

РЕЦЕНЗИЈА
НА ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА СО НАСЛОВ „КОРЕЛАЦИЈА ПОМЕЃУ
АКТИВНОСТА НА БОЛЕСТА, АВТОИМУНОСТА И БИОЛОШКИТЕ МАРКЕРИ
КАЈ ПАЦИЕНТИТЕ СО ХРОНИЧНА СПОНТАНА УРТИКАРИЈА”, ПРИЈАВЕНА НА
ФАКУЛТЕТ ЗА МЕДИЦИНСКИ НАУКИ,
УНИВЕРЗИТЕТ „ГОЦЕ ДЕЛЧЕВ” – ШТИП

Со Одлука бр. 0206-572/3, донесена на 21.9.2022 год., на 59. седница на Наставно-научниот совет на докторски студии на Кампус 3 на Факултет за медицински науки при Универзитет „Гоце Делчев” – Штип, формирана е Комисија за оценка и одбрана на докторската дисертација со наслов „КОРЕЛАЦИЈА ПОМЕЃУ АКТИВНОСТА НА БОЛЕСТА, АВТОИМУНОСТА И БИОЛОШКИТЕ МАРКЕРИ КАЈ ПАЦИЕНТИТЕ СО ХРОНИЧНА СПОНТАНА УРТИКАРИЈА”, пријавена и изработена од кандидатката д-р Весна Трајкова, во состав:

- проф. д-р **Андреј Петров**, претседател,
- проф. д-р **Невенка Величкова**, член и интересен ментор,
- проф. д-р **Љубица Павлова**, член и екстерен ментор,
- проф. д-р **Сефедин Биљали**, член,
- проф. д-р **Милка Здравковска**, член.

Комисијата во горенаведениот состав го разгледа доставениот материјал и го поднесува следниов

ИЗВЕШТАЈ

1. Анализа на трудот

Докторската дисертација која е пријавена и доставена од страна на кандидатката д-р Весна Трајкова претставува оригинален труд кој согласно со програмата на третиот циклус на студии на студиската програма Базични и клинички науки е напишана на 200 страници, А4 формат, со вкупно 59 табели, 63 слики и 111 литературни цитати. Содржината во трудот опфаќа 8 поглавја, организирани по следниот редослед: *Вовед, Мотив на истражувањето, Цел на истражувањето, Материјал и методи, Резултати и дискусија, Заклучок и Користена литература*. Во понатамошниот тек од овој извештај е даден краток осврт за секое поглавје од докторската дисертација.

Во *Воведниот дел* од трудот кандидатката д-р Весна Трајкова го објаснува основниот мотив за ова истражување, недвосмислено ги наметнува целите на истражувањето и ја објаснува општествената и научната оправданост за изработка на оваа тема. Докторандот д-р Трајкова елоквиентно ги евалуира и цитира досегашните истражувања и публикации поврзани со корелацијата помеѓу активност на болеста, автоимуноста и биолошките маркери кај пациентите со хронична спонтанна уртикарија (ХСУ). Освен на досегашниот литературен преглед поврзан со темата, д-р Трајкова основниот концепт на истражувањето го базира и на своето клиничко искуство и на медицина базирана на докази. Најнапред ја дефинира уртикаријата како IgE медирана тип I хиперсензитивна реакција посредувана од антитела и Т-клетки кои резултираат со активација на мастоцити, дермален едем (како последица на дилатацијата на крвните садови), го дефинира главниот медијатор одговорен за уртикаријата а тоа е хистаминот. Во овој дел ги дефинира и главните тригер фактори за појава на уртикаријата (лекови, храна, убој од инсект, инфекции) и ја класифицира истата според хроничноста, односно должината на траење на болеста. Детално ја објаснува ХСУ, нејзината етиологија, патофизиологија, епидемиологија, хистопатологија како и клиничка слика. Исто така, во овој дел д-р Трајкова детално ги објаснува термините биолошки маркери, како клинички објективни параметри кои имаат влијание или со кои може да се предвиди инциденцата или исходот на одредена болест, со

посебен осврт на нивните механизми на активација на ХСУ, кои се исклучително важни во идентификацијата на тежината на болеста и одговорот на терапијата. Знаејќи дека во 40% од случаите на ХСУ, автоимуноста се смета дека е инволвирана во нејзината патогенеза, д-р Трајкова детално ја објаснува истата и дава посебен осврт на тироидните антитела, како најчестите лабораториски наоди за ХСУ. Со самиот факт што биолошките маркери се посебно одговорни за активноста, односно тежината на болеста а критериумите за автоимуноста кај ХСУ сè уште се предмет на дебата, ја прави студијата (истражувањето) особено сеопфатна и интересна за стручната и научна јавност.

Докторандот во овој дел од докторатот дава детално објаснување на сите вклучени биолошки маркери кои ќе бидат обработени во докторската дисертација: *Leukocytes*, *Neutrophils*, *Lymphocytes*, *Monocytes*, *Eosinophils*, *Basophils*, *Platelets*, *Mean platelet volume*, нивото на тотални *IgE* антитела во серумот, антитела против тиреопероксидаза (*Anti-TPO*), нивото на антинуклеарни антитела (*ANA*), ревма фактор (*RF*) во серумот, нивото на C-реактивен протеин (*CRP*) во серумот, компонентите на комплементот (*C3*, *C4*), нивото на *D-Dimer* -во плазма и нивото на *Vit D* во крвта.

Исто така, д-р Трајкова детално ги објаснува:

- влијанието на возраста, полот и коморбидитетите врз тежината на болеста, одговорот на терапијата како и ремисијата кај пациенти со ХСУ, како и
- автологниот skin серум тест (ASST) како интрадермален тест за испитување на автоимуноста и детекција на циркулирачките автоантитела кај ХСУ. Посебно се осврнува на неговата сензитивност и специфичност. На тој начин, кандидатката индиректно ги најавува и целите на трудот.

Во делот *Цели на студијата*, д-р Весна Трајкова ги дефинира сите детали и потцели во прилог на самата докторска дисертација. Студијата ја базира на сеопфатна и детална корелација помеѓу:

- биолошките маркери кај пациентите со ХСУ и контролната група на здрави испитаници;
- разликите кај пациентите со ХСУ и контролната група на здрави испитаници во однос на следните клинички маркери: возраст, пол, лична историја за атопија, фамилијарна историја за атопија, лична историја за автоимуна болест, фамилијарна историја за автоимуна болест, лична историја за астма, фамилијарна историја за астма, лична историја за алериски ринитис, фамилијарна историја за алергиски ринитис, придружни неавтоимуни болести, редовна (друга) терапија;
- клиничките и биолошките маркери кај пациентите со ХСУ;
- клиничките и биолошките маркери и нивна асоцијација со активноста на болеста;
- клиничките и биолошките маркери и нивна асоцијација со резистенцијата на H1-антихистаминиците;
- клиничките и биолошките маркери и нивна асоцијација со автоимуноста;
- клиничките и биолошките маркери и нивна асоцијација со автологниот skin серум тест (ASST) кај пациентите со ХСУ;
- траењето на болеста кај пациентите со ХСУ со следните клинички маркери: возраст, пол, траење на болеста (месеци), дермографизам, ангиоедема, лична историја за атопија, фамилијарна историја за атопија, лична историја за автоимуна болест, фамилијарна историја за автоимуна болест, лична историја за астма, фамилијарна историја за астма, лична историја за алергиски ринитис, фамилијарна историја за алергиски ринитис, придружни неавтоимуни болести, редовна (друга) терапија;

Во делот *Материјал и методи*, д-р Трајкова го објаснува дизајнот на студијата. Се работи за студија која има проспективен карактер во која се вклучени 230 пациенти со ХСУ, како и контролна група од 130 здрави испитаници. Пациентите со ХСУ како и контролната група од здрави испитаници се селектирани во амбулантата за дерматологија во ГОБ „8ми Септември“ Скопје. Она што е посебно важно како и за секоја друга

студија која вклучува хумана популација, е дека сите испитаници вклучени во студијата претходно добиваат формулар за информираност на студијата, во која им е објаснета постапката, целите на студијата како и нивниот придонес во истата. Сите доброволно потпишаа Изјава во која се согласуваат да учествуваат во студијата. При тоа во студијата е почитуван Законот за заштита на личните податоци како и Правилникот на Комитетот за етички прашања на Факултетот за медицински науки при УГД во Штип. Во овој дел детално е објаснет протоколот на работа кој предвидува селекција на пациенти и собирање на клинички податоци. Кај пациентите со ХСУ се забележани текот на болеста, историјата на болеста, вклучувајќи ја и личната анамнеза (возраст, пол), како и историја на лична и/или фамилијарна атопија (астма, атописки дерматит или алергичен ринит), автоимуните болести доколку ги имаат, како и претходните и тековните терапии за ХСУ. Користена е стандардизирана алатка за мерење на активноста на болеста Weekly Urticaria Activity Score (UAS7), нотирани се терапискиот одговор на антихистаминици, времетраењето на болеста, рекурентни епизоди со ХСУ кои се дефинирани како повторна појава на симптоми по најмалку 6 месеци од спонтаната ремисија. Во делот селекција на пациенти, јасно се прецизираат:

- инклузионите критериуми кои вклучуваат пациенти постари од 18 години и со поставена дијагноза ХСУ потврдена од дерматолог според меѓународните протоколи (*International Guideline 2013*), што значи вклучени се пациенти со активна ХСУ,
- ексклузионите критериуми (пациенти со хронична индукубилна уртикарија или брадикардин медитирана ангиоедема кои не се вклучени во студијата).

Во поглавјето *Резултати* д-р Весна Трајкова систематски ги презентира резултатите од истражувањето сумирајќи ги најпрво според поставените работни хипотези и однапред утврдени цели на трудот.

1. Меѓу пациентите со автоимуна болест најзастапени се: *Hashimoto Tireoiditis* (28.7%), *Vitiligo* (8.7%), *Arthritis Rheumatica* (6.09%), *Morbus Crohn* (3.48%), *Hashimoto Tireoiditis + Vitiligo* (4.35%). Пациентите со ХСУ за разлика од здравите испитаници имаат позитивна фамилијарна историја за атопија, фамилијарна историја за автоимуна болест, лична и фамилијарна историја за астма, лична и фамилијарна историја за алергиски ринитис ($p < 0.0001$). Во групата со ХСУ, 120 (52.17%) пациенти имаат придружни хронични неавтоимуни болести, а 29.13 % имале назначено друга терапија.
2. Пациентите со ХСУ имаат сигнификантно повисоки вредности на *D-dimeri*, споредено со здравите испитаници ($p < 0.0001$), како и зголемен број на леукоцити ($p = 0.000004$), неутрофили ($p = 0.000009$), тромбоцити ($p = 0.00033$), повисоки вредности на CRP ($p < 0.0001$), *Anti TPO* ($p < 0.0001$), RF ($p = 0.000001$), ANA (28.7% vs 0%, $p < 0.0001$), *IgE* ($p < 0.0001$) и C4 ($p < 0.0001$), но намален број на моноцити ($p < 0.0001$) и базофили (59.13% vs 0%), витамин D ($p < 0.0001$) и C3 ($p = 0.0039$), а статистички незначајни различни вредности на еозинофили ($p = 0.71$).
3. Во однос на клиничките маркери асоцирани со стандардизираната алатка за мерење на активноста на болеста, UAS7 (*Weekly Urticaria Activity Score*), кај пациентите со тешка клиничка слика почесто беа застапени женски пациенти ($p = 0.0034$) кај кои е дијагностициран ангиоедем ($p = 0.026$), и астма ($p = 0.0017$) со статистички сигнификатна разлика помеѓу пациентите со тешка и средно тешка форма на болеста.
4. Во однос на биолошките биомаркери, асоцирани со стандардизираната алатка за мерење на активноста на болеста, UAS7 (*Weekly Urticaria Activity Score*) пациентите со тешка клиничка слика на ХСУ имаат сигнификантно повисоки вредности на *D-dimeri* споредено со пациентите со средно тешка клиничка слика, лесна клиничка слика ($p < 0.0001$). Зголемен број на тромбоцити е потврдено кај пациентите со тешка клиничка слика на болеста споредено со пациентите со лесна форма на болеста ($p = 0.026$). Пациентите со тешка клиничка слика имаат сигнификантно повисоки

- вредности на *CRP* од пациентите од останатите групи ($p < 0.0001$). Постои статистички значајна разлика во вредностите на *Anti TPO* меѓу пациентите со тешка и средно тешка клиничка слика ($p = 0.024$). Вредностите на витамин D ($p = 0.76$) како и на C3 и C4 комплементот ($p = 0.11$ и $p = 0.22$, соодветно) не покажаа статистички значајни разлики со степенот на активност на ХСУ, односно тежината на клиничката слика.
5. Во однос на испитуваниот одговор на H1- антихистаминици кај пациенти со ХСУ терапискиот одговор на H1-антихистаминици не беше сигнификантно асоциран со појавата на дермографизам ($p = 0.73$), ангиоедем ($p = 0.55$) и периоди на рекурентни епизоди ($p = 0.65$). Кај пациентите со тераписки одговор на H1-антихистаминици и пациентите без тераписки одговор на H1-антихистаминици бројот на еозинофили беа на граница на сигнификантност ($p = 0.051$), *CRP* имаше несигнификантно повисоки вредности (median=32 mg/l vs 21 mg/l, $p = 0.14$), исто како и *Anti TPO* (median=45 U/ml, $p = 0.53$). Пациентите со тераписки одговор на H1-антихистаминици и без тераписки одговор на H1-антихистаминици не се разликуваа сигнификантно во однос на вредностите на *IgE* (median=77 IU/ml и 75 IU/ml, соодветно; $p = 0.63$), *RF* (median=5 IU/ml; $p = 0.637$), Витамин D (median=73 nmol/l и 75 nmol/l, соодветно; $p = 0.996$), C3 комплементот (median=0.9 g/l и 1.3 g/l, соодветно; $p = 0.38$) и C4 комплементот (median=0.7 g/l; $p = 0.55$). Присуството на позитивен автоимун статус кај пациентите со ХСУ не беше сигнификантно асоциран со терапискиот одговор на H1- антихистаминици ($p = 0.94$).
 6. Позитивен автоимун статус е потврден кај 145 (40.28%) пациенти со ХСУ и кај нив многу почесто е дијагностицирана појавата на ангиоедем во споредба со пациентите со негативен автоимун статус (75.17% vs 61.18%). Кај пациентите со позитивен автоимун статус сигнификантна е појавата на одредено автоимуно заболување (75.17% vs 10.59%; $p < 0.0001$) како и лична историја за астма (61.38% vs 44.71%; $p = 0.014$). Позитивен ASST тест е детектиран кај 86.9% од пациентите со ХСУ и тоа многу повеќе кај пациентите со позитивен автоимун статус ($p < 0.0001$).
 7. Статистичката обработка на резултатите за биолошките маркери кај пациентите со ХСУ во однос на автоимуниот статус покажува дека пациентите со позитивен автоимун статус, во споредба со пациентите со негативен автоимун статус имаат покачени серумски нивоа на D-dimeri (84.14% vs 69.41%; $p = 0.0085$), зголемен број на тромбоцити (median 643 103/nL vs 84 103/nL; $p < 0.00010$), како и покачени вредности на *CRP*, но без статистичка потврдена сигнификантност меѓу нив (median 32 mg/l vs 23 mg/l; $p = 0.083$). Пациентите со позитивен автоимун статус имаа помал број на моноцити од пациентите со негативен автоимун статус ($p < 0.0001$), како и пониски вредности на *IgE* ($p < 0.0001$).
 8. Во однос на клиничките маркери кај ХСУ асоцирани со ASST, пациентите со позитивен ASST тест во споредба со пациентите со негативен ASST тест имаат позитивна лична и фамилијарна историја за автоимуна болест ($p < 0.0001$ и $p = 0.0003$, соодветно); како и астма (60.71% и 46.67%; $p = 0.036$); Позитивен автоимун статус беше регистриран многу повеќе во групата на пациентите со позитивен ASST тест во споредба со пациентите со негативен ASST тест (90% vs 21.11%; $p < 0.0001$).
 9. Пациентите со позитивен ASST тест имаат сигнификантно повисоки вредности на *D-dimeri*, споредено со пациентите со негативен тест ($p = 0.048$). Бројот на тромбоцити е повисок кај 81.43% од пациентите со позитивен и 15.56% од пациенти со негативен ASST тест. *CRP* имаше повисоки вредности кај пациентите со позитивен ASST тест споредено со пациентите со негативен тест, но без статистичка потврдена сигнификантност меѓу нив (median 33 mg/l vs 22.5 mg/l; $p = 0.1$). Пациентите со позитивен ASST тест имаа сигнификантно пониски вредности на *IgE* од пациентите со негативен тест ($p < 0.0001$).

10. Резултатите од истражувањето покажуваат дека полот на пациентите со ХСУ нема влијание на времетраењето на болеста ($p=0.59$), Помеѓу возраста и должината на траење на болеста се потврди позитивна статистички сигнификантна корелација ($r=0.322$ $p<0.0001$). Овој резултат сугерира на заклучокот дека постарите пациенти со ХСУ имаат подолго времетраење на болеста, и обратно. Траењето на болеста е подолго кај пациентите со дермографизам наспроти оние без дермографизам ($p=0.022$), и кај пациентите со ангиоедем наспроти оние без ангиоедем ($p=0.000012$). Исто така, неавтоимуните коморбидитети сигнификантно ја продолжуваат должината на траењето на ХСУ ($p=0.000197$), а должината на траење на ХСУ е продолжена и кај пациентите кои примаат редовно и друга терапија ($p<0.0001$).

Во поглавјето *Дискусија*, кое се надоврзува на резултатите во докторската дисертација, кандидатката симплифицирано и во континуитет ги компарира добиените вредности и заклучоци со сознанијата од литературните истражувања споредувајќи ги детално.

Во последното поглавје *Заклучоци* детално се презентирани и сумирани сите елементи на истражувањето, согласно со поставените и детерминирани цели и претходно нотирани резултати од студијата.

На крајот, следуваат библиографските податоци, вкупно 111 по број, во поглавјето *Литература*.

2. Научен придонес

Врз база на статистички обработените и прикажани резултати од истражувањето во оваа докторска дисертација, кандидатката д-р Весна Трајкова ги дефинира следниве препораки кои се следуваат т.е .се резултат на претходно споменатите заклучоци:

- воведување на задолжителен скрининг во однос на мерење на одредени биолошки маркери кај пациентите со ХСУ (*Leukocytes, Neutophils, Lymphocytes, Monocytes, Eosinophils, Basophils, Platelets, Mean platelet volume, CRP, IgE* компонентите на комплементот *C3* и *C4* и *D-dimeri*), како и класификација на ХСУ според активноста на болеста и предвидување на времетраењето на болеста и текот на понатамошната терапија.
- задолжително класифицирање на пациентите со ХСУ според нивниот автоимун статус (потврдено присуство на автоимуна болест и/или присуство на позитивен наод на барем еден од следните биомаркери: *Anti-TPO, ANA* и *RF* со цел откривање и лекување на други автоимуни болести, можност за предикција на траењето на ХСУ и како и за понатамошен терапевтски пристап.
- задолжително воведување на автологен скин серум тест (ASST тест), кој дополнително ќе помогне во потврдување на автоимуниот статус кај пациентите со ХСУ. По секој позитивен ASST тест да се воведат задолжително започнување на автохемотерапија, која го модулира имуниот одговор на автологните антигени коишто се вклучени во ослободувањето на проинфламаторните клетки од мастоцитите и базофилите.

Докторската дисертација е работена според Правилникот на трет циклус на студии и во неа постои конзистентност на деловите во рамките на целината. Добиените резултати статистички се обработени и презентирани на ефективен, концизен и разбирлив начин. Заклучоците се конкретни и самите по себе можат да бидат мотив за понатамошни истражувања и претклинички и клинички студии.

3. Исполнетост на законските услови за одбрана на докторатот

Кандидатката пред одбраната на докторската дисертација ги објавила следните рецензирани научни трудови:

Trajkova, Vesna and Velickova, Nevenka and Breshkovska, Hristina (2022) *ASST and autoimmunity in patients with chronic spontaneous urticaria*. Medicus, International Journal of Medical Sciences of the Association of the Albanian Doctors from Macedonia, 27 (1). pp. 32-38. ISSN 1409-6366 <https://eprints.ugd.edu.mk/29719/>

Trajkova, Vesna and Velickova, Nevenka and Breshkovska, Hristina (2021) *Improvement of Chronic Spontaneous Urticaria with Levothyroxine and Autohemotherapy (A case report)*. *Medicus*, 26 (2). pp. 257-260. ISSN 1409-6366

<https://eprints.ugd.edu.mk/28535/>

Trajkova, V., & Velickova, N. (2022). *Association of autoimmune status with asst, autoimmune and atopic diseases in csu patients*. *MEDIS – International Journal of Medical Sciences and Research*, 1(3), 55–59. <https://doi.org/10.35120/medisij010355t>

Trajkova, V., Velickova, N., Dimitrovska, I. Evaluation of autoimmune status in patients with chronic urticaria, VII Конгрес на дерматолозите со меѓународно учество, 28.09-02.09. 2022

ЗАКЛУЧОК И ПРЕДЛОГ

Комисијата за оценка и одбрана детално ја разгледа докторската дисертација со наслов „Корелација помеѓу активноста на болеста, автоимуноста и биолошките маркери кај пациентите со хронична спонтана уртикарија“ и донесе заклучок дека истата претставува оригинален, самостоен, прецизно дефиниран и јасно оформен научен труд со систематски разработена проблематика и оригинални научни истражувања и резултати. Докторската дисертација врз основа на содржината, обемот и постигнатото ниво на квалитет на научна работа ги задоволува и исполнува условите потребни за изработка на докторска дисертација. Врз основа на тоа, Комисијата има чест да му предложи на **Наставно-научниот совет на докторски студии на Кампус 3 да ја прифати позитивната рецензија на докторската дисертација со наслов „Корелација помеѓу активноста на болеста, автоимуноста и биолошките маркери кај пациентите со хронична спонтана уртикарија“, пријавена и изработена од кандидатот д-р Весна Трајкова и да и одобри јавна одбрана на истата.**

РЕЦЕНЗЕНТСКА КОМИСИЈА

Проф. д-р Андреј Петров,

Факултет за медицински науки,
Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип, **претседател, с.р.**

Проф. д-р Невенка Величкова,

Факултет за медицински науки,
Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип, **член и интерен ментор, с.р.**

Проф. д-р Љубица Павлова,

Медицински факултет,
Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ – Скопје, **член и екстерен ментор, с.р.**

Проф. д-р Сефедин Биљали,

Факултет за медицински науки,
Универзитет во Тетово, **член, с.р.**

Проф. д-р Милка Здравковска,

Факултет за медицински науки,
Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип, **член, с.р.**