

**УНИВЕРЗИТЕТ „ГОЦЕ ДЕЛЧЕВ“ – ШТИП  
ФАКУЛТЕТ ЗА МЕДИЦИНСКИ НАУКИ**

**КОРЕЛАЦИЈА ПОМЕЃУ АКТИВНОСТА НА БОЛЕСТА, АВТОИМУНОСТА И  
БИОЛОШКИТЕ МАРКЕРИ КАЈ ПАЦИЕНТИТЕ СО ХРОНИЧНА СПОНТАНА  
УРТИКАРИЈА  
-докторска дисертација-**

**Ментор:**

**Проф. д-р Невенка Величкова**

**Кандидат:**

**д-р Весна Трајкова**

**Број на индекс:31156**

**Штип, ноември 2022**

Комисија за оценка и одбрана

Претседател: Проф. д-р Андреј Петров

Факултет за медицински науки, Универзитет “Гоце Делчев” – Штип

Член: Проф. д-р Невенка Величкова

Факултет за медицински науки, Универзитет “Гоце Делчев” – Штип

Член: Проф. д-р Љубица Павлова

Медицински факултет, Универзитет “Св.Кирил и Методиј” – Скопје

Член: : Проф. д-р Сефедин Биљали

Факултет за Медицински Науки – Универзитет во Тетово

Член: Проф. д-р Милка Здравковска

Факултет за медицински науки, Универзитет “Гоце Делчев” – Штип

За докторска дисертација:

Интерен ментор: Проф. д-р Невенка Величкова

Факултет за медицински науки, Универзитет “Гоце Делчев” – Штип

Екстерен ментор: Проф. д-р Љубица Павлова

Медицински факултет, Универзитет “Св.Кирил и Методиј” – Скопје

Научно поле: Дерматовенерологија

Научна област: Медицински науки

Датум на одбрана: Ноември, 2022

*Посветено на оние што ми помогнаа да станам она што сум: На луѓето кои ме воспитаа- моите родители, на мајка ми за нејзината мудрост, на татко ми најголемиот поттик и мотив сето ова да стане реалност.*

*Посветено на брат ми за бескрајната инспирација.*

*Посветено на моите прекрасни деца Мартин и Љубица и мојот сопруг Петар, кои претставуваат смислата на моето постоење.*

## Благодарност

Благодарност до сите кои допринесоа лично и професионално за изработка на оваа докторска дисертација: на колегите, соработниците, пријателите.

Заради тоа што извонредно ме насочуваше, особено и се заблагодарувам на мојата менторка, Проф. д-р Невенка Величкова за безрезервната поддршка и помош, за конструктивните сугестии и совети и за бескрајната посветеност која што израсна во пријателство.

На членовите од комисијата им се заблагодарувам за укажаната доверба, коректноста и професионалниот однос, како и за значајните коментари, сугестии и совети при изработката на оваа докторска дисертација.

## Рецензирани и објавени 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., and 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 Vesna, Velickova Nevenka, Dimitrovska Irena (2022) *Evaluation of autoimmune status in patients with chronic spontaneous urticaria*. In: VII Congres of dermatovenerologists of Macedonia with international participation, September 28-October 2 2022, Ohrid, North Macedonia. <http://dermatology.mk/index-eng.html>

## Содржина

1. Вовед .....	1
1.1. Дефиниција .....	1
1.2. Класификација на уртикаријата .....	1
1.3. Хроничната спонтана уртикарија (ХСУ) .....	2
1.3.1. Терминологија .....	2
1.3.2. Епидемиологија .....	3
1.3.3. Клиничка слика .....	3
1.3.3.1. Уртикарија .....	3
1.3.3.2. Ангиоедема .....	6
1.3.3.3. Системски симптоми .....	8
1.3.4. Болести асоцирани со ХСУ .....	8
1.3.5. Дијагноза .....	9
1.3.6. Патогенеза .....	11
1.3.7. Диференцијална дијагноза .....	14
1.3.8. Терапија .....	15
1.3.8.1. H1- антихистаминици .....	16
1.3.8.2. Дополнителна терапија .....	17
1.3.8.3. Omalizumab .....	18
1.3.8.4. Cyclosporine .....	18
1.4. Биолошки маркери или биомаркери .....	19
1.4.1. Значајни биомаркери од комплетната крвна слика кај пациентите со ХСУ .....	20
1.4.2. Имуноглобулини (антитела) .....	21
1.4.3. С- реактивен протеин (CRP) .....	25
1.4.4. Компонентите на комплементот (C3, C4) .....	26
1.4.5. D-Dimer .....	27
1.4.6. Витамин D .....	28
2. Мотив на студијата .....	29
3. Цели на студијата .....	30
4. Материјал и метод .....	31
4.1. Дизајн на студијата .....	31
4.2. Протокол на работа .....	31
4.2.1. Селекција на пациенти .....	31
4.2.2. Собирање и обработка на клинички податоци .....	32

4.2.2.1. Стандардизирана алатка за мерење на активноста на болеста кај пациентите со ХСУ .....	32
4.2.2.2. Тераписки одговор на Н1-антихистаминици .....	33
4.2.2.3. Автоимуност .....	34
4.2.2.4. Автологен скин серум тест (ASST) .....	34
4.2.3. Собирање и обработка на биолошките маркери .....	36
4.3. Обработка на резултати.....	40
4.4. Статистичка обработка на резултати.....	40
5. Резултати .....	41
5.1. Разлики помеѓу клиничките и биолошките маркери кај пациентите со ХСУ и контролната група на здрави испитаници .....	41
5.2. Корелација помеѓу клиничките и биолошките маркери и нивна асоцијација со активноста на болеста .....	61
5.3. Корелација помеѓу клиничките и биолошките маркери и нивна асоцијација со резистенција на Н1-антихистаминици.....	92
5.4. Корелација помеѓу клиничките и биолошките маркери и нивна асоцијација со автоимуноста .....	107
5.5. Корелација помеѓу клиничките и биолошките маркери и нивна асоцијација со автологниот скин серум тест (ASST).....	127
5.6. Корелација помеѓу траењето на болеста со клиничките маркери, придружните неавтоимуни болести и редовната-друга терапија .....	146
5.7. Разлики помеѓу биолошките маркери во групата на ХСУ кај пациентите кои прележале COVID-19 и пациентите кои не прележале COVID-19.....	153
6. Дискусија .....	159
6.1. Разлики помеѓу клиничките и биолошките маркери кај пациентите со ХСУ и контролната група на здрави испитаници .....	159
6.2. Корелација помеѓу клиничките и биолошките маркери и нивна асоцијација со активноста на болеста .....	162
6.3. Корелација помеѓу клиничките и биолошките маркери и нивна асоцијација со резистенцијата на Н1- антихистаминиците .....	165
6.4. Корелација помеѓу клиничките и биолошките маркери и нивна асоцијација со автоимуноста .....	166
6.5. Корелација помеѓу клиничките и биолошките маркери и нивна асоцијација автологниот скин серум тест (ASST).....	169
6.6. Корелација помеѓу траењето на болеста со клиничките маркери, придружните неавтоимуни болести и редовната- друга терапија .....	170
6.7. Разлики помеѓу биолошките маркери во групата на ХСУ кај пациентите кои прележале COVID-19 и пациентите кои не прележале COVID-19.....	172
7. Заклучоци .....	173
8. Прилози .....	178
9. Користена литература .....	181

# КОРЕЛАЦИЈА ПОМЕЃУ АКТИВНОСТА НА БОЛЕСТА, АВТОИМУНОСТА И БИОЛОШКИТЕ МАРКЕРИ КАЈ ПАЦИЕНТИТЕ СО ХРОНИЧНА СПОНТАНА УРТИКАРИЈА

## Краток извадок

Хроничната спонтана уртикарија (ХСУ) претставува тип 1 алергиска реакција која трае повеќе од 6 недели. Истата, директно е поврзана со дегранулација на мастоцитите кои ја активираат болеста и доведуваат до појава на уртики и ангиоедеми. **Целта** на оваа студија е да се направи корелација помеѓу: активноста на болеста, автоимуноста и биолошките маркери кај пациентите со хронична спонтана уртикарија, како и нивна асоцијација со резултатите од автологниот скин серум тест (ASST) и резистенцијата на H1- антихистамините. **Материјал и метод:** Се работи за проспективна студија, која е реализирана во период од ноември 2020 до јуни 2022 година во дерматолошката амбуланта при ГОБ „8ми Септември“ – Скопје. Во неа се вклучени 230 пациенти со ХСУ и 130 здрави испитаници кои ја претставуваат контролната група. Клиничките маркери се евалуирани преку: стандардизираната алатка за мерење на активноста на болеста *Weekly Urticaria Activity Score (UAS7)*, терапискиот одговор на H1-антихистаминици, автоимуниот статус на пациентите, и изработка на ASST тест. Направена е корелација помеѓу следните биомаркери: *Leukocytes, Neutophils, Lymphocytes, Monocytes, Eosinophils, Basophils, Platelets, Mean platelet volume, IgE, Anti-TPO, ANA, RF, CRP C3, C4, D-Dimer*, Витамин D. **Резултати:** Пациентите со ХСУ имаа сигнификантно повисоки вредности на *D-dimeri* ( $p < 0.0001$ ), *CRP* ( $p < 0.0001$ ), *IgE* ( $p < 0.0001$ ) од контролната група, и пониски вредности на базофилни гранулоцити (59.13% vs 0%). Кај пациентите со тешка клиничка слика беше присутен ангиоедем ( $p = 0.026$ ) и беа регистрирани повисоки вредности на *D-dimeri* споредено со пациентите со средно тешка клиничка слика и лесна клиничка слика ( $p < 0.0001$ ). Пациентите со позитивен автоимун статус (почесто од пациентите без автоимун статус) имаа позитивен ASST тест ( $p < 0.000$ ), пониски вредности на *IgE* ( $p < 0.0001$ ), *D-dimeri* ( $p = 0.048$ ). Во однос на испитуваниот одговор на H1- антихистаминици кај пациентите со ХСУ терапискиот одговор на H1-антихистаминици не беше сигнификантно асоциран со појавата на дермографизам ( $p = 0.73$ ) и ангиоедем ( $p = 0.55$ ). Пациентите со



позитивен *ASST* тест имаа сигнификантно повисоки вредности на *D-dimeri* ( $p=0.048$ ) и сигнификантно пониски вредности на *IgE* ( $p=0.048$ ) споредено со пациентите со негативен тест ( $p<0.0001$ ) **Заклучок:** Во серумот на пациентите со ХСУ, регистрирани се енормно повисоки вредности на *IgE*, *D-dimer*, *CRP* во споредба со контролната група, воедно, вредностите на *IgE*, *D-dimer*, *CRP* како и нивото на останатите биомаркери корелираат со активноста на болеста, одговорот на H1-антихистаминците и автоимуниот статус на пациентите со ХСУ.

**Клучни зборови:** Хронична спонтана уртикарија, автоимуност, автологен скин серум тест (*ASST*), H1-антихистаминци, автоимуни болести, атописки болести.

# CORRELATIONS BETWEEN DISEASE ACTIVITY, AUTOIMMUNITY AND BIOLOGICAL MARKERS IN PATIENTS WITH CHRONIC SPONTANEOUS URTICARIA

## Abstract

Chronic spontaneous urticaria (CSU) is type one allergic reaction, which lasts more than 6 weeks, and is directly connected to the process of degranulation of the mast cells that activate the disease and lead to the appearance of hives (urticaria) and angioedema. The **aim** of this study is to investigate the correlation between: disease activity, autoimmunity and biological markers in patients with chronic spontaneous urticaria, as well as their association with the results of the autologous skin serum test (ASST) and resistance to H1-antihistamines. **Material and method:** This is a prospective study, carried out in the period from November 2020 to June 2022 in the Department of Dermatology at CGH "8mi Septemvri" – Skopje. It includes 230 patients with CSU and 130 healthy subjects representing the control group. Clinical markers were evaluated through: the standardized tool for measuring disease activity Weekly Urticaria Activity Score (UAS7), the therapeutic response to H1-antihistamines, the autoimmune status of patients, and performing ASST test. A correlation between the following biomarkers was identified: *Leukocytes, Neutrophils, Lymphocytes, Monocytes, Eosinophils, Basophils, Platelets, Mean platelet volume, IgE, Anti-TPO, Ana, RF, CRP, C3, C4, D-Dimer, Vitamin D*. **Results:** CSU patients had significantly higher *D-dimer* ( $r < 0.0001$ ), *CRP* ( $r < 0.0001$ ), *IgE* ( $r < 0.0001$ ) levels compared to the control group, and lower basophilic granulocytes (59.13% vs 0%) levels. Angioedema was found present in patients with a more severe clinical picture ( $r = 0.026$ ) along with higher levels of *D-dimer* in comparison to patients with a moderate or mild clinical presentation ( $r < 0.0001$ ). The patients with a positive autoimmune status (to a greater extent than the patients without such a status) showed a positive ASST test ( $r < 0.000$ ), lower *IgE* ( $r < 0.0001$ ) and *D-dimer* levels ( $r = 0.048$ ). In regards to the response to H1-antihistamines studied in patients with CSU, the therapeutic response to H1-antihistamines was not significantly associated with the occurrence of dermographism ( $p = 0.73$ ) and angioedema ( $p = 0.55$ ). Patients with a positive ASST test presented with a significantly higher *D-dimer* levels ( $r = 0.048$ ) and significantly lower *IgE* levels

( $r=0.048$ ) when compared to patients with a negative *ASST* test ( $r<0.0001$ ).

**Conclusion:** Enormously higher *IgE*, *D-dimer* and *CRP* levels were registered in the serum of patients with CSU, as compared to the control group. Simultaneously the levels of *IgE*, *D-dimer* and *CRP* as well as the levels of the other biomarkers studied correlate with the activity of the disease, the H1-antihistamines response, and the autoimmune status of patients with CSU.

**Keywords:** *Chronic spontaneous urticaria, autoimmunity, autologous skin serum test (ASST), H1-antihistamines, autoimmune diseases, atopic diseases.*

## 1. Вовед

### 1.1. Дефиниција

**Уртикаријата** претставува *IgE* медирана тип 1 хиперсензитивна реакција посредувана од антитела и Т-клетки кои резултираат со активација на мастоцити, инактивирање на хистамин и појава на дермален едем [1]. Типична ефлоресценција за уртикаријата е уртиката и истата во 40% од случаите е проследена со ангиоедема [2]. Уртиката претставува интензивно пруритична еритемна плака која што перзистира од неколку минути до 24 часа [3]. Ангиоедемот претставува отекување на ткивото на долните слоеви на дермисот или мукозните мембрани (на устата, носот, очните капаци, трахеата, белите дробови, stomакот и гастроинтестиналниот тракт) и се повлекува за 72 часа [3]. Тригер фактори за појава на уртикаријата можат да бидат лекови, храна, увод од инсект, инфекции, но не секогаш може да се најде причината за појава на уртикаријата [1,3].

### 1.2. Класификација на уртикаријата

Уртикаријата се класифицира според хроничноста, односно должината на траење на болеста:

- **Акутна уртикарија:** дневни појави на уртики, кои траат помалку од 6 недели,
- **Хронична уртикарија:** рекурентна состојба со појава на дневни епизоди на уртики, кои траат 6 или повеќе недели.

Според идентификацијата на причината, односно тригерот хроничната уртикарија се дели на:

- **Хронична индуктибилна уртикарија:** појава на уртики и ангиоедеми, кои се појавуваат при докажан и познат стимул и тригер, секогаш кога пациентот е изложен на контакт со истиот,
- **Хроничната спонтана уртикарија:** спонтана појава на уртики и/или ангиоедеми кои се појавуваат секој ден (или скоро секој ден), без позната специфична причина или тригер [4].

### **1.3. Хроничната спонтана уртикарија (ХСУ)**

ХСУ претставува бенигна состојба која што е директно поврзана со дегранулацијата на мастоцитите при што се ослободуваат голем број на клеточни медијатори кои ја активираат болеста (како што се хистамин, триптаза, химаза и протеаза, простагландин, леукотриени, тромбоцит активирачки фактор) [4]. Овие медијатори доведуваат до вазодилатација, зголемена васкуларна пропустливост, стимулација на сензорните нерви кои иницираат појава на уртики и ангиоедеми [3,4].

#### **1.3.1. Терминологија**

Поимот ХСУ се однесува на пациенти со повторувачка уртикарија проследена со ангиоедема или без ангиоедема во тек на 6 или повеќе недели. Во Интернационалките упатства од 2017 година (*2017 international guideline*) изолираната идиопатска ангиоедема без уртикарија е вклучена во дефиницијата на ХСУ, а останатите болести кои што вклучуваат ангиоедема (особено оние кои што се посредувани од брадикинин) се исклучени од дефиницијата [5].

Приближно половина од пациентите со ХСУ се со преобладаен фенотип на уртикарија, кај 40% од пациентите се забележува клиничка слика на уртикарија и ангиоедема, а присуство на ангиоедема без останати уртикариелни промени се среќава кај 10% од пациентите [5].

Поимот „спонтана“ е вклучен во дефиницијата на ХСУ со цел да ја разграничи истата од различни форми на уртикарија кои што се предизвикани од физички стимуланти (топлина, студ, притисок врз кожата, физичка активност, вода, вибрации и сончева светлина), односно од индукутивна уртикарија. Поимот „спонтана“ е вклучен во дефиницијата на ХСУ со цел да ја разграничи од општиот поим „хронична уртикарија“ [5].

ХСУ не е тригерирана од познати фактори и терминот „спонтана“ од својата дефиниција ги исклучува сите синдроми на физичка и индукутивна уртикарија. Некои студии ја одвојуваат ХСУ од останатите видови на хронични уртикарии според позитивниот автологен скин серум тест и лабораториските наоди кои индицираат автоимун процес (АССТ) [5, 13].

### **1.3.2. Епидемиологија**

Преваленацата на ХСУ на светско ниво изнесува 0,5 - 1% [6]. Истата може да се дијагностицира на различна возраст, кај двата пола, но, многу почесто се дијагностицира кај женска популација во периодот од третата до петата деценија од животот.

### **1.3.3. Клиничка слика**

#### **1.3.3.1. Уртикарија**

Уртикариелните ефлоресценции имаат три типични клинички карактеристики [5]:

- Област со централен оток со различна големина, најчесто окружени со еритем (слика 1,2,3,4,5),
- Чувство на јадеж (прурптус),
- Време за кое што уртикариелната промена се повлекува (најчесто 30 минути до 24 часа) при што зафатената кожа се враќа во нормална состојба без присуство на ехимози.

Формата на уртикариелните ефлоресценции може да биде кружна, ануларна или серпингиозна и да се појават на секој дел од телото, меѓутоа, најчесто се локализирани на местата на допир и притисок од облека или прегибни регии (на пример аксиле) [5].

Чувството на јадеж (пруритус) кај пациентите со ХСУ може да варира од лесен јадеж, до јадеж кој што е интензивен и ги нарушува секојдневните работни или училишни обврски, како и сонот (од причини што јадежот најчесто се јавува во ноќните часови) [5].

Доколку времетраењето на уртиките надминува 24 часа или доколку промените се болни или после нивното повлекување оставаат хематоми, укажуваат на васкулнитичен процес [5].



Слика 1. Уртикариелни промени кај пациентите со ХСУ

Figure 1. Urticarial rash in patients with Chronic spontaneous urticaria (CSU)



Слика 2. Уртикариелни промени кај пациентите со ХСУ

Figure 2. Urticarial rash in patients with Chronic spontaneous urticaria (CSU)



Слика 3. Уртикариелни промени кај пациентите со ХСУ

Figure 3. Urticarial rash in patients with Chronic spontaneous urticaria (CSU)



Слика 4. Уртикариелни промени кај пациентите со ХСУ

Figure 4. Urticarial rash in patients with Chronic spontaneous urticaria (CSU)





Слика 5. Уртикариелни промени кај пациентите со ХСУ

Figure 5. Urticarial rash in patients with Chronic spontaneous urticaria (CSU)

### 1.3.3.2. Ангиоедема

Ангиоедемот се дефинира како субмукозен или субкутан оток кој се јавува периодично, најчесто со асиметрична дистрибуција и ги зафаќа меките ткива на телото (усните, образите, периобиталната област во лицевата регија, екстремитетите и гениталиите) (слика 6,7,8,9). Пациентите обично чувствуваат болка, затегнатост и печење на местото на ангиоедемот [7].



Слика 6. Ангиоедема (*Oedema Quincke*) кај пациентите со ХСУ

Figure 6. Angioedema (*Oedema Quincke*) in patients with Chronic spontaneous urticaria (CSU)



Слика 7. Ангиоедема (*Oedema Quincke*) кај пациентите со ХСУ

Figure 7. Angioedema (*Oedema Quincke*) in patients with Chronic spontaneous urticaria (CSU)



Слика 8. Ангиоедема (*Oedema Quincke*) кај пациентите со ХСУ

Figure 8. Angioedema (*Oedema Quincke*) in patients with Chronic spontaneous urticaria (CSU)



Слика 9. Ангиоедема (*Oedema Quincke*) кај пациентите со ХСУ

Figure 9. Angioedema (*Oedema Quincke*) in patients with Chronic spontaneous urticaria (CSU)

#### 1.3.3.3. Системски симптоми

Кај најголем дел од пациентите со ХСУ се јавуваат системски симптоми како главоболка, чувство на малаксалост, болка или оток во зглобовите, отежнато дишење, гастроинтестинални симптоми и палпитации [8].

#### 1.3.4. Болести асоцирани со ХСУ

ХСУ е асоцирана со бројни atopски и автоимуни заболувања. Постои нејзина потенцијална поврзаност со одредени малигнитети, иако истите сеуште не се доволно докажани [9].

**Алергиски болести:** Постои силна асоцијација на ХСУ со atopските болести, вклучувајќи ги алергиите на храна, алергиските ринити, хроничните риносинузити, atopскиот дерматитис и астма [9].

**Автоимуни болести:** Бројни автоимуни состојби завземаат висока преваленца кај пациентите со ХСУ [10], најчесто станува збор за болести на тироидната жлезда, целијакија, Сјогренов синдром, системски лупус, реуматоиден артритис и тип 1 дијабетес мелитус [10]. Лабораториската дијагностика и скринингот на антинуклеарните антитела (ANA) се најчестите тригер фактори во дијагностиката на ХСУ [10].

**Болести на тироидната жлезда:** Хипотиреоидизмот најчесто е дијагностициран кај 9.8 % од пациентите со ХСУ додека хипертиреоидизам е

дијагностициран кај 2.6 % од пациентите со ХСУ [10]. Тироидните антитела, поточно антителата на тироидната пероксидаза (*anti-TPO*) се превалентни кај пациентите со ХСУ (12-30%) [11], иако во пракса не секогаш корелираат со абнормална тироидна функција [7] и истите се сеуште предмет на дебата. И покрај отсуството на хипер- или хипотиреоидизам пациентите со антителата на тироидната пероксидаза не секогаш даваат тераписки одговор на стандарната терапија за ХСУ, воедно кај пациентите со присутни антителата на тироидната пероксидаза, ХСУ трае подолго време [12]

**Останати болести, клинички и биохемиски маркери асоцирани со ХСУ:** Возраста може да биде асоцирана со тежината на болеста и да влијае на квалитетот на живот кај оваа група на пациенти [14, 23,24].

Жените на возраст од 20-59 години се најчеста ризична група во однос на времетраењето на ремисијата на болеста и квалитетот на живот [15, 24]. Присуството на ангиоедема оди во прилог на подолго времетраење на болеста [24].

Хормоните претставуваат сериозен тригер фактор, од тие причини ХСУ не се јавува пред пубертетот, додека клиничката состојба може да се влоши особено во тек на бременоста. Концентрацијата на дехидроепиандостерон (*DHEA-S*) е помала кај пациенти со изразени клинички симптоми во споредба со пациенти во ремисија [16, 23, 24].

Хипертензијата е асоцирана со времетраењето на уртикаријата, од тие причини пациентите со ХСУ имаат зголемен ризик за хипертензија и друга симптоматологија асоцирана со хипертензија. Преваленцата на пациенти со ХСУ е поизразена кај пациенти со метаболен синдром [17, 23,24], и пациентите на терапија со *Aspirin* или нестероидни антиинфламаторни лекови (*НСАИЛ*) и со тоа покажуваат потешка манифестација и траење на болеста [19, 24].

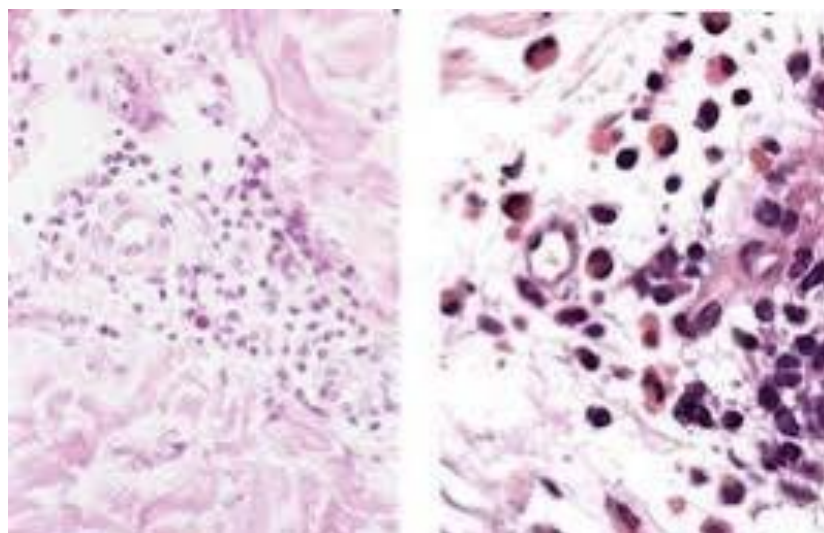
### **1.3.5. Дијагноза**

Дијагнозата се поставува според појавата на уртики, кои се јавуваат епизодично и се повлекуваат од 30 минути до 24 часа, и не секогаш се проследени со ангиоедема, во период подолг од 6 или повеќе недели [5]. Постојат неколку клинички параметри за поставување на дијагнозата:

- Историја на болеста (период подолг од 6 недели) [14].

- Исклучување на конкретна причина за појавување на болеста (исклучувајќи нов вклучен лек, антибиотици, нестероидни антиинфламаторни лекови и хормонална терапија, патувања во изминатиот период, нови заболувања, останати состојби на атопија, секуално преносливи болести) [14, 15]. Во 80-90% од пациентите со ХСУ причината за настанување на болеста е непозната [16]. Системските болести можат да ја придружуваат ХСУ [11].
- Присуство на фактори кои ја отежнуваат болеста. Иако на почеток ХСУ е со непозната етиологија, одредени фактори можат да влијаат на влошување на состојбата на пациентот (физички фактори, антиинфламаторни лекови, стрес, навики на исхрана и алкохол) [17, 18, 19].
- Лабораториски анализи: Бидејќи ХСУ не е поврзана со одреден тригер или акутна состојба, не се очекуваат отстапувања од референтните вредности при рутинските лабораториски испитувања [20]. Интернационалните упатства вклучуваат ограничени лабораториски испитувања со цел испитување на придружни системски болести [5].
- Тестови: Автологниот скин серум тест (*ASST*) се изработува со цел потврдување на автоимуниот статус кај пациентите како и детекција на циркулирачките автоантитела (*Anti-TPO, RF, ANA*) кај пациенти со ХСУ [5].
- Биопсија на кожна лезија: Иако, биопсијата на кожната лезија како постапка, рутински не е доволна за поставување на дијагнозата, сепак новоформираната уртикариелна промена дијагностички може да помогне во исклучување на уртикарија васкулитис (уртикариелните промени кои што перзистираат повеќе од 24 часа во исто време се проследени со петехијални или пурпурични промени, а после нивното повлекување се забележуваат резидуални пигментации). Биопсија на кожна лезија се зема и кај пациенти со системски симптоми (артралгии, трески), како и кај пациенти со симптоми кои сугерираат мастоцитоза, особено кај пациенти со суспектна ХСУ кои имаат и придружни симптоми како што се абдоминални болки и дијареја, синкопса, отежнато дишење и вртоглавици [21].

- Патохистолошки наод: Кај пациентите со ХСУ карактеристичен наод е присуството на периваскуларен и интерстициелен инфаматорен инфилтрат, вклучувајќи еозинофили, неутрофили и лимфоцити, вазодилатација, интраваскуларни неутрофили, дермален едем, оток на ендотелијалните клетки како и минимално присуство на некроза [22]. Промени кои што не се карактеристични за ХСУ се следните: преминација на неутрофили (*Schnitzler* синдром), уртикарија на притисок и криопирин асоцирани периодични синдроми. Доколку во патолошкиот препарат е присутна леукоцитоклазијата (нуклеарна прашина) станува збор за леукоцитопластичен васкулитис. Доколку во препаратот доминира леукоцитоклазија заедно со клеточен инфилтрат од неутрофили без знаци за васкулит, се работи за ретка дијагноза на неутрофилна уртикарија [21].



Слика 10. Патохистолошки наод кај ХСУ

Figure 10. Histopathology of Chronic spontaneous urticaria (CSU)

### 1.3.6. Патогенеза

Автоимунa теорија: Концептот дека ХСУ можеби претставува автоимунa болест потекнува од фактот дека тироидната дисфункција и антителата на тироидната пероксидаза превелираат кај пациентите со ХСУ [11, 12]. Токму од тие причини, присуството на антитела на тироидната пероксидаза и корелацијата на одредени серумски биомаркери се индикатори за зголеменото ослободување на хистамин од клеточните мастоцити и базофили [12, 13]. Во

студијата на *Konstantinou GN et al.* од 2013 год. се потврдува поврзаноста на автоимуниот статус на пациентите со ХСУ и текот на болеста [23]. Доказите кои што сугерираат присуство на автоимуност кај ХСУ се:

- автологен скин серум тест (*ASST*): Овој тест за прв пат е регистриран во 1980ти години и со него се потврдува автоимуната природа на ХСУ. Целта на тестот е да овозможи *in vivo* активација на мастоцитите предизвикани од фактори кои што ги содржи серумот на пациентот [24]. Кај речиси половина од пациентите, интрадермалната инјекција со серум предизвикува еритем и едем на местото од убодот после 30 минути од започнувањето на тестот (позитивен *ASST* тест) [25]. Главниот контрааргумент кај пациентите со ХСУ и позитивниот *ASST* тест е тоа што *ASST* не е единствено позитивен само кај овие пациенти, туку може да биде позитивен и кај пациентите со неалергична астма или ринитис [26].
- автоантитела: Досегашните сознанија и студии потврдуваат присуство на автоантитела или други хистаминолибератори во серумот кај пациентите со ХСУ *IgG* молекули насочени против субединицата *alpha* на *IgE* рецепторите (*anti-Fc-epsilon-R1-alpha*) и присуство на *IgG* молекули насочени кон *Fc* делот на *IgE* (*anti-IgE*) [27]. Овие автоантитела се среќаваат кај 30-50% од пациентите со ХСУ [23]. Истите тригерираат ослободување на хистамин, како резултат на нивен контакт со базофилите [28], и активирање на мастоцитите [23]. Слично на *ASST* тестот, автоантителата не се специфични за ХСУ: *Anti-Fc-epsilon-R1-alpha* антителата можат да се сретнат кај здрави испитаници [29] и пациенти со други автоимуни болести како што се *Pemphigus vulgaris*, системски *Lupus erythematosus*, *Dermatomyositis*, *Pemphigoid* [30].
- Теории кои вклучуваат останати серумски или плазма фактори: Неколку останати фактори во серумот или плазмата се вклучени во патогенезата на ХСУ (заради нивната способност директно или индиректно да ги активираат мастоцитите или базофилите) [30]. Направени се студии за вклученоста на ендотелната клеточна пропустливост и дегранулацијата на мастоцитите [31]. Кај некои од пациентите со ХСУ е докажана зголемена продукција на факторите на коагулација како што е тромбинот, заради активацијата на коагулационата каскада [32].

Тромбинот ги активира мастоцитите и базофилите и ја зголемува пермеабилноста на крвите садови, воедно ја стимулира компонентата на комплементот C5a кој што ослободува хистамин преку IgG зависните мастоцити [33]. Во прегледот на литература постојат студии за активноста на *D-dimer-ume*, *CRP*, и *mean platelet volume (MPV)* кај пациентите со ХСУ [34]. Нотираните заклучоци се сеуште предмет на дебата и за истите се неопходни дополнителни проспективни студии со цел да се потврдат овие асоцијации.

- Теорија на клеточни дефекти: оваа теорија сугерира дека пациентите со ХСУ имаат нарушувања во посредувањето, сигнализирањето и функционирањето на мастоцитите и базофилите.
- Кај пациентите со ХСУ, неимунолошките тригери, односно директните хистаминолибератори (како што е *codeine sulfate*) од мастоцитите ослободуваат поголема количина на хистамин во споредба со здравите испитаници [35]. Во 2015 год. во студијата на *McNeil BD et al.* [36], кај пациентите со ХСУ, на површината на мастоцитите е потврден *G-protein-coupled receptor, MrgX2*, а кога станува збор за уртикариелните кожни промени кај пациентите со ХСУ, исто така е забележана зголемената експерсија на овој рецептор (*G-protein-coupled receptor, MrgX2*) [37]. Кај пациентите со ХСУ постојат два фенотипа на базофили: првиот е со нормален одговор на *Fc-epsilon-RI* активација и ослободување на хистамин, додека вториот тип на базофили не реагираат на *IgE*-медираната активност. Кај вториот тип на базофили вообичаено се среќаваат зголемено интрацелуларни нивоа на регулаторни протеини кои нормално ја инхибираат сигнализацијата преку *Fc-epsilon-RI* [38].
- Инфективни агенси: Постојат студии кои се обиделе да ја докажат поврзаноста на ХСУ со *Anisakis simplex* [39], *Helicobacter pylori*, *hepatitis A*, *hepatitis C* [40], но сеуште податоците се недоволни и нејасни [40].
- Храна и додатоци во храна: Алергиите на храна или додатоците во храна многу ретко можат да бидат причина за ХСУ, тие најчесто се јавуваат како тригер за акутни алергиски реакции [41].



### 1.3.7. Диференцијална дијагноза

Постојат повеќе заболувања кои по својата симптоматологија и клинички знаци се мошне слични со уртикаријата како болест.

***Urticaria vasculitis* (уртикарија васкулитис):** За уртикарија васкулитис треба да се размислува доколку уртиките се болни, а не пруритични, истите перзистираат повеќе од 48 часа, оставаат резидуални петехии или пигментирани промени после нивното исчезнување. Пациентите со уртикарија васкулитис пријавуваат симптоми како трески, артралгии, вртоглавици, синопсис, дијареја, а болеста може да се јави изолирано или кај пациенти кај кои претходно се дијагностицирани и други инфламаторни болести како Сјогренов синдром или системски лупус еритематозус [21].

***Systemic lupus erythematosus* (системски лупус еритематозус):** Уртикарија и уртикарија васкулитис се помеѓу најчесто пријавените кожни манифестации кај системскиот лупус еритематозус. Меѓутоа, пациентите со лупус имаат и други манифестации на оваа болест како што се треска, редукција на телесна тежина, артритис, лимфаденопатија, ренални, кардиомиопатски или пулмонални манифестации, како останати кожни манифестации: маларен раш, фотосензитивност, дискоиден лупус и губење на коса [42].

***Cryoglobulinemia* (криоглобулинемиа):** Криоглобулинемијата предизвикува урикарелни или васкулитични лезии и често се среќава кај пациенти со *hepatitis B* или *hepatitis C* инфекција. Останати кожни манифестации се еритематозни и пурпурични макули или папули, хеморагични крусти и улцери. Најчесто промените се јавуваат на регијата на нозете [43].

***Schnitzler syndrome* (Шнитцлер синдром):** Се јавува кај пациенти со моноклонални *IgM* или *IgG* компоненти (моноклонална гамопатија) придружени со треска, редукција на телесна тежина, болки во коските, аденопатија и уртикарија која се претпоставува дека се јавува заради циркулирачките имунокомплекси и активација на комплементот [44].

**Нарушувања на мастоцитите:** Овие состојби се карактеризираат со пролиферација, акумулација и интензивна активност на мастоцитите. Најкарактеристични заболувања од оваа група на болести се системските и кутаните мастоцитози кои што имаат мултипни причинители. Кожните промени се карактеризираат со пруритус и карактеристични кожни манифестации

наречени макулопапуларни мастоцитози или уртикарија пигментоза. Кај овие пациенти вообичаено се појават уртики во склоп на останатите симптоми, но рекуренти епизоди на уртики (кои што се појавуваат речиси повеќе пати во текот на неделата) не се забележани [45].

**Полиморфна ерупција во бременост (PUPPP):** Полиморфна ерупција во бременост (исто така наречена пруритични уртикариелни папули и плаки и папули во бременост - PUPPP) е пруритична дерматоза која што се јавува кај бремените жени и се манифестира со еритематозни папули по должина на абдоминалните стрии, а периумбикално кожата не е афицирана. Промените се шират до екстремитетите и преминуваат во уртикариелни плаки. Регијата на лицето, дланките и стапалата не се зафатени од кожни лезии. Најчесто се јавува во третиот семестар од бременоста, како и во следните 6 недели постпартум [46].

**Hypereosinophilic syndrome:** Овој синдром се однесува на група заболувања кои се карактеризираат со постојана прекумерна продукција на еозинофили кои што инфилтрираат во ткивата и ги уништуваат. Кожните симптоми можат да вклучат уртикарија, иако повеќе карактеристични се ангиоедема или еритеродерма. За да се постави дијагнозата потребно е постојано присуство на еозинофилија во крвта над  $\geq 1500/\text{microliter}$ , како и знаци и симптоми посредувани од еозинофили, дисфункција на органи без останати етиолошки поврзаности со еозинофилија како што е паразитска инфекција или алергиска болест [47].

**Cryopyrin-associated periodic syndromes:** Криопирин асоцирани периодични синдроми вклучуваат синдроми во кои што се јавува уртикарија или промени слични на уртики: *familial cold autoinflammatory syndrome*, *Muckle-Wells syndrome*, и *neonatal-onset multisystem inflammatory disorder*. Овие синдроми претставуваат ретки генетски заболувања [48].

### 1.3.8. Терапија

ХСУ предизвикува значајна вознемиреност кај пациентите, физичка непријатност, непредвидливи епизоди на нови промени, и од тие причини значително влијае на секојдневните и работни активности како и сонот [49]. Принципот и суштината во терапијата на ХСУ е да се избегнат егазцербирачките фактори и симптомите да се стават под контрола.

Терапијата е насочена кон превенција на дегранулацијата на мастоцитите и/или ефектите од ослободените медијатори од мастоцитите [5]. Најзначајни се следните пристапи или протоколи на лекување: *2014 American practice parameters* и *2018 international guideline* [5, 50]. Целта на лекувањето е целосно повлекување на симптомите кај пациентите со ХСУ [5].

- Прв избор на терапија се втората генерација на H1- антихистаминици кои се користат редовно подолг временски период (на пример, *cetirizine*, *loratadine*, *fexofenadine*). Дозата може да биде титрирана до 4 пати од стандардната доза [50, 51, 52].
- Втор избор на терапија е *Omalizumab*, моноклерано антитело со висок афинитет кон слободните *IgE* антитела, се аплицира субкутано со инјекција во стандардна доза од 300 mg на секои 4 недели. Истиот спаѓа во групата на биолошка терапија, како втора линија на избор во терапијата кај ХСУ (доколку терапијата со H1- антихистаминици се покажала како неефикасна) [50].
- Трет избор на терапија е *Cyclosporine*. Истиот се препорачува и аплицира во комбинација со H1- антихистаминици и *Omalizumab*. Препорачливо е дозата и времето на лекување со *Cyclosporine* да се минимизира, со цел да се намалат и избегнат несаканите ефекти, кои вклучуваат нефротоксичност и хипертензија [50].

#### **1.3.8.1. H1- антихистаминици**

H1- антихистаминиците ги блокираат H1 рецепторите врз мастоцитите кои ослободуваат хистамин и водат до вазодилатација и васкуларна пермеабилност [63].

H1- антихистаминиците се поделени на:

- прва (постара) генерација на антихистаминици (*diphenhydramine*, *chlorpheniramine*, *hydroxyzine*) кои се липофилични, ја поминуваат мозочната бариера, предизвикуваат седативни и анихолинергични несакани ефекти [54].
- втора (понова) генерација на антихистаминици (*cetirizine*, *loratadine*, *fexofenadine*) [5].

Втората генерација на антихистаминици се препорачани како прва линија на терапија од алерголошките и дерматолошките експертски панели [50]. Овие лекови имаат незначително седативно дејство, немаат антихолинергични ефекти за разлика од првата генерација на антихистаминици, имаат незначително мала интеракција во комбинација со други лекови [51].

Претставници на втората генерација на антихистаминици се:

**Cetirizine** – има главна улога во стабилизација на мастоцитите, незначително седирачко дејство за разлика од првата генерација на антихистаминици, достапен е во перорална и интравенска форма, стандардна доза на апликација е 10 mg два пати на ден. [51].

**Levocetirizine** - активен енантиомер на *Cetirizine* кој произведува терапевски ефекти еквивалентни на *Cetirizine* во двојно помала доза. Стандардната дневна доза е 5 mg два пати на ден. [52].

**Loratadine** - H1- антихистаминк со долго дејство, со стандардна дневна доза на апликација од 10 mg до 20 mg. [50, 51].

**Desloratadine** - главен активен метаболит на *Loratadine*, чиј терапевски ефект е во двојно помала доза (5 mg). Максималната титрирана доза за пациентите со ХСУ е 20 mg на ден. [51, 52].

**Fexofenadine** - антихистаминик со минимално седативно дејство и препорачана дневна доза од 180 mg. [52].

Постојат дополнителни неседативни антихистаминици, како што се: **Ebastine, Bilastine, Rupatadine** [53].

Дополнително се испитувани **H2 - антихистаминиците** (*diphenhydramine, ranitidine, nizatidine, famotidine*) во терапијата на ХСУ и истите често се комбинираат со H1 - антихистаминиците, но студиите за ефектот на истите врз терапијата се дискутабилни и без цврсти докази [54].

### 1.3.8.2. Дополнителна терапија

**Системските кортикостероиди** се препорачуваат како кратка дополнителна терапија (во тек на една недела или помалку) на антихистаминиците, особено кај пациенти со перзистента ангиоедема или ХСУ. Иако не се основната терапија кај пациентите со ХСУ и не влијаат на инхибиција на дегранулација на мастоцитите, системските кортикостероиди

влијаат на супресија на голем број инфламаторни механизми [56]. Дневната препорачана доза е 30-60mg во тек на 5-7 дена [56].

**Антагонисти на рецепторите на лекутриените** (*Montelukast, Zafilocuast*). Се смета дека леукотирените се вклучени во патогенезата на ХСУ, истите се додаваат во терапијата доколку ефектот на антихистаминците не е доволен и тоа во дневна доза од 10mg [50].

**Витамин D** и рестрикција на исхрана се испитувани во мал број на студии како додатен тераписки пристап на основната терапија и истите сеуште не се вметнати како рутински тераписки протоколи [57, 58].

### 1.3.8.3. **Omalizumab**

*Omalizumab* преставува моноклерано анти-*IgE* антитело кое е одобрено во терапијата на пациентите со ХСУ [59]. Таргетирајќи ги слободните *IgE*, последователно ги намалува истите и како последица на тоа резултира со регулација на *FcεRI* рецепторите на базофилите и мастоцитите [60].

Иако современите H1- антихистаминици се стандардната терапија во лекување на ХСУ, доколку симптомите не можат да бидат анулирани или намалени, овие моноклонални антитела се вклучуваат како втора линија и дополнителна терапија [59]. Најнапред, *Omalizumab* како *IgG1k* моноклонално антитело за хумана патологија е индицирано за лекување на астма, многу покасно и за лекување на ХСУ. [50, 59].

Европската медицинска агенција (*EMA*) го препорачува *Omalizumab* кај возрасни и адолесценти над 12 годишна возраст, во форма на субкутана инјекција во стандардна доза од 150mg или 300mg, вообичаено на секои 4 недели во тек на 6 месеци, или подолг временски период [61].

### 1.3.8.4. **Cyclosporine**

Преставува трета линија на терапија кај пациентите со ХСУ. *Cyclosporine* е калцинеурин инхибитор кој се користи како имуносупресивен лек кај ревматоиден артритис, псоријаза, кронова болест, нефротичен синдром и при трансплантација на органи [62]. Истиот, се аплицира во комбинација со H1 - антихистаминиците и *Omalizumab*. Просечна дневна доза е 200mg, која може да се зголеми и до 300mg на ден. Неколку месеци од терапијата, се дава како терапија на одржување од 50mg на ден. Дозата и времето на лекување со

*Cyclosporine* се препорачува да се минимизира, со цел да се намалат и избегнат несаканите ефекти, кои вклучуваат нефротоксичност и хипертензија [63].

#### 1.4. Биолошки маркери или биомаркери

Во најширока смисла на зборот, под поимот „биомаркер“ се подразбира сè што може да биде идентификувано и/или измерено. Биолошките маркери (биомаркери) се специфични супстанции или параметри кои квалитативно и квантитативно се одредуваат во хуманбиолошки медиум или материјал (крв, серум, урина, фецес, плунка и др.). Станува збор за мерливи супстанции или величини или клинички објективни параметри кои имаат влијание или со кои може да се предвиди инцидентата или исходот на одредена болест [7].

Недоволно се познати механизмите на активација на ХСУ, од таа причина исклучително е важна идентификацијата на биомаркерите кои ја одредуваат тежината на болеста и одговорот на терапијата [1,7]. Особено е важно мерењето на активноста на болеста во текот на терапијата. Биомаркерите одговорни за активноста, односно тежината на болеста и критериумите за автоимуноста кај ХСУ сеуште се предмет на дебата [13, 21].

Во студијата беа вклучени следните биолошки маркери или биомаркери:

1. од елементите на комплетката крвна слика (ККС) со диференцијална крвна слика беа земени во предвид следните биомаркери: *Leukocytes*, *Neutrophils*, *Lymphocytes*, *Monocytes*, *Eosinophils*, *Basophils*, *Platelets*, *Mean platelet volume*
2. нивото на тотални имуноглобулини *IgE (IgE)* антитела во серумот,
3. од лабораториските тестови за следење на функцијата на тироидната жлезда: антителата на тироидната пероксидаза (*Anti-TPO*),
4. нивото на антинуклеарни антитела (*ANA*),
5. реума фактор (*RF*) во серумот,
6. нивото на C- реактивен протеин (*CRP*) во серумот,
7. компонентите на комплементот (*C3*, *C4*),
8. нивото на *D-Dimer* во плазмата,
9. нивото на Витамин *D* во крвта.

#### 1.4.1. Значајни биомаркери од комплетната крвна слика кај пациентите со ХСУ

Комплетната крвна слика е една од најчестите рутински лабораториски испитувања во медицината. Вкупниот број на формативни крвни елементи, факторите на хемостаза и тромбоза, се исклучително важни серумски биомаркери кои ги објаснуваат механизмите на ХСУ и се од посебна важност за оваа студија во прилог на следење на активноста на болеста и автоимуниот статус на оваа група на пациенти [64-72]. Посебно е битна корелацијата на бројот на гранулоцитите, моноцитите и лимфоцитите кои се вклучени во процесот на инфламација и патогенеза на ХСУ.

Во голем број на студии кај пациентите со ХСУ се детектира појава на еозинопенија, која често е поврзана со женскиот пол, високата активност на болеста, како и позитивниот *ASST* тест [69].

Базофилите, се главните таргетирани клетки кај пациенти со ХСУ. Медијаторите кои се ослободуваат од нив се круцијални за активацијата на болеста [70]. Зголемувањето на активацијата на базофилите е поврзана со зголемена експресија на рецептори на површината на клетките со што базофилите стануваат почувствителни за активација на останатите надворешни и внатрешни фактори во организмот, како и ослободување на проинфламаторни клетки [70]. Во кожните уртикариелни промени кај пациентите со ХСУ често се среќава таложење на базофили, еозинофили и моноцити [69]. Кај пациентите со ХСУ се среќава базопенија која што често корелира со еозинопенија, а базопенијата и еозинопенијата се сметаат за предиктори за резистенција на терапијата на ХСУ (H-1 антихистаминици и *Omalizumab*) и активноста на болеста [64-69].

Просечната големина на тромбоцитите во волумен на крв (*MPV*) претставува *in vivo* индикатор за активноста на тромбоцитите, при што поголемите тромбоцити се метаболно и ензимски поактивни [73]. *MPV* се разгледува како индикатор на воспаление кај повеќе инфламаторни болести [73]. *MPV* е предмет на истражување во многу студии кај пациенти со ХСУ, и во истите е потврдена асоцијација на покачено ниво на *MPV* во крвта, особено кај активна ХСУ придружена со автоимуни болести, позитивен *ASST* тест и покачено ниво на *CRP* во крвта [74].

#### 1.4.2. Имуноглобулини (антитела)

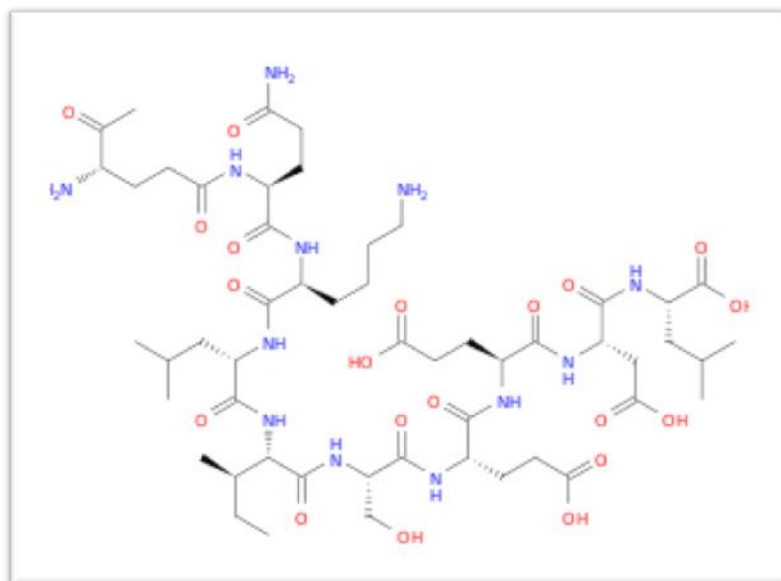
Имуноглобулините, како антитела се гликопротеински молекули кои се создадени од клетките на плазмата или белите крвни клетки. Нивната улога е специјално да препознаат и да се поврзат со специфични антигени [75]. Изградени се од повеќе делови, кои содржат четири полипептидни ланци: два идентични тешки ланци (*H*) и два идентични лесни ланци (*L*). Аминотерминалните краеве на полипептидните ланци покажуваат варијација во аминокиселинскиот состав и претставуваат варијабилен дел (*V*) со кој што се разликуваат од константниот непроменлив дел (*C*). Секој лесен ланец (*L*) содржи еден варијабилен (*VL*) и еден константен дел (*CL*). Тешките ланци (*H*) содржат еден варијабилен дел (*VH*) и три константни делови (*CH1*, *CH2* и *CH3*). Тешките и лесните ланци меѓусебно се поврзани со ковалентни и нековалентни врски, формирајќи билатерално симетрична структура [76]. (слика 11)

Постојат пет примарни класи на имуноглобулини кои што се разликуваат според видот на тешкиот ланец во нивната молекула [75, 76]:

- Имуноглобулин Г (*IgG*) содржи тешки ланци познати како гама (*gamma*) ланци;
- Имуноглобулин М (*IgM*) содржи му (*mu*) ланци;
- Имуноглобулин А (*IgA*) содржи алфа (*alpha*) ланци;
- Имуноглобулин Е (*IgE*) содржи епсилон (*epsilon*) ланци; и
- Имуноглобулин Д (*IgD*) содржи делта (*delta*) ланци.

Разликите во овие протеини дозволуваат истите да дејстваат во различен тип на имун одговор и во различен имун статус кај секој организам [76].





Слика 11. Приказ на хемиска структура на имуноглоблин

Figure 11. Figurative description of chemical structure of *Imunoglobulines*

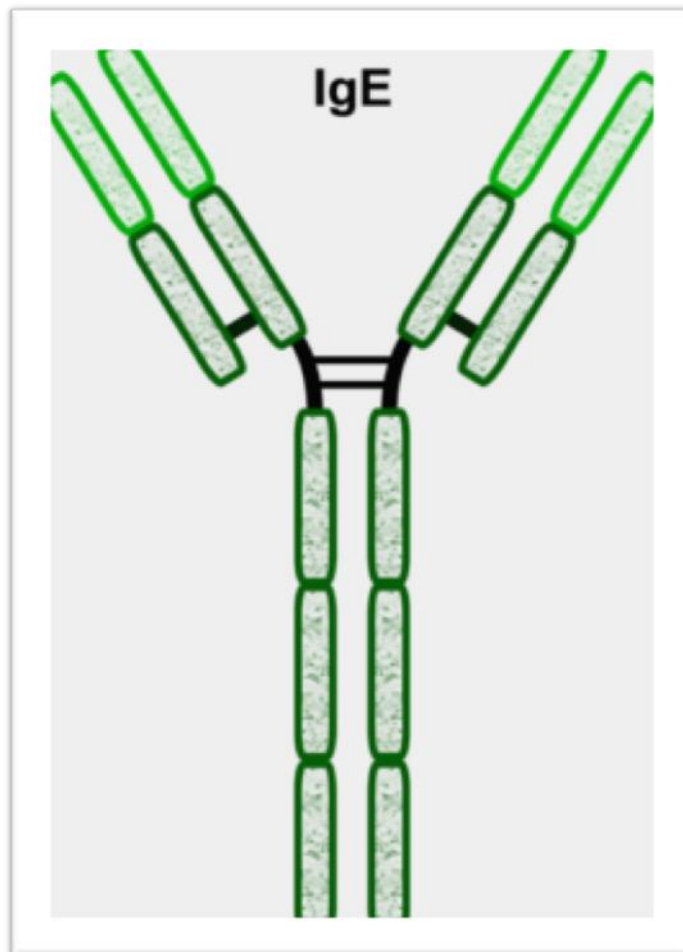
### Имуноглобулин Е (*IgE*):

Имуноглобулинот Е (*IgE*) учествува во посредувањето на алергиските реакции како и врзувањето на *Fc* рецепторите *FcεRI* и *FcεRII/CD23*. Исто така, *IgE* има улога и во одбраната на организмот против паразити и веноми [77]. Токму неговата активност и улога во организмот го прави атрактивен кандидат во терапијата со моноклонални антитела [77]:

- *FcεRI* рецепторот се наоѓа на ткивото на мастоцитите, базофилите, дишните епителни и мазни мускулни клетки, интестиналните епителни клетки, моноцитите и макрофагите [78]. Вкрстеното поврзување на *IgE* врз мастоцитите и базофилите со алерген е сигнал за клеточна дегранулација и ослободување на претходно формираните медијатори на инфламација (хистамин, триптаза, химаза и протеаза, простагландин, леукотриени, тромбоцит активирачки фактор) и непосреден одговор на хиперсензитивност (пречувствителност) кој може да биде доволно моќен да предизвика силна алергиска реакција тип 1 или анафилактичен шок, дури и смрт [79].
- *FcεRII* или *CD23* е познат како рецептор со низок афинитет кон *IgE*. *CD23* се наоѓа на површината на *B* и *T* клетките, клетките на воздушните патишта. При поврзувањето на *IgE* со *CD23* рецепторот се ослободуваат

мембрански и разградливи протеини од површината на клетките во тримерична и момомерична форма од ендогената или егзогената протеаза. Оваа интеракција се смета дека е механизам за *IgE* хомеостазта, како и појавата на инхалативни алергии или алергиите на храна [78].

Постојат *IgG* молекули насочени против субединицата alpha на *IgE* рецепторите (*anti-Fc-epsilon-R1-alpha*) и присуство на *IgG* молекули насочени кон *Fc* делот на *IgE* (*anti-IgE*) [77].



Слика 12. Приказ на хемиска структура на имуноглоблин Е (*IgE*)

Figure 12. Figurative description of chemical structure of *Imunoglobuline E* (*IgE*)

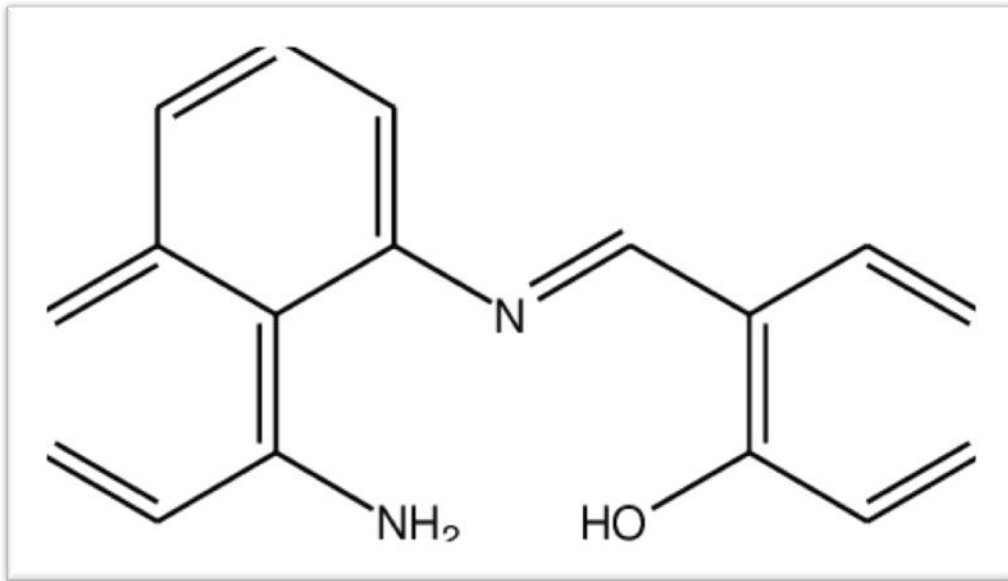
### **Антитела на тироидната пероксидаза (*Anti - TPO*):**

Тироидната пероксидаза (*TPO*) претставува ензим кој нормално се наоѓа во тироидната жлезда и игра важна улога во продукцијата на тироидни хормони.

Антителата на тироидната пероксидаза (*Anti - TPO*) претставуваат поликлонални антитела кои спаѓаат во класата на имуноглобулини *G: IgG1* или *IgG3* антитела или нивна поткласа. Поликлоналноста на овие антитела го потврдуваат нивниот секундарен феномен на оштетување на тироидната жлезда, влијаат врз комплементот, ја преминуваат плацентата и ја инхибираат активноста на (*TPO*) [80].

Антителата на тироидната пероксидаза се превалентни кај пациентите со ХСУ [11, 80], иако често не корелираат со абнормална тироидна функција (кај најголемиот број од пациентите со ХСУ постои уредна тироидна функција) [7, 80]. Улогата на овие антитела кај ХСУ сеуште не е докажана и покрај отсуството на хипер- или хипотиреозидизам, пациентите со антителата на тироидната пероксидаза не даваат тераписки одговор на стандардната терапија за ХСУ и имаат поперзистентна болест [12, 68, 80]

**Антинуклеарни антитела (*ANA*)** : претставуваат автоантитела кои што се врзуваат за делови од јадрото на клетките. Кај здрави индивидуи имуниот систем произведува антитела кон надворешни агенти (антигени) но не и кон сопствените протеини (автоантигени) [81]. Постојат повеќе подтипови на автоантитела: *anti-Ro antibodies, anti-La antibodies, anti-Sm antibodies, anti-nRNP antibodies, anti-Scl-70 antibodies, anti-dsDNA antibodies, anti-histone antibodies, antibodies to nuclear pore complexes, anti-centromere antibodies* и *anti-sp100 antibodies*, а секој од нив се врзува за посебен дел од јадрото на клетката. Помагаат за поставување на дијагноза на многу болести како на пример: системски лупус еритематозус, Сјогренов синдром, склеродермија, болести на сврзното ткиво, полимиозитис, дерматомиозитис, автоимун хепатитис, Рејнов синдром, лупус предизвикан од лекови. Земајќи ја во предвид авоитоимуната природа на ХСУ, во голем број на студии се потврдува дека голем дел од пациентите со ХСУ се *ANA* – позитивни [68, 81].



Слика 13. Приказ на хемиска стуктура на ANA

Figure 13. Figurative description of chemical structure of ANA

#### Реума фактор (*RF*):

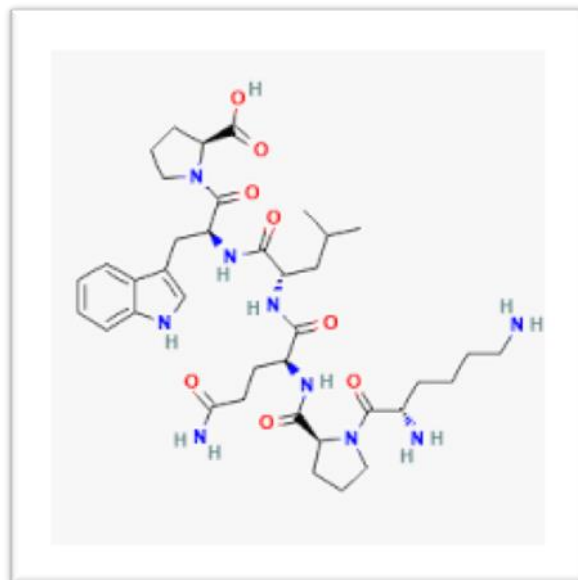
Реума факторите (*RF*) се антитела директно насочени кон *Fc* - сегментот на имуноглобулин *G* (*IgG*). *RF* првично е опишан од *Waler* и *Rose* во 1940 година, спаѓа во класата на имуноглобулин *M* (*IgM*) ревматоиден фактор, иако и имуноглобулинот *G* (*IgG*) и имуноглобулинот *A* (*IgA*) имаат слични карактеристики [82]. Првично (*RF*) се користи за дијагноза и предвидување на прогнозата на ревматоидниот артритис, но може да биде присутен и во други реуматски болести или состојби вклучувајќи акутни и хронични инфекции или неопластични болести [82]. Имајќи ја во предвид автоимуната природа на ХСУ, најголемиот дел од пациентите со ХСУ имаат позитивен *RF* во серумот [68, 82].

#### 1.4.3. С- реактивен протеин (*CRP*)

*CRP* претставува пентамеричен протеин кој што се синтетизира во црниот дроб, а неговото ниво во серумот расте како одговор на инфламаторен процес [83]. *CRP* игра проинфламаторна и антиинфламаторна улога, препознавајќи ги патогените тела врзувајќи се со фосгохолин, фосфолипиди, хистон, хроматин и фибронектин, понекогаш ја активира каскадата на комплементот, ги активира фагоцитите преку *Fc* рецепторите со цел

отстранување на оштетените, апоптотичните клетки или патогените клетки. Овој процес може често да биде поврзан со активација на автоантитела во прилог на автоимун процес во организмот [83]. Нивото на *CRP* во серумот може да биде покачено во активна фаза на болест, најчесто инфективна-примарно поттикнат од активноста на интерлеукин 6 (*IL-6*) или во фаза на хроничен процес во организмот во прилог на инфламаторни состојби, како на пример ревматоиден или инфламаторен артрит, или пак хронична инфламаторна инфекција или траума [83].

Кај пациентите со ХСУ се следат зголемени вредности на *CRP* во крвта, и истите се директно поврзано со активноста на болеста и позитивниот ASST тест [84].



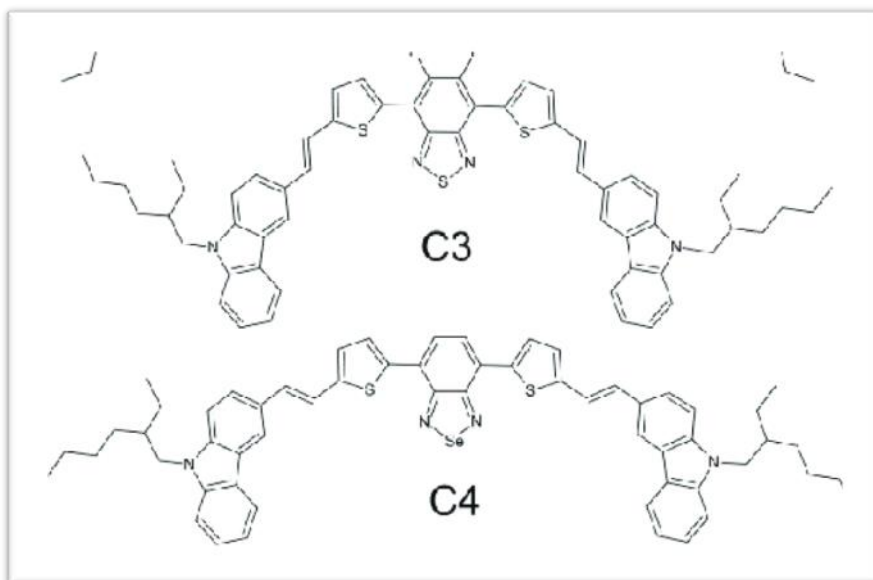
Слика 14. Приказ на хемиска структура на *CRP*

Figure 14. Figurative description of chemical structure of *CRP*

#### 1.4.4. Компонентите на комплементот (C3, C4)

Системот на комплементот е составен од силно поврзана мрежа на протеини кои играат важна улога во одбранбениот механизам на телото и процесот на инфламацијата. Активацијата на комплементот води до последична каскада на реакција на ензими, како резултат на што се формираат анафилатоксини *C3a* и *C5a* кои условуваат апоптоза [85]. Активацијата на комплементот се одвива по три различни механизми: алтернативен, класичен и

лектин. Во сите механизми е вклучен C3, регулирајќи со формирање на активни продукти C3a, C3b, C5a, C5b-9. [86]. Комплементот игра важна улога и во биологијата на Т и Б клетките. Болести кај кои што се среќава активност на комплементот се: хемолитичен уремичен синдром, херeditарна ангиоедема, пароксимална ноктурална хемоглибинурија, системски лупус еритематозус, бактериски инфекции. Екцезивната активација на комплементот води со мултипла склероза, Алзхајмерова болест, астма, сепса, хиперакутно отфрлање на органи [85, 86]. Кај пациентите со ХСУ се забележува активација на одредени компленти ( C4d во биоптираната кожна уртикариелна промена, а останатите компленти во серумот како што се C3, C4 и C5a имаат важна улога во патогенезата на ХСУ) [87].



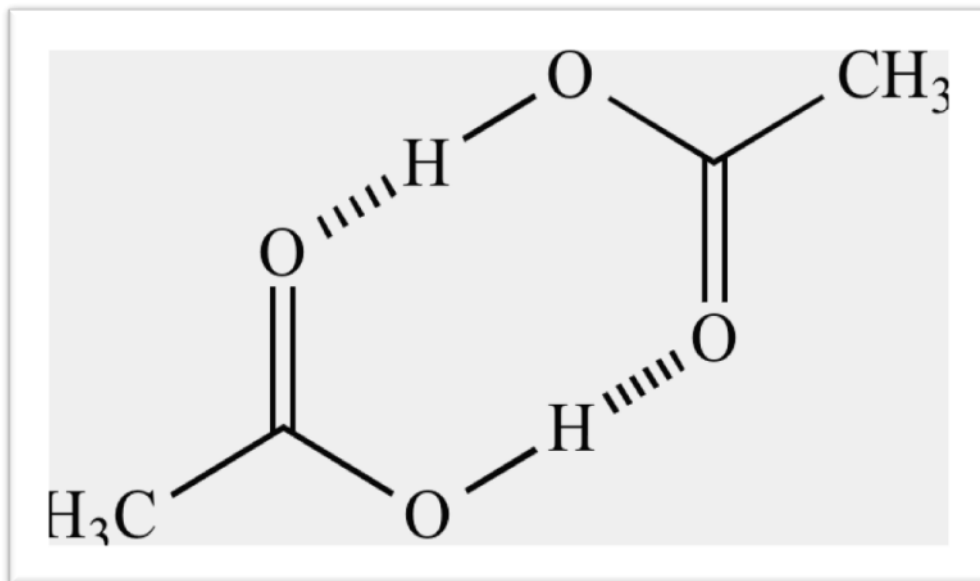
Слика 15. Приказ на хемиска структура на C3, C4

Figure 15. Figurative description of chemical structure of C3,C4

#### 1.4.5. D-Dimer

*D-Dimer*-ите се индиректни маркери на фибринолизата и деградацијата на фибринот и претставуваат единствен биомаркер за хемостатски абнормалности и индикатор за интраваскуларна тромбоза. *D-Dimer*-ите се продукти на деградацијата на фибринот од системската деградација на васкуларните тромби преку фибринолитичен механизам [88]. За да настане истата, потребна е активација на сите три ензими: тромбин, активиран фактор factor XIIIa и плазмин. Присуството на *D-Dimer*-и се среќава кај повеќе

патолошки состојби: површна и длабока венска тромбоза, пулмонарна емболија, аортрална дисекција и дисеминирана интраваскуларна коагулација (*DIC*), но и кај инфламаторни состојби и болести, после операции, траума, изгореници, малигни заболувања, инфекција/сепса, бременост, заболувања на црниот дроб, тромболитична терапија, ренална болест, кардиоваскуларни заболувања. [88]. Кај пациентите со ХСУ е активиран механизмот на коагулација, преку активноста на неутрофилите, еозинофилите и моноцитите, од таа причина вообичаено се потврдува зголемено присуство на *D-Dimer*-и во серумот, особено кај поактивните стадиуми на болеста [89].



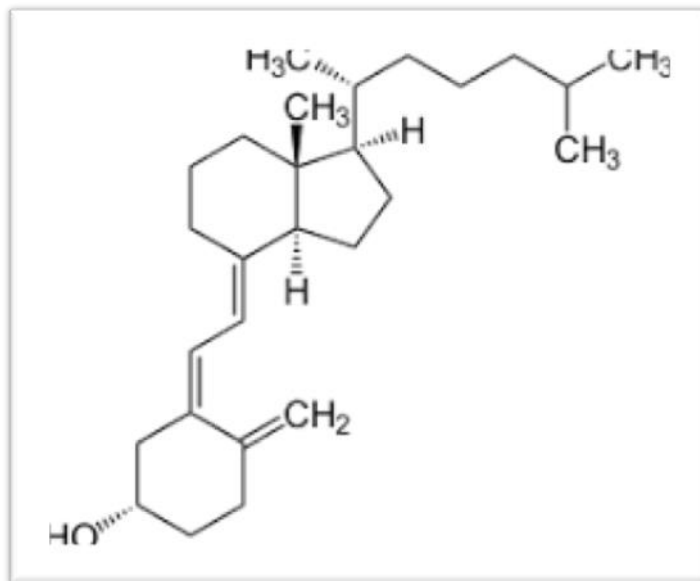
Слика 16. Приказ на хемиска структура на *D-dimer*

Figure 16. Figurative description of chemical structure of D-dimer

#### 1.4.6. Витамин *D*

Витаминот *D* (*Vitamin D*) претставува липосолубилен витамин кој игра важна улога во калиум хомеостазата и коскениот метаболизам. Дефициенцијата на *Vitamin D* може да донесе до остеомалација кај возрасни и деца, а доведува до ризик од остеопороза, фрактури [90]. Многу студии ја докажуваат асоцијацијата помеѓу недостатокот на витамин *D* и малигни заболувања, кардиоваскуларни заболувања, дијабетес, автоимуни болести и депресија [90]. Витаминот *D* игра важна улога во имуниот систем, и намаленото серумско ниво е поврзано со дисрегулација на функциите на имунитетот. Исто

така витамин *D* е асоциран со повеќе алергиски болести и во повеќе студии се потврдува намалено негово ниво токму кај пациенти со ХСУ [91, 92].



Слика 17. Приказ на хемиска структура на Витамин *D*

Figure 17. Figurative description of chemical structure of *Vitamin D*

## 2. Мотив на студијата

Во последните 30 години засилено се јавува потребата од објаснување и дефинирање на патолошките механизми на ХСУ како и прецизирање и разграничување на корелацијата на потенцијалните биолошки маркери кои се поврзани со активноста на болеста и одговорот на терапијата.

Повеќе клетки на имуниот систем како што се: клеточни медијатори, адхезиони молекули, автоантитела, комплементот и компоненти на коагулациониот систем предизвикуваат активација на мастоцитите и базофолите што последователно предизвикуваа појава и развој на ХСУ. Се уште начинот да се разликува автоимуната од неавтоимуната ХСУ е предмет на дебата [11, 20, 25].

Воедно и клиничките биомаркери на ХСУ и коморбидитетите како потенцијални биомаркери влијаат на времетраењето на болеста и одговорот на терапија. Од тие причини се јавува потреба за студии во насока на корелацијата помеѓу активноста на болеста, автоимуноста и биолошките маркери кај пациентите со ХСУ, што воедно се очекува да биде и придонесот на оваа студија.



### 3. Цели на студијата

Целта на оваа студија е да се направи корелација помеѓу:

- биолошките маркери кај пациенти со ХСУ и контролната група на здрави испитаници;
- 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- антихистамините;
- клиничките и биолошките маркери и нивна асоцијација со автоимуниот статус на пациентите;
- клиничките и биолошките маркери и нивна асоцијација автологниот скин серум тест (ASST) кај пациентите со ХСУ.

Земајќи го во предвид фактот дека клиничките биомаркери на ХСУ и коморбидитетите влијаат на времетраењето на болеста и одговорот на терапија, очекувавме да потврдиме зголемени серумски вредности на *CRP*, *IgE*, *C3*, *C4u* *D-dimeri* во крвта кај пациентите со ХСУ во споредба со контролната групата додека намалени серумски вредности на *Basophils* и Витамин *D* во крвта. Исто така една од подхипотезите на оваа студија е да се потврди позитивна корелација со пациентите кои имаат историја на лична и/или фамилијарна анамнеа на атопија (астма, атописки дерматит или алергичен ринит). Кај пациентите со ХСУ очекувавме позитивна корелација со пациентите кај кои е потврдено присуство на позитивен автоимун статус (потврдено присуство на автоимуна болест и/или присуство на позитивен наод на барем еден од следните биомаркери: *Anti-TPO*, *ANA*, *RF*). Другата подхипотеза ни одеше во прилог дека кај пациентите со позитивен автоимун статус, нивото на *D-dimeri* во крвта ќе биде евидентно зголемено. Кај пациентите, кои не даваа терапевски одговор на H1- антихистаминици (утврдена со помош на алатката за мерење на активноста на болеста кај ХСУ: *Weekly Urticaria Activity Score (UAS7)*) очекувавме покачено ниво на серумските вредности *CRP* и *D-dimeri* во крвта, во споредба со пациентите кои што имаа терапевски одговор на H1-антихистаминици. Една од подхипотезите, во однос на активноста на болеста (утврдена со алатка за мерење на активноста на

болеста кај ХСУ: *Weekly Urticaria Activity Score (UAS7)*) и биомаркерите ни беше позитивна корелација помеѓу активноста на болеста и *CRP*. Во однос на позитивен ASST тест очекувавме позитивна корелација со постоење на позитивен автоимун статус, како и позитивна корелација помеѓу позитивен ASST тест и присуството на ангиоедема кај пациентите со ХСУ. Во однос на подхипотезите за биохемиските маркери очекувавме намалено ниво на серумските вредности на моноцити и *IgE* кај пациентите со позитивен ASST тест.

## **4. Материјал и метод**

### **4.1. Дизајн на студијата**

Студијата има проспективен карактер и во неа се вклучени 230 пациенти со ХСУ, како и контролна група од 130 здрави испитаници. Пациентите со ХСУ како и контролната група од здрави испитаници беа селектирани во амбулантата за дерматовенерологија во ГОБ „8ми Септември“, Скопје, во периодот од ноември 2020 до јуни 2022 година. Сите испитаници вклучени во студијата добиваа формулар за информираност на студијата, во кој формулар им беше објаснета постапката, целите на студијата како и нивниот придонес во истата. Сите доброволно потпишаа Изјава во која се согласуваат да учествуваат во студијата. Во обработката и прикажувањето на резултатите од студијата исклучително се почитуваше Законот за заштита на личните податоци како и Правилникот на Комитетот за етички прашања на Факултетот за медицински науки при УГД во Штип.

### **4.2. Протокол на работа**

#### **4.2.1. Селекција на пациенти**

Контролната група ја сочинуваа здрави испитаници. За здрави испитанци се сметаа лица со отсуство на физичка и ментална болест според критериумите на Светската здравствена организација [15]. На сите нив им беше земена лична анамнеза (возраст, пол), како и евентуална мината историја на лична и/или фамилијарна атопија (астма, атописки дерматит или

алергичен ринит), како и претходни евентуални терапии за претходни хронични или акутни болести.

Заради скрининг и евалуација на одредени серумски биомаркери кои се од клучна важност за студијата (подетално опишани во воведниот дел) од пациентите беше земена полна венска крв за анализа на следните биолошки маркери: *Leukocytes*, *Neutrophils*, *Lymphocytes*, *Monocytes*, *Eosinophils*, *Basophils*, *Platelets*, *Mean platelet volume*, имуниглобулин *E (IgE)* во серумот, *Anti-TPO* (антитела на тироидната пероксидаза), антинуклеарни антитела (*ANA*), реума фактор (*RF*), нивото на *C*-реактивниот протеин (*CRP*), компонентите на комплементот (*C3*, *C4*), како и нивото на *D-Dimer* и Витамин *D* во крвта.

Пациентите беа селектирани според следните критериуми:

- **Инклузиони критериуми:** беа вклучени пациенти со активна ХСУ постари од 18 години и со поставена дијагноза ХСУ потврдена од дерматолог според меѓународните протоколи (*International Guideline 2013*) [7].
- **Ексклузиони критериуми:** Пациенти со хронична индуцибилна уртикарија или брадикардин медирана ангиоедема не беа вклучени во студијата.

#### **4.2.2. Собирање и обработка на клинички податоци**

**Кај пациентите со ХСУ** на првата средба со дерматолог беа 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 .

##### **4.2.2.1. Стандардизирана алатка за мерење на активноста на болеста кај пациентите со ХСУ**

На почетокот пациентите пополнуваа стандардизираната алатка за мерење на активноста на болеста *Weekly Urticaria Activity Score (UAS7)* [8] во која ги запишуваа и бодуваа сопствените симптоми (уртики, јадеж) според

интензитетот кој што го чувствувале во тек на 7 последователни дена од денот на вклучување во студијата и тоа:

- 0 - без симптоми: без јадеж и уртики,
- 1 - слаби симптоми: помалку од 20 уртики за 24 часа и јадеж кој што не предизвикува непријатност,
- 2 - умерени симптоми: 20-50 уртики за 24 часа и јадеж кој што предизвикува непријатност, но не смета на секојдневните обврски и сонот,
- 3 - силни симптоми: над 50 уртики за 24 часа и јадеж кој што предизвикува непријатност и смета на секојдневните обврски и сонот

Бодувањето на симптомите на ХСУ се сумираше во текот на сите 7 дена, а пациентите беа класифицирани како:

- Пациенти со тешка клиничка слика ( $UAS7=28-42$  бода),
- Пациенти со средна клиничка слика ( $UAS7=16-27$  бода),
- Пациенти со лесна клиничка слика ( $UAS7=7-15$  бода),
- Пациенти со добро контролирана болест ( $UAS7=1-0$  бода),
- Останати пациенти и пациенти без симптоми ( $UAS7=0$  бода) [9].

#### **4.2.2.2. Тераписки одговор на H1-антихистаминици**

**Терапискиот одговор на H1-антихистаминици** беше евалуиран во текот на неколку месеци од денот на вклучување во студијата. Беше искористена истата алатка за мерење на активноста на болеста Weekly Urticaria Activity Score ( $UAS7$ ) и врз база на неа пациентите беа класифицирани во неколку групи:

- пациенти со тераписки одговор на H1- антихистаминици ( $UAS7 < 7$  кои користеле 1-4 таблети H1- антихистаминици на ден),
- пациенти кои немале тераписки одговор на H1- антихистаминици ( $UAS7 > 7$  кои користеле 1-4 таблети H1- антихистаминици на ден) [9,10].

**Времетраењето на болеста** се дефинираше како времето на првата појава на симптомите (уртики со или без проследување на ангиоедем) до денот на вклучување на пациентот во студијата.

**Рекурентни епизоди** со ХСУ се дефинираа како повторна појава на симптоми после најмалку 6 месеци од спонтаната ремисија.

#### 4.2.2.3. Автоимуност

Пациентите беа класифицирани според нивниот „автоимун статус“:

- Присуство на автоимуност или позитивен автоимун статус беше дефиниран во случај на анамнестички податок за постоење на автоимуна болест или покачен барем еден од биолошките маркери: *Anti-TPO, ANA, RF*.
- Отсуство на автоимуност или негативен автоимун статус беше дефиниран при отсуство на анамнестички податок за автоимуна болест и отсуство на позитивен тест на следните биолошки маркери: *Anti-TPO, ANA, RF*.

#### 4.2.2.4. Автологен скин серум тест (ASST)

**ASST** тестот и лабораториските анализи, беа изработени кај пациентите кои не беа под терапија (односно доколку пациентите ја запреле терапијата со: H1- антихистаминици најмалку 48 часа или повеќе пред вклучување во студијата [20, 25]; доколку пациентите ја запреле терапијата со H2- антихистаминици и леукотриени најмалку 7 дена пред вклучување во студијата; доколку пациентите ја запреле терапијата со кортикостероиди и *Cyclosporine A* барем еден месец пред вклучувањето во студијата).

*ASST* како *in vivo* тест беше изведен на следниот начин:

Во биохемиската лабораторија во ГОБ „8ми Септември“ Скопје, на пациентите им беше земена 5mL венска крв во стерилна моновета. Истата беше оставена да отстојува на собна температура во времетраење од 30 минути. Крвта се центрифугираше на 4500 *rpm* во тек на 6 минути (*Centric 322A Tehnica* центрифуга). Понатамошните анализи се одвиваа во Алерголошката амбуланта при ГОБ „8ми Септември“ Скопје. Со помош на инсулинска игла на воларната страна на подлактицата беше аплицирана 0.5mL центрифугирана крв, односно автологен серум. За позитивна контрола се сметаше *Prick* тестот со хистамин (0.5mL), а за негативна контрола се сметаше интрадермална инјекција со физиолошки раствор 0.5mL) [9, 20, 25]

Пациентите беа класифицирани како позитивни или негативни на *ASST* тестот. [9, 25]:

- Позитивен тест се сметаше црвенило поголемо од 1.5mm во дијаметар или црвенило поголемо од негативната контрола (физиолошкиот раствор).
- Негативен тест се сметаше црвенило помало од 1.5mm во дијаметар, црвенило помало од негативната контрола (физиолошкиот раствор) или отсуство на црвенило.



Слика 18. Апаратот *Centric 322A Tehnica*

Figure 18. *Centric 322A Technica* machine



Слика 19. Позитивен наод на *ASST* тест

Figure 19. Positive *ASST* test



Слика 20. Позитивен наод на ASST тест

Figure 20. Positive ASST test

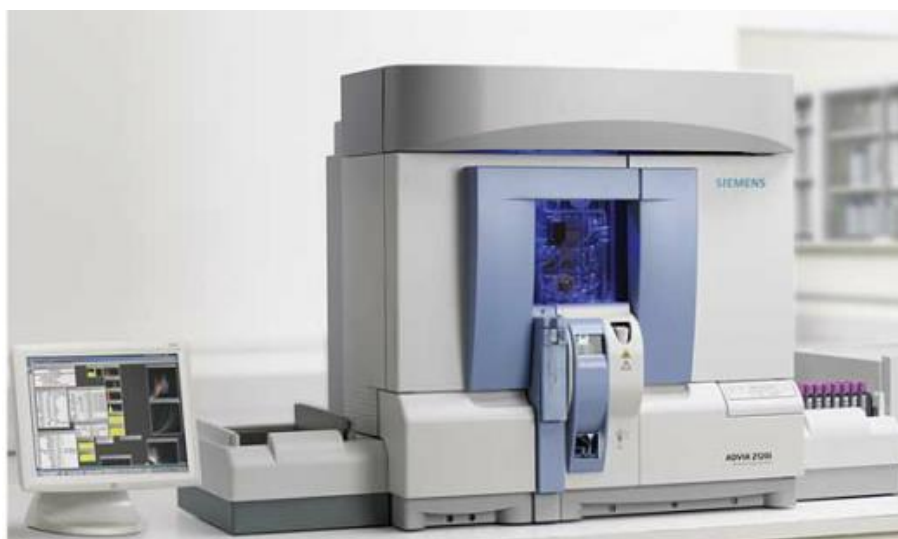
#### 4.2.3. Собирање и обработка на биолошките маркери

Кај пациентите со ХСУ и кај контролната група од здрави испитаници беше земена венска крв и истата беше работена во биохемиската и трансфузиолошката лабораторија на ГОБ „8ми Септември“ Скопје. Исто така, кај пациентите кои не беа под терапија (односно, доколку пациентите ја запреле терапијата со: H1- антихистаминици најмалку 48 часа или повеќе пред вклучување во студијата [20, 25]; доколку пациентите ја запреле терапијата со H2- антихистаминици и леукотриени најмалку 7 дена пред вклучување во студијата; доколку пациентите ја запреле терапијата со кортикостероиди и *Cyclosporine A* барем еден месец пред вклучувањето во студијата).

- Од формативните крвни елементи беа анализирани следниве биомаркери: *Leukocytes*, *Neutophils*, *Lymphocytes*, *Monocytes*, *Eosinophils*, *Basophils*, *Platetets* и *Mean platent volume*, како и
- нивото на тотални имуниглобулини *IgE* (*IgE*) во серумот,
- антитела на тироидната пероксидаза (*Anti-TPO*),
- нивото на антинуклеарни антитела (*ANA*),
- реума фактор (*RF*)
- нивото на C- реактивен протеин (*CRP*),
- компонентите на комплементот (*C3*, *C4*),
- нивото на *D-Dimer*-и

- нивото на Витамин *D* во крвта

За одредување на вредностите на биолошките маркери од комплетната крвна слика и диференцијалната крвна слика: *Leukocytes, Neutophilis, Lymphocytes, Monocytes, Eosinophils, Basophils, Platetets, Mean platent volume* беше користена 2mL полна венска крв. Резултатите се одредуваа со хематолошки анализатор *Advia 2120i Siemens* како *in vitro* дијагностичка алатка за енумерација на комплетните нуклеатидни клетки и клетките на црвените крвна лоза.

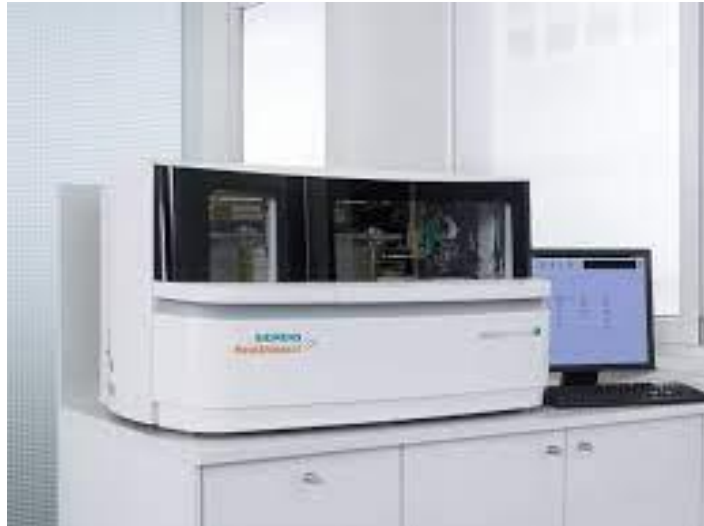


Слика 21. Апаратот *Advia 2120i Siemens*

Figure 21. *Advia 2120i Siemens* machine

Резултатите од биолошките маркери *IgE, RF, CRP, C3, C4* беа работени со помош на апаратот *BN Pro Spec System Siemens*, компактен систем кој нуди обработка на протеини во плазмата.





Слика 22. Апаратот *BN Pro Spec System Siemens*

Figure 22. *BN Pro Spec System Siemens machine*

Резултатите за *Anti-TPO* и Витамин *D* се одредуваа со системот за имуноесеј *ADVIA Centar XP Siemens*.

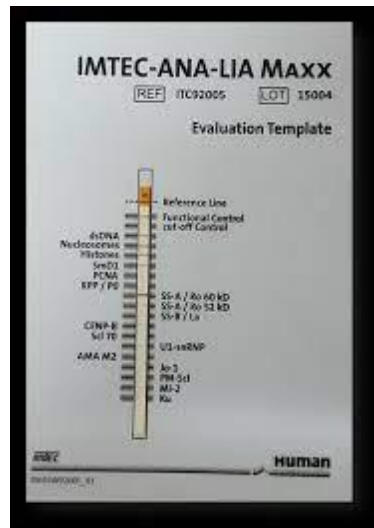


Слика 23. Апаратот *ADVIA Centar XP Siemens*

Figure 23. *ADVIA Centar XP Siemens machine*

Резултатите од *ANA* како биолошки маркери беа изработени со помош на линеарно фабрички поставени антигени врз нитроцелулозна мембрана *IMTEC-ANA LIA Maxx*. Овој тест користи индиректна мембрана поставена врз ензимски имуноесеј за квантитативно мерење на класата на *IgG* антителата против нуклеарните антигени од серумот. Тестот се работеше врз лента на која

се поставуваше дилуирана крв од пациентот, а после аплицирање на раствор за активација и последователно поставување на раствор за запирање на процесот (на врзување на антигените со антителата), позитивниот тест се читаше во вид на кафеави линии.



Слика 24. Шаблон за евалуација *IMTEC-ANA LIA Maxx*

Figure 24. Evaluattion template *IMTEC-ANA LIA Maxx*

За позитивни вредности на сите биолошки маркери кои беа опфатени во истражувањето, се земаа вредностите кои беа над референтните вредности:

- *Leukocytes* (3.5-10)  $10^3/nL$ , *Neutophilis* (1.9- 8)  $10^3/nL$ , *Lymphocytes* 0.9- 5.2 )  $10^3/nL$ , *Monocytes* (0.16-1)  $10^3/nL$ , *Eosinophils* (0- 0.8 )  $10^3/nL$ , *Basophils* (0- 0.2)  $10^3/nL$ , *Platetets* ( 100- 400 )  $10^3/nL$ , *Mean platent volume* (8- 11 )  $fL$
- *IgE* (0- 100 ) IU/ml
- *Anti-TPO* (0- 60) U/ml,
- ANA– нереактивен тест,
- *RF* (0- 15.9) IU/ml,
- *CRP* (0-5) mg/l
- Нивото на компонентите на комплементот во серумот: *C3* (0.9- 1.8 )g/l, *C4* (0.1- 0.4) g/l,
- *D-Dimer*-и (0- 500) mg/L,
- Витамин *D* во крвта (0- 250) nmol/l

### 4.3. Обработка на резултати

Студијата ја започнаа 245 пациенти со ХСУ кои ги исполнуваа условите и 130 здрави испитаници. Вкупно 15 од пациентите со ХСУ не ја завршија студијата бидејќи кај 8 пациенти имавме влошување на состојбата и од тие причини беше дадена дополнителна кортикостероидна терапија (и со тоа не бевме во можност да ја измериме резистенцијата на антихистаминици), а пак 7 пациенти доброволно и од лични причини не ја продолжија студијата. Студијата ја завршија 230 испитаници со ХСУ и 130 здрави испитаници.

### 4.4. Статистичка обработка на резултати

Статистичката анализа на податоците добиени од истражувањето беше направена во статистичкиот програм *SPSS 23,0*. *Kolmogorov-Smirnov* тестот и *Shapiro Wilk's* тестот. Добиените податоци се прикажани табеларно и графички.

Категориските (атрибутивни) варијабли се прикажани со апсолутни и релативни броеви. Нумеричките (квантитативни) варијабли се прикажани како просечни вредности, стандардна девијација, минимални, максимални и медијални вредности, како и интерквartilен ранк.

Непараметарски тестови за независни примероци (*Chi-square test*, *Fisher exact test*) беа користени за компарирање на групата со ХСУ и контролната група (КГ), групите со тераписки одговор на антихистаминици и без тераписки одговор на антихистаминици, групите со позитивен и негативен автоимун статус, и групите со позитивен и негативен *ASST* тест. Во однос на категориските варијабли (за компарирање во однос на квантитативните варијабли) беа користени параметарски и непараметарски тестови за независни примероци, во зависност од симетричноста на податоците (*Student t-test*, *Mann-Whitney test*).

За компарирање на групите со различна активност на болеста во однос на категориските варијабли беа користени непараметарски тестови за независни примероци (*Chi-square test*, *Fisher exact test*), за компарирање на квантитативните варијабли беа користени параметарски и непараметарски тестови за независни примероци, во зависност од симетричноста на податоците (*Analysis of Variance*, *Kruskal-Wallis test*).

Статистичката сигнификантност беше дефинирана на ниво на  $p < 0.05$ .

## 5. Резултати

Во студијата партиципираа 360 испитаници, пациенти на ГОБ „8ми Септември“ селектирани во амбулантата за дерматовенерологија, кои беа поделени во две групи: 230 пациенти со ХСУ (хронична спонтана уртикарија) и 130 здрави испитаници кои ја сочинуваа КГ (контролна група).

### 5.1. Разлики помеѓу клиничките и биолошките маркери кај пациентите со ХСУ и контролната група на здрави испитаници

Испитаниците од групата со ХСУ и КГ беа хомогени во однос на полот и возраста ( $p=0.43$  и  $p=0.23$ , соодветно).

Во табела 1 е прикажано дека во двете групи мнозинството го сочинуваа женски испитаници (70.87% и 66,92%, соодветно во групите ХСУ и КГ)

Испитаниците со ХСУ беа несигнификантно постари од испитаниците од КГ ( $41.8 \pm 16.3$  години vs  $39.5 \pm 14.3$  години), што ја потврдува компатибилноста помеѓу двете групи.

Табела 1. Полова дистрибуција кај пациентите со ХСУ и контролната група

Table 1. Gender distribution in patents with CSU and control group

Варијабла Variable	Група/ Group			p-level
	n	ХСУ/ CSU	КГ/CG	
<b>Пол/ Gender</b>				
Жени/ Female n (%)	250	163 (70.87)	87 (66.92)	$X^2=0.61$ $p=0.43$
Мажи/ Male n (%)	110	67 (29.13)	43 (33.08)	
<b>Возраст/ Age</b>				
mean $\pm$ SD	$41.8 \pm 16.3$		$39.5 \pm 14.3$	$t=1.07$
min- max	6 – 78		18 – 76	$p=0.23$

ХСУ- хронична спонтана уртикарија, КГ – контролна група

CSU- chronic spontaneous urticaria, CG- control group

$X^2$  (Pearson Chi-square); t(Student t-test)

Во табела 2 е прикажано дека позитивна лична историја за атопија и автоимуна болест имаа само пациентите со ХСУ (63.04% и 51.3%, соодветно). Меѓу пациентите со автоимуна болест, најчесто беа застапени пациенти со

*Hashimoto Tireoiditis* (28.7%), следено од пациенти со *Vitiligo* (8.7%), пациенти со *Arthritis Rheumatica* (6.09%), пациенти со *Morbus Crohn* (3.48%), и пациенти со истовремено присуство на *Hashimoto Tireoiditis* и *Vitiligo* (4.35%).

Табела 2. Лична историја за атопија и автоимуна болест кај пациентите со ХСУ

Table 2. Personal history of atopy and autoimmune disease in patients with CSU

Варијабла / Variable	n	ХСУ/ CSU n(%)
<b>Лична историја за атопија/ Personal history of atopy</b>		
Присуство/ present	145	145 (63.04)
без присуство/ not present	215	85 (36.96)
<b>Лична историја за автоимуна болест/ Personal history of autoimmune disease</b>		
без присуство/ not present	242	112 (48.7)
Hashimoto Tireoiditis	66	66 (28.7)
Vitiligo	20	20 (8.7)
Arthritis Rheumatica	14	14 (6.09)
Morbus Crohn	8	8 (3.48)
Hashimoto Tireoiditis + Vitiligo	10	10 (4.35)

ХСУ- хронична спонтана уртикарија,

CSU- chronic spontaneous urticaria

$\chi^2$  (Pearson Chi-square)

Во табела 3 е прикажано дека пациентите со ХСУ почесто од здравите испитаници имаа позитивна фамилијарна историја за атопија, фамилијарна историја за автоимуна болест, лична и фамилијарна историја за астма, лична и фамилијарна историја за алергиски ринитис ( $p < 0.0001$ ).

56.52% од пациентите со ХСУ и 10.77% од испитаниците од КГ имаа членови во семејството со дијагностицирана атопија, додека членови на семејството со автоимуна болест имаа 43.48% пациенти со ХСУ и 10% испитаници од КГ.

Астма (55.22%) и алергиски ринитис (54.35%) како придружни болести имаа само пациентите од групата со ХСУ; 47.39% од пациентите со ХСУ и 8.46% од здравите испитаници имаа позитивна анамнеза за фамилијарна

оптеретеност со астма, 42.61% пациенти со ХСУ и 9.23% здрави испитаници имаа позитивна анамнеза за фамилијарна оптеретеност со алергиски ринити. (слика 25, слика 25а, слика 25б, слика 25в, слика 25г, слика 25д, табела 3).

Во групата со ХСУ, 120 (52.17%) пациенти имаа придружни хронични неавтоимуни болести, и тоа: 28.7% имаа артеријална хипретензија (ХТА), 8.7% имаа дијабетес мелитус тип 2, исто толку пациенти имаа хиперлипидемија, и 6.09% од пациентите имаа две коморбидитетни болести (ХТА и дијабетес мелитус тип 2).

Табела 3. Историја на атописки болести, автоимуни болести и придружни неавтоимуни болести

Table 3. History of atopic diseases, autoimmune diseases and other non-autoimmune diseases

Варијабла/ Variable	Група/ group			p-level
	n	ХСУ/ CSU n(%)	КГ/ CG n(%)	
<b>Фамилијарна историја за атопија/ Familial history of atopy</b>				
Присуство/ present	144	130 (56.52)	14 (10.77)	X <sup>2</sup> =72.4 *p=0.00000
без присуство/ not present	216	100 (43.48)	116 (89.23)	
<b>Фамилијарна историја за автоимуна болест/ Familial history of autoimmune disease</b>				
без присуство/ not present	247	130 (56.52)	117 (90)	да/ не yes/ no X <sup>2</sup> =43.2 *p=0.0000
Присуство/ present	113	100 (43.48)	13 (10)	
Hashimoto Tireoiditis	77	72 (31.3)	5 (3.85)	
Vitiligo	13	11 (4.78)	2 (1.54)	
Arthritis Rheumatica	11	8 (3.48)	3 (2.31)	
Morbus Crohn	5	3 (1.3)	2 (1.54)	
Hashimoto Tireoiditis + Vitiligo	6	5 (2.17)	1 (0.77)	
7	1	1 (0.43)	0	
<b>Лична историја за астма/ Personal history of asthma</b>				
Присуство/ present	127	127 (55.22)	0	X <sup>2</sup> =110.9 *p=0.00000
без присуство/ not present	233	103 (44.78)	130 (100)	
<b>Фамилијарна историја за астма/ Familial history of asthma</b>				
Присуство/ present	120	109 (47.39)	11 (8.46)	X <sup>2</sup> =56.6 *p=0.000000
без присуство/ not present	240	121 (52.61)	119 (91.54)	
<b>Лична историја за алергиски ринитис/ Personal history of allergic rhinitis</b>				

Присуство/ present	125	125 (54.35)	0	X <sup>2</sup> =108.2 *p=0.000000
без присуство/ not present	235	105 (45.65)	130 (100)	
<b>Фамилијарна историја за алергиски ринитис/ Familial history of allergic rhinitis</b>				
Присуство/ present	110	98 (42.61)	12 (9.23)	X <sup>2</sup> =43.6 *p=0.000000
без присуство/ not present	250	132 (57.39)	118 (90.77)	
<b>Придружни неавтоимуни болести/ Concomitant non-autoimmune diseases</b>				
без присуство/ not present	240	110 (47.83)	130 (100)	
Присуство/ present	120	120 (52.17)	0	
HTA	66	66 (28.7)	0	
Diabetes mellitus 2	20	20 (8.7)	0	
Hiperlipidemia	20	20 (8.7)	0	
HTA+ Diabetes mellitus	14	14 (6.09)	0	

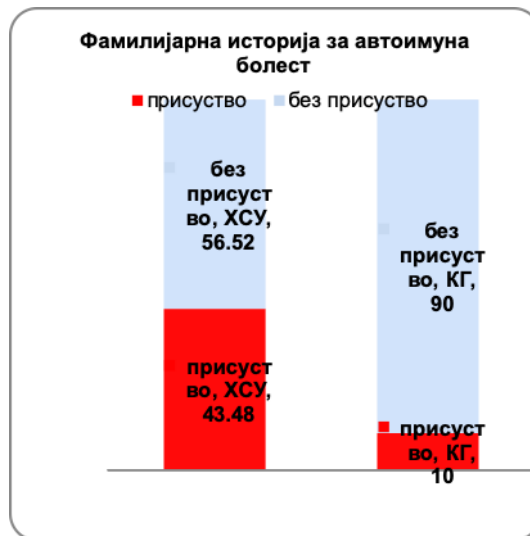
ХСУ- хронична спонтана уртикарија, КГ – контролна група

X<sup>2</sup> (Pearson Chi-square); t(Student t-test); \*sig p<0.05

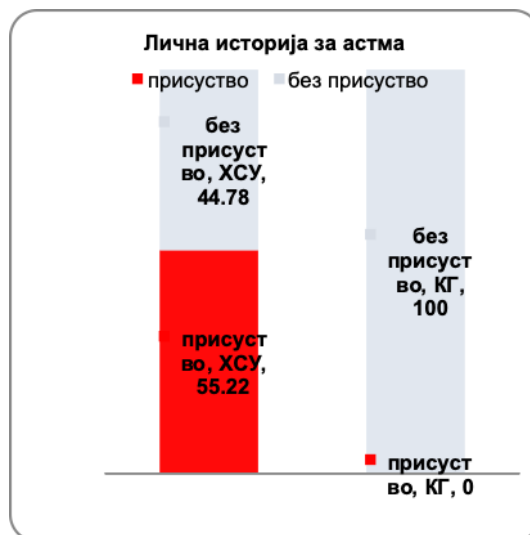


Слика 25. Фамилијарна историја за атопија

Figure 25 Familial history of atopy

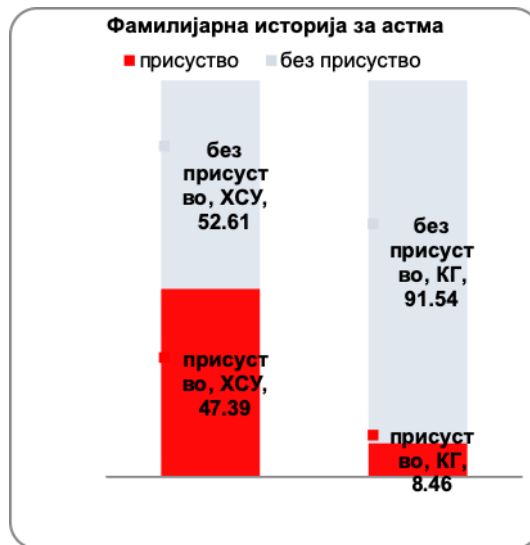


Слика 25 а. Фамилијарна историја за аутоимуна болест  
 Figure 25 a Familial history of autoimmune disease



Слика 25 б. Лична историја астма  
 Figure 25 b Personal history of asthma





Слика 25 в. Фамилијарна историја астма

Figure 25 c. Familial history of asthma



Слика 25 г. Лична историја за алергиски ринитис

Figure 25 d. Personal history of allergic rhinitis



Слика 25 д. Фамилијарна историја за алергиски ринитис

Figure 25 с. Familial history of allergic rhinitis

Во табела 4 прикажана е дистрибуцијата на пациентите од групата со ХСУ во однос на терапијата која ја примаат, како редовна или друга терапија.

Табела 4. Присуство на друга (редовни) терапија

Table 4. Presence of other (regular) therapy

Редовна (друга) терапија/ Other (regular) therapy	Група/ group		
	N	ХСУ/ CSU n (%)	КГ/ CG n (%)
без друга редовна терапија/ no other (regular) therapy	199	69 (30)	130 (100)
Антихипертензивна Терапија/ Antihypertensive drugs	67	67 (29.13)	0
Антидијабетични лекови/ Antidiabetic drugs	20	20 (8.7)	0
Антилипемични лекови/ Antilypemic drugs	20	20 (8.7)	0
Ацетилсалицилна киселина/ ASA	23	23 (10)	0
Нестероидни антиинфламаторни лекови/ NSIFD	17	17 (7.39)	0
Антихипертензивна терапија + Антидијабетични лекови/ Antihypertensive + Antidiabetic drugs	14	14 (6.09)	0

Пациентите со ХСУ имаа повисоки вредности на *D-dimeri*, споредено со здравите испитаници ( $p < 0.0001$ ).

*D-dimeri*-те како едни од биолошките маркери кои се особено битни и клучни во ова истражување имаа просечна вредност од  $1186.15 \pm 801.2$  mg/L во групата со ХСУ,  $320.81 \pm 96.3$  mg/L во КГ; медијалните вредности на *D-dimeri* изнесуваа 985mg/L во групата со ХСУ и 328.5mg/L во КГ ( слика 26, слика 26а, табела 5).

Вредностите на *D-dimeri*-те кои беа повисоки од 500 mg/L (повисоки од референтните) беа регистрирани само кај пациентите од групата со ХСУ (78.7%).

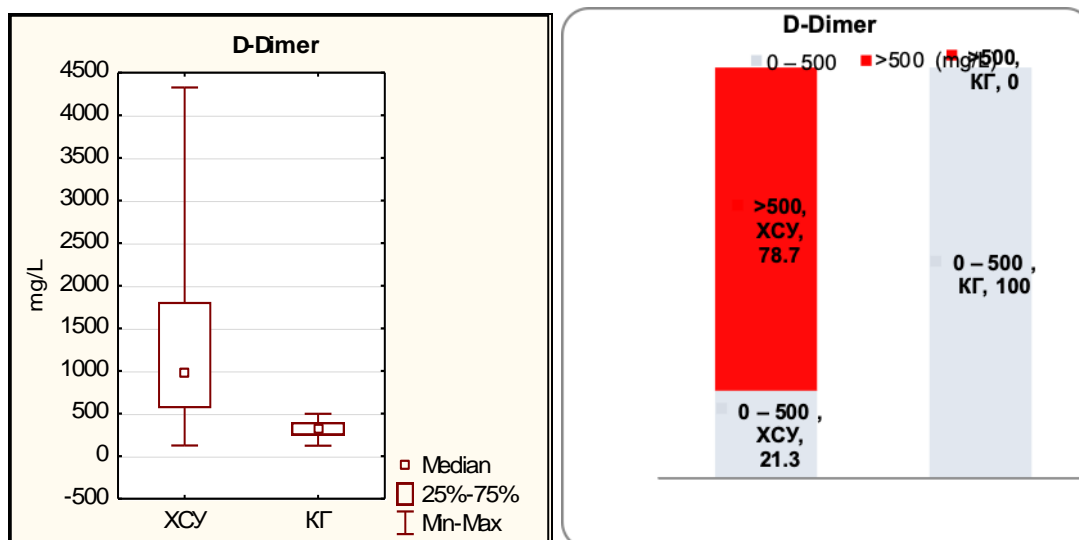
Табела 5. Присуство на *D-dimeri* кај пациентите со ХСУ и КГ

Figure 5. D-dimer distribution in CSU and CG

Варијабла/ Variable	Група/ Group			p-level
	n	ХСУ/ CSU	КГ/ CG	
<b>D-Dimer (mg/L)</b>				
mean $\pm$ SD	1186.15 $\pm$ 801.2		320.81 $\pm$ 96.3	Z=12.3
median (IQR)	985 (562 – 1810)		328.5 (245 – 399)	*p=0.00000
0 – 500 n (%)	17 9	49 (21.3)	130 (100)	X <sup>2</sup> =205.7 *p=0.000000
>500 n (%)	18 1	181 (78.7)	0	

ХСУ- хронична спонтана уртикарија, КГ – контролна група

Z(Mann-Whitney U Test); X<sup>2</sup>(Chi-square test); \*sig  $p < 0.05$



Слика 26. *D-dimeri* кај XCU Слика 26а. *D-dimeri* кај КГ  
Figure 26. *D-dimer* in CSU Figure 26а. *D-dimer* in CG

Сите анализирани хематолошки биомаркери беа повисоки кај пациентите со XCU споредено со здравите испитаници.

Леукоцитите имаа просечна вредност од  $7.3 \pm 2.310^3/nL$  во групата XCU,  $6.2 \pm 1.8310^3/nL$  во КГ, разликата од  $1.05310^3/nL$  се потврди како статистички сигнификантна, за  $p=0.000004$ .

4.35% од пациентите со XCU имаа помал број на леукоцити, додека 11.3% од пациентите со XCU имаа повисоки референтните вредности.

Неутрофилите имаа значајно повисоки вредности во групата XCU споредено со КГ (mean  $6.3 \pm 2.710^3/nL$  vs  $5.1 \pm 1.710^3/nL$ , difference  $1.210^3/nL$ ;  $p=0.000009$ ). Кај 2.61% од пациентите со XCU беа детектирани помал број нанеутрофили, додека кај 31.3% од пациентите од оваа група вредностите беа повисоки од референтните.

Во групата на пациенти со XCU беше регистриран несигнификантно повисок број на лимфоцити споредено со КГ ( $p=0.73$ ). Пациентите со XCU имаа намален број на лимфоцити (14.78% vs 0.77%) и зголемен број на лимфоцити (25.22% vs 0.77%, соодветно) во споредба со здравите испитаници.

Моноцитите имаа пониски вредности во групата на пациенти со XCU наспроти КГ ( $p<0.0001$ ). Просечните и медијални вредности на моноцити во групата на испитаници со XCU изнесуваа  $0.37 \pm 0.510^3/nL$  и  $1 10^3/nL$ , соодветно, просечните и медијални вредности во КГ изнесуваа  $0.51 \pm 0.2510^3/nL$  и  $0 10^3/nL$ ,

соодветно. Кај повеќе од половина пациенти со ХСУ (58.7%) забележавме намален број на моноцити додека во контролната група намалени вредности на моноцити имаа 2.31% од испитаниците. Зголемен број на моноцити имаа 16.09% од пациентите со ХСУ. Тестираната разлика во дистрибуција на вредности на моноцити пониски од  $0.16 \cdot 10^3/nL$ , од  $0.16$  до  $1 \cdot 10^3/nL$ , и повисоки од  $1 \cdot 10^3/nL$  меѓу двете групи беше статистички сигнификантна ( $p < 0.0001$ ).

Пациентите со ХСУ и здравите испитаници имаа несигнификантно различни вредности на еозинофили ( $p=0.71$ ). Кај пациентите со ХСУ беше регистриран зголемен број на еозинофили (23.48% vs 0%) во споредба со здравите испитаници.

Констатиравме зголемен број на тромбоцити ( $p=0.00033$ ) кај пациентите со ХСУ споредено со здравите испитаници. Просечниот број на тромбоцити изнесуваше  $428.2 \pm 306.2 \cdot 10^3/nL$  во групата ХСУ,  $260.2 \pm 86.3 \cdot 10^3/nL$  во КГ; медијалните вредности  $459 \cdot 10^3/nL$  во групата ХСУ и  $274 \cdot 10^3/nL$  во КГ. Намалениот број на тромбоцити (30%) и зголемениот број на тромбоцити (55.65%) кај пациентите со ХСУ табеларно е прикажани во табела 6.

Сите вредности на претходно нотирани хематолошки биомаркери кај двете групи на испитаници (со ХСУ и КГ) графички се прикажани на слика 27, слика 27а, слика 27б, слика 27в, слика 27г, слика 27д, слика 27е и слика 27е.

Табела 6. Клетките на комплетната крвна слика кај ХСУ и КГ

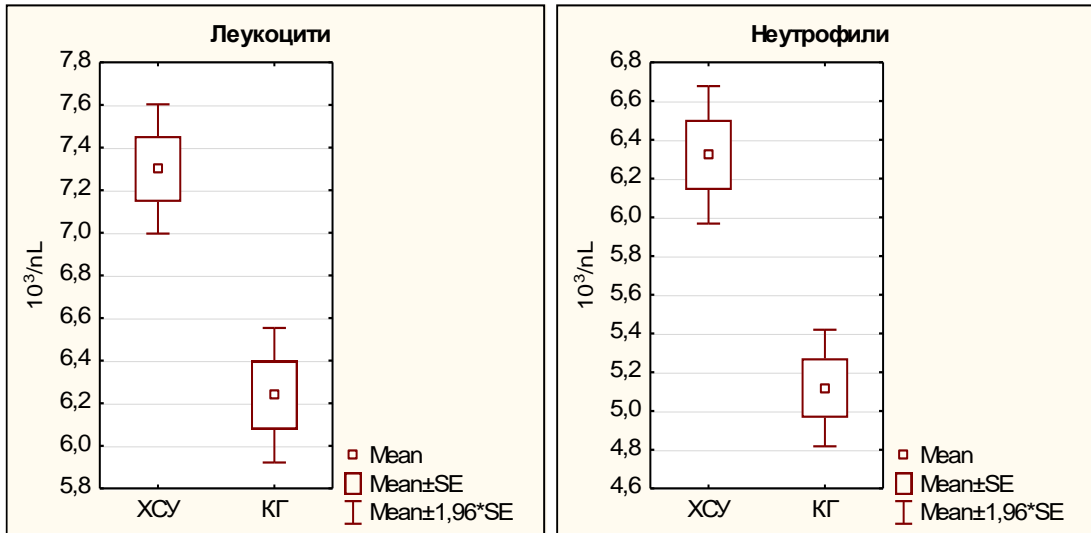
Table 6. CBC parameters in CSU and CG

Варијабла/ variable	Група/ group			p-level
	n	ХСУ/ CSU	КГ/ CG	
<b>Леукоцити/ Leukocytes</b> ( $10^3/nL$ )				
mean $\pm$ SD		$7.3 \pm 2.3$	$6.2 \pm 1.8$	t=4.7
min- max		2.4 – 13.65	3.6 – 9.9	*p=0.000004
<3.5 n (%)	10	10 (4.35)	0	
3.5 – 10 n (%)	32 4	194 (84.35)	130 (100)	
>10 n (%)	26	26 (11.3)	0	
<b>Неутрофили / Neutrophils</b> ( $10^3/nL$ )				
mean $\pm$ SD		$6.3 \pm 2.7$	$5.1 \pm 1.7$	t=4.5
min- max		1.1 – 15.1	1.9 – 8	*p=0.000009
<1.9 n (%)	6	6 (2.61)	0	
1.9 – 8 n (%)	28	152 (66.09)	130 (100)	

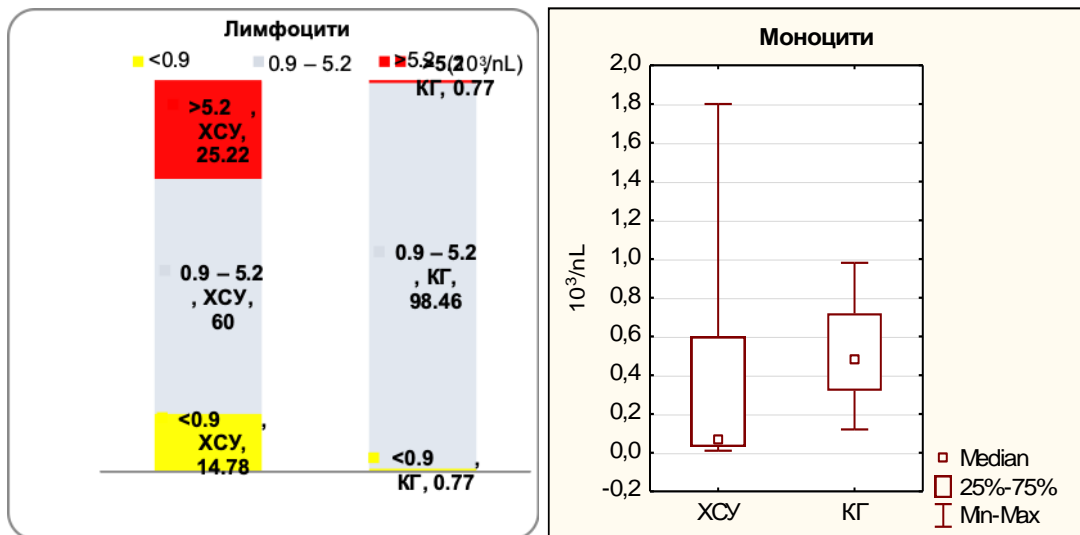
	2			
>8 n (%)	72	72 (31.3)	0	
<b>Лимфоцити / Lymphocytes</b> (10 <sup>3</sup> /nL)				
mean ±SD	3.7 ± 2.8		3.3 ± 1.4	Z=0.3
median (IQR)	3.6 (1.2 – 5.3)		3.4 (2.2 – 4.5)	p=0.73
<0.9 n (%)	35	34 (14.78)	1 (0.77)	X <sup>2</sup> =63.7 *p=0.000000
0.9 – 5.2 n (%)	26	138 (60)	128 (98.46)	
>5.2 n (%)	6	58 (25.22)	1 (0.77)	
<b>Моноцити / Monocytes</b> (10 <sup>3</sup> /nL)				
mean ±SD	0.37 ± 0.5		0.51 ± 0.25	Z=6.4
median (IQR)	1 (0-1)		0 (0-0)	***p=0.000000
<0.16 n (%)	13	135 (58.7)	3 (2.31)	X <sup>2</sup> =174.7 *p=0.000000
0.16 – 1 n (%)	8	58 (25.22)	127 (97.69)	
>1 n (%)	18	37 (16.09)	0	
<b>Еозинофили/ Eosinophils</b> (10 <sup>3</sup> /nL)				
mean ±SD	0.42 ± 0.4		0.35 ± 0.2	Z=0.4
median (IQR)	0.18 (0.05 – 0.8)		0.35 (0.1 – 0.5)	p=0.71
0 – 0.8 n (%)	30	176 (76.52)	130 (100)	X <sup>2</sup> =35.91 *p=0.000000
>0.8 n (%)	6	54 (23.48)	0	
<b>Тромбоцити/ Platelets</b> (10 <sup>3</sup> /nL)				
mean ±SD	428.2± 306.2		260.2± 86.3	Z=3.6
median (IQR)	459 (87 – 678)		274 (198 – 323 )	*p=0.00033
<100 n (%)	69	69 (30)	0	
100 – 400 n (%)	16	33 (14.35)	130 (100)	
>400 n (%)	3	128 (55.65)	0	
	12			
	8			

ХСУ- хронична спонтана уртикарија, КГ – контролна група

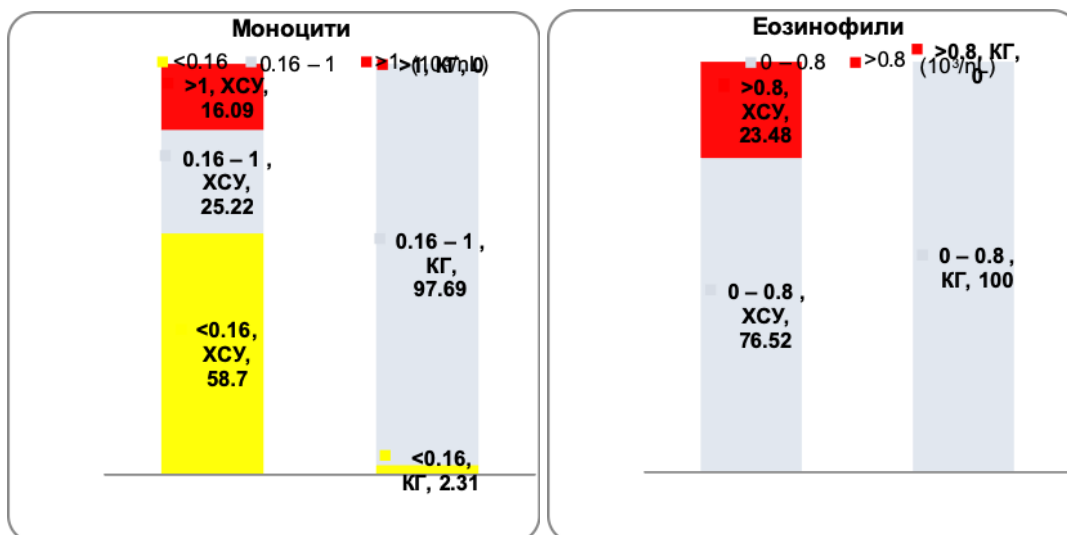
t(Student t-test), X<sup>2</sup> (Pearson Chi-square);Z(Mann-Whitney U Test); \*sig p<0.05



Слика 27. Леукоцити Слика 27а. Неутрофили  
 Figure 27. Leukocytes Figure 27а. Neutrophils

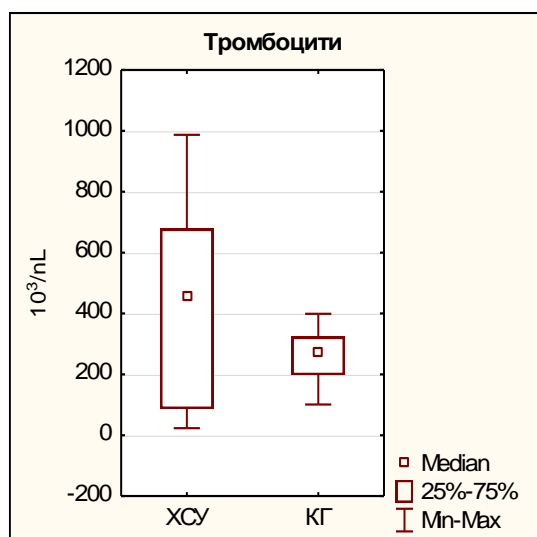


Слика 27б. Лимфоцити Слика 27 в. Моноцити  
 Figure 27 b. Lymphocytes Figure 27 c. Monocytes



Слика 27г. Моноцити Слика 27 д. Еозинофили

Figure 27d. Monocytes Figure 27e. Eosinophils



Слика 27 е. Тромбоцити

Figure 27f. Platelets

Вкупниот број на базофили беше евидентно помал кај пациентите со ХСУ во споредба со КГ (59.13% vs 0). Нормален број на базофили нотиравме кај 39.57% од пациентите со ХСУ и сите испитаници од КГ. За  $p < 0.0001$  се потврди статистичка сигнификантна разлика во дистрибуцијата на ниски, нормални и покачени вредности на базофили меѓу групите ХСУ и КГ ( $p < 0.0001$ ). (табела 6.1)



Табела 6.1. Присуство на базофилите кај ХСУ и КГ

Table 6.1. Distribution of basophils in CSU and CG

Базофили/ Basophils	Група/ group			p-level
	N	ХСУ/ CSU n(%)	КГ/ CG n(%)	
Ниски/ Low levels	136	136 (59.13)	0	Fisher exact p<0.0001
Во референтни вредности (0 - 0.2) / Normal range	221	91(39.57)	130 (100)	
Високи / High levels	3	3 (1.3)	0	

$\chi^2$  (Pearson Chi-square)

Пациентите со ХСУ и здравите испитаници се разликуваа во однос на сите анализирани инфламаторни маркери ( $p<0.05$ ).

Во табела 7 се прикажани следните инфламаторни и автоимуни биомаркери: Вредноста на *CRP* беше во интервал од  $35.3 \pm 7.9 \text{ mg/l}$  кај групата на пациенти со ХСУ, додека  $3.1 \pm 1.1 \text{ mg/l}$  во КГ. Разликата во просечните вредности меѓу двете групи од  $32.2 \text{ mg/l}$  статистички се потврди како сигнификантна, за  $p<0.0001$ .

Пациентите со ХСУ имаа повисоки вредности на *IgE* од здравите испитаници ( $p<0.0001$ ). Во групата на пациенти со ХСУ беа регистрирани просечни вредности на *IgE* од  $238.9 \pm 314.8 \text{ IU/ml}$ , медијални вредности од  $77 \text{ IU/ml}$ ; во КГ беа регистрирани просечни вредности на *IgE* од  $55.8 \pm 23.7 \text{ IU/ml}$  имедијални вредности од  $54 \text{ IU/ml}$ .

*Anti TPO* како исклучително важен биомаркер во нашата студија имаше просечни вредности од  $344.7 \pm 465.0 \text{ U/ml}$  во групата ХСУ,  $27.7 \pm 17.3 \text{ U/ml}$  во КГ; медијалните вредности на овој параметар изнесуваа  $45 \text{ U/ml}$  во групата ХСУ,  $26 \text{ U/ml}$  во КГ. За  $p<0.0001$  беа регистрирани сигнификантно повисоки *Anti TPO* вредности во групата ХСУ наспроти КГ.

Во групата ХСУ беа измерени повисоки вредности на *RF* споредено со КГ ( $p=0.000001$ ). Просечните вредности на *RF* изнесуваа  $9.2 \pm 14.8 \text{ IU/ml}$  и  $7.8 \pm 3.7 \text{ IU/ml}$ , соодветно во групата на пациентисо ХСУ и КГ; медијалните вредности изнесуваа  $7 \text{ IU/ml}$  и  $5 \text{ IU/ml}$ , соодветно. Вредностите на *ANA* беа повисоки кај пациентите со ХСУ споредено со здравите испитаници ( $28.7\% \text{ vs } 0\%, p<0.0001$ ), истите се прикажана во табела 8.

Вредностите на *CRP*, *Anti TPO* и беа повисоки во групата на пациенти со ХСУ; и тоа повисоки вредности на *CRP* кај 82.61%, *IgE* кај 38.7%, *Anti TPO* кај 35.22% и *RF* кај 9.57% од пациентите. Инфламаторните и автоимуни биомаркери кај ХСУ и КГ графички се прикажани на слика 28, слика 28а, слика 28б, слика 28в, слика 28г, слика 28д, слика 28ф, слика 28е.

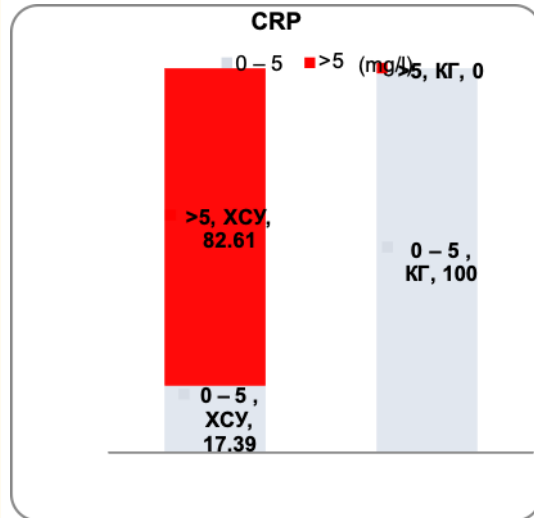
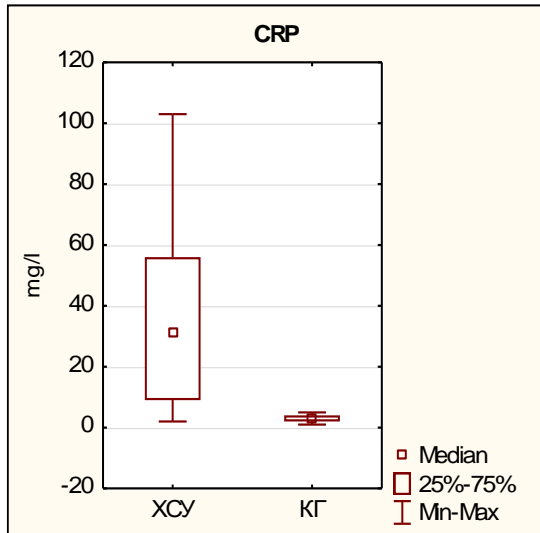
Табела 7. Инфламаторни и автоимуни биомаркери кај ХСУ и КГ

Figure 7. Inflammatory and autoimmune biomarkers in CSU and CG

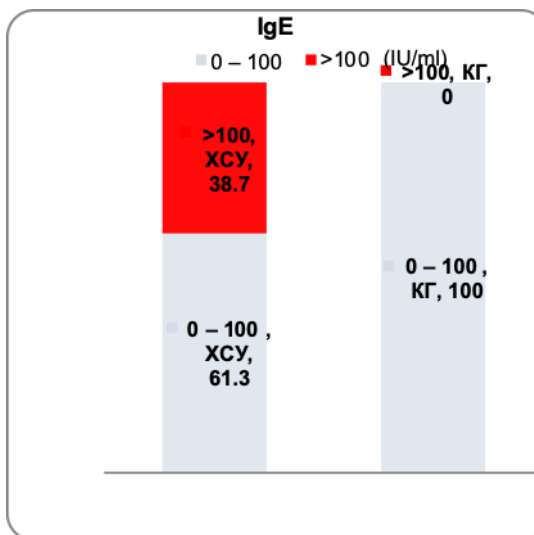
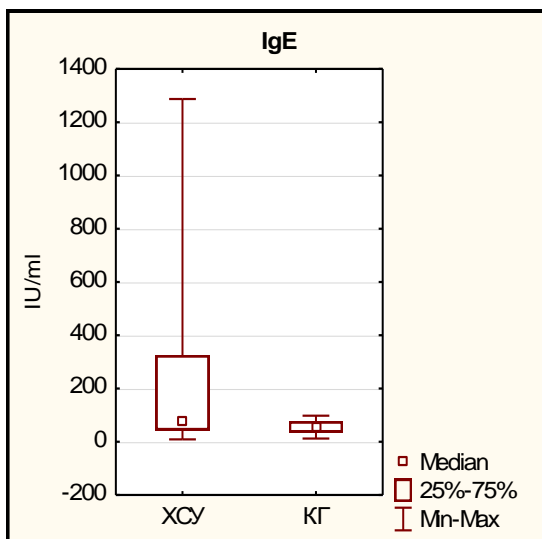
Варијабла/ Variable	Група/ group			p-level
	n	ХСУ/ CSU	КГ/ CG	
<b>CRP (mg/l)</b>				
mean ±SD	35.3± 7.9		3.1± 1.1	t=13.1
min- max	2 – 103		1 – 5	*p=0.0000
0 – 5 n (%)	17 0	40 (17.39)	130 (100)	X <sup>2</sup> =227.4 *p=0.00000
>5 n (%)	19 0	190 (82.61)	0	
<b>IgE (IU/ml)</b>				
mean ±SD	238.9± 314.8		55.8± 23.7	Z=5.1
median (IQR)	77 (44 – 324)		54 (36 – 76)	*p=0.000000
0 – 100 n (%)	27 1	141 (61.3)	130 (100)	X <sup>2</sup> =66.8 *p=0.000000
>100 n (%)	89	89 (38.7)	0	
<b>Anti TPO (U/ml)</b>				
mean ±SD	344.7± 465.0		27.7 ± 17.3	Z=8.5
median (IQR)	45 (32 – 780)		26 (12 – 44)	*p=0.000000
0 – 60 n (%)	27 9	149 (64.78)	130 (100)	X <sup>2</sup> =5907 *p=0.000000
>60 n (%)	81	81 (35.22)	0	
<b>RF (IU/ml)</b>				
mean ±SD	9.2± 14.8		7.8± 3.7	Z=4.9
median (IQR)	7 (5 – 11)		5 (3 – 8)	*p=0.000001
0 – 15.9 n (%)	33 8	208 (90.43)	130 (100)	X <sup>2</sup> =13.2 *p=0.00027
>15.9 n (%)	22	22 (9.57)	0	

ХСУ- хронична спонтана уртикарија, КГ – контролна група

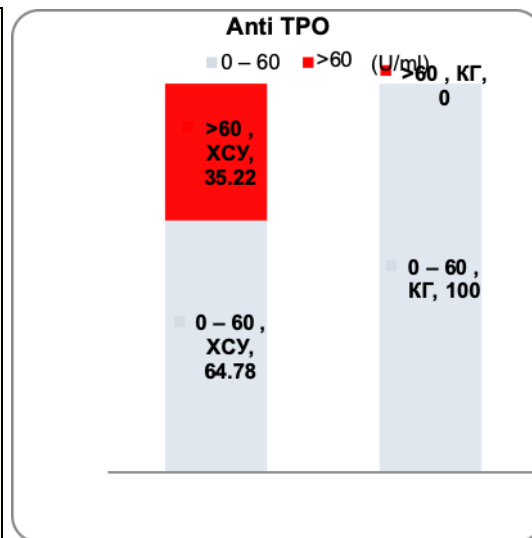
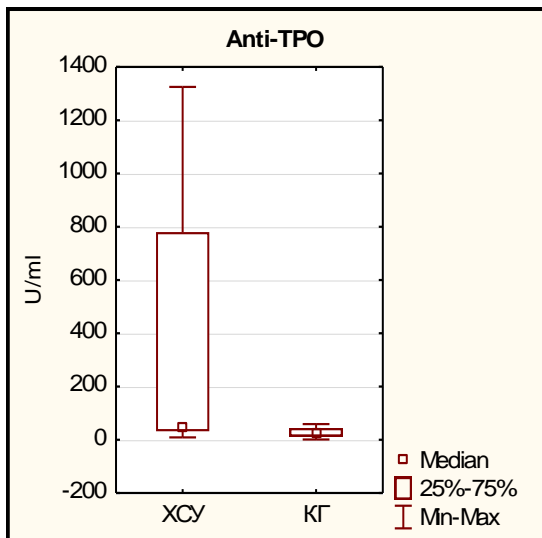
t(Student t-test), X<sup>2</sup> (Pearson Chi-square);Z(Mann-Whitney U Test); \*sig p<0.05



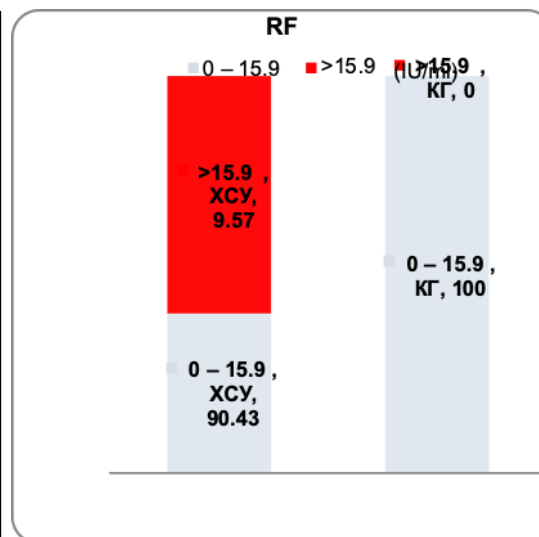
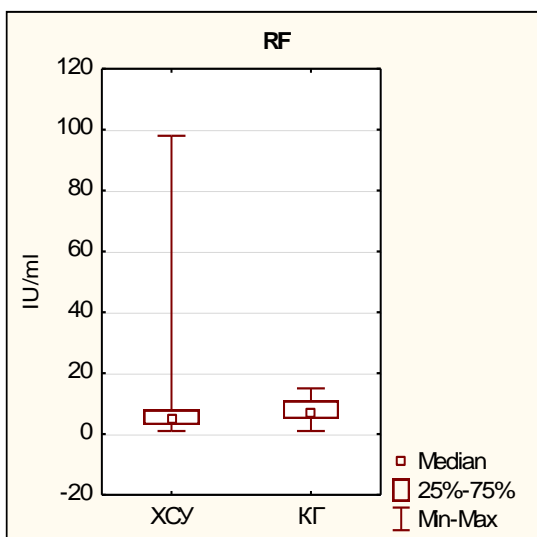
Слика 28. Вредности на CRP Слика 28а. Вредности на CRP  
 Figure 28. CRP levels Figure 28a. CRP levels



Слика 28б. Вредности на IgE Слика 28в. Вредности на IgE  
 Figure 28b. IgE levels Figure 28c. IgE levels



Слика 28г. Вредности на Anti-TPO Слика 28д. Вредности на Anti-TPO  
 Figure 28d. Anti-TPO levels Figure 28e. Anti-TPO levels



Слика 28ф. Вредности на RF Слика 28е. Вредности на RF  
 Figure 28f. RF levels Figure 28g. RF levels

Во табела 8 претставени се вредностите на ANA во групата на пациенти со XCU и во КГ, истите се покачени кај пациентите со XCU во однос на КГ (слика 29).

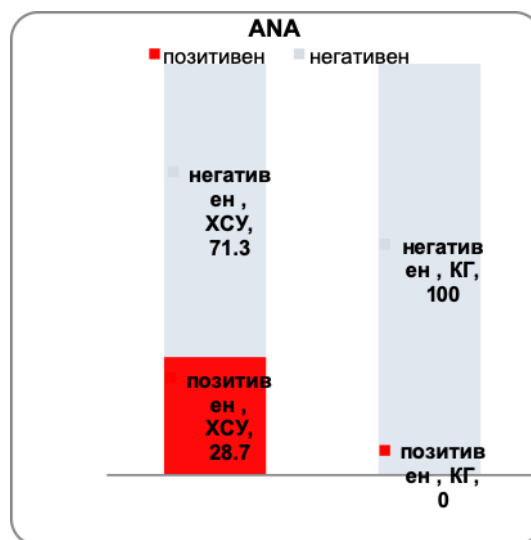
Табела 8. Вредности на ANA

Table 8. ANA levels

ANA	Група/ group			p-level
	n	ХСУ/ CSU n (%)	КГ/ CG n (%)	
Позитивен/ positive	66	66 (28,7)	0	X <sup>2</sup> =45.7 *p=0.000000
негативен/ negative	294	164 (71.3)	130 (100)	

ХСУ- хронична спонтана уртикарија, КГ – контролна група

X<sup>2</sup> (Pearson Chi-square); \*sig p<0.05



Слика 29. Вредности на ANA

Figure 29. ANA levels

Од табела 9 јасно се гледа дека пациентите со ХСУ имаа пониски вредности на витамин *D* во споредба со здравите испитаници ( $p < 0.0001$ ). Во оваа група, констатиравме дека просечни вредности на витаминот *D* беа во интервалот од  $93.6 \pm 77.0$  nmol/l, медијални вредности од 73 nmol/l; во КГ беа регистрирани просечни вредности на витамин *D* од  $122.5 \pm 51.6$  nmol/l, медијални вредности од 99 nmol/l. Статистички значајна разлика беше регистрирана меѓу двете групи во однос на дистрибуцијата на нормални, намалени и зголемени вредности на витамин *D* ( $p < 0.0001$ ). Намалени вредности ( $< 75$  nmol/l) се евалуирани кај пациентите со ХСУ споредено со КГ (50.87% vs 1.54%).

C3 комплементот имаше пониски вредности кај пациентите со ХСУ споредено со здравите испитаници ( $p=0.0039$ ), додека C4 комплементот беше повисок кај пациентите со ХСУ во однос на здравите испитаници ( $p<0.0001$ ).

Во ХСУ групата, C3 имаше просечни вредности од  $1.17 \pm 0.7\text{g/l}$ , медијални вредности од  $1.1\text{ g/l}$ ; во КГ просечните вредности изнесуваа  $1.32 \pm 0.3\text{g/l}$ , медијалните вредности  $1.3\text{g/l}$ .

Во ХСУ групата C4 имаше просечни вредности од  $0.84 \pm 1.0\text{g/l}$ , медијални вредности од  $0.7\text{ g/l}$ ; во КГ просечните вредности изнесуваа  $0.24 \pm 0.1$ , медијалните вредности  $0.2\text{g/l}$ .

Вредности на C3 и C4 кои отстапуваат од референтните беа регистрирани само кај пациентите со ХСУ; 39.57% од пациентите имаа намалени вредности на C3 комплемент, 25.65% имаа зголемени C3 вредности, 8.26% пациенти од оваа група имаа намалени C4 вредности, кај 68.7% вредностите на C4 беа зголемени.

Вредностите на Витамин D, C3, C4 графички се прикажани на слика 30, слика 30а, слика 30б, слика 30в, слика 30г, слика 30д.

Табела 9. Вредности на Витамин D, C3, C4

Table 9. Levels of Vitamin D, C3, C4

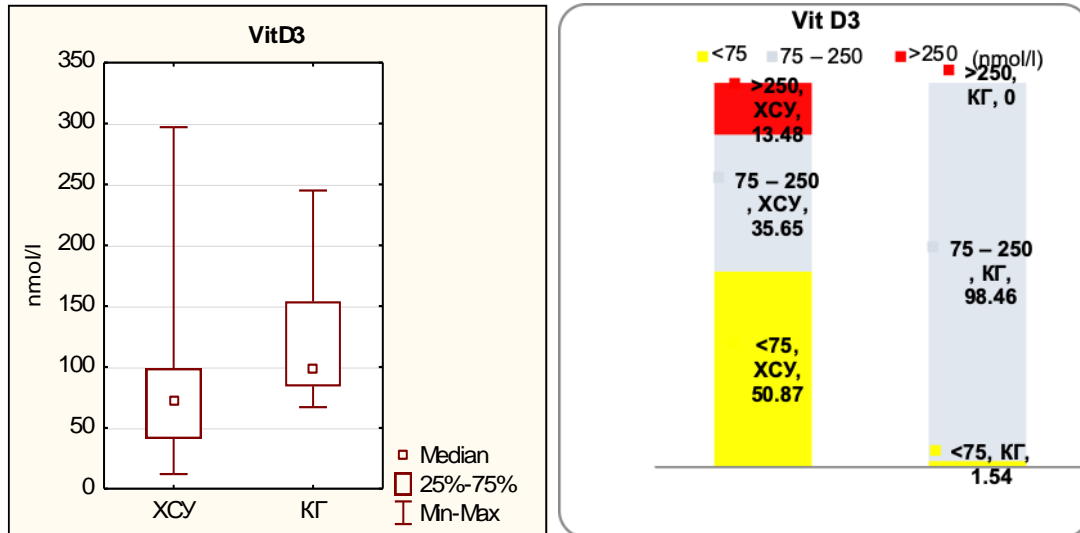
Варијабла/ variable	Група/ group			p-level
	n	ХСУ/ CSU	КГ/CG	
<b>Vitamin D (nmol/l)</b>				
mean $\pm$ SD	93.6 $\pm$ 77.0		122.5 $\pm$ 51.6	Z=7.1
median (IQR)	73 (41 – 99)		99 (84 – 154)	*p=0.000000
<75 n (%)	11 9	117 (50.87)	2 (1.54)	X <sup>2</sup> =134.8 *p=0.000000
75 – 250 n (%)	21 0	82 (35.65)	128 (98.46)	
>250 n (%)	31	31 (13.48)	0	
<b>C3 (g/l)</b>				
mean $\pm$ SD	1.17 $\pm$ 0.7		1.32 $\pm$ 0.3	Z=2.9
median (IQR)	1.1 (0.6 – 1.9)		1.3 (1.1 – 1.5)	**p=0.0039
<0.9 n (%)	91	91 (39.57)	0	X <sup>2</sup> =145.34 *p=0.000000
0.9 – 1.8 n (%)	21 0	80 (34.78)	130 (100)	
>1.8 n (%)	59	59 (25.65)	0	
<b>C4 (g/l)</b>				
mean $\pm$ SD	0.84 $\pm$ 1.0		0.24 $\pm$ 0.1	Z=9.6
median (IQR)	0.7 (0.3 – 1.2)		0.2 (0.1 – 0.3)	*p=0.000000

<0.1 n (%)	19	19 (8.26)	0	X <sup>2</sup> =196.8 *p=0.000000
0.1 – 0.4 n (%)	18 3	53 (23.04)	130 (100)	
>0.4 n (%)	15 8	158 (68.7)	0	

ХСУ- хронична спонтана уртикарија, КГ – контролна група

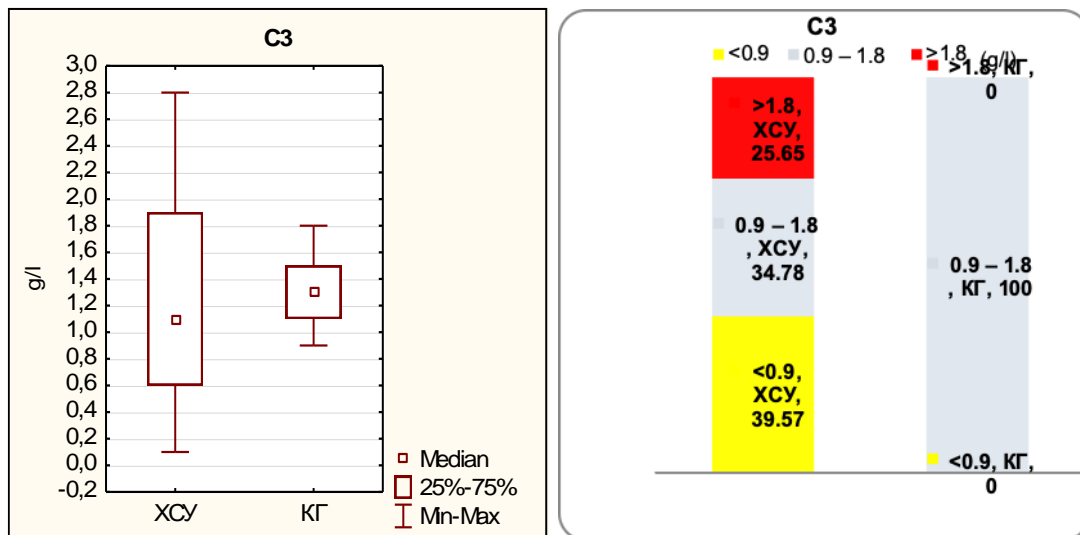
t(Student t-test), X<sup>2</sup> (Pearson Chi-square);Z(Mann-Whitney U Test);\*\*p<0.001,

\*p<0.05



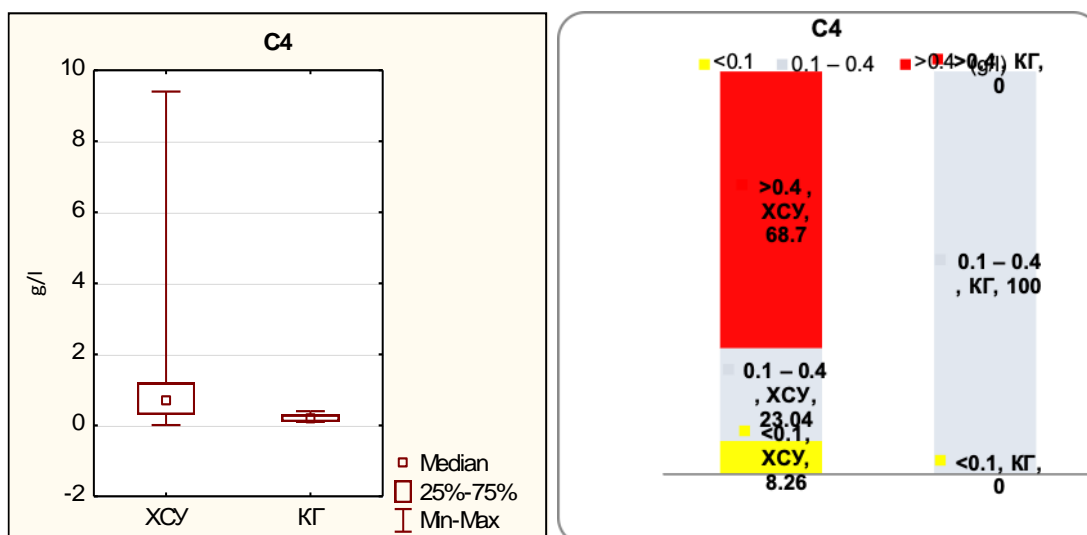
Слика 30 . Вредности Витамин D. Слика 30а. Вредности на Витамин D

Figure 30. Vitamin D levels Figure 30a. Vitamin D levels



Слика 30б . Вредности на C3. Слика 30в. Вредности на C3

Figure 30b. C3 levels Figure 30c. C3 levels



Слика 30г . Вредности на C4. Слика 30д. Вредности на C4  
 Figure 30d. C3 levels Figure 30e. C3 levels

Во табела 10 е прикажано дека во моментот на изведување на студијата, 63.04% од пациентите од групата со ХСУ беа со позитивен автоимун статус.

Табела 10 Автоимун статус

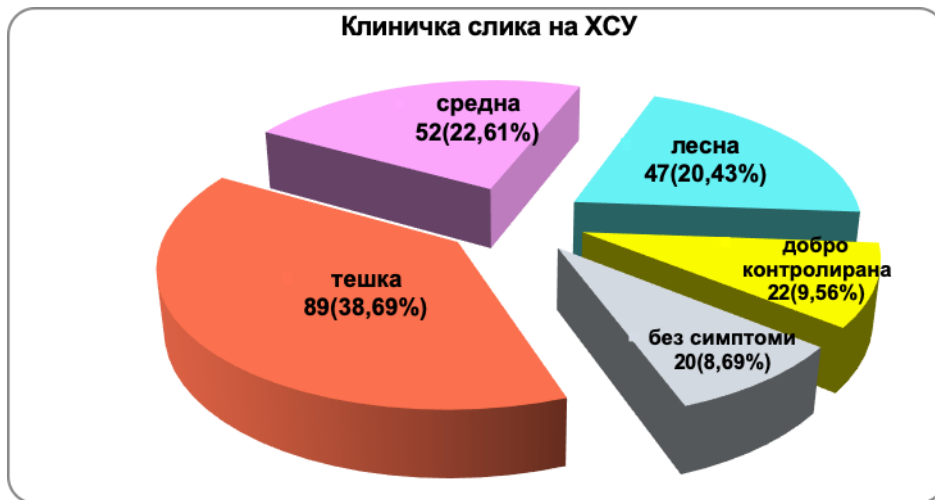
Table 10 Autoimmune status

Автоимун статус/ Autoimmune status	Група/ Group		
	N	ХСУ/ CSU n (%)	КГ/ CG n (%)
позитивен автоимун / positive	145	145 (63.04)	0
негативен автоимун/ negative	85	85 (36.96)	0

## 5.2. Корелација помеѓу клиничките и биолошките маркери и нивна асоцијација со активноста на болеста

Според стандардизираната алатка за мерење на активноста на болеста, *UAS7 (Weekly Urticaria Activity Score)*, 38.69% (89) од пациентите со ХСУ имаа тешка клиничка слика на болеста, 22.61% (52) имаа средно тешка клиничка слика, 20.43%(47) имаа лесна клиничка слика, 9.56% (22) пациенти имаа добро контролирана болест, и 8.7% (20) пациенти беа без симптоми на болеста (слика 31).





Слика 31. Активност на болеста кај ХСУ

Figure 31. Disease activity in CSU

Во табела 11 е прикажано дека пациентите со различен степен на активност на болеста не се разликуваа сигнификантно во однос на возраста ( $p=0.09$ ).

Пациентите со тешка клиничка слика беа во просек најстари ( $47.5 \pm 14.6$  години), следено од пациентите со лесна форма на болеста и добро контролирана ( $45.9 \pm 18.9$  и  $45.9 \pm 15.2$  години, соодветно), пациентите со средно тешка форма ( $40.6 \pm 17.1$  години) и пациентите без симптоми на болеста ( $40.6 \pm 17.1$ ). Разликите во просечната возраст меѓу групите не беа доволни за потврда на нотираната статистичка сигнификантност.

Табела 11. Активност на болеста кај ХСУ

Table 11. Disease activity in CSU

Возраст/ age	Клиничка слика на ХСУ/ Disease activity in CSU				
	Тешка/ severe	Средна/ moderate	Лесна/ mild	добро контролирана/ well-controlled	без симптоми/ no syptoms
mean $\pm$ SD	47.5 $\pm$ 14.6	40.6 $\pm$ 17.1	45.9 $\pm$ 18.9	45.9 $\pm$ 15.2	40.0 $\pm$ 13.5
min- max	19 – 78	19 – 76	6 – 74	19 – 69	18 – 65
p-level	F=2.03 p=0.09				

F(Analysis of Variance)

Пациенти од женски пол беа мнозинство во групите со тешка, средна, лесна, добро контролирана болест и групата без симптоми (79.78%, 63.46%, 61.7%, 68.18% и 75%, соодветно).

Меѓугрупните споредби во однос на половата структура покажаа статистичка сигнификантна разлика меѓу пациентите со тешка и средно тешка клиничка слика ( $p=0.0034$ ), и меѓу пациентите со тешка и лесна клиничка слика ( $p=0.023$ ), како резултат на значајно почеста застапеност на женски пациенти со тешка форма на болеста, а истите се прикажани во табела 12. ( слика32)

Табела 12. Активност на болеста кај ХСУ асоцирана со пол

Table 12. Disease activity in CSU associated with gender

Пол/ gender	Клиничка слика на ХСУ/ Disease activity in CSU					
	n	Тешка/ severe n(%)	Средна/ moderate n(%)	Лесна/ mild n(%)	добро контролирана/ well-controlled n(%)	без симптоми/ no symptoms n(%)
Жени/ female	163	71 (79.78)	33 (63.46)	29 (61.7)	15 (68.18)	15 (75)
Мажи/ male	67	18 (20.22)	19 (36.54)	18 (38.3)	7 (31.82)	5 (25)
p-level	тешка/средна, severe/ moderate $X^2=4.5$ * $p=0.0034$ тешка/лесна, severe/ mild $X^2=5.2$ * $p=0.023$					

$X^2$ (Chi-square test); \* $p<0.05$



Слика 32 . Активност на болеста кај ХСУ асоцирана со пол

Figure 32. Disease activity in CSU associated with gender

Во табела 13 е прикажано дека пациентите со тешка и средно тешка форма на болеста имаа најдолго времетраење на болеста, со медијана од 54, следено од пациентите со лесна клиничка форма, добро контролирана болест и без симптоми (медијана од 34, 22 и 21.5 месеци).

Статистичката анализа не потврди сигнификантна разлика во траењето на болеста во зависност од активноста на болеста ( $p=0.068$ ).

Табела 13. Активност на болеста кај ХСУ според траење на болеста ( месеци)

Table 13. Disease activity in CSU and disease duration (months)

Траење болеста (месеци)/ Disease duration (months)	Клиничка слика на ХСУ/ Disease activity in CSU				
	Тешка/ severe	средна/ moderate	Лесна/mild	Добро контролирана/ well-controlled	Без симптоми/no symptoms
mean $\pm$ SD	59.2 $\pm$ 47.3	60.9 $\pm$ 47.3	46.7 $\pm$ 37.7	32.7 $\pm$ 39.7	51.0 $\pm$ 52.3
min- max	3 – 231	2 – 145	3 – 149	3 – 152	4 – 158
median (IQR)	54 (15 – 92)	54.5(9 – 98.5)	34 (17 – 76)	22 (7 – 34)	21.5(7 – 104.5)
p-level	H=8.7p=0.068				

H(Kruskal-Wallis test)

Во табела 14 е прикажано е дека дермографизам најчесто беше присутен кај пациентите со тешка форма на болеста (82.02%), споредено со пациентите со средно тешка форма, добро контролирана и лесна форма на болеста (69.23%, 63.64% и 51.06% соодветно); 70% од пациентите без симптоми на болеста имаа дермографизам. Како статистички сигнификантна се потврди разликата во дистрибуција на пациенти со дермографизам и без дермографизам меѓу групите со тешка и лесна клиничка слика ( $p=0.00015$ ), истата најверојатно седолжи наасоцираност на дермографизмот со тежинатана болеста (слика 33, слика 33а, табела 14).

Ангиоедем беше дијагностициран многу повеќе кај: пациентите со тешка клиничка слика споредено со пациентите со средно тешка клиничка слика (82.32% vs 65.38%,  $p=0.026$ ); пациентите со тешка клиничка слика споредено со пациентите со лесна клиничка слика (82.32% vs 65.96%,  $p=0.0360$ ) и

пациентите со тешка клиничка слика споредено со пациентите чија што клиничка слика означуваше добро контролирана болест (82.32% vs 45.45%,  $p=0.0004$ ). Пациентите кои не покажуваа активност на болеста не се разликуваа сигнификантно од останатите пациенти во однос на фреквенцијата на пациенти со дијагностициран ангиоедем (65%).

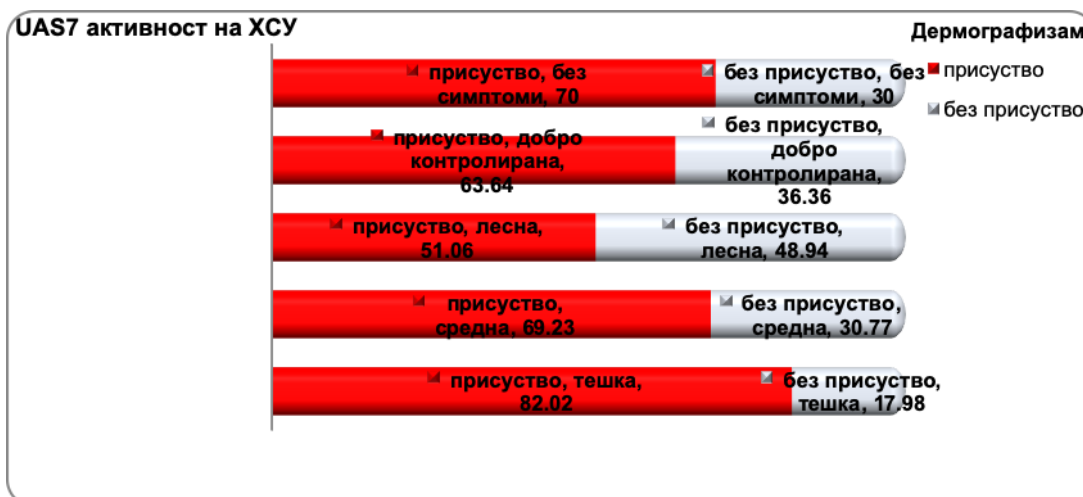
Историја на рекурентни епизоди забележавме кај 59.55% од пациентите со тешка клиничка слика на ХСУ, кај 50% од пациентите со средно тешка клиничка слика, кај 51.06% на пациенти со лесна клиничка слика, кај 36.36% пациенти со добро контролирана болест, и кај 55% пациенти без манифестирање на болеста. Рекурентни епизоди на болеста не беа регистрирани меѓу овие групи на пациенти ( $p=0.37$ ).

Табела 14. Активност на болеста кај ХСУ и клиничките маркери

Table 14. Disease activity in CSU and clinical markers

Варијабла/ Variable	UAS7 активност на ХСУ/ UAS7 Disease activity in CSU					
	n	тешка/ severe n(%)	средна/ moderate n(%)	лесна/ mild n(%)	добра/ well- controlle d n(%)	Без/ no symptom s n(%)
<b>Дермографизам/ Dermographism</b>						
Присуство/ present	16	73 (82.02)	36 (69.23)	24 (51.06)	14 (63.64)	14 (70)
без присуство/ not present	69	16 (17.98)	16 (30.77)	23 (48.94)	8 (36.36)	6 (30)
p-level	тешка / лесна, severe/ moderate $X^2=14.4$ * $p=0.00015$					
<b>Ангиоедема/ Angioedema</b>						
присуство/ present	16	73 (82.32)	34 (65.38)	31 (65.96)	10 (45.45)	13 (65)
без присуство/ not present	69	16 (17.98)	18 (34.62)	16 (34.04)	12 (54.55)	7 (35)
p-level	тешка / средна, severe/ moderate $X^2=4.9$ * $p=0.026$ тешка/лесна, severe/ moderate $X^2=4.4$ * $p=0.036$ тешка /добро контролирана, severe/ well-controlled $X^2=12.5$ * $p=0.0004$					
<b>Рекурентни епизоди / Period of remission</b>						
присуство/ present	12	53 (59.55)	26 (50)	24 (51.06)	8 (36.36)	11 (55)
без присуство/ not present	10	36 (40.45)	26 (50)	23 (48.94)	14 (63.64)	9 (45)
p-level	$X^2=4.27$ $p=0.37$					

$X^2$ (Chi-square test); \* $p<0.05$



Слика 33. Активност на болеста кај ХСУ и дермографизам

Figure 33. Disease activity in CSU and dermographism



Слика 33а. Активност на болеста кај ХСУ и ангиоедема

Figure 33a. Disease activity in CSU and angioedema

Лична историја за атопија потврдивме кај 76.4% од пациенти со тешка форма на ХСУ, кај 63.46% од пациентите со средно тешка форма, кај 48.49% од пациентите со лесна форма, кај 63.64% од пациентите со добро контролирана болест и кај 35% пациенти без симптоми на ХСУ. Согласно резултатите од статистичката анализа, пациентите со лична историја за атопија имаа повеќе пациентите со тешка форма на болеста во споредба со пациентите со лесна форма на болест и пациентите без симптоми ( $p=0.0012$  и  $p=0.0003$ , соодветно), како и многу повеќе кај пациентите со средно тешка

форма на болеста споредено со пациентите без симптоми на болеста ( $p=0.029$ ).

Фамилијарна историја за атопија беше потврдено кај 68.54% од пациентите со тешка форма на болеста, кај 55.77% од пациентите со средно тешка форма, кај 38.3% од пациентите со лесна форма, кај 54.55% од пациенти со добро контролирана болест, и кај 50% пациенти без симптоми на ХСУ. Како статистички сигнификантна се потврди разликата меѓу групите со тешка и лесна клиничка слика на ХСУ ( $p=0.00068$ ), како резултат на почесто присуство на членови со атопија во семејството на пациентите со ХСУ со тешка клиничка слика од пациентите со лесна клиничка слика.

Не беше најдена статистичка сигнификантна разлика меѓу пациентите со различна активност на болеста (ХСУ) во однос на фреквенцијата на зачестеност на автоимуна болест. Имено, 56.18% од пациентите со тешка клиничка слика на ХСУ, 53.85% со средно тешка клиничка слика, 46.81% пациенти со лесна клиничка слика, 40.91% пациенти со добро контролирана болест, и 45% пациенти без симптоми на болеста имаа историја за автоимуна болест. Како најчесто застапена беше *Hashimoto Tiroiditis* (40.45%, 23.08%, 21.28%, 18.18% и 18.18%, соодветно кај пациенти со тешка, средно тешка, лесна клиничка слика, добро контролирана, и без симптоми).

Пациентите со тешка форма на ХСУ, сигнификатно почесто од пациентите со добро контролирана болест во своето семејство имаат членови со некоја автоимуна болест (50.56% vs 27.27%; $p=0.0497$ ).

Лична историја за астма имаа 67.42% од пациентите со тешка форма на ХСУ, 40.38% пациенти со средно тешка форма, 53.19% пациенти со лесна форма, 45.45% пациенти со добро контролирана болест, и 55% пациенти без симптоми на ХСУ. Во меѓугрупните споредби, како статистичка и сигнификантна се потврди разликата во дистрибуција на пациенти со астма и без астма меѓу групите со тешка и средно тешка клиничка слика на ХСУ ( $p=0.0017$ ). Истата се должи на почесто регистрирање на астма кај пациентите со тешка форма на болеста во споредба со пациентите со средно тешка форма

Многу повеќе пациенти со тешка форма на ХСУ во споредба со пациентите без манифестна болест, имаа членови со фамилијарна историја на астма (56.18% vs 30%; $p=0.034$ ).

Лична историја на алергиски ринитис беше нотирана кај 62.92% од пациентите со тешка клиничка форма на ХСУ, кај 48.08% од пациентите со средно тешка форма, кај 55.32% со лесна форма, 50% пациенти со добро контролирана болест, и кај 35% пациенти без симптоми на ХСУ. Резултатите од статистичката анализа потврдија сигнификантна разлика меѓу пациентите со тешка клиничка слика на ХСУ и пациентите без симптоми, кои поретко имаа алергиски ринитис ( $p=0.022$ ).

Фамилијарната историја на пациентите ни потврди дека пациентите со тешка форма на ХСУ сигнификатно почесто од пациентите со средно тешка форма, и од пациентите без манифестна болест во своето семејството имаа членови со алергиски ринитис (55.06% vs 36.54%; $p=0.034$  и 55.06% vs 20%; $p=0.0046$ , соодветно).

Активноста на болеста кај ХСУ и атопските и автоимуни болести се графички прикажани на слика 34, слика 34а, слика 34б, слика 34в, слика 34г, слика 34д, слика 34ф.

Табела 15. Активност на болеста кај ХСУ и атопските и автоимни болести

Table 15. Disease activity in CSU and atopic and autoimmune diseases

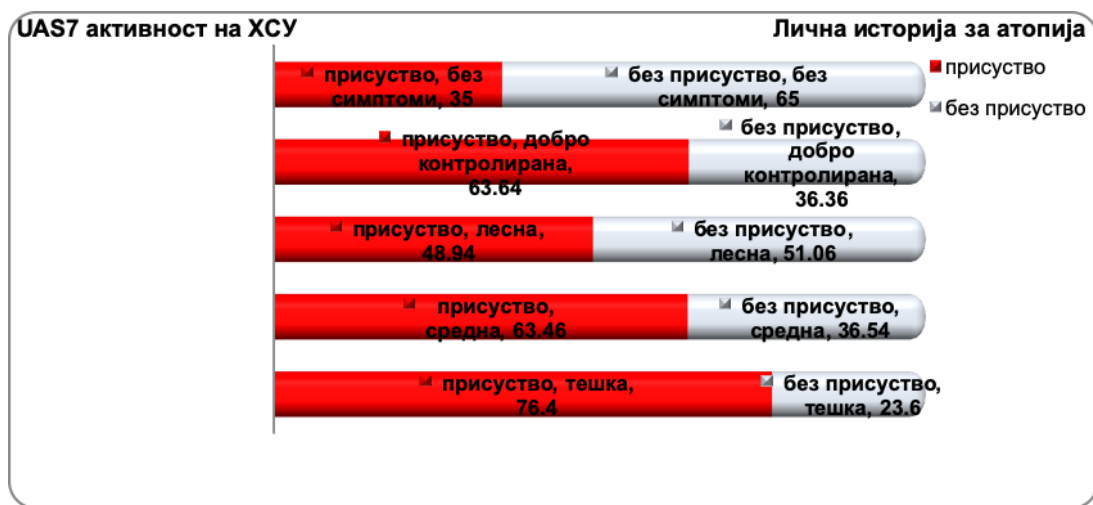
Варијабла/ variable	UAS7 активност на ХСУ/ Disease activity in CSU					
	n	тешка/ severe n(%)	средна/ moderate n(%)	лесна/ mild n(%)	добра/ well- controlle d n(%)	без/ no symptom s n(%)
<b>Лична историја за атопија/ Personal history of atopy</b>						
Присуство/ present	14 5	68 (76.4)	33 (63.46)	23 (48.94)	14 (63.64)	7 (35)
без присуство/ not present	85	21 (23.6)	19 (36.54)	24 (51.06)	8 (36.36)	13 (65)
p-level	тешка/лесна, severe/ mild $X^2=10.5$ * $p=0.0012$ тешка/без симптоми, severe/ no syptoms $X^2 =13.0$ * $p=0.0003$ средна/без симптоми, mild/no syptoms $X^2=4.7$ * $p=0.029$					
<b>Фамилијарна историја за атопија/ Familial history of atopy</b>						
присуство/ present	13 0	61 (68.54)	29 (55.77)	18 (38.3)	12 (54.55)	10 (50)
без присуство/ not	10	28	23	29 (61.7)	10	10 (50)

present		(31.46)	(44.23)		(45.45)	
p-level	тешка/лесна, severe/ mild $X^2=11.6$ * $p=0.00068$					
<b>Лична историја за аутоимуна болест/ Personal history of concomitant autoimmune disease</b>						
без присуство/ not present	11 2	39 (43.82)	24 (46.15)	25 (53.19)	13 (59.09)	11 (55)
Присуство/ present	11 8	50 (56.18)	28 (53.85)	22 (46.81)	9 (40.91)	9 (45)
p-level						
Hashimoto Tireoiditis	66	36 (40.45)	12 (23.08)	10 (21.28)	4 (18.18)	4 (18.18)
Vitiligo	20	8 (8.99)	6 (11.54)	4 (8.51)	1 (4.55)	1 (5)
Arthritis Rheumatica	14	3 (3.37)	5 (9.62)	4 (8.51)	1 (4.55)	1 (5)
Morbus Crohn	8	1 (1.12)	3 (5.77)	3 (6.38)	1 (4.55)	0
Hashimoto Tireoiditis + Vitiligo	10	2 (2.25)	2 (3.85)	1 (2.13)	2 (9.09)	3 (15)
<b>Фамилијарна историја за аутоимуна болест/ Familial history of autoimmune disease</b>						
без присуство / not present	13 0	44 (49.44)	28 (53.85)	31 (65.96)	16 (72.73)	11 (55)
Присуство/ present	10 0	45 (50.56)	24 (46.15)	16 (34.04)	6(27.27)	9 (45)
p-level	тешка/добро контролирана, severe/ well-controlled $X^2=3.85$ $p=0.0497$					
Hashimoto Tireoiditis	72	37 (41.57)	13 (25)	10 (21.28)	4 (18.18)	8 (40)
Vitiligo	11	4 (4.49)	4 (7.69)	3 (6.38)	0	0
Arthritis Rheumatica	8	1 (1.12)	5 (9.62)	1 (2.13)	0	1 (5)
Morbus Crohn	3	1 (1.12)	0	1 (2.13)	1 (4.55)	0
Hashimoto Tireoiditis + Vitiligo	5	2 (2.25)	1 (1.92)	1 (2.13)	1 (4.55)	0
7	1	0	1 (1.92)	0	0	0
<b>Лична историја за астма/ Personal history of asthma</b>						
Присуство/ present	12 7	60 (67.42)	21 (40.38)	25 (53.19)	10 (45.45)	11 (55)
без присуство/ not present	10 3	29 (32.58)	31 (59.62)	22 (46.81)	12 (54.55)	9 (45)
p-level	тешка/средна, severe/mild $X^2=9.8$ * $p=0.0017$					
<b>Фамилијарна историја за астма/ Familial history of asthma</b>						
присуство/ present	10 9	50 (56.18)	21 (40.38)	22 (46.81)	10 (45.45)	6 (30)
без присуство/ not present	12 1	39 (43.82)	31 (59.62)	25 (53.19)	12 (54.55)	14 (70)
p-level	тешка/без симптоми, severe/no symptoms $X^2=4.5$ * $p=0.034$					
<b>Лична историја за алергиски ринитис/ Personal history of allergic rhinitis</b>						
присуство/ present	12 5	56 (62.92)	25 (48.08)	26 (55.32)	11 (50)	7 (35)
без присуство/ not	10	33	27	21	11 (50)	13 (65)



present	5	(37.08)	(51.92)	(44.68)		
p-level	тешка/без симптоми, severe/no symptoms $X^2=5.2$ * $p=0.022$					
<b>Фамилијарна историја за алергиски ринитис/ Familial history of allergic rhinitis</b>						
присуство/ present	98	49 (55.06)	19 (36.54)	19 (40.43)	7 (31.82)	4 (20)
без присуство/ not present	13	40 (44.94)	33 (63.46)	28 (59.57)	15 (68.18)	16 (80)
p-level	тешка/средна, severe/mild $X^2=4.5$ * $p=0.034$ тешка/без симптоми, severe/no symptoms $X^2=8.0$ * $p=0.0046$					

$X^2$ (Chi-square test); \* $p<0.05$



Слика 34 . Активност на болеста кај ХСУ и лична историја за атопија

Figure 34. Disease activity in CSU and personal history of atopy



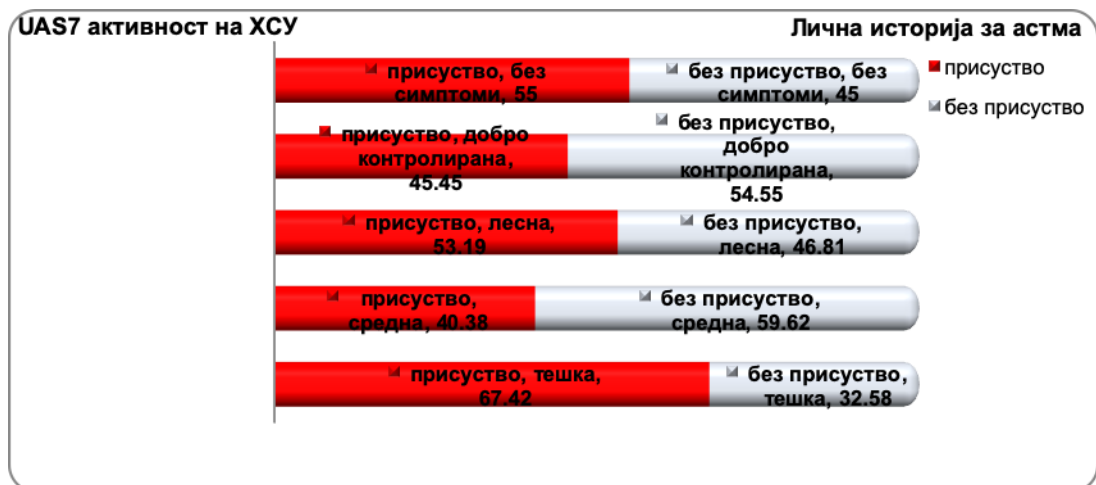
Слика 34а. Активност на болеста кај ХСУ и фамилијарна историја за атопија

Figure 34a. Disease activity in CSU and Familial history of atopy



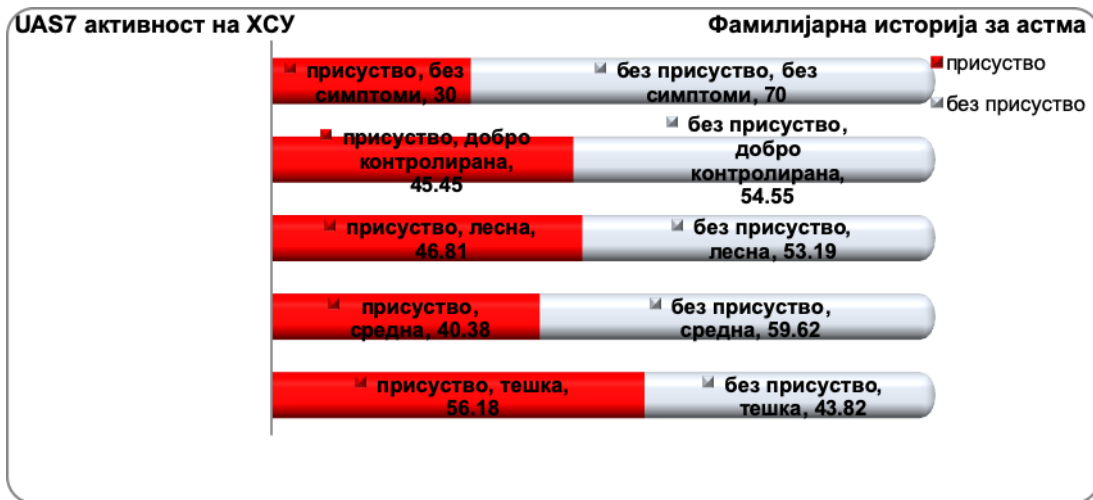
Слика 34б. Активност на болеста кај ХСУ и фамилијарна историја за автоимуна болест

Figure 34b. Disease activity in CSU and Familial history of autoimmune disease

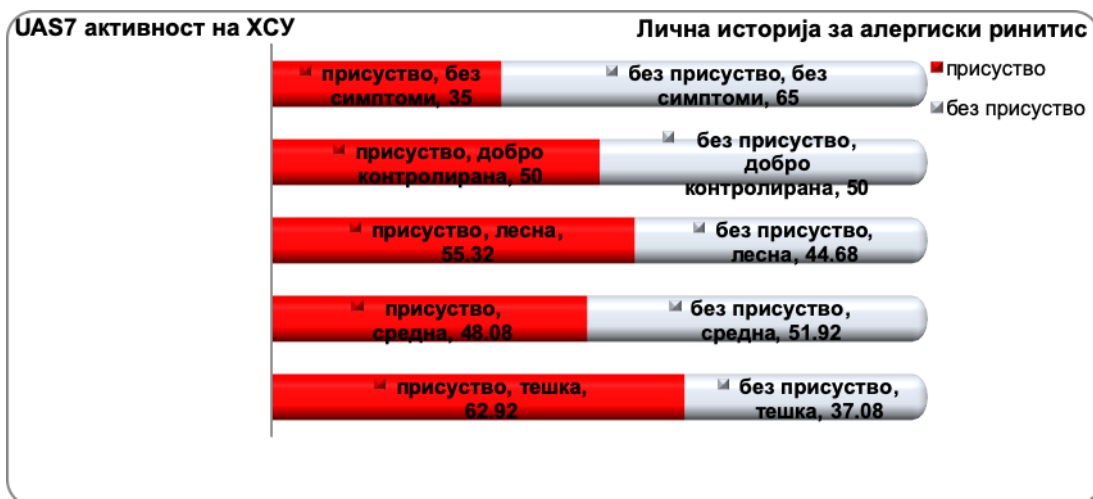


Слика 34в. Активност на болеста кај ХСУ и лична историја за астма

Figure 34c. Disease activity in CSU and personal history of asthma



Слика 34г. Активност на болеста кај ХСУ и фамилијарна историја за астма  
 Figure 34d. Disease activity in CSU and familial history of asthma



Слика 34д. Активност на болеста кај ХСУ и лична историја за алергиски ринит

Figure 34e. Disease activity in CSU and personal history of allergic rhinitis



Слика 34f . Активност на болеста кај ХСУ и фамилијарна историја за алергиски ринит

Figure 34f. Disease activity in CSU and familial history of allergic rhinitis

Хронични придружни болести со неавтоимуна етиологија беа регистрирани кај 61.8% од пациентите со тешка клиничка слика на ХСУ, кај 57.69% од пациентите со средно тешка клиничка слика, кај 48.94% од пациентите со лесна клиничка слика, кај 27.27% од пациентите со добро контролирана болест и кај 30% пациенти без симптоми на болест (табела 16). Корелациите меѓу групите на пациенти со различна клиничка слика ни потврдија радека пациентите со тешка и средно тешка клиничка слика на ХСУ почесто од пациентите со добро контролирана болест и пациентите без симптоми имаа коморбидитети ( $p=0.0036$ ,  $p=0.0096$ ,  $p=0.017$  и  $p=0.035$ , соодветно). Пациентите со тешка и лесна клиничка слика како придружна хронична болест најчесто имаа хипертензија (48.31% и 21.28%, соодветно), пациентите со средно тешка клиничка слика најчесто имаа дијабетес мелитус тип 2 (23.08%), пациентите со добро контролирана болест истовремено имаа хипертензија и дијабетес мелитус тип 2 (13.64%).

Редовна (друга) терапија примаа 73,03% од пациентите со тешка клиничка слика на ХСУ, 71.15% од пациентите со средно тешка клиничка слика, 72.34% од пациентите со лесна клиничка слика, 59.09% од пациентите со добро контролирана болест и 60% од пациентите без симптоми на болест.

Степенот на активност на болеста, односно тежината на клиничката слика немаше сигнификантно влијание на позитивитетот на ASST тестот

( $p=0.29$ ); позитивен тест беше дијагностициран кај 69.66%, 55.77%, 53.19%, 54.55% и 60% соодветно кај пациенти со тешка клиничка слика, средно тешка клиничка слика, лесна клиничка слика, добро контролирана активност на болеста и пациенти без активна болест.

Присуство на позитивен автоимун статус беше регистриран кај пациентите со тешка клиничка слика споредено со пациентите со добро контролирана болест (71,91% vs 50%,  $p=0.049$ ); меѓу останатите групи не беше потврдена сигнификантна разлика во однос на позитивниот автоимун статус, кој беше потврден кај 65.38% од пациентите со средно тешка клиничка слика, 55.33% од пациентите со лесна клиничка слика, и 50% од пациентите без симптоми на болест.

Тераписки одговор на H1-антихистаминици беше потврден кај 82.02% од пациентите со тешка клиничка слика, кај 61.54% од пациенти со средно тешка клиничка слика, кај 63.83% од пациенти со лесна клиничка слика, кај 72.73% од пациентите со добро контролирана болест, и во групата на пациенти без симптоми, кај 60% од нив. Согласно статистичките резултати од меѓугрупните компарации, сигнификантна разлика беше потврдена меѓу пациентите со тешка форма на ХСУ и пациентите со средно тешка форма ( $p=0.007$ ), меѓу пациентите со тешка форма на ХСУ и пациентите со лесна форма ( $p=0.0186$ ), и меѓу пациентите со тешка форма на ХСУ и пациентите без симптоми ( $p=0.0317$ ), ( слика 35, слика 35а, слика 35б, табела 16).

Табела 16. Активност на болеста кај ХСУ и придружни неавтоимуни болести

Table 16. Disease activity in CSU and non-autoimmune diseases

Варијабла/ variable	UAS7 активност на ХСУ/ Disease activity in CSU					
	n	тешка/ severe n(%)	средна/ moderate n(%)	лесна/ mild n(%)	Добра/ well- controlle d n(%)	без/ no symptom s n(%)
<b>Придружни неавтоимуни болести/ non-autoimmune diseases</b>						
без присуство/ not present	110	34 (38.2)	22 (42.31)	24 (51.06)	16 (72.73)	14 (70)
Присуство/ present	120	55 (61.8)	30 (57.69)	23 (48.94)	6 (27.27)	6 (30)
p-level	тешка/добро контролирана, severe/ well-controlled $X^2=8.5$					

	<p>*p=0.0036  тешка/без симптоми, severe/ no symptoms  <math>\chi^2=6.7</math> *p=0.0096  средна/добро контролирана, moderate/ well-controlled  <math>\chi^2=5.7</math> *p=0.017  средна/без симптоми, moderate/ no symptoms  <math>\chi^2=4.4</math> *p=0.035</p>					
HTA	66	43 (48.31)	7 (13.46)	10 (21.28)	2 (9.09)	4 (20)
Diabetes mellitus 2	20	6 (6.74)	12 (23.08)	1 (2.13)	1 (4.55)	0
Hiperlipidemia	20	2 (2.25)	10 (19.23)	7 (14.89)	0	1 (5)
HTA+ Diabetes mellitus	14	4 (4.49)	1 (1.92)	5 (10.64)	3 (13.64)	1 (5)
<b>Редовна (друга) терапија/ Regular (other) therapy</b>						
без друга редовна терапија/ no other therapy	69	24 (26.97)	15 (28.85)	13 (27.66)	9 (40.91)	8 (40)
Со друга редовна терапија/ other therapy	16	65 (73.03)	37 (71.15)	34 (72.34)	13 (59.09)	12 (60)
Антихипертензивна Терапија/ antyhipertensives	67	43 (48.31)	6 (11.54)	12 (25.53)	3 (13.64)	3 (15)
Антидијабетични лекови/ antidiabetics	20	6 (6.74)	12 (23.08)	1 (2.13)	1 (4.55)	0
Антилипемични лекови/ antilipemic	20	2 (2.25)	10 (19.23)	7 (14.89)	0	1 (5)
Ацетилсалицилна киселина/ ASA	23	8 (8.99)	6 (11.54)	4 (8.51)	4 (18.18)	1 (5)
Нестероидни Антиинфламаторни Лекови/ NSAID	17	2 (2.25)	2 (3.85)	5 (10.64)	2 (9.09)	6 (30)
Антихипертензивна терапија + Антидијабетични лекови/ antyhipertensives + antidiabetics	14	4 (4.49)	1 (1.92)	5 (10.64)	3 (13.64)	1 (5)
<b>ASST</b>						
Позитивен/ positive	14	62 (69.66)	29 (55.77)	25 (53.19)	12 (54.55)	12 (60)
Негативен/ negative	90	27 (30.34)	23 (44.23)	22 (46.81)	10 (45.45)	8 (40)
p-level	$\chi^2=5.0$ p=0.29					
<b>Автоимун статус</b>						
Позитивен/ positive	14	64 (71.91)	34 (65.38)	26 (55.32)	11 (50)	10 (50)

Негативен/ negative	85	25 (28.09)	18 (34.62)	21 (44.68)	11 (50)	10 (50)
p-level	тешка/добро контролирана, severe/ well-controlled $X^2=3.9$ * $p=0.049$					
<b>Тераписки одговор на H1- антихистаминици/ H1- antihistamines respond</b>						
Присутен/ responders	16 3	73 (82.02)	32 (61.54)	30 (63.83)	16 (72.73)	12 (60)
без присуство/ unresponders	67	16 (17.98)	20 (38.46)	17 (36.17)	6 (27.27)	8 (40)
p-level	тешка/средна, severe/ moderate $X^2=7.2$ * $p=0.007$ тешка/лесна, severe/mild $X^2=5.5$ * $p=0.0186$ тешка/без симптоми, severe/ no symptoms $X^2=4.6$ * $p=0.0317$					

$X^2$ (Chi-square test; \* $p<0.05$ )



Слика 35 Активност на болеста кај ХСУ и придружни неавтоимуни болести

Figure 35. Disease activity in CSU and non-autoimmune diseases



Слика 35а Активност на болеста кај ХСУ и автоимун статус  
 Figure 35a. Disease activity in CSU and autoimmune status



Слика 35б. Активност на болеста кај ХСУ и одговор на Н1-антихистаминци  
 Figure 35b. Disease activity in CSU and response to H1- antihistamines

*D-dimeri*-те имаа сигнификантно различна вредност во зависност од активноста на болеста ( $p < 0.0001$ ). Меѓугрупните споредби направени со *post-hoc* анализата покажаа дека пациентите со тешка клиничка слика на ХСУ имаа повисоки вредности на *D-dimeri* споредено со пациентите со средно тешка клиничка слика, лесна клиничка слика ( $p < 0.0001$ ), добро контролирана болест и пациентите без симптоми ( $p < 0.0001$ ); повисоки *D-dimeri* имаа пациентите со средно тешка клиничка слика споредено со пациентите со добро контролирана болест и пациентите без симптоми ( $p < 0.0001$ ), и пациентите со лесна клиничка



слика споредено со пациентите без симптоми ( $p=0.012$ ). Просечните и медијални вредности на *D-dimeri* изнесуваа во групата со тешка клиничка слика  $1902.3\pm 729.0$  mg/L и 1876 mg/L, соодветно; во групата со средно тешка клиничка слика  $1049.1\pm 420.6$  mg/L и 987 mg/L, соодветно; во групата со лесна клиничка слика  $726.83\pm 321.9$  mg/L и 657 mg/L, соодветно; во групата со добро контролирана болест  $403.73\pm 145.6$  mg/L и 364 mg/L, соодветно; и во групата без симптоми  $295.50\pm 82.1$  mg/L и 297 mg/L.

Во табела 17 прикажано е дека зголемени вредности на *D-dimeri* најчесто имаа пациентите со тешка клиничка на ХСУ (96.63%), споредено со пациентите со средно тешка клиничка слика, лесна клиничка слика, добро контролирана болест и пациентите без симптоми (94.23%, 82.98%, 31.82% и 0%, соодветно). Како статистички сигнификантни се потврдија разликите во зачестеност на зголемени *D-dimeri* меѓу групите со тешка клиничка слика наспроти лесна клиничка слика ( $p=0.0055$ ), наспроти добро контролирана болест и без симптоми ( $p<0.0001$ ), меѓу групите со средно тешка и лесна клиничка слика наспроти пациентите со добро контролирана болест и без симптоми ( $p<0.0001$ ), и меѓу групите со добро контролирана болест и без симптоми ( $p=0.0057$ ) (слика 36, слика 36а, табела 17).

Табела 17. UAS7 активност на ХСУ и D-dimeri

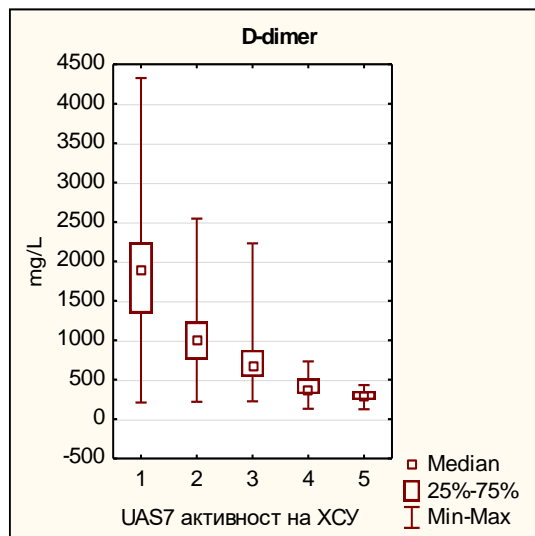
Table 17. Disease activity in CSU and D-dimer

Варијабла/ variable	UAS7 активност на ХСУ/ Disease activity in CSU					
	n	тешка/ severe	средна/ moderate	лесна/ mild	добра/ well- controlled	без/ no symptoms
<b>D-Dimer(mg/L)</b>						
mean $\pm$ SD	1902.3 $\pm$ 729.0	1049.1 $\pm$ 420.6	726.83 $\pm$ 321.9	403.73 $\pm$ 145.6	295.50 $\pm$ 82.1	
median (IQR)	1876(1345– 2237)	987(789.5– 1232)	657(541–876)	364(320–511)	297(245.5– 355)	
p-level	H=156.1 * $p=0.00000$ post-hoc тешка/средна severe/ mild * $p=0.000003$ , тешка/лесна, тешка/добро контролирана, тешка/без симптоми; severe/mild, severe/ well-controlled, severe/ no symptoms * $p=0.00000$ средна/добро контролирана, severe/ well-controlled * $p=0.000029$ , средна/без симптоми, mild/ no symptoms * $p=0.00001$ , лесна/без симптоми * $p=0.012$					
0 – 500 n (%)	49	3 (3.37)	3 (5.77)	8 (17.02)	15 (68.18)	20 (100)

>500 n (%)	181	86 (96.63)	49 (94.23)	39 (82.98)	7 (31.82)	0
p-level	тешка/лесна, severe/ mild $X^2=7.7$ * $p=0.0055$ , тешка/добро контролирана, severe/ well-controlled $X^2=54.5$ * $p=0.00000$ , тешка/без симптоми, severe/ no symptoms $X^2=91.6$ * $p=0.00000$ средна/добро контролирана, moderate/ well-controlled $X^2=32.7$ * $p=0.00000$ , средна/без симптоми, moderate/ no symptoms $X^2=59,0$ * $p=0.0000$ лесна/добро контролирана, mild/ well-controlled $X^2=17.4$ * $p=0.00003$ , лесна/без симптоми, mild/ no symptoms $X^2=39.7$ * $p=0.00000$ добро контролирана/без симптоми, well-controlled/ no symptoms $X^2=7.6$ * $p=0.0057$					

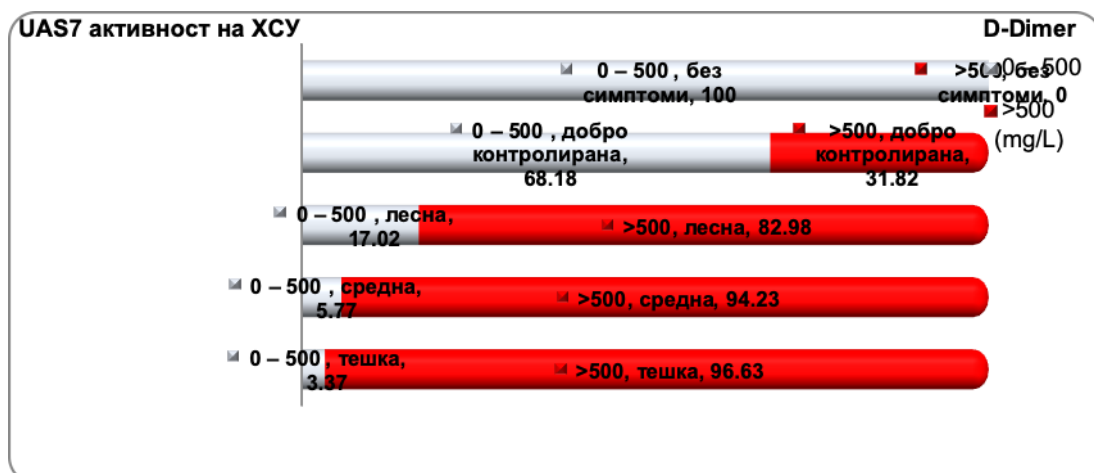
H(Kruskal-Wallis test, post hoc Mann-Whitney test); $X^2$ (Chi-square test)

\* $p<0.05$



Слика 36. Клиничка слика на ХСУ и D-dimer

Figure 36. Disease activity in CSU and D-dimer



Слика 36а. Клиничка слика на ХСУ и D-dimer

Figure 36a. Disease activity in CSU and D-dimer

Табела 18 ја покажува споредбата на пациентите со различна активност на ХСУ во однос на хематолошките биомаркери покажа дека тие имаа сигнификантно различни вредности на леукоцити ( $p < 0.0001$ ), неутрофили ( $p = 0.014$ ), и тромбоцити ( $p = 0.0096$ ), додека разликата во однос на лимфоцитите, моноцитите и еозинофилите беше статистички несигнификантна ( $p > 0.05$ ).

Леукоцитите имаа значајно повисоки вредности кај пациентите со тешка клиничка слика споредено со пациентите со средно тешка клиничка слика ( $p = 0.00007$ ) и споредено со пациентите со лесна клиничка слика ( $p = 0.00009$ ). Просечните вредности на леукоцити во групите со тешка, средно тешка, лесна клиничка слика, добро контролирана болест и без симптоми изнесуваа  $6.3 \pm 2.0 \cdot 10^3/nL$ ,  $8.2 \pm 2.3 \cdot 10^3/nL$ ,  $8.2 \pm 2.3 \cdot 10^3/nL$ ,  $8.3 \pm 2.3 \cdot 10^3/nL$ ,  $7.5 \pm 2.4 \cdot 10^3/nL$  и  $6.9 \pm 2.1 \cdot 10^3/nL$ ; медијалните вредности изнесуваа  $6.2 \cdot 10^3/nL$ ,  $8.25 \cdot 10^3/nL$ ,  $8.2 \cdot 10^3/nL$ ,  $7.95 \cdot 10^3/nL$ , и  $7.4 \cdot 10^3/nL$ , соодветно во групите со тешка, средно тешка, лесна клиничка слика, добро контролирана болест и без симптоми.

Просечните и медијални вредности на неутрофилите беа во интервал од  $6.2 \pm 2.6 \cdot 10^3/nL$  и  $6.1 \cdot 10^3/nL$ , во групата со тешка клиничка слика;  $6.9 \pm 3.1 \cdot 10^3/nL$  и  $5.3 \cdot 10^3/nL$  во групата со средно тешка клиничка слика;  $7.1 \pm 2.6 \cdot 10^3/nL$  и  $7.8 \cdot 10^3/nL$  во групата со лесна клиничка слика;  $5.21 \pm 2.3 \cdot 10^3/nL$  и  $4.95 \cdot 10^3/nL$  во групата со добро контролирана болест; и  $7.0 \pm 3.0 \cdot 10^3/nL$  и  $6.8 \cdot 10^3/nL$  во групата без манифестна болест.

Согласно резултатите од статистичката анализа, зголемен број на неутрофили имаа пациентите со лесна клиничка слика споредено со пациентите со добро контролирана болест ( $p = 0.00007$ ).

Просечните вредности на тромбоцитите изнесуваа  $525.1 \pm 302.3 \cdot 10^3/nL$ ,  $400.0 \pm 298.9 \cdot 10^3/nL$ ,  $346.4 \pm 308.5 \cdot 10^3/nL$ ,  $378.1 \pm 302.3 \cdot 10^3/nL$  и  $317.5 \pm 238.6 \cdot 10^3/nL$ , соодветно во групите со тешка клиничка слика на ХСУ, средно тешка, лесна, добро контролирана болест и без симптоми. Медијалните вредности на тромбоцитите изнесуваа  $385.5 \cdot 10^3/nL$ ,  $230 \cdot 10^3/nL$ ,  $302.5 \cdot 10^3/nL$  и  $285.5 \cdot 10^3/nL$ , соодветно во групите со тешка клиничка слика на ХСУ, средно тешка, лесна, добро контролирана болест и без симптоми. Зголемен број на тромбоцити забележавме кај пациентите со тешка клиничка слика на ХСУ споредено со

пациентите со лесна форма на болеста ( $p=0.026$ ) (слика 37, слика 37а, слика 37б).

Табела 18. UAS7 активност на ХСУ и елементите на ККС

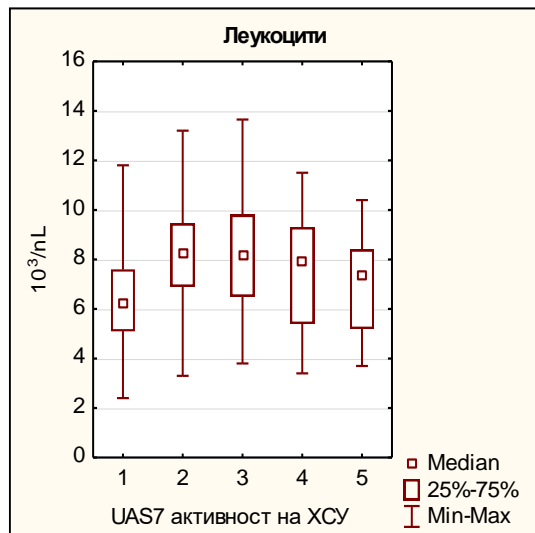
Table 18. Disease activity in CSU and CBC counts

Варијабла/ variable	UAS7 активност на ХСУ/ Disease activity in CSU					
	n	тешка/ severe	средна/ moderate	лесна/ mild	Добра/well- controlled	Без без симптоми/ no symptoms
<b>Леукоцити/ Leukocytes</b> ( $10^3/nL$ )						
mean $\pm$ SD	6.3 $\pm$ 2.0	8.2 $\pm$ 2.3	8.3 $\pm$ 2.3	7.5 $\pm$ 2.4	6.9 $\pm$ 2.1	
median (IQR)	6.2(5.1 – 7.6)	8.25(6.9 – 9.4)	8.2(6.5 – 9.8)	7.95(5.4 – 9.3)	7.4(5.2 – 8.4)	
p-level	H=30.2 * $p=0.00000$ Тешка/ средна, severe/moderate * $p=0.00007$ ; тешка/лесна, severe/mild * $p=0.00009$					
<b>Неутрофили/ Neutrophils</b> ( $10^3/nL$ )						
mean $\pm$ SD	6.2 $\pm$ 2.6	6.9 $\pm$ 3.1	7.1 $\pm$ 2.6	5.2 $\pm$ 2.3	7.0 $\pm$ 3.0	
median (IQR)	6.1(4.3 – 8.1)	5.3(3.45 – 7.8)	7.8(5.2 – 8.7)	4.95(3.3 – 6.4)	6.8(4.6 – 8.75)	
p-level	H=12.9 * $p=0.014$ Лесна/ добро контролирана, mild/ well-controlled * $p=0.03$					
<b>Лимфоцити/ Lymphocytes</b> ( $10^3/nL$ )						
mean $\pm$ SD	3.8 $\pm$ 2.5	4.1 $\pm$ 3.1	3.8 $\pm$ 3.4	3.1 $\pm$ 2.2	3.1 $\pm$ 2.5	
median (IQR)	3.4(1.8 – 5.2)	4.4(1.05 – 6.3)	3.2(1.2 – 5.5)	3.4(0.8 – 4.2)	2.1(1.1 – 5.1)	
p-level	H=2.8 4 $p=0.586$					
<b>Моноцити/ Monocytes</b> ( $10^3/nL$ )						
mean $\pm$ SD	0.32 $\pm$ 0.5	0.41 $\pm$ 0.5	0.35 $\pm$ 0.5	0.42 $\pm$ 0.5	$\pm$	
median (IQR)	0.05(0.02 – 0.5)	0.06(0.03 – 0.8)	0.09(0.03 – 0.5)	0.23(0.04 – 0.8)	0.24(0.05- 0.87)	
p-level	H=4.5 $p=0.34$					
<b>Еозинофили/ Eosinophils</b> ( $10^3/nL$ )						
mean $\pm$ SD	0.46 $\pm$ 0.5	0.46 $\pm$ 0.4	0.34 $\pm$ 0.4	0.29 $\pm$ 0.3	0.49 $\pm$ 0.4	
median (IQR)	0.16(0.04– 0.9)	0.27(0.05- 0.78)	0.18(0.1- 0.54)	0.13(0.06- 0.5)	0.35(0.07- 0.84)	
p-level	H=2.8 $p=0.59$					
<b>Тромбоцити/ Platelets</b> ( $10^3/nL$ )						

mean ±SD	525.1± 302.3	400.0±298.9	346.4±308.5	378.1±302.3	317.5±238.6
median (IQR)	567(251-754)	385.5(87-664)	230(69-654)	302.5(79 – 641)	285.5(90-548.5)
p-level	H=13.4 * <b>p=0.0096</b> тешка/лесна, severe/mild *p=0.026				

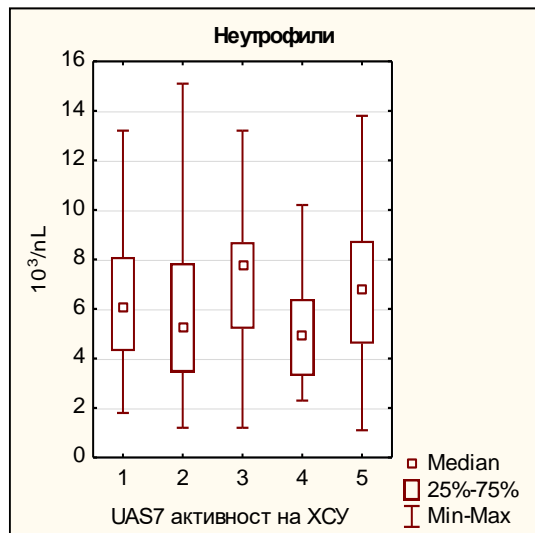
H(Kruskal-Wallis test);X<sup>2</sup>(Chi-square test)

\*p<0.05



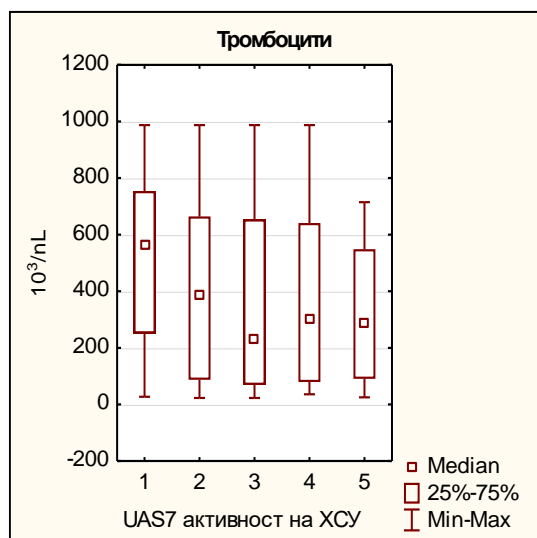
Слика 37. Клиничка слика на ХСУ и леукоцити

Figure37. Disease activity in CSU and leukocytes



Слика 37а. Клиничка слика на ХСУ и неутрофили

Figure37а. Disease activity in CSU and neutrophils



Слика 37б. Клиничка слика на ХСУ и тромбоцити  
Figure37b. Disease activity in CSU and platelets

Табела 19 покажува дека пациентите со тешка клиничка слика, споредено со пациентите со средно тешка и лесна клиничка слика на ХСУ, имаа вкупен број на леукоцити кој отстапува од референтните вредности ( $p=0.019$  и  $p=0.00013$ , соодветно); 7.87% од пациентите со тешка клиничка слика имаа намален број на леукоцити, како и кај 3.85% од пациентите со средно тешка клиничка слика и кај 4.55% од пациентите со добро контролирана болест, додека зголемен број на леукоцити (повисоки од референтните вредности) беа регистрирани кај 2.25% од пациентите со тешка клиничка слика, кај 19.23% од пациентите со средно тешка клиничка слика, кај 21.28% од пациентите со лесна клиничка слика, во 9.09% од пациентите со добро контролирана болест и кај 10% од пациентите кои се без симптоми.

Тестираната разлика во дистрибуција на ниски, нормални и покачени вредности на неутрофили беше статистички сигнификантна меѓу групите со тешка и лесна клиничка слика на ХСУ ( $p=0.013$ ), меѓу групите со средно тешка и лесна клиничка слика ( $p=0.017$ ), и меѓу групите лесна клиничка слика и добро контролирана болест ( $p=0.016$ ). Зголемени вредности на неутрофили беа регистрирани кај 26.97% од пациентите со тешка клиничка слика, кај 25% од пациентите со средно тешка клиничка слика, кај 48.94% од пациентите со

лесна клиничка слика, кај 18.18% од пациентите со добро контролирана болест и кај 40% пациенти без активност на болеста.

Тромбоцитопенија имаа 21.35% од пациентите со тешка клиничка слика на ХСУ, 30.77% од пациентите со средно тешка клиничка слика, 42.55% од пациентите со лесна клиничка слика, 36.36% од пациентите со добро контролирана болест и 30% од пациентите без симптоми. 71.94% од пациентите со тешка клиничка слика, 50% од пациентите со средно тешка клиничка слика, 40.43% од пациентите со лесна клиничка слика, 45.45% од пациентите со добро контролирана болест и 45% од пациентите без симптоми имаа зголемени вредности на тромбоцити. Како статистички сигнификантна се потврди разликата во нормалните, намалените и зголемените вредности на тромбоцити меѓу пациентите со тешка клиничка форма на ХСУ наспроти сите останати групи ( $p < 0.05$ ) ( слика 38).

Табела 19. UAS7 активност на ХСУ и елементите на ККС

Table 19. Disease activity in CSU and CBC counts

Варијабла/ variable	UAS7 активност на ХСУ/ Disease activity in CSU					
	n	тешка/ severe	средна/ moderate	Лесна/ mild	добра/ well- controlled	Без симптоми/ no symptoms
<b>Леукоцити/ Leukocytes</b> ( $10^3/nL$ )						
<3.5 n (%)	10	7 (7.87)	2 (3.85)	0	1 (4.55)	0
3.5 – 10 n (%)	194	80 (89.89)	40 (76.92)	37 (78.72)	19 (86.36)	18 (90)
>10 n (%)	26	2 (2.25)	10 (19.23)	10 (21.28)	2 (9.09)	2 (10)
p-level	Fisher exact test тешка/средно тешка, severe/ moderate * $p=0.019$ , тешка/лесна, severe/mild * $p=0.00013$					
<b>Неутрофили/ Neutrophils</b> ( $10^3/nL$ )						
<1.9 n (%)	6	2 (2.25)	1 (1.92)	2 (4.26)	0	1 (5)
1.9 – 8 n (%)	152	63 (70.79)	38 (73.08)	22 (46.81)	18 (81.82)	11 (55)
>8 n (%)	72	24 (26.97)	13 (25)	23 (48.94)	4 (18.18)	8 (40)
p-level	Fisher exact test тешка/лесна, severe/mild *=0.013, средно тешка/лесна, moderate/mild * $p=0.017$ , лесна/добро контролирана, mild/ well-controlled * $p=0.016$					
<b>Лимфоцити/ Lymphocytes</b> ( $10^3/nL$ )						

<0.9 n (%)	34	9 (10.11)	10 (19.23)	7 (14.89)	6 (27.27)	2 (10)
0.9 – 5.2 n (%)	138	59(66.29)	26 (50)	25 (53.19)	14 (63.64)	14 (70)
>5.2 n (%)	58	21 (23.6)	16 (30.77)	15 (31.91)	2 (9.09)	4 (20)
p-level	X <sup>2</sup> =10.9 p=0.21					
<b>Моноцити/ Monocytes (10<sup>3</sup>/nL)</b>						
<0.16 n (%)	135	58(65.17)	31 (59.62)	26 (55.32)	10 (45.45)	10 (50)
0.16 – 1 n (%)	58	19(21.35)	11 (21.15)	14 (29.79)	8 (36.36)	6 (30)
>1 n (%)	37	12(13.48)	10 (19.23)	7 (14.89)	4 (18.18)	4 (20)
p-level	X <sup>2</sup> =5.16 p=0.74					
<b>Еозинофили/ Eosinophils (10<sup>3</sup>/nL)</b>						
0 – 0.8 n (%)	176	61(68.54)	41(78.85)	37 (78.72)	22 (100)	15 (75)
>0.8 n (%)	54	28(31.46)	11 (21.15)	10 (21.28)	0	5 (25)
p-level	X <sup>2</sup> =10.21 p=0.37					
<b>Тромбоцити/ Platelets (10<sup>3</sup>/nL)</b>						
<100 n (%)	69	19(21.35)	16 (30.77)	20 (42.55)	8 (36.36)	6 (30)
100 – 400 n (%)	33	6(6.74)	10 (19.23)	8 (17.02)	4 (18.18)	5 (25)
>400 n (%)	128	64(71.91)	26(50)	19 (40.43)	10 (45.45)	9 (45)
p-level	Fisher exact test тешка/средна, severe/modrate *p=0.019, тешка/лесна, severe/mild *p=0.0012, тешка/добро контролирана, severe/ well-controlled *p=0.038 тешка/без симптоми, severe/ no symptoms *p=0.021					

X<sup>2</sup>(Chi-square test); \*p<0.05



Слика 38. UAS7 активност на ХСУ и тромбоцити

Figure 38. Disease activity in CSU and platelets



Табела 20 покажува дека пациентите со различна активност на ХСУ имаа сигнификантно различни вредности на *CRP* ( $p < 0.0001$ ) и *anti TPO* ( $p = 0.0066$ ), а несигнификантно различни вредности на *IgE* и *RF* ( $p > 0.05$ ).

Највисоки вредности на *CRP* беа регистрирани во групата со тешка клиничка слика на ХСУ (mean=61.8 ± 21.2 mg/l, median=65 mg/l), споредено со пациентите со средно тешка клиничка слика (mean=32.8 ± 16.9 mg/l, median=31.5 mg/l), пациентите со лесна клиничка слика (mean=15.2±8.9 mg/l, median=14 mg/l), пациентите со добро контролирана болест (mean=6.1±4.4 mg/l, median=4.5mg/l), и најниски вредности имаа пациентите без симптоми на болест (mean=3.2±0.9 mg/l, median=3 mg/l). Пациентите со тешка клиничка слика на ХСУ имаа повисоки вредности на *CRP* од пациентите од останатите групи ( $p < 0.0001$ ); пациентите со средно тешка клиничка слика на ХСУ имаа повисоки *CRP* вредности од пациентите од останатите групи ( $p < 0.001$ ); значајно повисоки вредности на *CRP* имаа и пациентите со лесна клиничка слика во однос на пациентите без симптоми ( $p = 0.031$ ).

*Anti TPO* презентираше просечни и медијални вредности од 464.5±506.7 U/ml и 56 U/ml во групата со тешка клиничка слика, 292.6±455.1 U/ml и 42.5 U/ml во групата со средно тешка клиничка слика на болеста, 192.7±362.4 U/ml и 34 U/ml во групата на пациенти со лесна клиничка слика, 346.9±459.5 U/ml и 47.5 U/ml во групата со добро контролирана болест, и 301.2±419.7 U/ml и 52 U/ml во групата без симптоми. Во меѓугрупите споредби *post-hoc* анализата потврди статистичка сигнификантна разлика само меѓу групите со тешка и лесна клиничка слика ( $p = 0.0041$ ) (слика 39, слика 39а).

Табела 20. UAS7 активност на ХСУ асоцирана со инфламаторните маркери и автоантителата

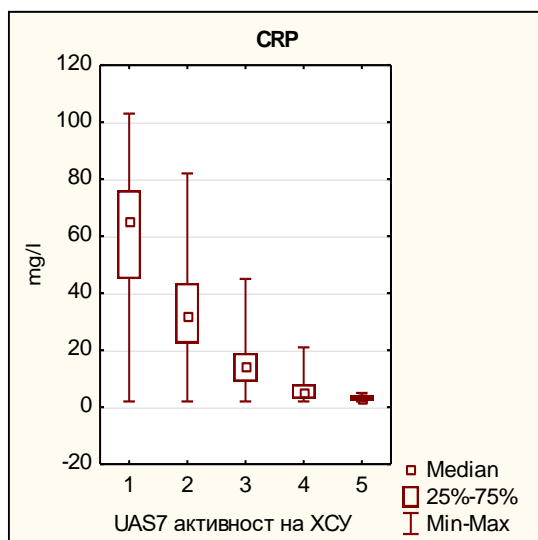
Table 20. UAS7 Disease activity in CSU associated with inflamataory biomarkers and autoantibodies

Варијабла/ variable	UAS7 активност на ХСУ/ Disease activity in CSU					
	N	тешка / severe	средна/ moderate	лесна/ mild	добра/ well- controlled	без симптоми/ no symptoms
<b>CRP (mg/l)</b>						
mean ±SD	61.8 ± 21.2	32.8 ± 16.9	15.2±8.9	6.1 ± 4.4	3.2 ± 0.9	
median	65(45 – 76)	31.5(22.5 –	14(9 – 19)	4.5(3 – 8)	3(2.5 – 4)	

(IQR)		43.5)			
p-level	H=166.7 *p=0.00000 тешка/средна, severe/moderate *p=0.000008, тешка/лесна, severe/mild *p=0.00000, тешка/добро контролирана, severe/ well-controlled *p=0.00000 тешка/без *p=0.00000, средна/лесна, moderate/mild *p=0.0053, средна/добро контролирана, moderate/ well-controlled *p=0.000009, средна/без симптоми, moderate/ no symptoms *p=0.00000, лесна/без симптоми, mild/ no symptoms *p=0.031				
<b>IgE(IU/ml)</b>					
mean ±SD	188.24 ± 278.1	264.35±343.8	304.87±350.1	277.64±295.6	200.35±312.9
median (IQR)	65(43 – 129)	71(45 – 385)	132(56 – 543)	108.5(34 – 476)	65.5(37.5 – 156.5)
p-level	H=5.1 p=0.27				
<b>Anti TPO (U/ml)</b>					
mean ±SD	464.5±506.7	292.6±455.1	192.7±362.4	346.9±459.5	301.2±419.7
median (IQR)	56(37 – 987)	42.5(31.5-417)	34(31 – 55)	47.5(32 – 743)	52(33.5-709.5)
p-level	H=14.2 *p=0.0066 тешка/лесна, severe/mild *p=0.0041				
<b>RF (IU/ml)</b>					
mean ±SD	7.83 ± 10.2	12.56 ± 21.2	10.02 ± 15.1	7.73 ± 15.9	6.10 ± 7.9
median (IQR)	5 (3 – 9)	5 (3 – 7)	4 (3 – 9)	4.5 (3 – 5)	3.5 (2 – 7)
p-level	H=2.81 p=0.59				

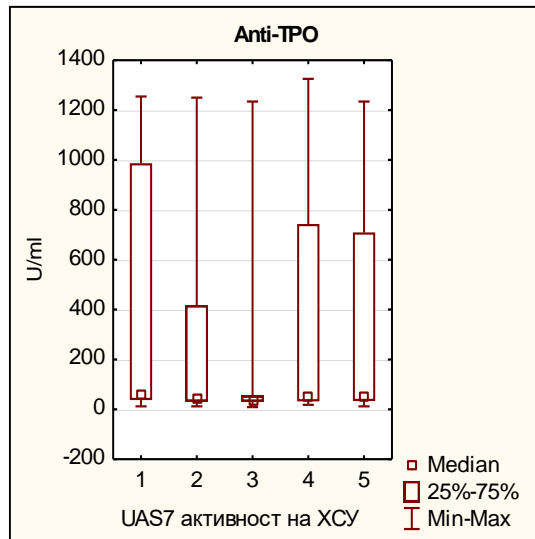
H(Kruskal-Wallis test, post-hoc Mann-Whitney test);X<sup>2</sup>(Chi-square test)

\* p<0.05



Слика 39. Клиничка слика на ХСУ и CRP

Figure 39. Disease activity in CSU and CRP



Слика 39а. Клиничка слика на ХСУ и Anti-TPO

Figure 39a. Disease activity in CSU and Anti-TPO

Табела 21 покажува дека пациентите со тешка клиничка слика споредено со пациентите со добро контролирана болест и пациентите без симптоми имаа зголемени вредности на *CRP* (97.75% vs 45.45% vs 0%,  $p < 0.0001$ ); сигнификантно повисоки *CRP* вредности имаа пациентите со средно тешка клиничка слика во споредба со пациентите со добро контролирана болест и пациентите без симптоми (96.15% vs 45.45% vs 0%,  $p < 0.0001$  и  $p = 0.0031$ ); *CRP* имаше повисоки вредности и кај пациентите со лесна и добро контролирана болест во споредба со пациентите без симптоми (91.49% и 45.45% vs 0%,  $p < 0.0001$ ).

Споредбата на групите пациенти со различна активност на болеста, во однос на зачестеноста на зголемени вредности на *IgE* потврди сигнификантна разлика меѓу групите со тешка клиничка слика наспроти групата со лесна клиничка слика (28.09% vs 55.32%,  $p = 0.0018$ ), и групата со добро контролирана болест (28.09% vs 50%,  $p = 0.049$ ).

*Anti TPO* вредности повисоки од референтните потврдивме кај 46.07% од пациентите со тешка клиничка слика, кај 26.92% од пациентите со средно тешка клиничка слика, кај 19.15% од пациентите со лесна клиничка слика, кај 36.36% од пациентите со добро контролирана болест и кај 45% од пациентите без симптоми. Тестираната разлика во дистрибуција на нормални и зголемени

вредности на *Anti TPO* беше статистички сигнификантна меѓу пациентите со тешка и средно тешка клиничка слика ( $p=0.024$ ), меѓу пациентите со тешка и лесна клиничка слика ( $p=0.0019$ ), и меѓу пациентите со лесна клиничка слика и без симптоми ( $p=0.029$ ) (слика 40, слика 40а, слика 40б).

Табела 21. UAS7 активност на ХСУ асоцирана со инфламаторните маркери и автоантителата

Table 21. UAS7Disease activity in CSU associated with inflamataory biomarkers and autoantibodies

Варијабла/ variable	UAS7 активност на ХСУ/ Disease activity in CSU					
	n	тешка/ severe	средна/ moderate	лесна/ mild	добра/ well- controlled	Без симптоми/ по symptoms
<b>CRP (mg/l)</b>						
0 – 5 n (%)	40	2(2.25)	2 (3.85)	4 (8.51)	12 (54.55)	20 (100)
>5 n (%)	190	87(97.75)	50 (96.15)	43 (91.49)	10 (45.45)	0
p-level	тешка/добро контролирана, severe/ well-controlled $X^2=43.8$ * $p=0.00000$ , тешка/без симптоми, severe/ no symptoms $X^2=96.9$ * $p=0.00000$ , средна/добро контролирана, moderate/ well- controlled $X^2=25.9$ * $p=0.00000$ , средна / без симптоми, moderate/ no symptoms $X^2=62.9$ * $p=0.00000$ , лесна/добро контролирана, mild/ well- controlled $X^2=17.8$ * $p=0.0031$ , лесна/без симптоми, mild/no symptoms $X^2=51.1$ * $p=0.00000$ , добро контролирана/без симптоми $X^2=11.9$ * $p=0.00055$					
<b>IgE (IU/ml)</b>						
0 – 100 n (%)	141	64(71.91)	32(61.54)	21 (44.68)	11 (50)	13 (65)
>100 n (%)	89	25(28.09)	20 (38.46)	26 (55.32)	11 (50)	7 (35)
p-level	тешка/лесна, severe/mild $X^2=9.7$ * $p=0.0018$ , тешка/добро контролирана, severe/ well-controlled $X^2=3.9$ * $p=0.049$					
<b>Anti TPO (U/ml)</b>						
0 – 60 n (%)	149	48(53.93)	38 (73.08)	38 (80.85)	14 (63.64)	11 (55)
>60 n (%)	81	41(46.07)	14 (26.92)	9 (19.15)	8 (36.36)	9 (45)
p-level	тешка/средна, severe/moderate $X^2=5.1$ * $p=0.024$ , тешка/лесна, severe/mild $X^2=9.6$ * $p=0.0019$ , лесна/без симптоми, mild/ no symptoms $X^2=4.8$ * $p=0.029$					
<b>RF (IU/ml)</b>						
0 – 15.9 n (%)	208	81 (91.01)	45 (86.54)	42 (89.36)	21 (95.45)	19 (95)
>15.9 n (%)	22	8 (8.99)	7 (13.46)	5 (10.64)	1 (4.55)	1 (5)
p-level	$X^2=2.13$ $p=0.71$					

$X^2$ (Chi-square test)



Слика 40. Клиничка слика на ХСУ и CRP  
 Figure 40. Disease activity in CSU and CRP



Слика 40а. Клиничка слика на ХСУ и IgE  
 Figure 40a. Disease activity in CSU and IgE



Слика 40б. Клиничка слика на ХСУ и Anti-TPO

Figure 40b. Disease activity in CSU and Anti-TPO

Табела 22 го покажува степенот на активност на ХСУ, односно тежината на клиничката слика немаше сигнификантно влијание на вредностите на витамин D ( $p=0.76$ ) и C3 и C4 комплементот ( $p=0.11$  и  $p=0.22$ , соодветно).

Табела 22. Клиничка слика на ХСУ асоцирана со витамин D, C3, C4

Table 22. Disease activity in CSU associated with Vitamin D, C3, C4

Варијабла/ variable	UAS7 активност на ХСУ/ UAS7 disease activity in CSU					
	n	тешка/ severe	средна/ moderate	лесна/ mild	добра/ well- controlled	без симптоми/ по symptoms
<b>Vitamin D (nmol/l)</b>						
mean $\pm$ SD	97.7 $\pm$ 80.5	100.9 $\pm$ 79.8	85.7 $\pm$ 73.7	87.1 $\pm$ 73.5	82.2 $\pm$ 68.6	
median (IQR)	75(44 – 98)	74.5(46.5 117.5)	63(34 – 99)	80(28 – 92)	65(34 – 95.5)	
p-level	H=1.9 $p=0.76$					
<b>C3 (g/l)</b>						
mean $\pm$ SD	1.30 $\pm$ 0.7	1.03 $\pm$ 0.6	1.18 $\pm$ 0.7	0.99 $\pm$ 0.6	1.11 $\pm$ 0.7	
median (IQR)	1.3(0.7 – 1.9)	0.9(0.5 – 1.5)	0.9(0.5 – 1.9)	0.85(0.5 – 1.2)	0.9(0.7 – 1.8)	
p-level	H=7.5 $p=0.11$					
<b>C4 (g/l)</b>						
mean $\pm$ SD	0.94 $\pm$ 1.4	0.89 $\pm$ 0.6	0.79 $\pm$ 0.7	0.70 $\pm$ 0.4	0.58 $\pm$ 0.5	
median (IQR)	0.6 (0.4 – 1.2)	0.9(0.45 – 1.3)	0.5(0.3 – 1.1)	0.7(0.3 – 1.1)	0.5(0.1 – 0.9)	
p-level	H=5.7 $p=0.22$					

H(Kruskal-Wallis test);  $\chi^2$ (Chi-square test)

Во однос на активноста на болеста, од Табела 23 јасно се гледа дека пациентите со различна активност на болеста не се разликуваат во однос на наодот на вредности (кои отстапуваат од референтните) за витамин D, како и C3 и C4 комплементот ( $p=0.88$ ,  $p=0.67$  и  $p=0.15$ , соодветно).

Табела 23. Клиничка слика на ХСУ асоцирана со витамин D, C3, C4

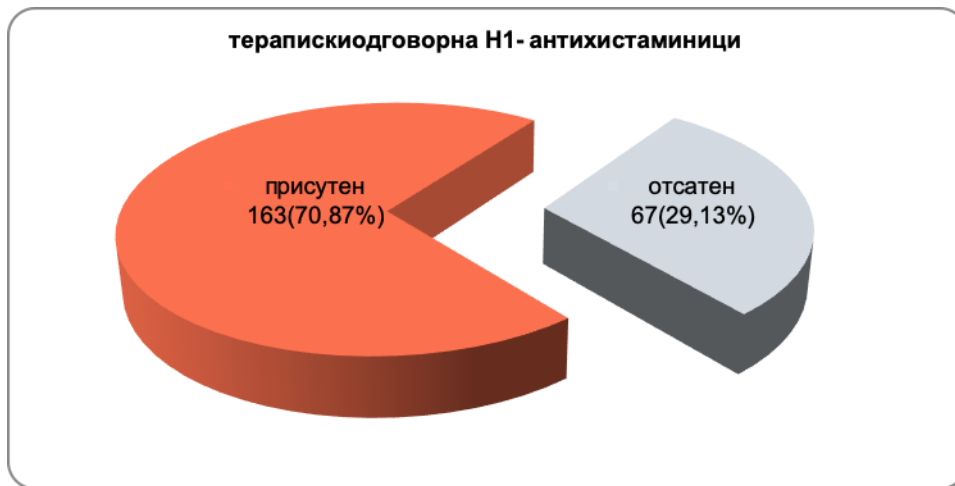
Table 23. Disease activity in CSU associated with Vitamin D, C3, C4

Варијабла	UAS7 активност на ХСУ/ Disease activity in CSU					
	n	тешка/ severe	средна/ moderate	лесна/ mild	добра/ well- controlled	Без/ no symptoms
<b>Vitamin D (nmol/l)</b>						
<75n(%)	117	44(49.44)	26 (50)	27 (57.45)	9 (40.91)	11 (55)
75 – 250 n(%)	82	31(34.83)	18 (34.62)	15 (31.91)	11 (50)	7 (35)
>250 n(%)	31	14(15.73)	8 (15.38)	5 (10.64)	2 (9.09)	2 (10)
p-level	$X^2=3.7$ $p=0.88$					
<b>C3 (g/l)</b>						
<0.9 n (%)	91	31(34.83)	24 (46.15)	16 (34.04)	11 (50)	9 (45)
0.9 – 1.8n (%)	82	30(33.71)	19 (36.54)	19 (40.43)	6 (27.27)	6 (30)
>1.8 n (%)	59	28(31.46)	9 (17.31)	12 (25.53)	5 (22.73)	5 (25)
p-level	$X^2=5.8$ $p=0.67$					
<b>C4 (g/l)</b>						
<0.1 n (%)	19	8(8.99)	6 (11.54)	1 (2.13)	1 (4.55)	3 (15)
0.1 – 0.4 n (%)	53	18(20.22)	7 (13.46)	147 (36.17)	5 (22.73)	6 (30)
>0.4 n (%)	158	63(70.79)	39 (75)	29 (61.7)	16 (72.73)	11 (55)
p-level	$X^2=11.9$ $p=0.15$					

$X^2$ (Chi-square test)

### 5.3. Корелација помеѓу клиничките и биолошките маркери и нивна асоцијација со резистенција на H1-антихистаминици

Во оваа испитувана кохорта на пациенти со ХСУ, кај 163 (45.28%) дијагностициравме тераписки одговор на H1-антихистаминици, кај останатите 67(18.62%) терапискиот одговор на H1-антихистаминици отсутуваше (слика 41).



Слика 41. Тераписки одговор на H1-антихистаминици

Figure 41. H1-antihistamines responders

Пациентите со тераписки одговор на антихистаминици и без тераписки одговор на антихистаминици не се разликуваа сигнификантно во однос на половата структура ( $p=0.266$ ). Пациенти од женски пол го сочинуваа мнозинството на групите со тераписки одговор на антихистаминици и без тераписки одговор на антихистаминици (73.01% и 65.67%, соодветно).

Табела 24 покажува дека возраста на пациентите со тераписки одговор на антихистаминици и без тераписки одговор на H1-антихистаминици не беше сигнификантно различна (двете групи пациентите беа на просечна возраст околу 45 години) ( $44.6 \pm 16.3$  години vs  $45.2 \pm 16.2$  години;  $p=0.79$ ).

Траењето на болеста беше несигнификантно подолго кај пациентите со тераписки одговор на H1-антихистаминици, во споредба со пациентите без тераписки одговор на H1-антихистаминици (median=45 vs 38,  $p=0.82$ ).

Табела 24. Полова дистрибуција и тераписки одговор на H1-антихистаминици

Table 24. Gender distribution in Therapeutic Respond to H1-antihistamines

Варијабла/ Variable	Тераписки одговор на H1-антихистаминици/ Therapeutic Respond to H1-antihistamines			p-level	
	n	Присутен/ present	Отсутен/ not present		
<b>Пол/ gender</b>					
Жени/ n(%)	female	163	119 (73.01)	44 (65.67)	$X^2=1.2$ $p=0.266$



мажи / male n(%)	67	44 (26.99)	23 (34.33)	
<b>Возраст/ age</b>				
mean $\pm$ SD	44.6 $\pm$ 16.3		45.2 $\pm$ 16.2	t=0.27 p=0.79
min- max	18 – 76		6 – 78	
<b>Траење на болеста (месеци)/ Disease duration (months)</b>				
mean $\pm$ SD	54.7 $\pm$ 46.6		51.6 $\pm$ 43.9	Z=0.23 p=0.82
median (IQR)	45 (11 – 91)		38 (12 – 84)	

X<sup>2</sup>(Chi-square test) ; t(Student t-test); Z(Mann-Whitney U Test)

Табела 25 покажува дека терапискиот одговор на H1-антихистаминици не е сигнификантно асоциран со појавата на дермографизам ( $p=0.73$ ), ангиоедем ( $p=0.55$ ) и периоди на рекурентни епизоди ( $p=0.65$ ).

Појава на дермографизам забележавме кај 69.33% од пациентите со тераписки одговор на H1-антихистаминици и кај 71.64% од пациенти без тераписки одговор на H1-антихистаминици, ангиоедем беше присутен кај 71.17% од пациенти со тераписки одговор на H1-антихистаминици и кај 67.16% од пациенти без тераписки одговор на H1-антихистаминици, додека рекурентни епизоди беа нотирани кај 53.99% од пациентите со тераписки одговор на H1-антихистаминици и кај 50.75% пациенти без тераписки одговор на H1-антихистаминици.

Табела 25. Тераписки одговор на H1-антихистаминици и клинички маркери

Table 25. Therapeutic Respond to H1-antihistamines and clinical markers

Варијабла/ variable	Тераписки одговор на H1-антихистаминици/ Therapeutic Respond to H1-antihistamines			p-level
	n	Присутен/ present n(%)	Отсутен/ not present n(%)	
<b>Дермографизам/ Dermographism</b>				
Присуство/ present	161	113 (69.33)	48 (71.64)	X <sup>2</sup> =0.12 p=0.73
без присуство/ not present	69	50 (30.67)	19 (28.36)	
<b>Ангиоедема/ Angioedema</b>				
присуство/ present	161	116 (71.17)	45 (67.16)	X <sup>2</sup> =0.36 p=0.55
без присуство/ not present	69	47 (28.83)	22 (32.84)	

Рекурентни епизоди/ Period of remission				
присуство/ present	122	88 (53.99)	34 (50.75)	X <sup>2</sup> =0.2 p=0.65
без присуство/ not present	108	75 (46.01)	33 (49.25)	

X<sup>2</sup>(Chi-square test)

Во табела 26 е прикажано дека пациентите со тераписки одговор на H1-антихистаминици и без тераписки одговор на H1-антихистаминици не се разликуваа сигнификантно во однос на позитивна лична историја за атопија (p=0.5), фамилијарна историја за атопија (p=0.15), лична историја за автоимуна болест (p=0.64), фамилијарна историја за автоимуна болест (p=0.97), лична историја за астма (p=0.244), фамилијарна историја за астма (p=0.72), лична историја за алергиски ринитис (p=0.45) и фамилијарна историја за алергиски ринитис (p=0.19).

Позитивна лична историја за атопија имаа 64.42% од пациентите со тераписки одговор на H1-антихистаминици и 59.7% пациенти без тераписки одговор на H1-антихистаминици, додека позитивна фамилијарна историја за атопија имаа 59.51% пациенти со тераписки одговор на H1-антихистаминици и 49.25% пациенти без тераписки одговор на H1-антихистаминици.

Фамилијарна историја за автоимуна болест регистриравме кај 50.31% од пациентите со тераписки одговор на H1-антихистаминици и кај 53.73% од пациентите без тераписки одговор на H1-антихистаминици, додека 43.56% од пациентите со тераписки одговор на H1-антихистаминици и 43.28% од пациентите без тераписки одговор на H1-антихистаминици немаа фамилијарна историја за автоимуна болест. Во групата со тераписки одговор на H1-антихистаминици 57.67% од пациентите имаа астма, во групата без тераписки одговор на H1-антихистаминици овој процент изнесуваше 49.25%. 46.63% на пациенти со тераписки одговор на H1-антихистаминици и 49.25% на пациенти без тераписки одговор на H1-антихистаминици имаат членови во семејството со астма.

Кај пациентите со тераписки одговор на H1-антихистаминици позитивна лична и фамилијарна историја за алергиски ринитис регистриравме кај 52.76% и 39.88% соодветно, а кај пациентите без тераписки одговор на H1-

антихистаминици позитивна лична и фамилијарна историја за алергиски ринитис регистриравме кај и 39.88% и 49.25%, соодветно.

Табела 26. Тераписки одговор на H1-антихистаминици асоциран со атописки и автоимуни болести

Table 26. Therapeutic Respond to H1-antihistamines associated with atopic and autoimmune diseases

Варијабла/ variable	Тераписки одговор на H1-антихистаминици/ Therapeutic Respond to H1-antihistamines			p-level
	n	Присутен/ present n(%)	Отсутен/ not present n(%)	
<b>Лична историја за атопија/ Personal history of atopy</b>				
Присуство/ present	145	105 (64.42)	40 (59.7)	X <sup>2</sup> =0.45 p=0.5
без присуство/ not present	85	58 (35.58)	27 (40.3)	
<b>Фамилијарна историја за атопија/ Familial history of atopy</b>				
Присуство/ present	130	97 (59.51)	33 (49.25)	X <sup>2</sup> =2.03 p=0.15
без присуство/ not present	100	66 (40.49)	34 (50.75)	
<b>Лична историја за автоимуна болест/ Personal history of autoimmune disease</b>				
без присуство/ not present	112	81 (49.69)	31 (46.27)	X <sup>2</sup> =0.22 p=0.64
со присуство/ present		82 (50.31)	36 (53.73)	
Hashimoto Tireoiditis	66	51 (31.29)	15 (22.39)	
Vitiligo	20	13 (7.98)	7 (10.45)	
Arthritis Rheumatica	14	5 (3.07)	9 (13.43)	
Morbus Crohn	8	6 (3.68)	2 (2.99)	
Hashimoto Tireoiditis + Vitiligo	10	7 (4.29)	3 (4.48)	
7	1	1 (0.61)	0	
<b>Фамилијарна историја за автоимуна болест/ Familial history of autoimmune disease</b>				
без присуство/ not present	130	92 (56.44)	38 (56.72)	X <sup>2</sup> =0.0 p=0.97
Со присуство / present		71(43.56)	29(43.28)	
Hashimoto Tireoiditis	72	54 (33.13)	18 (26.87)	
Vitiligo	11	7 (4.29)	4 (5.97)	
Arthritis Rheumatica	8	3 (1.84)	5 (7.46)	
Morbus Crohn	3	2 (1.23)	1 (1.49)	
Hashimoto Tireoiditis + Vitiligo	5	4 (2.45)	1 (1.49)	
7	1	1 (0.61)	0	

<b>Лична историја за астма/ Personal history of asthma</b>				
Присуство/ present	127	94 (57.67)	33 (49.25)	X <sup>2</sup> =1.36 p=0.244
без присуство/ not present	103	69 (42.33)	34 (50.75)	
<b>Фамилијарна историја за астма/ Familial history of asthma</b>				
Присуство/ present	109	76 (46.63)	33 (49.25)	X <sup>2</sup> =0.13 p=0.72
без присуство/ not present	121	87 (53.37)	34 (50.75)	
<b>Лична историја за алергиски ринитис/ Personal history of allergic rhinitis</b>				
Присуство/ present	125	86 (52.76)	39 (58.21)	X <sup>2</sup> =0.57 p=0.45
без присуство/ not present	105	77 (47.24)	28 (41.79)	
<b>Фамилијарна историја за алергиски ринитис/ Familial history of allergic rhinitis</b>				
Присуство/ present	98	65 (39.88)	33 (49.25)	X <sup>2</sup> =1.71 p=0.19
без присуство/ not present	132	98 (60.12)	34 (50.75)	

X<sup>2</sup>(Chi-square test)

Податок за присутни хронични болести со неавтоимуна етиологија беше потврден кај 50.92% од пациентите со тераписки одговор на H1-антихистаминици и кај 55.22% од пациентите без тераписки одговор на H1-антихистаминици. Тестираната разлика во дистрибуцијата на пациенти со коморбидитети и без коморбидитети, во зависност од терапискиот одговор на H1-антихистаминици не беше статистички сигнификантна (p=0.55).

Од табелата 27 јасно се гледа дека пациентите без тераписки одговор на H1-антихистаминици, статистички незначајно во споредба со пациентите со тераписки одговор на H1-антихистаминици редовно примале друга терапија (73.13% vs 68.71%, p=0.51).

Табела 27. Тераписки одговор на H1-антихистаминици асоциран со неавтоимуно болести и редовна друга терапија

Table 27. Therapeutic Respond to H1-antihistamines associated to non-autoimmune diseases and other regular therapy

<b>Варијабла/ variable</b>	<b>Тераписки одговор на H1-антихистаминици/ Therapeutic Respond to H1-</b>	<b>p-level</b>

	antihistamines			
	n	Присутен/ present n(%)	Отсутен/ not present n(%)	
<b>Придружни неавтоимуни болести/ non-autoimmune diseases</b>				
Без / no non-autoimmune diseases	110	80 (49.08)	30 (44.78)	X <sup>2</sup> =0.35 p=0.55
Со / with non-autoimmune diseases		83 (50.92)	37 (55.22)	
HTA	66	46 (28.22)	20 (29.85)	
Diabetes mellitus 2	20	15 (9.2)	5 (7.46)	
Hiperlipidemia	20	13 (7.98)	7 (10.45)	
HTA+ Diabetes mellitus	14	9 (5.52)	5 (7.46)	
<b>Редовна (друга) терапија/ Other regular therapy</b>				
Без Друга Редовна Терапија/ withot regular therapy	69	51 (31.29)	18 (26.87)	X <sup>2</sup> =0.44 p=0.51
Со/ with regular therapy		112 (68.71)	49 (73.13)	
Антихипертензивна Терапија/ antihypertensives	67	48 (29.45)	19 (28.36)	
Антидијабетични лекови/ antidiabetics	20	15 (9.2)	5 (7.46)	
Антилипемични лекови/ antilypemics	20	13 (7.98)	7 (10.45)	
Ацетилсалицилна киселина/ASA	23	17 (10.43)	6 (8.96)	
Нестероидни Антиинфлама торни Лекови/ NSAID	17	10 (6.13)	7 (10.45)	
Антихипертензивна терапија + Антидијабетични лекови/ antihypertensives+ antidiabetics	14	9 (5.52)	5 (7.46)	

X<sup>2</sup>(Chi-square test)

Во табела 28 е прикажано дека позитивен ASST тест беше детектиран многу повеќе кај пациентите со тераписки одговор на H1-антихистаминици споредено со пациентите без тераписки одговор (61.96% vs 58.21%; p=0.596).

Степенот на активноста на ХСУ сигнификантно се разликуваше меѓу групите со тераписки одговор на H1-антихистаминици и без тераписки одговор на H1-антихистаминици (p=0.043). Кај пациентите со тераписки одговор на H1-антихистаминици почесто од пациентите без тераписки одговор на H1-антихистаминици болеста се манифестираше со тешка клиничка слика (44.79%

vs 23.88%), а поретко со средно тешка, лесна клиничка слика и без симптоми (19.63% vs 29.85%, 18.4% vs 25.37% и 7.36% vs 11.94%, соодветно).

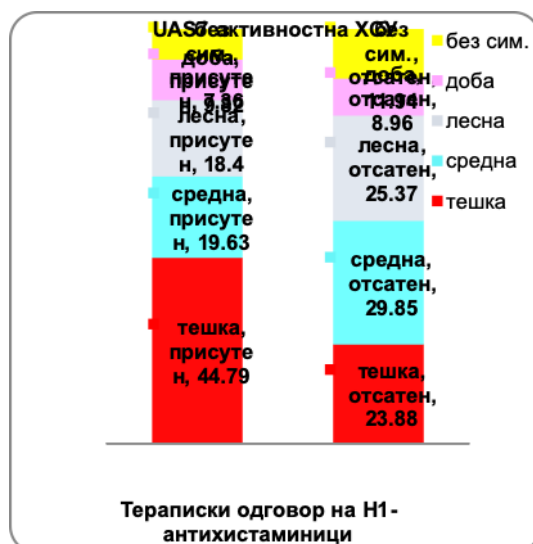
Слична застапеност на позитивен автоимун статус беше регистрирана во двете групи (63.19% и 62.69%, соодветно во групите со и без тераписки одговор на H1-антихистаминици),  $p=0.94$ . (слика 42, табела 28)

Табела 28. Тераписки одговор на H1-антихистаминици асоциран со ASST, UAS7, автоимун статус

Table 28. Therapeutic Respond to H1-antihistamines associated with ASST, UAS7, autoimmune status

Варијабла/ variable	Тераписки одговор на H1-антихистаминици/ Therapeutic Respond to H1-antihistamines			p-level
	n	Присутен/ present n(%)	Отсутен/ not present n(%)	
<b>ASST</b>				
Позитивен/ positive	140	101 (61.96)	39 (58.21)	$X^2=0.28$ $p=0.596$
Негативен/ negative	90	62 (38.04)	28 (41.79)	
<b>UAS7 активностна ХСУ (клиничка слика)/ UAS7 disease activity in CSU</b>				
Тешка/ severe	89	73 (44.79)	16 (23.88)	$X^2=9.86$ * $p=0.043$
Средна/ moderate	52	32 (19.63)	20 (29.85)	
Лесна/ mild	47	30 (18.4)	17 (25.37)	
Добра/ well- controlled	22	16 (9.82)	6 (8.96)	
без симптоми/ no symptoms	20	12 (7.36)	8 (11.94)	
<b>Автоимун статус/ Autoimmune status</b>				
Позитивен/ro sitive	145	103 (63.19)	42 (62.69)	$X^2=0.005$ $p=0.94$
Негативен/ negative	85	60 (36.81)	25 (37.31)	

$X^2$ (Chi-square test); \* $p<0.05$



Слика 42.Тераписки одговор на H1-антихистаминици и UAS7 активноста на ХСУ

Figure 42.Therapeutic Respond to H1-antihistamines and UAS7 disease activity in CSU

Во табела 29 е прикажано дека вредностите на *D-dimeri*-те сигнификантно не се разликуваа меѓу групите со присутен тераписки одговор на H1-антихистаминици и отсутен тераписки одговор на H1-антихистаминици ( $p=0.075$ ).

Зголемени вредности на *D-dimeri* беше сигнификантно почест наод кај пациентите со присутен тераписки одговор на H1-антихистаминици во споредба со пациентите без одговор (82.21% vs 70.15%,  $p=0.042$ ) (слика 43, табела 29).

Табела 29. Тераписки одговор на H1-антихистаминици и D-dimer

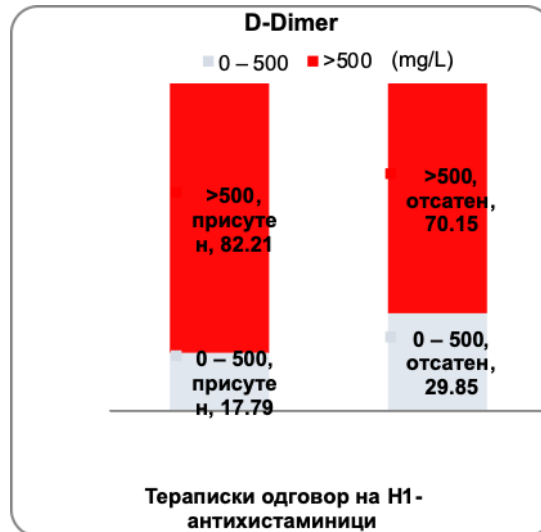
Table 29. Therapeutic Respond to H1-antihistamines and D-dimers

Варијабла/ variable	Тераписки одговор на H1-антихистаминици/ Therapeutic Respond to H1-antihistamines			p-level
	n	Присутен/ present	Отсутен/ not present	
<b>D-Dimer(mg/L)</b>				
mean $\pm$ SD	1251.5 $\pm$ 824.1	1027.1 $\pm$ 723.9		Z=1.78
min- max	126 – 4326	132 – 3282		p=0.075
median (IQR)	998 (592 – 1876)	886 (432 – 1250)		
0 – 500 n (%)	49	29 (17.79)	20 (29.85)	$\chi^2=4.12$

>500 n (%)	181	134 (82.21)	47 (70.15)	*p=0.042
------------	-----	-------------	------------	----------

Z(Mann-Whitney U Test); X<sup>2</sup>(Chi-square test)

\*p<0.05



Слика 43. Тераписки одговор на H1-антихистаминици и D-dimer  
Figure 43. Therapeutic Respond to H1-antihistamines and D-dimers

Во табела 30 се прикажани резултатите од студијата во однос вредностите на хематолошките биомаркери. Истите потврдија статистичка незначајност во однос на терапискиот одговор на антихистаминиците. Односно, пациентите со тераписки одговор на H1-антихистаминици статистички не се разликуваа од пациентите без тераписки одговор на H1-антихистаминици, во однос на бројот на леукоцити ( $p=0.327$ ), неутрофили ( $p=0.58$ ), лимфоцити ( $p=0.513$ ), моноцити ( $p=0.57$ ) и тромбоцити ( $p=0.538$ ), додека разликата во вредностите на еозинофили беше на граница на сигнификантност ( $p=0.051$ ), која се должи на значајно повисоки еозинофили во групата пациенти со отсутен тераписки одговор на H1-антихистаминици (median = $0.34 \cdot 10^3/nL$  vs  $0.17 \cdot 10^3/nL$ ).

Не беше потврдена статистичка сигнификантна разлика меѓу групите со присутен и отсутен тераписки одговор на H1-антихистаминици во однос на дистрибуција на нормални, намалени или зголемени вредности на леукоцити ( $p=0.46$ ), нормални, намалени или зголемени вредности на неутрофили ( $p=0.97$ ), нормални, намалени или зголемени вредности на лимфоцити ( $p=0.64$ ), нормални, намалени или зголемени вредности на моноцити ( $p=0.423$ ), нормални или зголемени вредности на еозинофили ( $p=0.144$ ), и во однос на



дистрибуција на нормални, намалени или зголемени вредности на тромбоцити (p=0.563).

Табела 30. Тераписки одговор на H1- антихистаминици и клетките на ККС

Table 30. Therapeutic Respond to H1-antihistamines and CBC counts

Варијабла/ variable	Тераписки одговор на H1-антихистаминици/ Therapeutic Respond to H1-antihistamines			p-level
	n	Присутен/ present	Отсутен/ not present	
<b>Леукоцити/ Leukocytes</b> (10 <sup>3</sup> /nL)				
mean ±SD	7.20 ± 2.3		7.54 ± 2.4	t=0.98
min- max	2.4 – 13.65		3.3 – 13.2	p=0.327
<3.5 n (%)	10	8 (4.91)	2 (2.99)	X <sup>2</sup> =1.56 p=0.46
3.5 – 10 n (%)	194	139 (85.28)	55 (82.09)	
>10 n (%)	26	16 (9.82)	10 (14.93)	
<b>Неутрофили/ Neutrophils</b> (10 <sup>3</sup> /nL)				
mean ±SD	6.17 ± 2.5		6.69 ± 3.3	Z=0.55
median (IQR)	6.1 (4.3 – 8.4)		6.2 (4.3 – 8.4)	p=0.58
<1.9 n (%)	6	4 (2.45)	2 (2.99)	X <sup>2</sup> =0.054 p=0.97
1.9 – 8 n (%)	152	108 (66.26)	44 (65.67)	
>8 n (%)	72	51 (31.29)	21 (31.34)	
<b>Лимфоцити/ Lymphocytes</b> (10 <sup>3</sup> /nL)				
mean ±SD	3.61 ± 2.7		3.99 ± 3.1	Z=0.65
median (IQR)	3.4 (1.2 – 5.2)		3.4 (1.2 – 5.5)	p=0.513
<0.9 n (%)	34	26 (15.95)	8 (11.94)	X <sup>2</sup> =0.89 p=0.64
0.9 – 5.2 n (%)	138	98 (60.12)	40 (59.70)	
>5.2 n (%)	58	39 (23.93)	19 (28.36)	
<b>Моноцити/ Monocytes</b> (10 <sup>3</sup> /nL)				
mean ±SD	0.37 ± 0.5		0.36 ± 0.5	Z=0.57/
median (IQR)	0.07 (0.03 – 0.7)		0.06 (0.03 – 0.6)	p=0.57
<0.16 n (%)	135	93 (57.06)	42 (62.69)	X <sup>2</sup> =1.72 p=0.423
0.16 – 1 n (%)	58	45 (27.61)	13 (19.4)	
>1 n (%)	37	25 (15.34)	12 (17.91)	
<b>Еозинофили / Eosinophils</b> (10 <sup>3</sup> /nL)				
mean ±SD	0.37 ± 0.4		0.54 ± 0.5	Z=1.95
median (IQR)	0.17 (0.05 – 0.8)		0.34 (0.06 – 0.92)	p=0.051
0 – 0.8 n (%)	176	129 (79.14)	47 (70.15)	X <sup>2</sup> =2.14

>0.8 n (%)	54	34 (20.86)	20 (29.85)	p=0.144
<b>Тромбоцити/ Platelets</b> (10 <sup>3</sup> /nL)				
mean ±SD	424.46 ± 309.8		437.24 ± 299.3	Z=0.91
median (IQR)	480 (85 – 654)		456 (92 – 692)	p=0.538
<100 n (%)	69	51 (31.29)	18 (26.87)	X <sup>2</sup> =1.15 p=0.563
100 – 400 n (%)	33	21 (12.88)	12 (17.91)	
>400 n (%)	128	91 (55.83)	37 (55.22)	

t(Student t-test); Z(Mann-Whitney U Test); X<sup>2</sup>(Chi-square test)

\*p<0.05

Биохемиската анализа на *CRP* потврди несигнификантно повисоки вредности кај пациентите со присутен тераписки одговор на H1-антихистаминици наспроти пациентите без тераписки одговор на H1-антихистаминици (median=32 mg/l vs 21mg/l, p=0.14) (табела 31). Зголемени вредности на овој инфламаторен маркер беа регистрирани кај пациентите со тераписки одговор на H1-антихистаминици (84.66% vs 77.61%, p=0.1999).

Пациентите со тераписки одговор на H1-антихистаминици и без тераписки одговор на H1-антихистаминици не се разликуваа во однос на вредностите на *IgE* (median=77 IU/ml и 75 IU/ml, соодветно; p=0.63). Двете групи несигнификантно се разликуваа и во однос на зачестеност на вредности повисоки од референтните (37.42% и 41.79%, соодветно кај пациенти со тераписки одговор на H1-антихистаминици и без тераписки одговор на H1-антихистаминици; p=0.54).

Анализата на *Anti TPO* потврди несигнификантно различни вредности во групите со тераписки одговор на H1-антихистаминици и без тераписки одговор на H1-антихистаминици (median=45 U/ml, p=0.53); зголемени вредности на *Anti TPO* се детектираа кај пациентите со присутен тераписки одговор на антихистаминици и отсутен тераписки одговор на антихистаминици (38.04% vs 28.36%, p=0.163).

Двете групи на пациенти не се разликуваа сигнификантно во однос на вредностите на *RF* (median=5 IU/ml; p=0.637), но сигнификантно се разликуваа во однос на зачестеност на зголемени вредности на овој маркер (p=0.0235), кои многу повеќе беа регистрирани кај пациентите со отсутен тераписки одговор на H1-антихистаминици (16.42% vs 6.75%) (слика 44, табела 31).

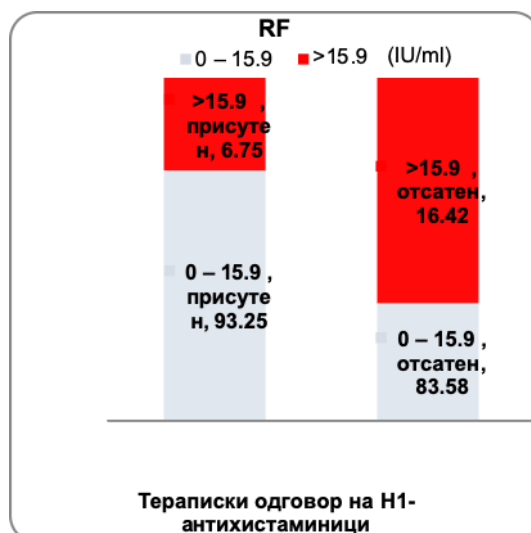
Табела 31. Тераписки одговор на H1-антихистаминици асоцирани со инфламаторни маркери и автоантитела

Table 31. Therapeutic Respond to H1-antihistamines associated with inflammatory biomarkers and auto-antibodies

Варијабла/ variable	Тераписки одговор на H1-антихистаминици/ Therapeutic Respond to H1-antihistamines			p-level
	N	Присутен/pre sent	Отсутен/ not present	
<b>CRP (mg/l)</b>				
mean ±SD	37.07 ± 28.1		30.97 ± 27.5	Z=1.48
median (IQR)	32 (9 – 64)		21 (9 – 48)	p=0.14
0 – 5 n (%)	40	25 (15.34)	15 (22.39)	X <sup>2</sup> =1.64
>5 n (%)	190	138 (84.66)	52 (77.61)	p=0.1999
<b>IgE (IU/ml)</b>				
mean ±SD	240.49 ± 315.5		234.95 ± 315.6	Z=0.48
median (IQR)	77 (45 – 324)		75 (38 – 328)	p=0.63
0 – 100 n (%)	141	102 (62.58)	39 (58.21)	X <sup>2</sup> =0.38
>100 n (%)	89	61 (37.42)	28 (41.79)	p=0.54
<b>Anti TPO (U/ml)</b>				
mean ±SD	378.88 ± 487.4		261.48 ± 396.6	Z=1.93
median (IQR)	45 (34 – 928)		45 (28 – 654)	p=0.53
0 – 60 n (%)	149	101 (61.96)	48 (71.64)	X <sup>2</sup> =1.95
>60 n (%)	81	62 (38.04)	19 (28.36)	p=0.163
<b>RF (IU/ml)</b>				
mean ±SD	7.83 ± 12.3		12.47 ± 19.3	Z=0.47
median (IQR)	5 (3 – 8)		5 (3 – 8)	p=0.637
0 – 15.9 n (%)	208	152 (93.25)	56 (83.58)	X <sup>2</sup> =5.13
>15.9 n (%)	22	11 (6.75)	11 (16.42)	*p=0.0235

Z(Mann-Whitney U Test); X<sup>2</sup>(Chi-square test)

\*p<0.05



Слика 44. Тераписки одговор на H1-антихистаминици и RF

Figure 44. Therapeutic Respond to H1-antihistamines and RF

Во табела 32 е прикажано дека пациентите со тераписки одговор на антихистаминици и без тераписки одговор на H1-антихистаминици не се разликуваа сигнификантно во однос на вредностите на витамин *D* (median=73 nmol/l и 75 nmol/l, соодветно;  $p=0.996$ ), вредностите на *C3* комплементот (median=0.9 g/l и 1.3 g/l, соодветно;  $p=0.38$ ), и во однос на вредностите на *C4* комплементот (median=0.7 g/l;  $p=0.55$ ).

Статистички несигнификантна беше разликата меѓу двете групи и во однос на дистрибуција на нормални, намалени или зголемени вредности на витамин *D* ( $p=0.94$ ), *C3* ( $p=0.44$ ) и *C4* комплементот ( $p=0.82$ ).

Табела/Слика 32. Тераписки одговор на H1-антихистаминици асоциран со витамин *D*, *C3*, *C4*

Table/Figure 32. Therapeutic Respond to H1-antihistamines assotated with Vitamin *D*, *C3*, *C4*

Варијабла/ variable	Тераписки одговор на H1-антихистаминици/ Therapeutic Respond to H1-antihistamines			p-level
	n	присутен	Отсутен	
<b>Vitamin D (nmol/l)</b>				
mean $\pm$ SD	93.96 $\pm$ 77.6		92.81 $\pm$ 76.2	Z=0.004
median (IQR)	73 (43 – 99)		75 (35 – 98)	p=0.996
<75 n (%)	117	84 (51.53)	33 (49.25)	X <sup>2</sup> =01 p=0.94
75 – 250 n (%)	82	57 (34.97)	25 (37.31)	

>250 n (%)	31	22 (13.5)	9 (13.43)	
<b>C3 (g/l)</b>				
mean ±SD	1.14 ± 0.7		1.24 ± 0.7	Z=0.9
median (IQR)	0.9 (0.7 – 1.8)		1.3 (0.6 – 1.9)	p=0.38
<0.9 n (%)	91	67 (41.1)	24 (35.820)	X <sup>2</sup> =1.6
0.9 – 1.8 n (%)	80	58 (35.58)	22 (32.84)	p=0.44
>1.8 n (%)	59	38 (23.31)	21 (31.34)	
<b>C4 (g/l)</b>				
mean ±SD	0.88 ± 1.1		0.76 ± 0.6	Z=0.6
median (IQR)	0.7 (0.4 – 1.2)		0.7 (0.3 – 0.9)	p=0.55
<0.1 n (%)	19	13 (7.98)	6 (8.96)	X <sup>2</sup> =0.4
0.1 – 0.4 n (%)	53	36 (22.09)	17 (25.37)	p=0.82
>0.4 n (%)	158	114 (69.94)	44 (65.67)	

Z(Mann-Whitney U Test); X<sup>2</sup>(Chi-square test)

Во табела 33 е прикажано дека потврдата на автоимун статус кај пациентите со ХСУ не беше сигнификантно асоцирана со терапискиот одговор на H1-антихистаминици (p=0.94). Во групите со тераписки одговор на H1-антихистаминици и без тераписки одговор на H1-антихистаминици, 63.19% и 62.69% од пациентите, соодветно, имаа позитивен автоимун статус.

Табела 33 Тераписки одговор на H1-антихистаминици и автоимуниот статус

Table33. Therapeutic Respond to H1-antihistamines and autoimmune status

Автоимун статус/ autoimmune status	Тераписки одговор на H1-антихистаминици/ Therapeutic Respond to H1-antihistamines			p-level
	n	Присутен/ present n(%)	Отсутен/ not present n(%)	
Позитивен/ positive	145	103 (63.19)	42 (62.69)	X <sup>2</sup> =0.005 p=0.94
Негативен/ negative	85	60 (36.81)	25 (37.31)	

X<sup>2</sup>(Chi-square test)

#### 5.4. Корелација помеѓу клиничките и биолошките маркери и нивна асоцијација со автоимуноста

Позитивен автоимун статус беше потврден кај 145 (40.28%) пациенти со ХСУ ( слика 45) .



Слика 45. Автоимун статус

Figure 45. Autoimmune status

Во табела 34 е прикажано дека полот на пациентите со ХСУ не беше асоциран со автоимуниот статус на пациентот ( $p=0.33$ ); пациенти од женски пол беа мнозинство во групите со позитивен и негативен автоимун статус (73.1% и 67.06%, соодветно).

Пациентите со присуство на позитивен автоимун статус беа несигнификантно помлади од пациентите со негативен автоимун статус (mean  $43.7 \pm 15.9$  vs  $46.6 \pm 16.7$ ;  $p=0.19$ ).

Не е регистрирана значајна разлика во однос на траењето на болеста меѓу пациентите со позитивен и негативен автоимун статус (median 45 месеци;  $p=0.57$ ).

Табела 34 Автоимун статус асоциран со пол, возраст, траење на болеста

Table 34. Autoimmune status associated with gender, age, disease duration

Варијабла/ variable	Автоимун статус/ Autoimmune status			p-level
	n	Позитивен/ positive	Негативен/ negative	
<b>Пол/ Gender</b>				
жени / female n(%)	163	106 (73.1)	57 (67.06)	X <sup>2</sup> =0.95 p=0.33
мажи / male n(%)	67	39 (26.9)	28 (32.94)	
<b>Возраст/ Age</b>				
n	145		85	t=1.32 p=0.19
mean ±SD	43.7 ± 15.9		46.6 ± 16.7	
min- max	6 – 78		19 – 74	
<b>Траење на болеста (месеци)/ disease duration (months)</b>				
mean ±SD	52.1 ± 43.6		56.7 ± 49.3	Z=0.57 p=0.57
median (IQR)	45 (12 – 87)		45 (12 – 88)	

X<sup>2</sup>(Chi-square test) ; t(Student t-test); Z(Mann-Whitney U Test)

Согласно резултатите во табела бр.35, потврдивме несигнификантна поврзаност на автоимуниот статус со појавата на дермографизам (p=0.29) и рекурентни епизоди (p=0.425), додека поврзаноста на автоимуниот статус на пациентите со појава на ангиоедем (слика 46, табела 35) беше статистички сигнификантна (p=0.025), односно, пациентите со позитивен автоимун статус значајно почесто од пациентите со негативен автоимун статус имаа ангиоедем (75.17% vs 61.18%) (слика 46, табела 35).

Табела 35. Автоимун статус асоциран со дермографизам, ангиоедема, рекурентни епизоди

Table 35. Autoimmune status associated with dermogaphism, angioedema, period of remission

Варијабла/ variable	Автоимун статус/ Autoimmune status			p-level
	n	Позитивен/ positive n(%)	Негативен/ negative n(%)	
<b>Дермографизам/ Dermogaphism</b>				
Присуство/ present	161	105 (72.41)	56 (65.88)	X <sup>2</sup> =1.1 p=0.29
без присуство/ not present	69	40 (27.59)	29 (34.12)	
<b>Ангиоедема/ Angioedema</b>				

присуство/ present	161	109 (75.17)	52 (61.18)	X <sup>2</sup> =4.99 *p=0.025
без присуство/ not present	69	36 (24.83)	33 (38.82)	
<b>Рекурентни епизоди / Period of remission</b>				
присуство/ present	122	74 (51.03)	48 *56.47)	X <sup>2</sup> =0.64 p=0.425
без присуство/ not present	108	71 (48.97)	37 (43.53)	

X<sup>2</sup>(Chi-square test); \*p<0.05



Слика 46. Автоимун статус и ангиоедема

Figure 46. Autoimmune status and angioedema

Во табела 36 е прикажано дека лична историја за атопија имаат 67.59% од пациентите со позитивен автоимун статус и 55.29% од пациентите со негативен автоимун статус, додека фамилијарна историја за атопија имаат 55.86% од пациентите со позитивен автоимун статус и 57.65% од пациентите, со негативен автоимун статус. Тестираната разлика во зачестеност на пациенти со ХСУ кои имаат лична и фамилијарна историја за атопија, а во зависност од присутниот автоимун статус статистички беше несигнификантна (p=0.062 и p=0.79, соодветно).

Пациентите со позитивен автоимун статус сигнификантно повеќе од пациентите со негативен автоимун статус имаа одредено автоимуно заболување (75.17% vs 10.59%; p<0.0001). Овие пациенти во споредба со



пациентите со негативен автоимун статус имаа и фамилијарна оптеретеност со одредено автоимуно заболување (54.48% vs 24.71%;  $p < 0.0001$ ).

Кај пациентите со позитивен автоимун статус, регистриравме појава на астма која беше статистички значајна во однос на пациентите со негативен автоимун статус (61.38% vs 44.71%;  $p = 0.014$ ), додека фамилијарна историја за астма несигнификантно почесто имаа пациентите со позитивен автоимун статус (50.34% vs 42.35%;  $p = 0.24$ ).

Лична историја за алергиски ринитис беше присутна кај 57.24% од пациентите со позитивен и кај 49.41% од пациенти со негативен автоимун статус, додека фамилијарна историја за алергиски ринитис регистриравме кај 42.07% од пациентите со позитивен и 43.53% од пациенти со негативен автоимун статус. Не беше потврдена статистичка сигнификантна разлика во однос на дистрибуцијата на пациенти со фамилијарна историја и без фамилијарна историја на алергиски ринитис ( $p = 0.25$  и  $p = 0.83$ , соодветно) (слика 47, 47а, 47б, табела 36)

Табела 36. Автоимун статус асоциран ао атопични и автоимуни болести

Table 36. Autoimmune status associated with autoimmune and atopic diseases

Варијабла/ variable	Автоимун статус/ Autoimmune status			p-level
	n	Позитивен/ positive n(%)	Негативен/ negative n(%)	
<b>Лична историја за атопија/ Personal history of atopy</b>				
Присуство/ present	145	98 (67.59)	47 (55.29)	$X^2=3.5$ $p=0.062$
без присуство/ not present	85	47 (32.41)	38 (44.71)	
<b>Фамилијарна историја за атопија/ Familial history of atopy</b>				
Присуство/ present	130	81 (55.86)	49 (57.65)	$X^2=0.07$ $p=0.79$
без присуство/ not present	100	64 (44.14)	36 (42.35)	
<b>Лична историја за автоимуна болест/ Personal history of autoimmune disease</b>				
без присуство/ not present	112	36 (24.83)	76 (89.41)	$X^2=89.5$ <b>*<math>p=0.00000</math></b>
Присуство/ present	118	109 (75.17)	9 (10.59)	
Hashimoto Tireoiditis	66	57 (39.31)	9 (10.59)	
Vitiligo	20	20 (13.79)	0	

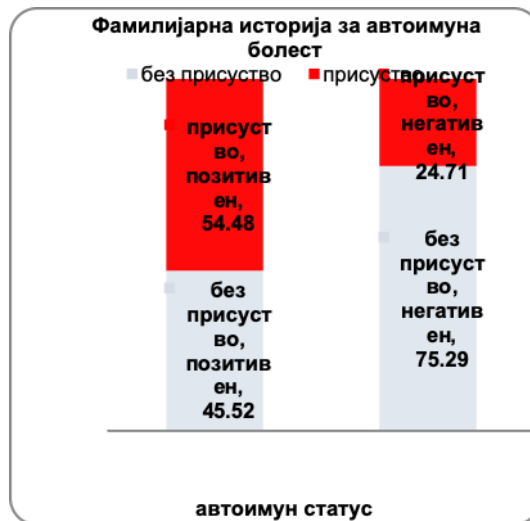
Arthritis Rheumatica	14	14 (9.66)	0	
Morbus Crohn	8	8 (5.52)	0	
Hashimoto Tireoiditis + Vitiligo	10	10 (6.9)	0	
<b>Фамилијарна историја за аутоимуна болест/ Familial history of autoimmune disease</b>				
без присуство/ not present	130	66 (45.52)	64 (75.29)	X <sup>2</sup> =19.3 *p=0.00000
Присуство/ present	100	79 (54.48)	21 (24.71)	
Hashimoto Tireoiditis	72	52 (35.86)	20 (23.53)	
Vitiligo	11	10 (6.9)	1 (1.18)	
Arthritis Rheumatica	8	8 (5.52)	0	
Morbus Crohn	3	3 (2.07)	0	
Hashimoto Tireoiditis + Vitiligo	5	5 (3.45)	0	
7	1	1 (0.69)	0	
<b>Лична историја за астма/ Personal history of asthma</b>				
Присуство/ present	127	89 (61.38)	38 (44.71)	X <sup>2</sup> =6.02 *p=0.014
без присуство/ not present	103	56 (38.62)	47 (55.29)	
<b>Фамилијарна историја за астма/ Familial history of asthma</b>				
Присуство/ present	109	73 (50.34)	36 (42.35)	X <sup>2</sup> =1.37 p=0.24
без присуство/ not present	121	72 (49.66)	49 (57.65)	
<b>Лична историја за алергиски ринитис/ Personal history of allergic rhinitis</b>				
Присуство/ present	125	83 (57.24)	42 (49.41)	X <sup>2</sup> =1.32 p=0.25
без присуство/ not present	105	62 (42.76)	43 (50.59)	
<b>Фамилијарна историја за алергиски ринитис/ Familial history of allergic rhinitis</b>				
Присуство/ present	98	61 (42.07)	37 (43.53)	X <sup>2</sup> =0.05 p=0.83
без присуство/ not present	132	84 (57.93)	48 (56.47)	

X<sup>2</sup>(Chi-square test); \*p<0.05



Слика 47. Аутоимун статус и присуство на лична историја за аутоимуна болест

Figure 47. Autoimmune status and presence of personal history of autoimmune disease



Слика 47а. Аутоимун статус и присуство на фамилијарна историја за аутоимуна болест

Figure 47a. Autoimmune status and presence of familial history of autoimmune disease



Слика 47б. Автоимун статус и присуство на лична историја за астма

Figure 47b. Autoimmune status and presence of personal history of asthma

Во табела 37 е прикажано дека придружни хронични состојби имаа 53.79% од пациентите со позитивен автоимун статус и 49.41% од пациентите со негативен автоимун статус, без статистичка сигнификантна разлика ( $p=0.52$ ); 66.21% од пациентите со позитивен автоимун статус и 76.47% од пациентите со негативен автоимун статус редовно примаа друга терапија.

Позитивен ASST тест беше детектиран кај 86.9% од пациентите со позитивен автоимун статус и кај 16.47% од пациентите со негативен автоимун статус. За  $p<0.0001$  се потврди статистичка сигнификантна разлика во дистрибуција на пациенти со позитивен и негативен ASST тест, во зависност од автоимуниот статус; позитивен ASST тест беше потврден кај пациентите со позитивен автоимун статус. ( слика 48, табела 37)

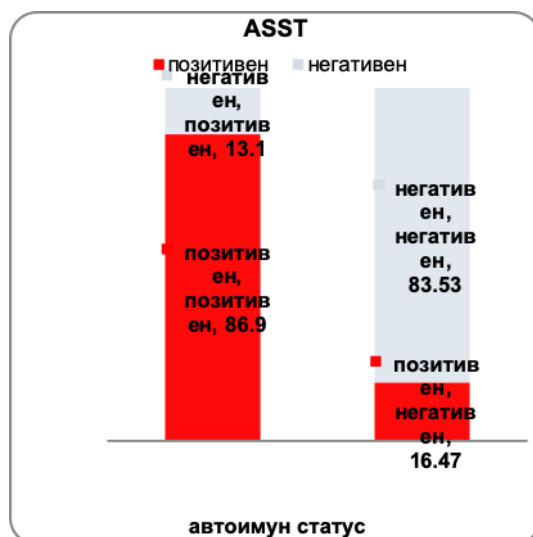
Тераписки одговор на H1-антихистаминици беше постигнат кај сличен процент на пациенти со позитивен и негативен автоимун статус (71.03% и 70.59%, соодветно;  $p=0.94$ ).

Табела 37. Аутоимуни статус асоциран со други неаутоимуни болести и друга редовна терапија

Table 37. Autoimmune status associated with other non-autoimmune diseases and other regular therapy

Варијабла/ variable	Аутоимуни статус/ Autoimmune status			p-level
	n	Позитивен/ positive n(%)	Негативен/ negative n(%)	
<b>Придружни неаутоимуни болести/ Other non-autoimmune diseases</b>				
Без Придружни Неаутоимуни Болести/ no other non- autoimmune diseases	11 0	67 (46.21)	43 (50.59)	X <sup>2</sup> =0.4 p=0.52
Присуство/ present other non- autoimmune diseases		78 (53.79)	42 (49.41)	
HTA	66	44 (30.34)	22 (25.88)	
Diabetes mellitus 2	20	12 (8.28)	8 (9.41)	
Hiperlipidemia	20	12 (8.28)	8 (9.41)	
HTA+ Diabetes mellitus	14	10 (6.9)	4 (4.71)	
<b>Редовна (друга) терапија/ Other regular therapy</b>				
Без Друга Редовна Терапија/ No Other regular therapy	69	49 (33.79)	20 (23.53)	X <sup>2</sup> =2.7 p=0.1
Со / Present other regular therapy		96 (66.21)	65 (76.47)	
Антихипертензивна Терапија/ Antihypertensive therapy	67	43 (29.66)	24 (28.24)	
Антидијабетични лекови/ Antidiabetic therapy	20	12 (8.28)	8 (9.41)	
Антилипемични лекови/ Antilypemic therapy	20	12 (8.28)	8 (9.41)	
Ацетилсалицилна киселина/ ASA	23	8 (5.52)	15 (17.65)	
Нестероидни Антиинфламаторни Лекови/ NSAID	17	11 (7.59)	6 (7.06)	
Антихипертензивна терапија + Антидијабетични лекови/ Antihypertensive + Antidiabetic therapy	14	10 (6.9)	4 (4.71)	
<b>ASST</b>				
Позитивен/ positive	14 0	126 (86.9)	14 (16.47)	X <sup>2</sup> =111.6 *p=0.0000 0
Негативен/ negative	90	19 (13.1)	71 (83.53)	
<b>Тераписки одговор на H1- антихистаминици/ Therapeutic Respond to H1-antihistamines</b>				
Присутен/ present	16 3	103 (71.03)	60 (70.59)	X <sup>2</sup> =0.005 p=0.94
без присуство/ not present	67	42 (28.97)	25 (29.41)	

X<sup>2</sup>(Chi-square test); \*p<0.05



Слика 48. Автоимун статус и ASST

Figure 48. Autoimmune status and ASST

Во табела 38 е прикажано дека степенот на активност на болеста не се разликува меѓу пациентите со позитивен и негативен автоимун статус ( $p=0.12$ ). Пациентите со позитивен автоимун статус многу повеќе од пациентите со негативен автоимун статус имаа тешка клиничка слика на ХСУ (44.14% vs 29.41%), а поретко немаа симптоми на болеста (6.9% vs 11.76%).

Табела 38. Автоимун статус и UAS7 активностна ХСУ

Table 38. Autoimmune status and UAS7 disease activity

UAS7 активностна ХСУ/ UAS7 disease activity	Автоимун статус/ Autoimmune status			p-level
	n	Позитивен/ positive n(%)	Негативен/ negative n(%)	
Тешка/ severe	89	64 (44.14)	25 (29.41)	$X^2=7.39$ $p=0.12$
Средна/ moderate	52	34 (23.45)	18 (21.18)	
Лесна/ mild	47	26 (17.93)	21 (24.71)	
Добра/ well-controlled	22	11 (7.59)	11 (12.94)	
без симптоми/ no symptoms	20	10 (6.9)	10 (11.76)	

$X^2$ (Chi-square test)

Резултатите од истражувањето потврдија дека вредностите на *D-dimeri*-те сигнификантно се разликуваа во однос на автоимуниот статус на пациентот ( $p=0.01$ ). Просечните вредности на *D-dimeri*-те изнесуваа  $1280.59 \pm 795.0$  mg/L

во групата со позитивен автоимун статус и  $1025.05 \pm 790.5$  mg/L во групата на пациенти со негативен автоимун статус (слика 49, слика 49а, табела 39).

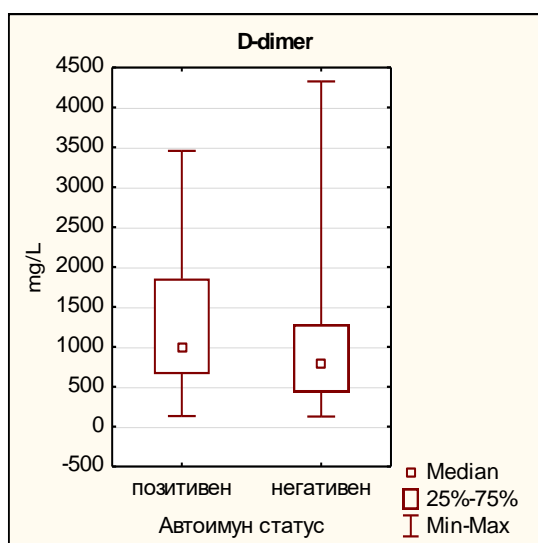
Во табела 39 е прикажано дека зголемени вредности на *D-dimeri*- имаа пациентите со позитивен автоимун статус, во споредба со пациентите без позитивен автоимун статус (84.14% vs 69.41%;  $p=0.0085$ ).

Табела 39. Автоимун статус и D-dimeri

Table 39. Autoimmune status and D-dimer

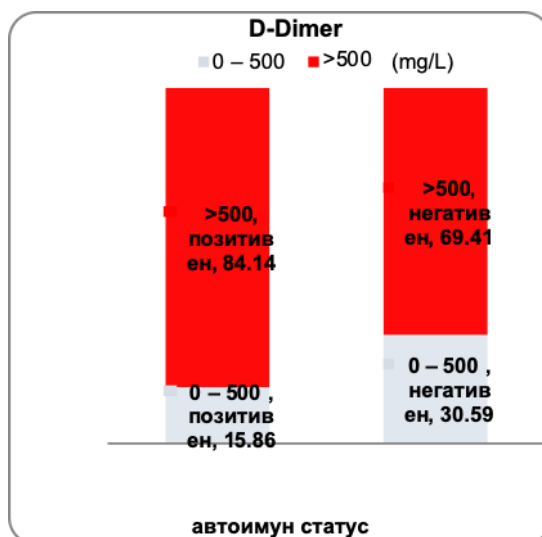
Варијабла/ variable	Автоимун статус/ Autoimmune status			p-level
	n	Позитивен/ positive	Негативен/ negative	
<b>D-Dimer (mg/L)</b>				
mean $\pm$ SD	1280.59 $\pm$ 795.0		1025.05 $\pm$ 790.5	Z=2.6
min- max	132 – 3456		126 – 4326	*p=0.01
median (IQR)	997 (657 – 1856)		787 (432 – 1280)	
0 – 500 n (%)	49	23 (15.86)	26 (30.59)	X <sup>2</sup> =6.9
>500 n (%)	181	122 (84.14)	59 (69.41)	*p=0.0085

Z(Mann-Whitney U Test); X<sup>2</sup>(Chi-square test); \*p<0.05



Слика 49. Автоимун статус и D-dimer

Figure 49. Autoimmune status and D-dimer



Слика 49а. Автоимун статус и D-dimer

Figure 49a. Autoimmune status and D-dimer

Во табела 40 прикажана е паралела помеѓу групите со позитивен и негативен автоимун статус во однос на хематолошките параметри. Истата покажа сигнификантна разлика во однос на вредностите на леукоцитите ( $p=0.0015$ ), моноцитите и тромбоцитите ( $p<0.0001$ ), додека разликата во однос на бројот на неутрофили, лимфоцитити и еозинофили беше статистички несигнификантна ( $p>0.05$ ).

Леукоцитите имаа сигнификантно пониски вредности кај пациентите со присутен позитивен автоимун статус од пациентите со негативен автоимун статус, (просечни вредности од  $6.9 \pm 2.3 \cdot 10^3/nL$  наспроти  $7.9 \pm 2.4 \cdot 10^3/nL$  во групата со негативен автоимун статус).

Леукопенија имаа пациентите со позитивен автоимун статус (6.9%), додека леукоцитоза имаа 6.9% од пациентите со позитивен и 18.82% од пациентите со негативен автоимун статус. Разликата во дистрибуција на пациенти со нормални, намалени и зголемени вредности на леукоцити во зависност од автоимуниот статус беше статистички сигнификантна ( $p=0.0017$ ).

Пациентите со позитивен автоимун статус имаа помал бројна моноцити во споредба со пациентите со негативен автоимун статус ( $p<0.0001$ );  $0.04 \cdot 10^3/nL$  и  $0.8 \cdot 10^3/nL$  изнесуваа медијалните вредности на моноцитите, соодветно во групите со позитивен и негативен автоимун статус;  $0.15 \pm 0.3 \cdot 10^3/nL$  и  $0.75 \pm 0.5 \cdot 10^3/nL$  изнесуваа просечните вредности на моноцити, соодветно во групите



со позитивен и негативен автоимун статус (слика 50, слика 50а, слика 50б, слика 50в, слика 50 г, слика 50 д, табела 40).

Помал број на моноцити имаа пациентите со позитивен автоимун статус (83.45% vs 16.47%), додека зголемен број на моноцити имаа пациентите со негативен автоимун статус (36.47% vs 4.14%),  $p=0<0.0001$ .

Тромбоцитите имаа сигнификантно повисоки вредности кај пациентите со позитивен автоимун статус споредено со пациентите со негативен автоимун статус (median  $643 \cdot 10^3/nL$  vs  $84 \cdot 10^3/nL$ ;  $p<0.0001$ ). Просечните вредности на тромбоцити изнесуваа  $587.4 \pm 246.2 \cdot 10^3/nL$  во групата со автоимуност,  $156.5 \pm 182.4 \cdot 10^3/nL$  во споредба со групата на пациенти со негативен автоимун статус.

За  $p<0.0001$  се потврди статистичка сигнификантна разлика во дистрибуција на нормални, ниски и зголемени вредности на тромбоцити меѓу групите со позитивен и негативен автоимун статус; помал број на тромбоцити обсервиравме кај 8.97% од пациентите со позитивен и кај 65.88% од пациентите со негативен автоимун статус, додека зголемени вредности регистриравме кај 82.76% од пациентите со позитивен и кај 9.41% од пациентите со негативен автоимун статус.

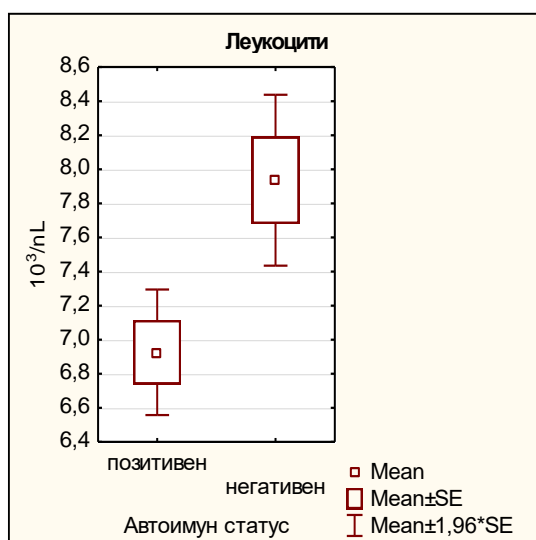
Табела 40. Автоимун статус и клетките на ККС

Table 40. Autoimmune status and CBC counts

Варијабла/ variable	Автоимун статус/ Autoimmune status			p-level
	n	Позитивен/ positive	Негативен/ negative	
<b>Леукоцити/ Leukocytes</b> ( $10^3/nL$ )				
mean $\pm$ SD	6.9 $\pm$ 2.3		7.9 $\pm$ 2.4	t=3.21
min- max	2.4 – 13.2		3.5 – 13.65	*p=0.0015
<3.5 n (%)	10	10 (6.9)	0	X <sup>2</sup> =12.77
3.5 – 10 n (%)	194	125 (86.21)	69 (81.18)	*p=0.0017
>10 n (%)	26	10 (6.9)	16 (18.82)	
<b>Неутрофили/ Neutrophils</b> ( $10^3/nL$ )				
mean $\pm$ SD	6.32 $\pm$ 2.7		6.32 $\pm$ 2.9	Z=0.009
median (IQR)	6.2 (4.4 – 8.1)		6.2 (4.1 – 8.6)	p=0.992
<1.9 n (%)	6	3 (2.07)	3 (3.53)	X <sup>2</sup> =1.62
1.9 – 8 n (%)	152	100 (68.97)	52 (61.18)	p=0.446
>8 n (%)	72	42 (28.97)	30 (35.29)	
<b>Лимфоцити/ Lymphocytes</b> ( $10^3/nL$ )				

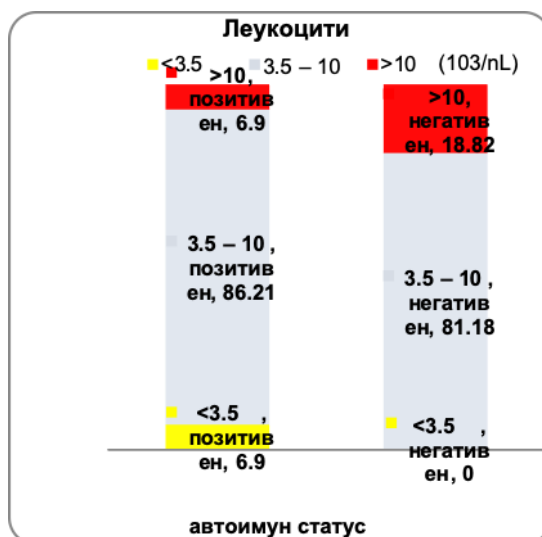
mean $\pm$ SD	3.51 $\pm$ 2.7	4.09 $\pm$ 3.01	Z=1.53/ p=0.126
median (IQR)	3.2 (1.2 – 5.2)	4.2 (1.3 – 5.9)	
<0.9 n (%)	34	24 (16.55)	X <sup>2</sup> =1.802
0.9 – 5.2 n (%)	138	88 (60.69)	p=0.41
>5.2 n (%)	58	33 (22.76)	
<b>Моноцити/ Monocytes</b> (10 <sup>3</sup> /nL)			
mean $\pm$ SD	0.15 $\pm$ 0.3	0.75 $\pm$ 0.5	Z=8.66
median (IQR)	0.04 (0.02 – 0.08)	0.8 (0.28 – 1.2)	*p=0.000000
<0.16 n (%)	135	121 (83.45)	X <sup>2</sup> =101.28
0.16 – 1 n (%)	58	18 (12.41)	*p=0.000000
>1 n (%)	37	6 (4.14)	
<b>Еозинофили/ Eosinophils</b> (10 <sup>3</sup> /nL)			
mean $\pm$ SD	0.42 $\pm$ 0.5	0.43 $\pm$ 0.4	Z=0.74/ p=0.457
median (IQR)	0.18 (0.05 – 0.8)	0.24 (0.1 – 0.8)	
0 – 0.8 n (%)	176	112 (77.24)	X <sup>2</sup> =0.11
>0.8 n (%)	54	33 (22.76)	p=0.737
<b>Тромбоцити/ Platelets</b> (10 <sup>3</sup> /nL)			
mean $\pm$ SD	587.42 $\pm$ 246.2	156.54 $\pm$ 182.4	Z=9.79
median (IQR)	643 (459 – 754)	84 (65 – 134)	*p=0.000000
<100 n (%)	69	13 (8.97)	X <sup>2</sup> =119.75
100 – 400 n (%)	33	12 (8.28)	*p=0.000000
>400 n (%)	128	120 (82.76)	

t(Student t-test), X<sup>2</sup> (Pearson Chi-square); \*p<0.05



Слика 50. Аутоимун статус и леукоцити

Figure 50 . Autoimmune status and leukocytes



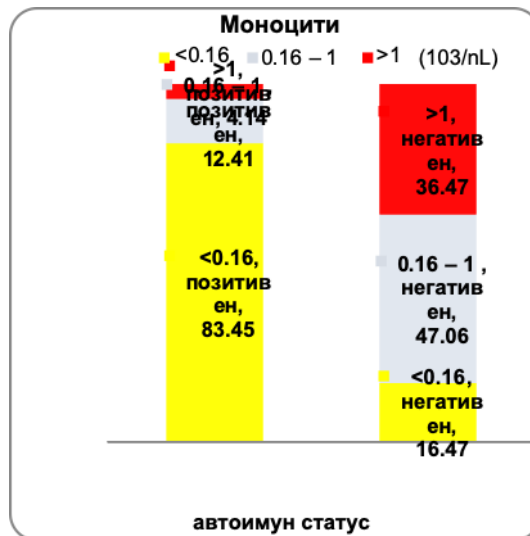
Слика 50а. Автоимун статус и леукоцити

Figure 50a. Autoimmune status and leukocytes



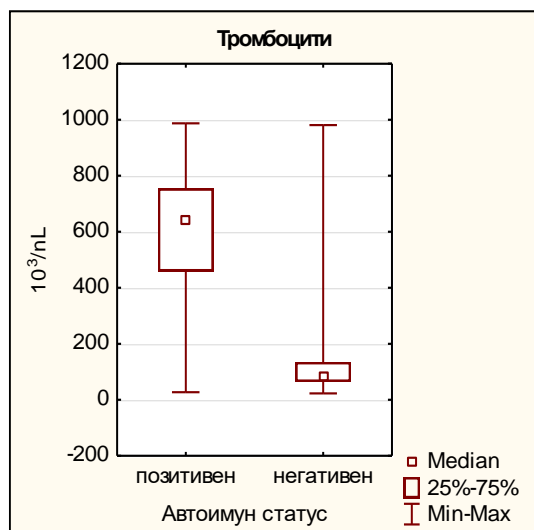
Слика 50б. Автоимун статус и моноцити

Figure 50b. Autoimmune status and monocytes



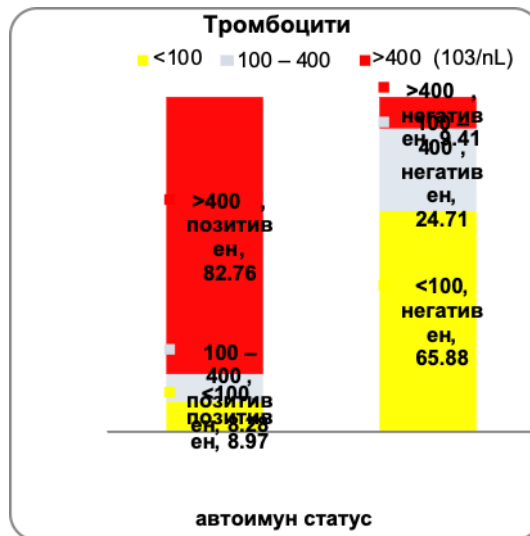
Слика 50в. Аутоимун статус и моноцити

Figure 50c. Autoimmune status and monocytes



Слика 50г. Аутоимун статус и тромбоцити

Figure 50d. Autoimmune status and platelets



Слика 50д. Автоимун статус и тромбоцити

Figure 50e. Autoimmune status and platelets

Зголемени вредности на *CRP* забележавме кај пациентите со позитивен автоимун статус во споредба со пациентите со негативен автоимун статус, истата не беше статистички значајна (median 32 mg/l vs 23 mg/l;  $p=0.083$ ) (табела 41). Не беше најдена статистичка сигнификантна разлика меѓу двете групи и во однос на зачестеност на зголемени вредности на *CRP* (84.14% и 80%, соодветно во групите на пациенти со позитивен автоимун и негативен автоимун статус;  $p=0.42$ ).

Просечните вредности на *IgE* изнесуваа  $94.3 \pm 161.7$  IU/ml и  $485.6 \pm 357.4$  IU/ml, соодветно во групите со позитивен автоимун статус и негативен автоимун статус; медијалните *IgE* вредности изнесуваа 54 IU/ml и 445 IU/ml, соодветно во групите со позитивен автоимун статус и негативен автоимун статус. Пониските вредности на инфламаторниот маркер *IgE* во групата на пациенти со позитивен автоимун статус во однос на пациентите со негативен автоимун статус статистички се потврди како сигнификантна, за  $p<0.0001$ .

Пациентите со позитивен автоимун статус во споредба со пациентите негативен автоимун статус имаа зголемени вредности на *IgE* (11.72% vs 84.71%;  $p<0.0001$ ).

Од табелата 27 јасно се гледа дека дека пациентите со позитивен автоимун статус имаа повисоки вредности на *anti TPO* во споредба со пациентите со негативен автоимун статус ( $p=0.000001$ ); 56 U/ml и 38 U/ml изнесуваа медијалните вредности на *anti TPO*, соодветно во групите со

позитивен и негативен автоимун статус;  $487.6 \pm 504.8$  U/ml и  $100.8 \pm 239.2$  U/ml изнесуваа просечните вредности на *anti TPO*, соодветно во групите со позитивен и негативен автоимун статус.

Зголемени вредности на *anti TPO* имаа пациентите со позитивен автоимун статус споредено со пациентите со негативен автоимун статус (48.97% vs 11.76%),  $p=0<0.0001$ .

Утврдивме статистички значајни разлики на вредноста на *RF* меѓу овие две групи на пациенти со различен автоимун статус. Имено, повисоки вредности на *RF* беа нотирани кај пациентите со позитивен автоимун статус споредено со пациентите со негативен автоимун статус (median 5 IU/ml vs 4 IU/ml;  $p=0.0098$ ). Просечните вредности на *RF* изнесуваа  $11.7 \pm 18.0$  IU/ml во групата со позитивен автоимун статус,  $4.8 \pm 2.9$  IU/ml во групата со негативен автоимун статус.

Зголемени вредности на *RF* беа регистрирани само кај пациентите со позитивен автоимун статус (15.17%).

Автоимуниот статус асоциран со *CRP*, *IgE*, *Anti-TPO*, *RF* е прикажан и графички (слика 50, слика 50а, слика 50б, слика 50 в, слика 50 г, слика 50 д).

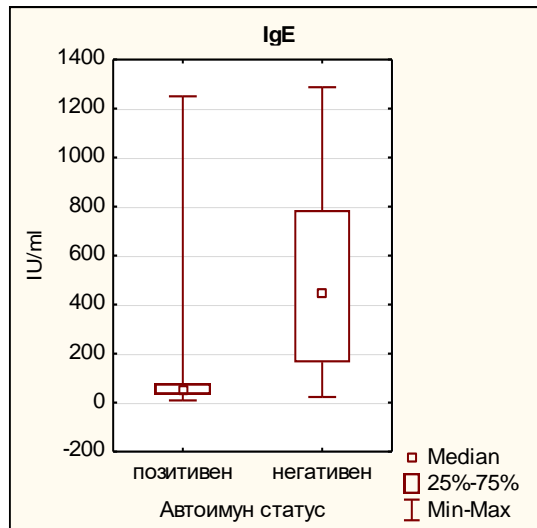
Табела 41. Автоимун статус асоциран со *CRP*, *IgE*, *Anti-TPO*, *RF*

Table 41. Autoimmune status associated with *CRP*, *IgE*, *Anti-TPO*, *RF*

Варијабла/ variable	Автоимун статус/ Autoimmune status			p-level
	n	Позитивен/ positive	Негативен/ negative	
<b>CRP (mg/l)</b>				
mean $\pm$ SD	$37.5 \pm 27.8$		$31.5 \pm 28.1$	Z=1.7
median (IQR)	32 (12 – 65)		23 (7 – 48)	p=0.083
0 – 5 n (%)	40	23 (15.86)	17 (20)	X <sup>2</sup> =0.64
>5 n (%)	190	122 (84.14)	68 (80)	p=0.42
<b>IgE (IU/ml)</b>				
mean $\pm$ SD	$94.3 \pm 161.7$		$485.6 \pm 357.4$	Z=11.4
median (IQR)	54 (34 – 78)		445 (164 – 786)	*p=0.000000
0 – 100 n (%)	141	128 (88.28)	13 (15.29)	X <sup>2</sup> =120.32
>100 n (%)	89	17 (11.72)	72 (84.71)	*p=0.000000
<b>Anti-TPO (U/ml)</b>				
mean $\pm$ SD	$487.6 \pm 504.8$		$100.8 \pm 239.2$	Z=4.9
median (IQR)	56 (34 – 987)		38 (29 – 52)	*p=0.000001
0 – 60 n (%)	149	74 (51.03)	75 (88.24)	X <sup>2</sup> =32.5
>60 n (%)	81	71 (48.97)	10 (11.76)	*p=0.000000
<b>RF (IU/ml)</b>				

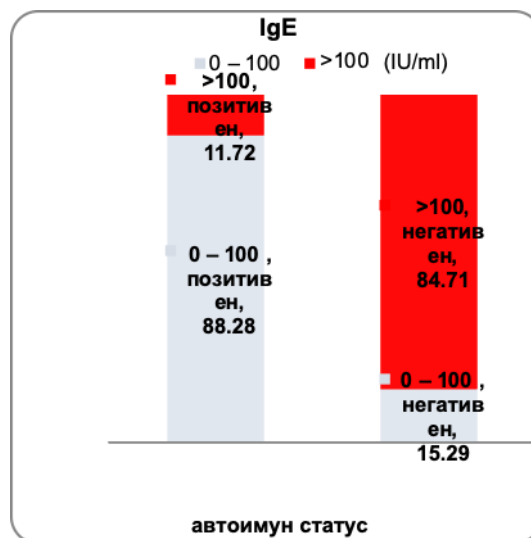
mean ±SD	11.7 ± 18.0	4.8 ± 2.9	Z=2.6
median (IQR)	5 (3 – 9)	4 (3 – 7)	*p=0.0098
0 – 15.9 n (%)	208	123 (84.83)	X <sup>2</sup> =14.3
>15.9 n (%)	22	22 (15.17)	*p=0.00016

Z(Mann-Whitney U Test); X<sup>2</sup>(Chi-square test); \*p<0.05



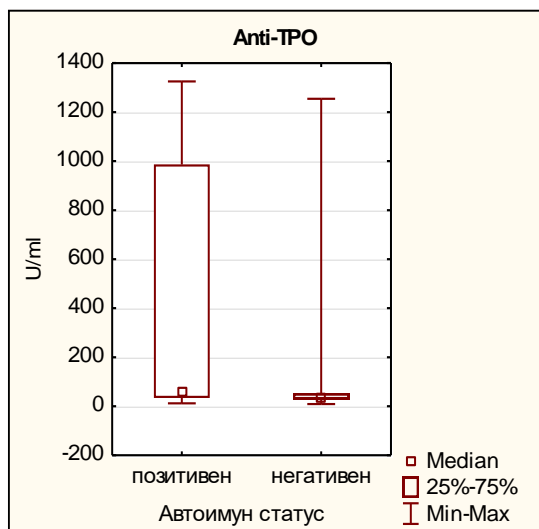
Слика 51. Автоимун статус асоциран со IgE

Figure 51. Autoimmune status associated with IgE

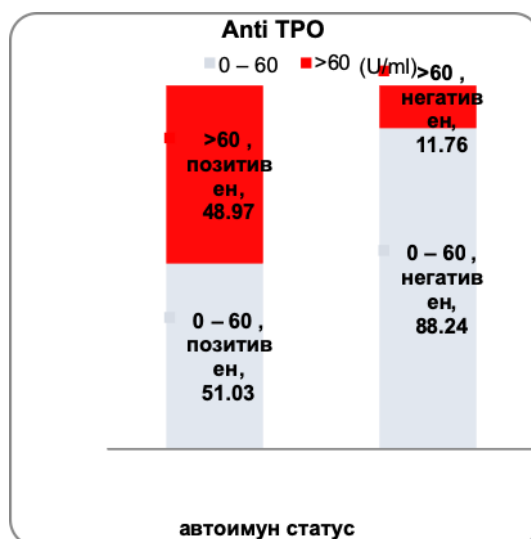


Слика 51а. Автоимун статус асоциран со IgE

Figure 51a. Autoimmune status associated with IgE

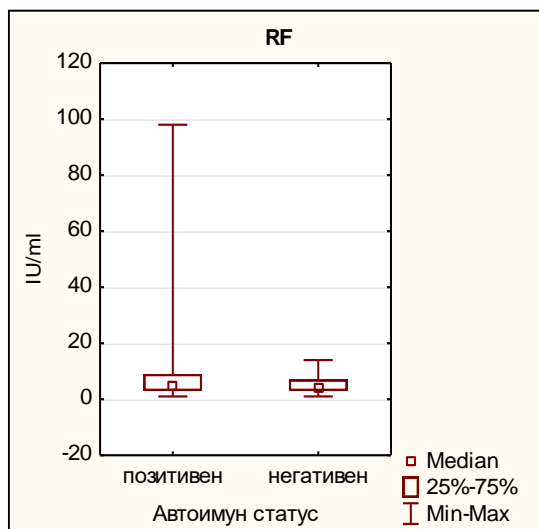


Слика 51б. Автоимун статус асоциран со Anti-TPO  
 Figure 51b. Autoimmune status associated with Anti-TPO



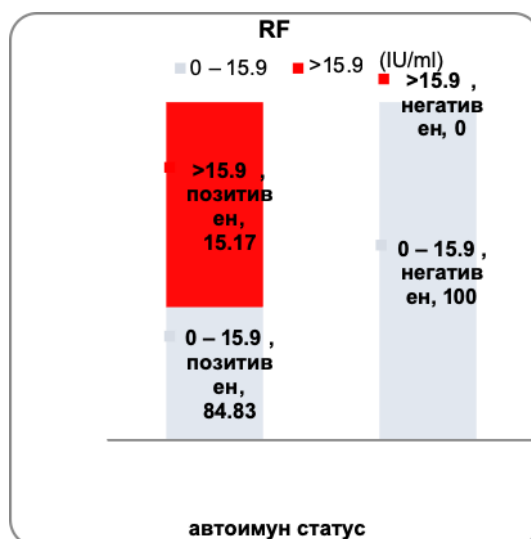
Слика 51в. Автоимун статус асоциран со Anti-TPO  
 Figure 51c. Autoimmune status associated with Anti-TPO





Слика 51г. Автоимун статус асоциран со RF

Figure 51d. Autoimmune status associated with RF



Слика 51д. Автоимун статус асоциран со RF

Figure 51e. Autoimmune status associated with RF

Во табела 42 е прикажано дека меѓу групите на пациенти со позитивен и негативен автоимун статус, не постои голема разлика во однос на вредностите на витамин *D* (median 76 nmol/l vs 65 nmol/l;  $p=0.21$ ), и во однос на дистрибуција на нормални, ниски и зголемени вредности на витаминот *D* ( $p=0.21$ ).

Не беше најдена статистичка сигнификантна разлика меѓу пациентите позитивен и негативен автоимун статус во однос на вредностите на *C3* и *C4* комплементот (median 1.1 g/l;  $p=0.81$  и 0.7 g/l vs 0.6 g/l;  $p=0.5$ , соодветно).

Двете групи пациенти не се разликуваа во однос на дистрибуција на нормални, ниски и зголемени вредности на C3 ( $p=0.98$ ) и на C4 комплементите ( $p=0.35$ ).

Табела 42. Автоимун статус асоциран со витамин D, C3, C4

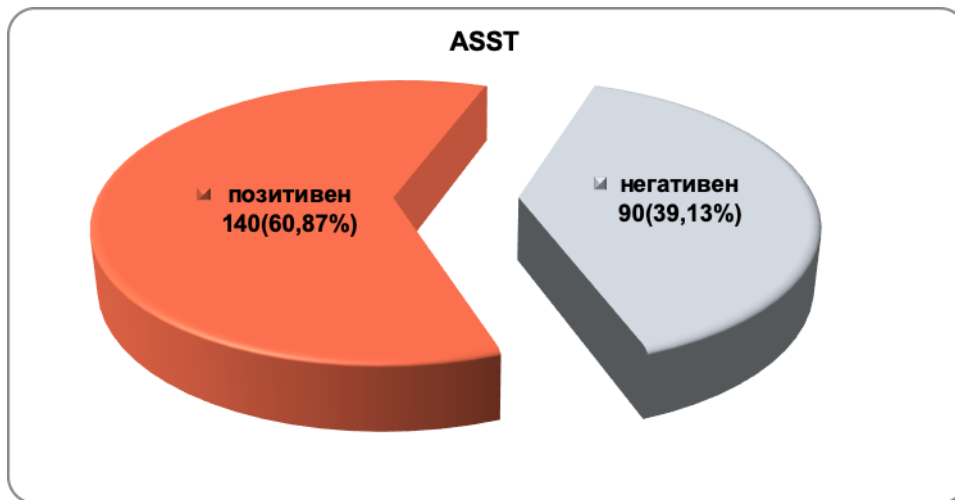
Table 42. Autoimmune status associated with Vitamin D, C3, C4

Варијабла/ variable	Автоимун статус/ Autoimmune status			p-level
	N	Позитивен/ positive	Негативен/ negative	
<b>Vitamin D (nmol/l)</b>				
mean $\pm$ SD	97.97 $\pm$ 79.6		86.21 $\pm$ 72.2	Z=1.25
median (IQR)	76 (43 – 103)		65 (37 – 92)	p=0.21
<75 n (%)	117	69 (47.59)	48 (56.47)	X <sup>2</sup> =1.9 p=0.38
75 – 250 n (%)	82	54 (37.24)	28 (32.94)	
>250 n (%)	31	22 (15.17)	9 (10.59)	
<b>C3 (g/l)</b>				
mean $\pm$ SD	1.16 $\pm$ 0.7		1.18 $\pm$ 0.7	Z=0.2
median (IQR)	1.1 (0.6 – 1.9)		1.1 (0.7 – 1.9)	p=0.81
<0.9 n (%)	91	58 (40)	33 (38.82)	X <sup>2</sup> =0.03 p=0.98
0.9 – 1.8 n (%)	80	50 (34.48)	30 (35.29)	
>1.8 n (%)	59	37 (25.52)	22 (25.88)	
<b>C4 (g/l)</b>				
mean $\pm$ SD	0.81 $\pm$ 0.9		0.90 $\pm$ 1.2	Z=0.7
median (IQR)	0.7 (0.4 – 1.1)		0.6 (0.3 – 1.2)	p=0.5
<0.1 n (%)	19	12 (8.28)	7 (8.24)	X <sup>2</sup> =2.1 p=0.35
0.1 – 0.4 n (%)	53	29 (20)	24 (28.24)	
>0.4 n (%)	158	104 (71.72)	54 (63.53)	

Z(Mann-Whitney U Test); X<sup>2</sup>(Chi-square test)

### 5.5. Корелација помеѓу клиничките и биолошките маркери и нивна асоцијација со автологниот скин серум тест (ASST)

Во групата на пациенти со ХСУ, 140 од нив (60.87%) имаа позитивен автологен скин серум тест (ASST), додека 90 пациенти (39.13%) имаа негативен ASST тест (слика 52).



Слика 52. ASST тест

Figure 52. ASST test

Во табела 43 е прикажано дека пациентите со позитивен и негативен ASST тест не се разликуваат меѓусебно во однос на нивниот пол ( $p=0.155$ ) и возраст ( $p=0.25$ ).

Женски пациенти доминираа во двете групи (74.29% и 65.56%, соодветно во групите со позитивен и негативен ASST тест;  $p=0.155$ ).

Пациентите со позитивен ASST тест беа помлади од пациентите со негативен тест ( $43.8 \pm 15.8$  години vs  $46.3 \pm 16.9$  години;  $p=0.25$ ).

Времетраењето на ХСУ не се разликуваше меѓу пациентите со позитивен и негативен ASST тест (36.5 месеци vs 49 месеци;  $p=0.2$ )

Табела 43. ASST тест асоциран со пол, возраст, траењето на болеста

Table 43. ASST test associated with gender, age, disease duration

Варијабла/ Variable	ASST			p-level
	n	Позитивен/ positive	Негативен/ negative	
<b>Пол/ Gender</b>				
жени / female n(%)	163	104 (74.29)	59 (65.56)	$\chi^2=2.0$ $p=0.155$
Мажи/ male n(%)	67	36 (25.71)	31 (34.44)	
<b>Возраст/ Age</b>				
N	140	90		$t=1.15$ $p=0.25$
mean $\pm$ SD	$43.8 \pm 15.8$	$46.3 \pm 16.9$		
min- max	18 – 76	6 – 78		
median (IQR)	45 (32.5 – 55.5)	47.5 (32 – 61)		
<b>Траење на болеста (месеци)/ Disease duration (months)</b>				

mean $\pm$ SD	50.4 $\pm$ 43.03	59.1 $\pm$ 49.5	Z=1.27
median (IQR)	36.5 (12 – 87)	49 (11 – 95)	p=0.2

X<sup>2</sup>(Chi-square test) ; t(Student t-test); Z(Mann-Whitney U Test)

Во табела 44 е прикажано дека појавата на дермографизам, ангиоедем и рекурентни епизоди почесто беа регистрирани кај пациентите со позитивен ASST тест наспроти пациентите со негативен тест (p=0.24, p=0.38 и p=0.31, соодветно); 72.86% од пациентите со позитивен и кај 65.56% од пациентите со негативен ASST тест имаа дермографизам, 72.14% од пациентите со позитивен ASST тест и 66.67% од пациентите со негативен ASST тест имаа ангиоедем, додека 55.71% од пациентите со позитивен и 48.89% од пациентите со негативен ASST тест имаа рекурентни епизоди на болеста.

Табела 44. ASST тест асоциран со дермографизам, ангиоедем и рекурентни епизоди

Table 44. ASST test associated with dermatographism, angioedema and period of remission

Варијабла/ Variable	ASST			p-level
	n	Позитивен/ Positive n(%)	Негативен/ Negative n(%)	
<b>Дермографизам/ Dermographism</b>				
Присуство/ present	161	102 (72.86)	59 (65.56)	X <sup>2</sup> =1.4 p=0.24
без присуство/ not present	69	38 (27.14)	31 (34.44)	
<b>Ангиоедема/ Angioedema</b>				
Присуство/ present	161	101 (72.14)	60 (66.67)	X <sup>2</sup> =0.8 p=0.38
без присуство/ not present	69	39 (27.86)	30 (33.33)	
<b>Рекурентни епизоди/ Period of remission</b>				
присуство	122	78 (55.71)	44 (48.89)	X <sup>2</sup> =1.02 p=0.31
без присуство	108	62 (44.29)	46 (51.11)	

X<sup>2</sup>(Chi-square test)

Позитивна лична историја за атопија имаа 66.43% од пациентите со позитивен и 57.78% од пациентите со негативен ASST тест, истата не беше статистички значајна (p=0.185). Позитивна фамилијарна историја за атопија

беше констатирана кај 57.14% од пациентите со позитивен и кај 55.56% од пациентите со негативен ASST тест ( $p=0.81$ ) (табела 45).

Пациентите со позитивен ASST тест во споредба со пациентите со негативен ASST тест имаа позитивна лична и фамилијарна историја за автоимуна болест ( $p<0.0001$  и  $p=0.0003$ , соодветно); Евидентно, потврдивме автоимуно заболување кај 73.57% од пациентите со позитивен ASST тест и кај 16.67% од пациенти со негативен ASST тест; фамилијарна историја за одредена автоимуна болест регистравме кај 52.86% од пациентите со позитивен и 28.89% пациенти со негативен ASST тест.

Појава на астма беше утврдено многу повеќе кај пациентите со позитивен ASST тест во споредба со пациентите со негативен ASST тест (60.71% и 46.67%;  $p=0.036$ ); пациентите од групата со позитивен тест имаа потврдено и фамилијарна историја за астма (53.57% vs 37.78%;  $p=0.036$ ).

Пациентите со позитивен и негативен ASST тест не се разликуваа во однос на фамилијарната историја за алергиски ринитис ( $p=0.6$  и  $p=0.65$ , соодветно).

ASST тестот асоциран со атописки и автоимуни болести е прикажан графички (слика 50, слика 50а, слика 50б, слика 50в).

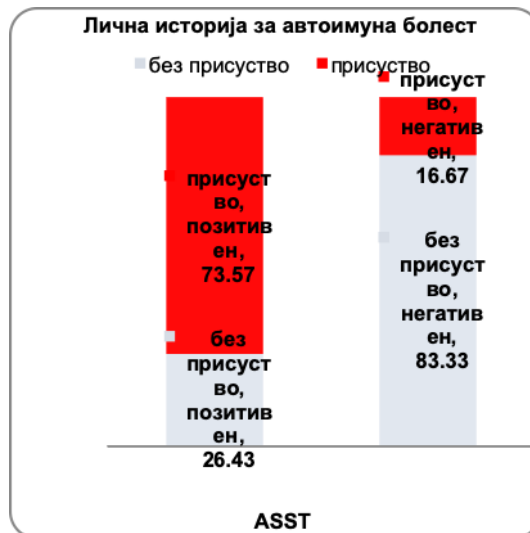
Табела 45. ASST тестот асоциран со атописки и автоимуни болести

Table 45. ASST associated with atopic and autoimmune diseases

Варијабла/ Variable	ASST			p-level
	N	Позитивен/ positive n(%)	Негативен/ negative n(%)	
<b>Лична историја за атопија / Personal history of atopy</b>				
Присуство/ present	145	93 (66.43)	52 (57.78)	$X^2=1.8$ $p=0.185$
без присуство/ not present	85	47 (33.57)	38 (42.22)	
<b>Фамилијарна историја за атопија/ Familial history of atopy</b>				
Присуство/ present	130	80 (57.14)	50 (55.56)	$X^2=0.1$ $p=0.81$
без присуство/ not present	100	60 (42.86)	40 (44.44)	
<b>Лична историја за автоимуна болест/ Personal history of autoimmune disease</b>				
без присуство/ not present	112	37 (26.43)	75 (83.33)	$X^2=71.0$ <b>*p=0.00000</b> <b>0</b>
Присуство/ present	118	103 (73.57)	15 (16,67)	

Hashimoto Tireoiditis	66	60 (42.86)	6 (6.67)	
Vitiligo	20	17 (12.14)	3 (3.33)	
Arthritis Rheumatica	14	12 (8.57)	2 (2.22)	
Morbus Crohn	8	5 (3.57)	3 (3.3)	
Hashimoto Tireoiditis + Vitiligo	10	9 (6.43)	1 (1.11)	
<b>Фамилијарна историја за аутоимуна болест/ Familial history of autoimmune disease</b>				
без присуство/ not present	130	66 (47.14)	64 (71.11)	X <sup>2</sup> =12.8 *p=0.0003
Присуство/ present	100	74 (52,86)	26 (28,89)	
Hashimoto Tireoiditis	72	53 (37.86)	19 (21.11)	
Vitiligo	11	9 (6.43)	2 (2.22)	
Arthritis Rheumatica	8	6 (4.29)	2 (2.22)	
Morbus Crohn	3	2 (1.43)	1 (1.11)	
Hashimoto Tireoiditis + Vitiligo	5	4 (2.86)	1 (1.11)	
7	1	0	1 (1.11)	
<b>Лична историја за астма/ Personal history of asthma</b>				
Присуство/ present	127	85 (60.71)	42 (46.67)	X <sup>2</sup> =4.34 *p=0.036
без присуство/ not present	103	55 (39.29)	48 (53.33)	
<b>Фамилијарна историја за астма/ Familial history of asthma</b>				
Присуство/ present	109	75 (53.57)	34 (37.78)	X <sup>2</sup> =5.5 *p=0.019
без присуство/ not present	121	65 (46.43)	56 (62.22)	
<b>Лична историја за алергски ринитис/ Personal history of rhinitis allergica</b>				
Присуство/ present	125	78 (55.71)	47 (52.22)	X <sup>2</sup> =0.27 p=0.6
без присуство/ not present	105	62 (44.29)	43 (47.78)	
<b>Фамилијарна историја за алергски ринитис/ Familial history of rhinitis allergica</b>				
Присуство/ present	98	58 (41.43)	40 (44.44)	X <sup>2</sup> =0.2 p=0.65
без присуство/ not present	132	82 (58.57)	50 (55.56)	

X<sup>2</sup>(Chi-square test); \*p<0.05



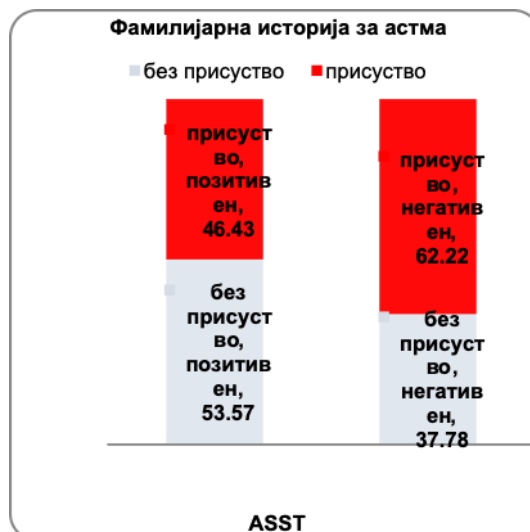
Слика 53. ASST тест и лична историја за аутоимуна болест  
 Figure 53. ASST and personal history of autoimmune disease



Слика 53а. ASST тест и фамилијарна историја за аутоимуна болест  
 Figure 53a. ASST and familial history of autoimmune disease



Слика 53б. ASST тест и лична историја за астма  
 Figure 53b. ASST and personal history of asthma



Слика 53в. ASST тест и фамилијарна историја за астма  
 Figure 53c. ASST and familial history of asthma

Во табела 46 е прикажано дека придружни хронични болести од неавтоимуно потекло имаа 53.57% од пациентите со позитивен ASST тест и 50% од пациентите со негативен ASST тест, истата не беше статистички значајна ( $p=0.71$ ). 66.43% од пациентите со позитивен ASST тест и 75.56% од пациентите со негативен ASST тест редовно примаа друга терапија.



Табела 46. ASST тест асоциран со болести од неавтоимуно потекло и редовна (друга) терапија

Table 46. ASST associated with non-autoimmune diseases and other regular therapy

Варијабла/ variable	ASST			p-level
	n	Позитивен/ Positive n(%)	Негативен / Negative n(%)	
<b>Придружни неавтоимуни болести/ Non-autoimmune diseases</b>				
Без Придружни Неавтоимуни Болести/ Non-autoimmune diseases not present	110	65 (46.43)	45 (50)	X <sup>2</sup> =2.1 p=0.71
Присуство/ Non-autoimmune diseases present	120	75 (53.57)	45 (50)	
HTA	66	44 (31.43)	22 (24.44)	
Diabetes mellitus 2	20	12 (8.57)	8 (8.89)	
Hiperlipidemia	20	10 (7.14)	10 (11.11)	
HTA+ Diabetes mellitus	14	9 (6.43)	5 (5.56)	
<b>Редовна (друга) терапија/ Other regular therapy</b>				
Без Друга Редовна Терапија/ no other regular therapy	69	47 (33.57)	22 (24.44)	X <sup>2</sup> =8.25 p=0.22
Со / present other regular therapy	161	93 (66.43)	68 (75.56)	
Антихипертензивна Терапија/ Antihypertensive therapy	67	44 (31.43)	23 (25.56)	
Антидијабетични лекови/ Antidiabetic therapy	20	12 (8.57)	8 (8.89)	
Антилипемични лекови/ Antilypemic therapy	20	10 (7.14)	10 (11.11)	
Ацетилсалицилна киселина/ ASA	23	9 (6.43)	14 (15.56)	
Нестероидни Антиинфлама торни Лекови/ NSAID	17	9 (6.43)	8 (8.89)	
Антихипертензивна терапија + Антидијабетични лекови/ Antihypertensive + Антидијабетични лекови	14	9 (6.43)	5 (5.56)	

X<sup>2</sup>(Chi-square test)

Во табела 47 е прикажано дека многу поголем беше бројот на пациентите со позитивен ASST тест кај кои беше регистриран позитивен

автоимун статус во споредба со пациентите со негативен ASST тест (90% vs 21.11%;  $p < 0.0001$ ) ( слика 54).

Терапискиот одговор на H1-антихистаминици многу повеќе беше регистриран кај имаа пациентите со позитивен ASST тест (72.14% vs 68.89%;  $p = 0.59$ ).

Степенот на активност на ХСУ не се разликуваше сигнификантно меѓу групите со позитивен и негативен ASST тест ( $p = 0.29$ ); тешка клиничка слика на ХСУ незначајно многу повеќе беше регистрирана кај пациентите со позитивен ASST тест (44.29% vs 30%), средно тешка и лесна клиничка слика незначајно повеќе имаа пациентите со негативен ASST тест (25.56% vs 20.71% и 24.44% vs 17.86%, соодветно).

Табела 47. ASST асоциран со UAS7 активност на ХСУ, тераписки одговор на H1- антихистаминици, автоимун статус

Table 47. ASST associated with UAS7 disease activity, H1- antihistaminic therapic response, UAS7 disease activity

	ASST			p-level
	n	Позитивен/ positive n(%)	Негативен/ negative n(%)	
<b>Автоимун статус/ autoimmune status</b>				
Позитивен/ positive	14 5	126 (90)	19 (21.11)	$X^2=111.59$ <b>*<math>p=0.000000</math></b>
Негативен/ negative	85	14 (10)	71 (78.89)	
<b>Тераписки одговор на H1- антихистаминици/ H1- antihistaminic therapic response</b>				
Присутен/ present	16 3	101 (72.14)	62 (68.89)	$X^2=0.28$ $p=0.59$
без присуство/ not present	67	39 (27.86)	28 (31.11)	
<b>UAS7 активност на ХСУ (клиничка слика)/ UAS7 disease activity</b>				
Тешка/ severe	89	62 (44.29)	27 (30)	$X^2=5.0$ $p=0.29$
Средна/ moderate	52	29 (20.71)	23 (25.56)	
Лесна/ mild	47	25 (17.86)	22 (24.44)	
добро контролирана/ well-controlled	22	12 (8.57)	10 (11.11)	
без симптоми/ no symptoms	20	12 (8.57)	8 (8.89)	

$X^2$ (Chi-square test); \* $p < 0.05$



Слика 54. ASST и позитивен автоимун статус

Figure 54. ASST and positive autoimmune status

Во табела 48 е прикажано дека пациентите со позитивен *ASST* тест имаа сигнификантно повисоки вредности на *D-dimer*-и во споредба со пациентите со негативен *ASST* тест ( $p=0.048$ ).

*D-dimer*-ите имаа просечна вредност од  $1265.36 \pm 816.2$  mg/L во групата со позитивен *ASST* тест,  $1062.93 \pm 765.6$  mg/L во групата со негативен *ASST* тест; медијалните вредности на *D-dimer*-и изнесуваа 1053.5 mg/L во групата со позитивен *ASST* тест, 788 mg/L во групата со негативен *ASST* тест mg/L во споредба со групата со позитивен *ASST* тест.

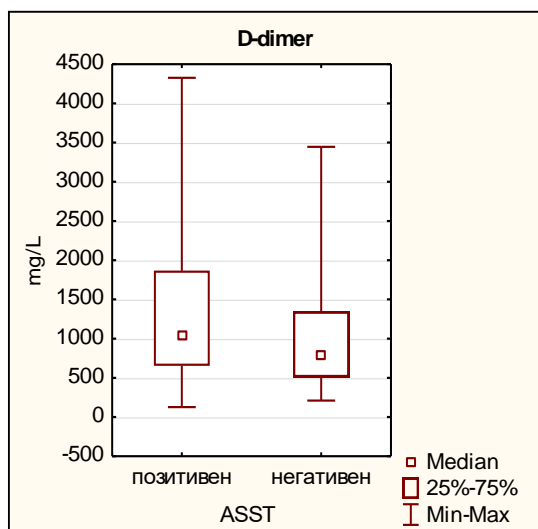
Зголемени вредности на *D-dimer*-и беше многу почест наод кај пациентите со позитивен *ASST* тест во споредба со пациентите со негативен *ASST* тест (82.21% vs 75.56%,  $p=0.35$ ). ( слика 55, табела 48).

Табела 48. ASST и D-dimer

Table 48. ASST and D-dimer

Варијабла/ variable	ASST			p-level
	n	Позитивен/ positive	Негативен/ negative	
<b>D-Dimer(mg/L)</b>				
mean $\pm$ SD	1265.36 $\pm$ 816.2		1062.93 $\pm$ 765.6	Z=1.97
median (IQR)	1053.5 (653.5 – 1868)		788 (511 – 1345)	*p=0.048
0 – 500 n (%)	49	27 (19.29)	22 (24.44)	X <sup>2</sup> =0.87 p=0.35
>500 n (%)	181	113 (80.71)	68 (75.56)	

Z(Mann-Whitney U Test); X<sup>2</sup>(Chi-square test); \*p<0.05



Слика 55. ASST и D-dimer

Figure 55. ASST and D-dimer

Во табела 49 прикажана е споредба помеѓу пациентите со позитивен и негативен *ASST* тест во однос на хематолошките биомаркери. Истата потврди статистичка несигнификантна разлика во однос на бројот на леукоцити ( $p=0.14$ ), неутрофили ( $p=0.64$ ), лимфоцити ( $p=0.64$ ) и еозинофили ( $p=0.197$ ), а сигнификантна разлика во однос на бројот на моноцити и тромбоцити ( $p<0.0001$ ).

Во групата на пациенти со позитивен *ASST* тест, регистриравме намален број на моноцити наспроти оние со негативен тест *ASST* тест; просечните и медијални вредности на моноцити во групата со позитивен тест изнесуваа  $0.13 \pm 0.3 \cdot 10^3/nL$  и  $0.04 \cdot 10^3/nL$ , соодветно, просечните и медијални вредности во групата со негативен тест изнесуваа  $0.75 \pm 0.5 \cdot 10^3/nL$  и  $0.8 \cdot 10^3/nL$ , соодветно.

Беа регистрирани сигнификантно повисоки вредности на тромбоцити кај пациентите со позитивен *ASST* тест споредено со оние со негативен тест ( $p<0.0001$ ). Просечните вредности на тромбоцити изнесуваа  $575.6 \pm 251.6 \cdot 10^3/nL$  во групата со позитивен *ASST* тест, додека  $198.9 \pm 234.7 \cdot 10^3/nL$  во групата со негативен тест; медијалните вредности изнесуваа  $642 \cdot 10^3/nL$  во групата со позитивен *ASST* тест и  $85 \cdot 10^3/nL$  во групата со негативен *ASST* тест.

Статистички несигнификантна беше разликата меѓу групите пациенти со позитивен и негативен *ASST* тест во однос на зголемениот број на леукоцити, неутрофили, лимфоцити и еозинофили кои отстапуваа од референтните

вредности ( $p=0.235$ ,  $p=0.58$ ,  $p=0.84$  и  $p=0.97$ , соодветно), додека статистички значајна разлика нотиравме во однос на бројот на моноцити и тромбоцити кои отстапуваа од референтните вредности ( $p<0.0001$ ).

Помал број на моноцити утврдивме кај 84.29% од пациентите со позитивен и 18.89% од пациентите со негативен ASST тест, додека зголемен број на моноцити потврдивме кај 2.86% од пациентите со позитивен и кај 36.67% од пациентите со негативен ASST тест.

Намален број на тромбоцити потврдивме кај 8.57% од пациентите со позитивен и кај 63.33% од пациентите со негативен ASST тест, додека зголемен број на тромбоцити потврдивме кај 81.43% од пациентите со позитивен и кај 15.56% од пациентите со негативен ASST тест (слика 50, слика 50а, слика 50б, слика 50в)

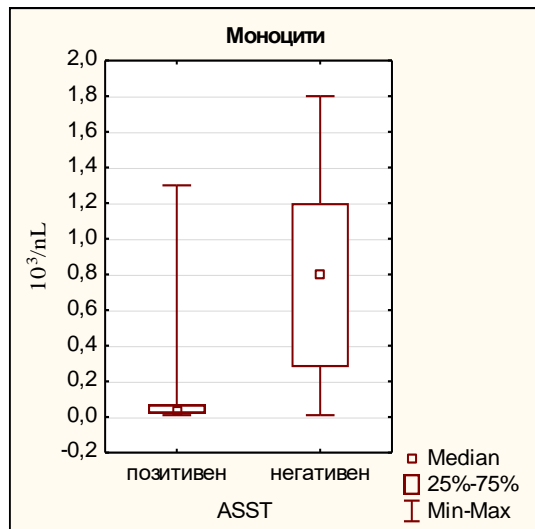
Табела 49. ASST асоцирани со клетките на ККС

Table 49. ASST associated with CBC

Варијабла/ Variable	ASST			p-level
	n	Позитивен/ positive	Негативен/ negative	
<b>Леукоцити / Leukocytes (<math>10^3/nL</math>)</b>				
mean $\pm$ SD	7.1 $\pm$ 2.2		7.6 $\pm$ 2.5	t=1.5
min- max	2.4 – 13.2		3.3 – 13.65	p=0.14
<3.5 n (%)	10	7 (5)	3 (3.33)	X <sup>2</sup> =2.9 p=0.235
3.5 – 10 n (%)	194	121 (86.43)	73 (81.11)	
>10 n (%)	26	12 (8.57)	14 (15.56)	
<b>Неутрофили / Neutrophils (<math>10^3/nL</math>)</b>				
mean $\pm$ SD	6.4 $\pm$ 2.6		6.2 $\pm$ 2.9	Z=0.5
median (IQR)	6.2 (4.4 – 8.25)		6.1 (4.1 – 8.6)	p=0.64
<1.9 n (%)	6	3 (2.14)	3 (3.33)	X <sup>2</sup> =1.1 p=0.58
1.9 – 8 n (%)	152	96 (68.57)	56 (62.22)	
>8 n (%)	72	41 (29.29)	31 (34.44)	
<b>Лимфоцити/ Lymphocytes (<math>10^3/nL</math>)</b>				
mean $\pm$ SD	3.7 $\pm$ 2.8		3.8 $\pm$ 2.9	Z=0.5
median (IQR)	3.35 (1.2 – 5.3)		1.7 (1.2 – 5.2)	p=0.64
<0.9 n (%)	34	21 (15)	13 (14.44)	X <sup>2</sup> =0.34 p=0.84
0.9 – 5.2 n (%)	138	82 (58.57)	56 (62.22)	
>5.2 n (%)	58	37 (26.43)	21 (23.33)	
<b>Моноцити/ Monocytes (<math>10^3/nL</math>)</b>				
mean $\pm$ SD	0.13 $\pm$ 0.3		0.75 $\pm$ 0.5	Z=8.9
median (IQR)	0.04 (0.02 – 0.07)		0.8 (0.28 – 1.2)	*p=0.000000
<0.16 n (%)	135	118 (84.29)	17 (18.89)	X <sup>2</sup> =100.5 *p=0.000000
0.16 – 1 n (%)	58	18 (12.86)	40 (44.44)	

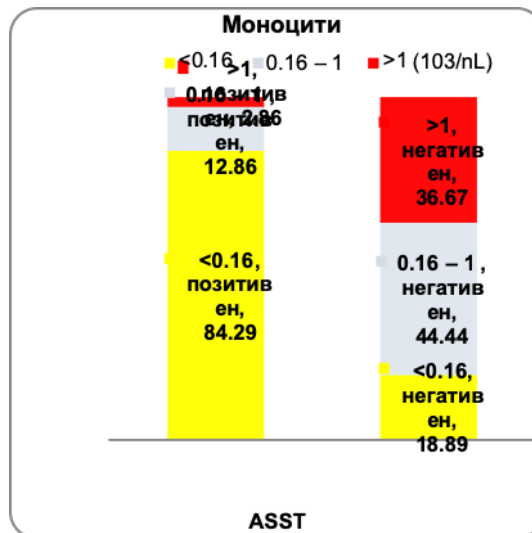
>1 n (%)	37	4 (2.86)	33 (36.67)	
<b>Еозинофили/ Eosinophils (10<sup>3</sup>/nL)</b>				
mean ±SD	0.41 ± 0.5		0.44 ± 0.4	Z=1.3
median (IQR)	0.17 (0.05 – 0.8)		0.245 (0.1 – 0.8)	p=0.197
0 – 0.8 n (%)	176	107 (76.43)	69 (76.67)	X <sup>2</sup> =0.0017
>0.8 n (%)	54	33 (23.57)	21 (23.33)	p=0.97
<b>Тромбоцити/ Platelets (10<sup>3</sup>/nL)</b>				
mean ±SD	575.6 ± 251.6		198.9 ± 234.7	Z=8.8
median (IQR)	642 (457 – 754)		85 (65 – 248)	*p=0.000000
<100n (%)	69	12 (8.57)	57 (63.33)	X <sup>2</sup> =102.2
100 – 400 n (%)	33	14 (10)	19 (21.11)	*p=0.000000
>400 n (%)	128	114 (81.43)	14 (15.56)	

t(Student t-test), X<sup>2</sup> (Pearson Chi-square); \*p<0.05



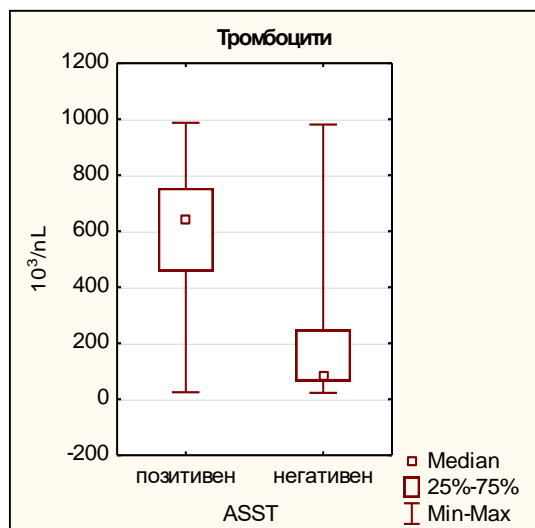
Слика 56. ASST и Моноцити

Figure 56. ASST and Monocytes



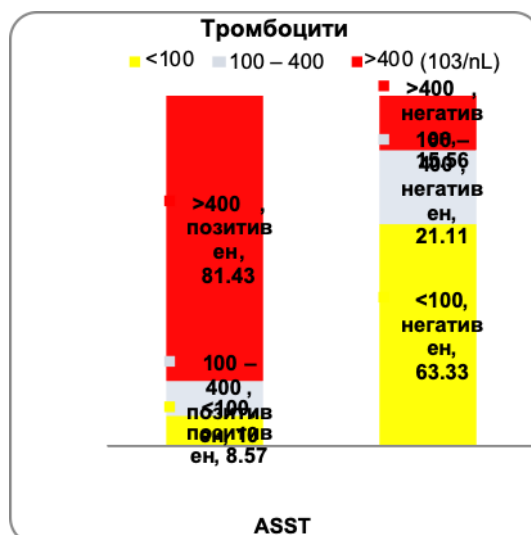
Слика 56а. ASST и Моноцити

Figure 56a. ASST and Monocytes



Слика 56б. ASST и Тромбоцити

Figure 56b. ASST and Platelets



Слика 56 в. ASST и Тромбоцити

Figure 56c. ASST and Platelets

Зголемени вредности на *CRP* забележавме кај пациентите со позитивен *ASST* тест споредено со пациентите со негативен *ASST* тест, истата разлика беше статистички незначајна (median 33 mg/l vs 22.5 mg/l;  $p=0.1$ ) (табела 50). Не беше потврдена и статистичка сигнификантна разлика меѓу двете групи и во однос на зголемени вредности на *CRP* (82.86% и 82.22%, соодветно во групите со позитивен *ASST* тест и негативен тест;  $p=0.9$ )

Пациентите со позитивен *ASST* тест имаа сигнификантно пониски вредности на *IgE* од пациентите со негативен тест ( $p<0.0001$ ). Во групата со позитивен тест беа регистрирани просечни вредности од  $70.8 \pm 94.4$  IU/ml, медијални вредности од 46.5 IU/ml; во групата со негативен тест беа регистрирани просечни вредности на *IgE* од  $500.4 \pm 357.2$  IU/ml, медијални вредности од 473 IU/ml.

Повисоки референтни вредности на *IgE* беа детектирани кај пациентите со негативен *ASST* тест (86.67% vs 7.86%;  $p<0.0001$ ).

*Anti-TPO* биомаркерот имаше просечни вредности од  $486.4 \pm 507.7$  U/ml во групата со позитивен *ASST* тест,  $124.3 \pm 270.4$  U/ml во групата со негативен тест; медијалните вредности на овој параметар изнесуваа 56 U/ml во групата со позитивен *ASST* тест, 38 U/ml во групата на пациенти со негативен *ASST* тест. Беа регистрирани повисоки *Anti-TPO* вредности во групата со позитивен *ASST* тест наспроти групата со негативен *ASST* тест (49.29% vs 13.33%) ( $p<0.0001$ )



Пациентите со позитивен и негативен ASST тест не се разликуваа во однос на вредностите на RF (median 5 IU/ml vs 4 IU/ml; p=0.12), но се разликуваа во однос на зачестеноста на зголемени RF вредности, како резултат на значајно почесто зголемени вредности измерени кај пациентите со позитивен ASST тест (12.86% vs 4.44%; p=0.034).

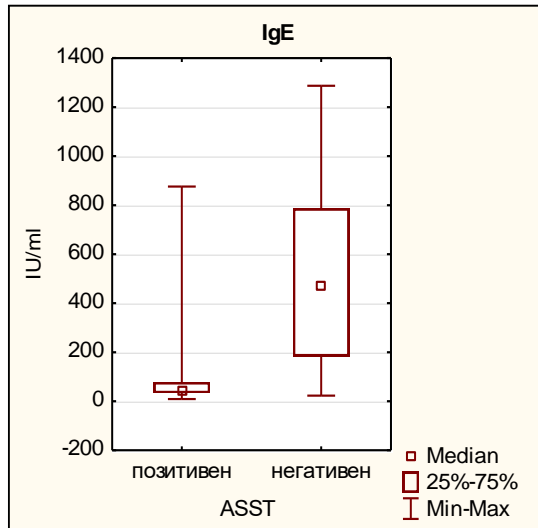
ASST тестот асоциран со CRP, Anti-TPO, IgE, RF графички е прикажан на слика 57, слика 57а, слика 57б, слика 57в, слика 57г.

Табела 50. ASST асоциран со CRP, Anti-TPO, IgE, RF

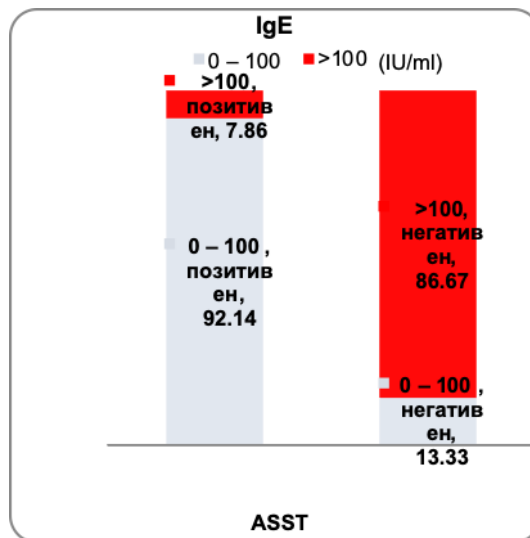
Table 50. ASST associated with CRP, Anti-TPO, IgE, RF

Варијабла/ variable	ASST			p-level
	n	Позитивен/ positive	Негативен/ negative	
<b>CRP (mg/l)</b>				
mean ±SD	37.8 ± 28.1		31.4 ± 27.6	Z=1.6
median (IQR)	33 (12 – 65)		22.5 (8 – 48)	p=0.1
0 – 5 n (%)	40	24 (17.14)	16 (17.78)	X <sup>2</sup> =0.01
>5 n (%)	190	116 (82.86)	74 (82.22)	p=0.9
<b>IgE (IU/ml)</b>				
mean ±SD	70.8 ± 94.4		500.4 ± 357.2	Z=13.5
median (IQR)	46.5 (34 – 77)		473 (184 – 786)	*p=0.000000
0 – 100 n (%)	141	129 (92.14)	12 (13.33)	X <sup>2</sup> =143.43
>100 n (%)	89	11 (7.86)	78 (86.67)	*p=0.000000
<b>Anti-TPO (U/ml)</b>				
mean ±SD	486.4 ± 507.7		124.3 ± 270.4	Z=4.7
median (IQR)	56 (34 – 987)		38 (32 – 52)	*p=0.000002
0 – 60 n (%)	149	71 (50.71)	78 (86.67)	X <sup>2</sup> =31.04
>60 n (%)	81	69 (49.29)	12 (13.33)	*p=0.000000
<b>RF (IU/ml)</b>				
mean ±SD	10.7 ± 16.8		6.9 ± 10.7	Z=1.5
median (IQR)	5 (3 – 9)		4 (3 – 7)	p=0.12
0 – 15.9 n (%)	208	122 (87.14)	86 (95.56)	X <sup>2</sup> =4.48
>15.9 n (%)	22	18 (12.86)	4 (4.44)	*p=0.034

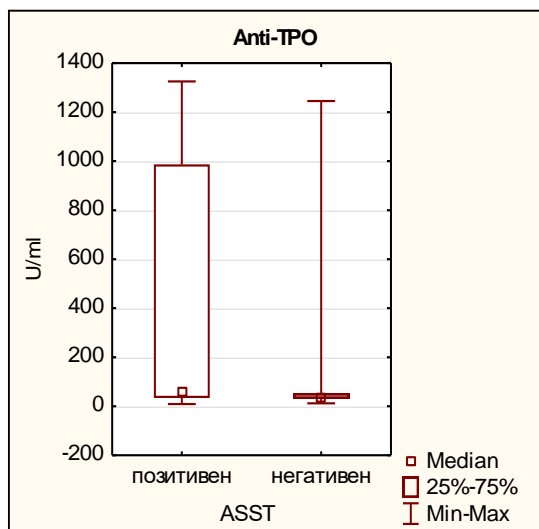
Z(Mann-Whitney U Test); X<sup>2</sup>(Chi-square test); \*p<0.05



Слика 57. ASST и IgE  
 Figure 57. ASST and IgE

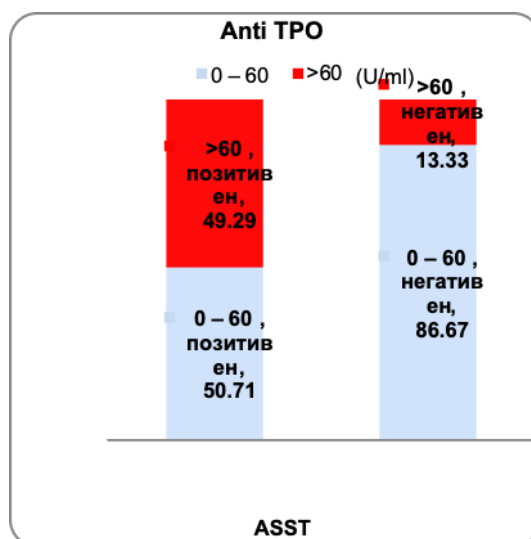


Слика 57а. ASST и IgE  
 Figure 57а. ASST and IgE



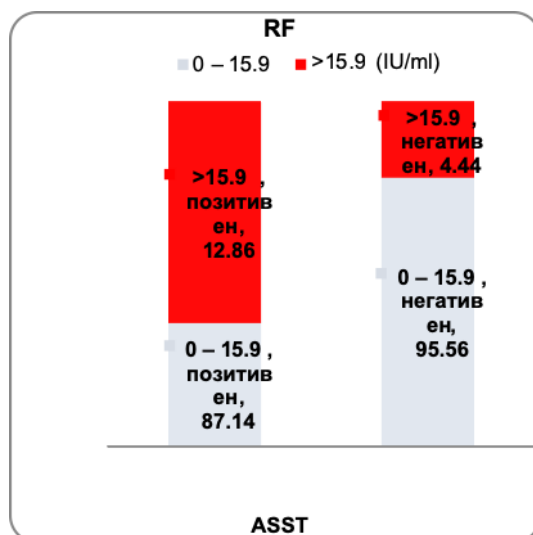
Слика 57б. ASST и Anti-TPO

Figure 57b. ASST and Anti-TPO



Слика 57в. ASST и Anti-TPO

Figure 57c. ASST and Anti-TPO



Слика 57г. ASST и RF

Figure 57d. ASST and RF

Во табела 51 е прикажано дека пациентите со позитивен и негативен ASST тест имаа несигнификантно различни вредности на витамин *D* (median 75 nmol/l vs 67.5 nmol/l;  $p=0.68$ ), *C3* (median 1.1 g/l vs 1 g/l;  $p=0.95$ ) и *C4* комплементите (median 0.7 g/l vs 0.6 g/l;  $p=0.87$ ).

Не беше најдена статистичка значајна разлика меѓу двете групи во однос на дистрибуцијата на пациенти со нормални, намалени и зголемени вредности на витамин *D* ( $p=0.67$ ), *C3* ( $p=0.98$ ) и *C4* комплементот ( $p=0.58$ ).

Табела 51. ASST асоциран со витамин *D*, *C3*, *C4*

Table 51. ASST associated with Vitamin D, C3, C4

Варијабла/ variable	ASST			p-level
	n	Позитивен/ positive	Негативен/ negative	
<b>Vitamin D (nmol/l)</b>				
mean $\pm$ SD	96.4 $\pm$ 79.9		89.4 $\pm$ 72.4	Z=0.4
median (IQR)	75 (36.5 – 99)		67.5 (44 – 97)	$p=0.68$
<75 n (%)	117	69 (49.29)	48 (53.33)	$X^2=0.8$ $p=0.67$
75 – 250 n (%)	82	50 (35.71)	32 (35.56)	
>250 n (%)	31	21 (15)	10 (11.11)	
<b>C3 (g/l)</b>				
mean $\pm$ SD	1.17 $\pm$ 0.7		1.17 $\pm$ 0.6	Z=0.06
median (IQR)	1.1 (0.6 – 1.9)		1 (0.7 – 1.9)	$p=0.95$
<0.9 n (%)	91	56 (40)	35 (38.89)	$X^2=0.04$ $p=0.98$
0.9 – 1.8 n (%)	80	48 (34.29)	32 (35.56)	

>1.8 n (%)	59	36 (25.71)	23 (25.56)	
<b>C4 (g/l)</b>				
mean $\pm$ SD	0.79 $\pm$ 0.9		0.92 $\pm$ 1.1	Z=0.2
median (IQR)	0.7 (0.3 – 1.1)		0.6 (0.4 – 1.3)	p=0.87
<0.1 n (%)	19	12 (8.57)	7 (7.78)	X <sup>2</sup> =1.1 p=0.58
0.1 – 0.4 n (%)	53	29 (20.71)	24 (26.67)	
>0.4 n (%)	158	99 (70.71)	59 (65.56)	

Z(Mann-Whitney U Test); X<sup>2</sup>(Chi-square test)

### 5.6. Корелација помеѓу траењето на болеста со клиничките маркери, придружните неавтоимуни болести и редовната-друга терапија

Полот на пациентите со ХСУ не влијаеше на времетраењето на болеста (p=0.59) (табела 52); просечното времетраење на болеста изнесуваше 54.4  $\pm$  44.8 месеци и 52.4  $\pm$  48.5 месеци, соодветно за женските и машки пациенти; медијаната на времетраењето на болеста изнесуваше 54.4 месеци и 52.4 месеци, соодветно за женските и машки пациенти.

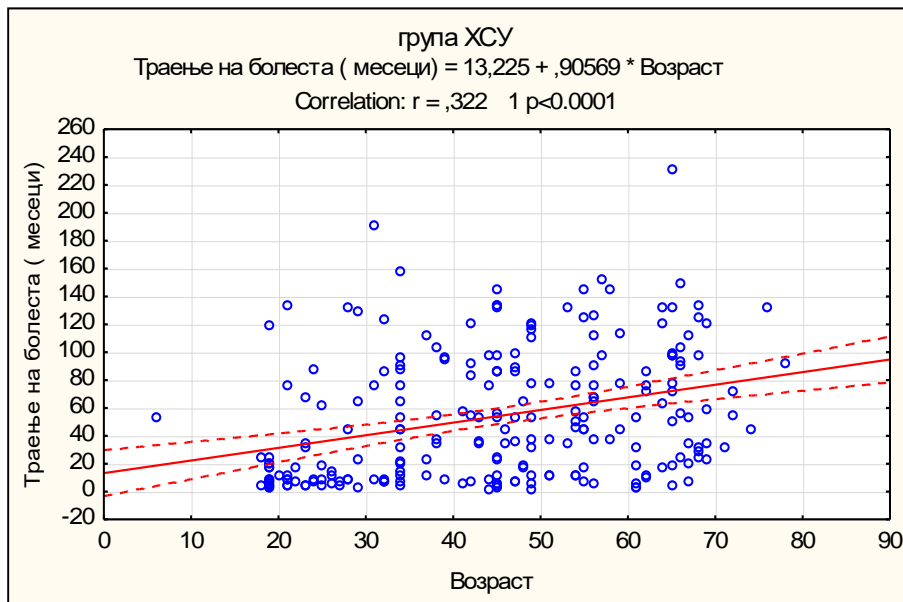
Табела 52. Траење на болеста (месеци) асоциран со полот

Table 52. Gender distribution associated with disease duration

Варијабла/ variable	Пол/ gender		p-level
	Жени/ female	Мажии/ male	
<b>Траење на болеста (месеци)/ disease duration (months)</b>			
N	163	67	Z=0.54
mean $\pm$ SD	54.4 $\pm$ 44.8	52.4 $\pm$ 48.5	p=0.59
median (IQR)	45 (12 – 89)	38 (9 – 84)	

Z(Mann-Whitney U Test);

Помеѓу возраста и должината на траење на болеста се потврди позитивна статистички значајна корелација (r=0.322 p<0.0001). Овој резултат сугерира на заклучок дека постарите пациенти со ХСУ имаат подолго времетраење на болеста, и обратното (слика бр. 58).



Слика број 58. Траење на болеста и возраст

Figure 58. Disease duration and gender

Во табела 53 е прикажано дека траењето на болеста беше значајно подолго кај пациентите со дермографизам наспроти оние без дермографизам ( $p=0.022$ ), како и кај пациентите со ангиоедем наспроти оние без ангиоедем ( $p=0.000012$ ) ( слика 59, слика 59а).

Просечното траење на болеста изнесуваше  $58.5 \pm 47.1$  месеци кај пациентите со дермографизам,  $42.8 \pm 40.9$  месеци кај пациентите без дермографизам; медијаната на траењето на болеста беше 54 месеци кај пациентите со и 24 месеци кај пациентите без дермографизам.

Пациентите со ангиоедем имаа просечно траење на болеста од  $61.7 \pm 46.2$  месеци и медијана на траењето на болеста од 54 месеци, пациентите без ангиоедем имаа просечно траење на болеста од  $35.4 \pm 39.2$  месеци и медијана на траењето на болеста од 17 месеци.

Табела 53. Траење на болеста асоцирана со дермографизам, ангиоедема и атопија

Table 53. Disease duration associated with dermographism, angioedema, atopy

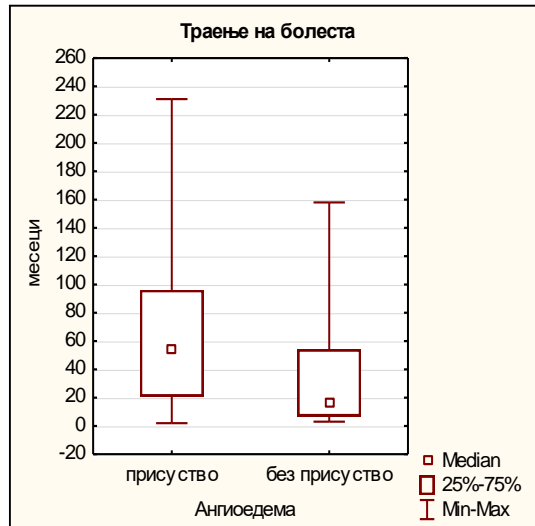
Варијабла/ variable	Траење на болеста (месеци) / Disease duration (months)			p-level
	n	mean $\pm$ SD	median (IQR)	
<b>Дермографизам/ dermographism</b>				
присуство	161	58.5 $\pm$ 47.1	54 (15 – 91)	Z=2.3
без присуство	69	42.8 $\pm$ 40.9	24 (9 – 72)	*p=0.022
<b>Ангиоедема/ angioedema</b>				
присуство	161	61.7 $\pm$ 46.2	54 (21 – 96)	Z=4.4
без присуство	69	35.4 $\pm$ 39.2	17 (7 – 54)	*p=0.000012
<b>Лична историја за атопија/ personal history of atopy</b>				
присуство	145	54.8 $\pm$ 44.8	45 (12 – 87)	Z=0.8
без присуство	85	52.13 $\pm$ 47.6	38 (9 – 91)	p=0.42

Z(Mann-Whitney U Test); \*p<0.05



Слика 59. Траење на болеста и атопија

Figure 59. Disease activity and atopy



Слика 59а. Траење на болеста и ангиоедема

Figure 59a. Disease activity and angioedema

Резултатите од табела 54 потврдуваат дека не постои влијание на личната и фамилијарна оптеретеност со атопија, автоимуна болест, астма и алергиски ринитис во однос на должината на траењето на болеста ( $p > 0.05$ ).

Медијаната на траењето на болеста изнесуваше 45 месеци наспроти 38 месеци кај пациентите со лична историја за атопија и без лична историја за атопија ( $p = 0.42$ ), 45 месеци наспроти 34 месеци кај пациентите со фамилијарна историја за атопија и без фамилијарна историја за атопија ( $p = 0.49$ ), 45 месеци кај пациентите со лична историја за автоимуна болест и без лична историја за автоимуна болест ( $p = 0.98$ ), 45 месеци кај пациентите со фамилијарна историја за автоимуна болест и без фамилијарна историја за автоимуна болест ( $p = 0.88$ ), 37 месеци наспроти 45 месеци кај пациентите со лична историја за астма и без лична историја за астма ( $p = 0.62$ ), 45 месеци наспроти 38 месеци кај пациентите со фамилијарна историја за астма и без фамилијарна историја за астма ( $p = 0.67$ ), 45 месеци кај пациентите со лична историја за алергиски ринитис и без лична историја за алергиски ринитис ( $p = 0.35$ ), 51 месеци наспроти 37.5 месеци кај пациентите со фамилијарна историја за алергиски ринитис и без фамилијарна историја за алергиски ринитис ( $p = 0.49$ ).



Табела 54. Траење на болеста асоцирано со atopски и автоимуни болести

Table 54. Disease duration associated with atopic and allergic diseases

Варијабла/ variable	Траење на болеста (месеци)/ Disease duration (months)			p-level
	n	mean $\pm$ SD	median (IQR)	
<b>Фамилијарна историја за atopија/ Familial history of atopy</b>				
Присуство/ present	130	55.9 $\pm$ 47.3	45 (11 – 91)	Z=0.7 p=0.49
без присуство/ not present	100	51.0 $\pm$ 43.7	34 (12 – 87.5)	
<b>Лична историја за автоимуна болест/ Personal history of autoimmune disease</b>				
Присуство/ present	118	53.4 $\pm$ 44.2	45 (12 – 88)	Z=0.02 p=0.98
без присуство/ not present/ present	112	54.2 $\pm$ 47.6	45 (10.5 – 87.5)	
<b>Фамилијарна историја за автоимуна болест/ Familial history of autoimmune disease</b>				
Присуство/ present	100	52.8 $\pm$ 43.7	45 (12 - 87,5)	Z=0,15 p=0.88
без присуство/ not present	130	54.5 $\pm$ 47.5	45 (11 – 91)	
<b>Лична историја за астма/ Personal history of asthma</b>				
Присуство/ present	127	51.2 $\pm$ 42.9	37 (12 – 87)	Z=0.49 p=0.62
без присуство/ not present	103	57.0 $\pm$ 49.1	45 (11 – 89)	
<b>Фамилијарна историја за астма/ Familial history of asthma</b>				
Присуство/ present	109	54.1 $\pm$ 43.3	45 (17 – 87)	Z=0.4 p=0.67
без присуство/ not present	121	53.5 $\pm$ 48.1	38 (9 – 91)	
<b>Лична историја за алергиски ринитис/ Personal history of allergic rhinitis</b>				
Присуство/ present	125	53.1 $\pm$ 42.8	45 (12 – 88)	Z=0.2 p=0.82
без присуство/ not present	105	54.6 $\pm$ 49.3	45 (9 – 87)	
<b>Фамилијарна историја за алергиски ринитис/ Familial history of allergic rhinitis</b>				
Присуство/ present	98	56.3 $\pm$ 45.0	51 (12 – 87)	Z=0.93 p=0.35
без присуство/ not present	132	51.9 $\pm$ 46.4	37.5 (10 – 88)	

Z(Mann-Whitney U Test)

Во табела 55 е прикажано дека неавтоимуните коморбидитети сигнификантно ја продолжуваат должината на времетраењето на ХСУ ( $p=0.000197$ ). Просечното траење на болеста изнесува  $60.8 \pm 41.3$  месеци кај пациентите со придружни хронични болести,  $46.8 \pm 49.3$  месеци кај пациентите без коморбидитети; медијаната на траење на болеста изнесува 54 месеци и 18 месеци, соодветно кај пациентите со коморбидитети од неавтоимуна етиологија и без коморбидитети од неавтоимуна етиологија (слика 60).

Сигнификантно подолго траење на болеста имаа пациентите кои примаа редовно и друга терапија ( $p<0.0001$ ). Овие пациенти имаа просечно времетраење на болеста од  $65.3 \pm 45.3$  месеци и медијана од 56 месеци, наспроти пациентите кои не земаа редовно друга терапија, кои имаа просечно времетраење на болеста од  $26.9 \pm 34.3$  месеци и медијана од 9 месеци (слика 60а, табела 55).

Табела 55. Траење на болеста асоцирана со други неавтоимни болести и друга редовна терапија

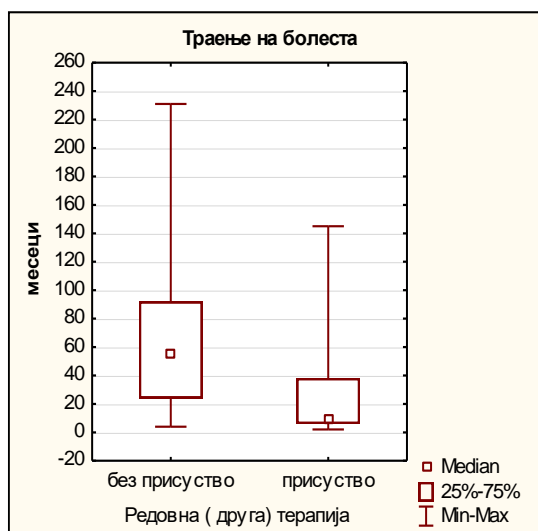
Table 55. Disease duration associated with other non-autoimmune diseases and other regular therapy

Варијабла/ variable	Траење на болеста (месеци)/ Disease duration (months)			p-level
	N	mean $\pm$ SD	median (IQR)	
<b>Придружни не автоимуни болести/ other non-autoimmune diseases</b>				
Присуство/ present	120	$60.8 \pm 41.3$	54 (25 – 90)	Z=3.7 * $p=0.000197$
без присуство/ not present	110	$46.8 \pm 49.3$	18.5(7 – 78)	
<b>Редовна (друга) терапија / other regular therapy</b>				
Присуство/ present	161	$65.3 \pm 45.3$	56 (25 – 98)	Z=6.7 * $p=0.0000000$
без присуство/ not present	69	$26.9 \pm 34.3$	9 (6 – 38)	

Z(Mann-Whitney U Test); \* $p<0.05$



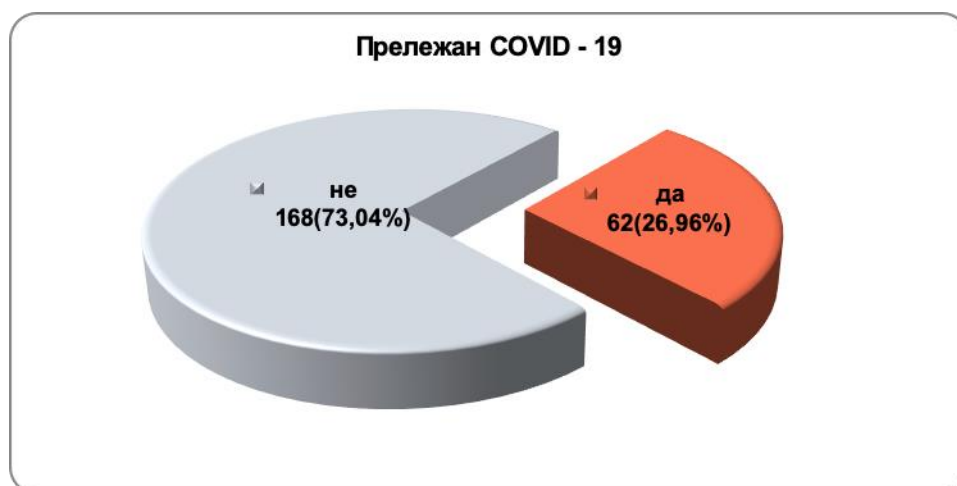
Слика 60. Траење на болеста асоцирана со други неавтоимуни болести  
 Figure 60. Disease duration asstotiated with other non-autoimmune diseases



Слика 60а. Траење на болеста асоцирана со друга редовна терапија  
 Figure 60a. Disease duration asstotiated with other regular therapy

### 5.7. Разлики помеѓу биолошките маркери во групата на ХСУ кај пациентите кои прележале COVID-19 и пациентите кои не прележале COVID-19

Во оваа група од 230 пациенти со ХСУ, 62 (26.95%) прележаа COVID-19. (слика 61).



Слика 61. Пациенти со ХСУ кои прележале Covid-19

Figure 61. CSU patients with Covid-19

Во табела 56 е прикажано дека кај пациентите со ХСУ, прележувањето на COVID-19 немаше значајно влијание на вредностите на *D-dimer*-те (median 885 mg/L и 987 mg/L, соодветно во групите со прележан COVID-19 и без прележан COVID-19;  $p=0.16$ ).

Зголемени вредности на *D-dimer*-и беа статистички незначајни меѓу пациентите со прележан COVID – 19 и без прележан COVID-19 (79.03% vs 78.57%;  $p=0.94$ ).

Табела 56. Пациенти со ХСУ кои прележале Covid-19 и *D-dimer*

Table 56. CSU patients with Covid-19 and *D-dimer*

Варијабла/ variable	Прележан Covid – 19 / CSU patients with Covid-19			p-level
	n	Да/ yes	Не/ No	
<b>D-Dimer (mg/L)</b>				
mean $\pm$ SD	1018.91 $\pm$ 634.4	1247.87 $\pm$ 847.9		Z=1.4
median (IQR)	885(592 – 1280)	987 (552.5 – 1867.5)		p=0.16

0 – 500 n (%)	49	13 (20.97)	36 (21.43)	X <sup>2</sup> =0.006 p=0.94
>500 n (%)	181	49 (79.03)	132 (78.57)	

Z(Mann-Whitney U Test); X<sup>2</sup>(Chi-square test)

Анализата за влијанието на *COVID-19* инфекцијата кај пациентите со ХСУ врз хематолошките параметри, покажа дека истата влијае единствено врз зголемување на бројот на тромбоцитите ( $p=0.026$ ).

Во табела 57 е прикажано дека пациентите со ХСУ со прележан *COVID-19* споредено со пациентите кои не прележале *COVID-19*, не се разликуваа статистички значајно во однос на вредностите на леукоцитите (mean  $7.5 \pm 2.3 \cdot 10^3/nL$  vs  $7.2 \pm 2.4 \cdot 10^3/nL$ ;  $p=0.49$ ), неутрофилите (median  $6.36 \cdot 10^3/nL$  vs  $6.1 \cdot 10^3/nL$ ;  $p=0.67$ ), лимфоцитите (median  $2.35 \cdot 10^3/nL$  vs  $3.62 \cdot 10^3/nL$ ;  $p=0.14$ ), моноцитите (median  $0.09 \cdot 10^3/nL$  vs  $0.065 \cdot 10^3/nL$ ;  $p=0.19$ ), и еозинофилите (median  $0.165 \cdot 10^3/nL$  vs  $0.22 \cdot 10^3/nL$ ;  $p=0.1$ ). Тромбоцитите имаа сигнификантно пониски вредности кај пациентите со прележан *COVID-19* ( $p=0.026$ ). Просечните вредности на тромбоцити изнесуваа  $351.0 \pm 299.2 \cdot 10^3/nL$  и  $456.6 \pm 304.7 \cdot 10^3/nL$ , соодветно кај пациентите со прележан *COVID-19* и без прележан *COVID-19*; медијалните вредности на тромбоцити изнесуваа  $283 \cdot 10^3/nL$  и  $517.5 \cdot 10^3/nL$ , соодветно кај пациентите со прележан *COVID-19* и без прележан *COVID-19*.

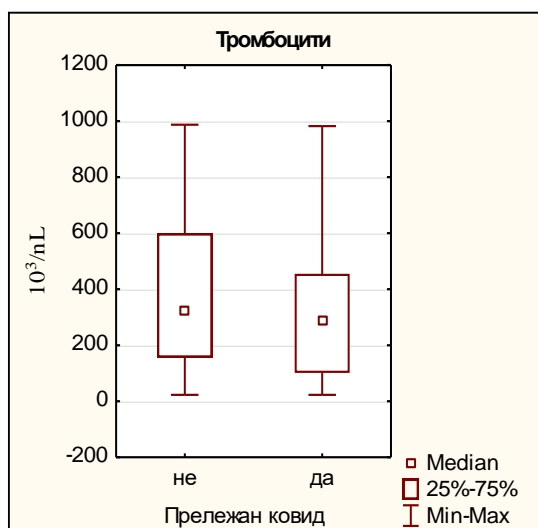
Не беше потврдена статистичка значајна разлика меѓу пациентите со ХСУ кои прележаа и не прележаа *COVID-19*, во однос на дистрибуцијата на нормални, намалени и зголемени вредности на леукоцитите ( $p=0.46$ ), нормални, намалени и зголемени вредности на неутрофилите ( $p=0.3$ ), нормални, намалени и зголемени вредности на лимфоцитите ( $p=0.12$ ), нормални, намалени и зголемени вредности на моноцитите ( $p=0.41$ ), нормални и зголемени вредности на еозинофилите ( $p=0.58$ ) и во однос на дистрибуција на нормални, намалени и зголемени вредности на тромбоцитите ( $p=0.07$ ), (слика 62, табела 57).

Табела 57. Пациенти со ХСУ кои прележале Covid-19 и елементите на ККС

Table 57. CSU patients with Covid-19 and CBC counts

Варијабла/ variable	Прележан COVID – 19/ CSU patients with Covid-19			p-level
	n	Да/ yes	Не/ no	
<b>Леукоцити/ Leukocytes</b> ( $10^3/nL$ )				
mean $\pm$ SD	7.5 $\pm$ 2.3		7.2 $\pm$ 2.4	t=0.7
min- max	3.2 – 12.55		2.4 – 13.65	p=0.49
<3.5 n (%)	10	1 (1.61)	9 (5.36)	X <sup>2</sup> =1.54 p=0.46
3.5 – 10 n (%)	194	54 (87.1)	140 (83.33)	
>10 n (%)	26	7 (11.29)	19 (11.31)	
<b>Неутрофили / Neutrophils</b> ( $10^3/nL$ )				
mean $\pm$ SD	6.5 $\pm$ 2.9		6.2 $\pm$ 2.6	Z=0.4
median (IQR)	6.36 (4.3 – 8.7)		6.1 (4.3 – 8.3)	p=0.67
<1.9 n (%)	6	0	6 (3.57)	X <sup>2</sup> =2.4 p=0.3
1.9 – 8 n (%)	152	41 (66.13)	111 (66.07)	
>8 n (%)	72	21 (33.87)	51 (30.36)	
<b>Лимфоцити/ Lymphocytes</b> ( $10^3/nL$ )				
mean $\pm$ SD	3.3 $\pm$ 2.8		3.9 $\pm$ 2.8	Z=1.5
median (IQR)	2.35 (0.9 – 5.2)		3.62 (1.2 – 5.3)	p=0.14
<0.9 n (%)	34	14 (22.58)	20 (11.9)	X <sup>2</sup> =4.2 p=0.12
0.9 – 5.2 n (%)	138	33 (53.23)	105 (62.5)	
>5.2 n (%)	58	15 (24.19)	43 (25.6)	
<b>Моноцити/ Monocytes</b> ( $10^3/nL$ )				
mean $\pm$ SD	0.42 $\pm$ 0.5		0.35 $\pm$ 0.5	Z=1.3
median (IQR)	0.09 (0.04 – 0.8)		0.065 (0.03 – 0.6)	p=0.19
<0.16 n (%)	135	32 (51.61)	103 (61.31)	X <sup>2</sup> =1.8 p=0.41
0.16 – 1 n (%)	58	18 (29.03)	40 (23.81)	
>1 n (%)	37	12 (19.35)	25 (14.88)	
<b>Еозинофили/ Eosinophils</b> ( $10^3/nL$ )				
mean $\pm$ SD	0.36 $\pm$ 0.4		0.44 $\pm$ 0.5	Z=0.1
median (IQR)	0.165 (0.07 – 0.6)		0.22 (0.05 – 0.8)	p=0.61
0 – 0.8 n (%)	176	49 (79.03)	127 (75.6)	X <sup>2</sup> =0.29 p=0.58
>0.8 n (%)	54	13 (20.97)	41 (24.4)	
<b>Тромбоцити// Platelets</b> ( $10^3/nL$ )				
mean $\pm$ SD	351.0 $\pm$ 299.2		456.6 $\pm$ 304.7	Z=2.23
median (IQR)	283 (79 – 654)		517.5 (98 – 689)	*p=0.026
<100 n (%)	69	25 (40.32)	44 (26.19)	X <sup>2</sup> =5.4 p=0.07
100 – 400 n (%)	33	10 (16.13)	23 (13.69)	
>400 n (%)	128	27 (43.55)	101 (60.12)	

t(Student t-test), X<sup>2</sup> (Pearson Chi-square); \*p<0.05



Слика 62. Пациенти со ХСУ кои прележале *Covid-19* и тромбоцити

Figure 62. CSU patients with *Covid-19* and platelets

Во табела 58 е прикажано дека пациентите со ХСУ со прележан *COVID-19* споредено со пациентите кои не прележале *COVID-19*, статистички не се разликуваат во однос на вредностите на следните инфламаторни маркери; *CRP* (median 23.5 mg/l vs 32 mg/l ;  $p=0.12$ ), *IgE* (median 88 IU/ml vs 76 IU/ml;  $p=0.42$ ), *anti TPO* (median 45 U/ml ;  $p=0.28$ ) и *RF* (median 5 IU/ml vs 4 IU/ml;  $p=0.085$ ).

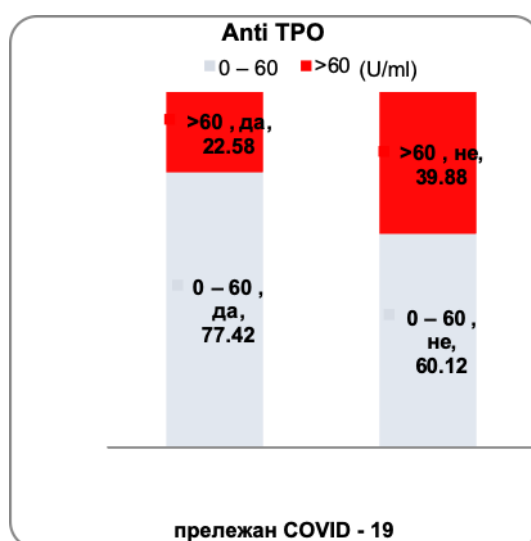
Статистички несигнификантна беше разликата меѓу пациентите со ХСУ со прележан *COVID-19* и без прележан *COVID-19*, во однос на зголемени вредности на *CRP* ( $p=0.63$ ) и *IgE* ( $p=0.36$ ), додека статистички сигнификантна беше во однос на зголемени вредности на *anti-TPO* ( $p=0.015$ ) и *RF* ( $p=0.01$ ). Пациентите кои прележале *COVID-19* поретко од оние кои не прележале имаа зголемени вредности на *anti-TPO* (22.58% vs 39.88%) и зголемени вредности на *RF* (17.74% vs 6.55%) ( слика 63, слика 63а, табела 58).

Табела 58. Пациенти со ХСУ кои прележале Covid-19 и CRP, Anti-TPO, RF

Table 58. CSU patients with Covid-19 and CRP, Anti-TPO, RF

Варијабла/ variable	Прележан Covid-19 / CSU patients with Covid-19			p-level
	n	Да/ yes	Не/ no	
<b>CRP (mg/l)</b>				
mean ±SD	30.1 ± 25.1		37.2 ± 28.8	Z=1.55
median (IQR)	23.5 (9 – 45)		32 (9.5 – 65)	p=0.12
0 – 5 n (%)	40	12 (19.35)	28 (16.67)	X <sup>2</sup> =0.23 p=0.63
>5 n (%)	190	50 (80.65)	140 (83.33)	
<b>IgE (IU/ml)</b>				
mean ±SD	263.3 ± 342.7		229.9 ± 304.5	Z=0.8
median (IQR)	88 (45 – 422)		76 (43.5 – 322.5)	p=0.42
0 – 100 n (%)	141	35 (56.45)	106 (63.1)	X <sup>2</sup> =0.84 p=0.36
>100 n (%)	89	27 (43.55)	62 (36.9)	
<b>Anti-TPO (U/ml)</b>				
mean ±SD	224.1 ± 393.7		389.2 ± 482.2	Z=1.1
median (IQR)	45 (34 – 56)		45 (32 – 882)	p=0.28
0 – 60 n (%)	149	48 (77.42)	101 (60.12)	X <sup>2</sup> =5.9 *p=0.015
>60 n (%)	81	14 (22.58)	67 (39.88)	
<b>RF (IU/ml)</b>				
mean ±SD	13.16 ± 20.4		7.72 ± 11.8	Z=1.72
median (IQR)	5 (3 – 11)		4 (3 – 7)	p=0.085
0 – 15.9 n (%)	208	51 (82.26)	157 (93.45)	X <sup>2</sup> =6.56 *p=0.01
>15.9 n (%)	22	11 (17.74)	11 (6.55)	

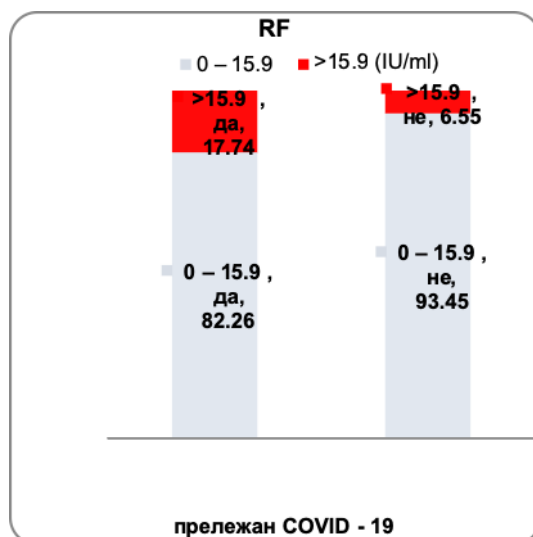
Z(Mann-Whitney U Test); X<sup>2</sup>(Chi-square test); \*p<0.05



Слика 63. Пациенти со ХСУ кои прележале Covid-19 и Anti-TPO

Figure 63. CSU patients with Covid-19 and Anti-TPO





Слика 63а. Пациенти со ХСУ кои прележале *Covid-19* и *RF*

Figure 63a. CSU patients with *Covid-19* and *RF*

Во табела 59 е прикажано дека Витаминот *D* има пониски вредности кај пациентите со прележан *COVID-19* наспроти оние без прележан *COVID-19* (median 70.5 nmol/l vs 73 nmol/l;  $p=0.64$ ), како и несигнификантно различна дистрибуција на нормални, ниски и зголемени вредности меѓу двете групи ( $p=0.13$ ).

Пациентите со прележан *COVID-19* и пациентите кои не прележале *COVID-19* не се разликуваа сигнификантно во однос на вредностите на *C3* комплементот (median 0.9 g/l vs 1.1 g/l;  $p=0.46$ ), и *C4* комплементот (median 0.75 g/l vs 0.6 g/l;  $p=0.25$ ). Двете групи пациенти, со прележан *COVID-19* и без прележан *COVID-19* имаа несигнификантно различна зачестеност на нормални, намалени и зголемени вредности на *C3* и *C4* комплементот ( $p=0.8$  и  $p=0.71$ , соодветно).

Табела 59. Пациенти со ХСУ кои прележале *Covid-19* и Витаминот *D*, *C3*,*C4*

Table 59. CSU patients with *Covid-19* and *Vitamin D*, *C3*,*C4*

Варијабла/ variable	Прележан <i>COVID-19</i> / CSU patients with <i>Covid-19</i>		p-level
	n	Да/ yes	
<b>Vitamin D (nmol/l)</b>			
mean $\pm$ SD	82.6 $\pm$ 62.6	97.7 $\pm$ 81.5	Z=0.5
median (IQR)	70.5 (34 – 92)	73 (43 – 104.5)	p=0.64

<75n (%)	117	32 (51.61)	85 (50.6)	X <sup>2</sup> =4.06 p=0.13
75 – 250 n (%)	82	26 (41.94)	56 (32.33)	
>250 n (%)	31	4 (6.45)	27 (16.07)	
<b>C3 (g/l)</b>				
mean ±SD	1.12 ± 0.7		1.19 ± 0.6	Z=0.7
median (IQR)	0.9 (0.6 – 1.8)		1.1 (0.7 – 1.9)	p=0.46
<0.9 n (%)	91	26 (41.94)	65 (38.69)	X <sup>2</sup> =0.44 p=0.8
0.9 – 1.8 n (%)	80	22 (35.48)	58 (34.52)	
>1.8 n (%)	59	14 (22.58)	45 (26.79)	
<b>C4 (g/l)</b>				
mean ±SD	0.85 ± 0.6		0.84 ± 1.1	Z=1.1
median (IQR)	0.75 (0.4 – 1.2)		0.6 (0.3 – 1.1)	p=0.25
<0.1 n (%)	19	5 (8.06)	14 (8.33)	X <sup>2</sup> =0.7 p=0.71
0.1 – 0.4 n (%)	53	12 (19.35)	41 (24.4)	
>0.4 n (%)	158	45 (72.58)	113 (67.26)	

Z(Mann-Whitney U Test); X<sup>2</sup>(Chi-square test)

## 6. Дискусија

Како што е напоменато на почетокот од оваа докторска дисертација, целта на оваа студија е да се направи корелација помеѓу клиничките и биолошките маркери кај пациентите со ХСУ и контролната група на здрави испитаници, како и нивна асоцијација со активноста на болеста; резистенцијата на H1- антихистамините; автоимуниот статус на пациентите; автологниот скин серум тест (ASST), времетраењето на болеста и придружните неавтоимуни болести. Токму таквата корелација да биде во прилог на раното дијагностицирање на ХСУ, нејзино лекување и ординирање на соодветна терапија и третман. Имајќи во предвид дека студијата беше работена за време на пандемијата со COVID-19 направивме и корелација на нотираните биолошки маркери кај пациенти со ХСУ кои прележале Covid-19 и не прележале Covid-19.

### 6.1. Разлики помеѓу клиничките и биолошките маркери кај пациентите со ХСУ и контролната група на здрави испитаници

Поголем број на веќе публикувани студии потврдуваат поврзаност на atopските и авотимуните болести со ХСУ [93-104]. *L de Montjoye et al.* [93] потврдуваат присуство на лична пропратна автоимуна болест (18.3%) кај пациентите со ХСУ, за разлика од здравите испитаници, и тоа: најмногу *Hashimoto Tireoiditis* (64.7%), *Vitiligo* (17.6%), *Thyroiditis + Vitiligo* (5.9%) и

фамилијарна историја (14.6%) на автоимуна болест, дермографизам (65.2%), лична историја на атопија (49.5%) , фамилијарна историја на атопија (43.8%), а присуство на автоимуни болести и атописки болести е докажано и во студијата на *Çildağ S at al.* [104] и *Kolkhir P at al.* [101].

Во нашата судија позитивна лична историја за атопија и автоимуна болест имаа само пациентите со ХСУ (63.04% и 51.3%, соодветно), исто така пациентите со ХСУ многу повеќе од здравите испитаници имаа позитивна фамилијарна историја за атопија, фамилијарна историја за автоимуна болест, лична и фамилијарна историја за астма, лична и фамилијарна историја за алергиски ринитис ( $p < 0.0001$ ). Слично на претходните студии и во оваа студија меѓу пациентите со автоимуна болест, најчесто беа застапени пациенти со *Hashimoto Tireoiditis* (28.7%), *Vitiligo* (8.7%), *Arthritis Rheumatica* (6.09%), *Morbus Crohn* (3.48%) и пациенти со истовремено присуство на *Hashimoto Tireoiditis* и *Vitiligo* (4.35%).

Евалуација на хипертензијата како придружна неавтоимуна болест направиле *Heng-Wei Chang et al* [105] и потврдиле асоцијација на ХТА и ХСУ, како и 95% поголем ризик за развој на субсеквентна ХТА кај пациентите со ХСУ, отколку кај здрави испитаници. Поврзаноста на ХСУ со метаболниот синдром е потврдена во корејска студија *Ye Y-M at al.* [107]. со вклучен 131 пациент со ХСУ: метаболен синдром имале 29.8% од пациентите со ХСУ, за разлика од 17 % од контролната група. Најзастапени метаболни болести биле обезитас, хипертриглицеридемија и хипергликемија, хипертензија (ХТА), дијабетес мелитус тип 2 (*DM-2*).

Во нашата студија во групата со ХСУ, 120 (52.17%) пациенти имаа придружни хронични неавтоимуни болести, и тоа: 28.7% беа хипертоничари, 8.7% имаа дијабетес мелитус тип 2, исто толку пациенти имаа хиперлипидемија, и 6.09% од пациентите имаа две коморбидитетни болести (ХТА и дијабетес мелитус тип 2).

Кај пациентите со ХСУ се претпоставува дека базофилите се регрутираат во актуелните кожни уртикариелни промени и последователно нивното серумско ниво се намалува [65]. Во студијата на *L de Montjoye at al.* [93] и во студијата на *Schoepke et al.* [94] е потврден помал број на базофили во крвта кај пациентите со ХСУ, отколку кај пациентите во контролната група, а не

биле најдени значајни промени во крвната слика во однос на останатите хематолошки параметри.

Во нашата студија се потврди дека пациентите со ХСУ имаат помал број на базофили во однос на контролната група на здрави испитаници (59.13% vs 0). Истата се потврди како статистичка значајна помеѓу овие две групи ( $p < 0.0001$ ). Исто така, сите анализирани хематолошки параметри беа повисоки кај пациентите со ХСУ споредено со здравите испитаници и тоа: разликата кај леукоцитите во групата ХСУ, се потврди како статистички сигнификантна, за  $p = 0.000004$ , неутрофилите имаа сигнификантно зголемен број во групата на пациенти со ХСУ споредено со КГ ( $p = 0.000009$ ), моноцитите имаа сигнификантно пониски вредности во групата ХСУ наспроти КГ ( $p < 0.0001$ ), за  $p = 0.00033$  беа регистрирани сигнификантно зголемен број на тромбоцити кај пациентите со ХСУ споредено со здравите испитаници. Единствено, пациентите со ХСУ и здравите испитаници имаа несигнификантно различни вредности на еозинофили ( $p = 0.71$ ).

Повеќето студии потврдуваат дека нивоата на *CRP* и *IgE* во серумот и нивото на *D-dimer* во крвта би можеле да претставуваат идеални биолошки маркери за дијагностицирање на ХСУ [35, 36, 65, 68, 93, 94, 101, 102, 104]. Вредностите на *IgE* се испитувани во многу студии и истиот е потврден како серумски биомаркер и предиктор за активноста на болеста, иако резултатите понекогаш се контрадикторни [77]. Во студијата на *L de Montjoye et al.* [93] средните вредности на *IgE* кај пациентите со ХСУ биле над нормалната граница. Кај пациентите со ХСУ во споредба со контролната група биле потврдени повисоки вредности на *CRP*, *D-dimeri*, *Anti-TPO* (21.7%), *ANA* (10%), *RF* а во оваа студија не биле најдени промени во комплементот (*C3*, *C4*). Во неодамнешна студија на *Kumutnart Chanpraph et al.* [95] се потврдува присуството на *anti-TPO* (17.7%) кај пациентите со ХСУ, присуството на *ANA* (17,5%) и *RF*. Слични вредности на покачени циркулаторни автоимуни антитела (*ANA*, *Anti-TPO*, *RF*), се докажани во студиите на *Çildağ S et al.* [104] и *Kolkhir P et al.* [101]. Во студијата на *Boonpiyathad T et al.* [102] нотирани се пониски вредности на Витамин *D* во серумот за разлика од контролните групи, докажувајќи дека ниските концентрации на овој витамин се поврзани со дисрегулацијата на имуниот систем. Студиите на *Kasperska-Zajac A et al.* [102] и *Ye Y-M et al.* [107] докажале покачено ниво на *C3*, *C4*, *CRP* во крвта кај

пациентите со ХСУ во споредба со контролните групи, а пак Çildağ S at al. [104] контрадикторно докажале намалено ниво на *C4* во крвта кај пациентите со ХСУ (најверојатно заради нивото депонирање во активните кожни лезии).

Како и во повеќето истражувања во литературата [93, 94, 102] во нашата студија пациентите со ХСУ и здравите испитаници сигнификантно се разликуваа во однос на сите анализирани инфламаторни маркери ( $p < 0.05$ ). Во однос на *CRP* разликата во просечните вредности меѓу двете групи од 32.2 mg/l и статистички се потврди како сигнификантна ( $p < 0.0001$ ). Исто така беа забележани сигнификантно повисоки вредности на *IgE* од здравите испитаници за  $p < 0.0001$ , сигнификантно повисоки вредности на *RF* споредено со КГ ( $p = 0.000001$ ), серумското ниво на *ANA* покажа сигнификантно повисоки вредности антитела отколку кај контролната група (28.7% vs 0%,  $p < 0.0001$ ). Изразено во проценти *CRP*, *IgE*, *anti TPO* и *RF* беа зголемени само во групата ХСУ; 82.61%, 38.7%, 35.22% и 9.57% пациенти имаа зголемени вредности на *CRP*, *IgE*, *anti TPO* и *RF*, соодветно. И во нашата студија како и во останатите досега објавени студии, пациентите со ХСУ имаа сигнификантно пониски вредности на Витамин *D* од здравите испитаници ( $p < 0.0001$ ). Во ова истражување вредностите на *C3* и *C4* отстапуваа само кај пациентите со ХСУ. За разлика од цитираните студии во нашето истражување нивото на *C3* комплементот беше сигнификантно пониско кај пациентите со ХСУ споредено со здравите испитаници ( $p = 0.0039$ ), додека *C4* комплементот беше сигнификантно повисок кај пациентите со ХСУ во однос на здравите испитаници ( $p < 0.0001$ ) што оди во прилог на дел од контрадикторните добиени резултати од испитувањата во светската литература на овој биомаркер. Вредностите на *D-dimeri*-те во крвта беа повисоки од 500 mg/L, односно повисоки од референтните беа регистрирани само кај пациентите од групата со ХСУ (78.7%).

## **6.2. Корелација помеѓу клиничките и биолошките маркери и нивна асоцијација со активноста на болеста**

Корелацијата на клиничките маркери и нивна асоцијација со активноста на болеста е испитувана во студијата на *L de Montjoye at al.* [93]. Во оваа студија присуството на ангиоедема, автоимуноста, дермографизмот и *ASST* не покажале корелација со активноста на болеста, како и останатите клинички

параметри. Во неодамнешна студија на *Kumutnart Chanprapaph at al.* [95] ASST тестот бил поврзан со активноста на болеста ( $p = 0.037$ ). Во оваа студија истражувачите потврдуваат дека присуството на автоимуност кај ХСУ може да претставува фактор на предикција на тежината на болеста. Најчеста автоимуна болест била *Hashimoto Tiroiditis* кај тешките форми на ХСУ. Поврзаноста на ХСУ со метаболниот синдром беше потврдена во корејска студија *Ye Y-M at al.* [107] со позитивна корелација кај пациентите со тешка клиничка слика.

Студијава потврдува присуство на ангиоедем и тоа сигнификантно почесто кај пациентите со тешка клиничка слика споредено со пациентите со средно тешка клиничка слика (82.32% vs 65.38%,  $p=0.026$ ). Лична историја за атопија имаа 76.4% од пациентите со тешка форма на ХСУ, дермографизам беше присутен кај пациентите со тешка форма на болеста (82.02%). Како и во останатите студии, најчесто застапена автоимуна болест беше *Hashimoto Tiroiditis*. Исто така, пациентите со тешка форма на ХСУ сигнификантно почесто од пациентите со добро контролирана болест имаа членови во семејството со автоимуна болест (50.56% vs 27.27%;  $p=0.0497$ ). Степенот на активност на болеста, односно тежината на клиничката слика немаше сигнификантно влијание на позитивитетот на ASST тест ( $p=0.29$ ). Позитивен автоимун статус многу повеќе беше регистриран кај пациентите со тешка клиничка слика споредено со пациентите со добро контролирана болест (71,91% vs 50%,  $p=0.049$ ). Хронични придружни болести со неавтоимуна етиологија беа регистрирани кај 61.8% од пациентите со тешка клиничка слика на ХСУ. Пациентите со тешка и лесна клиничка слика како придружна хронична болест најчесто имаа хипертензија (48.31% и 21.28%, соодветно).

Повеќе студии постулираат дека нивоата на *CRP* и *IgE* во серумот и нивото на *D-dimer* во крвта би можеле да се сметаат за биомаркери на ХСУ и активноста на болеста кај ХСУ [65, 68,93,94]. Во студијата на *L de Montjoye at al.* [93] вредностите на *IgE* не корелираат со активноста на болеста. Во оваа студија вредностите на *CRP* ( $p=0.033$ ) беа повисоки кај пациентите со поголема активност на ХСУ и вредностите на *D-dimeri* немаат сигнификантна поврзаност со активност на болеста ( $p=0.069$ ), активноста на болеста не корелирала со комплетната крвна слика, вредностите на *IgE*, ниту пак со тромбцитите. Во неодамнешна студија на *Kumutnart Chanprapaph at al.* [95]. Потврдено е дека присуството на *anti-TPO* потенцијално може да индицира подолго траење на

ХСУ, а во неодамна објавена студија на Schoerke *et al.* [94] се обсервирани слични податоци во однос на биолошките маркери во однос на активноста на болеста. Во студијата на Boonpiyathad *T* [102] потврдена е корелација на *Vit D3* со активноста на болеста, но без сигнификатно значење. Во студијата на Kasperska-Zajac *A et al.* [102] докажана е значителна позитивна корелација помеѓу *C3*, *C4*, *CRP* во крвта со активноста на болеста кај пациентите со ХСУ.

Во нашата студија докажавме зголемени вредности на *D-dimeri* кај пациентите со тешка клиничка на ХСУ (96.63%), како и зголемени вредности на *Anti TPO* (46.07%). Пациентите со тешка клиничка слика сигнификантно почесто од пациентите со добро контролирана болест и пациентите без симптоми имаа зголемени вредности на *CRP* (97.75% vs 45.45% vs 0%,  $p < 0.0001$ ); Споредбата на групите пациенти со различна активност на болеста, во однос на зачестеноста на зголемени вредности на *IgE* потврди сигнификантна разлика меѓу групите со тешка клиничка слика наспроти групата со лесна клиничка слика (28.09% vs 55.32%,  $p = 0.0018$ ), и наспроти групата со добро контролирана болест (28.09% vs 50%,  $p = 0.049$ ). Резултатите во нашата студија (за разлика од другите студии) покажуваат дека тестираната разлика во дистрибуцијата на ниски, нормални и покачени вредности на неутрофили беше статистички значајна меѓу групите со тешка и лесна клиничка слика на ХСУ ( $p = 0.013$ ), меѓу групите со средно тешка и лесна клиничка слика ( $p = 0.017$ ) и меѓу групите лесна клиничка слика и добро контролирана болест ( $p = 0.016$ ), исто така и леукоцитите имаа статистички значајно повисоки вредности кај пациентите со тешка клиничка слика споредено со пациентите со средно тешка клиничка слика ( $p = 0.00007$ ). Бројот на тромбоцити беше статистички значајно повисок кај пациентите со тешка клиничка слика на ХСУ споредено со пациентите со лесна форма на болеста ( $p = 0.026$ ) и со пациентите со лесна клиничка слика ( $p = 0.00009$ ). Во оваа студија разликата во однос на бројот на лимфоцитите, моноцитите и еозинофилите беше статистички незначајна ( $p > 0.05$ ).

### 6.3. Корелација помеѓу клиничките и биолошките маркери и нивна асоцијација со резистенцијата на H1- антихистаминиците

Во студијата на *L de Montjoye et al.* [93] одговорот на H1-антихистаминиците не покажал значајна корелација со клиничките параметри како што се ангиоедема, дермографизам, историја на атопија, како и останатите клинички параметри. Исто така, не беше најдена асоцијација со придружна автоимуна болест и *ASST* тестот. Во неодамнешна студија на *Kumutnart Chanprapaph et al.* [95], се заклучува дека клиничките параметри и присуството на позитивниот *ASST* тест ( $p=0.873$ ) немаат влијание врз терапевтскиот одговор на H1- антихистаминиците.

И во нашата студија се покажа дека терапевтскиот одговор на H1-антихистаминици не беше сигнификантно асоциран со појавата на дермографизам ( $p=0.73$ ), ангиоедем ( $p=0.55$ ) и периоди на рекурентни епизоди ( $p=0.65$ ). Пациентите со терапевтски одговор на антихистаминици и без терапевтски одговор на антихистаминици не се разликуваа во однос на позитивна лична историја за атопија ( $p=0.5$ ), фамилијарна историја за атопија ( $p=0.15$ ), лична историја за автоимуна болест ( $p=0.64$ ), фамилијарна историја за автоимуна болест ( $p=0.97$ ), лична историја за астма ( $p=0.244$ ), фамилијарна историја за астма ( $p=0.72$ ), лична историја за алергиски ринитис ( $p=0.45$ ) и фамилијарна историја за алергиски ринитис ( $p=0.19$ ). Позитивен *ASST* тест беше детектиран почесто кај пациентите со терапевтски одговор на H1-антихистаминици споредено со пациентите без терапевтски одговор (61.96% vs 58.21%;  $p=0.596$ ). Автоимуниот статус на пациентите со ХСУ не беше асоциран со терапевтскиот одговор на H1- антихистаминици ( $p=0.94$ ).

Во студијата на *L de Montjoye et al.* [93] вредностите на *IgE* не корелираат со терапевтскиот одговор на H1-антихистаминици, комплетната крвна слика не била во корелација со активноста на болеста или одговорот на H1-антихистаминиците. Во оваа студија вредностите на *CRP* ( $p < 0.0001$ ), *D-dimer*-ите ( $p = 0.009$ ) беа повисоки кај пациентите кои немаа терапевтски одговор на H1-антихистаминиците, а во исто време потврдивме позитивна корелација помеѓу вредностите на *CRP* и *D-dimer*-ите ( $p < 0.0001$ ). Во неодамнешна студија на *Kumutnart Chanprapaph et al.* [95] присуството на *Anti-TPO* нема влијание врз терапевтскиот одговор на H1- антихистаминиците ( $p=0.296$ ).



Во нашата студија разликата во вкупниот број на еозинофили беа на граница на сигнификантност ( $p=0.051$ ), која се должи на значајно повисоки еозинофили во групата пациенти со отсутен тераписки одговор на H1-антихистаминици (median =  $0.34 \cdot 10^3/nL$  vs  $0.17 \cdot 10^3/nL$ ). CRP имаше несигнификантно повисоки вредности кај пациентите со присутен тераписки одговор наспроти пациентите без тераписки одговор (median=32 mg/l vs 21 mg/l,  $p=0.14$ ). Зголемени вредности на овој инфламаторен маркер несигнификантно почесто беа регистрирани кај пациентите со тераписки одговор на H1-антихистаминици (84.66% vs 77.61%,  $p=0.1999$ ). Anti-TPO презентираше несигнификантно различни вредности во групите со и без тераписки одговор на H1-антихистаминици (median=45 U/ml,  $p=0.53$ ); Вредностите за RF сигнификантно се разликуваа во однос на зачестеност на зголемени вредности на овој маркер ( $p=0.0235$ ), кај пациентите со отсутен тераписки одговор на H1-антихистаминици (16.42% vs 6.75%). Присуството на автоимуност кај пациентите со ХСУ не беше сигнификантно асоцирана со терапискиот одговор на H1-антихистаминици, витамин D ( $p=0.94$ ), C3 ( $p=0.44$ ) и C4 комплементот ( $p=0.82$ ).

#### **6.4. Корелација помеѓу клиничките и биолошките маркери и нивна асоцијација со автоимуноста**

Во студијата на *L de Montjoye et al.* [93] потврдена е поголема корелација помеѓу автоимуниот статус кај пациентите со ХСУ. Имено, дури една третина од пациентите имале придружна автоимуна болест, најчесто *Hashimoto Tiroiditis*. Оваа студија покажала високо присуство на лична (18.3%) и фамилијарна историја (14.6%), како и присуство на автоимуните антитела (30.5%) кај пациентите со ХСУ, како и асоцијација со позитивен ASST тест ( $p=0.037$ ). Во неодамна објавена студија (2019) на *Schoepke et al.* [94] потврдена е позитивна корелација помеѓу позитивниот ASST тест и присуството на придружна автоимуна болест. Во студијата на *Asero R et al* [94], но, и во многу други студии кои што го испитувале автоимуниот статус кај ХСУ [93-101] забележана е висока инциденца на присуство на автоимуни болести (*Hashimoto Tiroiditis*, *Vitiligo*, *Arthritis Rheumatica*, *Morbus Crohn*, *Hashimoto Tiroiditis + Vitiligo*, *Alopecia areata*) кај пациентите со ХСУ, со најчеста преваленца во сите овие студии е присуството на *Hashimoto Tiroiditis*.

Во нашата студија не беше најдена сигнификантна поврзаност на автоимуниот статус со појава на дермографизам ( $p=0.29$ ), додека поврзаноста со појава на ангиоедем беше статистички сигнификантна ( $p=0.025$ ). Разликата на лична и фамилијарна историја за атопија, во зависност од присутниот позитивен автоимун статус статистички беше несигнификантна ( $p=0.062$  и  $p=0.79$ , соодветно). Пациентите со позитивен автоимун статус сигнификантно почесто од пациентите со негативен автоимун статус имаа астма (61.38% vs 44.71%;  $p=0.014$ ). За  $p<0.0.0001$  се потврди статистичка значајна разликата во дистрибуција на пациенти со позитивен и негативен *ASST* тест, а во зависност од автоимуниот статус; позитивен *ASST* тест значајно почесто беше потврден кај пациентите со позитивен автоимун статус. Тераписки одговор на H1-антихистаминици беше постигнат кај сличен процент пациенти со позитивен и негативен автоимун статус (71.03% и 70.59%, соодветно;  $p=0.94$ ). Пациентите со позитивен автоимун статус почесто од пациентите со негативен автоимун статус имаа тешка клиничка слика на ХСУ (44.14% vs 29.41%). Пациентите со позитивен автоимун статус во споредба со пациентите со негативен автоимун статус имаа одредено автоимуно заболување (75.17% vs 10.59%;  $p<0.0001$ ). Овие пациенти, почесто од пациентите без автоимун статус имаа фамилијарна оптеретеност со некое автоимуно заболување (54.48% vs 24.71%;  $p<0.0001$ ) (*Hashimoto Tiroiditis* (39.37%), *Vitiligo* (13.79%), *Arthritis Rheumatica* (5.52%), *Morbus Crohn* (3.45%), *Hashimoto Tiroiditis+Vitiligo* (3.45%)).

Аргументи кои ја поддржуваат автоимуната теорија кај пациентите со ХСУ се докажани во повеќе студии [93-101]. Во студијата на *Altrichter C at al.* [100] автоимуноста или автоимуниот статус на пациентите со ХСУ ја потврдиле со тоа што испитаниците ги поделиле во две подгрупи и тоа, едната група пациенти со присуство на високо серумско ниво на *IgE* и *Anti-TPO* во крвта (тип 2a), а другата група испитаници со присуство на ниски вредности на *IgE* и *Anti-TPO* во крвта (тип 2b). *Kolkhir P at al* [101] докажале дека тип 2b на автоимуна ХСУ се карактеризира со повисока активност на болеста, присуство на автоимуни болести, еозинопенија, ниски нивоа на *IgE* во крвта, покачени нивоа на *Anti-TPO*, низок тераписки одговор на H-1 антихистаминици. *L de Montjoye at al.* [93] во својата студија потврдиле дека пациентите со позитивен автоимун статус имаат повисоко ниво на *D-dimeri*, *Anti-TPO* за разлика од пациентите со негативен автоимун статус ( $p=0.016$ ), како и покачени вредности на тромбоцити

( $p=0.010$ ). Во неодамна објавена студија на *Schoepke et al.* [94] се потврдува дека пациентите со ХСУ кои имаат позитивен автоимун статус имаат повисоки вредности *Anti-TPO* отколку кај пациентите кои имаат негативен автоимун статус. Во повеќе студии кои ја испитуваат автоимуноста кај ХСУ [93-101] потврдена е зголемена вредност на *Anti-TPO* (најчесто), *ANA*, *RF* во серумот кај пациентите со ХСУ.

Во нашата студија *D-dimeri*-те сигнификантно се разликуваа во зависност од автоимуниот статус на пациентите ( $p=0.01$ ). Вредностите на *D-dimeri*-ите беа повисоки од нормалните особено кај пациентите со позитивен автоимун статус, во споредба со пациентите со негативен автоимун статус (84.14% vs 69.41%;  $p=0.0085$ ). Бројот на леукоцитите беше сигнификантно помал кај пациентите со присутен позитивен автоимун статус во споредба со пациентите со негативен автоимун статус ( $p=0.0017$ ). Пациентите со позитивен автоимун тест имаа сигнификантно помал број на моноцити од пациентите со негативен автоимун статус ( $p<0.0001$ ). Зголемен број на тромбоцити беше опсервиран кај пациентите со позитивен автоимун статус споредено со пациентите со негативен автоимун статус (median 643  $10^3/nL$  vs 84  $10^3/nL$ ;  $p<0.0001$ ), разликата во однос на вредностите на неутрофили, лимфоцитити и еозинофили беше статистички несигнификантна ( $p>0.05$ ). *CRP* имаше повисоки вредности кај пациентите со позитивен автоимун статус споредено со пациентите со негативен автоимун статус, но без статистички значајна разлика меѓу нив (median 32 mg/l vs 23 mg/l;  $p=0.083$ ). Пониските вредности на инфламаторниот маркер *IgE* во групата пациенти со позитивен автоимун статус од пациентите со негативен автоимун статус статистички се потврди како сигнификантна ( $p<0.0001$ ). Пациентите со позитивен автоимун статус имаа сигнификантно повисоки вредности на *anti-TPO* од пациентите со негативен автоимун статус ( $p=0.000001$ ). Потврдивме сигнификантно повисоки вредности на *RF* кај пациентите со позитивен автоимун статус споредено со пациентите со негативен автоимун статус (median 5 IU/ml vs 4 IU/ml;  $p=0.0098$ ). Пациентите со позитивен и негативен автоимун статус не се разликуваа во однос на вредностите на витамин *D* (median 76 nmol/l vs 65 nmol/l;  $p=0.21$ ). Не беше потврдена статистичка значајна разлика меѓу пациентите со позитивен и пациентите со негативен автоимун статус во однос на вредностите на *C3* и *C4* комплементот (median 1.1 g/l;  $p=0.81$  и 0.7 g/l vs 0.6 g/l;  $p=0.5$ , соодветно).

## 6.5. Корелација помеѓу клиничките и биолошките маркери и нивна асоцијација автологниот скин серум тест (ASST)

ASST тестот се смета за скрининг тест за авотимуност кај ХСУ заради присуството *IgG-anti-IgE* автоантитела и/или *anti-FcεRI* антителата [93-101]. Позитивен ASST тест е докажан во повеќе студии. Позитивен ASST тест е потврден кај пациентите со ХСУ во споредба со контролната група во студијата на *Sun L. et al.* [97]. Позитивен ASST тест е детектиран кај пациентите со atopски дерматит во студијата на *Sabroe R.A et al.* [98], а дека негативниот ASST тест има поголема предикторна моќ за отсуство на циркулирачки антитела докажале во студијата на *Grattan C.E. et al.* [99]. Во студијата на *L de Montjoye et al.* [93] вредностите на *IgE*, базофилите, моноцитите биле пониски кај пациентите со позитивен ASST, отколку кај пациентите со негативен ASST тест (соодветно  $p=0.016$ ,  $p=0.001$ ,  $p=0.019$ ). Во истата студија е најдена позитивна корелација помеѓу позитивниот ASST тест и присуството на придружна автоимуна болест со конзистентна пропорција со 40%. Потврдена е позитивна корелација помеѓу позитивен ASST и присуство на автоимуниот статус ( $p=0.037$ ), како и позитивна корелација помеѓу позитивниот ASST тест и присуството на ангиоедема ( $p=0.005$ ). Изразено во проценти, 87.5% од пациентите со позитивен ASST тест имале ангиоедема, за разлика од 52.8% на пациенти кои биле со негативен ASST тест. Присуството на позитивен ASST тест и автоимуниот статус не бил во корелација со активноста на болеста или одговорот на H1- антихистаминиците. Во неодамнешна студија *Schoepke et al.* [94] се заклучува дека вредностите на *IgE* се пониски кај пациентите со позитивен ASST тест, отколку кај пациентите со негативен ASST тест. Бројот на базофили бил евидентно помал кај пациентите со позитивен ASST. Во студијата на *Kumutnart Chanpraph et al.* [95] ASST тестот бил поврзан со активноста на болеста ( $p=0.037$ ), позитивен ASST тест имале 80.8% од пациентите. Поврзаноста на ХСУ со метаболниот синдром е потврдена во корејска студија на *Ye Y-M et al.* [107] кај пациенти со негативен ASST тест.

Во нашата студија дермографизмот, ангиоедемот и рекурентни епизоди беа регистрирани кај пациентите со позитивен ASST тест наспроти пациентите со негативен тест ( $p=0.24$ ,  $p=0.38$  и  $p=0.31$ , соодветно). Позитивна лична историја за atopија имаа 66.43% пациенти со позитивен и 57.78% пациенти со негативен ASST тест, без статистичка сигнификантна разлика ( $p=0.185$ ).

Пациентите со позитивен *ASST* тест сигнификантно почесто од пациентите со негативен *ASST* тест имаа позитивна лична и фамилијарна историја за автоимуна болест ( $p < 0.0001$  и  $p = 0.0003$ , соодветно). Потврдивме астма многу повеќе кај пациентите со позитивен *ASST* тест споредено со пациентите со негативен *ASST* тест (60.71% и 46.67%;  $p = 0.036$ ). Позитивен автоимун статус беше регистриран кај пациентите со позитивен *ASST* тест во споредба со пациентите со негативен *ASST* тест (90% vs 21.11%;  $p < 0.0001$ ). Тераписки одговор на H-1 антихистаминици имаа пациентите со позитивен *ASST* тест (72.14% vs 68.89%;  $p = 0.59$ ). Степенот на активност на ХСУ не се разликуваше сигнификантно меѓу групите со позитивен *ASST* тест или негативен *ASST* тест ( $p = 0.29$ ). Пациентите со позитивен *ASST* тест имаа сигнификантно повисоки вредности на *D-dimeri*, споредено со пациентите со негативен тест ( $p = 0.048$ ). Во нашата студија бројот на моноцити беше помал во групата со позитивен *ASST* тест наспроти оние со негативен тест. Беа регистрирани зголемен број на тромбоцити кај пациентите со позитивен *ASST* тест споредено со оние со негативен тест ( $p < 0.0001$ ). Пациентите со позитивен *ASST* тест имаа сигнификантно пониски вредности на *IgE* од пациентите со негативен тест ( $p < 0.0001$ ).

#### **6.6. Корелација помеѓу траењето на болеста со клиничките маркери, придружните неавтоимуни болести и редовната- друга терапија**

Во последните години покрај автоимуните се разгледуваат и придружните неавтоимуни болести кај ХСУ [19, 24, 105, 106]. Во студија на *Nebiolo F et al.* [106] направена е асоцијација помеѓу хипертензијата и времетраењето на болеста [106]. Во многу други студии [19, 24, 105, 106] хипертензијата ја асоцирале со времетраењето на уртикаријата и докажале зголемен ризик за хипертензија кај пациентите со ХСУ. Исто така, повеќе студии докажале дека преваленцата на пациенти со метаболен синдром, односно пациенти со други неавтоимуни болести е поголема кај пациенти со ХСУ и е асоцирана со времетраењето на болеста [17, 23, 24]. Поврзаноста на ХСУ со метаболниот синдром е потврдена и во корејската студија на *Ye Y-M et al.* [107] кои потврдуваат дека овој метаболен синдром почесто се јавува кај мажи отколку кај жени со ХСУ.

Пациентите кои се поставени на друга терапија, како терапија со *Aspirin* или нестероидни антиинфламаторни средства (*НСАИЛ*) имаат потешка манифестација на болеста и подолго траење на болеста [19, 24]. Во студија на *Sánchez J at al.* [108] во групата на пациенти со ХСУ, дури 73.9% примале нестероидни антиинфламаторни лекови, најмногу *Ibuprofen* (n=24), и *Aspirin* (n=24). Истражувачите потврдуваат дека овие пациенти имаат потешка клиничка слика и подолго времетраење на болеста.

Возраста може да биде асоцирана со тежината на болеста и да игра улога во предвидувањето во квалитетот на живот кај пациентите со ХСУ [14, 23,24]. Женскиот пол, особено жените на возраст 20-59 имаат поголем ризик од подолго времетраење на ремисијата на болеста а со тоа и намалување на квалитетот на живот [15, 24, 93,94, 106,107]. Присуството на ангиоедема и дермографизам оди во прилог на подолго времетраење на болеста [24,93,94]. Како и во претходно наброените студии и во студијата на *Ye YM at al.* [109] е докажано дека: возраста и полот се асоцирани со тежината на болеста, и времетраење на ремисијата, присуството на ангиоедема и дермографизам оди во прилог на подолго времетраење на болеста, како и присуството на позитивен *ASST* тест.

За разлика од досегашните студии во нашата студија полот на пациентите со ХСУ немаше сигнификантно влијание на времетраењето на болеста ( $p=0.59$ ); Соодветно на досегашните студии помеѓу возраста и должината на траење на болеста се потврди позитивна статистички сигнификантна корелација ( $r=0.322$   $p<0.0001$ ). Статистичката анализа не потврди сигнификантна разлика во траењето на болеста во зависност од активноста на болеста ( $p=0.068$ ). Пациентите со тешка и средно тешка форма на болеста имаа најдолго траење на болеста, со медијана од 54 месеци, следено од пациентите со лесна клиничка форма, добро контролирана болест и без симптоми (медијана од 34, 22 и 21.5 месеци). Траењето на болеста беше подолго кај пациентите со тераписки одговор на антихистаминици, во споредба со пациентите без одговор (median=45 vs 38,  $p=0.82$ ). Траењето на болеста беше сигнификантно подолго кај пациентите со дермографизам наспроти оние без дермографизам ( $p=0.022$ ) и кај пациентите со ангиоедем наспроти оние без ангиоедем ( $p=0.000012$ ). Во истражувањето, не се докажа влијание на личната и фамилијарна оптеретеност со атопија, автоимуна болест, астма и алергиски

ринитис врз времетраењето на болеста ( $p > 0.05$ ). Траењето на болеста не се разликува кај пациентите со позитивен и негативен автоимун статус (*median* 45 месеци;  $p = 0.57$ ). Времетраењето на ХСУ не се разликува меѓу пациентите со позитивен и негативен ASST тест (36.5 месеци vs 49 месеци;  $p = 0.2$ ) Неавтимуните коморбидитети сигнификантно ја продолжуваат должината на траењето на ХСУ ( $p = 0.000197$ ). Сигнификантно подолго траење на болеста имаа пациентите кои примаа редовно и друга терапија ( $p < 0.0001$ ).

### **6.7. Разлики помеѓу биолошките маркери во групата на ХСУ кај пациентите кои прележале COVID-19 и пациентите кои не прележале COVID-19.**

Во литературата се среќаваат студии каде што се јавува егзацербација на ХСУ после прележување на COVID – 19. Во една неодамна направена студија на Muntean IA et al [110] нивоата на CRP и леукоцитите биле зголемени кај пациентите со ХСУ кои прележале COVID – 19, а ХСУ најчесто се појавила во средно тешка форма после прележувањето на COVID-19. Во студија на Azkur A.K et al [111] се потврдува дека патолошките механизми на COVID-19 предизвикуваат проинфламаторни клеточни медијатори (хемокини, цитокини) кои последователно предизвикуваат ХСУ. Од денешна перспектива, сеуште не постојат доволно публикувани трудови во кои е прикажана корелацијата помеѓу серумските биомаркери кај пациентите со ХСУ кои прележале COVID-19 и оние кои не ја прележале инфекцијата со COVID-19.

Во нашата студија за прв пат се претставени следните компаративни резултати: анализата за влијанието на COVID-19 инфекцијата кај пациентите со ХСУ врз бројот на одредени хематолошки биомаркери. Статистичката анализа потврдува разлики единствено на бројот на тромбоцитите ( $p = 0.026$ ). Бројот на тромбоцитите е евидентно помал кај пациентите со прележан COVID –19. Кај пациентите со ХСУ, прележувањето на COVID-19 нема сигнификантно влијание врз вредностите на D-dimeri-те (*median* 885 mg/L). Статистички несиѓнификантна беше разликата меѓу пациентите со ХСУ со прележан COVID –19 и без прележан COVID-19, во однос на зачестеност на зголемени вредности на CRP ( $p = 0.63$ ) и IgE ( $p = 0.36$ ), додека статистички сигнификантна во однос на зачестеност на зголемени вредности на anti-TPO ( $p = 0.015$ ) и RF ( $p = 0.01$ ). Пациентите кои прележале COVID-19 поретко од оние кои не

прележале имаат зголемени вредности на *anti-TPO* (22.58% vs 39.88%), додека почесто имаат зголемени вредности на *RF* (17.74% vs 6.55%). Витаминот *D* покажа несигнификантно пониски вредности кај пациентите со прележан *COVID-19* наспроти оние без прележан *COVID-19* (median 70.5 nmol/l vs 73 nmol/l;  $p=0.64$ ). Пациентите со прележан *COVID-19* и пациентите кои не прележале *COVID-19* не се разликуваа сигнификантно во однос на вредностите на *C3* комплементот (median 0.9 g/l vs 1.1 g/l;  $p=0.46$ ) и *C4* комплементот (median 0.75 g/l vs 0.6 g/l;  $p=0.25$ ).

## 7. Заклучоци

1. Меѓу пациентите со автоимунa болест застапени беа: *Hashimoto Tiroiditis* (28.7%), *Vitiligo* (8.7%), *Arthritis Rheumatica* (6.09%), *Morbus Crohn* (3.48%), *Hashimoto Tiroiditis + Vitiligo* (4.35%). Пациентите со ХСУ имаат позитивна фамилијарна историја за атопија, фамилијарна историја за автоимунa болест, лична и фамилијарна историја за астма, лична и фамилијарна историја за алергиски ринитис ( $p<0.0001$ ).
2. Пациентите со ХСУ имаа сигнификантно повисоки вредности на *D-dimeri*, споредено со здравите испитаници ( $p<0.0001$ ), како и повисоки вредности на леукоцити ( $p=0.000004$ ), неутрофили ( $p=0.000009$ ), тромбоцити ( $p=0.00033$ ), *CRP* ( $p<0.0001$ ), *Anti TPO* ( $p<0.0001$ ), *RF* ( $p=0.000001$ ), *ANA* (28.7% vs 0%,  $p<0.0001$ ), *IgE* ( $p<0.0001$ ), *C4* ( $p<0.0001$ ), а беа најдени пониски вредности на моноцити ( $p<0.0001$ ) и базофили (59.13% vs 0%), витамин *D* ( $p<0.0001$ ) и *C3* ( $p=0.0039$ ), а несигнификантно различни вредности на еозинофили ( $p=0.71$ ).
3. Кај пациентите со тешка клиничка слика почесто беа застапени женски пациенти ( $p=0.0034$ ) како и присуство на ангиоедем ( $p=0.026$ ), и астма ( $p=0.0017$ ) со статистички сигнификатна разлика помеѓу пациентите со тешка и средно тешка форма на болеста. Исто така кај пациентите со тешка клиничка слика беа застапени дермографизам ( $p=0.00015$ ) и атопија ( $p=0.0012$ ) со статистички сигнификатна разлика помеѓу тешката и лесна клиничка слика. Тежината на клиничката слика немаше сигнификантно влијание на позитивитетот на *ASST* тест ( $p=0.29$ ). Позитивен автоимун статус беше регистриран кај пациентите со тешка клиничка слика на ХСУ



споредено со пациентите со добро контролирана болест (71,91% vs 50%,  $p=0.049$ );

4. Зголемен број на тромбоцити забележавме кај пациентите со тешка клиничка слика на болеста споредено со пациентите со лесна форма на болеста ( $p=0.026$ ). Пациентите со тешка клиничка слика имаа 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* ( $p=0.76$ ), *C3* и *C4* комплементот ( $p=0.11$  и  $p=0.22$ , соодветно) не се покажаа статистички значајни разлики со степенот на активност на ХСУ, односно тежината на клиничката слика.
5. Кај пациентите со тераписки одговор на *H1*-антихистаминици и 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* (median=0.9 g/l и 1.3 g/l, соодветно;  $p=0.38$ ) и *C4* комплементот (median=0.7 g/l;  $p=0.55$ ).
6. Пациентите со позитивен автоимун статус почесто од пациентите со негативен автоимун статус имаа одредено автоимуно заболување (75.17% vs 10.59%;  $p<0.0001$ ) и фамилијарна историја за одредено автоимуно заболување (54.48% vs 24.71%;  $p<0.0001$ ), како и лична историја за астма (61.38% vs 44.71%;  $p=0.014$ ). Позитивен *ASST* тест беше детектиран кај 86.9% од пациентите со ХСУ ( $p<0.0001$ ). Тераписки одговор на *H1*-антихистаминици беше постигнат кај сличен процент пациенти со позитивен и негативен автоимун статус (71.03% и 70.59%, соодветно;  $p=0.94$ ). Степенот на активност на болеста не се разликуваше сигнификантно меѓу пациентите со позитивен и негативен автоимун статус ( $p=0.12$ ).
7. Статистичката обработка на резултатите од биолошките маркери кај пациентите со ХСУ во однос на автоимуниот статус покажа дека пациентите со позитивен автоимун статус, во споредба со пациентите со негативен

автоимун статус имаа покачени серумски нивоа на *D-dimer*-и (84.14% vs 69.41%;  $p=0.0085$ ), тромбоцити (median 643  $10^3/nL$  vs 84  $10^3/nL$ ;  $p<0.00010$ ), како и *CRP*, но без статистичка потврдена сигнификантност (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* ( $p<0.0001$ ). Пациентите со позитивен автоимун статус имаа сигнификантно повисоки вредности на *anti-TPO* од пациентите со негативен статус ( $p=0.000001$ ) и *RF* (median 5 IU/ml vs 4 IU/ml;  $p=0.0098$ ).

8. 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%;  $p<0.0001$ ). Тераписки одговор на H1-антихистаминици несигнификантно почесто имаа пациентите со позитивен *ASST* тест (72.14% vs 68.89%;  $p=0.59$ ). Тешка клиничка слика на ХСУ имаа пациентите со позитивен *ASST* тест (44.29% vs 30%), средно тешка и лесна клиничка слика незначајно повеќе имаа пациентите со негативен *ASST* тест (25.56% vs 20.71% и 24.44% vs 17.86%, соодветно).
9. Пациентите со позитивен *ASST* тест имаа сигнификантно повисоки вредности на *D-dimeri*, споредено со пациентите со негативен тест ( $p=0.048$ ), Бројот на тромбоцити беше 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 (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. Помеѓу возраста и должината на траење на болеста се потврди позитивна статистички сигнификантна корелација ( $r=0.322$   $p<0.0001$ ). Овој резултат сугерира на заклучок 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 ( $p=0.022$ ), како и кај пациентите со ангиоедем наспроти оние без ангиоедем ( $p=0.000012$ ). Неавтимуните коморбидитети сигнификантно ја продолжуваат должината на траењето на ХСУ ( $p=0.000197$ ), а должината на траење на

ХСУ е продолжена и кај пациентите кои примаа редовно и друга терапија ( $p < 0.0001$ ).

11. Пациентите кои прележале *COVID – 19* сигнификантно поретко од оние кои не прележале имаа зголемени вредности на *anti-TPO* (22.58% vs 39.88%) и *RF* (17.74% vs 6.55%). Витаминот *D* имаше несигнификантно пониски вредности кај пациентите со прележан *COVID–19* наспроти оние без прележан (median 70.5 nmol/l vs 73 nmol/l;  $p = 0.64$ ), како и несигнификантно различна дистрибуција на нормални, ниски и зголемени вредности меѓу двете групи ( $p = 0.13$ ).

### **Препораки кои произлегуваат од оваа студија**

Од добиените резултати во оваа студија произлегуваат следните препораки:

1. Да се воведат задолжителен скрининг во однос на мерење на биолошките маркери кај пациентите со ХСУ (*Leukocytes, Neutrophils, Lymphocytes, Monocytes, Eosinophils, Basophils, Platelets, Mean platelet volume, CRP, IgE, Витамин D, C3, C4 и D-dimer*), како дел од процесот на класификација на ХСУ според автоимуниот статус на пациентите, активноста на болеста, предвидување на времетраењето на болеста и текот на понатамошната терапија.
2. Да се воведат задолжително класифицирање на пациентите со ХСУ според автоимуниот статус (присуство на автоимуност: потврдено присуство на автоимунa болест и/или присуство на позитивен наод на барем еден од следните биомаркери: *Anti-TPO, ANA, RF*) со цел откривање и лекување на други автоимуни болести, можност за предикција на траењето на ХСУ како и понатамошен терапевтски пристап.
3. Кај пациентите со ХСУ задолжително да се воведат *ASST* тест, кој се очекува дополнително да помогне во потврдување на автоимуниот статус кај пациентите со ХСУ. После секој позитивен *ASST* тест да се воведат задолжително започнување на автохемотерапија која го модулира имуниот одговор на автологните антигени кои што се вклучени во ослободувањето на проинфламаторните клетки од мастоцитите и базофилите.

## **Предности и недостатоци на студијата и импликации за идните истражувања**

За предности на студијата ги сметаме: големиот број на пациенти вклучени во истата и со тоа добра споредба со контролната група; големиот број на клинички и биолошки маркери вклучени во студијата за обработка на соодветни корелации и асоцијации, со што се добиваат значајни резултати во однос на корелацијата помеѓу активноста на болеста, автоимуноста и биолошките маркери кај пациентите со ХСУ.

И покрај големиот број на испитаници и испитани параметри, студијата имаше и свои недостатоци:

Во однос на автоимуниот статус кај ХСУ не бевме во техничка можност да ги спроведеме, односно измериме функционалните тестови *BHRA* ниту пак *IgG anti-FcεRI/IgE*, *IgG-anti-TPO*; исто така не бевме во можност да го направиме *BAT (basophil activation test)* тестот на активација на базофили, како *in vitro* тест кој се одвива со инкубација крвта на пациентот со суспектниот алерген. На овој начин се активираат базофилите и маркерите кои се појавуваат на површината на клетката и се читаат со флоу цитометрија (*flow cytometry*) [99]. *BAT* тестот во најновите испитувања се користи заедно со *ASST* тестот за детектирање на авотимуноста кај ХСУ [97,98,99].

Клиничките и биохемиските маркери кај пациентите со ХСУ се мерливи кај пациентите пред, во тек и после примање на *Omalizumab* како терапија, кој за жал немавме можност да го аплицираме на нашите пациенти, бидејќи не е регистриран како лек во Република Северна Македонија.

Бидејќи автоимуната природа на ХСУ е сеуште предмет на дебата, а недоволно се познати биомаркерите за предикција на ХСУ, во идните студии би било од корист дополнително да се испитуваат биолошките маркери кои влијаат на предикција на ХСУ, дополнително да се потврдат биохемиските маркери кои корелираат со тежината на болеста и клиничките маркери, како и биомаркерите кои го одредуваат одговорот на терапијата кај пациентите со ХСУ (особено *Omalizumab*).

## 8. Прилози

### Прилог 1

**Табела 59. Клинички маркери (наменета за пациентите со ХСУ и КГ)**

**Table 59. Clinical markers (CSU patients and control group)**

**(Полињата означени со ѕвезда (\*) не ги пополнуваат пациентите од КГ)**

**(Fields marked with asterisk (\*) are not filled in by patients from CG)**

Ипитаник (име и презиме)/ Subject (name and surname)	Податоци/ Data
_____	
Пол/ gender	
Возраст/ age	
период на ремисија > 6 месеци*/ Period of remission $\geq$ 6 months*	
траење на болеста */ disease duration*	
Ангиедема */ angioedema*	
Дермографизам */ dermatographism	
Предходни терапии за ХСУ */ previous therapy for CSU*	
Тековни терапии за ХСУ */ ongoing therapy for CSU*	
лична историја за атопија/ personal history of atopy:	
- алергиски ринитис/ allergic rhinitis	
- атописки дерматит/ atopic dermatitis	
- астма/ asthma	
фамилијарна историја за атопија/ Familial history of atopy	
- алергиски ринитис/ allergic rhinitis	
- атописки дерматит/ atopic dermatitis	
- астма/ asthma	
лична историја за автоимуна болест /Personal history of concomitant autoimmune disease	
- тиреоидитис/ thyroiditis	
- витилиго/ vitiligo	
- друга автоимуна болест (да се наведе која)/ other autoimmune disease	

фамилијарна историја за автоимуност/ Familial history of concomitant autoimmune disease	
- тиреоидитис/ thyroiditis	
- витилиго/ vitiligo	
- друга автоимуна болест (да се наведе која)/ other autoimmune disease	
Останати (минати) болести/ Other non-autoimmune diseases	
Терапија за други болести/ Therapy for other non-autoimmune diseases	

## Прилог 2

Табела 60. *Weekly Urticaria Activity Score (UAS7)* (наменета за пациентите со ХСУ)

Table 60. *Weekly Urticaria Activity Score (UAS7)* (CSU patients)

Резултат од активноста на болеста / Assessment of disease activity in CSU patients			
Бодување/ Score	Уртики/ wheals	Бодување/ score	Јадеж/ Itch
<b>0</b>	Не постојат/ None	0	Не се појавил/ None
<b>1</b>	Слабо изразени (< 20/ за 24 часа)/ Mild (<20/24 hours)	1	Слабо изразен (присутен, но не оптоварува)/ Mild (present but not disturbing)
<b>2</b>	Средно изразени (20-50/ за 24 часа)/ Moderate (20-50/24 hours)	2	Средно изразен (оптоварува, но не пречи на секојдневните активности и сонот)/ Moderate (disturbing but not interferes with daily activities or sleep)
<b>3</b>	Интензивни (над 50/ за 24 часа)/ Severe (>50/24 hours)	3	Интензивен (силен јадеж, пречи на секојдневните активности и/или сонот)/ Severe (severe itching, interferes with daily activities or sleep)
Дневниот резултат/ daily score Да се повтори бодувањето во тек на 7 дена/ repeat for 7 days			

### Прилог 3

#### Листа на кратенки:

ХСУ- хронична спонтана уртикарија  
CSU- Chronic spontaneous urticaria  
КГ- контролна група  
ASST- автологен скин серум тест  
(UAS7) - Weekly Urticaria Activity Score  
RA- реуматоиден артрит  
ХТА- хипертензија  
DM-2 - дијабетес мелитус тип 2  
Anti-TPO - антитела против тиропероксидаза  
ANA- антинуклеарни антитела  
RF- реума фактор  
CRP- C-реактивен протеин  
C3, C4- компонентите на комплементот  
Vitamin D - Витамин D  
IgE - Имуноглобулин E  
Б- број  
n- number  
ASA- Aspirin/ Аспирин  
NSAID/ НСАИЛ - нестероидни антиинфламаторни лекови  
Leukocytes - леукоцити  
Neutrophils - неутрофили  
Lymphocytes- лимфоцити  
Monocytes - моноцити  
Eosinophils- еозинофили  
Basophils- базофили  
Platelets- тромбоцити  
Mean platelet volume/ MPV- среден волумен на тромбоцитите

## 9. Користена литература

1. Nosbaum A, Augéy F, Nicolas JF, Bérard F. Physiopathologie de l'urticaire [Pathophysiology of urticaria]. *Ann Dermatol Venereol*. 2014;141 Suppl 3:S559- S564. doi:10.1016/S0151- 9638(14)70158-9
2. Schaefer P. Acute and Chronic Urticaria: Evaluation and Treatment. *Am Fam Physician*. 2017;95(11):717-724.
3. Stone SP. Urticaria. *J Fam Pract*. 1975;2(6):455-458.
4. Dabija D, Tadi P. Chronic Urticaria. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; August 10, 2020.
5. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, Bernstein JA, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Buense Bedrikow R, Canonica GW, Church MK, Craig T, Danilycheva IV, Dressler C, Ensina LF, Giménez-Arnau A, Godse K, Gonçalo M, Grattan C, Hebert J, Hide M, Kaplan A, Kapp A, Katelaris CH, Kocatürk E, Kulthanan K, Larenas-Linnemann D, Leslie TA, Magerl M, Mathelier-Fusade P, Meshkova RY, Metz M, Nast A, Nettis E, Oude-Elberink H, Rosumeck S, Saini SS, Sánchez-Borges M, Schmid-Grendelmeier P, Staubach P, Sussman G, Toubi E, Vena GA, Vestergaard C, Wedi B, Werner RN, Zhao Z, Maurer M; Endorsed by the following societies: AAAAI, AAD, AAIITO, ACAAI, AEDV, APAAACI, ASBAI, ASCIA, BAD, BSACI, CDA, CMICA, CSACI, DDG, DDS, DGAKI, DSA, DST, EAACI, EIAS, EDF, EMBRN, ESCD, GA<sup>2</sup>LEN, IAACI, IADVL, JDA, NVvA, MSAI, ÖGDV, PSA, RAACI, SBD, SFD, SGAI, SGDV, SIAAIC, SIDeMaST, SPDV, TSD, UNBB, UNEV and WAO. The EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018 Jul;73(7):1393-1414. doi: 10.1111/all.13397. PMID: 29336054.
6. Lapi F, Cassano N, Pegoraro V, Cataldo N, Heiman F, Cricelli I, Levi M, Colombo D, Zagni E, Cricelli C, Vena GA. Epidemiology of chronic spontaneous urticaria: results from a nationwide, population-based study in Italy. *Br J Dermatol*. 2016 May;174(5):996-1004. doi: 10.1111/bjd.14470. Epub 2016 Mar 15. PMID: 26872037.
7. Kaplan AP. Chronic urticaria: pathogenesis and treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Sep;114(3):465-74; quiz 475. doi: 10.1016/j.jaci.2004.02.049. PMID: 15356542.



8. Doong JC, Chichester K, Oliver ET, Schwartz LB, Saini SS. Chronic Idiopathic Urticaria: Systemic Complaints and Their Relationship with Disease and Immune Measures. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017 Sep-Oct;5(5):1314-1318. doi: 10.1016/j.jaip.2016.11.037. Epub 2017 Mar 14. PMID: 28302451; PMCID: PMC6377705.
9. Rosman Y, Hershko AY, Meir-Shafir K, Kedem R, Lachover-Roth I, Mekori YA, Confino-Cohen R. Characterization of chronic urticaria and associated conditions in a large population of adolescents. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Jul;81(1):129-135. doi: 10.1016/j.jaad.2019.02.034. Epub 2019 Feb 21. PMID: 30797847.
10. Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, Leshno M, Kimhi O, Goldberg A. Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 May;129(5):1307-13. doi: 10.1016/j.jaci.2012.01.043. Epub 2012 Feb 14. PMID: 22336078.
11. Leznoff A, Josse RG, Denburg J, Dolovich J. Association of chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity. *Arch Dermatol*. 1983 Aug;119(8):636-40. PMID: 6870316.
12. Dreskin SC, Andrews KY. The thyroid and urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005 Oct;5(5):408-12. doi: 10.1097/01.all.0000182546.83465.5a. PMID: 16131915.
13. Grattan C. Autoimmune chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Mar;141(3):1165-1166. doi: 10.1016/j.jaci.2017.09.014. Epub 2017 Nov 6. PMID: 29102068.
14. deShazo RD, Kemp SF. Allergic reactions to drugs and biologic agents. *JAMA*. 1997 Dec 10;278(22):1895-906. PMID: 9396651.
15. Namazy JA, Simon RA. Sensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002 Dec;89(6):542-50; quiz 550, 605. doi: 10.1016/S1081-1206(10)62099-6. PMID: 12487218.
16. Kulthanan K, Jiamton S, Thumpimukvatana N, Pinkaew S. Chronic idiopathic urticaria: prevalence and clinical course. *J Dermatol*. 2007 May;34(5):294-301. doi: 10.1111/j.1346-8138.2007.00276.x. PMID: 17408437.
17. Grattan CE. Aspirin sensitivity and urticaria. *Clin Exp Dermatol*. 2003 Mar;28(2):123-7. doi: 10.1046/j.1365-2230.2003.01228.x. PMID: 12653694.

18. Hunkin V, Chung MC. Chronic idiopathic urticaria, psychological co-morbidity and posttraumatic stress: the impact of alexithymia and repression. *Psychiatr Q.* 2012 Dec;83(4):431-47. doi: 10.1007/s11126-012-9213-7. PMID: 22362490.
19. Staubach P, Dechene M, Metz M, Magerl M, Siebenhaar F, Weller K, Zezula P, Eckhardt-Henn A, Maurer M. High prevalence of mental disorders and emotional distress in patients with chronic spontaneous urticaria. *Acta Derm Venereol.* 2011 Sep;91(5):557-61. doi: 10.2340/00015555-1109. PMID: 21597672.
20. Kozel MM, Bossuyt PM, Mekkes JR, Bos JD. Laboratory tests and identified diagnoses in patients with physical and chronic urticaria and angioedema: A systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2003 Mar;48(3):409-16. doi: 10.1067/mjd.2003.142. PMID: 12637921.
21. Beltrani VS. Urticaria: reassessed. *Allergy Asthma Proc.* 2004 May-Jun;25(3):143-9. PMID: 15317316.
22. Batista M, Calado R, Gil F, Cardoso JC, Tellechea O, Gonçalo M. Histopathology of chronic spontaneous urticaria with occasional bruising lesions is not significantly different from urticaria with typical wheals. *J Cutan Pathol.* 2021 Aug;48(8):1020-1026. doi: 10.1111/cup.13985. Epub 2021 Mar 15. PMID: 33595130.
23. Konstantinou GN, Asero R, Ferrer M, Knol EF, Maurer M, Raap U, Schmid-Grendelmeier P, Skov PS, Grattan CE. EAACI taskforce position paper: evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria. *Allergy.* 2013 Jan;68(1):27-36. doi: 10.1111/all.12056. Epub 2012 Nov 15. PMID: 23157716.
24. Grattan CE, Wallington TB, Warin RP, Kennedy CT, Bradfield JW. A serological mediator in chronic idiopathic urticaria--a clinical, immunological and histological evaluation. *Br J Dermatol.* 1986 May;114(5):583-90. doi: 10.1111/j.1365-2133.1986.tb04065.x. PMID: 3718848.
25. Sabroe RA, Grattan CE, Francis DM, Barr RM, Kobza Black A, Greaves MW. The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol.* 1999 Mar;140(3):446-52. doi: 10.1046/j.1365-2133.1999.02707.x. PMID: 10233264.

26. Taskapan O, Kutlu A, Karabudak O. Evaluation of autologous serum skin test results in patients with chronic idiopathic urticaria, allergic/non-allergic asthma or rhinitis and healthy people. *Clin Exp Dermatol*. 2008 Nov;33(6):754-8. doi: 10.1111/j.1365-2230.2008.02819.x. PMID: 18954415.
27. Fagiolo U, Kricek F, Ruf C, Peserico A, Amadori A, Cancian M. Effects of complement inactivation and IgG depletion on skin reactivity to autologous serum in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2000 Sep;106(3):567-72. doi: 10.1067/mai.2000.108913. PMID: 10984379.
28. Gruber BL, Baeza ML, Marchese MJ, Agnello V, Kaplan AP. Prevalence and functional role of anti-IgE autoantibodies in urticarial syndromes. *J Invest Dermatol*. 1988 Feb;90(2):213-7. doi: 10.1111/1523-1747.ep12462239. PMID: 2448392.
29. Eckman JA, Hamilton RG, Saini SS. Independent evaluation of a commercial test for "autoimmune" urticaria in normal and chronic urticaria subjects. *J Invest Dermatol*. 2009 Jun;129(6):1584-6. doi: 10.1038/jid.2008.416. Epub 2009 Jan 8. PMID: 19131947.
30. Fiebiger E, Hammerschmid F, Stingl G, Maurer D. Anti-FcepsilonRIalpha autoantibodies in autoimmune-mediated disorders. Identification of a structure-function relationship. *J Clin Invest*. 1998 Jan 1;101(1):243-51. doi: 10.1172/JCI511. PMID: 9421487; PMCID: PMC508561.
31. Bossi F, Frossi B, Radillo O, Cugno M, Tedeschi A, Riboldi P, Asero R, Tedesco F, Pucillo C. Mast cells are critically involved in serum-mediated vascular leakage in chronic urticaria beyond high-affinity IgE receptor stimulation. *Allergy*. 2011 Dec;66(12):1538-45. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02704.x. Epub 2011 Sep 12. PMID: 21906078.
32. Asero R, Tedeschi A, Riboldi P, Cugno M. Plasma of patients with chronic urticaria shows signs of thrombin generation, and its intradermal injection causes wheal-and-flare reactions much more frequently than autologous serum. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 May;117(5):1113-7. doi: 10.1016/j.jaci.2005.12.1343. Epub 2006 Feb 14. PMID: 16675340.
33. Kikuchi Y, Kaplan AP. A role for C5a in augmenting IgG-dependent histamine release from basophils in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2002 Jan;109(1):114-8. doi: 10.1067/mai.2002.120954. PMID: 11799375.

34. Kolkhir P, André F, Church MK, Maurer M, Metz M. Potential blood biomarkers in chronic spontaneous urticaria. *Clin Exp Allergy*. 2017 Jan;47(1):19-36. doi: 10.1111/cea.12870. PMID: 27926978
35. Jacques P, Lavoie A, Bédard PM, Brunet C, Hébert J. Chronic idiopathic urticaria: profiles of skin mast cell histamine release during active disease and remission. *J Allergy Clin Immunol*. 1992 Jun;89(6):1139-43. doi: 10.1016/0091-6749(92)90297-f. PMID: 1376735.
36. McNeil BD, Pundir P, Meeker S, Han L, Undem BJ, Kulka M, Dong X. Identification of a mast-cell-specific receptor crucial for pseudo-allergic drug reactions. *Nature*. 2015 Mar 12;519(7542):237-41. doi: 10.1038/nature14022. Epub 2014 Dec 17. PMID: 25517090; PMCID: PMC4359082.
37. Fujisawa D, Kashiwakura J, Kita H, Kikukawa Y, Fujitani Y, Sasaki-Sakamoto T, Kuroda K, Nunomura S, Hayama K, Terui T, Ra C, Okayama Y. Expression of Mas-related gene X2 on mast cells is upregulated in the skin of patients with severe chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Sep;134(3):622-633.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2014.05.004. Epub 2014 Jun 19. PMID: 24954276.
38. Vonakis BM, Vasagar K, Gibbons SP Jr, Gober L, Sterba PM, Chang H, Saini SS. Basophil FcεRI histamine release parallels expression of Src-homology 2-containing inositol phosphatases in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Feb;119(2):441-8. doi: 10.1016/j.jaci.2006.09.035. Epub 2006 Nov 27. PMID: 17125820.
39. Ventura MT, Napolitano S, Menga R, Cecere R, Asero R. Anisakis simplex hypersensitivity is associated with chronic urticaria in endemic areas. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013;160(3):297-300. doi: 10.1159/000339869. Epub 2012 Oct 18. PMID: 23095317.
40. Liutu M, Kalimo K, Uksila J, Kalimo H. Etiologic aspects of chronic urticaria. *Int J Dermatol*. 1998 Jul;37(7):515-9. doi: 10.1046/j.1365-4362.1998.00328.x. PMID: 9679692.
41. Chung BY, Cho YS, Kim HO, Park CW. Food Allergy in Korean Patients with Chronic Urticaria. *Ann Dermatol*. 2016 Oct;28(5):562-568. doi: 10.5021/ad.2016.28.5.562. Epub 2016 Sep 30. PMID: 27746634; PMCID: PMC5064184.
42. Metry AM, Al Salmi I, Al Balushi F, Yousef MA, Al Ismaili F, Hola A, Hannawi S. Systemic Lupus Erythematosus: Symptoms and Signs at Initial

- Presentations. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*. 2019;18(2):142-150. doi: 10.2174/1871523018666181128161828. PMID: 30488801.
43. Cohen SJ, Pittelkow MR, Su WP. Cutaneous manifestations of cryoglobulinemia: clinical and histopathologic study of seventy-two patients. *J Am Acad Dermatol*. 1991 Jul;25(1 Pt 1):21-7. doi: 10.1016/0190-9622(91)70168-2. PMID: 1880249.
44. Lipsker D. The Schnitzler syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2010 Dec 8;5:38. doi: 10.1186/1750-1172-5-38. PMID: 21143856; PMCID: PMC3018454.
45. Ferreira S, Fernandes I, Cabral R, Machado S, Lima M, Selores M. Manifestações Cutâneas nas Mastocitoses: Atualização [Cutaneous Manifestations in Mastocytosis: Update]. *Acta Med Port*. 2020 Apr 1;33(4):275-281. Portuguese. doi: 10.20344/amp.12189. Epub 2020 Apr 1. PMID: 32238242.
46. Brzoza Z, Kasperska-Zajac A, Oleś E, Rogala B. Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy. *J Midwifery Womens Health*. 2007 Jan-Feb;52(1):44-8. doi: 10.1016/j.jmwh.2006.09.007. PMID: 17207750.
47. Curtis C, Ogbogu P. Hypereosinophilic Syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016 Apr;50(2):240-51. doi: 10.1007/s12016-015-8506-7. PMID: 26475367.
48. Giat E, Lidar M. Cryopyrin-associated periodic syndrome. *Isr Med Assoc J*. 2014 Oct;16(10):659-61. PMID: 25438464.
49. Maurer M, Abuzakouk M, Bérard F, Canonica W, Oude Elberink H, Giménez-Arnau A, Grattan C, Hollis K, Knulst A, Lacour JP, Lynde C, Marsland A, McBride D, Nakonechna A, Ortiz de Frutos J, Proctor C, Sussman G, Sweeney C, Tian H, Weller K, Wolin D, Balp MM. The burden of chronic spontaneous urticaria is substantial: Real-world evidence from ASSURE-CSU. *Allergy*. 2017 Dec;72(12):2005-2016. doi: 10.1111/all.13209. Epub 2017 Jul 10. PMID: 28543019; PMCID: PMC5724512.
50. Powell RJ, Du Toit GL, Siddique N, Leech SC, Dixon TA, Clark AT, Mirakian R, Walker SM, Huber PA, Nasser SM; British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI). BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema. *Clin Exp Allergy*. 2007 May;37(5):631-50. doi: 10.1111/j.1365-2222.2007.02678.x. PMID: 17456211.

51. Garg G, Thami GP. Comparative efficacy of cetirizine and levocetirizine in chronic idiopathic urticaria. *J Dermatolog Treat.* 2007;18(1):23-4. doi: 10.1080/09546630601028745. PMID: 17365263.
52. Snidvongs K, Seresirikachorn K, Khattiyawittayakun L, Chitsuthipakorn W. Sedative Effects of Levocetirizine: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *Drugs.* 2017 Feb;77(2):175-186. doi: 10.1007/s40265-016-0682-0. PMID: 28070872.
53. González-Núñez V, Bachert C, Mullol J. Rupatadine: global safety evaluation in allergic rhinitis and urticaria. *Expert Opin Drug Saf.* 2016 Oct;15(10):1439-48. doi: 10.1080/14740338.2016.1221399. Epub 2016 Aug 19. PMID: 27500993.
54. Adelsberg BR. Sedation and performance issues in the treatment of allergic conditions. *Arch Intern Med.* 1997 Mar 10;157(5):494-500. PMID: 9066452.
55. Lin RY, Curry A, Pesola GR, Knight RJ, Lee HS, Bakalchuk L, Tenenbaum C, Westfal RE. Improved outcomes in patients with acute allergic syndromes who are treated with combined H1 and H2 antagonists. *Ann Emerg Med.* 2000 Nov;36(5):462-8. doi: 10.1067/mem.2000.109445. PMID: 11054200.
56. Pollack CV Jr, Romano TJ. Outpatient management of acute urticaria: the role of prednisone. *Ann Emerg Med.* 1995 Nov;26(5):547-51. doi: 10.1016/s0196-0644(95)70002-1. PMID: 7486360.
57. Thorp WA, Goldner W, Meza J, Poole JA. Reduced vitamin D levels in adult subjects with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Aug;126(2):413; author reply 413-4. doi: 10.1016/j.jaci.2010.04.040. PMID: 20621341.
58. Cornillier H, Giraudeau B, Samimi M, Munck S, Hacard F, Jonville-Bera AP, Jegou MH, d'Acremont G, Pham BN, Chosidow O, Maruani A. Effect of Diet in Chronic Spontaneous Urticaria: A Systematic Review. *Acta Derm Venereol.* 2019 Feb 1;99(2):127-132. doi: 10.2340/00015555-3015. PMID: 30085322.
59. Greaves MW. Chronic Urticaria. *N Engl J Med.* 1995;332:1767-1772. doi: 10.1056/NEJM199506293322608
60. Maurer M, Raap U, Staubach P, et al. Antihistamine-resistant chronic spontaneous urticaria: 1-year data from the AWARE study. *Clin Exp Allergy* 2019;49:655-662.
61. EMA. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xolair#authorisation-details-section>; accessed 21.06.2020

62. World Health Organization (2009). *Stuart MC, Kouimtzi M, Hill SR (eds.). WHO Model Formulary 2008. World Health Organization. p. 221. hdl:10665/44053. ISBN 9789241547659.*
63. Kaplan AP. Treatment of chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2012 Nov;4(6):326-31. doi: 10.4168/aaair.2012.4.6.326. Epub 2012 May 14. PMID: 23115728; PMCID: PMC3479225.
64. Dixon LR. The complete blood count: physiologic basis and clinical usage. *J Perinat Neonatal Nurs.* 1997 Dec;11(3):1-18. doi: 10.1097/00005237-199712000-00003. PMID: 9451188.
65. George-Gay B, Parker K. Understanding the complete blood count with differential. *J Perianesth Nurs.* 2003 Apr;18(2):96-114; quiz 115-7. doi: 10.1053/jpan.2003.50013. PMID: 12710004.
66. Monga I, Kaur K, Dhanda S (March 2022). "Revisiting hematopoiesis: applications of the bulk and single-cell transcriptomics dissecting transcriptional heterogeneity in hematopoietic stem cells". *Briefings in Functional Genomics.* **21** (3): 159–176. doi:10.1093/bfpg/elac002. PMID 35265979.
67. Witko-Sarsat V, Rieu P, Descamps-Latscha B, Lesavre P, Halbwachs-Mecarelli L (May 2000). "Neutrophils: molecules, functions and pathophysiological aspects". *Laboratory Investigation; A Journal of Technical Methods and Pathology.* **80** (5): 617–653. doi:10.1038/labinvest.3780067. PMID 10830774. S2CID 22536645.
68. Puxeddu I, Petrelli F, Angelotti F, Croia C, Migliorini P. Biomarkers In Chronic Spontaneous Urticaria: Current Targets And Clinical Implications. *J Asthma Allergy.* 2019; 12:285-295 <https://doi.org/10.2147/JAA.S184986>
69. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice, Volume 8, Issue 1, 2020, Pages 318-325.e5, ISSN 2213-2198, <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.08.025>.
70. Augey F, Gunera-Saad N, Bensaid B, et al. Chronic spontaneous urticaria is not an allergic disease. *Eur J Dermatol.* 2011;21:349–53.[PubMed] [Google Scholar] [Ref list]

71. Vena GA, Cassano N, Marzano AV, Asero R. The Role of Platelets in Chronic Urticaria. *Int Arch Allergy Immunol.* 2016;169(2):71-9. doi: 10.1159/000444085. Epub 2016 Apr 2. PMID: 27035367.
72. Habets KL, Huizinga TW, Toes RE: Platelets and autoimmunity. *Eur J Clin Invest* 2013;43:746-757.
73. Martin JF, Trowbridge EA, Salmon G, Plumb J: The biological significance of platelet volume: its relationship to bleeding time, thromboxane B2 production and megakaryocyte nuclear DNA concentration. *Thromb Res* 1983;32:443-460.
74. Chandrashekar L, Rajappa M, Sundar I, Munisamy M, Ananthanarayanan PH, Thappa DM, Toi PC: Platelet activation in chronic urticaria and its correlation with disease severity. *Platelets* 2014;25:162-165.
75. Alberts, B., et al. (1983). *Molecular Biology of the Cell*. Garland Publishing, Inc., New York, NY.
76. Harlow, E. and Lane, D. (1988). *Antibodies: A Laboratory Manual*. Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY.
77. Arnold, J.N.; Radcliffe, C.M.; Wormald, M.R.; Royle, L.; Harvey, D.J.; Crispin, M.; Dwek, R.A.; Sim, R.B.; Rudd, P.M. The glycosylation of human serum IgD and IgE and the accessibility of identified oligomannose structures for interaction with mannan-binding lectin. *J. Immunol.* **2004**, *173*, 6831–6840.
78. Plomp, R.; Hensbergen, P.J.; Rombouts, Y.; Zauner, G.; Dragan, I.; Koeleman, C.A.; Deelder, A.M.; Wuhrer, M. Site-specific N-glycosylation analysis of human immunoglobulin E. *J. Proteome Res.* **2014**, *13*, 536–546.
79. Shade, K.T.; Platzer, B.; Washburn, N.; Mani, V.; Bartsch, Y.C.; Conroy, M.; Pagan, J.D.; Bosques, C.; Mempel, T.R.; Fiebiger, E.; et al. A single glycan on IgE is indispensable for initiation of anaphylaxis. *J. Exp. Med.* **2015**, *212*, 457–467.
80. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:489.
81. Mahler M, Ngo JT, Schulte-Pelkum J, Luettich T, Fritzler MJ. Limited reliability of the indirect immunofluorescence technique for the detection of anti-Rib-P antibodies. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(6):R131. doi: 10.1186/ar2548. Epub



- 2008 Nov 11. Erratum in: *Arthritis Res Ther.* 2009;11(1):402. PMID: 19000323; PMCID: PMC2656233.
82. Sutton B, Corper A, Bonagura V, Taussig M. The structure and origin of rheumatoid factors. *Immunol Today.* 2000 Apr;21(4):177-83. doi: 10.1016/s0167-5699(00)01589-9. PMID: 10740238.
83. Nehring SM, Goyal A, Patel BC. C Reactive Protein. 2022 Jul 18. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 28722873.
84. Kolkhir P, Altrichter S, Hawro T, Maurer M. C-reactive protein is linked to disease activity, impact, and response to treatment in patients with chronic spontaneous urticaria. *Allergy.* 2018 Apr;73(4):940-948. doi: 10.1111/all.13352. Epub 2017 Dec 7. PMID: 29130488.
85. Blom AM, Hallström T, Riesbeck K (2009) Complement evasion strategies of pathogens-acquisition of inhibitors and beyond. *Mol Immunol* 46(14):2808–2817
86. Bottazzi B, Doni A, Garlanda C, Mantovani A (2010) An integrated view of humoral innate immunity: pentraxins as a paradigm. *Annu Rev Immunol* 28:157–183
87. Berrens, L , Jankowski, E , Jankowski-Berntsen, I . Complement component profiles in urticaria, dermatitis herpetiformis, and alopecia areata. *Br J Dermatol.*
88. Johnson ED, Schell JC, Rodgers GM. The D-dimer assay. *Am J Hematol.* 2019 Jul;94(7):833-839. doi: 10.1002/ajh.25482. Epub 2019 Apr 19. PMID: 30945756.
89. Criado PR, Antinori LC, Maruta CW, Reis VM. Evaluation of D-dimer serum levels among patients with chronic urticaria, psoriasis and urticarial vasculitis. *An Bras Dermatol.* 2013;88(3):355-360. doi:10.1590/abd1806-4841.20131532
90. Sizar O, Khare S, Goyal A, Givler A. Vitamin D Deficiency. 2022 Jul 18. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 30335299.
91. Boonpiyathad T, Pradubpongsa P, Sangasapaviriya A. Vitamin d supplements improve urticaria symptoms and quality of life in chronic spontaneous urticaria

- patients: a prospective case-control study. *Dermatoendocrinol.* 2014;6(1):e29727. Published 2014 Jul 16. doi:10.4161/derm.29727.
92. Tuchinda P, Kulthanan K, Chularojanamontri L, Arunkajohnsak S, Sriussadaporn S. Relationship between vitamin D and chronic spontaneous urticaria: a systematic review. *Clin Transl Allergy.* 2018;8:51. Published 2018 Dec 4. doi:10.1186/s13601-018-0234-7.
  93. de Montjoye L, Darrigade AS, Giménez-Arnau A, Herman A, Dumoutier L, Baeck M. Correlations between disease activity, autoimmunity and biological parameters in patients with chronic spontaneous urticaria. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2021 Mar;53(2):55-66. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.132. Epub 2021 Mar 1. PMID: 31965967.
  94. Schoepke N, Asero R, Ellrich A, *et al.* Biomarkers and clinical characteristics of autoimmune chronic spontaneous urticaria: Results of the PURIST Study. *Allergy* 2019.
  95. Kumutnart Chanprapaph, Wimolsiri Iamsurang, Penpun Wattanakrai, Vasanop Vachiramon, "Thyroid Autoimmunity and Autoimmunity in Chronic Spontaneous Urticaria Linked to Disease Severity, Therapeutic Response, and Time to Remission in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria", *BioMed Research International*, vol. 2018, Article ID 9856843, 13 pages, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/9856843>
  96. R. K. Viswanathan, M. J. Biagtan, and S. K. Mathur, "The role of autoimmune testing in chronic idiopathic urticaria," *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, vol. 108, no. 5, pp. 337–341, 2012.
  97. Sun L. Erxun K. Li J. Yang J. Han C. Correlations between anti-mast cell autoantibodies and chronic idiopathic urticaria. *Ann Dermatol.* 2014; 26: 145-149
  98. Sabroe R.A. Grattan C.E. Francis D.M. Barr R.M. Kobza Black A. Greaves M.W. The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. *BrJ Dermatol.* 1999; 140: 446-452
  99. Grattan C.E. Boon A.P. Eady R.A. Winkelmann R.K. The pathology of the autologous serum skin test response in chronic urticaria resembles IgE-mediated late-phase reactions. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 1990; 93: 198-204

100. Altrichter S, Peter H.J, Pisarevskaja D, Metz M, Martus P, Maurer M. IgE mediated autoallergy against thyroid peroxidase—a novel pathomechanism of chronic spontaneous urticaria?. *PLoS One*. 2011; 6: e14794
101. Kolkhir P, Muñoz M, Asero R, Ferrer M, Kocatürk E, Metz M, Xiang YK, Maurer M. Autoimmune chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2022 Jun;149(6):1819-1831. doi: 10.1016/j.jaci.2022.04.010. PMID: 35667749.
102. Boonpiyathad T, Pradubpongsa P, Sangasapaviriya A. Vitamin d supplements improve urticaria symptoms and quality of life in chronic spontaneous urticaria patients: a prospective case-control study. *Dermatoendocrinol*. 2014;6(1):e29727. Published 2014 Jul 16. doi:10.4161/derm.29727
103. Kasperska-Zajac A, Grzanka A, Machura E, Misiolek M, Mazur B, Jochem J. Increased serum complement C3 and C4 concentrations and their relation to severity of chronic spontaneous urticaria and CRP concentration. *J Inflamm (Lond)*. 2013;10(1):22. Published 2013 May 24. doi:10.1186/1476-9255-10-22
104. Çildağ S, Sargin G, Şentürk T. Clinical and laboratory characteristics of chronic spontaneous urticaria with connective tissue diseases: A cross-sectional study. *Arch Rheumatol* 2022;37(2):205-211.
105. Heng-Wei Chang, Hui-Man Cheng, Hung-Rong Yen, Chung Y. Hsu, Yu-Chen Lee, Jen-Huai Chiang, Mao-Feng Sun, Association between chronic idiopathic urticaria and hypertension: A population-based retrospective cohort study, *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, Volume 116, Issue 6, 2016, Pages 554-558, ISSN 1081-1206,
106. Nebiolo F, Bergia R, Bommarito L, Bugiani M, Heffler E, Carosso A, Castiglioni G, Guida G, Badiu I, Pizzimenti S, Mietta S, Ferrero N, Rolla G. Effect of arterial hypertension on chronic urticaria duration. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009 Nov;103(5):407-10. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60360-2. PMID: 19927539.
107. Ye Y-M, Jin H-J, Hwang E-K et al. Co-existence of chronic urticaria and metabolic syndrome: Clinical implications. *Acta Derm Venereol*. 2012; 93(2):156-60.

108. Sánchez J, Sánchez A, Cardona R. Prevalence of Drugs as Triggers of Exacerbations in Chronic Urticaria. *Investig Allergol Clin Immunol* 2019; Vol. 29(2): 112-117 doi: 10.18176/jiaci.0287
109. Ye YM, Park JW, Kim SH, et al. Prognostic Factors for Chronic Spontaneous Urticaria: A 6-Month Prospective Observational Study. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2016;8(2):115-123. doi:10.4168/aair.2016.8.2.115
110. Muntean IA, Pinteia I, Bocsan IC, Dobrican CT, Deleanu D. COVID-19 Disease Leading to Chronic Spontaneous Urticaria Exacerbation: A Romanian Retrospective Study. *Healthcare (Basel)*. 2021 Sep 1;9(9):1144. doi: 10.3390/healthcare9091144. PMID: 34574918; PMCID: PMC8470475.
111. Azkur A.K., Akdis M., Azkur D., Sokolowska M., van de Veen W., Bruggen M.C. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy*. 2020;75:1564–1581. doi: 10.1111/all.14364