): Rationale, Design, and Baseline Characteristics.11th croi san francisco, feb 2004; abstract 39.
227. Martinez V, Marcelin AG, Morini JP, et al. HIV-1 intermittent viraemia in patients treated by non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based regimen. *AIDS* 2005;19:1065-1069.
228. Massanella M, Buzon M, Puig J, et al. Effect of RAL Intensification in HAART-suppressed Subjects without Proper CD4 T Cell Recovery. Abstract 545, 18th CROI 2011, Boston.
229. Matalon S, Palmer BE, Nold MF, et al. The Histone Deacetylase Inhibitor ITF2357 Decreases surface CXCR4 and CCR5 Expression on CD4+ T-Cells and Monocytes and is Superior to valproic Acid for Latent HIV-1 Expression in Vitro. *J AIDS* 2010 Mar 17.
230. May MT, Sterne JA, Costagliola D, et al. HIV treatment response and prognosis in Europe and north America in the first decade of highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis. *Lancet* 2006; 368: 451-8.
231. McMahon D, Jones J, Wiegand A, et al. Short-Course Raltegravir Intensification Does Not reduce Persistent Low-Level Viremia in Patients with HIV-1 Suppression during Receipt of combination Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis*. 2010 Feb 15.

232. McNeil AJ, Yap PL, Gore SM, Brettle RP, McColl M, Wyld R et al.: Association of HLA types A1-B8-DR3 and B27 with rapid and slow progression of HIV disease. *Q J Med* ,89 : 177-185.
233. Melby T, Despirito M, Demasi R, et al. HIV-1 Co-receptor tropism in triple-class-experienced patients: baseline correlates and relationship to enfuvirtide response. Abstract 223, 13th CROI 2006, Denver, Colorado, USA.
234. Mellors JW, Munoz AM, Giorgi JV, et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1997, 126:946-954.
235. Mexas A, Papasavvas E, Azzoni L, et al. Concurrent Measurements of Total and Integrated HIV dNA Provide Insight into the Mechanism of Reduced Reservoir Size in an Interferon-alpha followed by Structured Treatment Interruption Trial. Abstract 374, 19th CROI 2012, Seattle.
236. Migueles SA, Sabbaghian MS, Shupert WL, et al. HLA B*5701 is highly associated with restriction of virus replication in a subgroup of HIV-infected long term nonprogressors. *Proc natl acad Sci USA* 2000;97:2709-2714. [Migueles 2000]
237. Miller LG, Golin CE, Liu H, et al. No evidence of an association between transient HIV viremia (“Blips”) and lower adherence to the antiretroviral medication regimen. *J Infect Dis* 2004, 189:1487-96.
238. Miller MD, Farnet CM, Bushman FD: Human immunodeficiency virus type 1 preintegration complexes: studies of organization and composition. *J Virol* 1997, 71:5382-5390.
239. Mira JA, Macias J, Nogales C, et al. Transient rebounds of low-level viraemia among HIV-infected patients under HAART are not associated with virological or immunological failure. *antivir Ther* 2002, 7:251-6.
240. Mocroft A, Katlama C, Johnson AM, et al. AIDS across Europe, 1994-98: the EuroSIDA study. *lancet* 2000, 356:291-6.
241. Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, et al. Decline in the AIDS and death rates in the euroSIDA study: an observational study. *Lancet* 2003;362:22-9.
242. Mocroft A, Phillips AN, Gatell J, et al. Normalisation of CD4 counts in patients with HIV-1 infection and maximum virological suppression who are taking combination antiretroviral therapy: an observational cohort study. *Lancet* 2007;370:407-13.
243. Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, et al. Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for

- management of antiretroviral-naive HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. *Lancet*. 2008;372:646-655. [Molina 2008]
244. Moore DM, Hogg RS, Yip B, et al. Discordant immunologic and virologic responses to highly active antiretroviral therapy are associated with increased mortality and poor adherence to therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40: 288-93.
 245. Morlat P, Roussillon C, Hénard S, et al. Evolution of the Causes of Death among HIV+ Patients between 2000 and 2010: Results of the French National Survey “ANRS EN20 Mortalité 2010”. abstract 1130, 19th CROI 2012, Seattle.
 246. Moyle GJ, Wildfire A, Mandalia S, et al. Epidemiology and predictive factors for chemokine receptor use in HIV-1 infection. *J Inf Dis* 2005;191:866
 247. Murray JM, Emery S, Kelleher AD, et al. Antiretroviral therapy with the integrase inhibitor raltegravir alters decay kinetics of HIV, significantly reducing the second phase. *AIDS* 2007;21:2315-21.
 248. Mussini C, Manzardo M, Johnson VA, Monforte C, Uberti-Foppa A, Antinori ...Patients presenting with AIDS in the HAART era: a collaborative cohort analysis *AIDS* 22 (18), 2461-2469
 249. Nabel G, Baltimore D. An inducible transcription factor activates expression of human immunodeficiency virus in T cells. *Nature* 1987;326:711-713.
 250. Nakagawa F, Lodwick RK, Smith CJ, et al. Projected life expectancy of people with HIV according to timing of diagnosis. *AIDS* 2012, 26:335-43.
 251. Napolitano LA, Schmidt D, Gotway MB, et al. Growth hormone enhances thymic function in HIV-1-infected adults. *J Clin Invest* 2008;
 252. Napravnik S, Poole C, Thomas JC, Eron JJ Jr. Gender difference in HIV RNA levels: a meta-analysis of published studies. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002, 31:11-9.
 253. Negredo E, Molto J, Munoz-Moreno JA, et al. Safety and efficacy of once-daily didanosine, tenofovir and nevirapine as a simplification antiretroviral approach. *Antivir Ther* 2004, 9:335-42.
 254. Nettles RE, Kieffer TL, Kwon P, et al. Intermittent HIV-1 viremia (Blips) and drug resistance in patients receiving HAART. *JAMA* 2005, 293:817-29.
 255. Nettles RE, Kieffer TL, Simmons RP, et al. Genotypic resistance in HIV-1-infected patients with persistently detectable low-level viremia while receiving highly active antiretroviral therapy. *clin Infect Dis* 2004, 39:1030-7.

256. Notermans DW, Pakker NG, Hamann D, et al. Immune reconstitution after 2 years of successful potent ART in previously untreated HIV type 1-infected adults. *J Infect Dis* 1999, 180: 1050-6.
257. Nottet HS, van Dijk SJ, Fanoy EB, et al. HIV-1 can persist in aged memory CD4+ T lymphocytes with minimal signs of evolution after 8.3 years of effective highly active antiretroviral therapy. *J AIDS* 2009, 50:345-53.
258. O'Brien WA, Grovit-Ferbas K, Namazi A, et al. HIV-type 1 replication can be increased in peripheral blood of seropositive patients after influenza vaccination. *Blood* 1995, 86:1082-9.
259. Obel N, Omland LH, Kronborg G, et al. Impact of non-HIV and HIV risk factors on survival in HIV-infected patients on HAART: a population-based nationwide cohort study. *PLoS One* 2011, 6:e22698.
260. Ohagen A, Gabuzda D. Role of Vif in stability of the human immunodeficiency virus type 1 core. *J Virol*. 2000 Dec;74(23):11055-66.
261. Ortiz R, Dejesus E, Khanlou H, et al. Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naive HIV-1-infected patients at week 48. *AIDS*. 2008;22:1389-1397. [Ortiz 2008]
262. P. Richard Harrigan,^{1,2} Robert S. Hogg,^{1,2} Winnie W. Y. Dong,¹ Benita Yip,¹ Brian Wynhoven,¹ Justin Woodward,¹ Chanson J. Brumme,¹ Zabrina L. Brumme,^{1,2} Theresa Mo,¹ Chris S. Alexander,¹ and Julio S. G. Montaner^{1,2} .Predictors of HIV Drug-Resistance Mutations in a Large Antiretroviral-Naive Cohort Initiating Triple antiretroviral Therapy. *AIDS* 2001; 15:601;
263. Pakker NG, Notermans DW, de Boer RJ, et al. Biphasic kinetics of peripheral blood T cells after triple combination therapy in HIV-1 infection: a composite of redistribution and proliferation. *Nat Med* 1998, 4: 208-14.
264. Palacios R, Jimenez-Onate F, Aguilar M, et al. Impact of syphilis infection on HIV viral load and CD4 cell counts in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;44:356-9.
265. Palella FJ JR, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced HIV infection. *N Engl J Med* 1998, 338:853-60.
266. Palepu A, Raj A, Horton NJ, Tibbetts N, Meli S, Samet JH. Substance abuse treatment and risk behaviors among HIV-infected persons with alcohol problems. *J Subst Abuse Treat*. 2005 Jan;28(1):3-9.

267. Palepu A, Tyndall MW, Joy R, Kerr T, Wood E, Press N, Hogg RS, Montaner JS. Antiretroviral adherence and HIV treatment outcomes among HIV/HCV co-infected injection drug users: the role of methadone maintenance therapy. *Drug Alcohol Depend.* 2006 Sep 15;84(2):188-94. Epub 2006 Mar 20. PMID:16542797[PubMed - indexed for MEDLINE]
268. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. August 11, 2011;pp 1-268. Available at: <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PediatricGuidelines.pdf>. Accessed April 5, 2012.
269. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, Wagener MM, Singh N. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med.* 2000 Jul 4;133(1):21-30.
270. Peng, C., Ho, B.K., Chang, N.T. et al.: Role of human immunodeficiency virus type 1 – specific protease in core protein maturation and viral infectivity. *J. Virol.*, 1989, 63: 2550-2556
271. Perelson AS, Essunger P, Cao Y, et al. Decay characteristics of HIV-1-infected compartments during combination therapy. *Nature* 1997, 387:188-91.
272. Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, Leonard JM, Ho DD. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science* 1996, 271:1582-6.
273. Phillips A, CASCADE Collaboration. Short-term risk of AIDS according to current CD4 cell count and viral load in antiretroviral drug-naive individuals and those treated in the monotherapy era. *AIDS* 2004, 18:51-8.
274. Phillips AN, Youle M, Lampe F, et al. CD4 cell count changes in individuals with counts above 500 cells/mm and viral loads below 50 copies/ml on antiretroviral therapy. *AIDS* 2002; 16: 1073-5.
275. Polis MA, Sidorov I A, yoder C, Jankelevich S, Metcalf J, Mueller BU, Dimitrov MA, Pizzo PA, yarchoan R, Dimit. Correlations between reduction in plasma HIV-1 RNA concentration 1 week after start of antiretroviral treatment and longer-term efficacy. *Lancet.* 2001: 358 1760-65
276. Pollard VW, Malim MH: The HIV-1 Rev protein. *Annu Rev Microbiol* 1998, 52:491-532.
277. Popov S, Rexach M, Ratner L, Blobel G, Bukrinsky M: Viral protein R regulates docking of the HIV-1 preintegration complex to the nuclear pore complex. *J Biol Chem* 1998, 273:13347-13352.

278. Popov S, Rexach M, Zybarth G, Reiling N, Lee MA, Ratner L, Lane CM, Moore MS, Blobel G, Bukrinsky M: Viral protein R regulates nuclear import of the HIV-1 pre-integration complex. *Embo J* 1998, 17:909-917.
279. Porter K, Hamouda O, Sannes M, et al. Changes over time in the risk of death following HIV seroconversion compared with mortality in the general population. Abstract 14, 15th CROI 2008, Boston.
280. Powderly WG, Saag MS, Chapman S, et al. Predictors of optimal virological response to potent ART. *AIDS* 1999,13:1873-80.
281. Predictive value of absolute CD4 cell count for disease progression in untreated HIV-1-infected children. *AIDS*. 2006 Jun 12;20(9):1289-94.
282. Prosperi MC, Bracciale L, Fabbiani M, et al. Comparative determination of HIV-1 co-receptor tropism by Enhanced Sensitivity Trofile, gp120 V3-loop RNA and DNA genotyping. *Retrovirology* 2010; 7:56.
283. Qari SH, Respass R, Weinstock H, et al. A comparative analysis of Virco Antivirogram and ViroLogic PhenoSense phenotypic assays for drug susceptibility of HIV-1 [abstract 62]. *Antiviral Therapy*. 2000;5 (suppl 3).
284. R. Valchanova, B. Boneva, I. Valkova, D. Beshkov and Z. Kalvatchev, (2002). Preliminary evaluation of HIV-1 drug resistance within different groups of patients. IV National Congress of Microbiology – Plovdiv 2002.
285. Raboud JM, Montaner JS, Conway B, et al. Suppression of plasma viral load below 20 copies/ml is required to achieve a long-term response to therapy. *AIDS* 1998, 12: 1619-24.
286. Raboud JM, Rae S, Montaner JS (2000). Predicting HIV RNA virologic outcome at 52-weeks follow-up in antiretroviral clinical trials. The INCAS and AVANTI Study Group. *JAIDS* 2000 24:433-439.
287. Rana TM, Jeang KT: Biochemical and functional interactions between HIV-1 Tat protein and TAR RNA. *Arch Biochem Biophys* 1999, 365:175-185.
288. Renaud M, Katlama C, Mallet A, et al. Determinants of paradoxical CD4 cell reconstitution after protease inhibitor-containing antiretroviral regimen. *AIDS* 1999, 13:669-76.
289. Richard H. Haubrich,^{*1} Sharon A. Riddler,^{*2} A. Gregory DiRienzo,³ Lauren Komarow,³ William G. Powderly,⁴ Karin Klingman,⁵ Kevin W. Garren,⁶ David L. Butcher,⁷ James F. Rooney,⁸ David W. Haas,⁹ John W. Mellors,² and Diane V. Havlir¹⁰, AIDS Clinical Trials Group (ACTG) A5142 Study Team Metabolic Outcomes in a Randomized Trial of Nucleoside, Nonnucleoside

- and Protease Inhibitor-Sparing Regimens for Initial HIV Treatment. *AIDS*. 2009 June 1; 23(9): 1109–1118
290. Richman and Staszewski (2000). A practical guide to HIV drug resistance and its implications for antiretroviral treatment strategies, 2-nd Ed.
 291. Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, et al. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2008;358:2095-2106. [Riddler 2006]
 292. Robbins GK, Spritzler JG, Chan ES, et al. Incomplete reconstitution of T cell subsets on combination antiretroviral therapy in the AIDS Clinical Trials Group protocol 384. *Clin Infect Dis* 2009, 48:350-61.
 293. Roger PM, Breittmayer JP, Durant J, et al. Early CD4(+) T cell recovery in HIV-infected patients receiving effective therapy is related to a down-regulation of apoptosis and not to proliferation. *J Infect Dis* 2002, 185: 463-70.
 294. Roth MJ, Schwartzberg PL, Goff SP. Structure of the termini of DNA intermediates in the integration of retroviral DNA: dependence on IN function and terminal DNA sequence. *Cell* 1989;58:47-54.
 295. Schaeffer E, Geleziunas R, Greene WC. Human immunodeficiency virus type 1 Nef functions at the level of virus entry by enhancing cytoplasmic delivery of virions. *J Virol*. 2001 Mar;75(6):2993-3000.
 296. Schroder AR, Shinn P, Chen H, Berry C, Ecker JR, Bushman F: HIV-1 integration in the human genome favors active genes and local hotspots. *Cell* 2002, 110:521-529.
 297. Schuurman R, Brambilla D, de Groot T, Boucher C. Second worldwide evaluation of HIV-1 drug resistance genotyping quality using the ENV2 panel [abstract 58]. *Antiviral Therapy*. 1999;4 (suppl 1).
 298. Shafran SD. Early initiation of antiretroviral therapy: the current best way to reduce liver-related deaths in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;44:551-556. [Shafran 2007]
 299. Shearer W.T. et Al., Lymphocyte subsets in healthy children from birth through 18 years of age: The pediatric AIDS clinical trials group P1009 study. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* Volume 112, Issue 5 , Pages 973-980 , November 2003
 300. Sherman MP, de Noronha CM, Heusch MI, Greene S, Greene WC. Nucleocytoplasmic shuttling by human immunodeficiency virus type 1 Vpr. *J Virol*. 2001 Feb;75(3):1522-32.

301. Sherman MP, Greene WC: Slipping through the door: HIV entry into the nucleus. *Microbes Infect* 2002, 4:67-73.
302. Shinohara, T., Singh, D. P. and Fatma, N. (2002). LEDGF, a survival factor, activates stress-related genes. *Prog. Retin. Eye Res.*21, 341-358.
303. Siliciano JD, Kajdas J, Finzi D, et al. Long-term follow-up studies confirm the stability of the latent reservoir for HIV-1 in resting CD4+ T cells. *Nature Med* 2003;9:727-728.
304. Silverberg MJ, Leyden W, Horberg MA, et al. Older age and the response to and tolerability of antiretroviral therapy. *Arch Intern Med.* 2007;167:684-691. [Silverberg 2007]
305. Simon B, Grabmeier-Pfistershammer K, Rieger A, et al. HIV coreceptor tropism in antiretroviral treatment-naïve patients newly diagnosed at a late stage of HIV-Infection. *AIDS* 2010, 24:2051-2058.
306. Smit C, Geskus R, Walker S, Sabin C, Coutinho R, Porter K, Prins M; CASCADE Collaboration. Effective therapy has altered the spectrum of cause-specific mortality following HIV seroconversion. *AIDS.* 2006 Mar 21;20(5):741-9.
307. Soriano V, Arastéh K, Migrone H, Lutz T, Opravil M, Andrade-Villanueva J, Antunes F, Di Perri G, Podzamczek D, Taylor S, Domingo P, Gellermann H, de Rossi L; ARTEN investigators. Nevirapine versus atazanavir/ritonavir, each combined with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine, in antiretroviral-naïve HIV-1 patients: the ARTEN Trial. *Antivir Ther.* 2011;16(3):339-48. doi: 10.3851/IMP1745.
308. Soriano V, Cox J, Eron J et al. Dolutegravir (DTG, S/GSK1349572) treatment of subjects with raltegravir (RAL) resistance: viral suppression at week 24 in the VIKING study. Abstract PS1/2, 13th European AIDS Conference 2011, Belgrade.
309. Stellbrink HJ, Schewe CK, Hoffmann C, Wolf E. Is there a harmless level of plasma viremia in untreated HIV infection? CD4+ T cells in the long-term follow-up of elite controllers and controls. Abstract 351, 14th CROI 2008, Boston
310. Stepanyuk O, Chiang TS, Dever LL, et al. Impact of adding maraviroc to antiretroviral regimens in patients with full viral suppression but impaired CD4 recovery. *AIDS* 2009, 23:1911-3.
311. Stopak K, de Noronha C, Yonemoto W, et al. HIV-1 Vif blocks the antiviral activity of APOBEC3G by impairing both its translation and intracellular stability. *Mol Cell* 2003;12:591-601.

312. Stuyver L, Wyseur A., Rombout A, et al. Line probe assay for rapid detection of drug-selected mutations in the human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase gene. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997;41:284-91.
313. Sulkowski MS, Moore RD, Mehta SH, Chaisson RE, Thomas DL. Hepatitis C and progression of HIV disease. *JAMA* 2002; 288:199-206.
314. Sungkanuparph S, Overton ET, Seyfried W, et al. Intermittent episodes of detectable HIV viremia in patients receiving nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based or protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy regimens are equivalent in incidence and prognosis. *Clin Infect Dis*, 41:1326-32.
315. Susan J. Little, M.D., Sarah Holte, Ph.D., Jean-Pierre Routy, M.D., Eric S. Daar, M.D., Marty Markowitz, M.D., Ann C. Collier, M.D., Richard A. Koup, M.D., John W. Mellors, M.D., Elizabeth Connick, M.D., Brian Conway, M.D., Michael Kilby, M.D., Lei Wang, Ph.D., Jeannette M. Whitcomb, Ph.D., Nicholas S. Hellmann, M.D., and Douglas D. Richman, M.D. Antiretroviral-Drug Resistance among Patients Recently Infected with HIV. *N Engl J Med* 2002; 347:385-394.
316. Susman E. MANY HIV PATIENTS CARRY MUTATED DRUG-RESISTANT STRAINS. *Lancet* 2002; 359:49;
317. Sylla L, Bruce RD, Kamarulzaman A, Altice FL. Integration and co-location of HIV/AIDS, tuberculosis and drug treatment services. *Int J Drug Policy.* 2007 Aug;18(4):306-12. Epub 2007 May 10.
318. Taiwo B, Gallien S, Aga E, et al. Antiretroviral drug resistance in HIV-1-infected patients experiencing persistent low-level viremia during first-line therapy. *J Infect Dis* 2011, 204:515-20.
319. Tesselaar K, Miedema F. Growth hormone resurrects adult human thymus during HIV-1 infection. *J Clin Invest* 2008;
320. Thali M, Bukovsky A, Kondo E, et al. Functional association of cyclophilin A with HIV-1 virions. *Nature* 1994;372:363-365.
321. Tisdale M, Kemp SD, Parry NR, Larder BA. Rapid in vitro selection of human immunodeficiency virus type 1 resistant to 3'-thiacytidine inhibitors due to a mutation in the YMDD region of reverse transcriptase. *Proc Natl Acad Sci.U.S.A.* 1993;90:5653-6.

322. Tural C, Ruiz L, Holtzer C, Schapiro J, Viciano P, González J, Domingo P, Boucher C, Rey-Joly C, Clotet B; Havana Study Group. Clinical utility of HIV-1 genotyping and expert advice: the Havana trial. *AIDS*. 2002 Jan 25;16(2):209-18.
323. Turlure F, Devroe E, Silver PA, et al. Human cell proteins and human immunodeficiency virus DNA integration. *Front Biosci* 2004;9:3187-3208.
324. UK Collaborative Group on Monitoring the Transmission of HIV Drug Resistance. Analysis of prevalence of HIV-1 drug resistance in primary infections in the United Kingdom. *BMJ* 2001;322doi:<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.322.7294.1087> (Published 5 May 2001)
325. Van Regenmortel, H.V., Bishop, D.H.L., Van Regenmortel, M. V. et al.: *Virus Taxonomy: Eight Report of the Committee on Taxonomy of Viruses*. <http://www-micro.msb.le.ac.uk/index.html>: Virology , 2005
326. van Sighem AI, Gras LA, Reiss P, Brinkman K, de Wolf F; ATHENA national observational cohort study. Life expectancy of recently diagnosed asymptomatic HIV-infected patients approaches that of uninfected individuals. *AIDS* 2010, 24:1527-35.
327. Vandekerckhove LPR, A M J Wensing AMJ, Kaiser R, et al. European guidelines on the clinical management of HIV-1 tropism testing. *Lancet Infect Dis*. 2011; 11(5):394-407.
328. Vincent Soriano , Juan Carlos Martina, Juan González-Lahoz. HIV-1 progression in hepatitis-C-infected drug users. *The Lancet*, Volume 357, Issue 9265, Pages 1361 - 1362, 28 April 2001
329. Vodicka MA, Koepf DM, Silver PA, Emerman M: HIV-1 Vpr interacts with the nuclear transport pathway to promote macrophage infection. *Genes Dev* 1998, 12:175-185.
330. Volberding PA, Lagakos SW, Koch MA, et al. Zidovudine in asymptomatic HIV infection. A controlled trial in persons with fewer than 500 CD4-positive cells per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1990, 322:941-9.
331. von Schwedler U, Kornbluth RS, Trono D. The nuclear localization signal of the matrix protein of human immunodeficiency virus type 1 allows the establishment of infection in macrophages and quiescent T lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91:6992-6996.
332. Walmsley S, Aghajanian A, Slim J, et al. Gemini: a noninferiority study of saquinavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir as initial HIV-1 therapy in adults. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;50:367-374. [Walmsley 2008]

333. Weber R, Sabin CA, Friis-Møller N, et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Arch Intern Med.* 2006;166:1632-1641. [Weber 2006]
334. Weinberg JB, Matthews TJ, Cullen BR, Malim MH: Productive human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection of nonproliferating human monocytes. *J Exp Med* 1991, 174:1477-1482.
335. Wilkinson DA, Operskalski EA, Busch MP, Mosley JW, Koup RA (1998) A 32-bp deletion within the CCR5 locus protects against transmission of parenterally acquired human immunodeficiency virus but does not affect progression to AIDS-defining illness. *J Infect Dis.* 178:1163-1166.
336. Wilson JW. Update on antiretroviral drug resistance testing: Combining laboratory technology with patient care. *AIDS*;13:25<http://www.medscape.com/viewarticle/448717>.
337. Wittkop L, (on behalf of the EuroCoord-CHAIN Joint Project Team) Impact of transmitted drug resistance (TDR) on virological and immunological response to initial combination antiretroviral therapy (cART) – EuroCoord – CHAIN joint project (2010). Abstract THLBB108, 18th IAC 2010, Vienna.
338. Wood E, Montaner JS, Yip B, Tyndall MW, Schechter MT, O'Shaughnessy MV, Hogg RS. Adherence and plasma HIV RNA responses to highly active antiretroviral therapy among HIV-1 infected injection drug users. *CMAJ.* 2003 Sep 30;169(7):656-61.
339. Yeni PG, Hammer SM, Carpenter CC, Cooper DA, Fischl MA, Gatell JM, Gazzard BG, Hirsch MS, Jacobsen DM, Katzenstein DA, Montaner JS, Richman DD, Saag MS, Schechter M, Schooley RT, Thompson MA, Vella S, Volberding PA. Antiretroviral treatment for adult HIV infection in 2002: updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel *JAMA.* 2002 Jul 10;288(2):222-35
340. Yokozaki S, Takamatsu J, Nakano I, Katano Y, Toyoda H, Hayashi K, Hayakawa T, Fukuda Y. Immunologic dynamics in hemophiliac patients infected with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus: influence of antiretroviral therapy. *Blood.* 2000 Dec 15;96(13):4293-9.
341. Zennou V, Petit C, Guetard D, Nerhass U, Montagnier L, Charneau P. HIV-1 genome nuclear import is mediated by a central DNA flap. *Cell.* 2000 Apr 14;101(2):173-85.
342. Zhang H, Dornadula G, Orenstein J, Pomerantz RJ: Morphologic changes in human immunodeficiency virus type 1 virions secondary to intravirion reverse transcription: evidence

indicating that reverse transcription may not take place within the intact viral core. *J Hum Virol* 2000, 3:165-172.

343. Teixeira L, Valdez H, McCune JM, et al. Poor CD4 T cell restoration after suppression of HIV-1 replication may reflect thymic function. *AIDS* 2001, 15:1749-56

ПУБЛИКАЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. Y.Todorova, V.Terzieva, R.Drenska, **I.Elenkov**, M.Yankova, K.Kostov, H.Taskov, R.Markova, Assessment of cell-mediated immunity in HIV-1 infected patients before the onset of specific antiretroviral therapy, *Probl. Inf. Parasit. Dis.*, 2004, Vol. 32,1:16-19.
2. Correlation between the degree of immune activation, production of IL-2 and FOXP3 mRNA levels in CD4+CD25+ T regulatory cells in HIV-1 infected subjects under HAART.V. Terzieva, D. Popova, M. Kitcheva, Y. Todorova, R. Markova, F. Martinova, **I. Elenkov**, M. Yankova. *Int. Immunopharm*, 2009, 9, 831-836, (IF- 2.157).
3. **И. Еленков**, Н. Янчева, Т. Червенякова и Т. Томов. Антиретровирусна терапия- историческо развитие и групи антиретровирусни медикаменти. *Български Медицински журнал*, 4, 2010, № 2.
4. **Ivaylo Elenkov**^{1†}, Maria Nikolova^{2*†}, Ivanka Radeva¹, Margarita Yankova¹ and Nina Yancheva, Immunological effect of ten-year c-ART in treatment-naive and pre-treated HIV-1 patients in Bulgaria. *Retrovirology* 2012, 9(Suppl 1):P12(IF-5,6).

Приложение:

Таблица 6: Влияние на тествани фактори върху динамиката на отклоненията на вирусния товар по изследвани 6 -месечни периоди

Показател	В	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	Общо	
Брой Валидни																	
Общо	1017	636	506	423	370	319	284	255	220	190	170	153	140	123	110	4916	
Мъже	745	459	359	294	253	217	192	170	143	122	108	98	90	81	72	3403	
Жени	255	177	147	128	117	102	92	85	77	68	62	55	50	42	38	1495	
Под 50 г.	926	582	457	377	329	288	256	231	200	175	155	140	130	116	104	4466	
Над 50 г.	74	54	49	45	41	31	28	24	20	15	15	13	10	7	6	432	
Хетеросексуални	585	424	373	333	298	265	239	215	189	164	146	132	121	107	98	3689	
Хомосексуални	147	84	51	41	33	25	21	17	10	6	5	5	4	3	2	454	
Венозни наркомани	217	114	69	36	26	17	12	11	9	8	7	6	5	4	3	544	
Хемофилик	11	9	8	6	8	7	7	7	7	7	7	6	6	6	6	110	
Вертик	10	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3	3	2	0	58	
CD4 <100	218	166	152	141	133	117	109	97	89	78	73	67	63	55	49	1607	
CD4 >=100 and CD4 <=200	97	71	64	58	54	51	45	42	37	34	32	27	26	23	21	682	
CD4 >200	569	364	280	218	180	151	130	116	94	78	65	59	51	45	40	2440	
Алтернативна терапия	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	27	27	27	26	26	413	
Резистентни към NNRTI	25	24	24	22	21	19	19	19	19	15	15	14	13	10	10	267	
Резистентни към PI	34	33	33	32	32	31	31	29	28	27	26	25	24	21	18	424	
Резистентни към поне един клас медикаменти	74	70	70	66	65	60	58	54	52	47	44	41	39	33	30	803	
HBV/HCV инфекция	75	51	40	30	24	17	14	14	12	11	10	9	9	8	8	332	
Добро придържане към терапията	467	370	322	280	247	214	190	172	152	137	126	114	104	93	83	3071	
Недобро придържане към терапията	110	100	95	88	85	85	75	69	61	50	43	38	35	29	26	989	
Брой Липсващи данни																	
Общо	94	475	605	688	741	792	827	856	891	921	941	958	971	988	1001	11749	
Брой Извън норма																	
Общо	949	464	326	259	206	178	152	130	113	95	67	58	55	56	44	3152	
Мъже	701	347	228	178	141	123	104	92	71	63	42	36	35	32	28	2221	
Жени	231	117	98	81	65	55	48	38	42	32	25	22	20	24	16	914	
Под 50 г.	864	440	305	237	184	162	139	117	105	89	60	53	51	55	42	2903	
Над 50 г.	68	24	21	22	22	16	13	13	8	6	7	5	4	1	2	232	
Хетеросексуални	532	277	219	198	158	142	124	102	93	80	54	48	44	46	41	2158	
Хомосексуални	143	67	35	26	23	18	15	14	7	3	3	2	2	2	2	424	
Венозни наркомани	208	110	65	31	20	11	6	6	5	4	4	4	4	3	2	1478	
Хемофилик	10	4	3	1	1	2	3	3	3	2	2	1	2	2	0	39	
Вертик	10	4	3	1	1	2	3	3	3	2	2	1	2	2	0	39	
CD4 <100	196	86	68	67	60	56	51	44	44	35	24	22	25	25	17	820	
CD4 >=100 and CD4 <=200	84	33	31	25	23	22	18	12	17	14	14	13	12	10	11	339	
CD4 >200	538	310	217	162	120	100	83	74	52	46	29	23	18	21	16	1809	
Алтернативна терапия	21	12	9	12	10	11	12	11	11	14	8	5	6	4	5	156	
Резистентни към NNRTI	23	16	19	19	18	15	15	15	12	9	9	8	9	5	5	199	
Резистентни към PI	28	21	23	25	18	24	21	18	22	21	19	12	14	16	9	291	
Резистентни към поне един клас медикаменти	65	46	51	52	44	45	42	35	37	36	24	15	23	22	14	551	
HBV/HCV инфекция	72	45	29	22	19	10	9	9	9	7	4	4	3	4	3	249	
Добро придържане към терапията	424	236	179	150	115	105	85	79	67	59	43	38	38	37	30	1685	
Недобро придържане към терапията	103	71	66	59	57	49	51	39	40	33	23	19	16	18	13	657	
% Извън норма																	
Общо	93.3%	73.0%	64.4%	61.2%	55.7%	55.8%	53.5%	51.0%	51.4%	50.0%	39.4%	37.9%	39.3%	45.5%	40.0%	64.1%	
Мъже	94.1%	75.6%	63.5%	60.5%	55.7%	56.7%	54.2%	54.1%	49.7%	51.6%	38.9%	36.7%	38.9%	39.5%	38.9%	65.3%	
Жени	90.6%	66.1%	66.7%	63.3%	55.6%	53.9%	52.2%	44.7%	54.5%	47.1%	40.3%	40.0%	40.0%	57.1%	42.1%	61.1%	
Под 50 г.	93.3%	75.6%	66.7%	62.9%	55.9%	56.3%	54.3%	50.6%	52.5%	50.9%	38.7%	37.9%	39.2%	47.4%	40.4%	65.0%	
Над 50 г.	91.9%	44.4%	42.9%	48.9%	53.7%	51.6%	46.4%	54.2%	40.0%	40.0%	46.7%	38.5%	40.0%	14.3%	33.3%	53.7%	
Хетеросексуални	90.9%	65.3%	58.7%	59.5%	53.0%	53.6%	51.9%	47.4%	49.2%	48.8%	37.0%	36.4%	36.4%	43.0%	41.8%	58.5%	
Хомосексуални	97.3%	79.8%	68.6%	63.4%	69.7%	72.0%	71.4%	82.4%	70.0%	50.0%	60.0%	40.0%	100.0%	66.7%	100.0%	80.2%	
Венозни наркомани	95.9%	96.3%	94.2%	86.1%	79.9%	64.7%	50.0%	54.5%	55.6%	50.0%	57.1%	50.0%	40.0%	50.0%	33.3%	87.9%	
Хемофилик	90.9%	44.4%	37.5%	12.5%	12.5%	28.6%	42.9%	42.9%	42.9%	28.6%	28.6%	16.7%	33.3%	33.3%	0.0%	35.5%	
Вертик	100.0%	100.0%	75.0%	25.0%	25.0%	50.0%	75.0%	75.0%	50.0%	50.0%	33.3%	66.7%	100.0%	100.0%	67.2%	67.2%	
CD4 <100	89.9%	51.8%	44.7%	47.5%	45.1%	47.9%	46.8%	45.4%	49.4%	44.9%	32.9%	32.8%	39.7%	45.5%	34.7%	51.0%	
CD4 >=100 and CD4 <=200	86.6%	46.5%	48.4%	43.1%	42.6%	43.1%	40.0%	28.6%	45.9%	41.2%	43.8%	48.1%	46.2%	43.5%	52.4%	49.7%	
CD4 >200	94.6%	85.2%	77.5%	74.3%	66.7%	66.2%	63.8%	63.8%	55.3%	59.0%	44.6%	39.0%	35.3%	46.7%	40.0%	74.1%	
Алтернативна терапия	75.0%	42.9%	32.1%	42.9%	35.7%	39.3%	42.9%	50.0%	39.3%	50.0%	29.6%	18.5%	29.6%	15.4%	19.2%	37.8%	
Резистентни към NNRTI	92.0%	68.7%	73.2%	86.2%	78.9%	79.6%	94.7%	78.9%	80.0%	80.0%	60.0%	69.2%	69.2%	50.0%	20.0%	74.5%	
Резистентни към PI	82.4%	63.6%	69.7%	78.1%	56.3%	77.4%	67.7%	62.1%	78.6%	77.8%	73.1%	48.0%	58.3%	76.2%	50.0%	68.6%	
Резистентни към поне един клас медикаменти	87.8%	65.7%	72.9%	78.8%	67.7%	75.0%	72.4%	64.8%	71.2%	76.6%	54.5%	36.6%	59.0%	66.7%	46.7%	68.6%	
HBV/HCV инфекция	96.0%	88.2%	72.5%	73.3%	79.2%	58.8%	64.3%	64.3%	75.0%	63.6%	40.0%	44.4%	33.3%	50.0%	37.5%	75.0%	
Добро придържане към терапията	90.8%	63.8%	55.6%	53.6%	46.6%	49.1%	44.7%	45.9%	44.1%	43.1%	34.1%	33.3%	36.5%	39.8%	36.1%	54.9%	
Недобро придържане към терапията	93.6%	71.0%	69.5%	67.0%	67.1%	57.6%	68.0%	56.5%	65.6%	66.0%	53.5%	50.0%	45.7%	62.1%	50.0%	66.4%	
Сравнения интервал по интервал*																	
Сравнявани интервали	В	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	Общо	
Пол	Мъже	Жени	Мъже	Жени	Мъже	Жени	Мъже	Жени	Мъже	Жени	Мъже	Жени	Мъже	Жени	Мъже	Жени	
Възраст	под 50 г.	над 50 г.	под 50 г.	над 50 г.	под 50 г.	над 50 г.	под 50 г.	над 50 г.	под 50 г.	над 50 г.	под 50 г.	над 50 г.	под 50 г.	над 50 г.	под 50 г.	над 50 г.	
Механизъм на заразяване	Хетеросексуални - общо	Хомосексуални - общо	Венозни наркомани - общо	Хемофилик - общо	Вертик - общо	CD4 <100 - общо	CD4 >=100 and CD4 <=200 - общо	CD4 >200 - общо	Алтернативна терапия	Резистентни към NNRTI	Резистентни към PI	Резистентни към поне един клас мед	HBV/HCV инфекция - общо	Добро - недобро придържане към терапията			
CD4 групи	Хетеросексуални - общо	Хомосексуални - общо	Венозни наркомани - общо	Хемофилик - общо	Вертик - общо	CD4 <100 - общо	CD4 >=100 and CD4 <=200 - общо	CD4 >200 - общо	Алтернативна терапия	Резистентни към NNRTI	Резистентни към PI	Резистентни към поне един клас мед	HBV/HCV инфекция - общо	Добро - недобро придържане към терапията			
Алтернативна терапия	Резистентни към NNRTI	Резистентни към PI	Резистентни към поне един клас мед	HBV/HCV инфекция	Добро - недобро придържане към терапията												
Сравнения между интервалите*																	
Общо	2-В	3-2	4-3	5-4	6-5	7-6	8-7	9-8	10-9	11-10	12-11	13-12	14-13	15-14			
Мъже	Жени	Под 50 г.	Над 50 г.	Хетеросексуални	Хомосексуални	Венозни наркомани	Хемофилик	Вертик	CD4 <100	CD4 >=100 and CD4 <=200	Алтернативна терапия	Резистентни към NNRTI	Резистентни към PI	Резистентни към поне един клас медикаменти	HBV/HCV инфекция	Добро придържане към терапията	Недобро придържане към терапията
	ЗР	ЗР	ЗР	ЗР	ЗР	ЗР	ЗР	ЗР	ЗР	ЗР	ЗР	ЗР	ЗР	ЗР	ЗР	ЗР	ЗР

* ЗР - статистически незначима разлика (p>=0,05)
 НЗР - статистически значима разлика (p<0,05)

Таблица 7: Влияние на тествани фактори върху динамиката на отклоненията от нормите за CD4 по изследвани 6 -месечни периоди

Показател	В	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	Общо
Брой Валидни																			
Общо	947	654	547	472	415	373	342	293	252	227	201	181	170	155	139	128	115	99	5710
Мъже	702	473	382	330	294	262	236	199	170	151	130	118	111	100	92	85	78	65	3978
Жени	241	180	164	141	121	111	106	94	82	76	71	63	59	55	47	43	37	34	1725
Под 50 г.	871	598	497	425	371	334	304	260	227	207	183	166	156	141	127	119	108	94	5188
Над 50 г.	76	56	50	46	44	39	38	33	25	20	18	15	14	14	12	9	7	5	521
Хетеросексуални	556	438	399	357	323	298	276	241	208	189	170	156	148	134	120	110	100	87	4310
Хомосексуални	145	97	68	52	42	34	28	23	21	16	10	6	5	4	3	2	2	2	559
Венозни наркомани	193	101	64	49	37	28	25	17	11	10	9	7	5	5	5	5	4	4	579
Хемофилици	10	9	8	8	8	8	8	7	7	7	7	7	7	7	7	7	6	5	133
Вертика	8	7	6	5	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3	3	2	1	75
CD4 <100	245	170	162	150	143	133	123	110	100	91	83	75	71	66	60	58	51	44	1933
CD4 >=100 and CD4 <=200	101	75	67	61	56	54	54	47	40	38	35	31	31	29	26	26	24	21	816
CD4 >200	601	409	318	260	216	186	165	136	112	98	83	75	68	60	53	44	40	36	2960
Art терапия	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	27	27	27	25	498
Резистентни към NNRTI	25	25	24	24	22	22	21	20	19	18	18	14	14	13	13	12	12	11	327
Резистентни към PI	34	34	34	33	33	32	32	30	29	27	27	27	27	27	26	25	24	19	526
Резистентни към поне един клас медикаменти	75	73	71	69	67	66	64	58	56	54	52	46	46	44	42	40	38	32	993
НВН/НСV инфекция	80	61	48	46	39	31	28	21	16	15	14	11	9	9	9	9	8	8	462
Добро придръжане към терапията	423	363	328	297	273	251	230	199	171	152	137	127	118	110	100	92	80	69	3520
Недобро придръжане към терапията	111	104	101	98	95	95	87	76	72	67	61	52	51	43	38	36	35	30	1251
Брой Липсващи данни																			
Мъже	164	457	564	639	696	738	769	818	859	884	910	930	941	956	972	983	996	1012	14288
Брой Извън норма																			
Общо	657	455	389	325	263	253	224	193	151	141	115	99	86	71	55	55	45	41	3648
Мъже	484	324	271	230	211	175	157	131	99	93	76	64	54	47	40	37	29	27	2540
Жени	173	131	118	95	82	78	67	62	52	48	39	35	32	24	15	18	16	14	1098
Под 50 г.	592	418	355	298	268	233	206	173	136	127	101	88	77	62	50	49	41	39	3313
Над 50 г.	65	37	34	27	25	20	18	20	15	14	14	11	9	9	5	6	4	2	335
Хетеросексуални	443	328	297	246	225	203	176	155	122	115	95	84	74	59	44	46	35	32	2778
Хомосексуални	76	52	39	33	29	21	21	15	12	13	7	4	3	3	1	2	2	1	334
Венозни наркомани	109	62	42	36	30	21	19	16	9	6	5	4	3	2	2	2	2	3	373
Хемофилици	4	3	3	3	2	1	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	20
Вертика	4	3	3	3	2	1	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	20
CD4 <100	243	165	149	133	122	108	94	85	67	63	51	43	39	32	21	26	19	21	1481
CD4 >=100 and CD4 <=200	100	70	61	52	46	40	39	35	29	32	27	23	23	22	20	16	17	11	663
CD4 >200	314	220	179	140	125	105	91	73	55	46	37	33	24	17	14	13	9	9	1504
Алтернативна терапия	28	24	24	20	22	21	20	19	18	19	19	18	16	15	13	11	10	11	328
Резистентни към NNRTI	22	24	23	23	19	20	17	16	14	13	14	9	10	7	7	7	4	4	253
Резистентни към PI	31	31	30	31	30	28	25	23	22	21	21	18	18	15	13	16	10	10	393
Резистентни към поне един клас медикаменти	67	65	62	59	56	56	49	47	42	43	39	33	33	26	21	25	19	19	761
НВН/НСV инфекция	46	40	39	36	29	22	20	17	14	12	10	9	9	8	5	7	7	6	336
Добро придръжане към терапията	346	285	248	209	190	164	139	124	92	84	68	63	46	42	33	34	25	22	2214
Недобро придръжане към терапията	99	97	88	85	81	78	73	62	55	53	45	36	39	28	21	21	20	19	1000
% Извън норма																			
Общо	69.4%	69.6%	71.1%	68.9%	70.6%	67.8%	65.5%	65.9%	59.9%	62.1%	57.2%	54.7%	50.6%	45.8%	39.6%	43.0%	39.1%	41.4%	63.9%
Мъже	68.9%	68.5%	70.9%	69.7%	71.8%	66.8%	66.5%	65.8%	58.2%	61.6%	58.5%	54.2%	48.6%	47.0%	43.5%	43.5%	37.2%	41.5%	64.1%
Жени	71.8%	72.8%	72.0%	67.4%	67.8%	70.3%	63.2%	68.0%	63.4%	63.2%	54.9%	55.6%	54.2%	43.1%	31.9%	41.9%	43.2%	41.2%	63.7%
Под 50 г.	68.0%	69.9%	71.4%	70.1%	72.2%	69.8%	67.8%	66.5%	59.9%	61.4%	55.2%	53.0%	49.4%	44.0%	39.4%	41.2%	38.0%	41.5%	63.9%
Над 50 г.	85.5%	66.1%	68.0%	58.7%	56.8%	51.3%	47.4%	60.6%	60.0%	70.0%	77.8%	73.3%	64.3%	64.3%	61.7%	66.7%	57.1%	40.0%	64.3%
Хетеросексуални	79.7%	74.9%	74.4%	68.9%	69.7%	68.1%	63.8%	64.3%	58.7%	60.8%	55.9%	53.8%	50.0%	44.0%	36.7%	40.9%	35.0%	36.8%	64.5%
Хомосексуални	52.4%	53.6%	57.4%	63.5%	69.0%	61.1%	75.0%	65.2%	57.1%	61.3%	70.0%	66.7%	60.3%	75.0%	33.3%	100.0%	100.0%	100.0%	53.7%
Венозни наркомани	56.5%	61.4%	65.6%	73.5%	81.1%	75.0%	78.0%	94.1%	81.8%	60.0%	55.6%	57.1%	60.0%	40.0%	40.0%	40.0%	50.0%	75.0%	64.4%
Хемофилици	40.0%	33.3%	37.5%	37.5%	25.0%	12.5%	12.5%	0.0%	14.3%	0.0%	14.3%	0.0%	0.0%	0.0%	14.3%	0.0%	0.0%	0.0%	15.0%
Вертика	50.0%	42.9%	50.0%	60.0%	50.0%	25.0%	25.0%	0.0%	25.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	33.3%	0.0%	0.0%	0.0%	26.7%
CD4 <100	99.2%	97.1%	92.0%	88.7%	85.3%	81.2%	78.4%	77.3%	67.0%	69.2%	61.4%	57.3%	54.9%	48.5%	35.0%	44.8%	37.3%	50.0%	76.6%
CD4 >=100 and CD4 <=200	90.0%	93.3%	91.0%	85.2%	82.1%	74.1%	72.2%	74.5%	72.5%	84.2%	77.1%	74.2%	74.2%	75.2%	78.9%	61.5%	70.8%	62.4%	81.3%
CD4 >200	52.2%	53.8%	56.3%	53.8%	57.9%	56.5%	55.2%	53.7%	49.1%	46.9%	44.6%	44.0%	35.3%	28.3%	26.4%	29.5%	22.5%	25.0%	50.8%
Алтернативна терапия	100.0%	85.7%	85.7%	71.4%	78.6%	75.0%	71.4%	67.9%	64.3%	67.9%	67.9%	64.3%	57.1%	53.6%	48.1%	40.7%	37.0%	44.0%	65.9%
Резистентни към NNRTI	88.0%	96.0%	95.8%	95.8%	86.4%	90.0%	91.0%	80.0%	73.7%	72.2%	77.8%	64.3%	71.4%	53.8%	53.8%	58.3%	33.3%	36.4%	77.4%
Резистентни към PI	91.2%	91.2%	89.2%	93.9%	90.9%	87.5%	78.1%	78.7%	73.3%	70.0%	72.4%	66.7%	66.7%	55.6%	50.0%	64.0%	41.7%	52.6%	74.7%
Резистентни към поне един клас медикаменти	89.3%	89.0%	87.3%	85.5%	83.6%	84.8%	76.6%	81.0%	75.0%	79.6%	75.0%	71.7%	71.7%	59.1%	50.0%	62.5%	50.0%	59.4%	76.6%
НВН/НСV инфекция	57.5%	65.6%	61.3%	78.3%	74.4%	71.0%	71.4%	81.0%	87.5%	80.0%	71.4%	81.8%	100.0%	88.9%	55.6%	77.8%	87.5%	75.0%	72.7%
Добро придръжане към терапията	81.8%	78.5%	75.6%	70.4%	69.6%	65.3%	60.4%	62.3%	53.8%	55.3%	49.6%	49.9%	39.0%	38.2%	33.0%	37.0%	31.3%	31.9%	62.9%
Недобро придръжане към терапията	89.2%	93.3%	87.1%	86.7%	85.3%	82.1%	83.9%	81.6%	76.4%	79.1%	73.8%	69.2%	78.0%	65.1%	56.3%	58.3%	57.1%	63.3%	79.9%
Сравнения интервал по интервал*																			
Сравнявани показатели	В	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	Общо
Пол	Мъже/Жени	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР
Възраст	над 50 г. - над 50 г.	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР
Механизъм на заразяване	Хетеросексуални - общо	НЗР	НЗР																

Вирусен товар

Таблица 28:

Zerit/videx/crixivan (K1) спрямо Combivir/invirase,/ респективно Fortovase/+ norvir; (K2)

Показател		В	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	Общо
Брой Валидни	K1	7	8	11	13	16	15	15	15	8	10	7	7	3	6	5	146
	K2	18	20	23	16	20	23	21	19	17	15	13	9	12	15	13	254
Брой Извън норма	K1	4	4	4	4	5	4	6	4	4	3	1	0	0	0	1	44
	K2	16	8	5	4	3	3	2	0	0	0	0	1	0	0	1	43
% Извън норма	K1	57.1%	50.0%	36.4%	30.8%	31.3%	26.7%	40.0%	26.7%	50.0%	30.0%	14.3%	0.0%	0.0%	0.0%	20.0%	30.1%
	K2	88.9%	40.0%	21.7%	25.0%	15.0%	13.0%	9.5%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	11.1%	0.0%	0.0%	7.7%	16.9%
Долна граница (95% Доверителен интервал)		В	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	
% Извън норма	K1	25.0%	21.5%	15.2%	12.7%	14.2%	10.9%	19.8%	10.9%	21.5%	10.8%	2.6%	0.0%	0.0%	0.0%	3.6%	23.4%
	K2	67.2%	21.9%	9.7%	10.2%	5.2%	4.5%	2.7%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	2.0%	0.0%	0.0%	1.4%	12.8%
Горна граница (95% Доверителен интервал)		В	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	
% Извън норма	K1	84.2%	78.5%	64.6%	57.6%	55.6%	52.0%	64.3%	52.0%	78.5%	60.3%	51.3%	35.4%	56.1%	39.0%	62.4%	38.0%
	K2	96.9%	61.3%	41.9%	49.5%	36.0%	32.1%	28.9%	16.8%	18.4%	20.4%	22.8%	43.5%	24.2%	20.4%	33.3%	22.0%
Сравнения период по период	Сравнявани показатели	В	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	Общо
	K1-K2	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	ЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	ЗР
Сравнения между периодите		2-В	3-2	4-3	5-4	6-5	7-6	8-7	9-8	10-9	11-10	12-11	13-12	14-13	15-14		
K1		НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР
K2		ЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР

Таблица 28_1:

Combivir/invirase, /респективно Fortovase/+ norvir(K2) спрямо Kivexa/Kaletra (K3)

Показател		В	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	Общо
Брой Валидни	K2	18	20	23	16	20	23	21	19	17	15	13	9	12	15	13	254
	K3	18	10	6	8	7	9	9	8	8	5	5	1	0	9	7	110
Брой Извън норма	K2	16	8	5	4	3	3	2	0	0	0	0	1	0	0	1	43
	K3	17	2	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1	23
% Извън норма	K2	88.9%	40.0%	21.7%	25.0%	15.0%	13.0%	9.5%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	11.1%	0.0%	0.0%	7.7%	16.9%
	K3	94.4%	20.0%	0.0%	0.0%	14.3%	0.0%	0.0%	12.5%	0.0%	20.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	14.3%	20.9%
Долна граница (95% Доверителен интервал)		В	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	
% Извън норма	K2	67.2%	21.9%	9.7%	10.2%	5.2%	4.5%	2.7%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	2.0%	0.0%	0.0%	1.4%	12.8%
	K3	74.2%	5.7%	0.0%	0.0%	2.6%	0.0%	0.0%	2.2%	0.0%	3.6%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	2.6%	14.7%
Горна граница (95% Доверителен интервал)		В	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	
% Извън норма	K2	96.9%	61.3%	41.9%	49.5%	36.0%	32.1%	28.9%	16.8%	18.4%	20.4%	22.8%	43.5%	24.2%	20.4%	33.3%	22.0%
	K3	99.0%	51.0%	39.0%	32.4%	51.3%	29.9%	29.9%	47.1%	32.4%	62.4%	43.4%	79.3%		29.9%	51.3%	28.9%
Сравнения период по период	Сравнявани показатели	В	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	Общо
	K2-K3	H3P	H3P	H3P	H3P	H3P	H3P	H3P	H3P	H3P	H3P	H3P	H3P	H3P	H3P	H3P	H3P
Сравнения между периодите		2-В	3-2	4-3	5-4	6-5	7-6	8-7	9-8	10-9	11-10	12-11	13-12	14-13	15-14		
K2		3P	H3P	H3P	H3P	H3P	H3P	H3P	H3P	H3P	H3P	H3P	H3P	H3P	H3P		
K3		3P	H3P	H3P	H3P	H3P	H3P	H3P	H3P	H3P	H3P	H3P	3P	3P	H3P		

Таблица 28_2:

Kivexa/Kaletra (K3) и Stokrin във всичките му комбинации с други медикаменти (K4)

Показател		В	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	Общо
Брой Валидни	к3	18	10	6	8	7	9	9	8	8	5	5	1	0	9	7	110
	к4	39	32	26	30	32	32	35	31	33	36	35	34	28	30	22	475
Брой Извън норма	к3	17	2	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1	23
	к4	35	11	10	8	9	11	11	10	7	4	5	7	6	7	3	144
% Извън норма	к3	94.4%	20.0%	0.0%	0.0%	14.3%	0.0%	0.0%	12.5%	0.0%	20.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	14.3%	20.9%
	к4	89.7%	34.4%	38.5%	26.7%	28.1%	34.4%	31.4%	32.3%	21.2%	11.1%	14.3%	20.6%	21.4%	23.3%	13.6%	30.3%
Долна граница (95% Доверителен интервал)		В	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	
% Извън норма	к3	74.2%	5.7%	0.0%	0.0%	2.6%	0.0%	0.0%	2.2%	0.0%	3.6%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	2.6%	14.7%
	к4	76.4%	20.4%	22.4%	14.2%	15.6%	20.4%	18.6%	18.6%	10.7%	4.4%	6.3%	10.3%	10.2%	11.8%	4.7%	26.5%
Горна граница (95% Доверителен интервал)		В	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	
% Извън норма	к3	99.0%	51.0%	39.0%	32.4%	51.3%	29.9%	29.9%	47.1%	32.4%	62.4%	43.4%	79.3%		29.9%	51.3%	28.9%
	к4	95.9%	51.7%	57.5%	44.4%	45.4%	51.7%	48.0%	49.9%	37.8%	25.3%	29.4%	36.8%	39.5%	40.9%	33.3%	34.4%
Сравнения период по период	Сравнявани показатели	В	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	Общо
	к3-к4	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР
Сравнения между периодите		2-В	3-2	4-3	5-4	6-5	7-6	8-7	9-8	10-9	11-10	12-11	13-12	14-13	15-14		
к3		ЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	ЗР	ЗР	НЗР		
к4		ЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР		

CD4

Таблица 29:

Zerit/videx/crixivan (K1) спрямо Combivir/invirase,/ респективно Fortovase/+ norvir; (K2)

Показател		В	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	Общо
Брой Валидни	K1	5	8	7	9	12	14	12	13	13	13	8	7	5	7	10	8	6	3	160
	K2	18	20	25	24	31	30	26	20	23	20	23	18	18	15	10	12	11	12	356
Брой Извън норма	K1	5	8	6	6	7	10	6	7	11	9	6	3	3	3	4	4	3	1	102
	K2	17	18	19	17	21	16	14	12	11	10	11	9	8	4	3	4	2	5	201
% Извън норма	K1	100.0%	100.0%	85.7%	66.7%	58.3%	71.4%	50.0%	53.8%	84.6%	69.2%	75.0%	42.9%	60.0%	42.9%	40.0%	50.0%	50.0%	33.3%	63.8%
	K2	94.4%	90.0%	76.0%	70.8%	67.7%	53.3%	53.8%	60.0%	47.8%	50.0%	47.8%	50.0%	44.4%	26.7%	30.0%	33.3%	18.2%	41.7%	56.5%
Долна граница (95% Доверителен интервал)																				
% Извън норма	K1	56.6%	67.6%	48.7%	35.4%	32.0%	45.4%	25.4%	29.1%	57.8%	42.4%	40.9%	15.8%	23.1%	15.8%	16.8%	21.5%	18.8%	6.1%	56.1%
	K2	74.2%	69.9%	56.6%	50.8%	50.1%	36.1%	35.5%	38.7%	29.2%	29.9%	29.2%	29.0%	24.6%	10.9%	10.8%	13.8%	5.1%	19.3%	51.5%
Горна граница (95% Доверителен интервал)																				
% Извън норма	K1	100.0%	100.0%	97.4%	87.9%	80.7%	88.3%	74.6%	76.8%	95.7%	87.3%	92.9%	75.0%	88.2%	75.0%	68.7%	78.5%	81.2%	79.2%	70.7%
	K2	99.0%	97.2%	88.5%	85.1%	81.4%	69.8%	71.2%	78.1%	67.0%	70.1%	67.0%	71.0%	66.3%	52.0%	60.3%	60.9%	47.7%	68.0%	61.3%
Сравнения период по период	Сравнявани показатели	В	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	Общо
	K1-K2	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР
Сравнения между периодите		2-В	3-2	4-3	5-4	6-5	7-6	8-7	9-8	10-9	11-10	12-11	13-12	14-13	15-14	16-15	17-16	18-17		
K1		НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР
K2		НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР

Таблица 29_1:

Combivir/invirase, /респективно Fortovase/+ norvir(K2) спрямо Kivexa/Kaletra (K3)

Показател		В	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	Общо
Брой Валидни	к2	18	20	25	24	31	30	26	20	23	20	23	18	18	15	10	12	11	12	356
	к3	13	10	6	11	17	13	13	10	9	9	6	4	6	9	8	6	4	6	160
Брой Извън норма	к2	17	18	19	17	21	16	14	12	11	10	11	9	8	4	3	4	2	5	201
	к3	10	8	6	7	8	6	6	3	5	6	4	2	5	4	3	3	1	2	89
% Извън норма	к2	94.4%	90.0%	76.0%	70.8%	67.7%	53.3%	53.8%	60.0%	47.8%	50.0%	47.8%	50.0%	44.4%	26.7%	30.0%	33.3%	18.2%	41.7%	56.5%
	к3	76.9%	80.0%	100.0%	63.6%	47.1%	46.2%	46.2%	30.0%	55.6%	66.7%	66.7%	50.0%	83.3%	44.4%	37.5%	50.0%	25.0%	33.3%	55.6%
Долна граница (95% Доверителен интервал)																				
% Извън норма	к2	74.2%	69.9%	56.6%	50.8%	50.1%	36.1%	35.5%	38.7%	29.2%	29.9%	29.2%	29.0%	24.6%	10.9%	10.8%	13.8%	5.1%	19.3%	51.5%
	к3	49.7%	49.0%	61.0%	35.4%	26.2%	23.2%	23.2%	10.8%	26.7%	35.4%	30.0%	15.0%	43.6%	18.9%	13.7%	18.8%	4.6%	9.7%	47.8%
Горна граница (95% Доверителен интервал)																				
% Извън норма	к2	99.0%	97.2%	88.5%	85.1%	81.4%	69.8%	71.2%	78.1%	67.0%	70.1%	67.0%	71.0%	66.3%	52.0%	60.3%	60.9%	47.7%	68.0%	61.3%
	к3	91.8%	94.3%	100.0%	84.8%	69.0%	70.9%	70.9%	60.3%	81.1%	87.9%	90.3%	85.0%	97.0%	73.3%	69.4%	81.2%	69.9%	70.0%	63.4%
Сравнения период по период																				
Сравнявани показатели		В	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	Общо
к2-к3		НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР
Сравнения между периодите																				
		2-В	3-2	4-3	5-4	6-5	7-6	8-7	9-8	10-9	11-10	12-11	13-12	14-13	15-14	16-15	17-16	18-17		
к2		НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР
к3		НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР

Таблица 29_2:

Kivexa/Kaletra (K3) и Stokrin във всичките му комбинации с други медикаменти (K4)

Показател		В	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	Общо		
Брой Валидни	к3	13	10	6	11	17	13	13	10	9	9	6	4	6	9	8	6	4	6	160		
	к4	23	25	25	27	32	30	37	31	31	35	35	33	33	29	31	30	27	23	537		
Брой Извън норма	к3	10	8	6	7	8	6	6	3	5	6	4	2	5	4	3	3	1	2	89		
	к4	22	22	22	22	23	19	25	19	16	18	20	19	18	13	9	12	13	8	320		
% Извън норма	к3	76.9%	80.0%	100.0%	63.6%	47.1%	46.2%	46.2%	30.0%	55.6%	66.7%	66.7%	50.0%	83.3%	44.4%	37.5%	50.0%	25.0%	33.3%	55.6%		
	к4	95.7%	88.0%	88.0%	81.5%	71.9%	63.3%	67.6%	61.3%	51.6%	51.4%	57.1%	57.6%	54.5%	44.8%	29.0%	40.0%	48.1%	34.8%	59.6%		
Долна граница (95% Доверителен интервал)																						
% Извън норма	к3	49.7%	49.0%	61.0%	35.4%	26.2%	23.2%	23.2%	10.8%	26.7%	35.4%	30.0%	15.0%	43.6%	18.9%	13.7%	18.8%	4.6%	9.7%	47.8%		
	к4	79.0%	70.0%	70.0%	63.3%	54.6%	45.5%	51.5%	43.8%	34.8%	35.6%	40.9%	40.8%	38.0%	28.4%	16.1%	24.6%	30.7%	18.8%	55.4%		
Горна граница (95% Доверителен интервал)																						
% Извън норма	к3	91.8%	94.3%	100.0%	84.8%	69.0%	70.9%	70.9%	60.3%	81.1%	87.9%	90.3%	85.0%	97.0%	73.3%	69.4%	81.2%	69.9%	70.0%	63.4%		
	к4	99.2%	95.8%	95.8%	91.8%	84.4%	78.1%	80.4%	76.3%	68.0%	67.0%	72.0%	72.8%	70.2%	62.5%	46.6%	57.7%	66.0%	55.1%	63.7%		
Сравнения период по период																						
		Сравнявани показатели		В	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	Общо
к3-к4				НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР
Сравнения между периодите																						
		2-В	3-2	4-3	5-4	6-5	7-6	8-7	9-8	10-9	11-10	12-11	13-12	14-13	15-14	16-15	17-16	18-17				
к3		НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР				
к4		НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР	НЗР				

ПРИНОСИ

I Приноси с оригинален научен характер

1. За първи път в страната ни се провежда пространно клинично-епидемиологично проучване върху значителен брой пациенти, инфектирани с HIV за десет годишен период от време.
2. Установена е тяхната възрастова характеристика и полова принадлежност, както и трансмисивната им категория.
3. Изследва се ефекта от антиретровирусната терапия на базата на динамичните промени, наблюдавани в имунологичната и вирусологична реакция, чрез стойностите на CD4+T лимфоцитите и RNA-вирусните копия на HIV 1 в периферната кръв.
4. Прави се лонгитудинален анализ на имунологичното и вирусологичното възстановяване на пациентите под въздействието на тази терапия, при сравнение между различни лекарствени комбинации.
5. Прави се анализ на влиянието на фактори като възраст, пол, изходни нива на CD4+T лимфоцитите и RNA-вирусните копия, наличие на предшестваща субоптимална терапия, степен на придържане към терапевтичните режими, наличие на вирусна резистентност и съпътстващи инфекции с хепатитни вируси и резултатите от провежданата терапия.
6. Прави се оценка на влиянието на тези фактори върху заболяемостта и смъртността при HIV-инфектираните.
7. Изготвен е модел за преживяемост на пациентите и влиянието на някои от факторите върху нея.

II Приноси с научно-приложен и потвърдителен характер

1. Предикторно значение за ефективността на АРТ имат следните фактори:
 - Възраст на пациентите;
 - Изходно ниво на CD4+T лимфоцитите и вирусния товар;
 - Вирусна резистентност;
 - Придържане към терапията;

- Ко-инфектираност с хепатитни вируси;
- Наличие на предшестваща субоптимална терапия.