Катедра Инфекциозни болести, паразитология и тропическа медицина към МУ-София

Поствaксинален имунен отговор при хора, живеещи с HIV, след приложение на ваксини срещу сезонен грип, SARS-CoV-2, HAV и HBV

Дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „доктор“

Област на висше образование: 7. Здравеопазване и спорт,

Професионално направление: 7.1. Медицина,

Научна специалност: 03.01.33 „Инфекциозни болести“

д-р Елена Светлозарова Драгушева-Йорданова,

докторант

Научен Ръководител

доц. д-р Нина Янчева-Петрова, дм

проф. д-р Георги Попов, дм

София,

2023г

СЪДЪРЖАНИЕ:

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ 4
УВОД 7
1. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР....9
1.1 Епидемиологични данни 9
1.2 Етиология и възникване на HIV 12
1.3 Механизъм и пътища на предаване на инфекцията 16
1.4 Патогенеза 20
1.5 Наличие на коинфекции и тяхната първична профилактика чрез ваксини. Проучване относно дълготрайност, ефективност и безопасност на прилаганите ваксини срещу: 22
1.5.1 COVID-19 22
1.5.2. Грип (сезонни грипни ваксини) 26
1.5.3. Хепатит А (HAV), Хепатит В (HBV)....34
2. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО. ХИПОТЕЗА....43
2.1. ЗАДАЧИ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО 44
2.2. ХИПОТЕЗА 44
3. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ....44
3.1. МАТЕРИАЛИ....44
3.2. МЕТОДИ 45
3.2.1. Анкетен метод 45
3.2.2. Лабораторно - диагностични методи....45
3.2.3. Епидемиологични методи 46
3.2.4. Клинични методи 47
3.2.5. Документален метод 47
3.2.6. Статистически методи....47
4. РЕЗУЛТАТИ....48
4.1. РЕЗУЛТАТИ след ваксинация срещу COVID-19 48
4.2. РЕЗУЛТАТИ след ваксинация срещу сезонен грип тип А/В 57
4.1. РЕЗУЛТАТИ след ваксинация срещу хепатит А/В 70
5. ДИСКУСИЯ....80
6. ИЗВОДИ 87
7. ПРИНОСИ И ПРЕПОРЪКИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД 89
7.1 Приноси 89
7.2 Препоръки....90

8. НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И СЪОБЩЕНИЯ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИЯТА ...91
8.1 Научни публикации ...91
8.2 Съобщения, изнесени на научни форуми ...91
8.3 Участие в конференции и научно-практически обучения ...92
8.4 Спечелени проекти ...93
9. ИЗПОЛЗВАНА ЛИТЕРАТУРА ...94
10. ПРИЛОЖЕНИЯ ...114
10.1 Информирано съгласие за ваксиниране срещу COVID-19 ...114
10.2 Декларация ...115
10.3 Информирано съгласие ...115
10.4 Анкетна карта ...116
10.5 Декларация за оригиналност ...118

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

HIV – човешки имунодефицитен вирус

AIDS – Синдром на Придобитата Имунна Недостатъчност (СПИН)

HAV – хепатитен А вирус

HBV – хепатитен В вирус

COVID-19 – коронавирус, индуцирано заболяване 2019

SARS-CoV-2 – тежък остър респираторен синдром, причинен от коронавирус 2

HbsAg – повърхностен антиген на HBV

Anti-HBs – антитела срещу повърхностния антиген на HBV

Anti–HAV – антитела срещу хепатит А вируса

ECDC – Европейски център за превенция и контрол на заболяванията

WHO – Световна Здравна Организация

ART – антиретровирусна терапия

FDA – Американска асоциация за контрол на храни и лекарства

ELISA – Ензимно свързан имуносорбентен тест

ELISPOT – Ензимно свързан имуносорбентен спот тест

HCC – хепатоцелуларен карцином

MSM – мъже, които правят секс с мъже

NK – клетки естествени убийци

VL – вирусен товар

SIV – маймунски имунодефицитен вирус

STD – сексуално предавани болести

HTLV-III – човешки Т-лимфотропен вирус III

LAV – лимфаденопатия-асоцииран вирус

PrEP – преекспозиционна профилактика

PEP – постекспозиционна профилактика

gp – гликопротеин

UNAIDS – Обединени Нации за борба със СПИН

PLHIV – хора, живеещи с HIV

RT-PCR – полимеразна верижна реакция в реално време

NRTIs – нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза

ИУН – инжекционно употребяващи наркотици

bNAb – широко неутрализиращи антитела

EMA – Европейска агенция по лекарствата

BSI – Британско дружество по имунология

TCID/Ml – тъканна култура инфекциозна доза/мл

LTNPs – дългосрочни непрогресори

ARDS – Остър Респираторен Дистрес Синдром

GMT - среден геометричен антителен титър

ГКТС – Главен Комплекс на Тъканна Съвместимост

ХБЗ – Хронично Бъбречно Заболяване

AZT – azidothymidine

PCP – пневмоцистна пневмония

ROS – реактивни кислородни форми

NRTIs - нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза

NNRTIs - ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза

PIs - протеазни инхибитори

IIs - интегразни инхибитори

EACS – Европейско клинично дружество по СПИН

TDF – тенофовир дизопроксил фумарат

TAF – тенофовир алафенамид

FTC – емтрицитабин

RAL – ралтегравир

DRV – дарунавир

DTG – долутегравир

BIC – биктегравир

УВОД

През последните няколко години се забелязва тенденция за стациониране на броя на новозаразените лица с вируса HIV, но въпреки тази привидно по-благоприятна статистика, проблемите, свързани с имуносупресията при тях и касаещи тяхната дългогодишна преживяемост, все още ги определят като особено рискова популация. С оглед запазването на високо качество на живот на лицата, живеещи с HIV, са необходими грижи от медицински, социален и психологичен аспект. С развитието и напредъка на ART терапията, естеството на проблемите, съпътстващи живота им, търпи своите промени. Докато преди основен фокус е било лечението и то предимно на напредналите и крайни фази на заболяването, то в настоящия момент все по-голямо внимание се обръща на превенцията и първичните профилактични мероприятия. Тази тенденция в медицината крие много положителни аспекти с оглед на първичната задача за запазване на здравето на населението и разбира се прилагане на съвременни лечения, но също така представя нов вид проблеми и пред пациентите, и пред лицата, работещи в сектор здравеопазване. А именно - необходимостта от по-широкото разпространение на мерките за първична имунопрофилактика, както и ресурси по нейното осъществяване и изготвяне на мащабни обучителни програми както за пациентите, така и за разширяване на мирогледа с новите възможности на медицината на клиницистите. Наблюдаваните по-чести вирусни и бактериални коинфекции са с възможност за по-усложнено протичане при лица, живеещи с HIV. Това налага особен интерес към по-детайлното проучване на имунния отговор у тези лица след приложението на съществуващи ваксини срещу вирусите на грипа, SARS-CoV-2, HAV, HBV с цел намаляване на заболяемостта. През 2020г разпространението на вируса, причиняващ COVID-19, обхвана целия свят и засегна хора от всички популации. Именно тази бързоразпространяваща се и в редица случай фатално протичаща инфекция наложи нуждата от въвеждане и прилагане на ваксините против COVID-19 и изследване на имунния отговор, получен след приложението им, при лица с имуносупресия. Данните за по-тежко протичане на инфекциите със SARS-CoV-2, както и тези с вирусните хепатити A, B, C при хора от уязвими групи налага именно по-сериозното проучване на ефективността на прилаганите ваксини срещу възможните ваксинопредотвратими инфекции. Целеви имунизации са препоръчителни не само срещу изброените вирусни инфекции, но също срещу пневмококови и менингококови инфекции, както и срещу различните щамове HPV при определени рискови групи. В България например

прилагането на ваксината срещу Хепатит В започва още през далечната 1988г като се използват само рекомбинантни ваксини, а от 1991г е въведена задължителната имунизация на новородените у нас, но въпреки дългогодишното ѝ прилагане, в литературата не се откриват достатъчно категорични данни относно проследяването на имунния отговор след приложението ѝ, както при деца, така и при възрастни. Според направения литературен обзор се срещат и противоречиви данни за трайността на имунитета след приложението на ваксини срещу HBV и комбинирани такива – HBV+HAV. Допълнителен здравен проблем представлява и имунният отговор при сезонната грипна ваксина, който се характеризира с особена нетрайност, поради различните щамове циркулиращ активен вирус. Тези факти поставят ясна цел за детайлно проследяване на ефективността след приложението на тези ваксини не само при здрави пациенти, но и при имунокомпрометирани лица. За реализирането на поставената цел се насочваме към клинично проучване на отговора към ваксините срещу SARS-CoV-2, Хепатит В, Хепатит А, сезонни грипни ваксини при пациенти, живеещи с HIV и при контролна група от здрави лица. Смятаме, че проучването в тази насока би довело до теоретични и практически изводи, които да имат значими обществени ползи. В настоящето проблемите на пациентите, живеещи с HIV, добиват все по-широка гласност и заемат своето място в обществения живот, а не само в областта на медицината. Пациентите не са „обречени“, а тяхната средна продължителност на живота не се различава от тази в общата популация. Все по-актуални стават проблемите, свързани със стареенето при хора, живеещи с HIV, което предизвиква и редица дискусии за техните други хронични заболявания, последиците и нежеланите ефекти от ART терапията им, както и методите за първичната им профилактика от възможни коинфекции поради естеството на съвременния живот, включващ неограничено пътуване и множество социални контакти. Поради това проблемите за ваксинопрофилактиката и предотвратяване на възможните странични ефекти от основната им терапия, както и повишаване на разбирането сред медицинските специалисти за справяне с подобни въпроси, стават все по-значими. Това е основен въпрос, чиято методология изисква детайлно разработване с цел подобряване качеството на живот на хората, живеещи с HIV.

1. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

1.1 Епидемиологични данни

Първите данни за описание на вируса, причиняващ Синдрома на Придобитата Имунна Недостатъчност, датират от 1981г, а оттогава досега повече от 40 години след откриването му, вирусът се е разпространил успешно по цялата Земя. Първоначалните данни са събрани при необичайно нарастване на случаите на сарком на Капоши и пневмоцистна пневмония (с причинител *Pneumocystis jirovecii*). Това тяхно нарастване особено в млада популация прави впечатление и води до поставяне на въпроса защо се проявява този изявен имунен дефицит в иначе здрави и млади индивиди. След няколко години задълбочена работа на два отделни екипа – този на професор Люк Монтание и друг на Робърт Гало, работата по търсенето на причинителя на СПИН се увенчава с успех през 1983г, когато е изолиран вирусът [**Error! Reference source not found.**,2,3]. Постепенно заболяването придобива пандемичен характер, въпреки постигнатите значителни успехи по отношение на разпознаването и интензивното му изследване (1981г – 1985г), въвеждане на първия медикамент с активност срещу вируса - AZT (1987г), а в последствие и въвеждането на комбинираната антиретровирусна терапия (1995г). Съвременната антиретровирусна терапия представлява комбинация от медикаменти с различен механизъм на действие по отношение на репликативния цикъл на вируса, а именно: нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NRTIs), ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTIs), протеазни инхибитори (PIs), интегразни инхибитори (IIs), инхибитори на навлизането, включващи инхибитори на фузията, инхибитори на прикрепването и ко-рецепторни антагонисти. Препоръчваните комбинации при започване на антиретровирусна терапия са следните: два нуклеозидни и един интегразен инхибитор, два нуклеозидни и един ненуклеозиден инхибитор или два нуклеозидни и протеазен инхибитор [**Error! Reference source not found.**,5]. И въпреки изминатия дълъг път и постигнатото по отношение на инфекцията с вируса HIV, все още липсва ваксина срещу него, а и респективно дефинитивен контрол на заболяването. Към настоящия момент ART терапията е единствената възможност за контрол на заболяването, добило пандемичен характер. Интересно е да отбележим, че днес живеем в свят, обхванат от две пандемии – тази, предизвикана от COVID-19 и тази от HIV.

По отношение на пандемията от COVID-19, обявена официално от СЗО на 12 март 2020г, към днешна дата след успешното въвеждане и масовото прилагане на профилактичната ваксинация срещу вируса SARS-CoV-2, може да предполагаме нейното скорошно овладяване, то пандемията от HIV остава все така актуална. От декември 2019г COVID – 19 се разпространи по света с огромна скорост, заразявайки > 757 милиона индивида и причинявайки > 6.8 милиона смъртни случая към 22 февруари 2023г [6]. Заболяването, причинено от вируса SARS-CoV-2, засегна изключително тежко всички страни, като у нас първият потвърден случай на COVID-19 е от дата 8 март 2020г, а три дни след него е докладван и първият смъртен случай. Филогенетичните анализи на вируса поставят SARS-CoV-2 в разред *Nidovirales*-> семейство *Coronaviridae* -> подсемейство *Orthocoronavirinae* -> род *Betacoronavirus* -> подрод *Sarbecovirus* [7,8]. Интересен аналог от двете настоящи пандемии е както предполагаемият пренос на вируса от животните (за SARS-CoV-2 това са прилепите, а за HIV – различни видове маймуни), така и затрудняващите характеристики като висок процент асимптомно носителство на вирусите [9]. За HIV този латентен период може да продължи с години, в който инфекцията остава неразпозната и именно това дава добри предпоставки за мащабното ѝ разпространение. Въпреки че от датата 23 април 1984г, на която здравният секретар на САЩ Маргарет Хеклър обяви откриването на вируса, причиняващ СПИН, и заяви очаквана ваксина срещу него до 2 години, вече почти 40 години по-късно, ваксината е все още мираж [10]. За сравнение само 8 месеца след обявяване на пандемията от COVID-19, се въведоха и успешно се прилагат ваксини срещу причиняващия я вирус. Именно тези бързи разработки се дължат на години работа по създаване на ваксина срещу HIV, които обаче и до този момент не са получили официален положителен резултат. Смята се, че една от причините за това е голямото генетично разнообразие на вируса, неговата бърза изменчивост и възможността му да се „скрива“ от имунната система на гостоприемника. У нас от края на месец декември 2020г започна специфичната ваксинационна профилактика на COVID-19 инфекцията. Изнесените данни за по-тежко протичане на COVID-19 при лица, живеещи с HIV, както и световните препоръки за ваксинация, дават основание да прилагаме успешно ваксините срещу SARS-CoV-2 и в тази специфична популация с отличен ефект. Обръщаме специално внимание на факта, че нашето проучване с приложението на ваксините започна още през февруари 2021г, време в което ваксинационната кампания за COVID-19 на населението не беше така мащабно развила се, както и наличните ваксини бяха ограничено количество.

Към юли 2022г данните на СЗО сочат, че през 2021г около 38.4 милиона човека по света, живеят с HIV, а новозаразените за същата година са 1.5 милиона души. И въпреки че през последните 1-2 години, поради епидемията от COVID-19 и последвалите от това социални и медицински ограничения, процентът на докладваните новозаразените е по-нисък, реалният брой на инфектираните е по-висок. Глобалният фонд за борба със СПИН, туберкулоза и малария съобщи, че по време на първия локдаун поради COVID-19 през 2020г процентът на новодиагностицирани с HIV сред жители на 32 страни в Африка и Азия е намалял с 41% в сравнение със същия период за 2019 г. Тази по-ниска заболяемост се дължи до голяма степен на ограничената възможност от тестване, както и високия натиск върху медицинските специалисти, ангажирани в грижата на пациентите, боледуващи от COVID-19. Тези данни, както и починалите повече от 36 милиона човека по света от СПИН-свързани заболявания от началото на епидемията с HIV, говорят за актуалния ход и неблагоприятната тенденция на пандемията от заболяването Синдром на Придобития Имунен Дефицит [11,12].

За България във времето преди възникване на медицинската и социална криза, предизвикана от COVID-19, през 2018г беше проведено пилотно проучване сред групата на MSM лица, които у нас са около 3% от мъжкото население или около 60 000 лица в сексуално активна възраст. Подобно проучване е иновативно и актуално и е успяло да обхване участници от големи и малки населени места из цялата страна, заявили домашен тест за HIV. За съжаление резултатите му показват един висок процент – а именно 53% от анкетираните, които не знаят своя HIV статус. Още по-притеснителни са данните, че 31% от обследваната целева група никога не е тествана за HIV, а 38% - за хепатит [13]. За сравнение друго проучване в нашата страна, извършено за периода 2009 - 2011г показва също, че по-малко от половината от анкетираните лица са правили тест за HIV в изминалата една година. Тези притеснителни данни са в резултат на ниската и неефективна здравна култура на населението, както и на високата степен на стигматизация в общество – както сред широката общественост, така и в медицинските среди за жалост се срещат масово дискриминационни убеждения и отношение [14].

До декември 2015г у нас съществува програма „Превенция и контрол на ХИВ/СПИН”, финансирана от Глобалния фонд за борба срещу СПИН, туберкулоза и малария, в чийто обхват се извършват анализи и интервенции за превенция на заболяването в рисковите групи. Основна цел на програмата е да допринесе за намаляване на

новоинфектираните случаи, както и за подобряване на качеството на живот на PLHIV в България. Обхванати са най-рисковите групи чрез консултиране и доброволно тестване за HIV, а именно:

- Инжекционно употребяващи наркотици;
- Мъже, които правят секс с мъже;
- Млади хора от ромски произход, изложени на най-голям риск;
- Лица, задържани под стража и лишени от свобода;
- Проституиращи мъже и жени;
- Млади хора, изложени на риск (15-24 год);
- Хора, живеещи с HIV/AIDS.

Резултатите от провеждането на интервенциите за контрол на някой инфекциозни заболявания сред лица с рисково сексуално поведение показват инфектирани със сифилис около 10% от изследваните. Разпространението на HBV, HCV сред предлагащите платени сексуални услуги е 5-7%, а на HIV – 1% от обхванатите за периода на 2004г - 2012 г [15].

Имайки предвид, че България се нарежда сред петте страни с най-високо хомофобско отношение, заедно с Естония, Латвия, Полша и Румъния, според доклад на Агенцията за фундаментални права на Европейския съюз, е силно необходимо да се реализират програми за намаляване на дискриминационното отношение както на общонационално ниво, така и пряко касаещо медицинските специалисти. Тези действия неминуемо биха допринесли за подобряване на качеството на здравните услуги, както и за повишеното доверие и търсене на медицински консултации или изследвания от хората в риск [16].

1.2 Етиология и възникване на HIV

Теориите за възникването на вируса са претърпели известни модификации през годините, но към момента учените са обединени около идеята за прескачане на вируса от животините към друг гостоприемник – а именно човека. Още преди 40 години са станали ясни рисковите фактори за развитието на заболяването – известни като четирите „Х“ - хомосексуални, хероин-инжектиращи наркомани, хаитяни, хемофилици [17]. Сред тези групи е установен значим имунен дефицит, в последствие асоцииран с HIV (тогава наричан HTLV-III от екипа на Робърт Гало и LAV от този на Люк Монтание) [18,19,20]. Още през далечната 1981г е предположено негативното влияние

на вируса върху имунната система, причиняващо изчерпване на Т - клетъчния отговор и неговата корелация с давността на инфекцията, както и развитието на опортюнистични инфекции [21,22]. След дългите години разработки за изучаването на вируса, голям успех е постигнат с въвеждането на AZT/ZDV (zidovudine/azidothymidine) – първият лекарствен продукт с активност срещу вируса. И до днес прилагането на антиретровирусните медикаменти не само като терапия, но и като превенция под формата на PreP и PeP остават единствената реална възможност за борба с вируса. Предекспозиционната профилактика е отскоро възможна стратегия за превенция на лицата с висок риск от заразяване от вируса на HIV, разбира се не на 100% ефективна и носеща своите рискове и възможности за странични действия или развитие на резистентност към терапията при евентуална нова инфекция. Прилагането на PreP е възможно след получаване на разрешението на FDA през 2012г като одобрените комбинации от ART са Emtricitabine/Tenofovir disoproxyl fumarate (FTC/TDF), Emtricitabine/Tenofovir alafenamide (FTC/TAF). Въвеждането на тази профилактична мярка дава нови възможности на серодискордантните двойки и възрастни, изложени на висок риск от заразяване, но също така води до повишаване на рисковото сексуално поведение и честа смяна на партньорите. Предекспозиционната профилактика се препоръчва във високо-рискови групи като преди започването и е необходимо да се проведе комбиниран тест за HIV и начален мониторинг на чернодробна, бъбречна функция и наличие на STD. Забелязва се трайно нарастване на лицата, употребяващи PreP, като за последното тримесечие на 2022г профилактиката е стартирана при над 3.8 милиона души [23]. Всички, приемащи PreP, подлежат на строг мониторинг на всеки 3 месеца с извършване на тест за HIV и последващо изследване на резистентност, ако тестът се потвърди като положителен. Съдействието и ангажираността на пациентите, приемащи такава терапия, са от основно значение за нейния успех и недопускането на странични действия и усложнения [24]. Нашата страна участва в мащабно проучване сред страните от Централна и Източна Европа, изучаващо напредъка по отношение на гореописаните инструменти за превенция на HIV, а именно – употребата на PreP и PeP. Прави впечатление, че макар и с бавни темпове, постепенно се разширява обхватът на профилактичната пре- и пост-експозиционна профилактика. В България приложението им е разрешено и на практика се прилагат и двете форми на профилактика, за сравнение със страните съседи Сърбия, Гърция и Македония, където PreP не е въведена [25].

В литературата има обширни данни за евентуалните странични ефекти вследствие на ART терапията и тяхното познаване е необходимо при избор на комбинация, както за започване, така и при превключване на режимите. Възможно е развитието на липодистрофия, миопатия, кардиомиопатия, миелосупресия, полиневрит, панкреатит, лактатна ацидоза, чернодробна токсичност, психотични прояви както и влошаване на лабораторните показатели (еритроцити, тромбоцити, кр.захар, креатинин, пикочна киселина, холестеролов профил, чернодробни ензими) в хода на лечението, но въпреки това съвременните терапевтични режими са високоефективни и не предизвикват тежки странични реакции. Основен момент за дълготрайното високо качество на живот на пациентите, приемащи ART, представляват рутинният мониторинг и коригиращите терапии [26].

Към настоящия момент се залагат големи надежди за дефинитивно елиминиране на HIV чрез създаване на ваксина, основана на mRNA технологията, но все още такава ваксина не е одобрена. Наскоро започна първа фаза на клинично, рандомизирано проучване, планиращо да обхване 108 HIV – негативни лица, изпитвайки три ваксини - BG505 MD39.3, BG505 MD39.3 gp151 и BG505 MD39.3 gp151 CD4KO HIV тримерни mRNA ваксини, целящи са предизвикат образуването на неутрализиращи вируса антитела. Планира се проучване на локалната и общата реактогенност, безопасността на ваксината, проявата на нежелани реакции и събития постваксинално, както и времевата рамка на поява както и титрите на неутрализиращите антитела, измерени 2 седмици след поставяне на третата ваксина [27].

Разнообразни са хипотезите за възникване и разпространение на вируса на HIV у човека, но с най-широко приемане сред медицинската общност е идеята за преминаване на единия маймунския вирус на имунен дефицит (SIV-1) от естествения си хазяин шимпанзето към човека. Това събитие най-вероятно се е случило чрез ловуване, ухапване или друг контакт на човека с маймуните, през първата половина на 20-ти век в Субсахарска Африка [28,29]. Приема се, че при четири вида примати, сред които маймуните мангабей (HIV-2) и шимпанзетата (HIV-1), при които е осъществено кръстосване и прескачане на зоонозната инфекция в човешката популация. Именно това е довело до появата на HIV-1 и HIV-2 вируси, класифицирани в рода на лентивирусите [30,31,32]. При прескачане на вирусите от своя първоначален

гостоприемник към човека, те се модифицират генетично, което води до тяхната успешна адаптация в новия макроорганизъм.

Вирусът на човешкия имунен дефицит принадлежи към семейство *Retroviridae,* род *Lentivirus* (от лат. *Lentos* – бавен), което охарактеризира много точно хода на инфекцията с него – а именно бавен, с дълъг латентен период. Нужни са години след инфектиране преди да се достигне до тежка имуносупресия и развитие на СПИН. Вирионите имат приблизителни размери около 100 nm и притежават липопротеинова обвивка. Под нея се разполага матриксният протеин p17, а под него е сърцевинният протеин p24, съдържащ генома на вируса. Вирионната РНК е едноверижна, линеарна и положителна като във всяка вирусна частица се съдържат по две копия от генома. Геномът на HIV-1 съдържа гените *pol* (отговарящ за полимеразата и обратната транскриптаза), *gag, env* (кодиращи глипопротеините от обвивката и матрикса), както и няколко други контролиращи интензивността на вирусната репликация гени (*tat, rev, nef, vif, vpr, vpu/vpx*). Липидната обвивка на вируса съдържа 72 гликопротеинови комплекса, всеки от тях изграден от тримери от по три gp120 и три gp41. Именно чрез gp120 се осъществява свързването на вирусната частица с CD4 рецептор от таргетната клетка. Извършват се конформационни промени в трансмембранния gp41, който спомага за осъществяване на фузията с клетката. За навлизане на вирусната частица in-vivo участват два хемокинови ко-рецептора CCR5 (свързващ се главно с половата трансмисия на вируса) и CXCR4 рецептора (асоцииран с предаването по кръвен път). CCR5 хемокиновият ко-рецептор се експресира по повърхността на моноцити, макрофаги, паметови Т – лимфоцити и дендритни клетки и е най-важният фактор, необходим за навлизането на HIV - 1 в гостоприемниковите клетки. Проучвания, изследващи кодиращия регион на CCR5, установяват широк генетичен полиморфизъм, сред който основно значение за възприемчивостта на човека към вируса на имунния дефицит се откроява делецията в двата алела на 32 – ра двойка база (CCR5del32). При хомозиготно носителство се получава нефункциониращ рецептор, който не може да осъществи свързването с gp120 и по този начин се възпрепятства навлизането на вируса в клетката. На практика носителите на тази мутация са почти напълно невъзприемчиви към HIV-1. Наличието на мутация само в единия алел при хетерозиготно носителство оказва също значение върху естествения ход на инфекцияга, като носителите и често се определят като дългосрочни нонпрогресори (LTNPs). Тези лица са определени в литературата като асимптомни носители на вируса с ниски стойности на вирусния

товар за повече от 10 години, с нормални нива на CD4 – Т лимфоцитите и то без прием на АРТ. Смята се, че те проявяват и по-добър отговор към антиретровирусната терапия. Особен интерес представляват една малка част от LTNPs, а именно - елитните контроли. При тези лица имунната система успява да поддържа вирусния товар под прага на детекция със съвременните методи години след инфектирането [33]. В проучване в България от 2007г, е изследван генетичният полиморфизъм на CCR5 гена при 177 лица, живеещи с HIV, с различен клиничен ход на инфекцията и 48 от тях за полиморфизъм на CXCR4 и CCR2 гените. В изследването са включени и 900 здрави лица като резултатите са категорични по отношение на значението на хомозиготната делеционна мутация на 32-ра двойки бази за невъзприемчивостта към вируса, като тази мутация се наблюдава при 7% от здравата изследвана популация и липсва при групата PLHIV [34].

В други проучвания е съобщена почти пълна невъзприемчивост по полов път към инфекцията при около 1% от хората, спадащи към европеидната раса и при 1% от популацията на Западна Африка [35,36]. Именно генната терапия, разработването на моноклонални антитела срещу CCR5 –рецептора, както и успешното елиминиране на вируса след приложена костно - мозъчна трансплантация от донор, носещ делеция на 32 -ра бази на двата алела на CCR5 – гена, последователно при 5 пациента съответно от Берлин, Лондон, Дуарте, Ню Йорк и Дюселдорф, дават надежда за елиминиране на вируса извън възможностите на доживотната ART терапия [37,38,39].

1.3 Механизъм и пътища на предаване на инфекцията

Вирусът се съдържа във всички телесни течности, като най-висока е концентрацията му в спермата и влагалищния секрет. Той се отделя в минимални количества и в потта, слюнката, урината, кърмата, което дава теоретична възможност и за предаване чрез битов контакт, както и чрез целувка, но вирусът в тези телесни течности е в толкова малко количество, че практически не е осъществимо и не е потвърдено в литературата. Единственият начин човек да се зарази с вируса е чрез сексуален контакт или контакт чрез кръв от друг човек и въпреки че някои примати разпространяват вируса, те представляват единствено естествен резервоар на инфекцията. Това определя инфекцията като антропозоонозна.

Основните механизми за предаването ѝ са:

- полов - чрез непротектиран вагинален или анален контакт – хомо - или хетеросексуален - със заразено лице;
- кръвен - чрез директен контакт със заразена кръв или кръвни продукти;
- вертикален - от инфектирана майка на дете перинатално, интрапартално или чрез кърмата.

Различни са вероятностите за заразяване след полов контакт с HIV + лице като се смята, че значение имат дебелината на влагалищната/аналната мукоза, наличие на други STD, както и прием на АРТ. Степента на контагиозност е в пряка зависимост от концентрацията на вируса в съответната телесна течност, като в плазмата тя се измерва чрез RT-PCR реакция, даваща резултат за вирусния товар, представляващ брой копия/mL в диапазона от 20 до над 10 милиона копия/mL вирусна РНК. През 2016г UNAIDS разпространи вече утвърдила и добила широка гласност абревиатура U=U, (undetectable = untransmittable), което у нас се превежда като неоткриваем=непредаваем. На практика се установи, че лице, живеещо с HIV, което е на постоянна антиретровирусна терапия с достигнат неоткриваем вирусен товар според съвременните тестове за детекция, не може да предаде вируса на друг чрез сексуален контакт [40]. Тази концепция, която широко се разпространи, помогна за разясняване не само от медицинска гледна точка, но също и от социална, икономическа и дори правна страна на нещата. Изключително голямо значение има това откритие за намаляване на стигмата относно хората, живеещи с HIV [41]. Огромно значение на гореизложеното касае и репродуктивните възможности на серодискордантните двойки, целящи забременяване и раждане на здраво дете. Установи се, че е възможно да се избегнат тежките ин-витро процедури по зачеване при постоянен прием на АРТ, неоткриваем вирусен товар и невъзможност за предаване на вируса на партньора при непротектиран полов акт [42]. Именно и такива са настоящите препоръки на Центъра за контрол на заболяванията в САЩ при серодискордантните двойки. Въпреки тази огромна стъпка в напредъка, препоръките са за постоянен мониторинг на VL, придържане към терапията от страна на пациентите за намаляване на риска от неуспех на АРТ, липса на вирусна супресия и риска от предаване на HIV [43].

По отношения на пътищата за трансмисия на инфекцията, те биха могли да се разделят в няколко категории. Най-основно значение имат хомосексуалните контакти, както и многократното използването на интравенозен инструментариум от хората, инжектиращи венозни наркотици. При по-малък процент от нововъзникналите

инфекции е установен хетеросексуален път на предаване. Тези различия във вероятността за предаване на вируса с по-висок риск при хомосексуалните/анални контакти биха могли да се дължат на анатомичните различия между ректалната и вагинална мукоза. Ректалната лигавица е много по-тънка и аналните контакти предполагат по-висок процент на лигавични наранявания, а също така тя е с по-висока резорбтивна способност. Тези фактори водят до нарастване на вероятността за срещата на потенциалните интрамукозни таргетни клетки със семенната течност. Рискът от заразяване на жена след вагинален контакт с HIV позитивен партньор се определя на около 0.2% като този риск значимо се повишава, ако пациентът е в напреднала фаза на имуносупресия и развитие на СПИН. Разбира се наличието на други STD, както и улцеративни генитални лезии правят този процент многократно по-висок [44,45]. Установено е в проучвания, че наличието на генитална инфекция с херпес вирус тип 2 е потенциален ко-фактор за заразяването с HIV [46]. Това е така, защото HSV-2 и HIV действат синергично - носителите на HIV отделят повече HSV-2, а и лезиите им са по-продължителни. При двойна инфекция (HSV-2 + HIV) HIV се реплицира по-бързо, а при наличните генитални язви, предизвикани от HSV-2, трансмисията на HIV се улеснява. Лечението на инфекциите с HSV-2 с valacyclovir се асоциира с редукция на плазмената HIV-1 РНК, което е директно свързано с инфекциозността и контагиозността на HIV. Това особено важи за сексуалните работници, сред които често се наблюдава епидемия от двете инфекции - HSV-2 и HIV [47]. Сексуалните работници са една от ключовите групи, които поради специфични поведенчески характеристики са изложени на повишен риск от заразяване с HIV. Те също както MSM, ИУН, хора в затворени институции и транссексуални лица са основните пет групи, имащи най-висок риск от заразяване и определящи хода на пандемията от HIV [48,49]. Друг път за предаване на инфекцията е чрез приложението на кръв и кръвни продукти или многократната употреба и размяната на игли и инструментариум при употребяващите венозни наркотици и психотропни вещества. Разбира се след въвеждането на контрола на кръвната банка и задължителното изследване на дарената кръв за HBV, HCV, HIV, сифилис, случаите за предаване на вируса чрез кръвопреливане рязко намаляват. В България това се регламентира чрез въвеждане на Наредба № 15 за медицинско освидетелстване и изследване на кръводарителите и контрол на взетата кръв и кръвни съставки през 1987г [50]. Не може да не отбележим и риска от професионално заразяване с вируса. Разбира се в съвременни условия и след въвеждането на пост-експозиционната профилактика при наличие на контакт на

нарушена кожа с инфектирани телесни течности, процентът на заразяване след убождане с игла е около 0.3%. При ретроспективно изследване на случаите на медицински работници с перкутанна експозиция на HIV се установява, че рискът от HIV инфекция се повишава с нарастване на количеството кръв от пациента, при попадане на игла във вена или артерия и при дълбоко нараняване. Рискът нараства и при експозиция на кръв от пациенти в терминален стадий на болестта. В литературен обзор на български автори от 2019г относно превенцията на риска от кръвно преносими инфекции се установява, че рискът от професионално заразяване с HIV е значително по-нисък в сравнение с този от HBV, HCV, като той пропорционално нараства с увеличаване на вирусния товар и тежестта на нараняването. Смята се, че практически той е нулев при контакт с HIV+ кръв на ненаранена кожа [51]. Препоръките на СЗО за намаляване на риска от професионално заразяване включват както стандартни мерки за повишение на безопасността при работа с кръв, кръвни продукти или по време на манипулации, така и приложение на специфична постекспозиционна профилактика след експозиция у медицинските работници. Профилактиката представлява тройна ART терапия като тя трябва да се стартира възможно най-рано след контакта за предпочитане до 2-рия час и най-късно до 72-я час , както и да продължи за период от 28 дни [52]. Преди започването и се препоръчва извършване на бързи тестове за HBV, HCV и HIV, а в случай, че източникът е HIV позитивен и приема ART, се препоръчва извършването на тест за резистентност, ако вирусният товар не е супресиран. При сексуална експозиция е препоръчително тестване и за други STD, а когато източникът е с неоткриваем вирусен товар за HIV, PEP не е показана и може да бъде преустановена. Препоръчваните терапевтични режими за PEP са: TDF(TAF)/FTC + RAL или + DRV или TAF/FTC/DTG или TAF/FTC/BIC. Следва преоценка на нуждата от постекспозиционна профилактика, извършване на тест за бременност и проследяване на серологичните маркери за HIV/HBV/HCV. В края на терапията и 6-8 седмици след това отново се повтаря изследването за HIV [53].

При вертикална трансмисия и липса на контрол на вируса у HIV позитивната майка, рискът за предаване на инфекцията у новороденото достига 40% като най-важният рисков фактор е вирусният товар по време на раждането. След 1995г трансмисията от майка към дете е редуцирана до под 2% благодарение на въведените профилактични мерки:

- ART преди, по време на бременността и след раждането
- Раждане чрез цезарово сечение при необходимост
- Пост – експозиционна профилактика на новороденото
- Въздържане от кърмене.

В проучване от 2000г, проведено в Полша са изследвани 52 двойки HIV + майка - бебе, получаващи Zidovudine, при което няма нито един докладван случай на заразеност при новороденото [54]. Метаанализ, публикуван през 2018 г, обследвал 20 проучвания, 7503 деца и 16 различни ART режима докладва високото значение на приложението на Zidovudine за ефективното редуциране на трансмисията майка – дете. Нито едно от прилаганите лекарства не се асоциира с повишен риск за конгенитални аномалии, но комбинацията от Zidovudine, Lamivudine и Indinavir е асоциирана с повишен риск от преждевременно раждане, а комбинацията от Lamivudine, Stavudine и Efavirenz – с повишен риск от раждане на бебе с ниско тегло при раждането. По отношение на риска от предаване на вируса от майка на дете с най-добри резултати е приложението на Zidovudine [55]. Намаляване на трансмисията на вируса от майка към дете е един изключителен успех в Световен мащаб, основно постигнат в развитите страни. Всичко това се реализира благодарение на обучение на широката общественост, на смяна на нагласите на обществото към HIV позитивните лица и на заличаване над все още съществуващата над тях стигма, което ще доведе до възможност за изпълнение на поставените цели на UNAIDS за справяне с пандемията до 2030г. А те за 2025г изглеждат още по-амбициозни от поставените през 2014г таргети за 90/90/90, а именно – вече са 95/95/95. Тази добила гласност формулировка означава 95% от PLHIV да знаят своя HIV статус, от тях 95% да са на ART и 95% да са с постигната оптимална вирусна супресия [56,57].

1.4 Патогенеза

HIV инфекцията протича с дълъг безсимптомен латентен период, но основният ход е хронично прогресиращ, който при липса на терапия води до утежняване на увреждания, изчерпване на имунните механизми за реакция на организма и определя неблагоприятния изход от заболяването. Такива примери за хронично протичащи инфекции са и инфекциите с вирусите HBV и HCV. А когато е налице коинфекция между някой от хепатитните вируси и HIV, то очаквано прогнозата е по-неблагоприятна. Както стана ясно, пътищата за предаване на инфекцията имат своето

значение по отношение на риска от новоинфектиране, като той е най-висок при директен контакт на кръвта, а най-разпространеният начин за предаване на вируса е по полов път. Таргетни клетки за вируса в лимфната тъкан под лигавичния епител са антиген – представящите клетки – т.нар Лангерхансови клетки, а тези в циркулацията са дендритните клетки. И двата вида клетки експресират антигени на левкоцитна диференциация – CD4 рецептори, както и необходимите ко-рецептори (основно CCR5 и CXCR4, но и CCR2B, CCR3) за извършване на фузията на клетката с вируса. Тя се реализира чрез свързването на изброените рецептори с gp120, който заедно с gp41 водят до фузия на мембраните и навлизане на вируса в цитоплазмата на инфектираните клетки. Именно там чрез ензима обратна транскриптаза се извършва образуване на двойноверижна ДНК от вирусната РНК, която се интегрира в клетъчния геном с помощта на ензима интеграза. Инфектираните клетки бързо пренасят вируса до близко разположените лимфни възли, където се случва контакта с CD4+ Т-лимфоцитите и оттам инфекцията дисеминира из цялото тяло [58]. Именно това представлява и „прозоречният период“, в който преди навлизането в лимфните съдове и възли, HIV може да бъде елиминиран от организма. На тази информация се базират и препоръките за стартиране на PEP в най-добрия случай до 2-рия час след експозицията, най-късно до 72-я час [59]. HIV се характеризира с бърза репликация (10^9 вирусни частици/24 часа). По-високият му VL е с обратно пропорционална зависимост за намаляване на пула от CD4 Т-лимфоцити. Те спадат още при първоначалния стадий на остра инфекция, след което се възстановяват, но рядко достигат нивата си от преди инфектирането, тъй като биват атакувани от CD8+ Т- лимфоцитите. Обикновено нормалните нива на CD4+ лимфоцити варират при възрастни в границите между 435 и 1600/µl или процентно са 31 - 60% от общия брой лимфоцити. С течение на хода на инфекцията се наблюдава постепенно спадане в нивата на тези лимфоцити като развитие на СПИН се случва при стойности на CD4+ Т-клетки под 200/µl. Според нивото на своите Т-лимфоцити пациентите биват категоризирани в три групи. Нива под 200/µl са и определящи за развитието на СПИН-дефиниращи заболявания, каквито са: кандидоза на бронхи, трахея, хранопровод, инфекция с CMV извън черния дроб, слезката и лимфните възли, HIV – свързана енцефалопатия, HSV хронична инфекция, сарком на Капоши, лимфом на Бъркит, пневмоцистна пневмония, туберкулоза и някои други [60]. По време на инфекцията преди настъпването на изчерпването на имунния отговор проблем представлява латентният резервоар на инфекцията – малки пулове от неактивни CD4 + клетки, паметови Т-клетки, разположени най-често в лимфните възли, чревната мукоза,

ЦНС. Именно тяхното преминаване от активно състояние в състояние на покой, възпрепятстващо репликацията на вируса, въпреки неговото успешно интегриране в човешкия геном, допринасят за поддържането на инфекцията. Тези характеристики на вируса, бързата му мутация и неговото антигенно „скриване“ от имунната система са основните причини до момента всички опити за създаване на ваксина срещу HIV да са неуспешни. За създаването на ефективна ваксина е необходимо тя да продуцира bNAb антителен отговор, за да се справи с широкото антигенно разнообразие на *env* протеина. Също така необходимо е да може да индуцира ефективен Т - клетъчен отговор, който да потиска първоначалната виремия и по този начин да не се допусне създаване на вирусни депа и резервоари. Бързите темпове на репликация и огромните възможности за мутации, както и особеностите за избягване на определени региони от потенциалните неутрализиращи антитела на гостоприемника правят инфекцията хронично прогресираща и определят предизвикателствата за създаването на ефективна ваксина [61,62].

1.5 Наличие на коинфекции и тяхната първична профилактика чрез ваксини. Проучване относно дълготрайност, ефективност и безопасност на прилаганите ваксини срещу:

1.5.1 COVID-19

Както бе отбелязано, в момента светът се намира във време на две пандемии. А когато инфекцията от едната - COVID-19 се развие при лица, живеещи с HIV, има данни за по-тежко протичане, както и по-висок риск от летален изход в сравнение с този в общата популация. Рискови фактори при тях за развитие на тежка форма (вкл. фатален изход) на протичане на COVID-19 представляват липсата на адекватна вирусна HIV супресия, авансирал стадий на HIV/развитие на СПИН и ниво на CD4+ Т-лимфоцитите под 350 клетки/μL [63,64]. Проучвания от Южна Африка и Англия представят данни за дори двойно повишен риск от смърт при инфекция със SARS-CoV-2 при PLHIV [65]. Рисковите фактори, които имат лоша прогностична стойност, са аналогични, както и в общата популация, а именно:

- мъжки пол
- възраст над 50 години
- наличие на коморбидности
- лабораторни данни за установени лимфопения, тромбоцитопения

- повишени нива на LDH, ALT, AST, Cr и D-димер [66].

Освен споменатите факти относно протичането на коинфекцията HIV+COVID-19, в настоящото проучване насочваме внимание към докладвани в литературата единични случаи на едновременна заразеност с повече от един респираторни вируси, например грип и COVID. Прегледаните публикации по тази тема и докладваните клинични случаи са единични, фактите в тях не могат да се приемат за статистически достоверни поради малкият брой такива пациенти. Възможна причина за това е освен сходството в клиничните симптоми на протичане на грип и COVID-19, но и липсата на вирусологично изследване за грип при първично потвърдена инфекция със SARS-CoV-2. В леките и средни форми на протичане на заболяването това е обосновано, но при наличие на влошаване на общото състояние на пациента, поява на усложнения или негативен първоначален вирусологичен тест, е необходима ревизия на лабораторните резултати и изследване на проби от долния дихателен тракт като храчки, бронхоалвеоларен лаваж. Въпреки малкото съобщени случаи на коинфекция с грип или друг респираторен вирус при наличие на COVID-19, единодушното мнение на авторите е, че тя се асоциира с по-тежка клинична форма на заболяването и повишен риск от летален изход [67,68]. В проучване от Иран сред изследвани 600 проби от пациенти с COVID-19, са установени двама положителни и за грип тип А, чийто изход от коинфекцията е бил летален [69].

При пациентите, позитивни за HIV и суспектни за SARS-CoV-2, особено при тези, които не се повлияват от терапията, не трябва да се изключват и други причинители освен споменатите вируси с респираторно засягане. Особено при наличие на рентгенологични данни за двустранни периферни интерстициални промени тип „матово стъкло“ с консолидации, без плеврални изливи и интраторакална лимфаденопатия, е оправдано да се търсят и други инфекции със сходен рентгенов образ, например пневмония от *Pneumocystis jirovecii* (PCP), микобактериална, микоплазмена инфекция [70]. Както бе установено в проучване на български колектив, PCP може да възникне и да персистира независимо от нивото на CD4 клетките и трябва да се мисли за нея, особено при субоптимална вирусологична супресия на HIV [71].

Разработиха се систематизирани подходи по отношение на диагностиката и лечението, но основна надежда за по-бързото и ефективно справяне с вируса SARS-CoV-2 се възлага на профилактичната ваксинация на населението. Приоритетното и относително

скоростно създаване на ваксините против COVID-19 стана възможно благодарение на дългогодишните усилия за създаването на профилактична ваксина срещу HIV, базирана на иРНК технология или чрез използването на аденовирус като векторна платформа [72]. Първите ваксини бяха поставени в края на 2020г. след одобрението за употреба под условие от Европейската комисия и Европейската агенция по лекарствата [73]. В страните от Източна Европа ваксинационната програма на населението стартира от декември 2020г, но хората, живеещи с HIV, не бяха след първите препоръчани групи от населението в началото на кампанията за профилактика на COVID-19. Това важи и за нашата страна, където все още липсва национален протокол за ваксиниране на PLHIV [74]. Причините за разнообразни, но поради недостатъчно широкото им прилагане, резултатите за поствакcинален имунен отговор след ваксинация на имуносупресирани лица не са обширни. Именно това насочи интереса ни към прилагането на разрешените за употреба ваксини специално в тази популация. Понастоящем в България се прилагат пет одобрени ваксини – две са т.нар нуклеозидно модифицирани mRNA ваксини, две са векторни ваксини и една е инактивирана. Съществуват оскъдни данни в литературата относно по-добрата имуногенност на векторните в сравнение с иРНК ваксините при PLHIV. Някои автори потвърждават това, особено по отношение на трайността на хуморалния отговор, който остава по-стабилен във времето след приложение на векторни ваксини, въпреки по-ниските първични нива в сравнение с резултатите в контролната група [75]. Докато в проведен обзор и метаанализ на 22 проучвания, изследващи различните ваксини и препоръчвани режими, такава връзка не се установява. От публикувания в края на 2022г обзор от автори в Китай става ясно, че не може да се препоръча определена ваксина, но резултатите са категорични за нарастващата степен на сероконверсия след втора и след бустер доза ваксина, която все пак остава по-ниска при PLHIV, в сравнение с общата популация и налага необходимостта от по-продължителното им проследяване [76]. Проучване, проведено в Южна Африка сред 104 лица с HIV и 70 HIV-негативни здрави контроли, е установило добра поносимост с единични докладвани странични реакции след приложението на ваксината ChAdox1 nCoV-19 (AZD1222) и добра имуногенност, изследвана последователно след прилагането на първа и втора доза от нея [77].

Тъй като в настоящото клинично проучване сме използвали ChAdOx1 (*Vaxzevria* на производител AstraZeneca), литературният обзор е направен в тази посока. За изработката и като вектор е използван друг вирус (аденовирус на шимпанзе -

неинфекциозен за човека), който е натоварен с гена на шиповия (S, Spike – protein) гликопротеин на SARS-CoV-2, чрез който вирусът навлиза в клетките на макроорганизма. След нейното поставяне генът се експресира и Т- клетките се активират, разпознават този протеин като чужд с последвалото изработване на имунен отговор. S - гликопротеинът е голям трансмембранен фузионен вирусен протеин, състоящ се от две субединици: S1 и S2. S1 субединицата има значение за свързването на вируса към ACE-2 клетъчните рецептори и обхваща NTD-терминалния домейн, RBD (ReceptorBinding Domain) и S1/SD2- субдомейни. Именно RBD-домейна има ключово значение за връзката му с клетъчния рецептор и проникването на вируса в клетката. S2-субединицата има значение за фузията с клетката и инфекциозността на вириона [78]. По отношение на ефективността на ваксината в общата популация има данни от мащабно проучване, проведено за периода април – ноември 2020г, в което са участвали общо 23 848 участници. Изследвани са 11 636 в две групи и е установена обща ефективност на ваксината от 70.4% [79]. Също така в първоначални данни от друго проучване, публикувано в Lancet през ноември 2020г са изследвани безопасността и ефективността на ChAdOx1 nCoV-19 ваксина при възрастни над 18 години. Съобщава се за добър профил на безопасност, измерен чрез честотата на възникнали сериозни нежелани ефекти. Добрата ефективност е установена чрез симптоматичните и вирусологично потвърдени случаи на заболяването COVID-19 след поставена ваксина в две последователни дози с интервал 28 дни. Представени са данни от изследван клетъчен и хуморален имунен постваксинален отговор. Въпреки, че проучването все още не е приключило, от прегледаните данни е направен извод за сходни нива в титъра на неутрализиращите антитела при различните възрастови групи след поставената втора доза от ваксината (на 42 я ден след ваксинацията 18–55 год, 193 [IQR 113–238], n=39; 56–69 год, 144 [119–347], n=20 и ≥70 години, 161 [73–323], n=47; p=0·40) – median $MNA_{80.}$ След първата доза от ваксината е наблюдавана обратнопропорционална зависимост между възрастта и нивото на anti – S IgG отговора, но подобна зависимост не се наблюдава след втората апликация от ваксината. А 14 дни след нея при 99% от пациентите са установени неутрализиращи антитела [80].

В друго проучване на изследователи от Великобритания (Oxford) са участвали 12 390 лица, сред които са включени PLHIV на възраст 18-55 години. Задължителни условия за включване са пациентите да приемат ART, да са с неоткриваем вирусен товар и да имат ниво на CD4>350 клетки/mL. Проучването продължава и се очаква да се оцени

имунният отговор след ваксината в зависимост от имунния статус на пациента, неговите възраст и брой на CD4 Т – лимфоцити [81].

Друго проучване, публикувано в последния месец, представлява сравнителен анализ на ефективността на двете най-често използвани mRNA ваксини, а именно BNT162b2 и mRNA-1273 при 341 лица от групата PLHIV и при 71 пациента след солидна органна трансплантация. Резултатите са категорични, представяйки наличие на имунен отговор след приложението на ваксините при 92.1% от участниците. Още по-добри са резултатите по отношение на имунния отговор при хора, живеещи с HIV. При тях антителният отговор се наблюдава в 100% от участниците или при 341/341, докато отговорът при реципиентите на трансплантат е само 60.6% (95% CI 49.2-71.9%) или едва 43-ма от 71 общо участвали са имали титри над праговото ниво [82].

Именно данни от такъв характер, както и проявената до момента безопасност и ефективност на ваксините, дават основание да се направи заключение за необходимостта от провеждането на профилактична ваксинация при тази популация. Според Американския център за контрол и превенция на заболяванията и Английското дружество по имунология BSI ползите от ваксинацията надхвърлят потенциалните рискове и препоръките са хората, живеещи с HIV, да се ваксинират дори независимо от броя на техните CD4+ Т-лимфоцити [83,84]. Международната HIV/AIDS асоциация препоръчва хората, живеещи с HIV, да бъдат сред приоритетните групи за ваксинация заедно с медицинските работници [85].

1.5.2. Грип (сезонни грипни ваксини)

Грипът е високо контагиозна въздушно-капкова инфекция, с епидемично и сезонно разпространение, причинена от грипни вируси типове А и/или В. Много респираторни вируси имат грипоподобни прояви като остро начало, фебрилитет, миалгии, кашлица и други, а част от тях протичат тежко и налагат хоспитализация. Всяка вирусна инфекция крие потенциални рискове от развитие на усложнения, а най-честите усложнения на грипа като пневмония, отит, миокардит и енцефалит представляват още по-голямо предизвикателство при възрастни, хронично болни, трансплантирани или лица, живеещи с HIV/СПИН. Трудно е да се направи реална оценка на броя хоспитализации и смъртни случаи, дължащи се на грип и неговите усложнения, тъй като инфекциите често не се потвърждават вирусологично. Вирусологичното потвърждаване чрез RT–PCR е златен стандарт за доказването на грипа, поради неговата висока чувствителност

и специфичност, но от друга страна е времеемко, изисква финансов ресурс и не навсякъде е достъпно. Използват се в практиката и бързи антигенни тестове за Influenza A/B, които качествено откриват вирусни антигени, но тяхната специфичност е доста по-ниска в сравнение със златния стандарт. Съществуват и по-модерни варианти на бързи тестове с устройства анализатори, при които може да се извърши амплификация на нуклеинова киселина в рамките на 30 минути с по-висока чувствителност в сравнение с тези без допълнителен анализатор. Материал за вирусологичен анализ е основно назофарингеален смив при пациенти без дихателна недостатъчност, а при такива развили тежка форма на заболяването и дали негативен резултат от проба от горния респираторен тракт се изследват съответно проби от долния дихателен тракт – ендотрахеален аспират, бронхоалвеоларен лаваж [86]. Серологичното потвърждаване с ELISA на антитела от клас IgM, IgG и IgA срещу Influenza A/B вирус е приложимо на по-късен етап от самото заболяване и няма отношение към първоначалното поставяне на диагнозата в ранните стадии на инфекцията. Всичко това дава основания да се твърди, че реалната оценка на броя лица, инфектирани с грип е по-висока от официалното му разпространение. У нас редът по регистрацията, задължителното съобщаване и отчет на болните от заразни болести, контактните с тях лица и заразоносителите се регламентира от Наредба на Министъра на Здравеопазването, а надзор и изпълнението и се извършва от Националния център по заразни и паразитни болести и лечебните заведения за болнична и извънболнична медицинска помощ [87]. За България разглеждаме данните за заболяемост за грипния сезон 2019/2020г, поради целевото прилагане на противогрипната ваксина *InfluvacTetra* през четвъртото тримесечие на 2019г. Грипната епидемия е започнала през януари, продължавайки 9 седмици, достигайки своя пик в началото на февруари с 242,69 заболели на 10 000 средна седмична заболяемост, общо през 2020г са регистрирани 104 612 заболявания от грип и ОРЗ и заболяемост 2 751,42 на 10 000 население. Епидемията се оценява като умерено интензивна през тази година [88]. За сравнение през 2021г са регистрирани общо 97 655 заболявания от грип и ОРЗ и заболяемост 2 575,94 на 10 000 население, но през 2021г. епидемия от грип не се наблюдава. Най-вероятно причината за това е въвеждането на строги противоепидемични мерки, свързани с пандемията от COVID-19 – носене на предпазни маски, дезинфекция, ограничаване на социалните контакти, въвеждане на препоръчителна дистанция между хората на обществени места, дистанционното обучение и други нефармацевтични мерки [89]. Въпреки, че в изминалите 2 години, докладваните случаи на грип и ОРЗ е драстично по-нисък, това

не може да се категоризира като положителен ефект поради огромната заболяемост и смъртност, причинени от SARS-CoV-2 в България. Той както и грипният вирус са едни от малкото заболявания, което водят до такава икономическа тежест, повлиявайки негативно не само качеството на живот на заболелия, но и всички сфери на общественото здраве и живот [90]. Въздушно-капковият път на разпространение и високият контагиозен индекс, достигащ почти 100%, правят практически неизбежна „срещата“ ни с него по време на есенно-зимния сезон. Сезонната противогрипна ваксинация е препоръчана от много национални протоколи за справяне с тежките и усложнени форми на инфекцията [91,92]. А ваксинацията против COVID-19 остава единственият и сигурен метод за ограничаване и справяне с нововъзникналата пандемия. По данни на СЗО едновременната циркулация на грипни вируси по време на пандемията от COVID-19 може да има допълнителни последствия при уязвимите групи от населението, както и това да се отрази негативно на здравната система като тежест върху здравните работници [93].

Международният комитет по таксономия на вирусите определя грипните вируси като принадлежащи към семейство *Orthomyxoviridae*. Познатите на човека грипни вируси са РНК вируси и могат да се разделят по тип A, B, C, D, като инфекциозни за човека са първите 3 типа [94]. Грипният вирус тип А може да бъде категоризиран в няколко подтипа според комбинацията на повърхностните хемаглутинин (общо 18 HA 1-18 субтипа) и невраминидаза антигени (общо 11 NA 1-11 субтипа) [95]. Грип А е основният причинител на възникващите епидемии и пандемии, в по-редки случай се установява тип В. Тип С рядко е причинител на заболяване у човека и то предимно в лека форма, а едва през 2016г грипен вирус тип D е отделен като самостоятелен и причинява заболявания по свине и говеда. Въпреки че е голям процент от случаите на инфектирани с грип, заболяването е самоограничаващо се, развитието на тежки форми и усложнения зависят най-вече от вродения и придобития имунитет на инфектирания човек. Известно е, че грипните вируси в хода на своята патогенеза улесняват бактериалното колонизиране на дихателния тракт чрез повишаване на бактериалната адхезия от вирусната невраминидаза. Вирусът самостоятелно предизвиква вирус-индуцирана некроза или имунно-медиирана апоптоза на епитела на респираторния тракт и това води до развитието на остър респираторен дистрес синдром ARDS [96]. Най-висок риск от развитие на тежки форми на грипа съществува при лица със социално-значимите болести като артериална хипертония и захарен диабет, астма или

други хронични белодробни или сърдечно-съдови заболявания, хронични бъбречни заболявания, чернодробни, хематологични заболявания, индивиди с имуносупресивни състояния каквито са HIV/AIDS, хора на химиотерапия или системна кортикостероидна терапия, бременни жени и родилки до 2 седмици постпартум, хора под 19г на продължителна терапия с аспирини или салицилати, хора с индекс на телесна маса BMI ≥ 40 [85]. В проучвания от нашата страна, авторите, разглеждащи протичането, тежестта и усложненията на сезонния грип в няколко последователни години, потвърждават гореизложените данни и в българската популация. Като при изследваните 269 вирусологично потвърдени лица във Инфекциозна клиника на ВМА – София за сезона 2018/2019г се установява тежко протичане не заболяването при 23.1% от пациентите, като при някои от тях са установени данни за суперинфекция със следните причинители: *Mycoplasma pneumoniae*, EBV, CMV, HSV, *Adenovirus, Ch. pneumoniae, C. albicans, S. aureus, S. epidermidis, Str. pneumoniae, Str. Pyogenes, Moraxella catarrhalis* и други. От проучените пациенти с тежка клинична форма на заболяването грип най-честото усложнение е пневмония, следвано от ангажиране на ЦНС, синуити и отити и проява на миокардит [97]. Вирусологичният анализ на потвърдените проби у нас установява известната цикличност на вирусите с предимно преобладаване на грип тип B/Yamagata в грипния сезон на 2017/2018г например, и на грип тип А (H1N1), (H3N2) през 2018/2019г, като наблюденията в другите европейски страни са сходни. Бързата изменчивост на грипните вируси налага стриктен епидемиологичен контрол за възникнали нови генетични варианти с клинично значение и прилагане на сезонните противогрипни ваксини с актуалните за годината предполагаеми щамове [98,99]. Грипната инфекция също така може да утежни наличните хронични заболявания като СН, астма, както и респираторните прояви на грипа биха могли да индуцират екстремен възпалителен отговор и последващ сепсис [90]. Хората от тези популации са изложени на повишен риск от развитие на тежка форма и на заболяването COVID-19 и е нужно да бъдат приоритизирани както по отношение на ваксината срещу SARS-CoV-2, така и по отношение на тази за сезонен грип. Като рискови групи и приоритетни лица за ваксиниране се считат всички здравни работници, деца над 6м възраст, възрастни над 65г, бременни жени, както и хората с хронични заболявания Центърът за контрол на заболяванията в САЩ препоръчва годишната противогрипна ваксина на всички лица над 6м възраст, като съществуват различни форми на ваксината в различните части на света: интрамускулна ваксина (приложима над 6м възраст), интрадермална ваксина (18-64 г), назална ваксина (2-49г),

джет инжектор (18-64г) и други. Контраиндикациите за ваксинация се свеждат до алергия към съставка от ваксината, възраст под 6м и полирадикулоневритният синдром на Guillain-Barre. Практически тя е достъпна за широко прилагане [100].

В над 20 проучвания са проследени сериозните нежелани реакции след приложение на различните ваксини за сезонен грип у HIV позитивни лица, като под сериозна реакция се има предвид всяко нежелано медицинско събитие, възникнало при която и да е доза, което е животозастрашаващо, изискващо хоспитализация, водещо до увреждане или смърт. В нито едно проучване не се съобщава за наличие на сериозна реакция постваксинално, което говори за добрата безопасност при приложението и в подбраната популация. В мащабен проект за периода 2002 – 2013 година, проследяващ приложението на ваксини срещу грип, тетанус, дифтерия, коклюш, хепатит В и пневмококови ваксини сред повече от 20,000 възрастни, носители на HIV, се установява че използваните ваксини са безопасни и не водят до развитието на сериозни нежелани ефекти след прилагането им. Това е особено значимо за използване на противогрипните и противохепатитни ваксини, като нежелани ефекти от типа на местни възпалителни реакции са наблюдавани в по-висока степен при бактериалните ваксини. Отбелязан е статистически несигнификантно повишен риск за инфаркт или друго сърдечно-съдово заболяване сред пациенти с брой на CD4+T- клетките < 200 клетки/mm^3, както и при тези с повишен вирусен товар повече от 10,000 копия/ml [101]. Налице са противоречиви данни за повишаване на VL, респективно за понижаване на CD4+ клетките след приложение на противогрипна ваксина с/без корелация с имунния отговор. Причини за противоречивите данни могат да бъдат използваните различни ваксини срещу различните щамове на грипния вирус, отделните характеристики на HIV позитивните лица, наличието на разнообразни адюванти във ваксините и други [102,103]. В проучване в популация от HIV позитивни бебета и деца на възраст между 6м и 18г авторите са установили също преходното покачване на вирусния товар, което обаче е клиничен факт без сигнификантно значение по отношение на имунния отговор [104]. В друго проучване, включващо 409 лица, употребяващи интравенозни наркотици, сред които 72 лица, живеещи с HIV-1, се установява липса на промяна в нивата на плазмената HIV-1 RNA, както и в провирусната ДНК и броя на CD4+ лимфоцити [105]. Повечето автори се обединяват около идеята, че възможният известен блип във вирусния товар няма особено документирано клинично значение и феноменът е временен, като най-вероятното обяснение за него е активирането на CD4+

клетките в покой и повишената репликация на вируса [106]. В резултат на предишни експерименти в инфектирана с HIV-1 клетъчни култури H9/HTLVIIIB, заразени in-vitro с грипен вирус FluB/Brisbane/60/2008, се установява наличие на влияние на грипната екзогенна невраминидаза NA върху репликацията на HIV-1. Представена е хипотеза, при която при наличие на коинфекция с грип или след ваксинация с противогрипна ваксина при HIV + лица грипната невраминидаза променя конфигурацията на HIV-1 Gp120 чрез десиалилиране, при което се образува нов антиген, улесняващ „скриването“ на HIV от имунния контрол. На 96-ят час от инкубацията на двата вируса в клетъчните култури е установен титър на HIV-1_{IIIB} в чистата линия – $2x10^6$ TCID/mL и титър при наличие на коинфекцията от HIV-1 и грип B $>2\times10^7$ TCID/mL. Именно тези данни най-вероятно потвърждават развитието на коинфекцията и ин-виво [107].

По отношение на ефективността на сезонните противогрипни ваксини, която може да бъде измерена чрез процента на сероконверсия и титъра на антителата тип IgG, е установено, че приемът на ART с добро придържане към терапията от страна на пациента и високото ниво на CD4+ Т – лимфоцити над 300кл/mL стриктно корелират с добрия имунен отговор постваксинално. Подходът за интрадермална апликация с разнообразно количество антигенно съдържание ваксини трябва да се спомене между прилаганите стратегии за увеличаване на имуногенността на ваксинацията срещу грип при пациенти с HIV. При хора с нарушен имунитет интрадермалната ваксинация е от особен интерес поради различни имунологични предимства. Дермисът съдържа мрежа от антиген-представящи клетки, съставляващи до 2% от всички кожни клетки, което формира една оптимална среда. В проучване на италиански автори е сравнен имунният отговор при стандартната интрамускулна апликация на противогрипната ваксина, съдържаща 15 mcg HA за щам, с интрадермалната, съдържаща само 9 mcg за щам. Ваксините са поставени на 54 лица, живеещи с HIV като не се установяват съществени имунологични различия в отговора им [108,109]. Мащабен метаанализ от 2018г, обследващ 184 проучвания относно приложение на противогрипни ваксини с адюванти за различни грипни сезони в популация от хора, живеещи с HIV, излиза със заключението, че добавянето на адюванти при производството на ваксините може да намали количеството антиген, необходим за реализиране на адекватен имунен отговор. Същевременно да увеличи процента на сероконверсия след прилагането и да повиши средния геометричен антителен титър GMT. В обзора са включени проучвания, изследвали влиянието на ваксините при 1698 PLHIV като някои от тях препоръчват

прилагането на втора доза от противогрипна ваксина с адюванти за по-продължителна протекция [110].

Грипът е основна причина за смърт, хоспитализация и инвалидност при имунокомпрометирана популация, което води до здравословна и икономическа тежест, която може да бъде намалена при прилагането на годишната ваксинация, както се препоръчва от насоките на СЗО. Освен това противогрипната ваксина води до сигурно понижаване на сърдечно-съдовия риск, което също е освен здравна полза за пациентите, но има и съществено икономическо значение В големи рандомизирани проучвания се проследяват големите сърдечно-съдови инциденти каквито са миокарден инфакрт, нестабилна стенокардия, инсулт, сърдечна недостатъчност или необходимост от провеждане на спешна коронарна реваскуларизация. Авторите докладват значимо по-нисък риск от инциденти след приложение на противогрипната ваксина. Освен това приложението и се свързва с по-ниска смъртност от COVID-19 при лица над 65г, които са в особено висок риск при наличие на коинфекция с двата вируса [111]. Проблем представлява имунният отговор при сезонната грипна ваксина, който се характеризира с особена нетрайност. Тази нетрайност се обяснява с факта, че субединичните ваксини индуцират предимно хуморален клетъчен отговор. Единични са съобщенията за индуцирания хуморален имунен отговор постваксинално, особено в специфична популация, каквато са хората, живеещи с HIV. В съобщение на полски автори от 2020г, е изследван именно хуморалният имунен отговор в педиатрична популация на 25 деца, носители на HIV, ваксинирани с актуалната за 2016/2017 г противогрипна ваксина. Нито едно от децата не развива клинична форма на заболяването, въпреки че при 8/25 се открива вирусна RNA в смив от назофаринкс. При всички, включени в проучването деца, се установява нарастване на титъра на IgG постваксинално от 36% на 56% за грип А и от 68% на 80% за грип тип В [112]. Още през 1986г CDC излезе с първите си препоръки за противогрипна ваксинация на PLHIV, през 1988г в тези препоръки бяха включени и деца с HIV/СПИН, а през 2007г становището е за ежегодна ваксинация. Това е и препоръката на СЗО публикувана през 2012г [113,114]. Научен интерес представляват също данните, че приложението на различни видове ваксини има различна ефективност. Така например в хода на създаването си противогрипните ваксини са преминали през различни етапи на “еволюция“. Инактивираната ваксина съдържа цял вирус с неговите антигенни свойства, но намалена вирулентност. Прилага се още от 1945г, като след това приложението и е основно съхранено във ветеринарната

медицина за предпазване на птиците. Поради по-ниския имунен отговор, както и необходимостта от прилагането на повече дози за постигане на добра ефективност, инактивирана цяловирионна ваксина е заменена с по-нови варианти. Подобрен вариант на нея е сплит –вирионната ваксина, при която не се използва цял вирус, а единствено антигените хемаглутинин и невраминидаза, като така се запазва високата имуногенност и се намаляват страничните ефекти след приложението и [115]. Допълнителното пречистване на антигените и тяхното концентриране се случва с развитието на субединичните ваксини, каквато и е ваксината *InfluvacTetra*, използвана в настоящето проучване. Живите атенюирани ваксини се произвеждат чрез естествено възникнали в генома на грипния вирус мутации, които отслабват неговата вирулентност, но все пак съществува известен риск след настъпване на генна реверсия да започне вирусна репликация в човешкия организъм. Въпреки че назалните противогрипни ваксини могат да индуцират не само клетъчен и хуморален имунитет, но и локален на мястото на иноколуцията им, приложението на живи ваксини в имуносупресирана популация не се препоръчва. Особени надежди се залагаха на използването на вирозомните ваксини, при които вирозомата представлява нереплицираща се частица с фосфолипидна обвивка, носеща гликопротеините на вируса. Бързото осъществяване на фузията и с клетките на макроогранизма доставя директно антигените за контакт с ГКТС, при което се индуцира бърз и ефективен клетъчен и хуморален имунен отговор, правейки вирозомните ваксини високоефективни с минимален риск от нежелани реакции [116]. Интересно е да се отбележи обаче докладваното от автори от Швейцария, които обследват имуногенността на субединичните и вирозомни противогрипни ваксини в имуносупресирани популации, а именно:

- хора, живеещи с HIV;
- пациенти с хронични ревматологични заболявания;
- пациенти след бъбречна трансплантация;
- пациенти на хемодиализа и др.

От обявените резултати прави впечатление, че при всички имуносупресирани лица субединичните ваксини са малко по-високо имуногенни в сравнение с вирозомните такива и са сравними по отношение на реактогенността си. Очаквано имунният отговор намалява с увеличаване на степента на имуносупресията, като сред PLHIV вирусният товар, а не толкова броят на CD4+T- клетки, има по-съществено значение за очаквания имунен отговор постваксинално [117]. Прави впечатление, че авторите са единодушни

относно значението на имунния статус на пациентите за ефективността на прилаганата ваксина, но в литературата се срещат противоречиви данни при сравняване на антителните титри постваксинално в HIV “+“ и HIV “-“ лица. Някои откриват съществени различия в резултатите [118], докато при други разликите не могат да бъдат категорични. Също така както добре е формулирано в обзор на учени от Америка, проследяващ протичането на грипната инфекция, ваксиналното и покритие и неговите резултати в имуносупресивни пациенти, прави впечатление, че проучванията, включващи пациенти с нисък брой CD4+ Т-клетки, които са били ваксинирани и проследени е крайно недостатъчен, за да се потвърди предполагаемата причинена от HIV Т - клетъчна дисфункция, която възпрепятства адекватния имунен отговор [119]. Възможен неуспех по отношение на ефективността на ваксината може да се дължи на неправилна селекция на ваксинални антигени, които да не съответстват на циркулиращите през конкретния грипен сезон щамове. В резултат на нововъзникнали мутации и антигенен дрифт, прогнозирането крие риск от известна неточност. Проследяването на имунния отговор в различните групи пациенти, неговото влияние от изходния имунен статус и наличие на предходна ваксинация, както и нееднозначният метод за определяне на получените резултати, представляват известно предизвикателство. Изброените фактори, както и недостатъчните данни в литературата, определят клиничния и научен интерес за проследимостта на имунния отговор в настоящия труд.

1.5.3. Хепатит А (HAV), Хепатит В (HBV)

Хроничният вирусен хепатит представлява глобален здравен проблем, ангажиращ около 500 милиона човека по света, основно засегнати от хепатит В и С. Тези вируси са причината за смъртен изход при повече от 1.5 милиона души по света годишно. В Европейския регион се предполага, че около 13.3 милиона души живеят с хроничен В хепатит (1.8% от възрастното население) като две трети от тях са население на Източна Европа и Централна Азия [120]. При проучване в нашата страна за периода 2010-2014г сред хора, живеещи с HIV, е установен голям процент на активна инфекция с хепатитни вируси – при 51.1 % е установена HBV DNA, а при 78.1 % - HCV RNA, като разбира се хепатитните коинфекции са в най-висок процент при хората от рисковите групи [121]. Друго проучване от 2015г на HIV + лица в Пловдив, установява сходни резултати – сред изследваните 164 пациента, 54.2 % имат коинфекция с вирусен хепатит, основно хепатит С – при 66/164 лица, хепатит В – при 6/164, а при 14/164 се

наблюдава инфекция HBV+HCV [122]. Сред рисковите групи за заразяване с хепатит В и С се причисляват не само лицата, живеещи с HIV и инжектиращите венозно наркотици, но и пациентите на хрониодиализно лечение. Пациентите, подлежащи на диализно лечение, както и медицинският персонал в тези звена са от приоритетните за хепатит В ваксинация групи преди започване на диализата. Известно е, че поради имуносупресията, при тези пациенти понякога тридозовият режим на апликация на ваксината не води до ефективен антителен отговор и поради това се прилагат 4 дози с увеличено антигенно съдържание – 40 mcg HbSAg. Именно такава стратегия е и приложима при хора с имуносупресия по повод наличие на онкологично заболяване или инфекция с HIV. В проучване на български автори за периода 2018-2019г в няколко диализни центъра в нашата страна е установена повишена честота на разпространение предимно на HBV – (при 7.5% от обследваните 878 пациента), така и на HCV вируса (при 4.8%). Тези тревожни данни налагат по-стриктен контрол на мерките за предпазване от вирусите и определят голямата необходимост от мащабното приложение и проследяване на ефективността на противохепатитната ваксина в таргетната популация [123].

Глобалната стратегия на СЗО за справяне с хепатит има амбициозната цел да редуцира новоинфектираните лица с 90% и да намали смъртността от хепатит с 65% за периода 2016-2030 година [124]. Тази цел изглежда постижима с широкото прилагане на съществуващите противохепатитни ваксини за хепатит А и В и разширяване на достъпа до лечение за хепатит С. Отдавна е известна връзката между наличието на хронична хепатит В инфекция и развитието на чернодробна цироза и хепатоцелуларен карцином като нейни усложнения. Именно това и представлява особен стимул за активното приложение на противохепатитната ваксина, която освен предпазваща от хепатит В, става и косвено противоракова ваксина [125]. Въведена в имунизационния календар на РБ, ваксината остава силно препоръчителна за лица, родени преди 1992г, особено за медицинските специалисти, студентите по медицина и стоматология, които нямат лабораторно потвърдени данни за наличие на имунитет срещу хепатит В. Към групите, показани за ваксинация спадат и хората, живеещи с HIV, пациентите, подлежащи на хрониодиализа, тези с хронични чернодробни заболявания, включително носители на HCV, ИУН и лица с рисково сексуално поведение.

Хепатит А е най-широко разпространеният вирусен хепатит в света. По данни на СЗО новите случаи, регистрирани в САЩ за 2019г, са 18 846, а за сравнение заболелите

от хепатит В за същата година са 3192 [126]. HAV е РНК-вирус, принадлежащ на семейство *Picornaviridae*, род *Hepatovirus* и е идентифициран за първи път през 1973г от колектива на Feinstone [127]. Инфекцията с хепатит А протича остро без да води до хронифициране на заболяването като изключително рядко има фулминантни форми – те обаче са по-чести при пациенти, живеещи с HIV. Проучване на японски автори съобщава за развитие на фулминантен хепатит А при HIV+ пациент, който е бил на ART терапия със стабилно ниво на CD4+ лимфоцитите. Този клиничен случай е завършил фатално с развитието на фулминантна форма на коинфекцията с хепатит А и чернодробна енцефалопатия [128]. Препоръките в ръководството на здравната асоциация в Ню-Йорк, публикувано през 2021г, са всички диагностицирани с HIV лица да бъдат изследвани за anti-HAV IgG и неимунните да се ваксинират. Различни режими са препоръчани с една или две дози от ваксината за хепатит А, като приложението на две дози с интервал от 6м води до по-добри резултати в имунния отговор [129]. Пътят на предаване на инфекцията е фекално-орален, за разлика от HBV, HCV и HIV и поради това се предполага, че податливостта на HAV сред заразените с HIV лица трябва да бъде подобна на тази в общото население, което означава, че HIV инфекцията сама по себе си не е рисков фактор за HAV. Въпреки това, инфектираните с HIV лица обикновено прекарват по-тежко и по-продължително други инфекциозни заболявания поради нарушената им имунна система. След заразяване с HAV продължителността на виремията е по-дълга и фекалната екскреция се удължава в случай на налична HIV инфекция, което има своето негативно значение за по-продължителното разпространение на вируса [130]. В проучване, проведено през 2018г в Япония се изследват пациенти с HIV и остра HAV инфекция като е съобщена фекална екскреция на вирусния А хепатит от над 100 до максимално 168 дни след началото на заболяването, а вирусната виремия трае също повече от 100 дни. Резултатите са сравнени с тези при HIV негативни лица като средният срок на фекалната екскреция при тях е 81 дни, а вирусната виремия трае до 42 дни, по-често е възможно да възникнат релапси при PLHIV. Известно е, че вирусната HAV RNA се отделя от ГИТ около 2 седмици преди поява на заболяването и в най-висока степен по време на клиничните симптоми, но този удължен срок на фекална екскреция дори след изчезване на клиничните симптоми и нормализиране на стойностите на билирубин и ALAT, най-вероятно е вследствие на имунното изтощение от хроничната HIV инфекция. Тези пациенти следва да бъдат проследявани до пълното изчистване на инфекциозните вирусни частици във фецеса [131].

Няколко различни проучвания съобщават за по-висока серопревалентност на HAV инфекция сред групата на MSM и ИУН в сравнение с общата популация, като тези данни най-вероятно са поведенчески обвързани с по-голямата бройка сексуални партньори и повишената честота на анални контакти, имайки предвид основния път за предаване на инфекцията – фекално-орален [132,133]. Въпреки известните препоръки в САЩ за ваксиниране на PLHIV срещу хепатит А, особено на тези от тях с повишен риск - а именно МСМ, ИУН, ваксиналното покритие в тези високорискови групи е все още крайно недостатъчно [134]. Рискови групи за разпространение на HAV инфекцията са както следва:

- здравни работници, поради ежедневния контакт с пациенти;
- лица, живеещи в институции, поради често занижените критерии за хигиена;
- често пътуващи лица, особено в епидемични зони за инфекцията, както и такива с престой над три месеца;
- хомосексуалисти;
- затворници;
- трансплантирани лица;
- работещите в общественото хранене и в обработването на отпадъците [135].

Не може да не отбележим и риска за професионално заразяване като той е най-висок за хепатит В, но известен риск съществува и за хепатит А. В инфекциозните отделения той е двупосочен от пациента към медицинския персонал и в по-малка степен в обратна посока. За периода 11/2011г – 04/2021г в област Стара Загора е регистриран епидемичен взрив от хепатит А с хоспитализирани в инфекциозната клиника над 1000 души, което е предизвикало интерес за проучване на имунитета срещу заболяването у медицинския персонал. Установено е, че сред 48 души, 16 са преболедували, а от неимунните - 26 лица са се ваксинирали според указанията за приложение на ваксината [136]. Въпреки че нашата страна е с интермедиерна заболяемост от хепатит А, епидемични взривове възникват често. Например за 2018г са съобщени 4 епидемични взрива на територията на България, обхващащи областите Благоевград, Ловеч, Монтана и София-град с общ годишен брой на заболелите лица - 1347 случая. Заболяемостта - 19,11%000 намалява в сравнение с предходната 2017г, когато са били регистрирани 2510 случая или заболяемост 35,34%000 [137]. За 2019 са регистрирани 1518 случая на заболели от вирусен хепатит А, а за 2020г – те са

съответно 1297, като е отчетен известен спад на заболяемостта от 21,69%00 на 18,70%000 [138,139].

Страните по света са разделени в три групи според разпространението на хепатит А – страни с ниска, средна/интермедиерна и с висока ендемичност. По правило към районите с висока ендемичност спадат развиващите се страни, в които санитарните условия и битовата хигиена на населението са лоши. Районите с ниска ендемичност са такива с отлични санитарно-битови условия и с висок стандарт, обичайно епидемичните взривове там са рядкост. Страните с интермедиерна ендемичност, към които спада и България, са с подобрени санитарно-битови условия, контрол на канализационните води и при тях децата в ранна възраст често не са имунни, което предоставя възможност на вируса за възникване на епидемии и сред възрастното население [140]. А възрастните по-правило боледуват по-тежко, случаите на фулминантна форма на хепатит А нарастват с възрастта и се нуждат по-често от хоспитализация. Такива данни са и съобщени в проучване от Стара Загора за двугодишен период и хоспитализирани 1601 пациенти с вирусологично потвърдени данни за инфекцията като изводите са красноречиви относно неминуемата здравна, социална и икономическа полза от прилагането на ваксина срещу хепатит А в сравнение с всички средства и рискове при лечението на заболелите лица [141].

Въвеждането на ефективни програми за ваксинация, съчетано с подобрените хигиенни условия и методите за контрол на питейната вода в много страни са довели до значително намаляване на честотата на HAV инфекцията, въпреки че тя все остава важна причина за заболяемост и нововъзникващи епидемични огнища, дори в развитите страни. В проучване, проведено в нашата страна за периода 2010-2011г, се установява около 50% серопозитивност за HAV при изследваните 705 лица над 20г възраст в Пловдивска област, като тези данни са сравними с изследвани пациенти и от други области. Това на практика означава, че половината от изследваните лица не са се срещали с вируса на хепатит А и са показани за провеждането на профилактична имунизация [142]. Имайки предвид, че в страната ни ежегодно се регистрират епидемични взривове от заболяването е редно да се помисли за по-широкото разпространение на ваксинационната кампания и обхващане на най-рисковите групи и на децата, тъй като в детска възраст заболяването е най-често срещано. Препоръките на Американската педиатрична асоциация са тя да бъде прилагана рутинно след навършване на 12м възраст, като е оценена висока безопасност и липса на сериозни

негативни ефекти след приложението както на ваксината *Havrix (GlaxoSmithKline)*, така и на *Vaqta* (Merck & Co Inc) [143]. Профилът на безопасност на инактивираните HAV ваксини е оценен в проучвания и се определя като отличен, независимо от възрастта при прилагането им. Най-често съобщаваните нежелани реакции са локални на мястото на инжектиране, възникващи при приблизително 50% от ваксинираните лица, а от системните реакции с висока честота са фебрилитет и миалгии. Липсват съобщения за тежки нежелани събития след ваксинация срещу хепатит А. И двете ваксини имат висока имуногенност при възрастни с резултат от 95% сероконверсия при имунокомпетентни лица. Съществуват данни за по-ниски стойности на сероконверсията при лица, живеещи с HIV като отговорът при тях варира между 50% и 95%. Комбинираните ваксини срещу хепатит А и хепатит В, поставени в общо три дози на 0, 1$^{-ви}$ и 6$^{-ти}$ месец са препоръчителни и няма данни да водят до повишаване на вирусния товар на HIV, което както беше отбелязано е възможен временен ефект след противогрипната ваксинация [144]. Препоръките на СЗО включват приложение на HAV ваксината за всички лица над 12м възраст, както и за лица, живеещи с HIV, независимо от нивото на CD4 лимфоцитите, като е препоръчително да се изследва титърът на anti-HAV антителата, за да се установи ефективността при податливите пациенти с висок риск за развитие на усложнения, каквито са и PLHIV. В метаанализ, обследващ 8 проучвания или общо 458 лица, живеещи с HIV, са установени противоречиви данни за ефективността и продължителността на имунния отговор след приложението на ваксината *Havrix* в тази популация. Авторите изчисляват, че около 64% от изследваните са дали ефективен антителен отговор постваксинално след приложението на ваксината в стандартната и доза. Хипотезата е, че около половината от лицата, участващи в проучването, могат да бъдат категоризирани като нон-респондъри [145]. Именно данни от такова естество налагат необходимостта от провеждане на допълнителни проучвания в тази насока, както и изучаване на резултатите след различни дози и режими на приложение. Известно е, че след боледуване имунитетът срещу хепатит А е доживотен, а постваксинално се оценява на около 40 години. Има съобщения, че при имуносупресирани пациенти, постваксиналният имунитет не е толкова продължителен, което налага и периодичното изследване на anti-HAV IgG при суспектни и податливи пациенти. При лица с висок вирусен товар на HIV, респективно ниски CD4+ Т-лимфоцити < 200 клетки / mm3, степента на сероконверсия е по-малка, а скоростта на сероревеpсия е по-голяма [146,147].

Интересни са съобщенията, че наличието на коинфекция с хепатит С се свързва с по-малка вероятност за отговор към ваксината срещу HAV [148]. Всъщност е установено, че коинфекцията с HCV е прогностичен фактор за недостатъчен отговор към HAV ваксинация при пациенти с брой на CD4 клетките <200 клетки / mm3. Причините за това остават все още неясни, но се предполагат имунни механизми вследствие на системния възпалителен отговор, които водят до имунна дисфункция [97]. Подобни данни има и за влиянието на HCV коинфекцията върху имунния отговор след три дози от ваксината за хепатит В. В проучване от 2005г се съобщават данни за значително по-ниска степен на сероконверсия (71%) след ваксинация със стандартен режим на прием при HCV – отрицателни пациенти и 42% при тези с коинфекция HCV/HIV или антитела 200 IU/L в първата група и 46 IU/L във втората група пациенти [149].

Създаването на ваксината за хепатит В се счита за едно от най-големите научни постижения в медицината за 20-ти век. Тя е създадена по рекомбинантна технология чрез клониране на S гена на HBV в дрожди *Saccharomyces cerevisiae* като по този начин превъзхожда предшестващата я инактивирана ваксина от плазма на HbS Ag позитивни лица и така на практика се елиминира рискът от заразяване [150]. Първоначално са създадени моновалентните ваксини, които се прилагат и до днес при всички новородени до 24-я час след раждането. Няколко години по-късно през 1996г възниква и комбинирана ваксина за хепатит А и В *TwinrixTM Adult (GlaxoSmithKline).* Тя съдържа 720 ELISA Units инактивирани хепатит А вируси и 20 μg от повърхностния HBsAg антиген на хепатит В вируса. Данните на производителя показват една висока имуногенност при имунокомпетентни лица след приложението на тази ваксина в стандартния режим на прием – 0, 1-ви, 6-ти месец, като ефективността достига до 100% по отношение на хепатит А и около 95% за хепатит В компонентата [151]. Препоръките на Центъра за контрол на заболяванията в САЩ са категорични по отношение на необходимостта от прилагането на 3 дози от по 20 μg HbsAg при деца и неимунни възрастни, живеещи с HIV. Особено важно е да се изследва титърът на изработените anti-HBs антитела 4 - 6 седмици постваксинално, за да се установи дали е достигната концентрация >10 IU/L. В случаи на недостигане на праговата концентрация се препоръчва поставяне на бустерна доза от ваксината, а в Англия препоръчват нов курс с 3 дози от ваксината при незадоволителен резултат. Поради наличие на препоръки за ваксиниране с двойно антигенно натоварване в настоящото изследване планираме да включим и група HIV + лица, на които да бъде поставена

двойна доза от ваксината срещу хепатит В. В конкретния случай бе заложено на приложението на моновалентната ваксина *Engerix (GlaxoSmithKline),* съдържаща 20 μg от повърностния антиген HbsAg в двойна доза (общо 40 μg) по стандартна схема на приложение на 0, 1, 6м. Това е и маркирано в кратката характеристика на продукта, че пациентите с известна HIV инфекция могат да се нуждаят от допълнителни дози от ваксината [152]. Все пак трябва да се отчете и процентът на нон-респондъри сред общата популация, който се определя на около 1%. Дефиницията за нон-респондър представлява лице, което не е в състояние да постигне титър на anti-HBs > 10 IU/ml след два пълни имунизационни курса и е с негативни серологични маркери за хепатит В инфекция, което го прави възприемчив към вируса. Около 30-50 % от неотговарящите с достатъчен имунен отговор на първи имунизационен курс след провеждането на втори имат ефективен имунитет. И все още оставят неясни причините за наличието на нон-респондъри на ваксината за хепатит В [153]. Важно е да се отбележи, че с увеличаването на възрастта и на индекса телесна маса (BMI) концентрациите на anti-HBs антителата намаляват, като е установен и по-нисък титър при мъжкия пол. Други предиктори за по-нисък отговор към ваксината са редовната консумация на алкохол, тютюнопушенето и принадлежност към афроамериканската раса. При лицата, живеещи с HIV, е известно, че ниските нива на CD4 клетките са свързани с недостатъчен имунен постваксинален отговор, но се оказва че високите нива на VL имат дори по-голямо значение за неефективния отговор [154]. Има изследвания, които определят възможни генетични полиморфизми в гените на IL-17 и IL-22 като ключови при лица, неотговарящи на 3 дози от ваксината или със слаб постваксинален отговор <10 IU/L [155].

У нас моновалентната ваксина срещу хепатит В *Engerix B* (GlaxoSmithKline), съдържаща 10 μg HbsAg/0.5 mL се прилага от 08/1991г при всички новородени, като има отлични резултати по отношение на нейната безопасност и ефективност. За периода 1980г – 2000г около 5% от децата до 5г възраст са с хронична HBV инфекция, като за сравнение през 2019г този процент е едва 1% [156].

Защитата, осигурена от три или четири дози от тази ваксина е ефективна в продължение на около 20 години, като тази защита прогресивно намалява с времето.

В проучване, осъществено с 449 пациенти от гр. Варна, родени в периода 1999- 2018г, разпределени по възраст, е изследван титърът на anti-HBs като положителни резултати за антитела >10 mIU/ml се срещат в различна степен във всяка група. Най-висок

процент 79.7% се среща при децата до 1 годишна възраст, 70.0% в групата от 1г 1м до 15 годишна възраст и при лицата между 15 и 20 години процентът рязко намалява на 39.3%. Тези притеснителни резултати посочват необходимостта от провеждане на скрининг за наличие на протективен имунен отговор в различен срок след приложената ваксинация с оглед прилагането на бустерни дози [157]. В друго проучване при имунизирани след раждането в периода 1998 – 2001 година, са изследвани серумни проби на 165 ваксинирани юноши с рекомбинантната ваксина за хепатит В за наличие на антитела anti - HBs. Резултатите са притеснителни като при 42% се установяват недоловими нива на anti - HBs антителата (<9 mIU/mL). При 54% от включените в проучването лица се установява протективен титър на антителата със стойности на anti-HBs между 11-100 mIU/mL и с неопределен резултат са 4% от изследваните. Прави впечатление, че висок протективен титър със стойности >1000 mIU/mL, който предполага наличие на добър имунитет в следващите няколко години, е установен само при 4 лица и то от женски пол [158]. Освен динамично променящата се дългосрочна протекция от вируса на хепатит В след завършен според съответните препоръки ваксинален курс, трябва да се отбележи и високият според литературни данни процент на хора, който не отговарят достатъчно ефективно на стандартния тридозов режим на приложение на ваксината – 5 - 10% от общата популация от ваксинирани здрави лица [159].

Рискът от прогресия до СПИН при лица с коинфекция с HBV е повишен, както и възможността за чернодробни усложнения и прогресия до цироза и хепатоцелуларен карцином вследствие на хепатотропния ефект и на двата вируса. В проучване през 2021г, проведено в Уганда, се съобщава че около половината от изследваните 251 HIV+ лица са неимунни за хепатит В, а след ваксинацията на 117 лица се установява степен на сероконверсия от 92%. Тези данни са обнадеждаващи за намаляване заболяемостта от хепатит В при PLHIV чрез разширяване на ваксинационната програма в Субсахарна Африка [160]. Друго проучване от 2017г в Мароко, съобщава за изключително ниски нива на сероконверсия (29%) след приложението на хепатит В ваксината при перинатално заразени с HIV деца, в сравнение със здрави такива [161]. Въпреки че проучването не е мащабно, резултатите са притеснителни и налагат не само необходимостта от ваксинация, но и проследяването на имунния отговор след това, с оглед необходимостта от приложението на допълнителни бустерни доза за постигане на ефективна защита. Тъй като в упоменатата високорискова популация данните показват,

че имуногенността на ваксините е по-ниска в сравнение с общата популация, има препоръки за четири вместо стандартните три дози и приложение на двойни (40 μg) дози. Именно тези ваксинационни модели и режими са проучени в метаанализ от 2021г, който поставя предимството им във ваксинационната програма при PLHIV [162].

Друг способ за повишаване на имуногенността на ваксината срещу хепатит В е добавяне към нея на адюванти. Например *GlaxoSmithKline Biologicals (GSK Bio)* създават ваксината *Fendrix*, съдържаща като адювант 3-О-дезацил-4'-монофосфорил липид А (MPL) и алуминиев фосфат. Първоначално тя е регистрирана за приложение при пациенти с бъбречна недостатъчност, включително такива на хемодиализа. Но е изследвана нейната ефективност и при пациенти, живеещи с HIV. При всички ваксинирани 39 лица се регистрира 100% сероконверсия, което е обнадеждаващ резултат [163].

По-ниският отговор при лица с HIV е наблюдаван, не само след приложението на ваксините срещу хепатит А и В, но и при противогрипните и пневмококовите ваксини. Както и не само при PLHIV, но и пациенти с други имуносупресивни състояния като наличие на органна трансплантация, по време на химиотерапия, при ХБЗ. Най-вероятно причините за този по-слаб отговор е в дефект на реагиращите Т- клетки и дисрегулация на сигналните пътища (Tim-3 и $p16^{ink4a}$). Очакват се бъдещи разработки за контрол и промяна на цитокиновия профил с цел подобряване на поствакcиналния имунитет при имуносупресирани лица [164].

От прегледаните литературни източници не се срещат данни за ваксинация срещу HBV на пациенти, живеещи с HIV в България, което определя актуалността и значимостта на проблема у нас. Необходимо е да се проведат по-задълбочени проучвания и серологично проследяване на отговора след поставените ваксинации у имунокомпрометираните пациенти.

2. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО. ХИПОТЕЗА

Целта на настоящия дисертационен труд е да се проучи ефективността на хуморалния имунен отговор след приложение на ваксини срещу HBV, HAV, сезонни грипни ваксини и ваксини срещу SARS-CoV-2 у лица, живеещи с HIV/СПИН. Ваксините се прилагат и на имунокомпетентни здрави лица, които не са носители на вируса HIV, като контролна група. Чрез серологични и молекулярно-биологични

изследвания обхванатите популации ще бъдат разделени на субпопулации. Неваксинираните в миналото или тези с недостатъчен имунен отговор към момента на изследването ще бъдат ваксинирани и след това ще се направи сравнителен анализ на имунния им отговор с този в общата, незасегната от HIV популация. За постигането на научно – изследователската цел си поставихме следните задачи:

2.1. ЗАДАЧИ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

1. Да се определи ваксиналният статус сред подбраната изследвана популация чрез анкетиране.
2. Да се проведе първична профилактика чрез ваксинация срещу посочените заболявания у подбраната популация след информирано съгласие на пациентите.
3. Да се проведат серологични изследвания за проверка на антителния отговор 4 – 6 седмици след всеки завършен ваксинален курс.
4. Да се направи сравнителен анализ на резултатите за ефективността на антителния отговор у имунокомпрометирани пациенти и у здрави, неинфектирани с HIV, контроли.
5. Да се направи сравнителен анализ на резултатите в зависимост от възрастта и пола.

2.2. ХИПОТЕЗА

Допускаме наличието на съществени различия в антителния отговор (титър на антителата, време на поява след ваксинацията, продължителност и други) след прилагането на ваксините, независимо от времето на поставянето им, у лица, живеещи с HIV в сравнение с този при имунокомпетентни лица.

3. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

3.1. МАТЕРИАЛИ

Настоящото научно – изследователско проучване обхваща общо 218 пациента, носители на HIV, на които са проведени ваксинации срещу COVID-19, хепатит A, B и сезонен грип. Беше предвидено провеждане на серологични изследвания по метода

ELISA за установяване на изграден протективен имунитет на втория поствакcинален месец, както и сравняването му с този на здрави, неинфектирани лица.

3.2. МЕТОДИ

3.2.1. Анкетен метод

Беше извършено изготвяне на анкетна карта за включване на пациентите в проучването и тяхното разпределяне според демографските им характеристики, както и взимане на тяхното информирано съгласие за участие.

3.2.2. Лабораторно - диагностични методи

За постигане на поставените цел и задачи бяха използвани серологични лабораторно-диагностични методи, основани на метода ELISA за определяне на нивата на anti-HBs, anti-HAV, грип тип A/B IgG, VNT SARS-CoV-2.

За изследването на антителата anti-HBs, е използван ензимен „сандвич“ ELISA метод за количественото им определяне към повърхностния антиген на хепатит В вирус в човешки серум. Микроплаките са покрити с HBsAg и при инкубацията с пробата, anti-HBsAg антителата се прикрепят към твърдата фаза. След промиване уловените антитела се откриват отново чрез използване на HBsAg, белязан с ензима пероксидаза, която специфично свързва второ налично място на антителата. Резултатите се отчитат спектрофотометрично при дължина на вълната 450nm като генерираният оптичен сигнал е пропорционален на HBsAb в пробите. За интерпретация на получените резултати се използва ELISA софтуер и калибраторна крива, според която се изчислява концентрацията на anti-HBs антителата в серумите на пациентите.

- Серумни проби с концентрация по-малка от 10 mIU/mL се считат отрицателни.
- Серумни проби с концентрация по-висока от 10 mIU/mL се считат положителни като за адекватен протективен имунен отговор се считат стойности => 100mIU/mL един месец след последната доза ваксина.

При изследването на anti-HAV IgG антителата отново е използван ELISA метод, като получените резултати могат да бъдат тълкувани по следния начин:

- Стойности <20 IU/ml се считат за отрицателни
- Стойности >20 IU/ml – за положителни.

Изследването на anti-FluA/B IgG е осъществено също чрез ELISA лабораторен метод (EUROIMMUN) на събраните 4-6 седмици след ваксинация с противогрипна ваксина серуми. При работата с китовете за изследванията са спазвани всички препоръки на производителя за използване на позитивни и негативни контроли, условия и времеви интервали за инкубация. Пробите са съхранявани при -70° до използването им. След фотометричното отчитане и анализ резултатите на антителата срещу грип A/B са отчетени в относителни единици (RU)/ml:

- положителни са при стойности ≥22RU/ml
- гранични при ≥16 до <22 RU/ml
- отрицателни при стойности <16 RU/ml [165,166].

За изследване на вируснеутрализиращите антитела срещу SARS-CoV-2 принципът на използвания лабораторен метод се основава на взаймодействието между рекомбинантния RBD фрагмент на S - протеина на SARS-CoV–2 вируса и протеин на човешкия ACE2 рецептор (hACE2), което в последствие се блокира от неутрализиращите антитела, ако такива са се формирали. Инкубацията на пробите позволява свързването на вируснеутрализиращите антитела с рекомбинантния RBD фрагмент и след това сместа се добавя към плаката, която е предварително натоварена с hACE2 протеина. Накрая чрез абсорбция при 450 nm се отчита обратнопропорционална зависимост на титъра на свързаните неутрализиращи антитела срещу SARS-CoV–2. За гарантиране на валидността на резултатите, тестът включва положителни и отрицателни контроли като резултатите са отчетени и са тълкувани по следния начин:

- >= 30 % - Положителен резултат, показващ наличие на неутрализиращо антитяло срещу SARS-CoV–2.
- < 30% - Отрицателен резултат, показващ липса или ниво на неутрализиращо антитяло под границата за откриване на този тест [167].

3.2.3. Епидемиологични методи

Проведен беше анализ на публикувани епидемиологични проучвания за заболяемост от конкретните инфекциозни заболявания в нашата страна. Основен работен метод в науката епидемиология е сравнението, като то бива:

- абсолютно – установява се с колко по-висока е заболяемостта сред определена група лица, изложена на действието на конкретен рисков фактор, в сравнение с неекспонираните лица (изчислява се рискова разлика – RD);
- относително – установявава се колко пъти е по-голяма вероятността експонираните лица да развият определено заболяване в сравнение с неекспонираните (изчислява се относителен риск – risk ratio RR).

Разгледани са рандомизирани проучвания – при които се разглежда дадено явление при случайно разпределение на изследваните лица в две групи, съответно експериментална и контролна, както и популационни анализи, които разглеждат големи групи от населението, върху които е приложена дадената ваксинация.

3.2.4. Клинични методи

Бяха извършени снемане на щателна и насочена анамнеза както и оценка на обективното състояние.

3.2.5. Документален метод

Проучени се данните в световната литература по поставения проблем. Събрани са и обработени данни от медицинска документация на пациентите, включени в настоящото изследване. Пациентите преди включване в проучването са предварително анкетирани за тяхното здравословно състояние и настоящ ваксинален статус към конкретните заболявания, събрани са техни демографски и социални данни. Преди включването им в проучването пациентите са запознати със значимите здравословни ползи от предложените им ваксини, както и с възможните евентуални рискове след приложението им. Подписани са информирани съгласия на всеки етап от настоящото изследване, преди осъществяването на всяка стъпка от проучването, а именно ваксинация в съответните дозови режими, пробовземане на венозна кръв и нейния анализ. Също така пациентите са отговорили на кратък въпросник, целящ да проучи техните основни знания по въпросите, свързани с HIV/AIDS и методите на разпространение на вируса. При получени неправилни отговори, пациентите бяха своевременно запознати и информирани по основните въпроси, касаещи разпространението и рисковите поведенчески практики.

3.2.6. Статистически методи

1. Методи от описателната статистика

1.1. Категорийните променливи са представени като абсолютни и относителни честоти (%)

1.2. Количествените променливи са представени със средна аритметична, медиана и размах (минимум и максимум), тъй като разпределението им се различава от нормалното.

2. Методи от аналитичната статистика

2.1. Формата на разпределението на количествените променливи е оценена с тестовете на Шапиро-Уилк и Колмогоров-Смирнов

2.2. При сравняване на средни стойности на две групи е приложен тестът на Ман-Уитни

2.3. При търсене на връзка между категорийни променливи е използван хи квадрат анализ

2.4. За оценка на фактори на бинарни събития е приложен логистичен регресионен анализ

2.5. За оценка на връзката между количествени променливи с разпределение, различно от нормалното, е използван корелационен коефициент на Спирман, като стойности под 0,3 са приети за слаба връзка; между 0,3 и 0,5 за умерена; между 0,5 и 0,7 за значителна, между 0,7 и 0,9 за силна, а над 0,9 за много силна връзка.

2.6. При стойности на $p<0,05$ резултатите са приети за значими, а при $0,1<p<0,5$ – за гранични.

Данните са обработени с помощта на SPSS, версия 22. Графичните изображения са създадени с SPSS 22 и Excel 2010.

4. РЕЗУЛТАТИ

4.1. РЕЗУЛТАТИ след ваксинация срещу COVID-19

В проучването са включени 40 лица от групата PLHIV, при които е поставена първа доза от ваксината ChAdOx1 в периода от февруари до май 2021 г. Връщайки се назад към началото на профилактичната ваксинационна дейност в България е важно да се спомене, че към този момент през 02.2021 г., когато ваксините все още не бяха така достъпни, възможността за изследване на PLHIV е изключителна. По този критерий нашата страна може да бъде от пионерите сред страните от Източна Европа. Към

момента у нас не съществува ясен консенсус за предпочитаната ваксина и ваксинален режим при PLHIV.

Всички, включени в нашето проучване, пациенти към момента на ваксинацията и проследяването приемат редовно антиретровирусна терапия и по-голямата част от тях са с неоткриваем вирусен товар. Две дози или завършен ваксинален курс от тях получават 36/40 пациента. Трима от останалите с една доза от ваксината развиват клинична форма на заболяването COVID-19 след първата апликация и според актуалните препоръки към този момент, втората доза от ваксината следваше да бъде поставена след 3-6 м след датата на положителния PCR – тест. Други двама отказват да поставят втората си доза, като единият взима участие в изследването на процента вируснеутрализираща активност на антителата по-късно (96.55%). На втория постваксинален месец е изследван серум от 32-ма пациенти. Данните за броя на CD4+ Т-лимфоцити при изследваните пациенти са >350 cells/mm3, като само при един от пациентите нивото им е <200 cells/mm3 - а именно 190 cells/mm3. На изложената таблица са представени данните на пациентите в систематизиран вид като прави впечатление, че по-голямата част от тях са от мъжки пол (92,1%) и е известно, че са предимно спадащи към групата на MSM лица. Средната възраст на участвалите пациенти е 40,7 години (медиана 39,5 г., като варират от 29 до 60), всички живещи в гр. София.

Таблица 1. Вируснеутрализиращи титри (VNT%) у 32 PLHIV, ваксинирани с Vaxzevria и техният имунен статус (абсолютен брой CD4+T-ly) и вирусен товар (VL) към момента на имунизацията

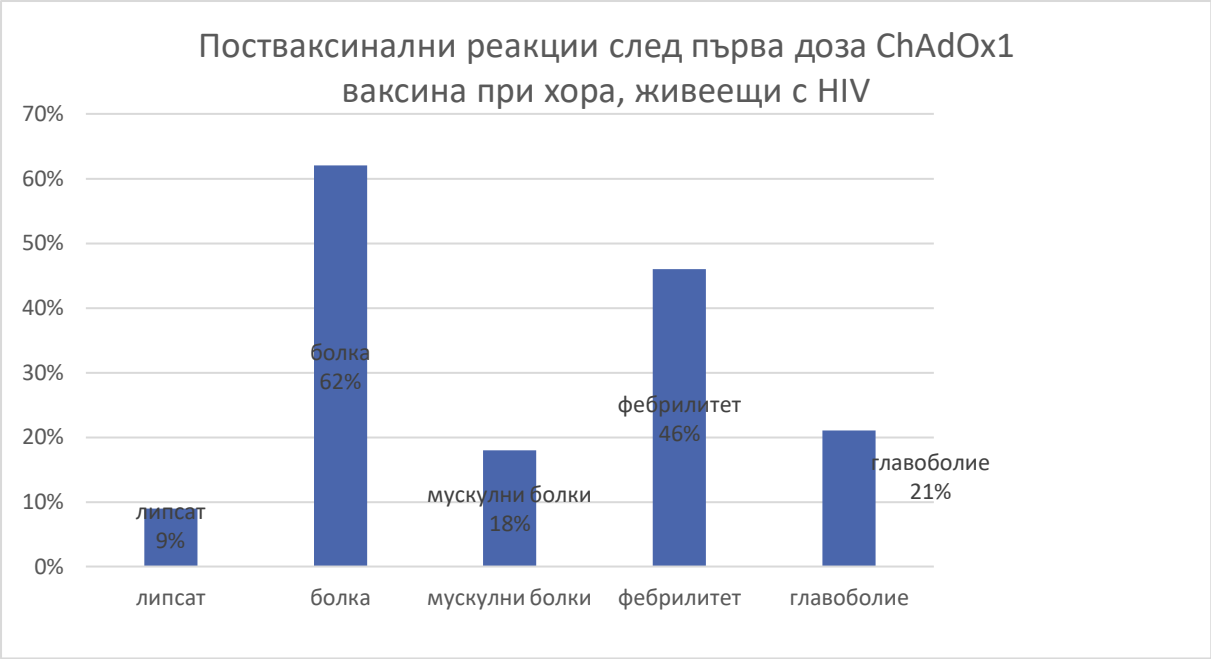
Пациент	Възраст	Пол	CD4+T-ly	VL(copies/ml)	VNT %
Пациент 1	42	m	1180	неоткриваем	96.99%
Пациент 2	31	m	850	неоткриваем	91.84%
Пациент 3	37	m	997	неоткриваем	75.60%
Пациент 4	39	m	600	неоткриваем	56.78%
Пациент 5	36	m	750	неоткриваем	94.10%
Пациент 6	56	m	739	93.2 copies	97.11%
Пациент 7	40	m	1 000	неоткриваем	97.05%
Пациент 8	47	f	500	200 copies	96.99%
Пациент 9	40	f	900	неоткриваем	93.29%
Пациент 10	44	m	190	неоткриваем	93.29%
Пациент 11	35	m	569	неоткриваем	96.30%
Пациент 12	41	m	900	неоткриваем	95.80%
Пациент 13	37	m	710	неоткриваем	97.05%
Пациент 14	44	m	1300	50 copies	91.41%
Пациент 15	56	m	535	неоткриваем	96.93%

Пациент 16	48	m	600	неоткриваем	94.92%
Пациент 17	39	m	1200	400 copies	78.42%
Пациент 18	30	m	800	неоткриваем	80.39%
Пациент 19	40	m	1498	неоткриваем	96.55%
Пациент 20	32	m	1400	неоткриваем	96.93%
Пациент 21	60	m	590	неоткриваем	68.38%
Пациент 22	59	m	412	неоткриваем	62.86%
Пациент 23	37	m	575	65 copies	96.36%
Пациент 24	35	m	1130	неоткриваем	97.05%
Пациент 25	31	m	565	неоткриваем	97.05%
Пациент 26	46	m	505	неоткриваем	76.50%
Пациент 27	53	m	757	неоткриваем	96.93%
Пациент 28	30	m	530	неоткриваем	95.57%
Пациент 29	40	m	675	неоткриваем	96.11%
Пациент 30	40	m	900	неоткриваем	96.17%
Пациент 31	51	m	800	неоткриваем	96.11%
Пациент 32	45	f	900	неоткриваем	95.81%

При 5 от изследваните пациенти (номера според таблицата по-горе: 6,8,14,17,23) се наблюдава известното покачване на вирусния товар на HIV над прага на детекция според предоставените данни за последното му изследване, но при всички тях това не оказва негативно влияние върху процентната стойност на вируснеутрализиращите им антитела към SARS-CoV-2. Те имат положителен отговор като при 4 от тях дори резултатът надхвърля 90%.

Постваксинални реакции

През м. февруари 2021г. е поставена първата доза от цитираната ваксина и пациентите са проследени за развитие на постваксинални реакции в дните след ваксинацията. Най-често съобщаваната реакция е болка на мястото на апликацията, която е проявена при 20/32 участници (62%). При трима не са наблюдавани никакви неблагоприятни събития след ваксинацията (9%). Другите най-често съобщавани реакции са съответно мускулни болки при 6/32 пациента (18%), фебрилитет – при 15/32 (46%) и главоболие – при 7/32 (21%). Обобщените реакции са представени графично на фигура 1.

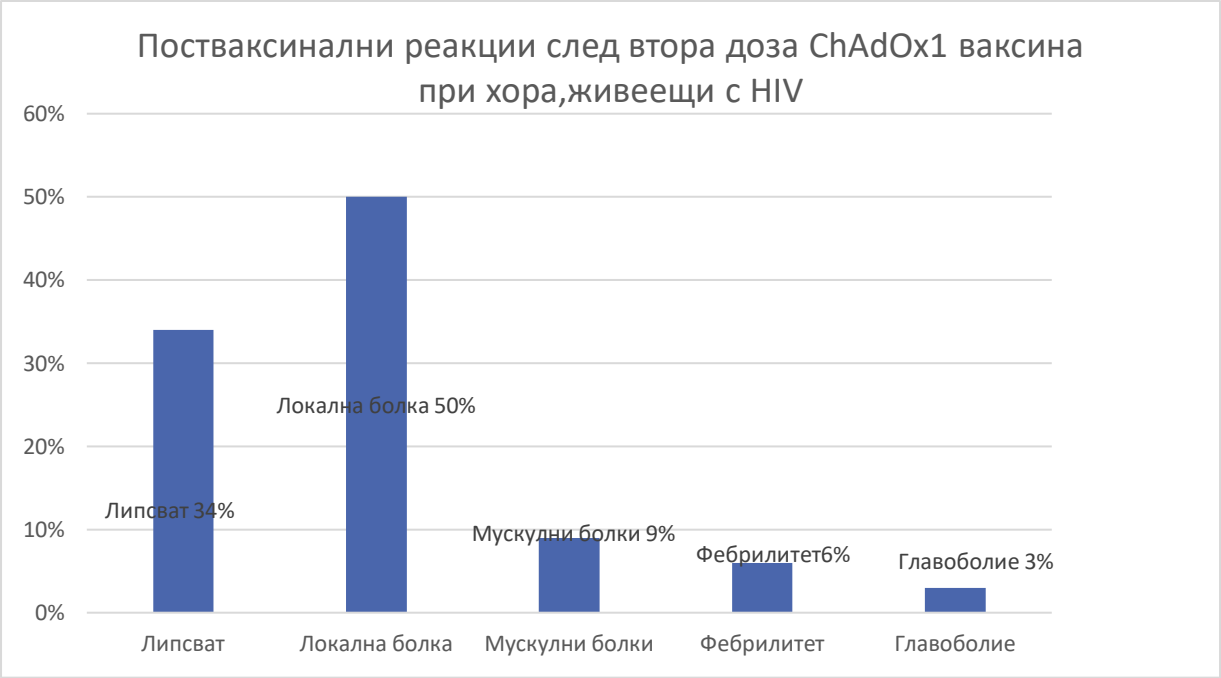


Фигура 1. Постваксинални реакции след първа доза ChAdOx1 ваксина при PLHIV

Потърсиха се фактори за появата на постваксинална реакция (независимо от нейния вид). Не се доказа, че възрастта и пола на пациентите са фактори за това. Не се доказа връзка между стойностите на CD4 и появата на постваксинална реакция, както и между вирусния товар и появата на постваксинална реакция ($p>0,05$). Интересно е да се отбележи, че процентът вируснеутрализиращи антитела при пациентите е с гранична значимост като фактор за постваксиналните реакции (HR=1,094, p=0,051), като шансът от постваксинална реакция нараства с 9,4% при увеличаване на вируснеутрализиращите антитела с 1%. Това обаче трябва да се тълкува внимателно, тъй като всъщност нивото на антителата е проследено два месеца след ваксинацията, а неблагоприятните реакции са съобщени в най-голяма степен до 48ч постваксинално. Отложени реакции не са съобщени и наблюдавани при изследваните пациенти.

Втората доза от ваксината е поставена в диапазона 4-12 седмици след първата, като при по-голямата част от пациентите е спазен препоръчваният по-дълъг интервал между двете дози, както е споменато и в литературата за по-високи нива на неутрализиращите антитела при поставянето на втората доза след >28 дни [168]. Прави впечатление по-ниският процент на нежелани събития след втората ваксинация, а именно - не са наблюдавани такива при 11/32 (34%). Най-честото оплакване е отново болка на мястото на приложението – при 16/32 (50%), последвано от мускулни болки – при 3/32 (9%), фебрилитет – при 2/32 (6%) и главоболие при един пациент (3%).

Съобщените от пациентите нежелани реакции са и най-често регистрираните такива в мащабни клинични проучвания. Нежеланите реакции след поставяне на втората доза при изследваните пациенти могат да бъдат обобщени и на следната фигура.

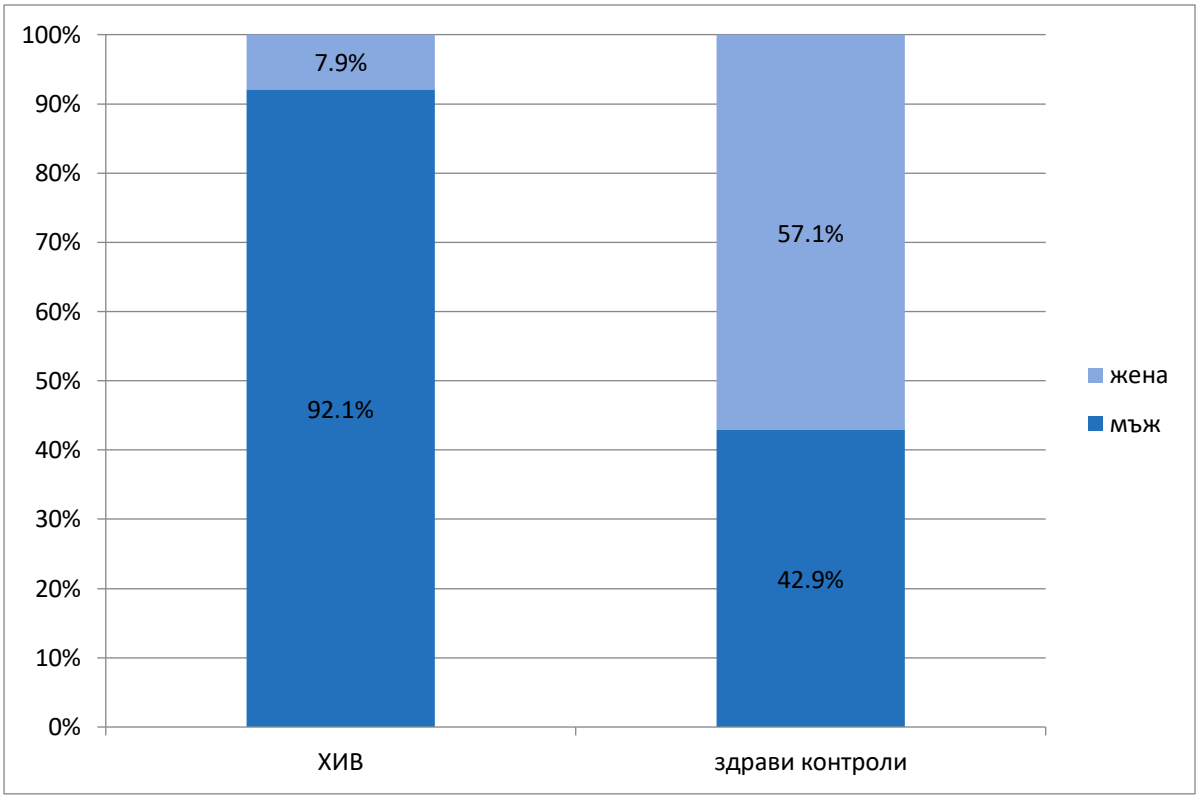


Фигура 2. Постваксинални реакции след втора доза ChAdOx1 ваксина при PLHIV

За наличието на постваксинални реакции след втората доза подобно на установеното след първата апликация не се доказаха значими фактори ($p>0,05$).

Контролна група

В контролната група са включени 21 лица със завършен ваксинационен курс, при които е приложен същият ELISA метод за оценка на вируснеутрализиращите антитела, изработени на втория постваксинален месец. Средната възраст на включените лица е 47 години (медиана 46, като варират от 19 до 76) като дванадесет от тях (57,1%) са жени и седем са мъже, всички живеещи на територията на гр. София. Разликата по пол между пациентите с HIV и здравите контроли е значима ($p<0,001$). Двете групи са с различна средна възраст, но тя не се доказа като статистически значимо различна ($p=0,063$). На последващата фигура е представено разпределението по пол на участвалите пациенти в двете групи.



Фигура 3. Полово разпределение на включените пациенти

В последващата таблица са обобщени данните на пациентите от двете изследвани групи и съобщените реакции постваксинално при хората, живеещи с HIV. От всички пациенти стартирали проучването 86.8 % от PLHIV завършват своя ваксинален курс. Прави впечатление от представената таблица 2, че нежеланите реакции след втората апликация на ваксината намаляват драстично от 92.1% след първата, на 61.8% след завършен ваксинален курс.

Таблица 2. Разпределение на пациентите, постваксинални реакции

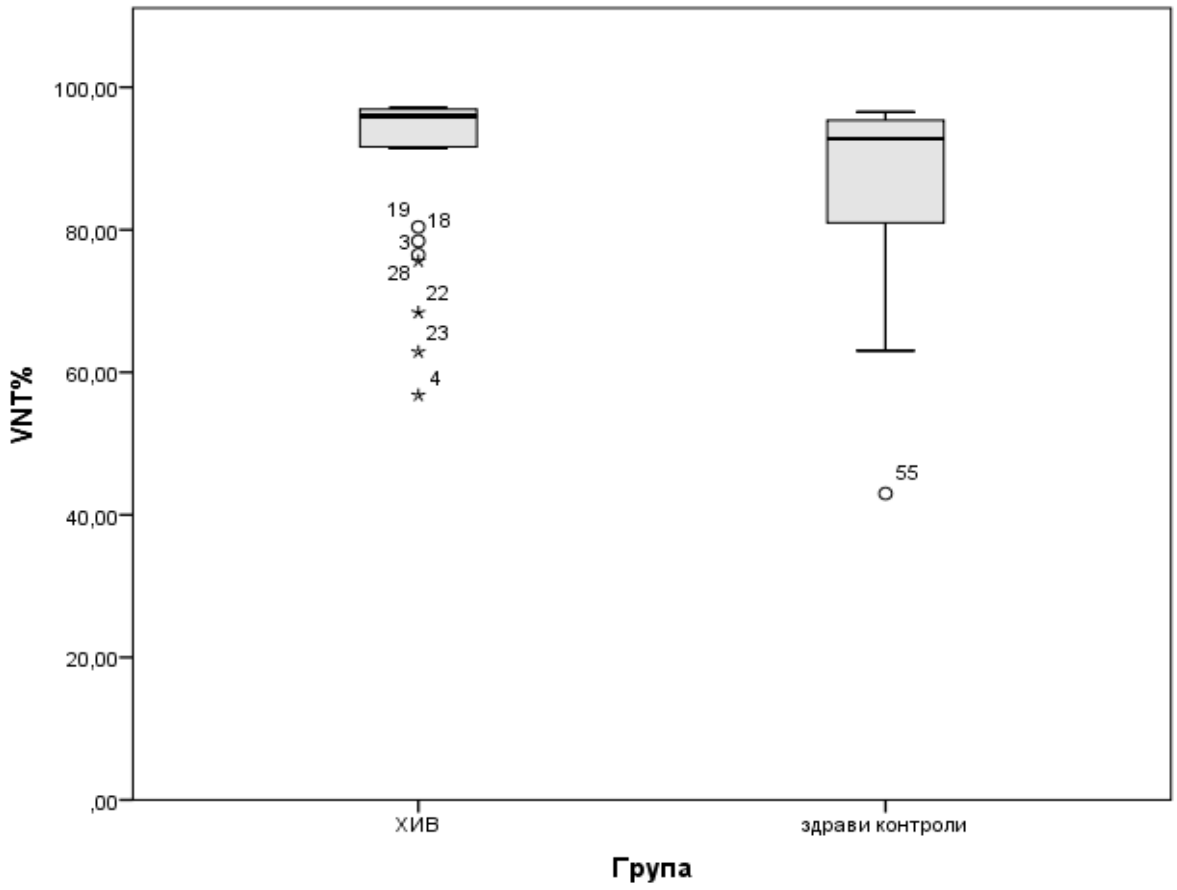
		PLHIV		**Контролна група**		**P**
		n	%	n	%	
Пол	мъж	35	92,1%	9	42,9%	<0.001
	жена	3	7,9%	12	57,1%	
Възраст	Median (IQR)	40	34-46	46	38-55	0.063
Първа доза	не	0	0,0%	0	0,0%	

ваксина	да	38	100,0%	21	100,0%	
Втора доза ваксина	не	5	13,2%	0	0,0%	
	да	33	86,8%	21	100%	
Реакции първа доза	не	3	7.9%	NA		
	да	35	92.1%			
Реакции втора доза	не	13	38.2%			
	да	21	61.8%			

Сравнихме средните нива на вируснеутрализиращите антитела на двете групи и установихме, че те са значимо различни (p=0,029), като са по-високи при пациентите с HIV в сравнение с лицата от контролната група – 90.40% спрямо 85.50%.

Таблица 3. Възраст, имунен статус, VNT %

	Група								p
	PLHIV				здрави контроли				
	Средна аритметична	Медиана	Мин	Макс	Средна аритметична	Медиана	Мин	Макс	
Възраст	40,7	39,5	29	60	47	46	19	76	
VNT%	90,40	95,96	56,78	97,11	85,50	92,77	42,99	96,53	0.029
CD4	874	745	190	4500	-	-	-	-	-
VL	55	39	39	400	-	-	-	-	-



Фигура 4. Разпределение на резултатите на вируснеутрализиращите антитела

На следващата таблица за представени демографски данни на пациентите от контролната група, при които е извършено изследване на % вируснеутрализираши антитела, както и съответните им резултати.

Таблица 4. Пациенти контролна група

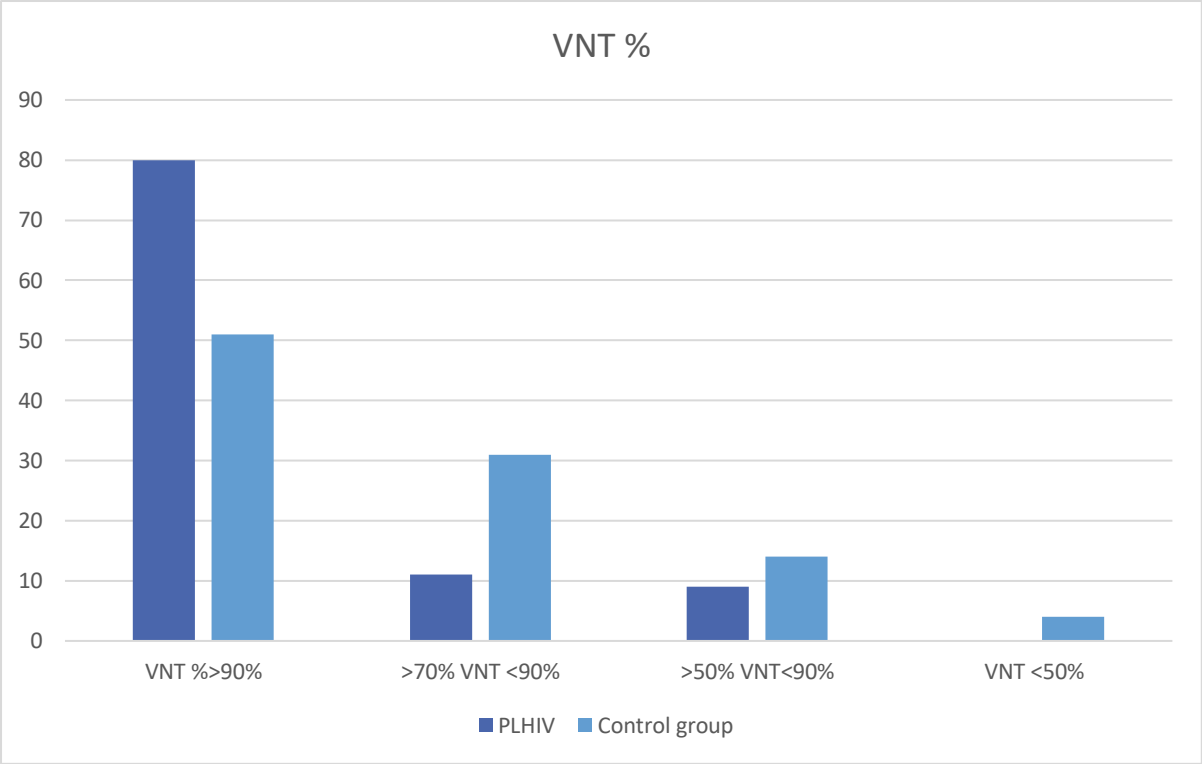
Контроли	**Възраст**	**Пол**	**VNT%**
Контрола 1	76	f	68.95%
Контрола 2	73	f	79.99%
Контрола 3	30	f	94.98%
Контрола 4	38	f	81.93%
Контрола 5	43	m	63.03%
Контрола 6	42	f	96.53%
Контрола 7	47	f	96.31%
Контрола 8	48	f	92.97%
Контрола 9	56	f	96.46%
Контрола 10	30	m	95.31%
Контрола 11	31	m	95.41%
Контрола 12	56	f	84.26%
Контрола 13	45	m	85.84%
Контрола 14	42	f	96.16%
Контрола 15	49	f	42.99%

Контрола 16	19	m	92.77%
Контрола 17	48	m	76.95%
Контрола 18	55	m	89.61%
Контрола 19	67	f	94.05%

Резултати

Получените данни са високо убедителни относно ефективността след приложението на векторната ваксина у пациенти, живеещи с HIV. Всички изследвани в проучването пациенти имат положителен (>30%) вируснеутрализиращ отговор като при 26/32(80%) имат >90%, 4/32 пациента (11%) имат резултат между 70-90% и само 3/32 пациента (9%) са с резултат в диапазона 50-70%. Направен е сравнителен анализ с резултатите, получени от изследваните серуми на лицата в контролната група. При тях също очаквано резултатите на всички са положителни (>30%) като при 10/19 лица (51%) са > 90%, 6/19 пациента (31%) имат резултат между 70-90%, 3/19 лица (14%) са в границите 50-70% и само 1/19 е с резултат под 50 %, а именно 42.99%. Пациентът с този най-нисък получен резултат е жена на 49 години, която не съобщава за придружаващи заболявания или смущения в имунитета. Тя е здрава, рядко боледуваща жена, без съпътстващи заболявания и отричаща наличието на вредни навици. Жената е проследявана и през следващите 2 години отрича да е боледувала от COVID-19, както и от други ОРЗ.

На последващата фигура са представени визуално резултатите от вируснеутрализиращите антитела в двете изследвани групи.



Фигура 5. Вируснеутрализиращи антитела при PLHIV и в контролната група

Резултатите, получени при изследването на серуми на PLHIV, са категорични по отношение на добрата ефективност и ниската до умерена реактогенност след поставянето на ваксината срещу COVID-19. Данните за хуморалния вируснеутрализащ отговор са високи, което говори за сигнификантната имуногенност на тази ваксина в конкретната популация. Имайки предвид проследяването и в контролната група и липсата на статистически значими разлики в нейна полза, може да се направи заключение, че хуморалният поствакcинален отговор у имуносупресираните пациенти не се различава от този, получен в общата популация.

4.2. РЕЗУЛТАТИ след ваксинация срещу сезонен грип тип A/B

Единственият специфичен метод за превенция на грипа и неговите усложнения представлява сезонната ваксинация. През изминалия противогрипен сезон 2019/2020г противогрипната ваксина *InfluvacTetra* (Mylan) е субединична и съдържа пречистен хемаглутинин и невраминидаза от тип А грипни вируси H1N1, H3N2 и два типа грипни вируси В, според актуалните препоръки на СЗО.

За сезона 2019/2020г общо 124 ваксини (*InfluvacTetra,* Mylan) бяха поставени на HIV+ лица и здрави контроли след анкетиране и информирано съгласие на пациентите. Инфлувак е поставен за периода октомври – декември 2019г, като 87% от поставените

ваксини са през октомври, 14% през ноември и 7% през декември 2019г. В настоящото проучване всички обхванати пациенти са на ART, тъй като вирусната супресия е изключително важно условие за постигане на добър имунологичен отговор. От включените ваксинирани 124 лица 73 са HIV+ лица и 51 са здрави контроли. Пациентите са ваксинирани чрез интрамускулно поставяне в делтоидния мускул на противогрипната ваксина, след нейното правилно съхранение и администриране според правилата за добра медицинска практика. След период от 4 - 6 седмици след ваксинацията на явилите се пациенти е взета венозна кръв, от която след центрофугиране е получен серум, използван за проследяване и анализ на антителния отговор. Изследваните серуми са на общо 110 лица (66 HIV+ и 44 контроли). Неявилите са за взимане на кръв са както следва – общо 14 (7 HIV, 7 контроли).

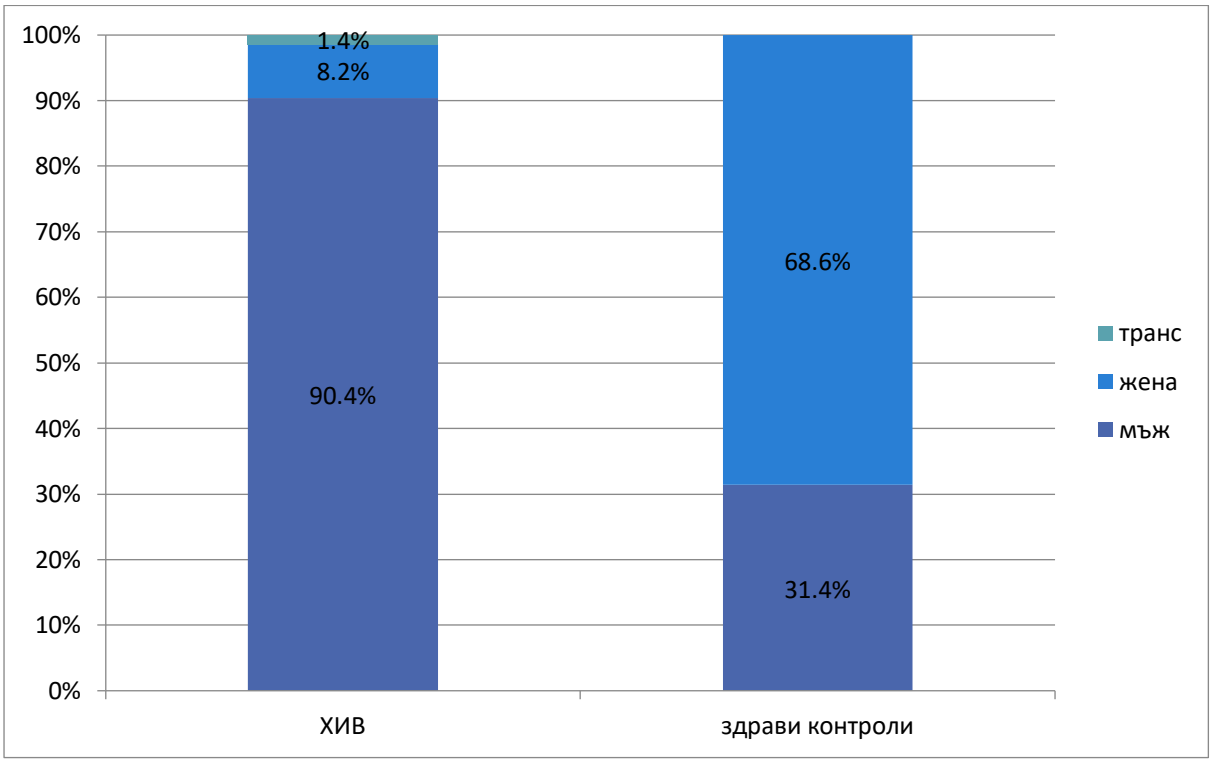
Ваксинираните общо 124, от които 73 лица, живеещи с HIV, са разпределени по пол както следва 66/73 (90%) мъже и 6/73 (8%) жени и 1/73 (1%) транссексуален. Лицата от контролната група са съответно 16/51 мъже (31%) и 35/51 жени (68%). На следващите таблици ваксинираните лица са разпределени по възраст, от което е видно, че най-голям брой хора са във възрастовия диапазон 30-39 годишни. Средната възраст на хората, живеещи с HIV е 38.5 години, а средната възраст на лицата от контролната група - 45.5 години. Ваксинираните HIV+ лица са от областите София, Пловдив, Пазарджик, Бургас, Благоевград, Хасково, Сливен, Смолян. Те са основно от мъжки пол (66/73) 90%, като почти всички принадлежат към групата на MSM. От всички 124 лица, 113 (88%) са работещи и водят активен начин на социален живот.

Таблица 5. Възрастово разпределение на ваксинираните

Възрастова група	**Описание**	**PLHIV**	**Контроли**
19-29г	Общ брой	7	9
	Средна възраст	26.8г	24
30-39г	Общ брой	37	11
	Средна възраст	34.2 г	34.2
40-49г	Общ брой	21	11
	Средна възраст	43.3 г	44.7
50-59г	Общ брой	7	7
	Средна възраст	53.1	55.2

>60г	Общ брой	1	13
	Средна възраст	67	65.3
	Общ Брой	**73**	**51**
	Средна възраст	**38.5**	**45.5**

Доказа се значима разлика в пола на двете групи пациенти (p<0,001), като сред пациентите с HIV преобладава мъжкият пол, а сред здравите контроли е обратното, по-често се среща женският пол.



Фигура 6. Полово разпределение

Повечето от пациентите са живеещи в гр. София – 48, останалите са от други области в страната – Бургаска, Пловдивска, Смолянска, Пазарджишка и други населени места – общо 25 лица. В основната си част пациентите се определят като християни – 62-ма, с мюсюлманска принадлежност са 3-ма и без религиозна такава/атеисти – общо 8. Преобладават лицата с висше образователна степен – 40, в сравнение с тези със завършено средно (29 лица) и начално образование (4 лица). Тази разлика също е обяснима, като пациентите с по-висок образователен ценз по-лесно осъзнават важността и необходимостта от провеждането на първична профилактика чрез ваксини за своето здраве. За сравнение с участниците от контролната група, които са предимно жени - 35 и по – малко мъже – 16 човека, основно от гр. София – 68.6% спрямо 31.4%

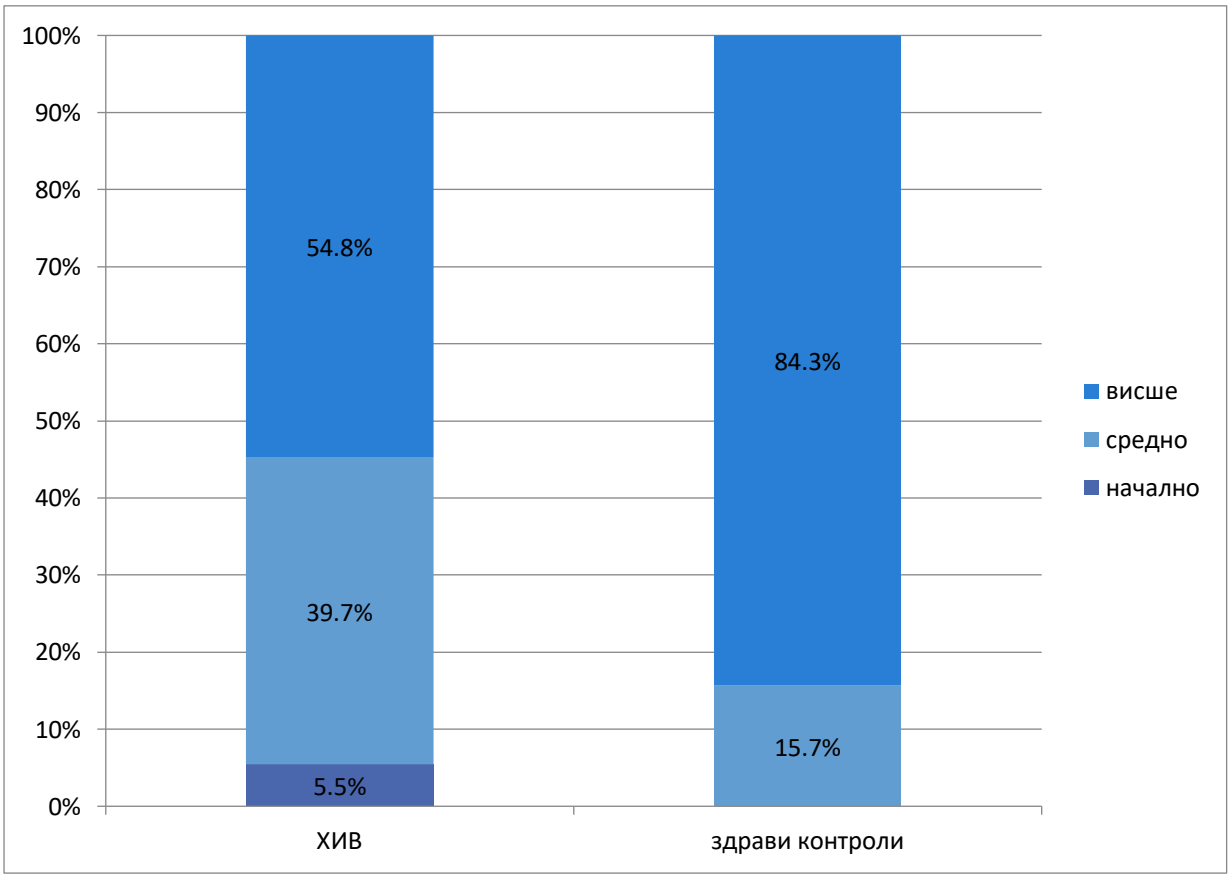
от друг областен град (Пловдив). От всички 51 лица взели участие, 48 се определят като християни, а 43 имат завършено висше образование. Не се доказа разлика в разпределението им по населено място и религия (p>0,05).

Таблица 6. Демографски данни и имунен статус на ваксинираните

		Група			
		PLHIV		здрави контроли	
		n	%	n	%
Пол	мъж	66	90,4%	16	31,4%
	жена	6	8,2%	35	68,6%
	транс	1	1,4%	0	0,0%
Населено място	Благоевград	1	1,4%	0	0,0%
	Бургас	1	1,4%	0	0,0%
	Димитровград	1	1,4%	0	0,0%
	Пазарджик	3	4,1%	0	0,0%
	Пещера	1	1,4%	0	0,0%
	Пловдив	16	21,9%	16	31,4%
	Сливен	1	1,4%	0	0,0%
	Смолян	1	1,4%	0	0,0%
	София	48	65,8%	35	68,6%
Населено място	малък град	2	2,7%	0	0,0%
	областен център	23	31,5%	16	31,4%
	София	48	65,8%	35	68,6%
Населено място	столица	48	65,8%	35	68,6%
	страната	25	34,2%	16	31,4%
Религия	християнин	62	84,9%	48	94,1%
	мюсюлманин	3	4,1%	0	0,0%
	атеист	8	11,0%	3	5,9%
Образование	начално	4	5,5%	0	0,0%
	средно	29	39,7%	8	15,7%
	висше	40	54,8%	43	84,3%

Заетост	неработещ	9	12,3%	2	3,9%
	нает работещ	62	84,9%	48	94,1%
	Самоосигуряващ	2	2,7%	1	2,0%
VL	undetectable	60	82,2%	0	0,0%
	detectable	13	17,8%	0	0,0%
Ваксина	InfluvacTetra	73	100,0%	51	100,0%

Според нивото на завършено образование двете групи са значимо различни (p=0,002), като по-голям дял от здравите контроли са с висше образование, което е очаквано имайки предвид, че основна част от тях са медицински работници.

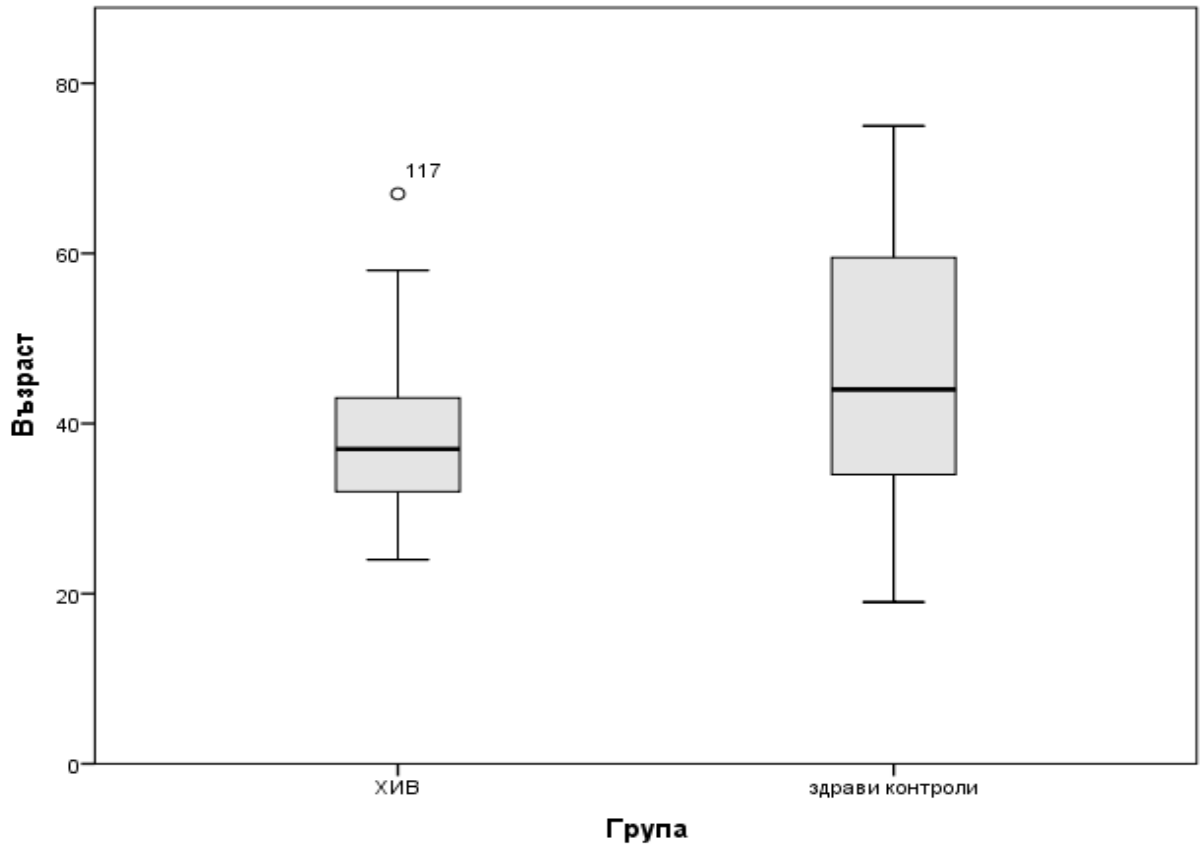


Фигура 7. Разпределение според образователен ценз

Таблица 7. Имунен статус, резултати anti-Flu A/B

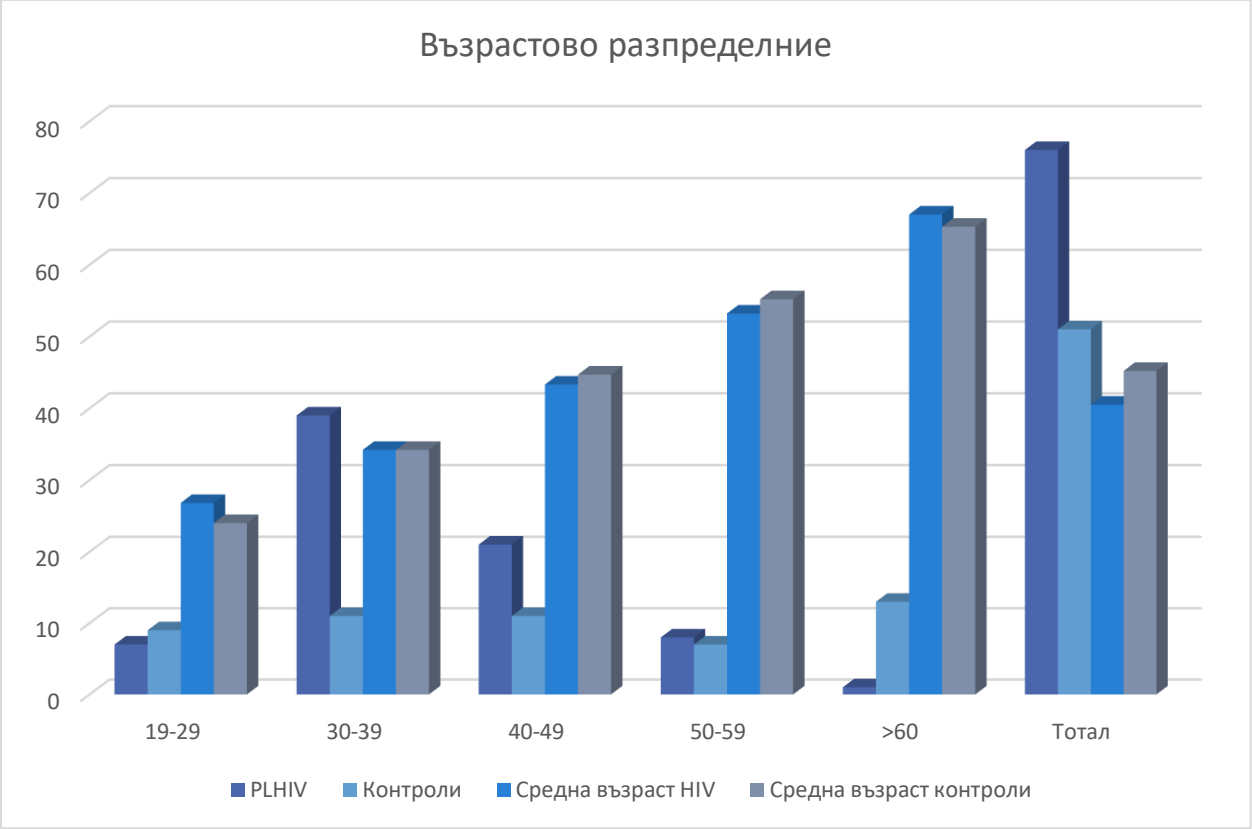
	Група								p
	PLHIV				здрави контроли				
	Средна аритметична	Медиана	Мин	Макс	Средна аритметична	Медиана	Мин	Макс	
Възраст	38,5	37,0	24	67	45,5	44,0	19	75	0,014
CD4	727,9	650,0	124	1600	NA				
VL	3575,2	39,0	39	228217					
AB_Flu_A	105,9	111,5	11,00	201,00	113,8	116,1	14,83	191,88	0,500
AB_Flu_B	139,6	151,0	7,94	201,00	155,9	169,3	17,28	201,00	0,193

Двете групи са значимо различни по възраст, здравите контроли са средно по-възрастни (45.5г) от пациентите, живеещи с HIV, чиято средна възраст е 38.5г.



Фигура 8. Средна възраст на пациентите в двете групи

От направените серологични тестове и анализи на получените серумни проби се установиха средни нива на антителата срещу грип А при пациентите, живеещи с HIV – 105,9 RU/ml и съответно средна стойност при лицата от контролната група, както следва – 113,8 RU/ml. За антителата срещу грип В стойностите са съответно – 139,6 RU/ml в таргетната група и 155,9 RU/ml при контролните проби. Следователно не може да се докаже значима разлика в средните нива на антитела срещу грип А и В на двете групи пациенти (p>0,05).

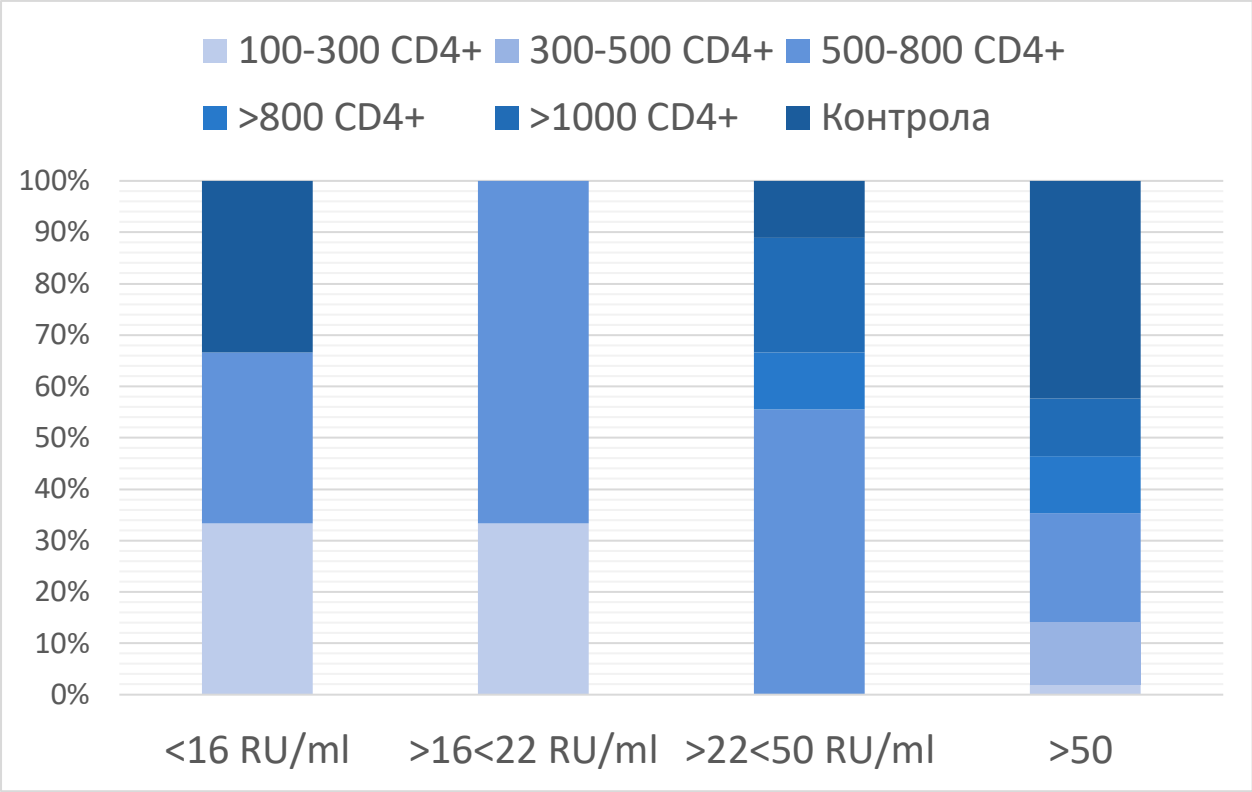


Фигура 9. Възрастово разпределение

Изследвани са серуми на 110 пациента (66 HIV, 44 контроли) като от 66 изследвани серума на HIV, 55 (83%) са с неоткриваем товар (undetectable VL), с вирусен товар между 40-400/копия – 8 и вирусен товар над 2000/копия - 5, от които при 1 вирусният товар е 228217 копия. Получените резултати за грип А IgG са преобладаващо положителни:

- Положителни резултати – при 105 изследвани серума, от които със стойности на антителата между 22-50 RU/ml са 8 човека (7 HIV и 1 от контролната група)

- Гранични резултати – при 2 HIV (единият е с неоткриваем товар, но 125 CD4+ Т кл., а другият с 689 CD4+ Т клетки, но с VL – 132 копия)
- Отрицателни резултати – при трима както следва:
    - 1 контрола, която има положителен резултат за анти – грип В IgG (177.3 RU/ml)
    - 1 HIV с VL – 220000 копия и 124 CD4+ Т клетки, който има граничен резултат за анти – грип В IgG (21.1RU/ml)
    - 1 HIV, който е с 650 CD4+ Т лимфоцити и с неоткриваем вирусен товар, но той дава добър положителен отговор за анти – грип В IgG.

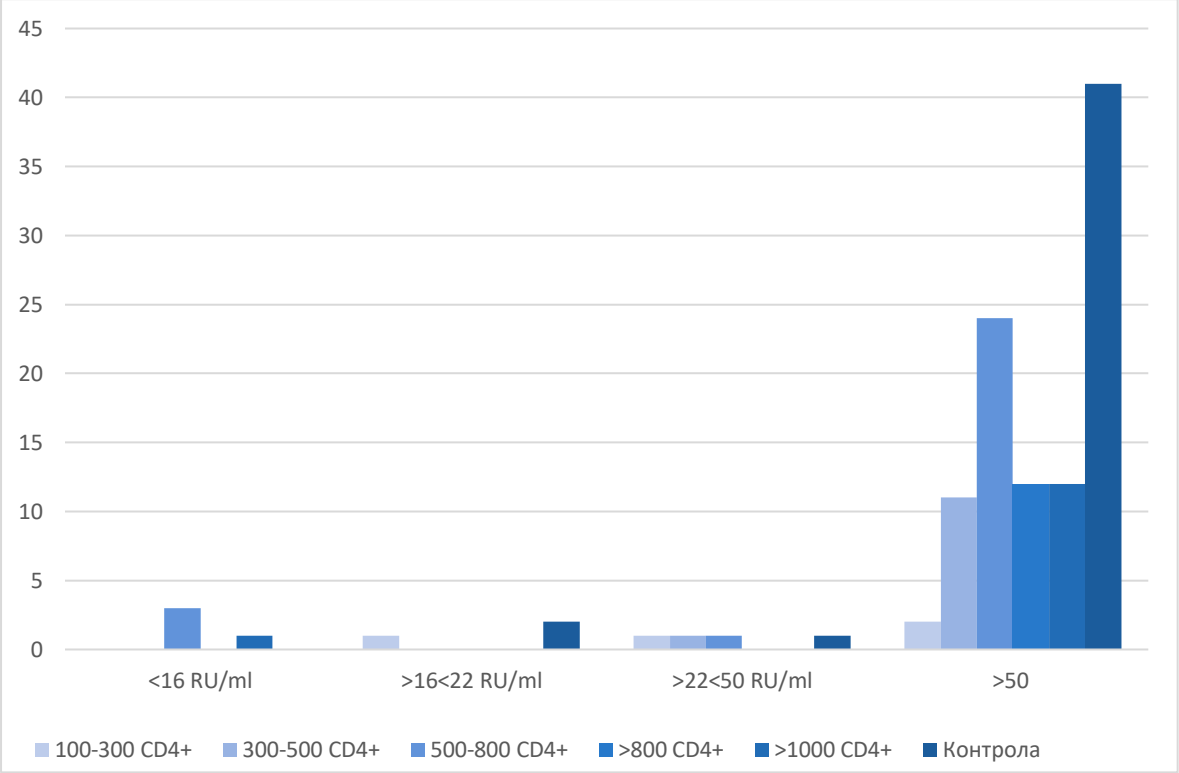


Фигура 10. Резултати анти – грип А IgG

Получените резултати за грип В IgG са:

- Положителни при 103 изследвани серума, от които с по-ниски стойности на антителата между 22-50RU/ml са 4 човека (3 HIV и 1 от контролната група). Прави впечатление, че от тримата HIV+ единият е с ниски CD4+ -125 клетки, а другият е с вирусен товар 3292 копия.
- Гранични резултати (16RU/ml>IgG<22RU/ml) –при трима се установяват: двама от контролната група и 1 HIV с ниски CD4+ - 124, VL-228217.

- Отрицателни резултати – при 4, като и четиримата са PLHIV
    - Един с високи клетки 599/µl и неоткриваем товар
    - Трима с вирусен товар, както следва: 386 копия, 132 копия, 2183 копия, и CD4+ Т клетки над 500/µl.



Фигура 11 Резултати анти – грип B IgG

От изследваните серуми на 110 пациенти за грип положителните за грип А са 105/110 (95.4% от изследваните) и за грип В - 103/110 (93.6 % от изследваните), което потвърждава добра ефективност при хора, живещи с HIV и съвпада с данните за средния геометричен антителен титър при ваксинирани в общата популация според кратката характеристика на продукта *InfluvacTetra*. От ваксинираните 124 лица за грипен сезон 2019/2020г, 52/124 съобщават, че в предходни години също са поставяли противогрипни ваксини, като сред тях преобладават здравите лица от контролната група – 34/52. Ваксинираните и преди срещу сезонен грип PLHIV са 18/52. От получилите противогрипна ваксина 124 пациента, 30 съобщават, че често боледуват от ОРВИ - 18/30 са хора, живеещи с HIV и 12 лица от контролната група. Нашият опит, натрупан в хода на грипната ваксинация, показва един добър профил на безопасност и поносимост с единични леки нежелани събития и много добра ефективна антителна протекция след ваксината.

Пациентите са проследени за период от 1 година след имунизацията и няма нито един докладван случай на заразеност в сезона след ваксината.

При пациентите с HIV се потърси връзка между нивата на антитела срещу грип А и В и други показатели, които са изследвани при тях.

Не се доказа значима разлика по пол (сравнението е направено между мъжкия и женския пол, тъй като трансчовекът е само един) и показателите на пациентите ($p>0,05$).

Таблица 8. Разпределение по пол

	мъж				Жена			
	Средна аритметична	Медиана	Мин	Макс	Средна аритметична	Медиана	Мин	Макс
Възраст	39	37	24	67	38	37	31	43
CD4	715	650	124	1600	841	768	584	1306
VL	3948	39	39	228217	62	39	39	178
AB_Flu_A	103,39	108,29	11,00	201,00	134,56	125,38	78,10	195,00
AB_Flu_B	137,79	151,00	7,94	201,00	149,40	131,80	113,40	201,00

Заетостта (неработещи спрямо наети, тъй като самонаетите са само трима) не води до значимо различни показатели ($p>0,05$), така че не може да се направи извод за свързаността между тяхната заетост и получени резултати.

Таблица 9. Разпределение спрямо заетост

	неработещ				нает работещ			
	Средна аритметична	Медиана	Мин	Макс	Средна аритметична	Медиана	Мин	Макс
Възраст	38	35	24	67	38	37	24	58
CD4	705	666	125	1285	717	650	124	1600
VL	1643	39	39	12335	3970	39	39	228217
AB_Flu_A	67,94	46,31	19,24	169,00	112,23	121,00	11,00	201,00
AB_Flu_B	73,49	95,34	7,94	150,07	148,58	167,00	8,09	201,00

Нивата на антитела срещу грип А и В бяха преобразувани в три групи (отрицателни, гранични и положителни), както и в две групи, поради изискванията на статистическите методи за минимален брой лица в групите (отрицателни+гранични и положителни) и беше потърсена разлика между двете групи – пациенти с HIV и здрави контроли. Такава не се доказа (p>0,05).

Таблица 10. Резултати антитела грип A/B

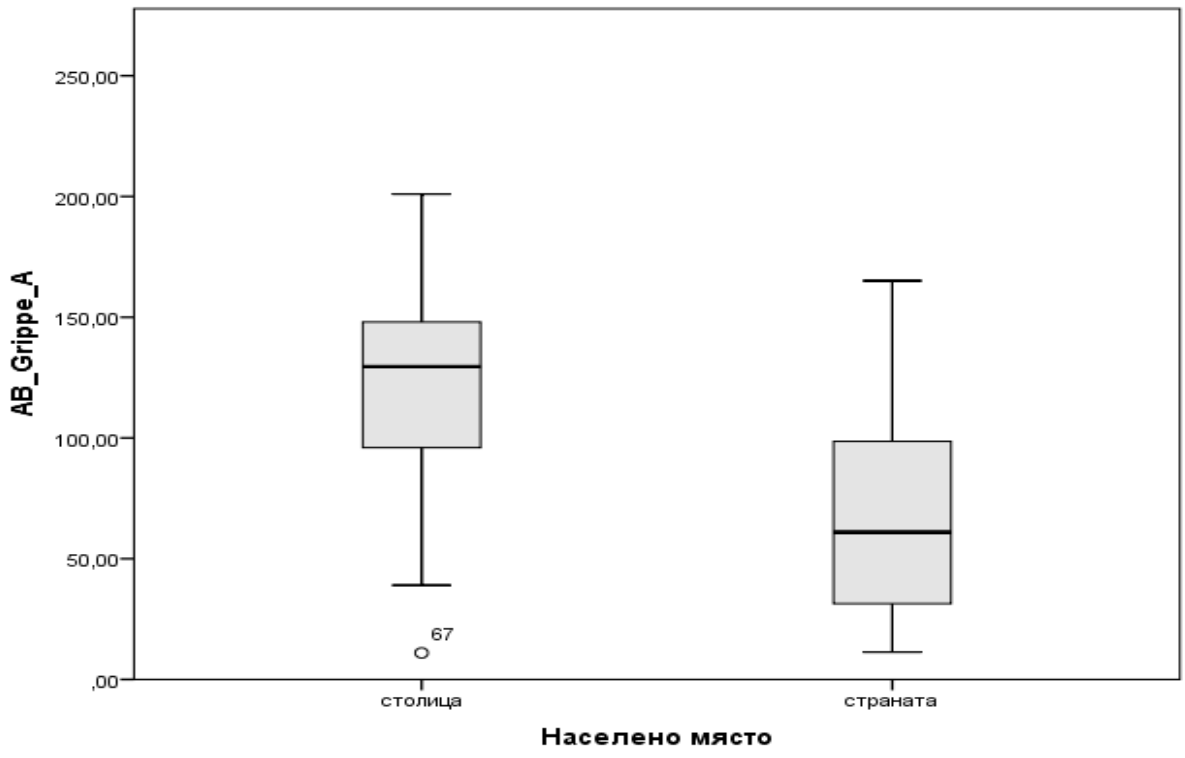
		Група			
		PLHIV		здрави контроли	
		n	%	n	%
AB_Flu_A	под 16	2	3,0%	1	2,3%
	16-21	2	3,0%	0	0,0%
	22 и повече	62	93,9%	43	97,7%
AB_Flu_B	под 16	4	6,2%	0	0,0%
	16-21	0	0,0%	2	4,5%
	22 и повече	61	93,8%	42	95,5%
AB_Flu_A	под 22	4	6,1%	1	2,3%
	22 и повече	62	93,9%	43	97,7%
AB_Flu_B	под 22	4	6,2%	2	4,5%
	22 и повече	61	93,8%	42	95,5%

Интересно е да се отбележи, че пациентите от страната имат значимо по-ниски средни нива на антителата и срещу грип А, и срещу грип В, в сравнение с тези от столицата (p<0,001). По останалите демографски характеристики двете групи са сходни. Редно е да се спомене, че пациентите, живеещи в столицата, се придържат по-добре към терапевтичните си режими, което разбира се може би е свързано с техния по-висок образователен статус, в сравнение с лицата от други населени места. Участие в противогрипната ваксинация имаха 48 лица, живеещи в София и 25 от други областни градове или малки населени места. Съпоставяйки ги по демографски характеристики е важно да се отбележи, че пациентите от страната имат значимо по-ниски средни стойности на CD 4 клетки – 694 клетки, за сравнение с пациентите от София, където броят на клетките е средно аритметично 756 на участвалите пациенти. Логично обратно пропорционална е зависимостта с вирусния товар, който при пациентите от столицата, придържайки се по-строго към препоръчваните терапевтични режими, има средна стойност от 46 копия/мл, а при лицата от другите населени места – средният вирусен товар е 10351 копия.

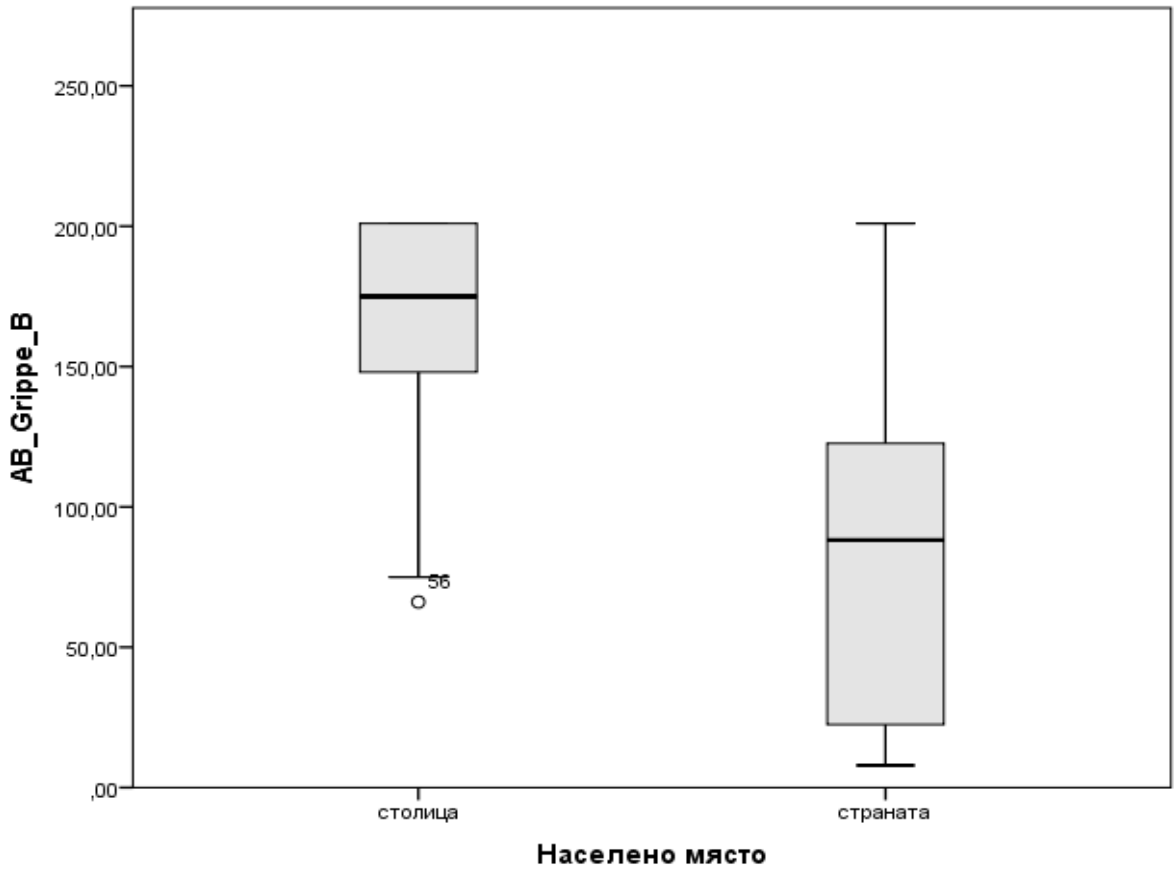
Таблица 11. Разпределение спрямо местоживеене

	Населено място							
	Столица				Страната			
	Средна аритметична	Медиана	Мин	Макс	Средна аритметична	Медиана	Мин	Макс
Възраст	38	37	24	54	39	36	24	67
CD4	756	664	228	1600	674	650	124	1306
VL	46	39	39	305	10351	39	39	228217
AB_Flu_A	122,30	129,58	11,00	201,00	68,12	61,00	11,35	165,10
AB_Flu_B	165,72	174,97	66,13	201,00	79,60	88,19	7,94	201,00

Разликите в имунния статус на обследваните пациенти и взимайки под внимание включените от страната лица от малцинствени групи, затвори и други социални заведения, полученият по-нисък антителен отговор постваксинално при тях не е учудващ. Тези не толкова добри резултати при пациентите от страната, в сравнение с резултатите на пациентите от гр.София, най-вероятно се дължат на гореизброените причини и се потвърждават от литературните данни за по-неефективен постваксинален отговор у лица с известна имуносупресия.



Фигура 12 Резултати антитела грип А спрямо местоживеене



Фигура 13. Резултати антитела грип В спрямо местоживеене

Доказа се слаба отрицателна корелация между нивата на вирусния товар и антителата срещу грип В (Spearman's rho= -0,255, p=0,039). Доказа се умерена по сила връзка между нивата на антитела срещу грип А и В (Spearman's rho=0,456, p<0,001), представена на следващата таблица.

Таблица 12. Резултати антитела грип А/В

		Възраст	CD4	VL	AB_Flu_A	AB_Flu_B
Възраст	Spearman's rho	1,000	0,049	-0,100	0,124	0,057
	p		0,681	0,401	0,322	0,651
	N	73	73	73	66	66
CD4	Spearman's rho	0,049	1,000	-0,077	0,113	0,159
	p	0,681		0,518	0,368	0,203
	N	73	73	73	66	66
VL	Spearman's rho	-0,100	-0,077	1,000	-0,125	-0,255
	p	0,401	0,518		0,318	0,039
	N	73	73	73	66	66

AB_Flu_A	Spearman's rho	0,124	0,113	-0,125	1,000	0,456
	p	0,322	0,368	0,318		0,000
	N	66	66	66	66	66
AB_Flu_B	Spearman's rho	0,057	0,159	-0,255	0,456	1,000
	p	0,651	0,203	0,039	0,000	
	N	66	66	66	66	66

4.1. РЕЗУЛТАТИ след ваксинация срещу хепатит A/B

Извършването на противохепатитна ваксинация и проследяване на хуморалния имунен отговор в специфичната популация представлява основна задача в настоящия труд. Обхванати са пациенти в разнородни възрастови групи от 10 годишна възраст до 60+ години като са разпределени според пол, възраст, образователен ценз и други демографски данни. След проведено кратко обучение на пациентите относно ползите и рисковете при ваксинация срещу хепатит A/B, същите са анкетирани с въпросник за осведомеността им относно HIV инфекцията и рисковете, свързани с нея. Също така са събрани данни за предходни имунизации на пациентите, данни за наличие на минали или хронични инфекции с HAV/HBV/HCV. След това е попълнено информирано съгласие за участие и доброволно имунизиране по предложената имунизационна схема, като противохепатитните имунизации и проследяване са извършени в периода октомври 2019г – март 2021г. Според периода на включване на пациентите е направено и пробовземане на венозна кръв с цел изследване на получения серум за титър на anti-HBs и anti-HAV. Включени в изследването са общо 168 лица, от които 102 PLHIV и 66 здрави контроли. Общо 116 лица, от които 75 PLHIV и 41 контроли, основно медицински специалисти, са ваксинирани. Всички пациенти са разпределени в отделни групи според броя на получените ваксини, както и антигенното натоварване при прилагането на двойна доза. В изследването взимат участие лица, при които е поставена противохепатитна ваксина при раждането (за родените след 1992г) или по-късно през живота. При тях е изследвано нивото на хуморалния им имунен отговор и на неимунните с титър anti-HBs <10 mIU/ml е поставена бустерна доза. След извършване на бустерна реимунизация, пациентите отново са повикани за повторно взимане на кръв и изследване на получените серуми. Използвани са две ваксини: моновалентната ваксина *Engerix* (GlaxoSmithKline), съдържаща 20 μg от повърхностния антиген HbsAg, прилагана съответно в единична или в двойна доза (общо 40 μg), както

и комбинираната ваксина за хепатит А и хепатит В - *Twinrix (GlaxoSmithKline)* в стандартната схема на приложение на 0, 1, 6 - месечен интервал.

От анкетираните 166 лица и от двете групи прави впечатление, че 33/166 (19%) съобщават, че никога не са се изследвали за хепатитни вируси, от които 13 лица са със завършено средно образование, две са деца на възраст съответно 10 и 11 години с начално образование, а останалите 18 анкетирани – с висше. От анкетираните 166 лица, прави впечатление също, че 133/166 (79%) са отговорили положително относно употребата на лични предпазни средства по време на полови контакти – винаги употребяващи са 96 лица, а останалите 37 съобщават, че понякога използват. Относно наличието на сексуални практики сред анкетираните 69/166 (41%) съобщават, че редовно или понякога имат полови контакти с лица от същия пол като 67/69 или 97% са мъже, спадащи към групата на MSM. Съобщилите за принадлежност към ИУН лица са 5/166 (2%), а ималите контакт с чужд инструментариум като убождане на игла, основно за медицинските специалисти от контролната група са 7/166 (4%). От включените в проучването 4/166 (2%) са подали информация за боледуване от хепатит С инфекция, като прави впечатление, че нито един от тях не принадлежи към малката, но все пак значима група на ИУН. Всички 75 PLHIV са били на ART към момента на ваксинацията, като по-голямата част от тях са с добро придържане към терапията и с неоткриваем вирусен товар (VL). От включените пациенти 74 имат CD4+ Т-лимфоцити >350 cells/mm3. Тъй като на някои пациенти е поставена само бустерна доза, са направени две сравнения: след завършен/незавършен курс и след завършен/незавършен курс и/или бустер.

Резултати anti-HBs при PLHIV

Пациентите със завършен ваксинален курс са 62/75 (81%), а са изследвани за anti-HBs 72/75. Получени са положителни резултати при 57/72 (79%). Като заключение е приложен бустер поради недостатъчен anti-HBs отговор при само 3 PLHIV със завършен ваксинален курс в хода на проучването (и тримата с неоткриваем VL и високи CD4+ Т-лимфоцити) и поставянето на 2 бустерни дози при пациенти, ваксинирани преди >10 години.

Средната възраст на PLHIV е 38г, а на лицата от контролната група 42 години. Има значима разлика по отношение на пола, като пациентите от групата на лицата, живеещи с HIV, са предимно от мъжки пол – 87.9%, основно MSM, 10.1% са жени и 2 % са

транс. От контролната група преобладават лицата от женски пол – 67.2%. И в двете групи са включени лица от различни части на страната, като 56.6% PLHIV и 67.2% от контролната група са от град София. Останалите пациенти са от други области на страната – Пловдив, Пазарджик, Хасково, Смолян, Бургас. По отношение на образователния ценз пациентите с HIV са както следва 53.5% (висше образование), 41.4% (средно), 5.1%(основно), съответно в контролната група са 77.6% (висше), 20.9% (средно), 1.5% (основно).

Таблица 13. Въпросник пациенти

		HIV/Healthy			
		HIV		здрави контроли	
		n	%	n	%
Пол	мъж	87	87,9%	22	32,8%
	жена	10	10,1%	45	67,2%
	транс	2	2,0%	0	0,0%
София/областен/друг	София	56	56,6%	45	67,2%
град	областен град	40	40,4%	21	31,3%
	друг град	3	3,0%	1	1,5%
София/страната	столица	56	56,6%	45	67,2%
	страната	43	43,4%	22	32,8%
Религия	християнин	76	92,7%	60	90,9%
	мюсюлманин	5	6,1%	3	4,5%
	атеист	1	1,2%	3	4,5%
Образование	начално	5	5,1%	1	1,5%
	средно	41	41,4%	14	20,9%
	висше	53	53,5%	52	77,6%
Заетост	неработещ	10	10,2%	3	4,5%
	нает работещ	83	84,7%	57	85,1%
	Самоосигуряващ	3	3,1%	2	3,0%
	ученик/студент	1	1,0%	5	7,5%
	пенсионер	1	1,0%	0	0,0%
Изследвал ли сте за	не	10	10,4%	23	34,3%
хепатит?	да	86	89,6%	44	65,7%
Ваксинирали ли сте се	не	71	74,7%	29	43,3%
някога за грип?	да	24	25,3%	38	56,7%
Боледувате ли често	не	68	71,6%	53	79,1%
от ОРЗ?	да	27	28,4%	14	20,9%
Използвате ли ЛПС	не	7	7,4%	17	25,4%
при полов контакт?	да, винаги	61	64,9%	35	52,2%
	да, понякога	25	26,6%	14	20,9%
	неприложимо	1	1,1%	1	1,5%
Практикували ли сте	не	31	33,0%	60	89,6%
през изминалите 12м	да, редовно	53	56,4%	6	9,0%
секс с лица от същия	да, понякога	9	9,6%	0	0,0%
пол?	неприложимо	1	1,1%	1	1,5%
К-т i.v с чужд	не	90	94,7%	60	89,6%
инструментариум?	да	5	5,3%	7	10,4%
HCV+	не	0	0,0%	0	0,0%
	да	4	100,0%	0	0,0%
VL	undetectable	82	82,8%	0	0,0%
	detectable	17	17,2%	0	0,0%

Приложени са следните ваксинални режими както следва:

- Завършен курс с *Twinrix, Engerix (GSK)* по стандартна схема на 0, 1, 6м.
- Завършен курс с *Engerix* съдържаща 20 μg от повърхностния антиген HbsAg в двойна доза (общо 40 μg).
- Незавършен курс на ваксинация поради лошо придържане от страна на пациента.
- Завършен курс включително с бустерна доза от съответната ваксина.

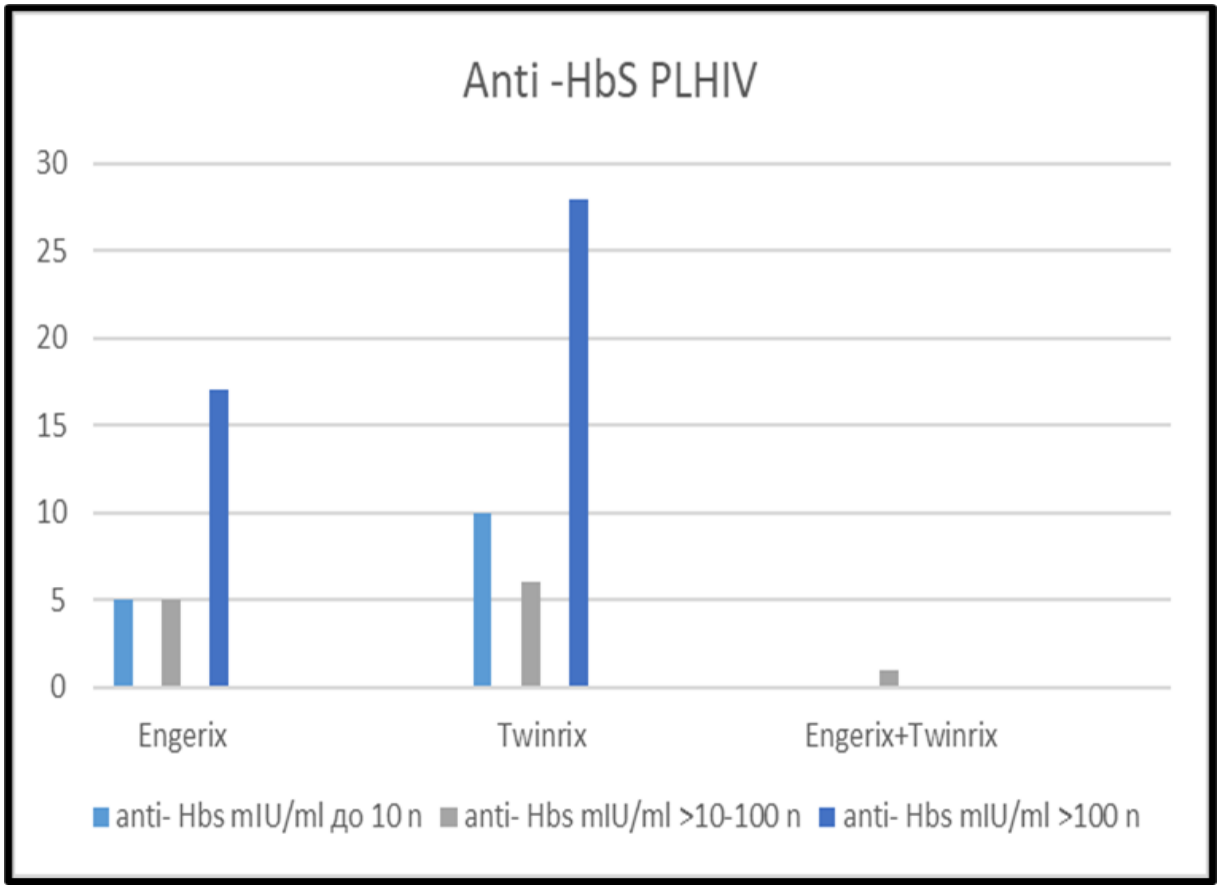
На последвалата таблица са представени пациентите според тяхното разпределение в съответните групи. Преобладават пациентите, ваксинирани с комбинираната ваксина – 46 лица (46.5%), спрямо тези с моновалентната хепатит В ваксина – 28 пациента (28.3%). Очаквано не при всички пациенти успя да се завърши препоръчваният в три апликации пълен ваксинален режим, като лицата с непълен курс са 5 (5.1%), само от групата на PLHIV. При 13 (13.1 %) лица от таргетната група се приложи апликация на *Engerix* с общо антигенно натоварване от 120 μg (6 дози от ваксината), а на 7 (7.1%) лица след завършване на ваксиналния курс се наложи прилагането и на бустерна доза от съответната ваксина. Двете групи на PLHIV и контроли са сравнени по отношение на антителата, които са отчетени като „до 10 mIU/mL “; „>10-100mIU/mL “ и „>100mIU/mL “ за anti-HBs и „<20mIU/mL “ и „>=20mIU/mL “ за anti-HAV. Тъй като на някои пациенти е поставена само бустерна доза, са направени две сравнения: след завършен/незавършен курс и след завършен/незавършен курс и/или бустер.

Таблица 14. Ваксинални режими

		HIV/Healthy			
		HIV		здрави контроли	
		n	%	n	%
Ваксина Хепатит	Engerix	28	28.3%	12	17.9%
	Engerix+Twinrix	1	1.0%	2	3.0%
	Twinrix	46	46.5%	27	40.3%
	не/боледувал	24	24.2%	26	38.8%
Ваксина Хепатит	бустер	0	0.0%	2	3.0%
	непълен курс	5	5.1%	0	0.0%
	непълен курс + бустер	1	1.0%	1	1.5%

	пълен курс	49	49.5%	29	43.3%
	пълен курс - двойна доза	13	13.1%	3	4.5%
	пълен курс + бустер	7	7.1%	6	9.0%

Пациентите със завършен ваксинален курс са 62/75 (81%), а са изследвани за anti-HBs 72/75 като са получени положителни резултати при 57/72 (79%). От графично представените резултати прави впечатление, че преобладават пациентите с получен максимален резултат >100 mIU/ml.



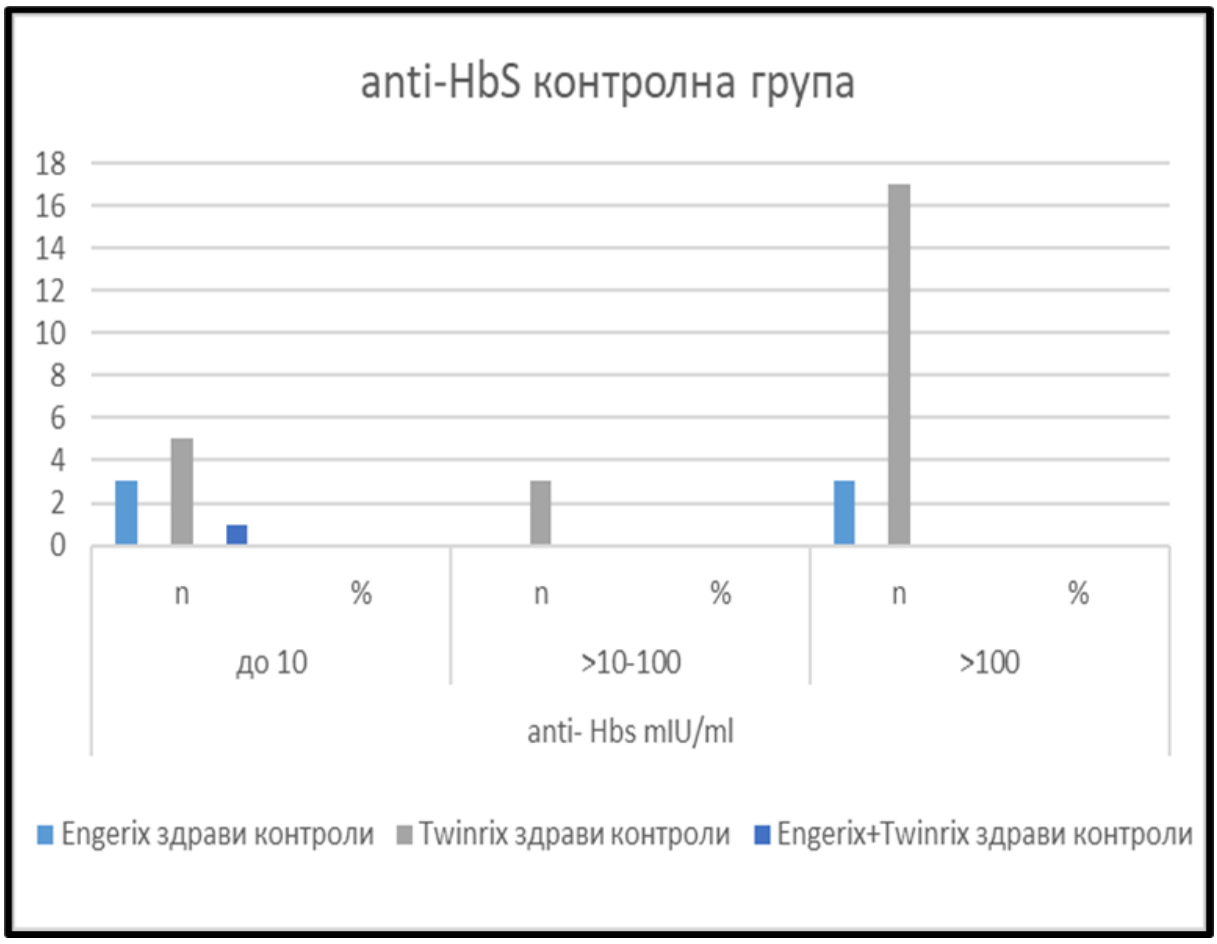
Фигура 14. Резултати anti-HBs при PLHIV

Таблица 15. Резултати anti-HBs при PLHIV

			anti- Hbs mIU/ml					
			до 10		>10-100		>100	
			n	%	n	%	n	%
Engerix	HIV/Healthy	ХИВ	5	62,5%	5	100,0%	17	85,0%
		здрави контроли	3	37,5%	0	0,0%	3	15,0%
Twinrix	HIV/Healthy	ХИВ	10	66,7%	6	66,7%	28	62,2%
		здрави контроли	5	33,3%	3	33,3%	17	37,8%
Engerix+Twinrix	HIV/Healthy	ХИВ	0	0,0%	1	100,0%	0	0,0%
		здрави контроли	1	100,0%	0	0,0%	0	0,0%

По – подробно ще разгледаме 15 лица от PLHIV, при които е получен нисък anti-HBs резултат <10 mIU/ml. Предполагаемите причини могат да се обединят около няколко фактора: нисък комплаянс и съответно незавършен ваксинален курс, което наблюдаваме при двама от получилите негативен резултат. Сред изследваните има и такива, ваксинирани с пълен курс, но с давност повече от 10 години. Това се наблюдава при 7 лица. Интересни са и резултатите от групата на ваксинираните с пълен курс двойна доза *Engerix* и след това получен отрицателен резултат, което наблюдавахме при трима от изследваните пациенти. Единият е с неадекватна вирусна супресия (VL=228217 copies), известна имуносупресия CD4+ - 124 cells/ mm3, което е очакван резултат. При останалите двама с недобър хуморален отговор не се установиха данни за имунна супресия. Техният резултат може да бъде разтълкуван и съответно категоризирани в групата на нон-респондъри на ваксината, едва след изследване на клетъчния им имунен отговор. От ваксинираните с пълен курс с *Twinrix* – при трима има отрицателен отговор, след това успяхме да поставим при двама от тях бустер доза от ваксината, която се оказа достатъчна. Получените им резултати от повторното серологично изследване са съответно - 62.76 mIU/ml, 13.44 mIU/ml. Тези резултати, въпреки хетерогенността на групите и липсата на възможност за постигане на максимален обхват на пациентите, потвърждават необходимостта от ваксиниране в

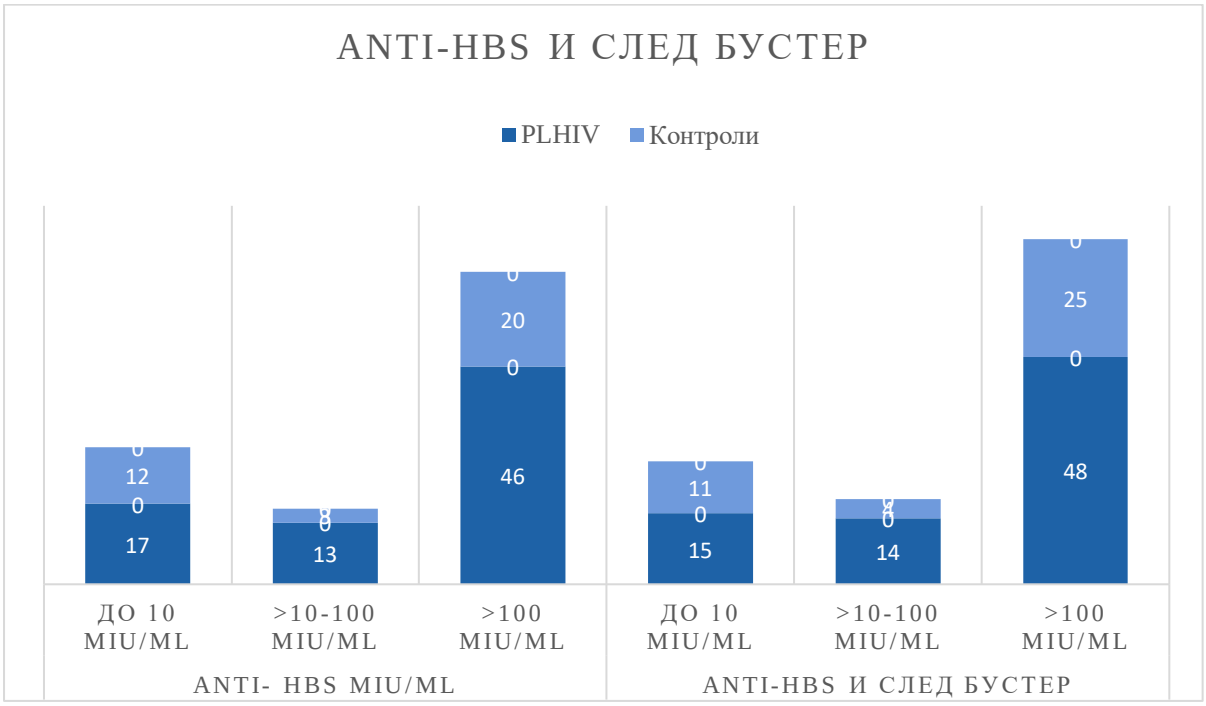
таргетната група и сигнификантните нива на хуморална защита, която наблюдавахме. В заключение бихме могли да кажем, че от всички пациенти след ваксините за вирусни хепатити А и В, получихме много добри и впечатляващи резултати при почти всички с изключение на трима пациенти, живеещи с HIV, въпреки добрия им имунен статус. Разглеждайки резултатите на лицата от контролната група прави впечатление, че от обхванатите 41 пациенти, от които със завършен ваксинален курс са 32/41(78%), а пациентите и с бустерна ваксина са 7. От обхванатите са изследвани 32/41 (78%). От изследваните при 23 пациента резултатите са положителни >10 mIU/ml, при останалите 9 няма протективен имунитет, би следвало да се приложи четвърта доза като бустер, която в последствие е направена.



Фигура 15. Резултати anti-HBs при контролната група

Поставени са общо 14 (8 при PLHIV, 6 контроли) бустерни дози в различен времеви интервал в хода на проучването, 2 от които с *Engerix* в контролната група и останалите 12 от комбинираната ваксина. Прави впечатление, че след наличието и на бустерна доза са изследвани 7 серумни проби от таргетната група, от тях при 4/7 резултатите са

положителни, дори >1000 UI/ml при двама. В контролната група са изследвани 7 серумни проби, а резултатите при 6 потвърждават ефективна хуморална протекция за хепатит В след допълнителната доза. При тълкуването на резултатите стигнахме до извода, че един пациент се оказва с непълен курс, дал подвеждаща информация при анкетирането за ваксиниране при раждането, което обаче е било преди 1992г. Поради това той е останал обхванат само от 1 ваксина и очаквано тя не е достатъчна.



Фигура 16. Резултати след бустерна доза

Представените резултати потвърждават необходимостта от провеждането на контролни изследвания след завършен ваксинален курс и нуждата от поставянето на допълнителни дози в изследваната популация. При всички пациенти с HIV, при които се е наложило поставянето и, вирусният товар е под прага на детекция, а нивото на CD4 лимфоцитите се задържа високо (най-нисък резултат – 535 клетки).

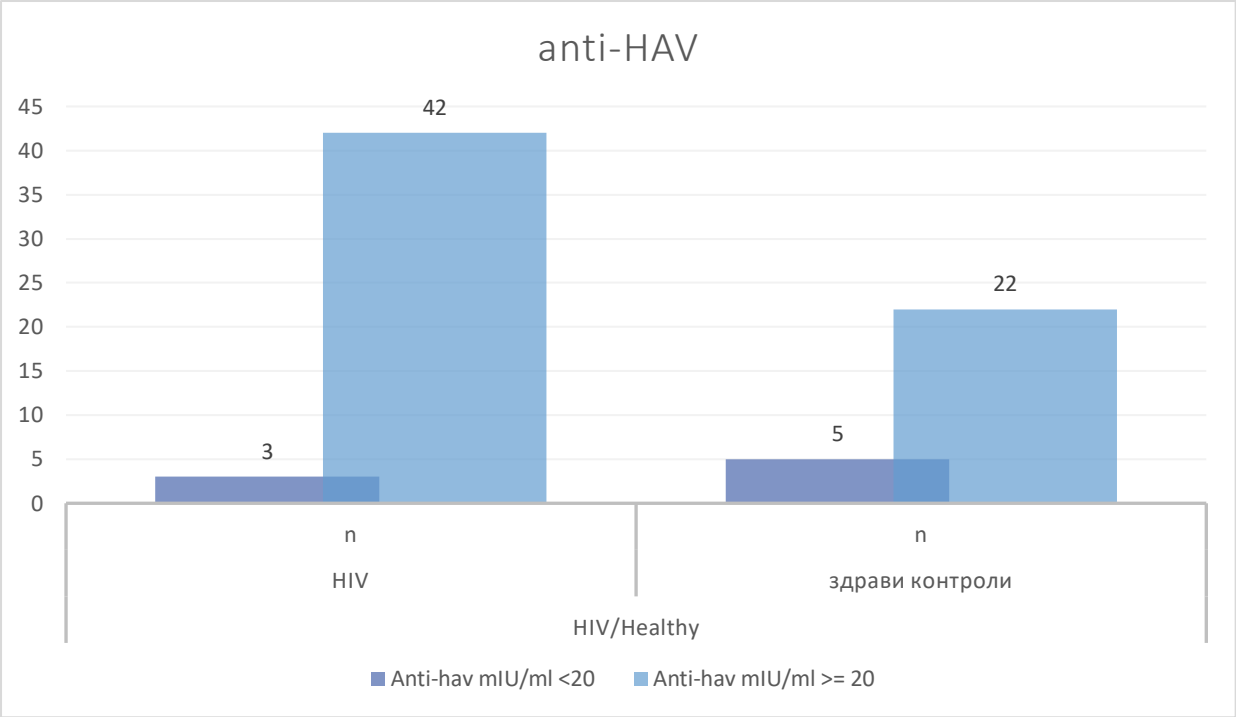
Таблица 16. Резултати преди и след бустерна ваксина

		HIV/Healthy				P
		HIV		здрави контроли		
		n	%	n	%	
anti- HBs mIU/ml	до 10 mIU/ml	17	22,4%	12	34,3%	0,278
	>10-100 mIU/ml	13	17,1%	3	8,6%	
	>100 mIU/ml	46	60,5%	20	57,1%	
anti-HBs и след бустер	до 10 mIU/ml	15	19,5%	11	27,5%	0,385
	>10-100 mIU/ml	14	18,2%	4	10,0%	
	>100 mIU/ml	48	62,3%	25	62,5%	

Резултати anti- HAV

Обратно на нашите предположения, резултатите по отношение на хепатит А са по-добри при групата на PLHIV, като само 3 лица (10.6%) имат непротектиращ отговор за сравнение от контролната група са 5 (29%). За непротектиращ имунен отговор се приема резултат anti-HAV <20 IU/ml, като и тримата са ваксинирани с комбинираната ваксина и имат адекватна вирусна супресия (<40/48 копия) и високо ниво на CD4, съответно 1050, 640, 411 клетки. Резултатите показват, че има значима връзка между здравния статус (пациент с HIV или здрава контрола) и антителата срещу хепатит А (p=0,038). Сред пациентите с HIV е значимо по-висок (89,4%) относителният дял на тези с положителен имунитет (> = 20 IU/ml), в сравнение със здравите контроли (71%) което е представена на фигурата по-долу.

По отношение на имунитета срещу хепатит В такава зависимост не се доказа (p>0,05).



Фигура 17. Резултати anti-HAV mIU/ml

Коинфекция HIV+HCV

Интерес представляват съобщенията, че наличието на коинфекция с HCV се свързва с по-малка вероятност за отговор към ваксината срещу HAV при пациенти с брой на CD4 клетките <200 клетки/mm3. Подобни данни има и за влиянието на HCV коинфекцията върху имунния отговор след три дози от ваксината за хепатит B.

В нашето проучване бяха включени 4 пациенти с коинфекция HIV/HCV. От събраните от тях данни става ясно, че един от лицата е боледувал и HBV, другият не е ваксиниран за хепатит A и B. Останалите двама (с адекватна вирусна супресия и високи CD4 > 800) са ваксинирани с пълен курс *Twinrix* ваксина през 2010г и 2011г съответно, а получените резултати за anti–HbS, anti-HAV са противоречиви. При единият има недостатъчен отговор на anti–HbS – а именно <3.10 mIU/ml, а другият – обратно – адекватна защита - 122.8mIU/ml. По отношение на протективния титър на anti-HAV и двамата са с отлични резултати - >100 mIU/ml. Разбира се пациентите в тази група са много малко, от което не може да се направи извод и резултатите да се приемат за статистически значими.

5. ДИСКУСИЯ

Настоящето проучване е единствено по рода си за България, проведено в популация с придобита и лекувана HIV-индуцирана имуносупресия, като се поставиха съмнения относно субоптималния имунен отговор след приложение на различни ваксини и ваксинални режими. Считаме извършените изследвания и установените положителни резултати за достатъчно убедителни относно ефективността на приложените ваксини в таргетираната популация. Получени са категорично сигнификантен хуморален имунен отговор след приложението на противогрипните, противохепатитните и ваксините срещу COVID-19 при PLHIV и липса на статистически значими разлики в сравнение с общата популация. Препоръките за ваксиниране срещу COVID-19 в различните държави са разнообразни. В международно проучване, изучаващо националните стратегии и ваксинални подходи, все повече страни от Централна и Източна Европа, популацията се посочва като приоритетна за ваксиниране срещу вируса SARS-CoV-2. Само при три от участвалите страни (Гърция, Сърбия и Чехия) се съобщава за разработени национални препоръки за ваксиниране срещу COVID-19 на лицата, живеещи с HIV, но прави впечатление, че при 8 от всички 21 участвали страни, тази специфична популация е включена в приоритетните за ваксиниране [74]. Именно поради гореизброените фактори осъществяването на ваксинацията още в първите месеци след одобряване на ваксините, както и проследяване на ефективността им след това, прави проучването иновативно и навременно.

С оглед на получените резултати, може да се каже, че първоначалното допускане за наличие на съществени различия в ефективността или времето на поява на хуморалния отговор при лица, живеещи с HIV, не се различава съществено от резултатите в общата популация. Очаква се имунният отговор при пациенти с по-напреднал стадий на имуносупресия (при CD4+<200 клетки/ mm3) да не бъде задоволителен, но специално при нашия пациент това не се потвърди. Напротив, неговият резултат на вируснеутрализиращите антитела след приложението на ваксината на AstraZeneca е 93.29%. Прави впечатление, че при двама от пациентите на възраст съответно 60г и 59г се наблюдава по-нисък процент на отговора - съответно 68.38% и 62.86%, но поради недостатъчният брой лица на тази възраст, включени в проучването, не би могло да се направи извод за обратнопропорционална зависимост на резултата спрямо възрастта.

В някои изследвания, проведени в популацията на лица над 80 години, се изказват притеснения относно вероятна по-ниска ефективност на различни ваксини. От съобщените данни средната ефективност е малко по-ниска в сравнение с данните за общата популация, например за BNT162b2 и ChAdOx1-S, съответно 61% (51% до 69%) и 60% (41% до 73%). Въпреки това се отчита като положителен резултат, защото дори поставянето на една доза от която и да е от гореспоменатите ваксини, редуцира с 80% риска за COVID-19 – свързана хоспитализация, а в 85% предпазва от смъртен изход от заболяването [169,170].

И при двамата ни пациенти, останали с една доза и взели участие в изследването след това, единият развил клинична форма на заболяването в лека степен след първата ваксина, а другият - заболял през месец ноември 2020, се наблюдават високи нива на вируснеутрализиращата активност – съответно 76.50% и 96.55%.

По отношение на нежеланите реакции постваксинално в проучване, изследващо реакциите у 1569 лица, ваксинирани с ChAdOx1 ваксина, се съобщава за локална болка, треска, обща отпадналост и мускулни болки, отминаващи до 2 дни постваксинално. Съобщени са и други – сърцебиене, гръдна болка, диария, коремна болка, но в значително по-нисък процент. При нашите пациенти подобни оплаквания не се регистрират [171]. В друго изследване, включващо 981 здравни работника, ваксинирани с две дози от ваксината ChAdOx1, са проследени активно и пасивно на 48-я час, на 8-ми, 15-ти, 22-ри, 28-ми ден след ваксинацията. Съобщени са най-голям брой от нежелани ефекти след ваксинацията в първите 48 часа, което наблюдаваме и при нашите пациенти. Нежеланите събития са леки до умерени и се регистрират до две седмици след приложението и на двете дози, което доказва безопасността и ниската реактогенност на ваксините при участвалите лица [172]. При участвалите пациенти, ваксинирани с *Vaxzevria* и с известен вирусен товар леко над прага на детекция, функционалното състояние на имунната система е такова, че тя реагира напълно ефективно на ваксината. Този извод се потвърждава и от липсата на статистически значими разлики в хуморалния имунен отговор на PLHIV и контролната група и позволява да се предприема ваксинация срещу всякакви възможни опортюнистични бактериални/вирусни инфекции. Получените данни заедно с повишения риск от нужда от хоспитализация при COVID-19 сред PLHIV, както и по-висока смъртност при хоспитализираните, са красноречиви по отношение на необходимостта от провеждането на приоритетна ваксинация в посочената група [173].

Ефектът от приложението на грипната ваксина при PLHIV се определя от следните правила:

- Ваксиналният имунен отговор е намален при CD4+ Т клетки <300/µl, а не се очаква такъв при CD4+ Т клетки <100/µl.
- При пациенти с добра вирусна супресия имунният отговор е независим от броя на CD4+ клетките [60,174].

Получените от нас резултати на 110 от пациентите, живеещи с HIV, посочват сигнификантната имуногенност на използваната ваксина в тази популация - 97% от изследваните са положителни за антитела срещу грип А, а 96 % - за антитела срещу грип В.

С оглед на по-широкото разпространение на сексуално-преносимите инфекции, включително HBV, HCV, HIV и респираторни вируси, употребата на венозни наркотици, както и недостатъчната хигиена и полова култура при лишените от свобода и задържаните под стража лица, обръщаме внимание на известните в литературата данни и настоящите препоръки за превенция и лечение. Тези характеристики, както и рискови поведенчески прояви ги правят особено уязвима група за разпространение на заразни болести. Лишените от свобода и задържаните под стража лица по смисъла на българското законодателство са със запазени права на здравно осигуряване и достъп до здравни грижи, съгласно Закона за здравното осигуряване [175]. Това противоречи в известна степен на обществените нагласи и настроения, които са склонни да маргинализират тези групи, но не освобождава от задължения медицинските специалисти и лечебни заведения да изпълняват необходимите дейности по превенция, контрол на заразните болести и мерки по тяхното ограничаване и лечение съобразно международните стандарти за третиране на лишените от свобода [176].

В ретроспективно проучване в три затвора в Испания за десетгодишен период от 2008-2018г е изследвано ваксиналното покритие за хепатит А, В, грип, ТД, пневмококи. Установено е, че 98.2 % от задържаните не са имунизирани срещу хепатит А, ваксинираните за хепатит В са 52.3 %, от които при 75% е завършен коректно ваксиналният курс. По време на това проучване на затворниците е предложена ваксина за сезонен грип, като увеличаване на търсенето и се забелязва след пандемията от H1N1 през 2009г, а ваксиналното покритие тогава достига едва 16.2 %. Установено е, че 7.8% от затворниците са инфектирани с HIV и 20.5% - с HCV [177]. За сравнение в

проучване от 2013г в България, при изследвани 658 лишени от свобода лица, предимно от мъжки пол, над 70% са положителни за anti-HAV, при 60.2 % се откриват anti-HBc и при малко по-малко от 30% anti-HCV антитела. Като носители на HIV се установяват 4 лица – 0,6 %, което е малко по-ниско от средния процент на HIV + лица сред затворниците - 1% според големи проучвания, а е най-висок сред лицата, употребяващи венозно наркотици и на второ място след тях се нарежда групата на MSM [178]. Големият процент на хора, позитивни за HBV, HCV в затворените колективи, се дължи основно на интравенозна употреба на наркотици, непротективни сексуални контакти и други рискови практики [179]. В затвора в гр. Пазарджик са анкетирани и изследвани 40 лица за anti-HEV IgM и IgG като са установени у 8 лица (20%) серологични данни за инфекция с хепатит Е като всички те са били положителни и за anti-HAV [180].

Поради естеството на затворените колективи, циркулацията на респираторни вируси там предразполага по-бързото им разпространение, поради което лицата, лишени от свобода и особено тези, принадлежащи към рисковите групи за развитие на тежко заболяване е нужно да са с приоритет за ваксината срещу сезонен грип [181].

В нашето проучване е включено едно лице, лишено от свобода, с незадоволителен контрол на HIV вируса, употребяващо венозни наркотици и лошо придържане към терапията от страна на пациента. Проявихме желание за обхващане и на други задържани под стража и лишени от свобода лица, но поради ограничен достъп, наличие на други фактори, не бяхме допуснати до институцията. От гледна точна на научно-практически интерес и с цел повишаване на здравната култура и гарантиране на задоволителен ваксинационния обхват в затворените институции са необходими допълнителни мерки за контрол на заразните заболявания при тази маргинализирана група лица.

По отношение на ефективността на антителния имунен отговор след ваксините за хепатит е уместно да разгледаме възможните причини за липса на имунитет при пациентите от контролната група. Единият пациент е получил само 1 доза *Twinrix,* което разбира се е неефективно. Трима са ваксинирани при раждането си с *Engerix* с давност >20г, съответно антителата им са изчерпани. Петима, ваксинирани с пълен курс *Twinrix* съответно през 1996/2001/2016/2017/2019г. Най-вероятната причина за необходимостта от поставянето на допълнителни дози се крие в давността на първоначалната имунизация, а именно – в различни срокове при раждането или по друг повод. Идентични според нас са и причините за изчерпване на хуморалния имунен

отговор и при лицата от таргетната група. Дори в някои от субгрупите при PLHIV при отделните ваксини и ваксинални режими срещу хепатит A/B, резултатите са по-високи в сравнение с тези от контролната група.

В проучването ни са включени пациенти с хроничен хепатит В и С коинфекции, за които профилактиката е от особено значение. Обект на допълнителни научни разработки остават проследяването на хуморалния имунен отговор при изследваните пациенти с оглед на неговата продължителност във времето, както и споменатите изследвания за Т-клетъчен имунитет при лицата с отрицателен резултат по отношение на антителата anti-HBs.

В проучване, проведено 2017г в САЩ, се съобщава за обратно пропорционална зависимост между измерените преваксинално плазмени нива на възпалителни маркери IL-6, sCD14, sCD163 и IP10 и антителния отговор след HAV/HBV (*Twinrix*), както и ТД ваксина при нелекувани HCV позитивни (n=15), HIV-позитивни без ART (n=24) и контролна група от 10 лица. Авторите съобщават и за обратно пропорционална зависимост между възрастта на участниците и anti-HAV/anti-HBV отговорът [182]. В друго проучване от Тайван (2022г) се установява по-нисък отговор при еднодозов режим на ваксина срещу HAV, в сравнение с две дози, както и по-ниска сероконверсия сред групата на коинфектирани с HBV/HCV [183]. Интерес представляват и проучванията при PLHIV, при които се среща феноменът изолиран anti-HBcore като маркер на инфекцията с HBV. Неговото наличие, съчетано с липса на HbS антигена, се среща по-често сред имуносупресирани пациенти като остава дискутабилен въпросът дали пациентът да започне терапия при висок риск или да се проведе профилактична ваксинация при пациентите с по-нисък риск. Това разбира се зависи и от нивото на измерената HBV ДНК [184]. Важно е да се спомене, че пациентите с HIV/HCV по литературни данни е по-малко вероятно да отговорят с високи титри на anti-HBs антителата (71%) след ваксинация със стандартен режим при HCV – отрицателни пациенти и 42% при тези с коинфекция HCV/HIV или антитела 200 IU/L в първата група и 46 IU/L във втората група пациенти [185].

В литературата е установено, че коинфекциите HIV и HCV се характеризират с неефективен Т-клетъчен отговор, което има важно значение за протичането на опортюнистичните инфекции. Активирането на наивните CD4 лимфоцити и превръщането им в активни ефекторни или регулаторни Т лимфоцити в резултат на различни антигенни стимули, подлежи на стриктна регулация, а съществуването на

HCV коинфекция при PLHIV нарушава този баланс. В проучване на български колектив сред пациенти с HIV и HCV е установено, че повишената експресия на CD39 Т регулаторни лимфоцити има неблагоприятно прогностично значение и затруднява имунологичното възстановяване, както при моноинфектирани с един от двата вируса, така и при коинфектирани лица. Една от причините за по-неблагоприятната прогноза при коинфектираните пациенти е именно изчерпване на пула от наивни CD4 Т клетки, респективно намалената им секреция на регулаторни IL-2 и IL-10. Тези ефекти поставят пациентите с коинфекция с HCV, но и с други хепатотропни вируси, в повишен риск за ускорено чернодробно увреждане и невъзможност за справяне с опортюнистични инфекции [186]. Според данни от 2017г. от гр. Пловдив сред мониторираните 316 PLHIV, процентът на пациентите, завършили с летален изход (53/316), е най-висок сред ИУН, коинфектираните с HIV+HCV и при коинфекция HIV+*M. tuberculosis* [187].

В нашето изследване са включени 4 пациента с коинфекция HIV+HCV, двама от които със завършен ваксинален курс с комбинираната противохепатитна ваксина. И при двамата изходният имунен статус по отношение на вирусния товар за HIV е съответно неоткриваем VL, CD4 Т лимфоцити> 800, а получените резултати за anti–HbS са противоречиви. При единият нивото им е <3.10 mIU/ml, а при другият – се установява адекватна протекция - 122.8mIU/ml. Поради малкото включени пациенти в тази група и противоречивите им резултати, не могат да се направят статистически значими изводи. Необходими са допълнителни изследвания, както и изследване на клетъчен имунитет при отрицателните за anti-HBs.

Обратно на нашите очаквания за предполагаемия по-неефективен отговор при пациентите, живеещи с HIV, наблюдаваме високи резултати, в някои субпопулации и надвишаващи тези в контролната група. Имайки предвид, че в страната ни ежегодно се регистрират епидемични взривове от хепатит А, а MSM са високо рискова група за заразяване и с HAV, и HBV, е редно да се помисли за по-широкия обхват на ваксинационната кампания с включване на хепатит А ваксината в тази популация.

Освен споменатите и приложените ваксини, се обсъди приложението и на менингококови, моновалентни хепатит А ваксини, подлежащите на периодични реваксинации с ТД през 10 години според имунизационния календар на РБ, както и така актуалната и вече налична в България, 9 - валентна ваксина срещу HPV (*Gardasil 9 ® MSD*). Както е известно HPV се среща особено често в популацията на MSM лица, като освен причинител на доброкачествени кожни образувания (папиломи),

представлява и рисков фактор за развитие на карциноми на фаринкс, ларинкс, анус, ректум и е основната причина за рак на маточната шийка при жените.

В литературата данните за ефективността на ваксините срещу HPV при PLHIV са оскъдни и противоречиви по отношение на наличните ваксини *Cervarix®GSK , Gardasil 4®MSD и Gardasil 9®MSD* [188]. Някои от проучванията съобщават субопитамелен имунен отговор постваксинално при тези пациенти, други потвърждават високата ефективност след приложението на ваксина, в сравнение с контролна група, получила плацебо [189]. Значима е нуждата от провеждането на такава ваксинация при лицата, живеещи с HIV, за предпочитане в по-млада възраст, но диапазонът за поставянето и вече е разширен до 45 годишна възраст. Предпазването от високорисковите онкогенни щамове 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 HPV е от особено значение при пациенти с предшестващи генитални гонококови инфекции [190]. Единични лица от групата на PLHIV, дори поставиха по свое желание *Gardasil 9®MSD*, което представлява нов обект на научен интерес относно проследяването им.

Известно е, че получаването на ефективен антителен отговор след приложението на ваксини има обратнопропорционална зависимост с имуносупресията при PLHIV. Разбира се огромен напредък е постигнат с приложението на ART по отношение на супресията на вирусния товар на HIV и в настоящето проучване са включени само пациенти, получаващи редовно своята терапия в различни срокове. Но е съществено да се отбележи, че терапията изменя количествено и качествено цитокиновия профил на пациентите с HIV. Променениият им баланс поставя въпроси за търсене на съвременни подходи за справяне с хроничната имунна активация, митохондриалната дисфункция и преждевременното стареене на клетките. Установено е, че страничните ефекти на NRTIs се дължат именно на митохондриалната токсичност, чиято дисфункия води до натрупване на реактивни кислородни форми (ROS), респективно оксидативен стрес на клетката, драстични увреди на ДНК, а естествените репаративни механизми за поправка на митохондриалната ДНК са забавени при пациенти с HIV. И всичко това неизбежно води до процеса на преждевременно стареене на клетките [191,192]. Правят се опити за справяне с ефектите и усложненията, предизвикани от антиретровирусната терапия, чрез прием на коригиращи терапии, таргетни цитокинови и антиоксидантни терапии, суплементация с витамини. Както е известно от изключително значение за ефективната имунна защита е достатъчното ниво на витамин D в организма. В литературата се съобщават данни за обратнопропорционална зависимост на серумното

му ниво и това на проинфламаторните цитокини – IL-6 например [193]. В проведено проучване на 60 PLHIV в нашата страна, се сравнява нивото на 25-хидрокси витамин D с цитокиновия профил, като се установява ниско ниво на витамина при 81,6% от изследваните серумни проби, което кореспондира с повишени нива на IL-6 и по-ниски на IL-10, респективно потиснат Th1 имунен отговор. При напреднал дефицит се наблюдава както изчерпване, така и по-бавно възстановяване на пула от CD4 лимфоцити [194].

От направените проучвания на световната литература и изследвания в хода на настоящия труд може да се каже, че съществуват различни фактори, влияещи върху ефективността на имунния отговор при хора, живеещи с HIV след различни стимули. В нашето проучване установихме, че той е сигнификантен при лицата от таргетната група, при които няма данни за имуносупресия и не се различава съществено с този в общата популация. Поставиха се допълнителни въпроси и опорни точки за предстоящи изследвания в областта на ваксинопрофилактиката по отношение не само на ефективността след поставяне на ваксини, но и на продължителността на имунния отговор в зависимост от изходния имунен статус на пациентите.

6. ИЗВОДИ

1. За първи път в страната ни е проведено серологично проследяване на постваксиналния хуморален имунитет след ваксиниране с противогрипни, противохепатитни и ваксини срещу SARS-CoV-2 на лица, живеещи с HIV. Извършен е статистически анализ на получените резултати и сравняването му с контролна група от неинфектирани с HIV лица.
2. Проведените от нас анкети и анализи показват, че само 25.3% от участвалите в проучването ни лица от таргетната група съобщават, че са били ваксинирани срещу сезонен грип в предходни години – срещу 56,7% сред контролите. Сред анкетираните лица се установява че 34.3% лица от контролната група никога не са изследвани за хепатит. Сред PLHIV 7.4% от анкетираните не използват ЛПС при полови контакти /срещу 25,4% от контролите/, а 66% от PLHIV съобщават, че практикуват секс с лица от същия пол /срещу 9% от контролите/. Тези цифри заслужават последващ анализ.
3. При ваксинираните с противогрипни ваксини 124 лица (73 PLHIV и 51 контроли) са изследвани за антитела към грип А и грип В поотделно 110

серумни проби. Средните стойности на антителата срещу грип A/B при PLHIV са 105,9 RU/ml/139,6 RU/ml респективно, а при лицата от контролната група – 113,8 RU/ml и 155,9 RU/ml респ. Не се открива статистически значима разлика в средните стойности на антитела срещу грип A/B в двете изследвани групи ($p>0,05$).

4. В хода на проведеното проучване 40 PLHIV са ваксинирани с *Vaxzevria*, а със завършен ваксинален курс са 36/40 пациента. Получените резултати за средните нива на вируснеутрализиращите антитела при PLHIV са 90.4% в сравнение с 85.5% при контролите ($p=0.029$).
5. В проучването с ваксини срещу HBV/HAV са включени общо 168 (102 от PLHIV и 66 контроли). Общо 116 лица, от които 75 PLHIV и 41 контроли са ваксинирани с моновалентна или комбинирана хепатит A+B ваксина в различни ваксинални режими. Завършена е ваксинацията при 62/75 (81%), а след това са проведени изследвания за anti-HBs при 72/75 лица. Защитни антитела срещу HBsAg се откриват при 57/72 (79%) от PLHIV. След ваксинацията срещу хепатит A, относителният дял на тези с положителен имунитет за anti-HAV при PLHIV е по-висок в сравнение с резултатите от контролната група (89.4% спрямо 71%).
6. Потвърдиха се ниската реактогенност и високата ефективност на използваните ваксини в популацията на пациентите, живеещи с HIV. Хуморалният поствакcинален отговор у PLHIV, не се различава от този за общата популация след приложението на противогрипни, ваксини срещу SARS-CoV-2, комбинирани хепатит A/B и моновалентни HBV ваксини. Безусловно е значението за PLHIV на приложените ваксини както за подобреното качество на живот на тези лица, така и за намаляването на здравословната и икономическата тежест на заболяванията.

7. ПРИНОСИ И ПРЕПОРЪКИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

7.1 Приноси

С фундаментален характер

1. За първи път в страната ни е проведено серологично изследване за проследяване на поствакциналния имунитет след първичната ваксинация срещу COVID-19, HAV, HBV и грип у PLHIV. При установените пациенти с необходимост от приложение на допълнителни дози от ваксините, такива са извършени и проследени серологично своевременно.
2. Направен е статистически и сравнителен анализ на получените резултати при пациентите, живеещи с HIV, и лица от контролна група, според техните хуморален имунен отговор, социални и демографски характеристики.
3. Извършено е широкомащабно проучване, включващо 166 пациенти от различни области на страната, относно тяхната информираност за наличните ваксини и методи за профилактика на вирусни инфекции.

С потвърдителен характер

1. Потвърдена е ролята на първичната профилактика чрез ваксинация за предпазване от коинфекции с грип, хепатит A, B, COVID - 19 при лица, живеещи с HIV.
2. Потвърдена е необходимостта от поствакцинално серологично изследване с оглед на дефиниране на ефективността на хуморалния имунен отговор поствакцинално.
3. Дефинира се нуждата от изготвяне на национален консенсус за ваксинопрофилактика при хората, живеещи с HIV.

С приложен характер

1. Извършени са профилактични противогрипни имунизации на 124 лица, от тях 73 живеещи с HIV и 51 здрави лица, предимно медицински работници.
2. Извършена е първична имунизация срещу COVID-19 при 40 лица, живеещи с HIV и 19 здрави лица.
3. Извършена е първична имунизации срещу HBV/HAV при лица, живеещи с HIV, както и на здрави лица с различни ваксини и ваксинални режими.

4. Направена е серологична оценка за продължителността на постимунизационния отговор при лицата, ваксинирани срещу HBV и обхванати от задължителната имунизационна програма.
5. Извършен е статистически анализ на получените резултати и сравняването му между различните групи и популации.
6. В хода на настоящия труд се осъществи здравно-просветна дейност при хора, живеещи с HIV относно възможните ваксинопредотвратимите инфекции. По време на изпълнението на поставените задачи се извърши просветна дейност и всички пациенти бяха запознати с евентуалните рискове от коинфекция с други вируси.

7.2 Препоръки

Въз основа на получените от нас резултати и изводи в хода на дисертационния труд, си позволяваме да направим следните препоръки към МЗ, респективно към Националния Координационен Съвет по HIV/СПИН:

1. Предлагаме въвеждането на серологично тестване на anti-HBs при всеки новодиагностициран пациент с HIV, с отрицателен резултат за HBV вируса. При неимунните да се предложи и проведе последващо ваксиниране, което би довело до значимо намаляване на пациентите с коинфекции HIV/HBV.
2. Считаме за разумно въвеждането на серологично скринингово тестване на anti-HBs антителата във възрастта 14-16 години при всички лица, имунизирани по национална програма, тъй като данните от нашето проучване и от направения литературен преглед, установяват в голям процент тяхното изчерпване постваксинално. Такова изследване би решило при кого защитата от HBV е недостатъчна и се налага бустер.
3. С оглед намаляване на тежкото протичане и на усложненията, предизвикани от сезонния грип и от COVID-19, считаме за важно тези ваксини да бъдат задължителни и безплатни за специфичната популация на PLHIV.
4. Поради ежегодните епидемични взривове от хепатит А и фактът, че лицата от групата на MSM са високо рискови за инфекция и с HAV, да се обсъди провеждане на първична профилактика на неимунните новооткрити PLHIV и срещу хепатит А.

5. Поради липсата в Република България на национална стратегия и консенсус относно ваксинопрофилактиката в специфичната разгледана таргет група, считаме за важно пациентите, живеещи с HIV, да бъдат с приоритет при разработването на систематизиран подход за тяхната първична имунна профилактика чрез ваксини.

8. НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И СЪОБЩЕНИЯ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИЯТА

8.1 Научни публикации

1. **Dragusheva E**, Popov G, Yancheva N, Koleva V, Naseva E, Dimitrov G, Argirova R, The humoral virus-neutralizing response resulting from "CHADOX1 S" in persons living with HIV in Bulgaria,World Journal of Biology Pharmacy and Health Sciences, 2023, 13(03), 012–018. DOI: 10.30574/wjbphs.2023.13.3.0107 https://doi.org/10.30574/wjbphs.2023.13.3.0107
2. Ngoc K, Trifonova I, Christova I, Baymakova M, Gladnishka T, Zasheva A, Pishmisheva-Peleva M, **Dragusheva E**, Ivanova V, Plochev K, Mihaylova-Garnizova R. Could viral load and serum antibodies be a predictor for COVID-19 severity? International Journal of Immunopathology and Pharmacology Manuscript ID IJI-23-0050, Submitted by the Author: 14-Feb-2023
3. Попов Г, **Е. Драгушева**, Н. Григоров. Динамика и предизвикателства при хоспитализирани пациенти с COVID-19 за 10 месечен период. // Военна медицина, 74, 2021, № 1.

8.2 Съобщения, изнесени на научни форуми

1. **Драгушева Е**, Попов Г, Колева В, Аргирова Р. Хуморален вируснеутрализиращ отговор у пациенти, живеещи с HIV, след приложението на ChAdOx1 S векторна ваксина срещу SARS-CoV–2 (предварителни резултати), 5-та национална научна конференция по HIV и коинфекции 26 – 27.11.2021, София хотел Балкан
2. **Драгушева Е**, Янчева Н, Попов Г, Колева В, Насева Е, Аргирова Р; Серологични данни за поствакцинален имунитет след прилагането на моновалентна HBV и комбинирана HAV/HBV ваксина у пациенти, живеещи с HIV, 6-та национална научна конференция по HIV и коинфекции 02 – 03.12.2022, София хотел Астория

3. Йончева В, Исмаилова Ч, Тенев Т, **Драгушева Е**, Янчева Н, Голкочева-Маркова Е; Оценка наличието на протективни антитела срещу хепатит в вируса при новорегистрирани HIV-позитивни пациенти, 6-та национална научна конференция по HIV и коинфекции 02 – 03.12.2022, София хотел Астория
4. Христова И, Николова М, Попов Г, Трифонова И, Тодорова Я, **Драгушева Е**, Емилова Р, Пишмишева М; Вирусен товар, динамика на специфичните типове антитела и нива на основните цитокини в зависимост от тежестта на COVID-19. Първа научна конференция COVID-19 през 20-21. София, НДК, 09.09-12.09.2021

8.3 Участие в конференции и научно-практически обучения

1. Индивидуално обучение на тема: Съвременни диагностични и терапевтични възможности при HIV/AIDS. Катедра по Инфекциозни болести, паразитология и тропическа медицина МУ – Пловдив/УМБАЛ „Св.Георги“ ЕАД гр. Пловдив;
2. Заедно в профилактиката, диагностиката и лечението на инфекциозните болести 08.10.2020-10.10.2020г гр. София СБДИБ;
3. Четвърта национална научна конференция по HIV и коинфекции 29-30.11.2019г Бест Уестърн Експо Хотел гр. София;
4. Шеста експертна среща по ваксинопрофилактика Риу Правец Резорт 28-29/02/2020;
5. 11-ти национален виртуален конгрес по инфекциозни болести. „Заедно в профилактиката, диагностиката и лечението на инфекциозните болести“, Гранд Хотел Милениум, 08-10.10.2020 г, гр. София;
6. Национален HIV Advisory board Gilead/Angelini Pharma, онлайн презентация Грипни ваксини при хора, живеещи с HIV – 04.2021;
7. Завършен онлайн курс EACS Clinical Management HIV 20 June 2021;
8. Национална кръгла маса за стигмата HIV 29.06.2021, фондация Single Step;
9. Първа научна конференция COVID-19 9-12.09.2021;
10. Пета национална научна конференция по HIV и коинфекции 26 – 27.11.2021, София, хотел Балкан;
11. Участие в първа научна конференция по ваксинопредотвратими заболявания 11-13.12.2022г, София, хотел Астория;
12. Шеста национална научна конференция по HIV и коинфекции 02 – 03.12.2022, София, хотел Астория.

8.4 Спечелени проекти

Докторантът е одобрен за финансиране по програма за подпомагане на млади лекари на Български Лекарски Съюз, съгласно решение на „Комисията за изготвяне на критерии и методика за отпускане на финансова помощ на млади лекари-специализанти, редовни докторанти, млади лекари до 35-годишна възраст и студенти по медицина в V и VI курс“, с договор № 4/28.08.2019 г. за безвъзмездно финансиране на проект.

9. ИЗПОЛЗВАНА ЛИТЕРАТУРА

1. *Popovic M, Sarngadharan MG, Read E, Gallo RC. Detection, isolation, and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. Science. 1984 May 4;224(4648):497-500. doi: 10.1126/science.6200935. PMID: 6200935.*
2. *Broder S, Gallo RC. A pathogenic retrovirus (HTLV-III) linked to AIDS. N Engl J Med. 1984 Nov 15;311(20):1292-7. doi: 10.1056/NEJM198411153112006. PMID: 6208484.*
3. *Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, Dauguet C, Axler-Blin C, Vézinet-Brun F, Rouzioux C, Rozenbaum W, Montagnier L. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Science. 1983 May 20;220(4599):868-71. doi: 10.1126/science.6189183. PMID: 6189183.*
4. *Gallo, R.C. A reflection on HIV/AIDS research after 25 years. Retrovirology 3, 72 (2006). https://doi.org/10.1186/1742-4690-3-72*
5. *Yancheva, N. (2015). Antiretroviral Therapy – Changes of Basic Laboratory Parameters in Hiv-Infected Bulgarian Patients. Acta Medica Bulgarica. 42. 10.1515/amb-2015-0012.*
6. *WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard, https://covid19.who.int/*
7. *Tyrrell DAJ, Myint SH. Coronaviruses. In: Baron S, editor. Medical Microbiology. 4th edition. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996. Chapter 60. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7782/*
8. *Zhou, Z., Qiu, Y. & Ge, X. The taxonomy, host range and pathogenicity of coronaviruses and other viruses in the Nidovirales order. Animal Diseases 1, 5 (2021). https://doi.org/10.1186/s44149-021-00005-9*
9. *Benvenuto D, Giovanetti M, Ciccozzi A, Spoto S, Angeletti S, Ciccozzi M. The 2019-new coronavirus epidemic: Evidence for virus evolution. J Med Virol. 2020;92(4):455-459. doi:10.1002/jmv.25688*
10. *A Markel, Howard. The Search for Effective HIV Vaccines. 2005/08/25. New England Journal of Medicine10.1056/NEJMp058146. https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp058146*
11. *UNAIDS. https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet*
12. *WHO, HIV/AIDS. https://www.who.int/data/gho/data/themes/hiv-aids*
13. *Baev, Momchil, Naseva, Emilia, Dimov, Ivan, Patterson, Emmett, Simonova, Marieta. 2019/05/10, SN - 978-619-91379-1-8, ТЕСТВАНЕ ЗА ХИВ СРЕД ГРУПАТА НА MSM В БЪЛГАРИЯ Резултати и анализ #endHIVbg*

14. *Naseva, Emilia & Varleva, Tonka & Tsintsarski, Petar & Papazova, Eva & Gancheva, Vyara & Taskov, Hristo. (2014). EMIS project – Bulgarian participation. HIV-testing results of the respondents. Health policy and management. 21-26.*

15. *Върлева Т, Цинцарски П, Насева Е, Якимова Ц, Георгиева В, Замфирова М, тасков Х, Петрунов Б, Доклад от проведен интегриран биологичен и поведенчески надзор на ХИВ сред мъжете, правещи секс с мъже, през периода 2006 - 2012г, Министерство на здравеопазването, Програми, финансирани от Глобалния фонд за борба срещу СПИН, туберкулоза и малария. София, 2015г, SBN 978-619-7288-04-9*

16. *Върлева Т, Цинцарски П, Насева Е, Якимова Ц, Георгиева В, Замфирова М, Тасков Х, Петрунов Б, Доклад от проведен Интегриран биологичен и поведенчески надзор на ХИВ сред мъжете, правещи секс с мъже през периода 2006 – 2012 г. Министерство на здравеопазването, Програми, финансирани от Глобалния фонд за борба срещу СПИН, туберкулоза и малария. София, 2015, ISBN 978-619-7288-00-1*

17. *Melbye M, Biggar RJ, Chermann JC, Montagnier L, Stenbjerg S, Ebbesen P. High prevalence of lymphadenopathy virus (LAV) in European haemophiliacs. Lancet. 1984 Jul 7;2(8393):40-1. doi: 10.1016/s0140-6736(84)92023-3. PMID: 6145955*

18. *Barré-Sinoussi F, Mathur-Wagh U, Rey F, Brun-Vezinet F, Yancovitz SR, Rouzioux C, Montagnier L, Mildvan D, Chermann JC. Isolation of lymphadenopathy-associated virus (LAV) and detection of LAV antibodies from US patients with AIDS. JAMA. 1985 Mar 22-29;253(12):1737-9. doi: 10.1001/jama.1985.03350360063019. PMID: 2983130.*

19. *Freedman D, Shattock A, Stuart J, McLaughlin H. Acquired immunodeficiency syndrome. Ir Med J. 1989 Sep;82(3):135-8. PMID: 2599843.*

20. *Gallo RC, Wong-Staal F. A human T-lymphotropic retrovirus (HTLV-III) as the cause of the acquired immunodeficiency syndrome. Ann Intern Med. 1985 Nov;103(5):679-89. doi: 10.7326/0003-4819-103-5-679. PMID: 2996399.*

21. *Jaffe HW, Feorino PM, Darrow WW, O'Malley PM, Getchell JP, Warfield DT, Jones BM, Echenberg DF, Francis DP, Curran JW. Persistent infection with human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus in apparently healthy homosexual men. Ann Intern Med. 1985 May;102(5):627-8. doi: 10.7326/0003-4819-102-5-627. PMID: 2984973*

22. *Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, Weisman JD, Fan PT, Wolf RA, Saxon A. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. N Engl J Med. 1981 Dec 10;305(24):1425-31. doi: 10.1056/NEJM198112103052401. PMID: 6272109.*

23. *The global PreP tracker. https://data.prepwatch.org/*

24. *Янчева, Нина, Преекспозиционна профилактика на HIV инфекция, Наука Инфектология, Паразитология, брой 1(17), 2020*

25. *Gokengin D, Bursa D, Skrzat-Klapaczynska A, Alexiev I, Arsikj E, Balayan T, Begovac J, Cicic A, Dragovic G, Harxhi A, Aimla K, Lakatos B, Matulionyte R, Mulabdic V, Oprea C, Papadopoulos A, Rukhadze N, Sedlacek D, Sojak L, Tomazic J, Vassilenko A, Vasylyev M, Verhaz A, Yancheva N, Yurin O, Kowalska J on behalf of the Euroguidelines in Central and Eastern Europe (ECEE) Network Group. PrEP Scale-Up and PEP in Central and Eastern Europe: Changes in Time and the Challenges We Face with No Expected HIV Vaccine in the near Future. Vaccines. 2023; 11(1):122. https://doi.org/10.3390/vaccines11010122*

26. *Янчева Н, Антиретровирусна терапия при HIV инфекция – механизъм на действие и токсичност, сп. Детски и инфекциозни болести, том VII, кн.2/2015*

27. *A Clinical Trial to Evaluate the Safety and Immunogenicity of BG505 MD39.3, BG505 MD39.3 gp151, and BG505 MD39.3 gp151 CD4KO HIV Trimer mRNA Vaccines in Healthy, HIV-uninfected Adult Participants https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05217641*

28. *Sharp PM, Hahn BH. Origins of HIV and the AIDS pandemic. Cold Spring Harb Perspect Med. 2011;1(1): a006841. doi:10.1101/cshperspect.a006841*

29. *Hahn BH, Shaw GM, De Cock KM, Sharp PM. AIDS as a zoonosis: scientific and public health implications. Science. 2000 Jan 28;287(5453):607-14. doi: 10.1126/science.287.5453.607. PMID: 10649986.*

30. *Gao F, Bailes E, Robertson DL, Chen Y, Rodenburg CM, Michael SF, Cummins LB, Arthur LO, Peeters M, Shaw GM, Sharp PM, Hahn BH: Origin of HIV-1 in the chimpanzee Pan troglodytes. Nature. 1999, 397: 436-441. 10.1038/17130.*

31. *Chen Z, Luckay A, Sodora DL, et al. Human immunodeficiency virus type 2 (HIV-2) seroprevalence and characterization of a distinct HIV-2 genetic subtype from the natural range of simian immunodeficiency virus-infected sooty mangabeys. J Virol. 1997;71(5):3953-3960. doi:10.1128/JVI.71.5.3953-3960.1997*

32. *Huet, T., Cheynier, R., Meyerhans, A. et al. Genetic organization of a chimpanzee lentivirus related to HIV-1. Nature 345, 356–359 (1990). https://doi.org/10.1038/345356a0*

33. *Deeks, S.G.; Walker, B.D. Human Immunodeficiency Virus Controllers: Mechanisms of Durable Virus Control in the Absence of Antiretroviral Therapy. Immunity 2007, 27, 406–416.*

34. *K. Borissov, R. Markova, I. Elenkov, K. Kostov, A. Savov, I. Kremensky & R. Argirova (2007) Genetic Polymorphism of the Chemokine Co-Receptors CCR5, CXCR4 and CCR2 in Bulgarians Living with HIV, Biotechnology & Biotechnological Equipment, 21:3, 328-334, DOI: 10.1080/13102818.2007.10817468*

35. *Alkhatib G. The biology of CCR5 and CXCR4. Curr Opin HIV AIDS. 2009 Mar;4(2):96-103. doi: 10.1097/COH.0b013e328324bbec. PMID: 19339947; PMCID: PMC2718543.*

36. *Liu R, Paxton WA, Choe S, Ceradini D, Martin SR, Horuk R, MacDonald ME, Stuhlmann H, Koup RA, Landau NR. Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. Cell. 1996 Aug 9;86(3):367-77. doi: 10.1016/s0092-8674(00)80110-5. PMID: 8756719.*

37. *Sankarananthan M. HIV - Is a cure possible? Indian J Sex Transm Dis AIDS. 2019;40(1):1-5. doi:10.4103/ijstd.IJSTD112_15*

38. *Gupta RK, Peppa D, Hill AL, Galvez C, Salgado M, Pace M, et al. Evidence for HIV-1 Cure After CCR5Delta32/Delta32 Allogeneic Haemopoietic Stem-Cell Transplantation 30 Months Post Analytical Treatment Interruption: A Case Report. Lancet HIV (2020) 7(5):e340–7. doi: 10.1016/S2352-3018(20)30069-2*

39. *Jensen, BE.O., Knops, E., Cords, L. et al. In-depth virological and immunological characterization of HIV-1 cure after CCR5Δ32/Δ32 allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Nat Med (2023). https://doi.org/10.1038/s41591-023-02213-x*

40. *Eisinger RW, Dieffenbach CW, Fauci AS. HIV Viral Load and Transmissibility of HIV Infection: Undetectable Equals Untransmittable. JAMA. 2019;321(5):451–452. doi:10.1001/jama.2018.21167*

41. *Bor J, Fischer C, Modi M, Richman B, Kinker C, King R, Calabrese SK, Mokhele I, Sineke T, Zuma T, Rosen S, Bärnighausen T, Mayer KH, Onoya D. Changing Knowledge and Attitudes Towards HIV Treatment-as-Prevention and "Undetectable = Untransmittable": A Systematic Review. AIDS Behav. 2021 Dec;25(12):4209-4224. doi: 10.1007/s10461-021-03296-8. Epub 2021 May 25. PMID: 34036459; PMCID: PMC8147591.*

42. *Bhatt SJ, Douglas N. Undetectable equals untransmittable (U = U): implications for preconception counseling for human immunodeficiency virus serodiscordant couples. Am J Obstet Gynecol. 2020 Jan;222(1):53.e1-53.e4. doi: 10.1016/j.ajog.2019.09.008. Epub 2019 Sep 14. PMID: 31526794.*

43. *Gunn JKL, Patterson W, Anderson BJ, Swain CA. Understanding the Risk of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Virologic Failure in the Era of Undetectable Equals*

Untransmittable. AIDS Behav. 2021 Jul;25(7):2259-2265. doi: 10.1007/s10461-020-03154-z. Epub 2021 Jan 13. PMID: 33439374; PMCID: PMC8165059.

44. *Coffin JM, Hughes SH, Varmus HE, editors. Retroviruses. Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press; 1997. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK19376/*
45. *Centers for Disease Control and Prevention, https://www.cdc.gov/std/hiv/stdfact-std-hiv-detailed.htm*
46. *Mahiane SG, Legeai C, Taljaard D, Latouche A, Puren A, Peillon A, Bretagnolle J, Lissouba P, Nguema EP, Gassiat E, Auvert B. Transmission probabilities of HIV and herpes simplex virus type 2, effect of male circumcision and interaction: a longitudinal study in a township of South Africa. AIDS. 2009 Jan 28;23(3):377-383. doi: 10.1097/qad.0b013e32831c5497. PMID: 19198042; PMCID: PMC2831044*
47. *Аргирова Р, доклад XVII МЕЖДУНАРОДНА КОНФЕРЕНЦИЯ ПО HIV/СПИН,МЕКСИКО СИТИ, 3-8 АВГУСТ 2008 Г.*
48. *Аргирова Р, Мурджева И. Наръчник за превенция, лечение и насочване към здравни грижи. Инфекции и болести, предавани по полов път в затвора-особености, протичане, поведение и предпазване.2015г.*
49. *De Cock, Kevin M.a; Jaffe, Harold W.a; Curran, James W.b The evolving epidemiology of HIV/AIDS, AIDS: June 19, 2012 - Volume 26 - Issue 10 - p 1205-1213.doi: 10.1097/QAD.0b013e328354622a*
50. *НАРЕДБА № 15 ЗА МЕДИЦИНСКО ОСВИДЕТЕЛСТВАНЕ И ИЗСЛЕДВАНЕ НА КРЪВОДАРИТЕЛИТЕ И КОНТРОЛ НА ВЗЕТАТА КРЪВ И КРЪВНИ СЪСТАВКИ, Обн. ДВ. бр.47 от 23 Май 1987г. https://www.lex.bg/bg/laws/ldoc/-550740477*
51. *Gotseva, Aneliya & Popov, Georgi. (2021). Prevention and assessment of the risk of blood-borne infections for medical staff.*
52. *Prevention of HIV Transmission in Health Care. Updated on May 18 2007. https://www.who.int/hiv/pub/toolkits/HIV%20transmission%20in%20health%20care%20settting s.pdf*
53. *EACS guidelines, version 11.1, October 2022 https://www.eacsociety.org/media/guidelines-11.1_final_09-10.pdf*
54. *Marczyńska M, Szczepańska-Putz M. Vertical transmission of HIV-1 in Poland. Scand J Infect Dis. 2000;32(2):165-7. doi: 10.1080/003655400750045277. PMID: 10826902.*

55. *Veroniki AA, Antony J, Straus SE, Ashoor HM, Finkelstein Y, Khan PA, Ghassemi M, Blondal E, Ivory JD, Hutton B, Gough K, Hemmelgarn BR, Lillie E, Vafaei A, Tricco AC. Comparative safety and effectiveness of perinatal antiretroviral therapies for HIV-infected women and their children: Systematic review and network meta-analysis including different study designs. PLoS One. 2018 Jun 18;13(6):e0198447. doi: 10.1371/journal.pone.0198447. PMID: 29912896; PMCID: PMC6005568.*

56. *UNAIDS, 2016-2021 Strategy. On the Fast-Track to end AIDS. https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20151027_UNAIDS_PCB37_15_18_EN_rev1.pdf*

57. *UNAIDS, 2025 AIDS targets. https://www.unaids.org/sites/default/files/2025-AIDS-Targets_en.pdf*

58. *Xiao, T.; Cai, Y.; Chen, B. HIV-1 Entry and Membrane Fusion Inhibitors. Viruses 2021, 13, 735. https://doi.org/10.3390/v13050735*

59. *DeHaan E, McGowan JP, Fine SM, Vail R, Merrick ST, Radix A, Hoffmann CJ, Gonzalez CJ. PEP to Prevent HIV Infection [Internet]. Baltimore (MD): Johns Hopkins University; 2021 Nov. PMID: 33026756.*

60. *HIV 2015/2016. https://hivbook.files.wordpress.com/2016/04/hiv-2015-16-complete.pdf*

61. *Николова М. Имунология на HIV инфекцията. 2018г*

62. *van Heuvel, Y.; Schatz, S.; Rosengarten, J.F.; Stitz, J. Infectious RNA: Human Immunodeficiency Virus (HIV) Biology, Therapeutic Intervention, and the Quest for a Vaccine. Toxins 2022, 14, 138. https://doi.org/10.3390/toxins14020138*

63. *Christian Hoffmann, José L Casado, Georg Härter, Pilar Vizcarra, Ana Moreno, Dario Cattaneo, Paola Meraviglia, Christoph Spinner, Farhad Schabaz, Stephan Grunwald, Cristina Gervasoni, Immune deficiency is a risk factor for severe COVID-19 in people living with HIV,HIV Med. 2021 May;22(5):372-378.*

64. *Laura J Waters, Anton L Pozniak, COVID-19 death in people with HIV: interpret cautiously, VOLUME 8, ISSUE 1, E2-E3, JANUARY 01, 2021*

65. *R C Gallo, L Montagnier. The chronology of AIDS research. 1987 Apr 2-8;326(6112):435-6. doi: 10.1038/326435a0. PMID: 3550473 DOI: 10.1038/326435a0*

66. *Mingchun Ou, Jieyun Zhu, Pan Ji, Hongyuan Li, Zhimei Zhong, Bocheng Li, Jielong Pang, Jianfeng Zhang,Xiaowen Zheng. Risk factors of severe cases with COVID-19: a meta-analysis. Cambridge University Press: 12 August 2020*

67. *Wu X, Cai Y, Huang X, Yu X, Zhao L, Wang F, Li Q, Gu S, Xu T, Li Y, Lu B, Zhan Q. Co-infection with SARS-CoV-2 and Influenza A Virus in Patient with Pneumonia, China. Emerg Infect Dis. 2020 Jun;26(6):1324-1326. doi: 10.3201/eid2606.200299. Epub 2020 Jun 17. PMID: 32160148; PMCID: PMC7258479.*

68. *Ozaras, R, Cirpin, R, Duran, A, et al. Influenza and COVID-19 coinfection: Report of six cases and review of the literature. J Med Virol. 2020; 92: 2657– 2665. https://doi.org/10.1002/jmv.26125*

69. *Hashemi SA, Safamanesh S, Ghafouri M, Taghavi MR, Mohajer Zadeh Heydari MS, Namdar Ahmadabad H, Ghasemzadeh-Moghaddam H, Azimian A. Co-infection with COVID-19 and influenza A virus in two died patients with acute respiratory syndrome, Bojnurd, Iran. J Med Virol. 2020 Nov;92(11):2319-2321. doi: 10.1002/jmv.26014. Epub 2020 May 25. PMID: 32410338; PMCID: PMC7272908.*

70. *Justyna D. Kowalska, Carlo Bie nkowski, Lukáš Fleischhans, Sergii Antoniak ,Agata Skrzat-Klapaczynska, Magdalena Suchacz, Nikolina Bogdanic, Deniz Gokengin, Cristiana Oprea ,Igor Karpov, Kerstin Kase, Raimonda Matulionyte, Antonios Papadopoulos, Nino Rukhadze, Arjan Harxhi, David Jilich, Botond Lakatos, Dalibor Sedlacek, Gordana Dragovic, Marta Vasylyev, Antonia Verhaz, Nina Yancheva, Josip Begovac,Andrzej Horban. (2022). The Presence of Either Typical or Atypical Radiological Changes Predicts Poor COVID-19 Outcomes in HIV-Positive Patients from a Multinational Observational Study: Data from Euroguidelines in Central and Eastern Europe Network Group. Viruses. 14. 972. 10.3390/v14050972.*

71. *Tsvetkova, Nina & Harizanov, Rumen & Ivanova, Aleksandra & Strashimirov, Dimitar & Grozdeva, Rusina & Yancheva, N.. (2021). Recurrent Pneumocystis jirovecii pneumonia in an HIV-infected patient: A case report. GSC Advanced Research and Reviews. 7. 10.30574/gscarr.2021.7.2.0104.*

72. *Shepherd BO, Chang D, Vasan S, Ake J, Modjarrad K. HIV and SARS-CoV-2: Tracing a Path of Vaccine Research and Development. Curr HIV/AIDS Rep. 2022;19(1):86-93. doi:10.1007/s11904-021-00597-4*

73. *https://vaccination-info.eu/bg/covid-19/vaksini-sreschu-covid-19*

74. *Jilich D, Skrzat-Klapaczyńska A, Fleischhans L, Bursa D, Antoniak S, Balayan T, Begovac J, Cicic A, Dragovic G, Goekengin D, Harxhi A, Kase K, Lakatos B, Matulionyte R, Mulabdic V, Oprea C, Papadopoulos A, Rukhadze N, Tomazic J, Tovba L, Soják Ľ, Vassilenko A, Yancheva N, Yurin O, Kowalska J; ECEE Network Group. National strategies for vaccination against COVID-19 in people living with HIV in Central and Eastern European region. HIV Med. 2021*

Oct 26:10.1111/hiv.13194. doi: 10.1111/hiv.13194. Epub ahead of print. PMID: 34704331; PMCID: PMC8653080.

75. *Collier AY, Yu J, McMahan K, Liu J, Chandrashekar A, Maron JS, Atyeo C, Martinez DR, Ansel JL, Aguayo R, Rowe M, Jacob-Dolan C, Sellers D, Barrett J, Ahmad K, Anioke T, VanWyk H, Gardner S, Powers O, Bondzie EA, Wan H, Baric RS, Alter G, Hacker MR, Barouch DH. Differential Kinetics of Immune Responses Elicited by Covid-19 Vaccines. N Engl J Med. 2021 Nov 18;385(21):2010-2012. doi: 10.1056/NEJMc2115596. Epub 2021 Oct 15. PMID: 34648703; PMCID: PMC8531985*

76. *Juntao Yin, Yangyang Chen, Yang Li, Chaoyang Wang, Xingwang Zhang, Immunogenicity and efficacy of COVID-19 vaccines in people living with HIV: a systematic review and meta-analysis, International Journal of Infectious Diseases, Volume 124,2022, Pages 212-223, ISSN 1201-9712, https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.10.005.*

77. *Frater J, Ewer K, Ogbe A, et al. Safety and Immunogenicity of the ChAdox1 nCoV-19 (AZD1222) Vaccine Against SARS-CoV-2 in HIV Infection. SSRN. DOI:10.2139/ssrn.3829931; https://ssrn.com/abstract=3829931.*

78. *Р.Аргирова, В. Колева. СПЕЦИФИЧНА ДИАГНОСТИКА НА SARS-CoV-2 (2021), Българска кардиология, XXVII,N1, doi: 10.3897/bgcardio.27.e64020*

79. *Merryn Voysey, DPhil, Sue Ann Costa Clemens, Shabir A Madhi, Lily Y Weckx, Pedro M Folegatti, Parvinder K Aley. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK, December 08, 2020*

80. *Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial [supplementary appendix; published online ahead of print Nov 19, 2020]. Lancet. 2020*

81. *Investigating a Vaccine Against COVID-19, University of Oxford, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04400838*

82. *Speich B, Chammartin F, Abela IA, Amico P, Stoeckle MP, Eichenberger AL, Hasse B, Braun DL, Schuurmans MM, Müller TF, Tamm M, Audigé A, Mueller NJ, Rauch A, Günthard HF, Koller MT, Trkola A, Briel M, Kusejko K, Bucher HC; Swiss HIV Cohort Study and the Swiss Transplant Cohort Study. Antibody response in immunocompromised patients after the administration of SARS-CoV-2 vaccine BNT162b2 or mRNA-1273: A randomised controlled*

trial. Clin Infect Dis. 2022 Mar 2:ciac169. doi: 10.1093/cid/ciac169. Epub ahead of print. PMID: 35234868; PMCID: PMC8903480.

83. *Interim Guidance for COVID-19 and Persons with HIV, National Institute of Health, USA, https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/covid-19-and-persons-hiv-interim-guidance/interim-guidance-covid-19-and-persons-hiv*

84. *Duly K, Farraye FA, Bhat S. COVID-19 vaccine use in immunocompromised patients: A commentary on evidence and recommendations. Am J Health Syst Pharm. 2022 Jan 5;79(2):63-71. doi: 10.1093/ajhp/zxab344. PMID: 34455440; PMCID: PMC8499782*

85. *Препоръки https://www.iasociety.org/covid-19-hiv*

86. *Guidelines for the clinical management of severe illness from influenza virus infections [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2022. PMID: 35353465.*

87. *Наредба № 21 от 18 юли 2005 г. За реда за регистрация, съобщаване и отчет на заразните болести, В сила от 01.01.2006 г.Обн. ДВ. бр.62 от 29 Юли 2005г., изм. ДВ. бр.52 от 8 Юли 2011г., изм. и доп. ДВ. бр.56 от 8 Юли 2014г., изм. и доп. ДВ. бр.5 от 15 Януари 2019г., изм. ДВ. бр.33 от 29 Април 2022г., доп. ДВ. бр.40 от 31 Май 2022г.*

88. *Н. Владимирова, Г. Каменов, Н. Богданов, А. Минкова, С. Стоицова, К. Пармакова ОСТРИ ЗАРАЗНИ БОЛЕСТИ В БЪЛГАРИЯ ПРЕЗ 2020 г.Основни епидемиологични показатели, https://www.ncipd.org/images/UserFiles/File/Analizi/Analysis-5_2020.pdf*

89. *НЦЗПБ, отдел „ЕПИДЕМИОЛОГИЯ" Остри заразни болести в България през 2021г. Основни епидемиологични показатели, https://www.ncipd.org/images/UserFiles/File/Analizi/Analysis_ZB%20_2021%20.pdf*

90. *Boktor SW, Hafner JW. Influenza. 2021 Jul 18. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 29083802.*

91. *Beck CR, McKenzie BC, Hashim AB, et al. Influenza vaccination for immunocompromised patients: summary of a systematic review and meta-analysis. Influenza Other Respir Viruses. 2013;7 Suppl 2(Suppl 2):72-75. doi:10.1111/irv.12084*

92. *Influenza, CDC, https://www.cdc.gov/flu/symptoms/symptoms.htm*

93. *WHO Regional Office for Europe recommendations on influenza vaccination for the 2020/2021 season during the ongoing COVID-19 pandemic. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/335721/WHO-EURO-2020-1141-40887-55342-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y*

94. *ICTV Taxonomy Release #37: 2021 https://talk.ictvonline.org/ [Accessed 04 July 2022]*

95. *Boktor SW, Hafner JW. Influenza. 2021 Jul 18. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 29083802.*

96. *Gotseva, Aneliya & Popov, Georgi. (2021). Inflenza – general characteristics and virological diagnostics. Medinfo. MEDINFO.*

97. *Popov G, Baymakova M, Gotseva A. (2019) Severe Clinical Forms of Influenza in 2018/2019 Season.*

98. *Popov G, Baymakova M, Andonova R. Clinical and epidemiological characteristics of hospitalized patients with Influenza type B in the 2017–2018 season. General Medicine. 2018; 20(4): 3–8*

99. *Neli Korsun, Angelova Svetla, Trifonova I, Georgieva Irina, Tzotcheva I, Mileva Sirma, Voleva Silvia, Kurchatova A, Perenovska P, (2019). Predominance of influenza B/Yamagata lineage viruses in Bulgaria during the 2017/2018 season. Epidemiology and Infection. 147. 10.1017/S0950268818003588.*

100. *Kalarikkal SM, Jaishankar GB. Influenza Vaccine. 2022 Jan 20. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 30725882.*

101. *Hechter RC, Qian L, Tartof SY, et al. Vaccine safety in HIV-infected adults within the Vaccine Safety Datalink Project. Vaccine. 2019;37(25):3296-3302. doi:10.1016/j.vaccine.2019.04.080*

102. *Ceravolo A, Orsi A, Parodi V, Ansaldi F. Influenza vaccination in HIV-positive subjects: latest evidence and future perspective. J Prev Med Hyg. 2013;54(1):1-10.*

103. *Durando P, Fenoglio D, Boschini A, Ansaldi F, Icardi G, Sticchi L, Renzoni A, Fabbri P, Ferrera A, Parodi A, Bruzzone B, Gabutti G, Podda A, Del Giudice G, Fragapane E, Indiveri F, Crovari P, Gasparini R. Safety and immunogenicity of two influenza virus subunit vaccines, with or without MF59 adjuvant, administered to human immunodeficiency virus type 1-seropositive and -seronegative adults. Clin Vaccine Immunol. 2008 Feb;15(2):253-9. doi: 10.1128/CVI.00316-07. Epub 2007 Nov 14. PMID: 18003811; PMCID: PMC2238067.*

104. *Kosalaraksa P, Srirompotong U, Newman RW, Lumbiganon P, Wood JM. Serological response to trivalent inactive influenza vaccine in HIV-infected children with different immunologic status. Vaccine. 2011 Apr 5;29(16):3055-60. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.01.091. Epub 2011 Feb 22. PMID: 21349365.*

105. *Amendola A, Boschini A, Colzani D, Anselmi G, Oltolina A, Zucconi R, Begnini M, Besana S, Tanzi E, Zanetti AR. Influenza vaccination of HIV-1-positive and HIV-1-negative former intravenous drug users. J Med Virol. 2001 Dec;65(4):644-8. doi: 10.1002/jmv.2085. PMID: 11745926.*

106. *Alessandro R Zanetti, Antonella Amendola, Silvia Besana, Antonio Boschini, Elisabetta Tanzi,. Safety and immunogenicity of influenza vaccination in individuals infected with HIV,Vaccine,Volume 20, Supplement 5,2002, https://doi.org/10.1016/S0264-410X(02)00511-X*

107. *Radka Argirova, Raina Nenova, Dimitar Ivanov, Petya Genova-Kalou & Sevda Raleva (2016) Experimental model to study co-infection of human immunodeficiency virus-type 1 (HIV-1IIIB) and influenza virus in cell culture, Biotechnology & Biotechnological Equipment, 30:1, 100-105, DOI: 10.1080/13102818.2015.1091273*

108. *Ansaldi F, Valle L, de Florentiis D, Parodi V, Murdaca G, Bruzzone B, Durando P, Setti M, Icardi G. Phase 4 randomized trial of intradermal low-antigen-content inactivated influenza vaccine versus standard-dose intramuscular vaccine in HIV-1-infected adults. Hum Vaccin Immunother. 2012 Aug;8(8):1048-52. doi: 10.4161/hv.20347. Epub 2012 Aug 1. PMID: 22832261; PMCID: PMC3551875.*

109. *Yu Bin Seo, Jacob Lee, Joon Young Song, Hee Jung Choi, Hee Jin Cheong & Woo Joo Kim (2016) Safety and immunogenicity of influenza vaccine among HIV-infected adults: Conventional vaccine vs. intradermal vaccine, Human Vaccines & Immunotherapeutics, 12:2, 478-484, DOI: 10.1080/21645515.2015.1076599*

110. *Chen YC, Zhou JH, Tian JM, Li BH, Liu LH, Wei K. Adjuvanted-influenza vaccination in patients infected with HIV: a systematic review and meta-analysis of immunogenicity and safety. Hum Vaccin Immunother. 2020 Mar 3;16(3):612-622. doi: 10.1080/21645515.2019.1672492. Epub 2019 Nov 1. PMID: 31567058; PMCID: PMC7227622.*

111. *Георгиев Б, Сезонен грип и COVID-19 – за ролята на противогрипната ваксина. Наука Кардиология, Брой 4 (128), 2021*

112. *Tkaczyszyn K, Bażanów B, Szenborn L. Effectiveness of vaccination against influenza in HIV-infected pediatric patients in the 2016-2017 epidemic season. Przegl Epidemiol. 2020;74(4):667-675. doi: 10.32394/pe.74.58. PMID: 33861034.*

113. *Grohskopf LA, Alyanak E, Ferdinands JM, et al. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2021–22 Influenza Season. MMWR Recomm Rep 2021;70(No. RR-5):1–28. DOI: http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.rr7005a1*

114. *Kroger A, Bahta L, Hunter P. BEST PRACTICES GUIDANCE OF THE ADVISORY COMMITTEE ON IMMUNIZATION PRACTICES (ACIP) https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/downloads/general-recs.pdf*

115. *Chen Jidang, Wang Jiehuang, Zhang Jipei, Ly Hinh, Advances in Development and Application of Influenza Vaccines, Frontiers in Immunology Vol. 12. 2021 https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2021.711997 ,DOI=10.3389/fimmu.2021.711997*

116. *Tak W. Mak, Mary E. Saunders, Vaccines and Clinical Immunization,The Immune Response, 2006, Pages 695-749, ISBN 9780120884513, https://doi.org/10.1016/B978-012088451-3.50025-9 (https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780120884513500259)*

117. *Evison J, Farese S, Seitz M, Uehlinger DE, Furrer H, Mühlemann K. Randomized, double-blind comparative trial of subunit and virosomal influenza vaccines for immunocompromised patients. Clin Infect Dis. 2009 May 15;48(10):1402-12. doi: 10.1086/598193. PMID: 19361304.*

118. *Crum-Cianflone NF, Eberly LE, Duplessis C, Maguire J, Ganesan A, Faix D, Defang G, Bai Y, Iverson E, Lalani T, Whitman T, Blair PJ, Brandt C, Macalino G, Burgess T. Immunogenicity of a monovalent 2009 influenza A (H1N1) vaccine in an immunocompromised population: a prospective study comparing HIV-infected adults with HIV-uninfected adults. Clin Infect Dis. 2011 Jan 1;52(1):138-46. doi: 10.1093/cid/ciq019. Epub 2010 Dec 7. PMID: 21148532; PMCID: PMC3060889.*

119. *Kunisaki KM, Janoff EN. Influenza in immunosuppressed populations: a review of infection frequency, morbidity, mortality, and vaccine responses. Lancet Infect Dis. 2009 Aug;9(8):493-504. doi: 10.1016/S1473-3099(09)70175-6. PMID: 19628174; PMCID: PMC2775097.*

120. *WHO data and statistics. https://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/hepatitis/data-and-statistics*

121. *Alexiev I, Alexandrova M, Golkocheva-Markova E, Teoharov P, Gancheva A, Kostadinova A, Dimitrova R, Elenkov I, Chervenjakova T, Stoycheva M, Nikolova D, Varleva T, Nikolova M. High Rate of Hepatitis B and C Coinfections Among People Living with HIV-1 in Bulgaria: 2010-2014. AIDS Res Hum Retroviruses. 2017 Mar;33(3):228-229. doi: 10.1089/AID.2016.0148. Epub 2016 Dec 19. PMID: 27841662.*

122. *Petrov, Andrey & Stoycheva, Mariana & Vatev, Nikolay & Georgieva, V. & Atanassova, M. & Semerdjieva, Maria & Gardjeva, P.(2015). Hepatitis B and hepatitis C as CO-infections in patients with HIV/AIDS. 43. 32-38.*

123. *А. Гоцева, Д. Велчева, Е. Насева, Обобщени данни за разпространението на HBV, HCV и коинфекции (HBV/HCV) сред български пациенти на хрониодиализа (2018-2019). Списание MD 01/04/2022*

124. *Centers for Disease Control and Prevention, GLOBAL IMMUNIZATION STRATEGIC FRAMEWORK, 2021–2030.https://www.cdc.gov/globalhealth/immunization/docs/global-immunization-framework-508.pdf*

125. *Р. Аргирова, За ваксините и ваксинациите, монография, София, 2013г.*

126. *CDC, Viral Hepatitis Surveillance Report 2019. https://www.cdc.gov/hepatitis/statistics/2019surveillance/HepA.htm*

127. *Feinstone SM, Kapikian AZ, Purceli RH. Hepatitis A: detection by immune electron microscopy of a viruslike antigen associated with acute illness. Science. 1973;182:1026–1028*

128. *Maki Y, Kimizuka Y, Sasaki H, Yamamoto T, Hamakawa Y, Tagami Y, Miyata J, Hayashi N, Fujikura Y, Kawana A. Hepatitis A virus-associated fulminant hepatitis with human immunodeficiency virus coinfection. J Infect Chemother. 2020 Feb;26(2):282-285. doi: 10.1016/j.jiac.2019.08.010. Epub 2019 Sep 19. PMID: 31543437.*

129. *Ojeda-Martinez HI, McGowan JP, Fine SM, Vail R, Merrick ST, Radix A, Hoffmann CJ, Gonzalez CJ. Prevention and Management of Hepatitis A Virus in Adults With HIV [Internet]. Baltimore (MD): Johns Hopkins University; 2021 May. PMID: 34097372.*

130. *Lin KY, Chen GJ, Lee YL, et al. Hepatitis A virus infection and hepatitis A vaccination in human immunodeficiency virus-positive patients: A review. World J Gastroenterol. 2017;23(20):3589-3606. doi:10.3748/wjg.v23.i20.3589*

131. *Ishizaka A, Koga M, Mizutani T, Lim LA, Adachi E, Ikeuchi K, Ueda R, Aoyagi H, Tanaka S, Kiyono H, Matano T, Aizaki H, Yoshio S, Mita E, Muramatsu M, Kanto T, Tsutsumi T, Yotsuyanagi H. Prolonged Gut Dysbiosis and Fecal Excretion of Hepatitis A Virus in Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus. Viruses. 2021 Oct 18;13(10):2101. doi: 10.3390/v13102101. PMID: 34696531; PMCID: PMC8539651.*

132. *Ochnio JJ, Patrick D, Ho M, Talling DN, Dobson SR. Past infection with hepatitis A virus among Vancouver street youth, injection drug users and men who have sex with men: implications for vaccination programs. CMAJ. 2001;165(3):293-297.*

133. *Cotter SM, Sansom S, Long T, Koch E, Kellerman S, Smith F, Averhoff F, Bell BP. Outbreak of hepatitis A among men who have sex with men: implications for hepatitis A vaccination strategies. J Infect Dis. 2003 Apr 15;187(8):1235-40. doi: 10.1086/374057. Epub 2003 Mar 26. PMID: 12696002.*

134. *DeGroote NP, Mattson CL, Tie Y, Brooks JT, Garg S, Weiser J. Hepatitis A virus immunity and vaccination among at-risk persons receiving HIV medical care. Prev Med Rep. 2018 Jun 20;11:139-144. doi: 10.1016/j.pmedr.2018.06.006. PMID: 30003012; PMCID: PMC6040111.*

135. *Franco E, Giambi C, Ialacci R, Coppola RC, Zanetti AR. Risk groups for hepatitis A virus infection. Vaccine. 2003 Jun 2;21(19-20):2224-33. doi: 10.1016/s0264-410x(03)00137-3. PMID: 12744847.*

136. *Пекова Л, Йосифова Г, Петрова А. Превенция срещу вирусни хепатити сред медицинския персонал на инфекциозно отделение и детска инфекциозна клиника на УМБАЛ „Проф.Стоян Киркович“, Стара Загора. Наука инфектология и паразитология, 2014г, брой 1(8)*

137. *Курчатова А, Владимирова Н, Минкова А, Каменов Г, Стоицова С, Пармакова К. Анализ на заболяемостта от остри инфекциозни болести в България през 2018г, https://www.ncipd.org/images/UserFiles/File/Analizi/Analysis_CD_Bulgaria_Text_Tables_2018.pdf*

138. *Владимирова Н, Каменов Г, Стоицова С, Минкова А, Пармакова К, Анализ на заболяемостта от остри инфекциозни болести в България през 2019г, https://www.ncipd.org/images/UserFiles/File/Analizi/Analysis-5_2019.pdf*

139. *Владимирова Н, Каменов Г, Богданов Н, Минкова А, Стоицова С, Пармакова К, Анализ на заболяемостта от остри инфекциозни болести в България през 2020г, https://www.ncipd.org/images/UserFiles/File/Analizi/Analysis-5_2020.pdf*

140. *Popov, Georgi & Baymakova, Magdalena & Karcheva, Milena & Andonova, Radina & Pishmisheva, Maria & Pepovich, Roman & Zaekov, Nikolay & Tsachev, Ilia & L., Pekova & Plochev, Kamen. (2018). Hepatitis A Virus Infection: General Characteristics and Prevention. General Medicine. 20*

141. *Пекова Л, Петров Д, Цонева В, Лазарова Г, Толекова А, Ченгелийска В, Ненчева П, Попов М. Особености в съвременното протичане на острия хепатит А. Наука инфектология и паразитология, 2014г, брой 1(8)*

142. *Теохаров П. Проучвания върху етиологията на вирусните хепатити, разпространението и специфичната профилактика на основните хепатотропни вируси и разпространението на други потенциално хепатотропни вируси в България АВТОРЕФЕРАТ, София, 2013г.*

143. *American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Hepatitis A vaccine recommendations. Pediatrics. 2007 Jul;120(1):189-99. doi: 10.1542/peds.2007-1088. PMID: 17606579.*

144. *Ojeda-Martinez HI, McGowan JP, Fine SM, Vail R, Merrick ST, Radix A, Hoffmann CJ, Gonzalez CJ. Prevention and Management of Hepatitis A Virus in Adults With HIV [Internet]. Baltimore (MD): Johns Hopkins University; 2021 May. PMID: 34097372.*

145. *Shire NJ, Welge JA, Sherman KE. Efficacy of inactivated hepatitis A vaccine in HIV-infected patients: a hierarchical bayesian meta-analysis. Vaccine. 2006 Jan 16;24(3):272-9. doi: 10.1016/j.vaccine.2005.07.102. Epub 2005 Aug 18. PMID: 16139398.*

146. *Mena, G et al. "Hepatitis B and A vaccination in HIV-infected adults: A review." Human vaccines & immunotherapeutics vol. 11,11 (2015): 2582-98. doi:10.1080/21645515.2015.1055424*

147. *Huang SH, Huang CH, Wang NC, Chen TC, Lee YT, Lin SP, Lin TY, Lin CY, Lee YL, Lee CH, Chen CP, Lin KY, Chen GJ, Liu CE, Cheng SH, Lu PL, Yang CJ, Hung CC; Taiwan HIV Study Group. Early Seroreversion After 2 Doses of Hepatitis A Vaccination in Human Immunodeficiency Virus-Positive Patients: Incidence and Associated Factors. Hepatology. 2019 Aug;70(2):465-475. doi: 10.1002/hep.30495. Epub 2019 Feb 14. PMID: 30614542; PMCID: PMC6767446.*

148. *Tsai PH, Tsai MS, Chiang YH, Shih CY, Liu CY, Chuang YC, Yang CJ. Effectiveness of hepatitis A vaccination among people living with HIV in Taiwan: Is one dose enough? J Microbiol Immunol Infect. 2022 Feb;55(1):18-25. doi: 10.1016/j.jmii.2020.06.014. Epub 2020 Jul 9. PMID: 32690395.*

149. *Rajesh T. Gandhi, Alysse Wurcel, Hang Lee, Barbara McGovern, Janet Shopis, Meghan Geary, Rohini Sivamurthy, Paul E. Sax, Chinweike Ukomadu, Response to Hepatitis B Vaccine in HIV-1–Positive Subjects Who Test Positive for Isolated Antibody to Hepatitis B Core Antigen: Implications for Hepatitis B Vaccine Strategies, The Journal of Infectious Diseases, Volume 191, Issue 9, 1 May 2005, Pages 1435–1441, https://doi.org/10.1086/429302*

150. *Gotseva, Aneliya & Popov, Georgi. (2021). History of the development and importance of the HBV vaccine.*

151. *Кратка характеристика на продукта Twinrix. https://static.framar.bg/documents/twinrix-adult-listovka-i-kratka-harakteristika.pdf*

152. *Кратка характеристика на Енжерикс В 20mg/1ml. https://static.framar.bg/documents/2020-10-27-120903.pdf*

153. *Kevorkian, Ani & Teoharov, Pavel & Petrova, Nedyalka & Baltadzhiev, Ivan & Stoilova, Yordanka & Angelova, Nevena & Plachkova, Angelina. (2011). Immune Response and*

Immunologic Memory in Medical Personnel Vaccinated with Hepatitis B Vaccine. Folia medica. 53. 32-8. 10.2478/v10153-011-0054-1.

154. *Catherine, François-Xavier, and Lionel Piroth. "Hepatitis B virus vaccination in HIV-infected people: A review." Human vaccines & immunotherapeutics vol. 13,6 (2017): 1-10. doi:10.1080/21645515.2016.1277844*

155. *Borzooy Z, Streinu-Cercel A, Mirshafiey A, Khamseh A, Mahmoudie MK, Navabi SS, Nosrati M, Najafi Z, Hosseini M, Jazayeri SM. IL-17 and IL-22 genetic polymorphisms in HBV vaccine non- and low-responders among healthcare workers. Germs. 2016 Mar 1;6(1):14-20. doi: 10.11599/germs.2016.1084. PMID: 27019828; PMCID: PMC4788777.*

156. *WHO Hepatitis data sheet. https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b*

157. *Tsaneva-Damyanova, Denitsa & Ivanova, Liliya & Nikolova, Silviya & Todorova, Svetlana & Popova, Tsvetelina. (2019). Evaluation of Anti-HBs Antibody Immune Response against Hepatitis B virus in Vaccinated People in a North-eastern Bulgaria Region. Folia Medica. 61. 572-578. 10.3897/folmed.61.e47760.*

158. *Gotseva, Aneliya & Velcheva, Desislava & Popov, Georgi. (2020). Post-vaccination study on immune response in immunized with recombinant hepatitis B vaccine born in 1998-2001. 10.13140/RG.2.2.17446.47689.*

159. *Kubba, AK & Taylor, P & Graneek, B & Strobel, Stephan. (2003). Non-responders to hepatitis B vaccination: A review. Communicable disease and public health / PHLS. 6. 106-12.*

160. *Seremba E, Ocama P, Ssekitoleko R, Mayanja-Kizza H, Adams SV, Orem J, Katabira E, Reynolds SJ, Nabatanzi R, Casper C, Phipps W. Immune response to the hepatitis B vaccine among HIV-infected adults in Uganda. Vaccine. 2021 Feb 22;39(8):1265-1271. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.01.043. Epub 2021 Jan 28. PMID: 33516601; PMCID: PMC7887054.*

161. *Haban H, Benchekroun S, Sadeq M, Benjouad A, Amzazi S, Oumzil H, Elharti E. Assessment of the HBV vaccine response in a group of HIV-infected children in Morocco. BMC Public Health. 2017 Sep 29;17(1):752. doi: 10.1186/s12889-017-4776-8. PMID: 28962610; PMCID: PMC5622525.*

162. *Tian Y, Hua W, Wu Y, Zhang T, Wang W, Wu H, Guo C, Huang X. Immune Response to Hepatitis B Virus Vaccine Among People Living With HIV: A Meta-Analysis. Front Immunol. 2021 Dec 22;12:745541. doi: 10.3389/fimmu.2021.745541. PMID: 35003061; PMCID: PMC8728056.*

163. *Fernández-Prada M, Rodríguez-Fonseca OD, Brandy-García AM, Alonso-Penanes P, Huerta-González I, Fernández-Noval F. Uso de vacuna frente a hepatitis B adyuvada con AS04C en*

pacientes VIH [Use of hepatitis B AS04C adjuvanted vaccine in HIV patients]. Rev Esp Quimioter. 2018 Apr;31(2):105-109. Spanish. Epub 2018 Mar 19. PMID: 29564866; PMCID: PMC6159376.

164. *Yao ZQ, Moorman JP. Immune exhaustion and immune senescence: two distinct pathways for HBV vaccine failure during HCV and/or HIV infection. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 2013 Jun;61(3):193-201. doi: 10.1007/s00005-013-0219-0. Epub 2013 Feb 12. PMID: 23400275; PMCID: PMC3792483.*

165. *Anti-Influenza A Virus ELISA (IgG)Test instruction. http://shop.tinyteria.com/index.php?route=extension/module/free_downloads/download&did=2298*

166. *Anti-Influenza B Virus ELISA (IgG). Test instruction. http://shop.tinyteria.com/index.php?route=extension/module/free_downloads/download&did=2300*

167. *SARS-CoV-2 Surrogate Virus Neutralization Test (sVNT) Kit (RUO) https://www.genscript.com/covid-19-detection-svnt.html*

168. *Huang X, Yan Y, Su B, Xiao D, Yu M, Jin X, Duan J, Zhang X, Zheng S, Fang Y, Zhang T, Tang W, Wang L, Wang Z, Xu J. Comparing Immune Responses to Inactivated Vaccines against SARS-CoV-2 between People Living with HIV and HIV-Negative Individuals: A Cross-Sectional Study in China. Viruses. 2022; 14(2):277. https://doi.org/10.3390/v14020277*

169. *Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Robertson C, Stowe J, Tessier E et al. Effectiveness of the Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines on covid-19 related symptoms, hospital admissions, and mortality in older adults in England: test negative case-control study BMJ 2021; 373 :n1088 doi:10.1136/bmj.n1088*

170. *Hyams C, Marlow R, Maseko Z, King J, Ward L, Fox K, Heath R, Tuner A, Friedrich Z, Morrison L, Ruffino G, Antico R, Adegbite D, Szasz-Benczur Z, Garcia Gonzalez M, Oliver J, Danon L, Finn A. Effectiveness of BNT162b2 and ChAdOx1 nCoV-19 COVID-19 vaccination at preventing hospitalisations in people aged at least 80 years: a test-negative, case-control study. Lancet Infect Dis. 2021 Nov;21(11):1539-1548. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00330-3. Epub 2021 Jun 23. Erratum in: Lancet Infect Dis. 2021 Aug;21(8):e208. PMID: 34174190; PMCID: PMC8221734.*

171. *Ahmed N. Alghamdi, Mohammed I. Alotaibi, Adel S. Alqahtani, Daifullah Al Aboud and Ahmed S. Abdel-Moneim.BNT162b2 and ChAdOx1 SARS-CoV-2 Post-vaccination Side-Effects Among*

Saudi Vaccinees, Front Med (Lausanne). 2021 Oct 8;8:760047. doi: 10.3389/fmed.2021.760047. PMID: 34692740; PMCID: PMC8531069.

172.Deep Kamal,a Vaidehi Thakur,Navneet Nath,Tarun Malhotra,Aditya Gupta and Rajesh Batlishf. Adverse events following ChAdOx1 nCoV-19 Vaccine (COVISHIELD) amongst health care workers: A prospective observational study, Med J Armed Forces India. 2021 Jul; 77(Suppl 2): S283–S288.

173.Anna Maria Geretti, Alexander J Stockdale, Sophie H Kelly, Muge Cevik, Simon Collins, Laura Waters, Giovanni Villa, Annemarie Docherty, Ewen M Harrison, Lance Turtle , Peter J M Openshaw, J Kenneth Baillie.Outcomes of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Related Hospitalization Among People With Human Immunodeficiency Virus (HIV) in the ISARIC World Health Organization (WHO) Clinical Characterization Protocol (UK): A Prospective Observational Study

174.M.C Rousseau, J Moreau, J Delmont, Vaccination and HIV: a review of the literature, Vaccine, Volume 18, Issues 9–10, 1999, ISSN 0264-410X, https://doi.org/10.1016/S0264-410X(99)00321-7

175.Закон за здравното осигуряване, Обн. ДВ. бр.70 от 19 Юни 1998г… изм. и доп. ДВ. бр.32 от 26 Април 2022г. https://www.lex.bg/laws/ldoc/2134412800

176.Аргирова Р, Мурджева И, Наръчник за превенция, лечение и насочване към здравни грижи. Инфекции и болести, предавани по кръвен и полов път в затвора – особености, протичане, поведение и предпазване. Правни аспекти на достъпа до здравни грижи на лишените от свобода и задържани лица, София, 2015г

177.Vicente-Alcalde N, Tuells J, Egoavil CM, Ruescas-Escolano E, Altavilla C, Caballero P. Immunization Coverage of Inmates in Spanish Prisons. Int J Environ Res Public Health. 2020 Oct 31;17(21):8045. doi: 10.3390/ijerph17218045. PMID: 33142883; PMCID: PMC7663669.

178.Varleva, Tonka & Taskov, Hristo & Naseva, Emilia & Georgieva, Vyara & Kabakchieva, Elena & Tsintsarski, Petar & Raycheva, Tsveta & Boneva, Stefka & Petrunov, Bogdan. (2018). National hiv biological and behavioral survey among hard-to-reach populations in bulgaria (2004-2016). Part 3: ethical aspects of the survey.

179.Popov, Georgi & Plochev, Kamen & L., Pekova & Pishmisheva, M. & Popov, Todor & Tchervenyakova, Tatiana. (2013). 986 prevalence of viral hepatitis, human immunodeficiency virus and syphilis among inmates of bulgarian prisons. Journal of Hepatology. 58. S406. 10.1016/S0168-8278(13)60988-5.

180. *Pishmisheva, Maria & Golkocheva-Markova, Elitsa & Trandeva-Bankova, D. & Marcantonio, Cinzia & Tenev, Tencho & Vatev, Nikolay & , Emilia & Barbov, A. & Stoycheva, Mariana & Ciccaglione, Annarita & Ciccozzi, Massimo. (2017). Prevalence of hepatitis E antibodies among persons deprived of liberty, in the city of Pazardjik, Bulgaria: first study for the country.*

181. *Vicente-Alcalde N, Ruescas-Escolano E, Harboe ZB, Tuells J. Vaccination Coverage among Prisoners: A Systematic Review. Int J Environ Res Public Health. 2020 Oct 19;17(20):7589. doi: 10.3390/ijerph17207589. PMID: 33086513; PMCID: PMC7589151.*

182. *Shive CL, Judge CJ, Clagett B, Kalayjian RC, Osborn M, Sherman KE, Fichtenbaum C, Gandhi RT, Kang M, Popkin DL, Sieg SF, Lederman MM, Rodriguez B, Anthony DD. Pre-vaccine plasma levels of soluble inflammatory indices negatively predict responses to HAV, HBV, and tetanus vaccines in HCV and HIV infection. Vaccine. 2018 Jan 25;36(4):453-460. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.12.018. Epub 2017 Dec 16. PMID: 29254840; PMCID: PMC5767517.*

183. *Tsai PH, Tsai MS, Chiang YH, Shih CY, Liu CY, Chuang YC, Yang CJ. Effectiveness of hepatitis A vaccination among people living with HIV in Taiwan: Is one dose enough? J Microbiol Immunol Infect. 2022 Feb;55(1):18-25. doi: 10.1016/j.jmii.2020.06.014. Epub 2020 Jul 9. PMID: 32690395.*

184. *Moretto F, Catherine FX, Esteve C, Blot M, Piroth L. Isolated Anti-HBc: Significance and Management. J Clin Med. 2020 Jan 11;9(1):202. doi: 10.3390/jcm9010202. PMID: 31940817; PMCID: PMC7019847.*

185. *Rajesh T. Gandhi, Alysse Wurcel, Hang Lee, Barbara McGovern, Janet Shopis, Meghan Geary, Rohini Sivamurthy, Paul E. Sax, Chinweike Ukomadu, Response to Hepatitis B Vaccine in HIV-1–Positive Subjects Who Test Positive for Isolated Antibody to Hepatitis B Core Antigen: Implications for Hepatitis B Vaccine Strategies, The Journal of Infectious Diseases, Volume 191, Issue 9, 1 May 2005, Pages 1435–1441, https://doi.org/10.1086/429302*

186. *Alexandrova, Marina & Grozdanova, Radoslava & Golkocheva-Markova, Elitsa & Timchev, A & Yancheva, N. & Tchervenyakova, Tatiana & Nikolova, Maria. (2016). HCV CO-INFECTION ADDITIONALLY IMPAIRS THE REGULATORY T CELLS FUNCTION IN HIV-POSITIVE PATIENTS.*

187. *Stoycheva MV, Vatev NT, Georgieva VB, Dineva AP, Atanasova MV, Popova TA. Lethality among Patients with HIV/AIDS Monitored in the Clinic of Infectious Diseases in St George University Hospital, Plovdiv, 2010-2014. Folia Med (Plovdiv). 2017 Dec 20;59(4):454-460. doi: 10.1515/folmed-2017-0052. PMID: 29341953.*

188. *Lacey CJ. HPV vaccination in HIV infection. Papillomavirus Res. 2019 Dec;8:100174. doi: 10.1016/j.pvr.2019.100174. Epub 2019 Jun 25. PMID: 31252073; PMCID: PMC6603434.*

189. *Zizza, A., Banchelli, F., Guido, M. et al. Efficacy and safety of human papillomavirus vaccination in HIV-infected patients: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep 11, 4954 (2021). https://doi.org/10.1038/s41598-021-83727-7*

190. *Bruzzesi, Elena MDa; Galli, Laura MScb; Poli, Andrea MScb; Bossolasco, Simona MDb; Cernuschi, Massimo MDb; Spagnuolo, Vincenzo MDa,b; Tamburini, Andrea Marco MDc; Canetti, Diana MDb; Messina, Emanuela MDb; Gianotti, Nicola MDb; Raccagni, Angelo Roberto MDa; Castagna, Antonella MDa,b; Nozza, Silvia MDb. Prevalence and Risk Factors of Anal HPV Infection in MSM Living With HIV: Identifying the Target Groups to Prioritize for Immunization. JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes 91(2):p 226-231, October 1, 2022. | DOI: 10.1097/QAI.0000000000003057*

191. *Schank M, Zhao J, Moorman JP, Yao ZQ. The Impact of HIV- and ART-Induced Mitochondrial Dysfunction in Cellular Senescence and Aging. Cells. 2021 Jan 16;10(1):174. doi: 10.3390/cells10010174. PMID: 33467074; PMCID: PMC7830696.*

192. *Caron M, Auclairt M, Vissian A, Vigouroux C, Capeau J. Contribution of mitochondrial dysfunction and oxidative stress to cellular premature senescence induced by antiretroviral thymidine analogues. Antivir Ther. 2008;13(1):27-38. PMID: 18389896.*

193. *Radujkovic A, Hippchen T, Tiwari-Heckler S, Dreher S, Boxberger M, Merle U. Vitamin D Deficiency and Outcome of COVID-19 Patients. Nutrients. 2020 Sep 10;12(9):2757. doi: 10.3390/nu12092757. PMID: 32927735; PMCID: PMC7551780.*

194. *Yancheva, N. & Elenkov, Ivaylo & Tchervenyakova, Tatiana & Gabarska, Ivanka & Kirilov, Georgi & Nikolova, Maria & Alexandrova, Marina. (2015). Deficiency of Vitamin D in HIV Infected Patients and Its Effect on Some of the Immunological Parameters. World Journal of AIDS. 05. 182-188. 10.4236/wja.2015.53021.*

195. *М. Стойчева, М. Николова. HIV/СПИН – вчера, днес и утре. 2018г.*

10.ПРИЛОЖЕНИЯ

10.1 Информирано съгласие за ваксиниране срещу COVID-19

Информирано съгласие №….

за участие в проучване за оценка на поствакcиналния имунитет

срещу SARS-CoV-2 в България след ваксинация срещу COVID-19 с ваксина AstraZeneca № .....

Аз, долуподписаният пациент ..... на възраст..... се запознах с цялата ми предоставена информация, зададох своите въпроси и получих изчерпателни отговори относно извършването на ваксинация с COVID-19 Vaccine AstraZeneca. Курсът на ваксинация с COVID-19 Vaccine AstraZeneca се състои от две отделни дози по 0,5 ml всяка. Втората доза трябва да се приложи между 4 и 12 седмици (28 до 84 дни) след първата доза.

Декларирам, че съм съгласен да ми бъде поставена тази ваксина. Наясно съм с възможните рискове и усложнения от процедурата. Декларирам своето съгласие 4-6 седмици след ваксинацията с втората доза да ми бъде взета венозна кръв с цел изследване отговора към поставената ваксина. Участието в изследването е напълно доброволно и всеки поканен да участва има правото да се откаже от участие по всяко време, без да предоставя обяснение за причините и без това да води до каквито и да било последствия.

Рискове и ползи за участниците

Изследването е с минимален риск за участниците, свързан с вземането на малко количество кръв. Ползата от изследването е, че ще помогне да се подобрят и насочат усилията за постигане на по-добро разбиране на ефекта от ваксинирането срещу COVID-19 и предотвратяване на по-нататъшно разпространение на вируса.

Поверителност

Поверителност ще се спазва по време на цялото изследване. Всички участници ще бъдат регистрирани под уникален номер в изследването от изследователския екип, отговорен за етикетирането на въпросниците и пробите. Връзката между този идентификационен номер и индивидуалните данни ще бъде известна в рамките на изследователския екип и няма да бъдат споделяни с трети лица. Ако данните се споделят със СЗО или която и да било друга институция, предоставяща подкрепа при систематичния анализ на данни, това ще включва само уникалния идентификационен номер и няма да съдържа информация, която да позволи идентифицирането на личността на участниците. Резултатите от анализа ще бъдат обобщавани и публикувани само в обобщен вид, в който не е възможно идентифицирането на личността на участниците. При съхранение и допълнителна обработка на пробата с нея се борави при условия на пълна анонимност, при което не е възможно установяването на личността на участника.

Долуподписният/та съм съгласен/а на бъда включен/а като участник в проучването. Давам съгласие личните ми данни, вкл. предоставената здравна информация и взетите проби, да бъдат събирани, съхранявани, анализирани и ползвани за целите на проучването.

Дата ..... Пациент .....

Гр..... /подпис/

10.2 Декларация

Декларация за информирано съгласие за извършване на ваксинация с противогрипна/противохепатитна ваксина №

Аз, долуподписаният пациент с уникален личен код ……..,

се запознах с цялата ми предоставена от д-р Елена Драгушева информация, зададох своите въпроси и получих изчерпателни отговори относно извършването на ваксинация с противогрипна ваксина *InfluvacTetra 2019/2020* №……../ противохепатитна ваксина *Twinrix/Engerix №* (двойна доза) …….

Декларирам, че съм съгласен/на да ми бъде поставена тази ваксина. Наясно съм с възможните рискове и усложнения от процедурата.

Декларирам своето съгласие 4-6 седмици след ваксинацията да ми бъде взета венозна кръв с цел изследване на отговора към поставената ваксина.

Дата …….. Пациент …….

Гр. …… /подпис/

10.3 Информирано съгласие

За вземане, транспортиране, съхранение и изследване на венозна кръв

Аз, долуподписаният пациент с личен код…….

Декларирам своето съгласие да ми бъде взета венозна кръв по установения за това ред, която да бъде надлежно съхрнанена и изследвана за наличие на антитела срещу грип тип А, В/Хепатит А, В. Наясно съм с възможните реакции и рискове от процедурата. Уведомен/а съм, че взетата проба ще бъде етикетирана с код анонимно. Получените резултати могат да ми бъдат предоставени. Уведомен/а съм, че получените резултати ще бъдат използвани в хода на дисертационен труд като ще се запази конфеденциалността на пациентите. За провеждането на дисертационния труд зададох своите въпроси и получих изчерпателни отговори.

Дата …… Пациент……..

Гр…… /подпис/

10.4 Анкетна карта

Анкетна карта №

Възраст: _____ Пол: мъжки( ) женски ( ) транс хора ( ) Религия:_____ Местожителство: голям град( ) малък град ( ) по-малко населено място ( ) Област_____ Образование: висше( ) средно ( ) начално ( ) Професионална заетост: нает работещ ( ) неработещ ( ) самоосигуряващ се ( )

Моля, прочетете внимателно всяко едно твърдение и изберете най-коректния според Вас отговор и оградете буквата пред него.

1. HIV-инфекцията/ СПИН е заразно заболяване, което се причинява от:

a) Вирус

b) Бактерия

c) Гъба

2. HIV се предава чрез директен контакт на кръвта с телесни течности, съдържащи HIV като:

a) Кръв

b) Сперма и вагинален секрет

c) Кърма

d) Всички изброени

4. HIV не може да бъде предаден чрез изброените по-долу начини с изключение на:

a) Чрез прегръдка

b) Чрез използване на публична тоалетна чиния

c) Чрез храна

d) Чрез използване на общи ножчета за бръснене

5. Кои от изброените твърдения не са вярни за HIV/СПИН?

a) За HIV все още няма известно лекарство

b) HIV е разпространен навсякъде по света

c) HIV веднъж предаден се развива за месеци

d) HIV отслабва и разрушава Вашата имунна система

6. Коя е най-честата проява на белодробно заболяване при HIV+ пациенти?

a) Пневмония

b) Карцином

c) Бронхиектазии

d) Астма

7. Кой от изброените не е начин на предаване на HIV?

a) Сексуален акт

b) Убождане с игла

c) Ухапване от комар

d) Кръвопреливане

На следващите няколко въпроса моля посочете твърдението, отнасящо се за Вас:

8. Ваксинирани ли сте срещу Хепатит В?

a. ДА ( ), КОГА?.....

b. НЕ ( )

9. Ако отговорът на въпрос номер 8 е „ДА“ проследявали ли сте образуването на специфични антитела срещу хепатитния В вирус?

a. ДА ( ), КОГА?..... (месец/година)

b. НЕ ( )

10. Изследвали ли сте се за Хепатит?

a. ДА ( ), КОГА?.....(месец/година)

b. НЕ ( )

11. Боледувате ли често от настинки/грипоподобни състояния?

a. ДА ( )

b. НЕ ( )

12. Ваксинирали ли сте се някога срещу грип?

a. ДА ( )

b. НЕ ( )

13. Използвате ли лични предпазни средства при полов контакт?

a. ДА ,ВИНАГИ ( )

b. ДА, ПОНЯКОГА ( )

c. НЕ ( )

14. Практикували ли сте през изминалите 12 месеца секс с лица от същия пол?

a. ДА, РЕДОВНО ( )

b. ДА, ПОНЯКОГА ( )

c. НЕ ( )

15. Имали ли сте интравенозен контакт с чужд инструментариум (спринцовки, игли, убождания)?

a. ДА ( ), ПОСОЧЕТЕ КАКЪВ.....

b. НЕ ( )

10.5 Декларация за оригиналност

ПРАВИЛНИК ЗА ПРИДОБИВАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН "ДОКТОР" И НАУЧНА СТЕПЕН "ДОКТОР НА НАУКИТЕ" КЪМ МУ – СОФИЯ

ДЕКЛАРАЦИЯ ЗА ОРИГИНАЛНОСТ

Аз, долуподписаната д-р Елена Светлозарова Драгушева - Йорданова, докторант в област на висше образование: 7. Здравеопазване и спорт, Професионално направление: 7.1. Медицина, Научна специалност: 03.01.33 „Инфекциозни болести“ в Медицински Университет – гр. София, с научен ръководител (консултант) доц. д-р Нина Янчева-Петрова, дм, проф. д-р Георги Попов, дм

ДЕКЛАРИРАМ със собственоръчния си подпис, че съм автор на настоящата дисертация на тема „Поствакcинален имунен отговор при хора, живеещи с HIV, след приложение на ваксини срещу сезонен грип, SARS-CoV-2, HAV и HBV“.

Настоящата дисертация не е представяна за получаване на научна степен в друг научен институт или висше училище.

Дата…… Подпис:……..